

# ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DA LEVOTIROXINA SÓDICA: UMA BREVE REVISÃO

## PHARMACOLOGICAL ASPECTS OF LEVOTIROXIN SODIUM: A BRIEF REVIEW

ALINE DE ASSIS GERONIMO<sup>1\*</sup>, RAFAEL BINOW SCHMIDT<sup>1</sup>, JEFERSON DE OLIVEIRA SALVI<sup>2</sup>

1. Acadêmicos do curso de Farmácia do Centro Universitário Luterano de Ji-Paraná (CEULJI/ULBRA); 2. Professor Mestre, docente da disciplina de Farmacologia do CEULJI/ULBRA.

\* Rua Theobroma, 1766, Novo Horizonte, Urupá, Rondonia, Brasil. CEP: 76929-000. [alineassisgf@gmail.com.br](mailto:alineassisgf@gmail.com.br)

Recebido em 28/05/2018. Aceito para publicação em 18/06/2018

### RESUMO

O hipotireoidismo é uma das doenças endócrinas mais comuns, seu tratamento se dá por meio de reposição hormonal e o principal fármaco utilizado é a levotiroxina Sódica, e o objetivo do presente estudo foi discutir os seus aspectos farmacológicos, considerando o levantamento de informações atualizadas para orientar profissionais sobre os cuidados durante o processo de dispensação, para orientar o correto seguimento farmacoterapêutico. A levotiroxina é indicada em dose diária única, devendo ser ingerida pelo menos uma hora antes do café da manhã e quando altas doses não estabilizam os níveis ideais de TSH, deve ser avaliada a interferência de outras drogas ou a presença de síndromes de má absorção ocasionadas por diferentes condições fisiológicas. Conclui-se que a efetividade do tratamento e do controle dos sintomas a ele relacionados são possíveis respeitando-se as peculiaridades inerentes ao fármaco, desta forma, para garantir o sucesso terapêutico do paciente é necessário que este seja muito bem orientado quanto ao uso correto e as possíveis inconsistências.

**PALAVRAS-CHAVE:** Hipotireoidismo, Tri-iodotironina, Tetraiodotironina, T3 e T4, Interação com Levotiroxina.

### ABSTRACT

The hypothyroidism is one of the most common endocrine diseases, its treatment is given by hormone replacement, and the main drug used for is levothyroxine sodium. The purpose of this study is to discuss the pharmacological aspects of levothyroxine, considering the updated collection of information to guide professionals on the care during the dispensing process, and to advise the correct pharmacotherapeutic follow-up. The levothyroxine is indicated in a single daily dose and must be ingested at least one hour before breakfast, when high doses don't stabilize TSH ideal levels, has to evaluate the interference of other drugs or the presence of bad absorption's syndromes, caused by different physiological conditions. It is concluded that the treatment effectiveness and the symptoms control related to the hypothyroidism are possible, attending the peculiarities inherent to the drug, thus, to ensure the patient's therapeutic success is necessary that he is very well advised on the correct use and the possible inconsistencies.

**KEYWORDS:** Hypothyroidism, Triiodothyronine, Tetraiodothyronine, T3 and T4, Interaction with Levothyroxine.

### 1. INTRODUÇÃO

Ao publicar sua monografia sobre as glândulas do corpo em 1656, o autor Thomas Wharton, foi creditado como precursor ao empregar o nome *glandulae thyroideae* para a então glândula tireoide<sup>1</sup>. Trata-se de um órgão endócrino extremamente vascularizado que se destaca das demais glândulas pela capacidade de estocar uma variedade de hormônios: a Tri-iodotironina (T3) e a Tiroxina (T4) ou Tetraiodotironina<sup>2</sup>.

O termo hormônio, é derivado do grego *hormon*, que significa excitar ou colocar em movimento. Refere-se aos mensageiros químicos que circulam nos líquidos corporais e são capazes de produzir efeitos específicos sobre células distantes de seus pontos de origem. Nesse caso, o mecanismo de regulação hormonal ocorre por meio do *Feedback* negativo através do eixo hipotálamo-hipófise<sup>3</sup>.

Independentemente do sistema envolvido, uma regulação hormonal pode ser alterada em estados patológicos quando determinado hormônio é produzido em demasia, em quantidades deficientes e quando seus mecanismos de sinalização estão comprometidos<sup>4</sup>.

O hipotireoidismo pode ser compreendido como uma síndrome clínica resultante da produção ou ação insuficiente dos hormônios tireoidianos (HTs), induzindo a lentificação generalizada dos processos metabólicos, desse modo, há uma interferência no processo de reparação tecidual em diversos órgãos e tecidos, uma vez que, esses hormônios atuam diretamente no metabolismo celular regulando processos de geração de energia e de síntese proteica<sup>5</sup>. É uma das doenças endócrinas mais comuns, sendo estimada uma prevalência em torno de 7% em todo o mundo, sendo observada a maior predominância em mulheres e em idosos<sup>6</sup>.

Devido à variabilidade das funções biológicas que exercem, alterações nas concentrações de T3 e T4, resultam em diferentes sinais e sintomas que vão desde sensação de frio, fraqueza, déficit de memória, cognição e concentração, bem como, a secura de pele e cabelos, fala lenta, hiporreflexia e constipação<sup>6</sup>. Dessa forma, existem distintos cenários clínicos, amplos e complexos, que estão associados desde ao paciente criticamente doente e letárgico até a mulher dislipidêmica na pós-

menopausa<sup>7</sup>.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), descreve que a interação medicamentosa (IM) resulta da administração de um medicamento com uma outra substância e a sua resposta farmacológica é alterada. As IMs podem ocorrer: 1) entre princípios ativos, 2) princípio ativo e alimentos, 3) princípio ativo e exames laboratoriais e 4) princípio ativo e substâncias químicas<sup>8</sup>.

O presente estudo objetivou discutir os aspectos farmacológicos relacionados à levotiroxina sódica, considerando o levantamento de informações atualizadas para orientar sobre os cuidados durante o processo de dispensação e para o correto seguimento farmacoterapêutico.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Foram utilizados artigos científicos, monografias, dissertações e teses, disponíveis online nos principais bancos de periódicos e de universidades. Para tanto, foram considerados recentes os trabalhos publicados preferencialmente nos últimos cinco anos, salvo citações clássicas cujos os conceitos complementam a discussão.

A estratégia de busca e seleção das informações ocorreu por meio da combinação das palavras-chave, nos idiomas espanhol, inglês e português, conforme apresentado na tabela 1.

**Tabela 1.** distribuição do número de trabalhos encontrados por banco de periódico online.

Termos	SciELO	Pubmed	Sci-D	Dedalus
Hipotireoidismo + Tratamento	90	19.959	50.882	69
Levotiroxina	6	56.974	6.088	2
Hormônios tireoidianos	11	75.671	134.583	337
Tireoide	550	197.938	263.096	1.054

**Legenda:** SciELO= Scientific Electronic Library Online; Pubmed= National Library of Medicine; Sci-D = Science-Direct; Dedalus=Banco de Dados Bibliográficos da USP. **Fonte:** Os autores.

Após a análise dos títulos e leitura dos resumos, como critério de inclusão fora considerada a relevância da temática abordada para definição dos termos, bem como, os achados clínicos que apresentaram os aspectos farmacológicos das drogas supracitadas, o que totalizou uma amostra de 44 trabalhos.

## 3. DESENVOLVIMENTO

Após o diagnóstico de hipotireoidismo, o tratamento é iniciado através da reposição hormonal para o reestabelecimento da homeostase. O principal fármaco disponível é a levotiroxina sódica (L-T4), o isômero sintético L da tiroxina, que desde 1960 é indicado e utilizado junto como estratégia terapêutica<sup>9</sup>.

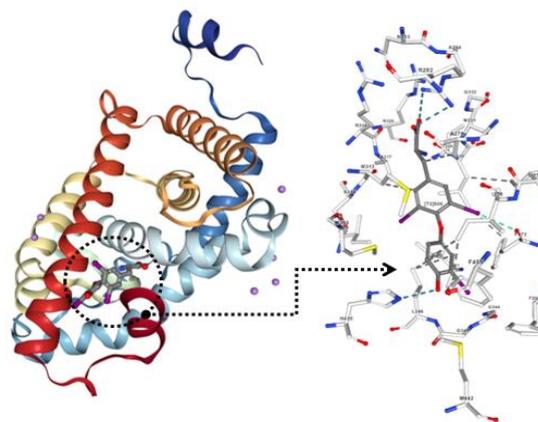
A administração da L-T4 requer cuidados especiais

devido à sua capacidade de interagir com outras substâncias, principalmente as presentes em alimentos. Por isso, a administração deve ser realizada em jejum de pelo menos uma hora, considerando o período anterior ao café da manhã. Recomenda-se, ainda, caso o paciente faça uso concomitante de outros princípios ativos e/ou vitaminas, que estes sejam ingeridos respeitando-se o intervalo de pelo menos quatro horas após a ingestão da L-T4<sup>10</sup>.

Ressalta-se que o hipotireoidismo não tratado pode estar associado a várias complicações, principalmente em gestantes, dessa forma, se considera que a adesão ao tratamento é crucial para a manutenção da saúde reprodutiva do feto. Nesse caso, as diretrizes clínicas recomendam o acompanhamento mensal dos níveis de TSH, pois as doses de L-T4 podem necessitar de ajustes logo na primeira metade da gravidez<sup>11</sup>.

A levotiroxina atua da mesma forma que a tiroxina endógena que é convertida no fígado e nos rins em T3, o seu metabólito ativo<sup>4</sup>. Os hormônios aumentam sua solubilidade ao se complexar com a globulina de ligação à tiroxina (TBG) e à transtirretina<sup>12</sup>.

Na figura 1 se apresenta a molécula da levotiroxina, cujo nome químico é 3,5,3',5'-tetraiodo-L-tironina, complexada ao receptor nuclear hormonal. Estudo da relação estrutura atividade revela a existência de duas isoformas de receptores nucleares, alfa e beta, capazes de interagirem farmacodinamicamente com pelo menos sete ligantes diferentes, caracterizando bolsas de interações e revelando distintos pontos farmacofóricos<sup>13</sup>.



**Figura 1.** (A) Representação tridimensional da molécula da levotiroxina sódica complexada ao seu receptor nuclear. (B) Detalhe do complexo formado com o ligante [T3]500:X que contém resíduos de alanina, arginina, histidina, leucina, metionina e tirosina **Fonte:** Adaptado de NGL View: Rose et al., 2016<sup>14</sup>.

As formulações orais de L-T4 comercialmente disponíveis são: comprimidos, cápsulas de gelatina mole e solução oral, essas últimas, representam as novas apresentações orais. A partir de 2013 observou-se que as novas formas farmacêuticas farmacocineticamente demonstraram melhor absorção. A forma líquida, por exemplo, não sofre influência dos fatores capazes de interferirem na absorção do princípio ativo na forma de comprimidos, do mesmo modo, pacientes com secreção gástrica prejudicada obtiveram êxito no uso das capsulas

gelatinosas<sup>14</sup>. No entanto, as formas farmacêuticas líquida e a sólida não apresentam diferenças estatisticamente significativas em pacientes sem má-absorção<sup>15</sup>.

Apesar da L-T4 possuir vários nomes comerciais, é fundamental o seguimento farmacoterapêutico sempre com a mesma apresentação. Em estudo recente, Sarpatwari e colaboradores (2017)<sup>16</sup> defendem que pequenas mudanças na biodisponibilidade de fármacos com índice terapêutico estreito podem alterar o resultado clínico, dessa forma, a intercambialidade estaria ignorando os preceitos básicos de bioequivalência, estabilidade e características específicas do composto farmacêutico. O que pode aumentar o risco da perda da eficácia ou adesão ao tratamento<sup>17</sup>.

A concentração de L-T4 administrada não é fixa, devido às muitas condições individuais que podem alterar as necessidades de cada paciente, como por exemplo: idade, disfunção na absorção, alimentação, gestação e administração de outros fármacos<sup>9</sup>. Devem ser considerados má adesão, interferência por drogas ou síndromes de má absorção, quando as doses altas de L-T4 (>2 mcg/kg/dia) não estabilizarem os níveis de TSH<sup>7</sup>.

### **Transtornos gastrintestinais e absorção da levotiroxina**

A absorção intestinal da L-T4 pode ser prejudicada por diferentes condições como ressecções gástricas e intestinais ou doenças. Pacientes com infecção por *Helicobacter pylori*, gastrite atrófica ou alteração da secreção ácida gástrica, necessitam de um aumento na dosagem de L-T4. É de grande importância que esses pacientes sejam acompanhados durante o tratamento destes distúrbios para monitorar o TSH e os valores de T4 livres<sup>18,19</sup>.

O efeito biológico tem explicação na compensação que T4 produz junto à hipófise que, então, deixa de estimular a tireoide. A necessidade de sua administração exógena, na maioria dos casos, é por tempo indeterminado<sup>20</sup>.

### **Intolerância à lactose e hipotireoidismo**

A intolerância à lactose (IL) trata-se de um distúrbio intestinal generalizado relacionado com a perda da atividade enzimática da lactase, responsável pela bioconversão da lactose em glicose e galactose<sup>21</sup>. Desse modo, a IL pode interferir na absorção do fármaco fazendo com que haja a necessidade do aumento da dosagem. Embora esse mecanismo não esteja completamente elucidado, é sabido que a lactose não digerida eleva a concentração de líquido no lúmen intestinal alterando o equilíbrio osmótico que acelera o trânsito e afeta a ligação entre a lactose e a enzima residual<sup>22</sup>.

Cellini e colaboradores (2014)<sup>23</sup>, defendem que a interferência da absorção de L-T4 em pacientes com IL pode ocorrer de três formas: 1) o L-T4 pode ser adsorvido e capturado pelo conteúdo intestinal modificado; 2) o aumento da velocidade do trânsito intestinal pode diminuir o tempo de exposição

necessária do T4 com a mucosa, comprometendo assim a sua biodisponibilidade; e 3) a vilosidade do intestino pode ser afetada pela variabilidade das microbiotas de pacientes com IL, essa vilosidade é essencial para absorção dos nutrientes e fármacos.

Uma dieta isenta de lactose reflete na melhoria dos níveis de TSH, em pacientes com IL tratados com L-T4<sup>24</sup>.

### **Doença celíaca e hipotireoidismo**

A doença celíaca (DC) é uma doença intestinal inflamatória crônica induzida por precipitante ambiental e pelo glúten em indivíduos geneticamente suscetíveis<sup>25</sup>. A DC e a Tireoidite de Hashimoto (TH) são doenças de causa autoimunes e correspondem às principais causas do hipotireoidismo primário. Alguns autores recomendam a triagem de rotina para a DC em pacientes com tireoidite autoimune<sup>14</sup>.

A suspeita da relação da DC com o hipotireoidismo ocorre através do quadro de resistência ao tratamento com L-T4, sendo que, muitas das vezes, ela é diagnosticada mesmo sem sintomas digestivos relevantes. Eventualmente ocorre desnutrição, com consequente diminuição dos níveis séricos de albumina, podendo ser confundida com a síndrome do intestino irritado. A introdução de uma dieta isenta de glúten pode melhorar a absorção e consequentemente a redução da dose de L-T4<sup>26</sup>.

### ***Helicobacter pylori* e levotiroxina**

Estudos recentes apontam para a associação da presença da bactéria *H. pylori* com o desenvolvimento da tireoide de Hashimoto<sup>27,28</sup>. A infecção promove a inflamação crônica da mucosa gástrica, seguida pelo aumento do pH gástrico, desta forma, se compreende a influência deste estado na absorção completa do fármaco<sup>29</sup>.

No entanto, alguns autores defendem que a principal causa de má absorção de L-T4 não está associada a alterações do pH, mas sim à condição inflamatória que ocorre como consequência da própria doença<sup>29</sup>.

A baixa biodisponibilidade da L-T4 é melhorada após o tratamento da *H. pylori*, enquanto os benefícios clínicos diretos aos pacientes ainda aguardam ser estabelecidos<sup>30</sup>. Ribichini e colaboradores (2017)<sup>27</sup>, evidenciaram que a formulação líquida produz resultados clínicos significativos em comparação ao comprimido para os pacientes com hipotireoidismo infectados por *H. pylori*.

### **Alimentação e absorção da levotiroxina**

Na prática clínica, muitas vezes as interações entre medicamentos e nutrientes são menosprezadas, entretanto, se considera de suma importância a influência na eficácia terapêutica. Acredita-se que, embora as interações desta natureza não sejam excepcionalmente fatais, elas estão relacionadas a um conjunto de efeitos adversos que podem resultar na insuficiência ou toxicidade terapêutica<sup>31</sup>.

Existe uma reconhecida interferência de alguns

componentes de alimentos na absorção de L-T4, desta forma, a correta posologia enfatiza a necessidade do adiamento do café da manhã por pelo menos uma hora após a ingestão do L-T4, para que ocorra uma absorção satisfatória. Frequentemente os registros literários destacam interferência de produtos derivados de soja, café e fibras, que são capazes de diminuir a biodisponibilidade do medicamento<sup>19,32</sup>.

Curiosamente, o L-T4 administrado a noite, pelo menos 2 horas após o jantar, é associado a maior absorção em comparação com a mesma dose de L-T4 administrada pela manhã. Acredita-se que tal evidência esteja associada à exposição mais prolongada do fármaco na parede do intestino, uma vez que, a motilidade durante a noite é menor. Outro motivo seria a secreção do ácido gástrico basal ser mais alta durante a noite, o que auxiliaria na maior absorção do fármaco<sup>14,33</sup>.

### O Impacto dos fármacos nos níveis dos hormônios tireoideanos

O envelhecimento aliado à polimedicação potencializa a ocorrência de interações medicamentosas, sendo que, as IMs que interferem na absorção de L-T4 não chegam de forma clara e precisa ao paciente, que raramente são orientados no momento do diagnóstico ou até mesmo na dispensação do medicamento<sup>31</sup>.

O paciente deve ser assistido pelo médico e realizar dosagens hormonais frequentes para o acompanhamento do tratamento a fim de ajustar a dose hormonal da L-T4<sup>7</sup>. Reflexiona-se que o auxílio do profissional farmacêutico, por meio do acompanhamento farmacoterapêutico, da atenção farmacêutica ou da farmácia clínica, pode esclarecer ser de extrema valia na elucidação dos aspectos farmacológicos, esclarecimentos de informações e incentivo para a adesão ao tratamento.

As principais interações entre LT-4 e outros fármacos encontram-se relacionadas na Tabela 2.

Os HT potencializam os efeitos dos anticoagulantes, a exemplo da Varfarina, por tanto, pacientes que estejam fazendo uso concomitante de LT-4 e Varfarina devem ser monitorados com cautela, pois pode haver a necessidade do ajuste da dosagem do anticoagulante. Tal ajuste também pode ocorrer em pacientes diabéticos e com hipotireoidismo tratados com LT-4, uma vez que, os HTs estão envolvidos no aumento da glicose ao regular a sensibilidade hepática à insulina<sup>34</sup>.

Indutores enzimáticos, tais como: Rifampicina, Carbamazepina, Fenitoína e Barbitúricos, reduzem a concentração plasmática dos HTs, através do aumento do metabolismo tireoideano, sendo assim, pacientes em terapia com L-T4 devem necessitar do aumento da concentração<sup>35</sup>.

A amiodarona possui um alto teor de iodo esse recurso associado à inibição da conversão de T4 em T3, tornam a amiodarona especialmente tóxica para a glândula tireóide. Sendo capaz de se acumular em diferentes tecidos, podendo durar até 40 dias no

organismo<sup>36</sup>. A amiodarona é capaz de induzir anticorpos antitireoide e de exercer efeito citotóxico direto. O surgimento dos sintomas é variável, podendo surgir já na primeira semana de tratamento, ou até meses depois da sua suspensão, devido a sua meia vida longa. Nos casos em que a retirada da amiodarona é uma opção arriscada, é mais seguro manter o fármaco e realizar o tratamento da tireotoxicose de forma invasiva. Já em casos de desenvolver hipotireoidismo as opções de tratamento incluem suspensão da amiodarona ou redução de sua dose, administração de levotiroxina ou ambas<sup>39</sup>. Glicocorticoides inibem a secreção de TSH, diminuem a concentração, a afinidade de ligação da TBG e a conversão periférica de T4 em T3<sup>37</sup>.

Houve relatos de perda de efeito terapêutico da L-T4 em pacientes que fazem uso de inibidores da protease, a exemplo do lopinavir e ritonavir, portanto, os testes de função da tireoide deverão ser cuidadosamente monitorados<sup>35</sup>.

Inibidores da tirosina quinase: imatinibe, sunitinibe e sorafenibe, podem reprimir a eficácia da L-T4, sendo necessário o ajuste da dose da L-T4. Ressalta-se que mesmo para os pacientes não portadores de hipotireoidismo, essa classe pode apresentar como efeito adverso a supressão dos HTs originando assim o hipotireoidismo secundário<sup>38</sup>. Pois esses agentes quimioterápicos são capazes de afetar a tireoide, hipotálamo e hipófise. Seu mecanismo de ação ainda não totalmente esclarecido. Aparentam atuar por meio da inibição da ligação do fator de crescimento endotelial ao seu receptor, resultando em uma redução do fluxo sanguíneo para os tireócitos e, consequentemente, morte celular<sup>39</sup>.

Alguns fármacos podem afetar as proteínas transportadoras de HT, tais como: salicilatos, a heparina e o estrogênio. O ácido acetilsalicílico, por exemplo, em uma dose superior a 2g/dia pode afetar a função tireoideana através da competição com os HTs no sítio de ação, desta forma, há o aumento em até 100% da fração de T4 livre. No caso da heparina acredita-se que o efeito seja decorrente da ativação da lipase lipoprotéica, elevando os níveis de ácidos graxos que podem deslocar o T4 de sua ligação proteica. Mulheres com hipotireoidismo que iniciam tratamento de reposição hormonal com estrogênio devem ter a dose do HT ajustada<sup>39</sup>.

Doses elevadas de furosemida, superiores a 80 mg, administradas por via intravenosa interferem na ligação à TBG, reduzindo a T4 total e elevando a T4 livre. Estas alterações persistem apenas enquanto o fármaco permanece em circulação. Esse efeito não é observado nas doses usuais utilizadas em pacientes hipertensos ou com insuficiência cardíaca<sup>7</sup>.

**Tabela 2.** Aspectos farmacológicos das principais drogas capazes de interagir com a levotiroxina.

Medicamentos	Principais Efeitos	Mecanismo de Ação	Conduta
<b>Anticoagulantes orais</b>	A L-T4 potencializa os seus efeitos	---	Monitorar e ajustar/diminuir a dose conforme INR*
<b>Antidiabéticos orais e Insulina</b>	A L-T4 aumenta os níveis glicêmicos	HT regulam a sensibilidade hepática	Monitorar glicemia e ajustar a dose dos hipoglicemiantes
<b>Indutores enzimáticos</b>	Reduzem os níveis plasmáticos da L-T4	Aumentam a metabolização do HT	Aumento da dosagem de L-T4
<b>Amiodarona e Glicocorticoides</b>	Diminui os níveis de T3	Inibe a conversão de T4 em T3	Monitorar T3, reajustar a dose do HT e Avaliar risco/benefício
<b>Inibidores da protease</b>	Relatos da perda de efeito terapêutico da L-T4	---	Monitorar os testes de função do HT
<b>Inibidores da tirosina quinase</b>	Reduzem a eficácia da L-T4	---	Ajustar a dose de L-T4
<b>Salicilatos e Estrógenos</b>	Podem aumentar os níveis de T4 livre	Competição direta com as proteínas transportadoras	Avaliar risco/benefício se necessária substituição terapêutica
<b>Furosemida</b>	Aumento transitório de T4 livre e redução do T4 total	Alteração na concentração sérica de albumina interferindo na ligação	Avaliar risco /benefício, se necessária substituição terapêutica
<b>Inibidores da bomba de prótons e modificadores da motilidade intestinal</b>	Diminuem os níveis plasmáticos de HT.	Diminuem a absorção da L-T4	Administração desses fármacos com L-T4 com intervalo de no mínimo 4 horas.

Legenda: (L-T4) Levotiroxina; (---) Não Descrito Na Literatura; (INR) Razão Normalizada Internacional, Índice Que Avalia O Tempo De Protombina; (HT) Hormônio Tiroídiano; (T3) Triiodotironina ; (T4)Tiroxina. **Fonte:** Os Autores.

Drogas como hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio, colestiramina, o orlistat, sevelamer, dimeticona, sinvastatina, sucralfato, podem resultar em diminuição da eficácia da L-T4. Para tanto, a conduta é recomendar que a administração ocorra em intervalo mínimo de quatro horas entre os princípios utilizados<sup>41</sup>.

Anticonvulsivantes, como fenitoína e a carbamazepina exercem efeito duplo sobre os HT: competem pela ligação com a TBG e aceleram o metabolismo hepático do T3 e T4, ocasionando uma queda de seus níveis séricos, sem alterar significativamente o TSH<sup>40</sup>.

Agentes modificadores da motilidade intestinal, suplementos nutricionais, vitaminas, inibidores da bomba de próton e dos receptores histamínicos, também prejudicam a absorção de L-T4<sup>41</sup>.

A dopamina e a somatostatina diminuem a liberação pulsátil de TSH, resultando também em diminuição dos níveis de T4 e T3<sup>42</sup>.

Os valores de T4 total podem ser afetados em circunstâncias onde os níveis das proteínas transportadoras oscilam, em especial a TBG, como no

uso de anticoncepcionais ou em gestantes<sup>2</sup>. Na gravidez, ocorre um aumento gradual na produção de estrogênio, elevando a concentração sérica de TBG, ocasionando níveis séricos elevados de T3 e T4<sup>21</sup>. A utilização de medicamentos como o sulfato ferroso ou cálcio, afeta a concentração de L-T4, pois há a formação de complexos insolúveis que reduzem a absorção de L-T4<sup>43</sup>. Desta forma, se ressalta que torna-se indispensável o acompanhamento dessas pacientes porque os HTs são fundamentais para o desenvolvimento do feto, principalmente ao nível neurológico<sup>44</sup>.

## 4. DISCUSSÃO

As diferentes formas de apresentações da L-T4 disponíveis no mercado aliadas aos aspectos farmacológicos inerentes, ao seguimento farmacoterapêutico e o conhecimento sobre as condições patológicas que interferem na farmacodinâmica e na farmacocinética da L-T4 são imprescindível para o controle do hipotireoidismo.

Destaca-se que, apesar das variações posológicas, o fracionamento dos comprimidos não é recomendado e, por isso, comercialmente existem distintas apresentações orais sólidas L-T4: 25 mcg, 38 mcg, 50 mcg, 75 mcg, 88 mcg, 100 mcg, 112 mcg, 125 mcg, 150 mcg e 200 mcg, por comprimido<sup>45</sup>. A dose média de levotiroxina requerida para adultos pode variar entre 1,0 e 1,7 µg/kg e, em idosos, esse valor vai de 1,0 a 1,5 µg/kg<sup>43</sup>.

A compreensão dos cuidados com a farmacoterapia, por parte do paciente e dos profissionais envolvidos com o tratamento, é imprescindível para o sucesso terapêutico, bem como, para o controle do hipotireoidismo e das consequências condicionadas a ele. Tal afirmação pode ser sustentada na observação dos desdobramentos relacionados à permanência dos níveis baixos de HTs. A redução da concentração desses hormônios geralmente é acompanhada pelo aumento dos marcadores de risco cardiovascular, como a proteína C reativa, e de uma maior rigidez arteriolar<sup>18</sup>.

## 5. CONCLUSÃO

Embora a L-T4 pareça ser simples e apresentar efeitos benéficos para pacientes com hipotireoidismo, eles não estão livres de ocorrer interações medicamentosas, e nem outras interações como fisiológicas, patológicas e alimentares. Para evitar esses

tipos de problemas e garantir o sucesso terapêutico do paciente é necessário que este seja muito bem orientado quanto ao uso correto e as possíveis inconsistências.

## REFERÊNCIAS

- [1] Toneto MG & Roncuni C. História da cirurgia da tireoide. *Sci Med.* 2015; 25:4.
- [2] Silva CC. Alterações do funcionamento da glândula tireoide. (dissertação) Porto: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa. 2013.
- [3] Goodman L, Gilman A. As bases farmacológicas da terapêutica. Porto Alegre: AMGH. 2012.
- [4] Motta VT. Bioquímica clínica: princípios e interpretações. Editora: Médica Massau. 2000; 9.
- [5] Neto LPM, Martin AA & Arisawa EAL. Efeitos do hipotireoidismo sobre a reparação tecidual. *Revista Univap.* 2017; 23(43):85-101.
- [6] Souza SPA de. Percepção da doença e adesão ao tratamento em um grupo de pacientes com hipotireoidismo. (dissertação) São Cristóvão: Universidade Federal de Sergipe. UFSE. São Cristóvão. 2014.
- [7] Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA., Bergoglio, L. M., Andrada, N. C., Bravo, P. P., ... & Graf, H. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013; 57(4):265-99.
- [8] Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Consulta Pública n.º 2, de 8 de janeiro de 2002. Brasília, 2002. Disponível em:
- [9] <<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP%5B2723-1-0%5D.PDF>>, acesso em 01 nov 17.
- [10] Vinagre ALM & Souza MVLD. Interferências na absorção de levotiroxina e dificuldades no manuseio de pacientes com hipotireoidismo na unidade de terapia intensiva: relato de dois casos e revisão de literatura. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva.* 2010; 23(2):242-248.
- [11] Colombo RT, Zanusso Jr G. Perfil dos pacientes que fazem uso de levotiroxina sódica no município de Atalaia, Paraná, Brasil. *BJSCR.* 2015; 12(3).
- [12] Juch H, Lupattelli A, Ystrom E, Verheyen S & Nordeng H. Medication adherence among pregnant women with hypothyroidism—missed opportunities to improve reproductive health? A cross-sectional, web-based study. *Patient Education and Counseling.* 2016; 99(10):1699-1707.
- [13] Knox C, Law V, Jewison T, *et al.* DrugBank 3.0: a comprehensive resource for ‘omics’ research on drugs. *Nucleic Acids Research.* 2010; 39(suppl\_1):D1035-D1041.
- [14] Sandler B, Webb P, Apriletti JW, Huber BR, Togashi M, Lima STC, & Baxter JD. Thyroxine-thyroid hormone receptor interactions. *Journal of Biological Chemistry.* 2004; 279(53):55801-55808.
- [15] Kojetin, DJ., Matta-Camacho, E, Hughes, TS. Structural mechanism for signal transduction in RXR nuclear receptor heterodimers. *Nature Communications.* 2015; 6:8013.
- [16] Skelin M, Lucijanić T, Klarić DA, *et al.* Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. *Clinical therapeutics.* 2017; 39(2):378-403.
- [17] Laurent I, Tang S, Astère M, *et al.* Liquid L-thyroxine versus tablet L-thyroxine in patients on L-thyroxine replacement or suppressive therapy: a meta-analysis. 2018.
- [18] Sarpatwari A, *et al.* Generic Versions of Narrow Therapeutic Index Drugs: A National Survey of Pharmacists' Substitution Beliefs and Practices. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2017. Disponível em:<<https://doi.org/10.1002/cpt.884>>, acesso em: 28 abr 18.
- [19] Ward LS. Levotiroxina e o problema da permutabilidade de drogas de estreito intervalo terapêutico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011. Disponível em:<<http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302011000700001>>, acesso em: 05 maio 2018.
- [20] Centanni M, Gargano L, Canettieri G., *et al.* Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *New England Journal of Medicine.* 2006; 354(17):1787-1795.
- [21] Liwanpo L & Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best practice & research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2009; 23(6):781-792.
- [22] Carvalho GAD, Perez CLS. *et al.* Utilização dos testes de função tireoidiana na prática clínica. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2013.
- [23] Mattar, R., & Mazo, D. F. D. C. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. *Revista da Associação Médica Brasileira.* 2010; 56(2):230-236.
- [24] Asik M, Gunes F, Binnetoglu E *et al.* Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. *Endocrine.* 2014; 46(2):279-284.
- [25] Cellini M, Santaguida MG, Gatto I, *et al.* Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014; 99(8):E1454-E1458.
- [26] Munoz-Torres M., Varsavsky M & Alonso G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid.* 2006; 16(11):1171-1173.
- [27] Pieczyńska J. Do celiac disease and non-celiac gluten sensitivity have the same impact on reproductive disorders?. *Nutrition.* 2017; 48,18-23.
- [28] Silva CM & Souza MVLD. Hipotireoidismo autoimune refratário a altas doses de levotiroxina e hipocalcemia grave. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005; 599-603.
- [29] Ribichini D, Fiorini G, Repaci A, Castelli V, Gatta L, Vaira D & Pasquali R. Tablet and oral liquid L-thyroxine formulation in the treatment of naïve hypothyroid patients with *Helicobacter pylori* infection. *Endocrine.* 2017; 57(3):394-401.
- [30] Choi YM, Kim TY, Kim EY, Jang EK, Jeon M., Kim W. G, & Kim WB. Association between thyroid autoimmunity and *Helicobacter pylori* infection. *The Korean Journal of Internal Medicine.* 2017; 32(2):309.
- [31] Lahner E, Virili C, Santaguida MG, Annibale B & Centanni M. *Helicobacter pylori* infection and drugs malabsorption. *World Journal of Gastroenterology: WJG.* 2014; 20(30), 10331.
- [32] Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S, Giudice FL & Trimarchi F. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid.* 1995; 5(4):249-253.
- [33] Santos CLDS. (2015). A utilização de tratamento preventivo e corretivo em indivíduos com risco de deficiência de cálcio devido à medicação (Doctoral dissertation).
- [34] McMillan M, Rotenberg KS, Vora K, *et al.* Comorbidities, concomitant medications, and diet as factors affecting levothyroxine therapy: results of the

- CONTROL Surveillance Project. *Drugs in R&D*. 2016; 16(1), 53-68.
- [35] Wiersinga W. *Adult Hypothyroidism*. National Center for Biotechnology Information. Amsterdam, 2014.
- [36] Disponível em:
- [37] <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285561/>>, acesso em: 28 set 17.
- [38] Gouveia S, Leitão F, Ribeiro C & Carrilho F. Fatores de interferência no estudo da função tiroideia. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2016; 11(2):277-286.
- [39] Da Silva SGB, Cruz de JV, Góes GM, Matos PG, Tavares RT & Pedreira RLM. Perfil sistémico y manifestaciones bucales en pacientes con hipotiroidismo. *Revista Cubana de Estomatología*, 2012; 49(2):146-157.
- [40] Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S & Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nature Reviews Endocrinology*. 2010; 6(1):34.
- [41] Adler SM & Wartofsky L. The nonthyroidal illness syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2007; 36 (3):657-672.
- [42] Azevedo T, Rodrigues F, Martins T. *et al.* Hipotireoidismo induzido pelos inibidores da tirosinase. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2013; 8(2):66-69.
- [43] Da Fonseca CW & Melek FE. Fármacos de amplo uso na prática clínica que interagem com os hormônios tireoidianos. O papel da cirurgia bariátrica no tratamento do diabetes tipo 2. 2014; 12(4), 307-13.
- [44] Santos L Dos, Torriani MS, Barros E. Porto Alegre: Artdmed. 2013.
- [45] Toy EC., *et al.* Casos clínicos em Farmacologia. - Porto Alegre: AMGH. 2015.
- [46] Nogueira CR *et al.* Hipotireoidismo: Tratamento. *Diretrizes clínicas da saúde suplementar - Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo*. 2011.
- [47] Cherella CE & Wassner AJ. Congenital hypothyroidism: insights into pathogenesis and treatment. *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2017; 2017(1), 11.
- [48] Chagas AJ das. *et al.* Protocolo de tratamento e acompanhamento clínico de crianças com hipotireoidismo congênito do Programa de Triagem Neonatal de Minas Gerais. - Belo Horizonte: NUPAD, 2012.