

**William Pedrosa de Lima**

**NÍVEIS DE T3 E T4 LIVRES EM PACIENTES PORTADORES DE  
HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO EM TRATAMENTO COM  
LEVOTIROXINA**

**Universidade Federal de Minas Gerais  
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto  
Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto  
Belo Horizonte - MG  
2011**

**William Pedrosa de Lima**

**NÍVEIS DE T3 E T4 LIVRES EM PACIENTES PORTADORES DE  
HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO EM TRATAMENTO COM LEVOTIROXINA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto (área de concentração em Ciências Clínicas).

**Orientadora: Profa. Maria Marta Sarquis Soares**

**Co-orientador: Prof. Eduardo Pimentel Dias**

**Belo Horizonte – MG**

**2011**

## **UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

### **Reitor**

Prof. Clélio Campolina Diniz

### **Vice-Reitora**

Profa. Rocksane de Carvalho Norton

### **Pró-Reitor de Pós-Graduação**

Prof. Ricardo Santiago Gomez

### **Pró-Reitor de Pesquisa**

Prof. Renato de Lima Santos

## **FACULDADE DE MEDICINA**

### **Diretor**

Prof. Francisco José Penna

### **Chefe do Departamento de Clínica Médica**

Profa. Anelise Impelziere Nogueira

## **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO**

### **Coordenadora**

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

### **Sub-Coordenadora**

Profa. Valéria Maria Azeredo Passos

### **Colegiado**

Prof. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Profa. Suely Meireles Rezende

Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro

Prof. Eduardo Garcia Vilela

Prof. Luciana Dias Moretzohn

Profa. Sandhi Maria Barreto

Prof. Nilton Alves Rezende

Profa. Flávia Vasques Bittencourt

William Pedrosa de Lima (Discente titular)

Pollyanna Barros Batista (Discente suplente)

## **DECLARAÇÃO DA DEFESA**

**Dedico esta dissertação**

À minha família, amigos e colegas de trabalho, pelo apoio e incentivo.

## **AGRADECIMENTOS**

A minha orientadora, Professora Maria Marta Sarquis Soares, e ao meu co-orientador, Professor Eduardo Pimentel Dias, pela assistência e apoio incondicionais na condução desse importante projeto.

Ao Professor Leonardo Maurício Diniz, pela sua orientação nos meus primeiros passos na Endocrinologia.

## **RESUMO**

O hipotireoidismo é uma doença que acomete um número significativo de indivíduos. Aproximadamente 2% das mulheres na vida adulta e 0,2% dos homens são acometidos. Pode ser classificado em primário (causa tireoidiana) e em secundário ou terciário (causa hipofisária ou hipotalâmica). O diagnóstico é realizado principalmente por meio da avaliação laboratorial, uma vez que as características clínicas apresentam baixas sensibilidade e especificidade. O tratamento do hipotireoidismo primário é realizado basicamente com a reposição de levotiroxina. Níveis elevados de T4 têm sido observados durante o tratamento do hipotireoidismo, mesmo em pacientes com níveis normais de TSH. Apesar do conhecimento de que concentrações elevadas de T4 podem surgir durante o tratamento do hipotireoidismo, eventualmente, quando ultrapassam o limite superior do intervalo de referência sugerem uma aparente discordância laboratorial se considerarmos que o TSH permanece normal nesses pacientes. Esse perfil de TSH normal e T4 livre aumentado pode ser encontrado, também, em outras situações clínicas (hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar, resistência aos hormônios tireoidianos) e em uso de medicamentos (furosemida). Até o momento, poucos estudos dedicaram-se a estudar a proporção de valores alterados de T4 durante o tratamento do hipotireoidismo primário. Percentuais discrepantes como de 3,6% a 32,0% já foram observados. No entanto, tais estudos utilizaram intervalos de referência para T4 pré-estabelecidos por laboratórios, não utilizaram ensaios de TSH de terceira geração como critério bioquímico de controle e, por fim, foram realizados em pacientes que ingeriram doses mais altas de hormônio tireoidiano. O presente estudo avaliou 52 pacientes portadores de hipotireoidismo primário com TSH normal e comparou a um grupo controle de 95 indivíduos sem hipotireoidismo. A partir desse grupo foi possível criar um intervalo de referência para a população local. A dose de levotiroxina encontrada no presente trabalho foi a mais baixa dentre os estudos anteriores, de apenas  $78 \pm 23$  µg/dia. Encontramos um percentual de 19,2% de pacientes em tratamento regular com levotiroxina e que apresentavam valores elevados de T4 livre. As concentrações médias de T4 livre também foram mais elevadas no grupo em tratamento do que no grupo controle. Níveis de T3 livre mais baixos no grupo em tratamento foram observados nesse estudo. Concluiu-se que pacientes em tratamento com levotiroxina e com níveis normais de TSH apresentam concentrações elevadas de T4 livre, podendo atingir valores acima do limite superior do intervalo de referência, e níveis baixos de T3 livre, quando comparados a um grupo controle. Como esperado, a relação T4 livre/T3 livre foi mais elevada nos pacientes em uso de levotiroxina.

**Palavras-Chaves:** Hipotireoidismo Primário, T4 livre, T3 livre, Tratamento com levotiroxina

## **ABSTRACT**

Hypothyroidism is a disease that affects a significant number of people. Approximately 2% of adult women and 0.2% of men are affected. The disease can be classified into primary (thyroid cause) and secondary or tertiary (pituitary or hypothalamic cause) hypothyroidism. The diagnosis is generally made by laboratory investigation since clinical characteristics show low sensitivity and specificity. At present, primary hypothyroidism is basically treated by levothyroxine replacement therapy. Elevated T4 concentrations have been observed during treatment of hypothyroidism even in patients with normal TSH levels. Despite the knowledge that T4 concentrations may increase during treatment of hypothyroidism, there is disagreement once they exceed the upper reference limit considering that TSH remains normal in these patients. This profile of normal TSH and elevated free T4 is also observed in other clinical conditions (familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia, resistance to thyroid hormones) and during the use of certain drugs (furosemide). Few studies have so far determined the proportion of altered T4 levels during treatment of primary hypothyroidism. Variations ranging from 3.6% to 32% have been reported. However, these studies used T4 reference ranges pre-established by the laboratories, did not employ third-generation TSH assays as a biochemical control criteria, and involved patients who ingested high doses of thyroid hormone. The present study evaluated 52 patients with primary hypothyroidism and normal TSH and compared them to a control group of 95 subjects without hypothyroidism. This group permitted the creation of the reference range for the local population. The levothyroxine dose found in the present study was the lowest among those reported previously, only  $78 \pm 23$   $\mu\text{g}/\text{day}$ . The percentage of patients who regularly used levothyroxine and who presented free T4 levels above the upper reference limit was 19,2%. Mean free T4 concentrations were also higher in the treated group than in the control group. Free T3 levels were lower in the treated group. In conclusion, patients treated with levothyroxine and with normal TSH levels frequently present free T4 levels above the upper reference limit, elevated free T4 concentrations, and low free T3 levels when compared to a control group. As expected, the free T4/free T3 ratio was higher in patients using levothyroxine.

**Key words:** Primary hypothyroidism, Free T4, Free T3, Levothyroxine treatment

## **SUMÁRIO**

<b>1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....</b>	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>18</b>
<b>3 ARTIGO</b>	
<b>3.1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>23</b>
<b>3.2 MÉTODOS.....</b>	<b>25</b>
<b>3.3 RESULTADOS.....</b>	<b>28</b>
<b>3.4 DISCUSSÃO.....</b>	<b>31</b>
<b>3.5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>44</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>47</b>
<b>5 APÊNDICE</b>	
<b>APÊNDICE – PROJETO DE PESQUISA.....</b>	<b>50</b>

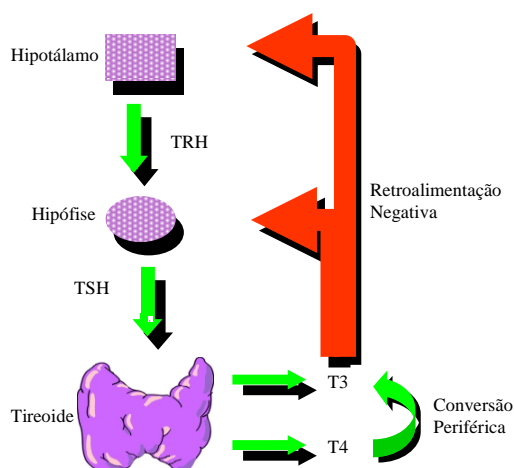
## 1 - CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A glândula tireoide é uma das maiores entre as glândulas endócrinas, localizada na região cervical anterior sendo uma estrutura de dois lobos, pesando aproximadamente 15 a 20 gramas em adultos. A função da tireoide é produzir os hormônios tireoidianos denominados tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) que regulam o metabolismo humano, afetando diversos sistemas funcionais.

A função tireoidiana pode ser regulada pela ação do cérebro, do hipotálamo, da hipófise e da própria tireoide por meio dos hormônios tireoidianos. Além disso, as alterações nas concentrações das proteínas carregadoras dos hormônios da tireoide, bem como a conversão periférica da tiroxina em triiodotironina, por desiodação nos diversos tecidos do organismo, podem modular o funcionamento da glândula tireoide.<sup>1</sup>

A glândula tireoide participa, juntamente com o hipotálamo e com a hipófise, de uma clássica alça de controle por retroalimentação. A função da tireoide é regulada principalmente pelo hormônio tireotrófico ou tireotrofina (TSH, do inglês, *thyroid stimulating hormone*) produzido pela hipófise. Esse, por sua vez, é produzido na dependência do equilíbrio entre um fator estimulatório, o hormônio hipotalâmico liberador do TSH (TRH, do inglês *thyrotropin releasing hormone*) e outro inibitório, a ação dos hormônios tireoidianos no hipotálamo e hipófise. O resultado final, numa condição de normalidade, promove a secreção estável do TSH e dos hormônios tireoidianos.<sup>1</sup> O controle da função tireoidiana foi esquematizado na figura 1.

Figura 1: Regulação da função tireoidiana



<sup>1</sup> Maciel RMB. Endocrinologia. Rio de Janeiro: Atheneu, 2007, p.1.

As doenças que acometem a glândula tireoide são comuns. Podem ser divididas em dois grandes grupos: alterações da função e alterações da morfologia. As disfunções tireoidianas são discriminadas como hipotireoidismo e hipertireoidismo. Já as alterações morfológicas correspondem a um grupo heterogêneo de lesões caracterizado pela presença de nódulos, aumento (bócio) e atrofia da glândula.

O hipotireoidismo é uma síndrome clínica resultante da produção ou ação deficiente de hormônios tireoidianos, resultando em uma redução nos processos metabólicos. Pode ser classificado de acordo com a glândula acometida em: primário (causa tireoidiana), secundário (causa hipofisária) ou terciário (causa hipotalâmica). A denominação central pode ser empregada quando a etiologia é hipofisária ou hipotalâmica. O hipotireoidismo primário corresponde a 99% dos casos e menos de 1% seria considerado de origem central.<sup>2</sup> As principais causas de hipotireoidismo encontram-se listadas no Quadro 1.

Quadro 1 – Causas de Hipotireoidismo

Tipo	Distúrbio
Central	
	Doença hipotalâmica ou hipofisária.
Primário	
	Redução de tecido tireoidiano: tireoidite autoimune; terapia com I-131; irradiação cervical externa; tireoidectomia.
	Doenças infiltrativas: neoplasia; leucemia; sarcoidose; hemocromatose; amiloidose; infecção pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> ; infecção pelo <i>Pneumocystis carinii</i> ; cistinose.
	Produção diminuída do hormônio tireoidiano: medicamentos: lítio; amiodarona; iodo; contrastes iodados; drogas antitireoideanas; interleucina 2; interleucina alfa; tireoidite subaguda; deficiência de iodo; defeitos congênitos da síntese hormonal; agenesia/disgenesia tireoidiana.
	Hipotireoidismo periférico: resistência ao hormônio tireoideano; disponibilidade intracelular diminuída (hemangioma hepático).

Fonte: Medeiros-Neto G, Knobel M. In Saad MJ, Maciel RMB, Mendonça BB. Endocrinologia. Rio de Janeiro, Atheneu 2007; p.79.

<sup>2</sup> Davies TF, Larsen PR. In Williams Tratado de Endocrinologia. St. Louis, Elsevier 2005;p.7.

A tireoidite autoimune crônica ou de Hashimoto (TH) é a causa mais comum de hipotireoidismo primário adquirido. Sua incidência varia de 0,3 a 5 casos por 1.000 indivíduos por ano e ocorre 15 a 20 vezes mais frequentemente em mulheres que em homens.<sup>3</sup>

O hipotireoidismo pode se apresentar clinicamente como constipação intestinal, parestesias, rouquidão, ganho de peso, hipoacusia, bradicardia, pele seca, edema periorbitário, reflexo aquileu retardado, pele fria e descamante entre outros. No entanto, frequentemente observam-se pacientes oligossintomáticos diagnosticados, mais frequentemente, por alterações laboratoriais. O hipotireoidismo subclínico caracteriza-se pelo achado laboratorial de T4 livre normal na presença de um TSH elevado.<sup>4</sup>

Qualquer faixa etária pode ser acometida pelo hipotireoidismo. O hipotireoidismo congênito acomete 1 entre 3.000 a 4.000 recém-nascidos.<sup>1</sup> Na população adulta feminina a prevalência tem sido reportada como 2% e de 0,2% na masculina. Alguns fatores de risco mais comumente associados ao desenvolvimento do hipotireoidismo são: idade superior a 60 anos, sexo feminino, bócio, doença nodular tireoidiana, ocorrência progressiva de tireoidite, história familiar de doença tireoidiana, doença autoimune não tireoidiana, irradiação cervical externa ou tratamento prévio com I-131.<sup>1,5</sup> Em estudos epidemiológicos, o diagnóstico de hipotireoidismo tem sido reportado tendo como critério elevações na dosagem do TSH. Dados que incluem o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico aumentam em muito as taxas de prevalência. De uma forma geral os estudos registram uma prevalência entre 4% e 10%, podendo ser essa diferença atribuída aos intervalos de referência do TSH para definir hipotireoidismo, diferenças na idade, gênero e ingestão de iodo na população estudada.<sup>2</sup>

Alguns estudos avaliaram a prevalência do hipotireoidismo no Brasil. Em 1995, um estudo em uma área com deficiência nutricional de iodo encontrou uma prevalência de 5% de hipotireoidismo subclínico em 550 pacientes com bócio.<sup>6</sup> Camargo et al<sup>7</sup>, utilizando critérios ultrassonográficos e anticorpos antitireoidianos estabeleceu a

---

<sup>3</sup> Medeiros-Neto G, Knobel M. In Saad MJ, Maciel RMB, Mendonça BB. Endocrinologia. Rio de Janeiro, Atheneu 2007; p.79.

<sup>4</sup> Biondi B; Cooper DS. Endocrine Rev 2008;29:76-131.

<sup>5</sup> Davies TF, Larsen PR. In Williams Tratado de Endocrinologia. St. Louis, Elsevier 2005;p.7.

<sup>6</sup> Benseñor I, Sao Paulo Med J 2002:146-51.

<sup>7</sup> Camargo RYA, Tomimori EK, Neves SC, et al. Clinics 2006;307-12.

prevalência de tireoidite crônica autoimune em duas regiões do Estado de São Paulo em 17,6%, tendo avaliado um total de 829 indivíduos com idade entre 20 a mais de 70 anos. A prevalência de hipotireoidismo nesse estudo, definido como TSH superior a 4,5  $\mu$ UI/mL, foi entre 4,9% e 8,3%. Em um estudo mais recente, 736 mulheres com idade superior a 40 anos foram avaliadas em São Paulo. Hipotireoidismo, com TSH elevado e T4 livre baixo, foi observado em 1,5% nessa população. Hipotireoidismo subclínico estava presente em 7,3% dessa amostra.<sup>8</sup>

O diagnóstico do hipotireoidismo tem sido confirmado com os testes laboratoriais de função tireoidiana. Uma única solicitação de TSH pode ser o suficiente para excluir o diagnóstico de hipotireoidismo primário. Nos casos em que se mostra alterado, a avaliação do TSH pode ser acompanhada da determinação do T4 livre sérico (T4L). A avaliação clínica pode trazer uma resposta definitiva em casos graves. No entanto, não se mostra tão sensível nos casos mais leves.<sup>9</sup> As três principais razões para considerarmos o TSH o melhor teste para detectar a doença tireoidiana são a relação log-linear inversa entre as concentrações de TSH e T4L (pequenas reduções lineares na concentração do T4L são associadas com aumentos exponenciais na concentração do TSH); quase todos os casos de hipotireoidismo são primários e, finalmente, os ensaios para dosagem do TSH são muitos sensíveis e específicos. A inespecificidade do exame clínico para o diagnóstico da disfunção tireoidiana já se encontra bem documentada em algumas publicações científicas.<sup>10</sup> Contudo, não são incomuns alterações transitórias nos valores da concentração do TSH. Diagnósticos baseados unicamente em alterações laboratoriais devem ser confirmados com uma segunda dosagem.<sup>3</sup> Não podemos nos esquecer de que a apresentação bioquímica dos testes de função tireoidiana define o hipotireoidismo subclínico.<sup>11</sup> Karmisholt J, et al, demonstraram que para o hipotireoidismo subclínico, a avaliação laboratorial mais frequente pode estar associada a mudança na classificação, movendo-se para hipotireoidismo clássico ou normalização dos testes. Essa variabilidade dependerá do intervalo entre as visitas, tipo de teste utilizado para estimativa do T4L e limite inferior do intervalo de referência. Nesse

---

<sup>8</sup> Diaz-Olmosl R. Sao Paulo Med J 2010;128:18-23.

<sup>9</sup> Wiersinga WM. Adult Hypothyroidism. Disponível em [www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org). Acesso em: 11 jan. 2010.

<sup>10</sup> Benseñor I, Sao Paulo Med J 2002:146-51.

<sup>11</sup> Biondi B; Cooper DS. Endocrine Rev 2008;29:76-131.

estudo, a avaliação clínica não auxiliou no seguimento, mostrando-se insensível para os diferentes quadros laboratoriais.<sup>12</sup>

O tratamento de reposição é feito com a administração oral de tiroxina. Para adultos a dose média é de 1,7 µg/kg de peso corporal ideal. Pacientes idosos e/ou cardiopatas podem requerer doses mais baixas no início do tratamento e com incrementos mais espaçados. A adequação do tratamento pode levar de 5 a 6 semanas.<sup>13</sup> A tiroxina é o medicamento de escolha pois tem uma meia-vida de 6 dias e provém doses estáveis de triiodotironina para o organismo, pronta quantificação sanguínea e disponibilidade comercial em várias apresentações.<sup>14,15</sup> Alguns estudos questionaram a utilização da combinação de tiroxina e triiodotironina para o tratamento do hipotireoidismo.<sup>16,17</sup> No entanto, uma meta-análise recente concluiu que a monoterapia com tiroxina é o tratamento de escolha para o hipotireoidismo.<sup>15</sup> Doses maiores de levotiroxina podem ser necessárias em pacientes submetidos a tireoidectomia total ou aqueles submetidos a tratamento com radioiodo. A administração da tiroxina deve ocorrer no período da manhã em jejum ou no horário noturno ao deitar. Na última situação, a dose requerida para manutenção do eutireoidismo é geralmente mais baixa.<sup>18</sup> De uma forma geral, não há dúvidas, hoje, de que a monoterapia com tiroxina provém concentrações adequadas de triiodotironina mediante a sua conversão periférica por meio da desidiação.<sup>19</sup>

O monitoramento do tratamento é feito por meio da verificação da concentração do TSH e/ou da tiroxina livre no sangue. Os ensaios dos hormônios tireoidianos livres são preferíveis àqueles que avaliam a concentração total dos hormônios, tendo em vista sua menor alteração em circunstâncias onde existem alterações leves a moderadas das proteínas transportadoras. A utilização exclusiva da dosagem do TSH para monitoramento dos pacientes com hipotireoidismo primário e em tratamento com levotiroxina é citada por alguns autores.<sup>3,4,20</sup> No entanto, outros admitem a realização

---

<sup>12</sup> Karmisholt J, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1634-1640).

<sup>13</sup> Davies TF, Larsen PR. In *Williams Tratado de Endocrinologia*. St. Louis, Elsevier 2005;p.7.

<sup>14</sup> Grozinsky-Glasberg S, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2592-2599.

<sup>15</sup> Wiersinga WM. Adult Hypothyroidism. Disponível em [www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org). Acesso em: 11 jan. 2010.

<sup>16</sup> Bunevicius R, et al. *N Engl J Med* 1999;340:424-429.

<sup>17</sup> Hennemann G, et al. *Thyroid* 2004;14:271-275.

<sup>18</sup> Muller AF, et al. *N Engl Journal Med* 2008;66:134-142.

<sup>19</sup> Davies TF, Larsen PR. In *Williams Tratado de Endocrinologia*. St. Louis, Elsevier 2005;p.7.

<sup>20</sup> Medeiros-Neto G, Knobel M. In Saad MJ, Maciel RMB, Mendonça BB. *Endocrinologia*. Rio de Janeiro, Atheneu 2007; p.103.

rotineira da dosagem do T4L no monitoramento do paciente, tendo em vista que a utilização do T4 pode identificar o paciente com baixa adesão ao tratamento. Nesses casos, o T4 estaria normal e o TSH ainda elevado.<sup>10,21</sup>

O surgimento dos ensaios para dosagens dos hormônios tireoidianos possibilitaram a verificação dos níveis desses em pacientes portadores de disfunção tireoidiana para o diagnóstico e monitoramento do tratamento. Para esse último caso, já se registravam concentrações diferentes de hormônios tireoidianos nos pacientes em tratamento com levotiroxina, quando comparadas aos indivíduos sem doença tireoidiana.<sup>22,23</sup>

Ao longo dos anos, vários autores documentaram níveis mais elevados de T4 (livre ou total) no soro de pacientes em tratamento de reposição para o hipotireoidismo quando comparados ao grupo controle ou ao intervalo de referência pré-estabelecido pelo laboratório. No entanto, o delineamento dos estudos não foi necessariamente comparável. Do ponto de vista histórico, doses mais elevadas de levotiroxina foram utilizadas nos tratamentos de reposição para o hipotireoidismo e mesmo para o tratamento supressivo para carcinoma diferenciado da tireoide (CDT). Naquela ocasião, ensaios de TSH mostravam incapacidade de definir valores inferiores a 1,0  $\mu\text{UI/mL}$ . Eram denominados de ensaios de primeira geração. Dessa forma, não era possível a distinção entre pacientes eutireoidianos daqueles com hipertireoidismo sob o aspecto laboratorial.<sup>24,25,26,27</sup> Com o advento dos ensaios de TSH de segunda geração, capazes de distinguir de forma adequada valores de TSH entre 0,1 e 1,0  $\mu\text{UI/mL}$  e a conhecida limitação clínica para distinção dos estados sutis de disfunção tireoidiana,<sup>28,29</sup> observamos uma nítida redução da dose de levotiroxina para tratamento do hipotireoidismo para cerca de 100 a 200  $\mu\text{g/dia}$ .<sup>30</sup> Ainda assim, concentrações mais

---

<sup>21</sup> Demers LM, Spencer CA. Laboratory Support for The Diagnosis of Thyroid Disease. The National Academy of Clinical Biochemistry. Volume 13, 2002. (<http://www.nacb.org/>)

<sup>22</sup> Larsen PR. *Metabolism* 1972;21:1073-1092.

<sup>23</sup> Lieblich J, Utiger RD. *J Clin Invest* 1972;51:157-166.

<sup>24</sup> Stock JM, et al. *N Engl J Med* 1974;290:529-533.

<sup>25</sup> Salmon D, et al. *Arch Intern Méd* 1982;142:571-573.

<sup>26</sup> Pearce CJ, Himsworth RL. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:693-695.

<sup>27</sup> Murchison LE, et al. *Horm Metab Res* 1976;8:324-325.

<sup>28</sup> Toft AD. *Br Méd J* 1985;291:233-234.

<sup>29</sup> Bindels AJ, Meinders AE. *Neth J Med* 1988;32:59-71.

<sup>30</sup> Fraser WD, et al. *Br Med J* 1986;293:808-810.

elevadas de T4 continuaram a ser observadas em indivíduos em tratamento de reposição para hipotireoidismo primário e de supressão para CDT.<sup>31,32,33,34,35,36,37</sup>

Os níveis de T3, total ou livre, a exemplo daqueles de T4 supracitados, também foram estudados em pacientes com hipotireoidismo primário em uso de levotiroxina. Quando comparados a um grupo controle ou ao intervalo de referência sugerido pelo laboratório, níveis normais,<sup>31,32,33,35,38</sup> baixos<sup>23,26,34,39</sup> ou elevados<sup>21,24,25</sup> de T3 foram encontrados. A variabilidade encontrada em alguns artigos diz respeito às diversas doses de levotiroxina utilizadas e, talvez, ao reduzido número de pacientes arrolados. Trabalhos mais antigos reportam altas doses de reposição para hipotireoidismo. Esses estudos mostram correlação positiva dos níveis de T3 para as concentrações de T4 e/ou dose de levotiroxina.<sup>25,28,34,40,41</sup> Autores de trabalhos mais recentes, que incluíram pacientes com doses mais baixas de reposição, não estudaram a possibilidade de correlação entre as concentrações de T3 e a dose de levotiroxina ou a concentração de T4 no sangue.<sup>31,32</sup> Alguns autores acreditam que as concentrações de T3 correlacionam-se melhor com o estado clínico do paciente, devendo ser solicitado conjuntamente com a avaliação da concentração de T4 e/ou TSH.<sup>34,39,42,43,44</sup>

Uma vez tendo encontrado elevações frequentes nas concentrações de T4 em pacientes em uso de levotiroxina, alguns autores demonstraram diferenças significativas entre a relação T4/T3 ou T3/T4 entre esses pacientes e um grupo controle e um grupo de pacientes com a doença de Basedow-Graves.<sup>24,31,32,34,40,45</sup> No grupo de pacientes em reposição hormonal, a relação T3/T4 tende a ser inferior à do grupo controle. O raciocínio é o inverso ao pensarmos na relação T4/T3. Essa relação apresenta diferenças

<sup>31</sup> Burnett MB, et al. NZ Med J 1992;105:105-106.

<sup>32</sup> Woeber KA. J Endocrinol Invest 2002;25:106-109.

<sup>33</sup> Jonklass J, et al. JAMA 2008;20:769-777.

<sup>34</sup> Fish LH, et al. N Engl J Med 1987;316:764-770.

<sup>35</sup> Liewendahl, et al. Acta Endocrinol (Copenh) 1987;116:418-424.

<sup>36</sup> Samuels MH, et al. Thyroid 2007;17:249-258.

<sup>37</sup> Iverson JF, Mariash CN. Endocr Pract 2008;14:550-555.

<sup>38</sup> Brajkovich LE, et al. Metabolism 1983;32:745-747.

<sup>39</sup> Jennings PE, et al. Br Me J (Clin Res Ed) 1984;289:1645-1647.

<sup>40</sup> Rendell M, Salmon D. Clin Endocrinol 1985;22:693-270.

<sup>41</sup> Pearce CJ, Himsworth RL. Acta Endocrinol (Copenh) 1984;107:213-217.

<sup>42</sup> Pearce CJ, Himsworth RL. Clin Endocrinol (Oxf) 1986;25:303-311.

<sup>43</sup> Cooper DS. JAMA 2008;299:817-819.

<sup>44</sup> Maeda M, et al. Clin Endocrinol Metab 1976;43:10-17.

<sup>45</sup> Nicoloff JT, et al. Horm Metab Res Suppl 1984;14:74-79. [abstract]

mesmo em doses tão baixas de levotiroxina quanto 50 µg/dia.<sup>39</sup> Outra causa encontrada na literatura para uma alteração similar na relação T4/T3 é o uso de amiodarona.<sup>46</sup>

A tireoide libera, em condições de estímulo habituais, os hormônios T4 e T3 em uma proporção de 11:1. Todo o T4 circulante é proveniente da tireoide. Apenas cerca de 20% do T3 circulante é secretado diretamente da tireoide. Cerca de 80% do T3 circulante é, portanto, derivado do T4 circulante, fruto da desiodação efetuada pelas deiodinases D1 e D2.<sup>23,33,47</sup> Em pacientes com hipotireoidismo primário, a secreção de T3 proveniente da tireoide estaria prejudicada, o que levaria à necessidade de uma quantidade maior de T4 como substrato para a produção adequada de T3 circulante. Por se tratar do hormônio metabolicamente ativo e poder apresentar valores ainda baixos quando comparados aos valores pré-tratamento, a mensuração do T3 durante o tratamento do hipotireoidismo primário pode ser aventada.<sup>42</sup>

## 2 - OBJETIVOS

---

<sup>46</sup> Mariotti S, et al. N Engl J Med 1982;307:1709.

<sup>47</sup> Bianco AC, et al. Endocrine Rev 2002;23:38-89.

### Objetivo Geral

Avaliar as concentrações séricas de T4 e T3 livres no soro de pacientes com hipotireoidismo primário, em tratamento com levotiroxina e níveis normais de TSH, com um grupo controle sem hipotireoidismo.

### Objetivos Específicos

- Comparar as concentrações séricas de T4 e T3 livres no soro de pacientes com hipotireoidismo primário em tratamento e níveis normais de TSH com um grupo controle sem hipotireoidismo.
- Comparar a relação T4/T3 livres no soro de pacientes com hipotireoidismo primário em tratamento e níveis normais de TSH com um grupo controle sem hipotireoidismo.
- Comparar a proporção de pacientes em tratamento para hipotireoidismo primário e indivíduos controles sem hipotireoidismo que apresentam valores de T4L acima do limite superior do intervalo de referência.

**3 – Artigo**

**NÍVEIS DE T3 E T4 LIVRES EM PACIENTES PORTADORES DE  
HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO EM TRATAMENTO COM LEVOTIROXINA**

**Periódico pretendido para submissão:  
Clinical Endocrinology**

Páginas: 20 a 46

Níveis de T3 e T4 livres em pacientes portadores de hipotireoidismo primário em tratamento com levotiroxina.

T3 e T4 livres em pacientes tratados com levotiroxina

William Pedrosa\*

Maria Marta Sarquis†

Eduardo Pimentel Dias†

\*Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto. Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; Hermes Pardini; Instituto Mineiro de Endocrinologia, Belo Horizonte, Brasil,

†Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte, Brasil.

William Pedrosa de Lima, Avenida do Contorno 3825, 4º Andar, Bairro Funcionários, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Caixa postal 30110-021. Telefone +55 31 3228-6484; telefone para fax +55 31 3228-6715. E-mail: [william.pedrosa@labhpardini.com.br](mailto:william.pedrosa@labhpardini.com.br).

Palavras-chaves: Hipotireoidismo Primário, T4 Livre, T3 Livre, Tratamento com levotiroxina.

Conflito de interesse e divulgação financeira: nada a declarar.

Número de palavras:

## RESUMO

**Objetivos:** Concentrações de T4 são sabidamente elevadas em pacientes com hipotireoidismo primário em tratamento com levotiroxina. A proporção de pacientes que apresenta níveis de T4 acima do intervalo de referência tem sido pouco reportada. Níveis séricos de T3 apresentam-se comumente baixos ou normais nesses pacientes. O objetivo desse trabalho é estimar a proporção de pacientes em uso de levotiroxina com valores acima do intervalo de referência, bem como comparar as concentrações médias de T4 e T3 nesses pacientes com um grupo controle.

**Métodos:** Foram selecionados 95 indivíduos sem evidência de doença tireoidiana como grupo controle. O grupo de pacientes foi composto por 52 indivíduos em uso de levotiroxina e com o valor de TSH dentro do intervalo de referência. Foram executadas dosagens séricas de TSH, T4 livre (T4L) e T3 livre (T3L).

**Resultados:** A dose de levotiroxina variou de 25 a 150 µg/dia ( $78 \pm 23$  µg/kg/dia). O intervalo de referência para T4L estabelecido com 95 indivíduos sem evidência de doença tireoidiana foi de 0,59 a 1,08 ng/dL. A proporção de pacientes com valores acima do limite superior do intervalo de referência foi de 19,2% e de 3,2% para o grupo controle, estatisticamente diferente ( $p < 0,001$ ; Teste exato de Fischer). T4L sérico foi mais elevado no grupo de pacientes e T3 livre mais baixo nesse mesmo grupo.

**Conclusão:** Pacientes com hipotireoidismo primário e em tratamento regular com levotiroxina apresentam ocasionalmente valores superiores ao intervalo de referência para T4L.

## ABSTRACT

**Objectives:** Patients with primary hypothyroidism on T4 replacement could present with altered T4 and/or T3 levels, even with a normal TSH level. There have been a few reports about the proportion of patients with T4 concentration above the reference range. In these patients T3 levels may be normal or low. We aim to estimate the proportion of patients on Levothyroxine who present with T4 levels above the reference range. We also aim to compare T4 and T3 levels in these patients with a control group.

**Methods:** We selected 95 individuals, with no clinical evidence of thyroid diseases as a control group. In the group of patients, there were 52 individuals, who were on Levothyroxine replacement and TSH levels within the reference range. We measured TSH, Free T4 (FT4) and Free T3 (FT3) levels.

**Results:** Levothyroxine dosage ranged from 25 to 150 $\mu$ g/day ( $78 \pm 23 \mu$ g/kg/day). The reference range for FT4, established with 95 individuals with no clinical or laboratory evidence of thyroid diseases was of 0,59 a 1,08 ng/dL. The proportion of FT4 levels above the upper limit of the reference range was of 19,2% for the patients and 3,2% for the control group ( $p < 0.001$ ; Fisher's exact test). Free T4 levels were higher and FT3 levels were lower in patients than control group.

**Conclusions:** Patients with primary hypothyroidism, on regular treatment with levothyroxine, may occasionally present with higher FT4 than the reference range. Free T4 levels was higher and FT3 levels was lower in patients compared to the control group.

## INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo primário possui uma prevalência de aproximadamente 2% em mulheres adultas, acometendo com menor frequência os indivíduos do sexo masculino (prevalência de 1%).<sup>1</sup>

A glândula tireoide é responsável pela secreção de 20% do T3 circulante. O restante provém da conversão periférica do T4 em T3 por meio das deiodinases.<sup>2,3</sup> Apesar disso, o tratamento do hipotireoidismo tem sido realizado com a reposição oral da levotiroxina (LT4) tão somente.<sup>1,4</sup> O acompanhamento laboratorial do paciente com hipotireoidismo primário em tratamento com LT4 tem sido realizado com dosagens seriadas de TSH e/ou T4 livre (T4L), sendo a concentração do TSH, dentro do intervalo de referência, o critério de reposição hormonal adequado.<sup>1,5</sup> Isso se deve à relação log-linear inversa estabelecida entre o TSH e o T4L, quando alterações pequenas no T4L produzirão uma resposta muito maior no TSH. Além disso, o ensaio de TSH não sofre influência direta das alterações nas concentrações das proteínas de ligação dos hormônios tireoidianos e é suscetível a um número menor de medicamentos interferentes.<sup>5</sup>

Concentrações mais elevadas de T4 têm sido descritas em pacientes em reposição com levotiroxina quando comparados a um grupo controle ou a um intervalo de referência laboratorial.<sup>1,2,6-12</sup> Alguns autores reportaram o número de pacientes cujo nível de T4 encontrava-se acima do intervalo de referência.<sup>10,13-15</sup> Nenhum deles relatou se a proporção encontrada foi estatisticamente significativa quando comparada àquela esperada para a população normal. Valores de T4 acima do intervalo de referência em pacientes com hipotireoidismo em tratamento com levotiroxina podem provocar ajustes inadequados na dose do medicamento. Dose excessiva de levotiroxina, interferência analítica nos ensaios, intervalo de referência inadequado para T4, uso de drogas

interferentes, entre outros, são situações que, também, podem levar a elevações do T4 acima do intervalo de referência.

Diferentemente do T4, as concentrações séricas de T3 em pacientes em reposição com levotiroxina têm sido relatadas como elevadas<sup>6,13</sup>, iguais<sup>2,8,11,16,17</sup> ou baixas<sup>7,9,10,15</sup> quando comparadas a um grupo controle ou a um intervalo de referência laboratorial. Alguns autores, no passado, creditavam à dosagem de T3 maior poder discriminatório para o acompanhamento do paciente com hipotireoidismo. Tal fato se deve, pelo menos em parte, à utilização de ensaios de TSH de primeira geração, de baixa sensibilidade funcional (1,0  $\mu$ UI/mL), no acompanhamento do paciente.<sup>6,10,18</sup> Recentemente, foi novamente sugerida a conveniência de se avaliar o T3, mesmo quando se utiliza o ensaio de TSH de terceira geração, haja vista o achado de pacientes com baixas concentrações de T3 durante a reposição de levotiroxina. A ação de se procurar atingir um determinado nível de T3 pode ser avaliada em pacientes que se mantêm sintomáticos, mesmo em doses aparentemente adequadas de levotiroxina.<sup>19</sup>

A razão entre as concentrações de T4/T3 (ou vice-versa) tem sido estudada em pacientes com hipotireodismo primário em tratamento e comparada àquela de um grupo controle. Invariavelmente, ela encontra-se mais elevada no grupo de pacientes do que no grupo controle.<sup>6-8,18</sup>

O objetivo desse estudo é comparar as concentrações de T4 livre (T4L) e T3 livre (T3L) em pacientes com hipotireoidismo primário tratado com levotiroxina com aquelas de um grupo controle, verificando, também, se o percentual de pacientes com valores de T4L acima do intervalo de referência desse grupo é superior ao esperado.

## **MÉTODOS**

### **População**

Os indivíduos foram recrutados de dois hospitais gerais da região de Belo Horizonte, Brasil (Hospital Felício Rocho e Hospital Belo Horizonte). Foram estudados 150 indivíduos em regime ambulatorial com solicitação para avaliação da função tireoidiana provenientes dos dois hospitais. Os critérios de inclusão foram indivíduos com idade entre 18 e 60 anos, exceto gestantes, sabidamente não portadores de disfunção tireoidiana, que não estivessem em uso de hormônios tireoidianos e de outros medicamentos que pudessem prejudicar a avaliação da função tireoidiana, além de ausência de enfermidades agudas ou crônicas não compensadas. Os critérios de exclusão foram os achados de um ou mais dos seguintes: positividade da concentração sérica do anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO), história familiar em parentes de primeiro grau para doença tireoidiana e presença de doença autoimune.

O grupo de pacientes foi constituído por 52 indivíduos. Os critérios de inclusão foram pacientes em atendimento ambulatorial, com idade entre 18 a 60 anos, com diagnóstico de hipotireoidismo primário e em uso regular de levotiroxina e cujo TSH apresenta-se dentro do intervalo de referência sugerido pelo laboratório. Foram excluídas as gestantes, os pacientes que estivessem utilizando medicamentos que interferissem na avaliação da função tireoidiana, os pacientes em tratamento supressivo de TSH (neoplasia tireoidiana e nódulo tireoidiano) e os portadores de doenças crônicas ou agudas não compensadas.

Os dados clínicos foram coletados por meio de questionário aplicado por um único pesquisador. O termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado por todos os participantes do estudo. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil.

### **Dosagem dos hormônios tireoidianos**

As amostras foram coletadas e processadas em único centro durante um período de dois meses (Hermes Pardini, Belo Horizonte). O Hermes Pardini participa do programa de proficiência da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (PALC). Os indivíduos foram orientados a coletar o material de acordo com a recomendação do médico assistente. Nenhuma recomendação foi dada com relação ao horário de tomada da levotiroxina e o momento da coleta da amostra sanguínea. Todas as amostras foram coletadas no período da manhã, entre 6h30 e 10h30 com o paciente em jejum.

Todos os testes foram realizados pelo método quimioluminescente (Unicel DxI 800<sup>®</sup>, Beckman Coulter<sup>®</sup>, Brea, EUA) e suas características estão discriminadas na tabela 1 (pag. 38).

### **Cálculo Amostral**

Segundo Burnett et al<sup>14</sup>, 23% dos pacientes com hipotireoidismo primário em reposição com levotiroxina apresentavam valores de T4L elevados e TSH normal. Levando em consideração que a geração de um intervalo de referência implica na utilização de um intervalo de 95% dos valores encontrados, a expectativa encontrada de valores alterados de T4L em indivíduos normais seria de 2,5%. Estimando-se um erro tipo I igual ou inferior a 0,05 e um erro tipo II igual ou inferior a 0,20, seriam necessários 38 indivíduos em cada grupo para a avaliação dessa diferença. Esse número de indivíduos já seria o suficiente para discriminarmos a diferença esperada para o T4L. Para o cálculo da amostra para avaliação da diferença entre as concentrações de T4L, utilizamos o trabalho de Woeber<sup>7</sup> que discriminou as concentrações de T4L no grupo controle como  $0,98 \pm 0,07$  ng/dL e no grupo em tratamento com levotiroxina como  $1,12 \pm 0,14$  ng/dL. Mantendo-se os erros tipo I e II, como discriminado acima, seriam necessários apenas 10 indivíduos em cada grupo para encontrarmos essa diferença entre

as médias. Nesse mesmo trabalho, as concentrações de T3L foram discriminadas como  $2,9 \pm 0,3\text{pg/mL}$  e  $2,3 \pm 0,3\text{pg/mL}$ , respectivamente para os grupos controle e em terapia de reposição. Vinte e cinco indivíduos em ambos os grupos seriam suficientes para detectar essa diferença.

### **Geração do intervalo de referência**

O intervalo de referência para o T4L foi criado baseando-se no protocolo do *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI C28-A3)*<sup>20</sup>. Para amostragem com contagem igual ou superior a 120 indivíduos são determinados os percentis 2,5 e 97,5 como limite inferior e superior, respectivamente. Número de indivíduos inferior a esse, implica na utilização do método robusto (método computacional para amostras pequenas).

### **Análise Estatística**

Os cálculos estatísticos foram realizados utilizando-se MedCalc for Windows, versão 11.5.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Bélgica). Os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio-padrão para variáveis contínuas com distribuição paramétrica. De outra forma, foram expressos em mediana e intervalo total. Diferenças entre as médias foram analisadas utilizando-se o teste t de Student e a diferença entre proporções foi realizada por meio do teste do Qui-Quadrado e o Teste exato de Fisher. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação das amostras com distribuição não paramétrica. Um valor  $P < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

As características dos indivíduos participantes do estudo podem ser vistas na Tabela 2 (pag. 39). Os pacientes eram mais velhos que os indivíduos do grupo controle, bem como apresentaram uma maior preponderância de mulheres, 94,2% e 66,3% respectivamente. Essas características refletem a maior incidência de doença tireoidiana em mulheres e idosos.

Dos 150 indivíduos inicialmente arrolados para o grupo controle, observou-se a ocorrência de anticorpos anti-TPO positivos em 20 indivíduos (13,3%). Desses, 16 (80%) eram do sexo feminino. História familiar de doença tireoidiana em parentes de primeiro grau esteve presente em 30% dessa população inicial. Apenas um indivíduo apresentou diagnóstico de doença autoimune. Esses indivíduos foram excluídos da análise comparativa com o grupo de pacientes, restando, portanto, 95 para compor, efetivamente, o grupo controle.

O hipotireoidismo autoimune representou 50% dos pacientes selecionados no estudo. Apenas 10% dos pacientes foram submetidos à tireoidectomia ou tratamento da tireoide com I-131.

A tabela 3 (pag. 40) mostra a concentração dos hormônios tireoidianos em ambos os grupos. A concentração média de TSH foi maior no grupo de pacientes. Contudo, os pacientes em uso de levotiroxina apresentaram concentrações mais altas de T4L e da razão T4L/T3L. Concentrações mais baixas de T3L foram encontradas nos pacientes. Níveis de T3L permaneceram significativamente mais baixos mesmo ao considerarmos apenas os pacientes com valores de TSH até 2,5 $\mu$ UI/mL ( $p=0,0013$ ; Mann-Whitney). Também para esses valores de TSH, os níveis de T4L permaneceram mais elevados nos pacientes ( $p<0,001$ , t-teste). Controlando as variáveis idade e sexo, comparamos um subgrupo de mulheres do grupo controle com idade igual ou superior a

30 anos com as mulheres do grupo de pacientes. A idade entre os dois grupos não foi estatisticamente diferente ( $p=0,711$ ; t-teste). Os achados foram similares para o TSH e T4L. No entanto, a concentração de T3L não atingiu diferença estatística ( $p=0,057$ ; Mann-Whitney), apesar de permanecer mais baixa no grupo de pacientes (vide tabela 4, página 41).

A dose média de levotiroxina utilizada no grupo de pacientes foi de  $78 \pm 23$   $\mu\text{g}/\text{dia}$ , variando de 25 a 150  $\mu\text{g}/\text{dia}$ . Já a dose por quilo de peso foi, em média, de  $1,22 \pm 0,39$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ . Para 37, dos 52 pacientes, obtivemos a informação acerca do momento da ingestão da levotiroxina antes da coleta da amostra sanguínea, se antes (em até 6h) ou após a coleta. A concentração de levotiroxina para os pacientes que ingeriram a levotiroxina antes da coleta ( $n=15$ ) foi de  $1,00 \pm 0,22$   $\text{ng}/\text{dL}$ . Já nos pacientes que não tomaram a levotiroxina antes da coleta ( $n=22$ ), a concentração foi de  $0,92 \pm 0,15$   $\text{ng}/\text{dL}$ . A diferença entre os dois grupos não foi estatisticamente significativa ( $p=0,206$ ; t-teste). Não houve diferença significativa em relação à dose de levotiroxina entre esses dois grupos. Quando comparados ao grupo controle, ambos os subgrupos mantiveram médias de T4L mais elevadas.

Utilizando o grupo de 150 indivíduos arrolados inicialmente como normais, o intervalo de referência para o T4L seria de 0,61  $\text{ng}/\text{dL}$  (IC90%: 0,56 a 0,64  $\text{ng}/\text{dL}$ ) e 1,10  $\text{ng}/\text{dL}$  (IC90%: 1,05 a 1,27  $\text{ng}/\text{dL}$ ). Excluindo os indivíduos com anticorpos anti-TPO positivos, história familiar positiva para doença tireoidiana e o indivíduo portador de doença autoimune, o intervalo de referência passa a ser construído com 95 indivíduos e, pelo método robusto, apresentou os valores de 0,59  $\text{ng}/\text{dL}$  (IC90%: 0,56 a 0,63  $\text{ng}/\text{dL}$ ) e 1,08  $\text{ng}/\text{dL}$  (IC90%: 1,04 a 1,12  $\text{ng}/\text{dL}$ ). Dessa forma, tem-se a expectativa que apenas 2,5% dos indivíduos normais, tenham valores iguais ou superiores a 1,08  $\text{ng}/\text{dL}$ .

O número de pacientes que apresentaram valores de T4L acima de 1,08 ng/dL foi de 10 (19,2%). A proporção foi considerada significativa quando comparada àquela do grupo controle que apresentou três indivíduos (3,2%) com níveis de T4L acima do intervalo de referência ( $p=0,002$ ; Teste exato de Fischer). Sabendo-se que os pacientes que tomaram a medicação antes da coleta apresentaram níveis mais elevados de T4L, subdividimos os pacientes em dois grupos. Os pacientes que utilizaram a levotiroxina antes da coleta apresentaram um percentual de 33,3% de valores acima de 1,08 ng/dL. Comparado ao esperado no grupo controle que gerou o intervalo de referência, encontramos uma diferença estatisticamente significativa ( $P=0,001$ ; Teste exato de Fischer). Os pacientes que não ingeriram a levotiroxina antes da coleta obtiveram um percentual de 9,1% de valores de T4L acima de 1,08 ng/dL. Esse percentual não foi estatisticamente diferente do percentual do grupo controle ( $p=0,236$ ; Teste exato de Fischer). No entanto, o pequeno número de indivíduos nesse último grupo ( $N=22$ ), para detectar a diferença percentual encontrada, limita esta análise.

## DISCUSSÃO

Poucos estudos avaliaram o percentual de pacientes com hipotireoidismo primário compensado em uso de levotiroxina e que apresentavam valores de T4 acima do limite superior do intervalo de referência. Stock JM et al, avaliaram um grupo de 35 pacientes com hipotireoidismo e 55 indivíduos de um grupo controle.<sup>15</sup> Nos pacientes em tratamento com levotiroxina e, em dose estável, encontraram apenas 3,6% de pacientes com valores de T4 total (T4T) acima do limite superior do intervalo de referência (fornecido pelo fabricante do kit). A dose de levotiroxina, nesse estudo, foi muito superior à utilizada no nosso trabalho:  $164 \pm 71$  µg/dia ou  $2,18$  µg/kg/dia. O perfil dos pacientes também foi diferente do presente trabalho. Apenas 37% dos casos eram de pacientes não submetidos a tratamento cirúrgico ou ablativo (após radioiodo) da tireoide. Novamente, um cenário diferente do nosso trabalho, onde 90% dos casos eram de pacientes não cirúrgicos. O ensaio de TSH, cujo intervalo de referência englobava valores indetectáveis, era utilizado conjuntamente com o ensaio de T4T para adequar o tratamento do hipotireoidismo primário. Mesmo com todos esses fatores (maior dose de levotiroxina, maior número de pacientes com pouco tecido tireoidiano funcionante e utilização de ensaio de TSH com sensibilidade funcional limitada), o achado de um percentual baixo de pacientes com valores aumentados de T4T, coloca em questionamento o intervalo de referência utilizado. Além disso, o horário da coleta com o momento da administração da levotiroxina não foi estabelecido.

As mesmas características apontadas acima estão presentes no estudo de Pearce e colaboradores. No entanto, o percentual de pacientes com concentrações de T4 acima do intervalo de referência, também fornecido pelo laboratório, foi de 32% para o T4T e

43% para o T4 livre. Foram incluídos 122 pacientes com diagnóstico de hipotireoidismo primário e em doses de levotiroxina entre 100 a 300 µg/dia. O trabalho não contou com grupo controle.<sup>13</sup> Percentuais mais baixos de pacientes em uso de levotiroxina com concentrações de T4 acima do limite superior do intervalo de referência foram encontrados por Liewendah et al. Em pacientes portadores de hipotireoidismo primário, sendo 30% não cirúrgicos ou após radioiodoterapia, o percentual de pacientes com valores de T4T acima do intervalo de referência foi de 22% e de apenas 8% quando a dosagem foi de T4L. O intervalo de referência foi fornecido pelo laboratório. Os pacientes tiveram suas amostras coletadas em até 4h após a ingestão da levotiroxina. Apenas 58% dos pacientes com hipotireoidismo em tratamento apresentavam valores de TSH dentro do limite da normalidade. Valores de TSH abaixo do limite inferior estavam presentes em 32% e acima do limite superior em 10%.<sup>10</sup>

Mais recentemente, Burnett et al, avaliaram a concentração de T4L em pacientes com hipotireoidismo primário. Nesse estudo, não houve inclusão de pacientes submetidos a tratamento supressivo de TSH. Utilizando um ensaio de TSH com sensibilidade analítica de 0,2 µUI/mL, observaram que 23% de um grupo de 306 pacientes com TSH normal apresentavam T4 livre acima do intervalo de referência. A dose média de levotiroxina foi de  $110 \pm 49$  µg/dia. Apesar do grande número de pacientes arrolados (N=306), não havia grupo controle e o momento da coleta da amostra não foi correlacionado com o momento da tomada do medicamento.<sup>14</sup> Um resumo desses estudos pode ser visto na tabela 5 (pag. 43).

Alguns fatores que podem estar implicados nesse aumento das concentrações de T4 no soro dos pacientes seriam a dose utilizada de levotiroxina, a relação entre o momento da ingestão do medicamento e o momento da coleta da amostra sanguínea para o exame laboratorial, o intervalo de referência utilizado para o T4 e a concentração

de T4 antes da instalação da doença capaz de normalizar o TSH (*set point do feedback*).

No nosso estudo, encontramos uma prevalência final de 19,2% de pacientes com valores de T4L acima do intervalo de referência quando em tratamento para hipotireoidismo primário e cujo TSH apresentava-se normal. Diferente dos outros estudos, utilizamos um ensaio de TSH com sensibilidade funcional de 0,03  $\mu\text{UI/mL}$  e estabelecemos um intervalo de referência para T4 livre seguindo critérios mais estritos (faixa etária determinada, exclusão de pacientes com anticorpos anti-TPO positivos e história familiar positiva, além de história pessoal de doença autoimune). Além disso, avaliamos um grupo preponderante de hipotireoidismo primário não cirúrgico e após tratamento com radioiodo, o que, em tese, implicaria em doses mais baixas de levotiroxina utilizadas durante o tratamento, como de fato ocorreu.<sup>1</sup> Esse é o estudo com a menor dose de levotiroxina utilizada, dentre os demais, que avaliou as concentrações de hormônios tireoidianos durante o tratamento de reposição, com apenas  $78 \pm 23$   $\mu\text{g/dia}$ . Isso reflete, provavelmente, a inclusão de pacientes com disfunção mínima da tireoide no grupo de pacientes. Finalmente, pudemos avaliar o efeito da ingestão da levotiroxina antecedendo a avaliação laboratorial sobre os níveis de T4L. Observamos que a ingestão do medicamento antes da coleta ocasiona o achado de uma maior proporção de pacientes com resultados acima do intervalo de referência. Nesse grupo a proporção foi de 33,3% contra apenas 9,1% no grupo de pacientes que não fizeram utilização da medicação. Como não houve diferença na dose de levotiroxina entre esses dois grupos, o tempo da tomada do medicamento em relação ao tempo de coleta parece ser determinante para esse achado. Tal achado não pôde ser avaliado nos estudos anteriores.

A concentração de T4L foi mais elevada no grupo com hipotireoidismo em tratamento do que a do grupo controle, mesmo com doses mais baixas de levotiroxina utilizadas pelos pacientes no nosso estudo. Esse achado, com doses diferentes de levotiroxina, já foi reportado por vários autores.<sup>2,7-12</sup> O T4 elevado na presença de TSH dentro da faixa de referência, mesmo em pacientes em reposição com levotiroxina, é ainda um resultado inesperado para alguns, fazendo com que sejam tratados como resultados “discordantes”.<sup>5</sup> Um autor sugere, inclusive, a criação de uma faixa de referência específica de T4 para essa situação.<sup>24</sup> Deve-se ressaltar que os níveis de TSH foram ainda mais elevados no grupo de pacientes, o que demonstra a relevância desse achado se levarmos em consideração a relação log-linear entre TSH e T4L.<sup>5</sup> A discrepância entre a relação T4L/T3L também foi encontrada em outros estudos, consubstanciando as diferenças encontradas nas concentrações do T4L e/ou T3L nos pacientes com hipotireoidismo em tratamento.<sup>6,7,8,18</sup>

Concentrações mais altas de T4 em pacientes que ingeriram o medicamento antes da coleta já foram estudadas previamente. Os estudos demonstram grande variabilidade no percentual de incremento do T4, usualmente entre 10% e 30%.<sup>21-23</sup> O efeito seria dose-dependente e pode ser menos acentuado quando o medicamento não é tomado em jejum, sendo perceptível até 8h após a sua ingestão. Eventualmente, dependendo do nível basal de T4, essa elevação pode ser responsável pela mudança da concentração de T4 para um valor acima do valor de referência.<sup>21-23</sup> Nos nossos pacientes, encontramos um aumento de cerca de 9% entre as médias do T4L, insuficiente para atingir significância estatística com o número reduzido de indivíduos analisados.

Encontramos valores mais baixos de T3 no grupo em tratamento. Esse achado foi semelhante ao de alguns autores.<sup>7,9,10,15</sup> Valores mais elevados de T3 no grupo

tratamento ou mesmo iguais àqueles do grupo controle foram também descritos.<sup>2,6,8,13,16,17</sup> Esses estudos usualmente utilizam doses mais elevadas de reposição e/ou critérios clínicos e não bioquímicos (TSH de sensibilidade funcional inferior a 0,1µUI/mL) como parâmetros de bom controle. Além disso, incluem, eventualmente, pacientes em tratamento supressivo no grupo de pacientes, o que pode acarretar em maior dose de levotiroxina. Historicamente, tendo em vista as limitações dos primeiros ensaios de TSH e a melhor correlação clínica dos sintomas de hipertireoidismo com o T3 sérico dos pacientes com hipotireoidismo primário em uso de levotiroxina, alguns autores sugeriram a utilização desse ensaio isoladamente, ou em associação ao TSH e/ou T4, no acompanhamento desses pacientes.<sup>6,25,26</sup>

Dentre os trabalhos que avaliaram as concentrações de T3 durante o tratamento para hipotireoidismo, o de Jonklass et al apresenta um delineamento interessante. Cinquenta pacientes foram avaliados prospectivamente, antes e após serem submetidos à tireoidectomia. Com esse delineamento conseguiu-se evitar a variabilidade interindividual dos valores de T4 e T3. Concentrações mais elevadas de T4L foram encontradas após o tratamento de reposição e de supressão com levotiroxina. Nesse estudo, não se observou diferença nas concentrações séricas de T3 antes e após a tireoidectomia. Contudo, a análise dos dados englobou pacientes em tratamento supressivo da tireoide. A análise efetuada no subgrupo de pacientes com doença benigna mostrou valores mais baixos de T3, mas sem significância estatística.<sup>8</sup> Ressalta-se que, para a análise nesse subgrupo, Jonklass et al utilizaram um número de indivíduos discretamente inferior ao preconizado no cálculo amostral.

No editorial que acompanha o artigo de Jonklass et al<sup>8</sup>, Cooper chama a atenção para os pacientes que após a reposição com levotiroxina, depois do procedimento cirúrgico, apresentam valores mais baixos de T3. Estes são contrabalanceados com

aqueles que apresentam elevação, mantendo médias próximas entre os momentos antes e após cirurgia. Sugere que, ainda que do ponto de vista geral as concentrações sejam consideradas similares, individualmente alguns pacientes podem não apresentar concentrações adequadas de T3 após a tireoidectomia. Tal fato poderia suscitar um possível benefício na reposição de T3 nesses indivíduos.<sup>19</sup>

Vale a pena ressaltar que, no nosso estudo, uma subanálise efetuada nos indivíduos de ambos os grupos com valores de TSH inferiores a 2,5  $\mu$ UI/mL não mudou os achados com relação às diferenças encontradas entre T4L e T3L.

Nosso estudo apresenta algumas limitações. A informação sobre peso foi autorreferida para 90% dos pacientes, o que pode trazer algum grau de imprecisão nas informações, apesar de acreditarmos que se tal fato ocorreu, não comprometeu os achados desse estudo. Outro fato importante a ser lembrado é a ausência de comprovação da estabilidade do tratamento nos últimos meses antes da coleta para cerca de 40% dos pacientes. No entanto, também acreditamos que tal fato, se ocorrido, comprometerá uma parcela mínima dos resultados, não modificando a análise final. Por fim, a execução dos testes em rotinas laboratoriais diferentes pode aumentar a imprecisão dos resultados com a execução de calibrações e/ou lotes de reagentes diferentes.

A glândula tireoide é responsável pela produção de cerca de 20% do T3 circulante.<sup>2</sup> Uma das possibilidades inicialmente especulada para o achado de concentrações elevadas de T4 nos pacientes portadores de hipotireoidismo primário, seria a produção preferencial de T3 reverso (rT3) durante o tratamento de reposição.<sup>27</sup> Essa hipótese não se confirmou em estudo posterior.<sup>28</sup> Nos pacientes com hipotireoidismo primário, todo, ou quase todo, T3 circulante é resultado da conversão

periférica a partir do T4 por meio das deiodinases. A falta da produção tireoidiana de T3, justificaria os níveis elevados de T4 durante o tratamento com levotiroxina.<sup>6</sup>

Concluindo, nosso estudo confirma os níveis elevados de T4L durante o tratamento com levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo primário, mesmo em doses mais baixas que em estudos anteriores, independentemente do uso prévio da levotiroxina antes da coleta. Concentrações de T4L acima do intervalo de referência foram encontradas no subgrupo cuja ingestão de levotiroxina antecedeu a coleta da amostra sanguínea. Para os outros pacientes, a diferença não foi estatisticamente significativa, ainda que superior à do grupo controle. Dessa forma, deve-se padronizar o tempo entre a ingestão de levotiroxina e a coleta de sangue para dosagem do T4L. Concentrações baixas de T3L encontradas, nesse estudo alertam para uma eventual necessidade de monitoração dos níveis de T3 durante o tratamento do hipotireoidismo. Uma das implicações importantes seria que, em pacientes em reposição com levotiroxina, haveria a possibilidade de se ajustar o tratamento, levando em consideração esse parâmetro, principalmente em presença de algumas manifestações clínicas, apesar da normalização do TSH.<sup>19</sup>

Tabela 1 – Características dos ensaios (Beckman Coulter®)

	TSH	T4L	T3L	Anti-TPO
	( $\mu$ UI/mL)	(ng/dL)	(pg/mL)	(UI/mL)
Sensibilidade analítica	<0,01	0,25	0,88	0,25
Sensibilidade funcional	0,03	-	-	-
CV (concentração média)	< 4,0%	< 8,1%	< 8,1%	< 5,9%
Intervalo de Referência	0,34-5,60	0,61-1,12	2,5-3,9	<9,0

Abreviações: CV, coeficiente de variação interensaio

Tabela 2 – Características dos participantes do estudo

	Grupo Controle	Grupo Paciente	Valor P
	(N = 95)	(N = 52)	
Idade	37,8 ± 10,7	45,3 ± 12,1	<0,001
Sexo n (%)			
Feminino	63 (66,3)	49 (94,2)	<0,001
Masculino	32 (33,7)	3 (5,8)	
Causa do Hipotireoidismo Primário*			
Tireoidite autoimune N(%)		26 (50,0)	-
Tireoidectomia (e/ou I-131)† N (%)		5 (10,0)	
Desconhecida N (%)		21 (40,0)	

\*Autorreferida; †Quatro pacientes com tireoidectomia total e um com tireoidectomia parcial

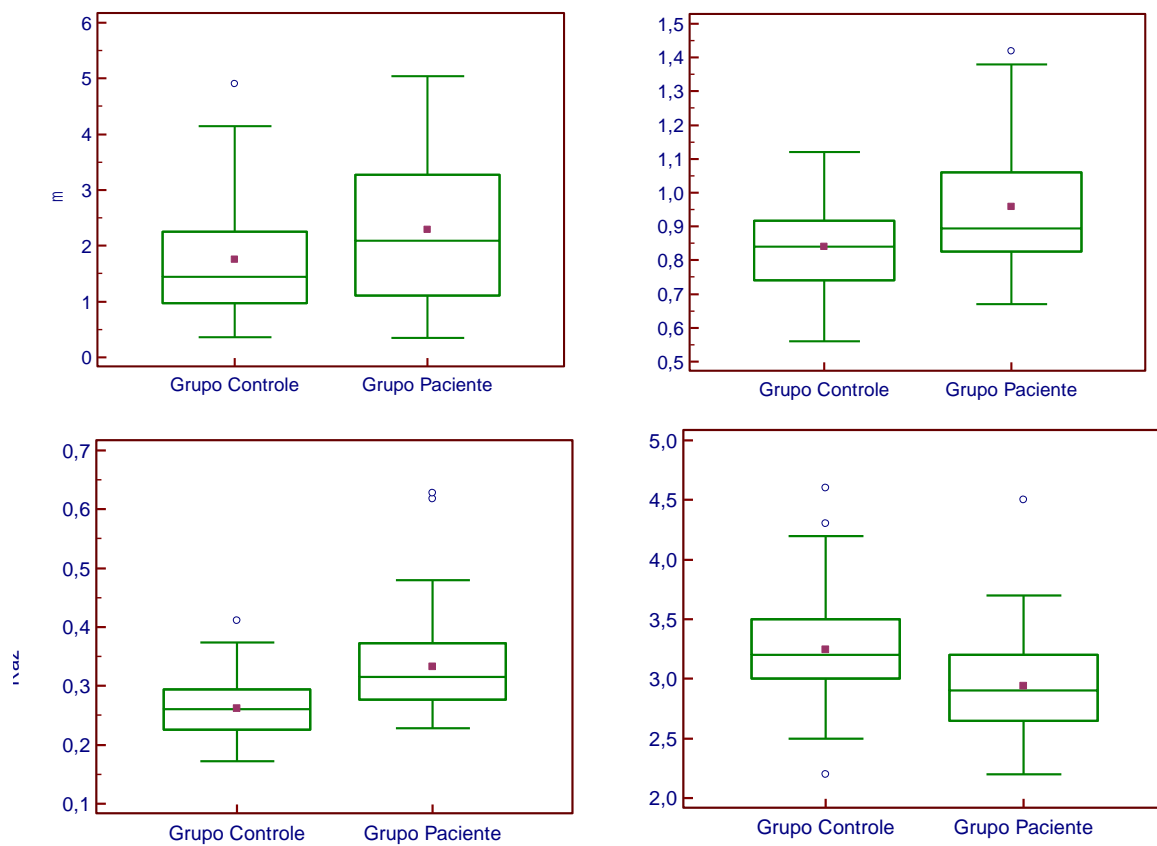
Tabela 3 – Concentrações séricas de TSH, T4L, T3L no grupo controle (N=95) e no grupo de pacientes (N=52) em reposição com levotiroxina.

	Grupo Controle (N = 95)	Grupo Paciente (N = 52)	Valor P
TSH $\mu$ UI/mL (mediana, intervalo total)	1,44 (0,36-4,90)	2,09 (0,35-5,04)	0,026
T4L ng/dL (média, DP)	0,84 $\pm$ 0,12	0,96 $\pm$ 0,17	<0,001
T3L pg/mL (mediana, intervalo total)	3,20 (2,2-4,6)	2,9 (2,2-4,5)	<0,001
T4L/T3L (mediana, intervalo total)	0,26 (0,17-0,41)	0,32 (0,23-0,63)	<0,001

Tabela 4 – Concentrações séricas de TSH, T4L, T3L no grupo controle (N=45) e no grupo de pacientes (N=49) do sexo feminino, sendo o grupo controle com idade igual ou superior a 30 anos.

	Grupo Controle (N = 45)	Grupo Paciente (N = 49)	Valor P
Idade em anos (média, DP)	43,9 ± 9,0	44,7 ± 12,2	0,708
TSH µUI/mL (média, DP)	1,83 ± 0,84	2,28 ± 1,30	0,049
T4L ng/dL (mediana, intervalo total)	0,82 (0,61-1,10)	0,89 (0,67-1,42)	<0,001
T3L pg/mL (mediana, intervalo total)	3,00 (2,2-3,8)	2,9 (2,2-4,5)	0,057
T4L/T3L (mediana, intervalo total)	0,27 (0,21-0,37)	0,31 (0,23-0,63)	<0,001

Figura 1 – Concentrações séricas de TSH, T4L, T3L no grupo controle (N=95) e no grupo de pacientes (N=52) em reposição com levotiroxina.



Cada caixa representa os percentis 75, 50 e 25, de cima para baixo, respectivamente. O quadrado representa a média. O círculo representa *outlier*.

Tabela 5 – Características dos estudos que avaliaram a proporção de pacientes em uso de levotiroxina com valores de T4L acima do intervalo de referência

Fonte	N	IR	TSH	Dose de levotiroxina	% Pacientes > LSIR
Stock JM <sup>15</sup>	44 pacientes e 55 controles	Laboratório	1 <sup>a</sup> geração	164 ± 71 µg/dia (2,18 ± 0,65 µg/Kg/dia)	4,5% T4 total
Pearce CJ <sup>13</sup>	122 pacientes	Laboratório	1 <sup>a</sup> geração	100 a 300 µg/dia	32% T4 total
Liewendahl <sup>10</sup>	50 pacientes e 70 controles	Laboratório	2 <sup>a</sup> geração	120 ± 49 µg/dia	22% T4 total 8% T4L
Burnett <sup>14</sup>	306 amostras	Laboratório	2 <sup>a</sup> geração	110 ± 49 µg/dia	23% T4L
Estudo atual	52 pacientes e 150 controles	Grupo controle	3 <sup>a</sup> geração	78 ± 23 µg/dia (1,22 ± 0,39 µg/kg/dia)	19,2% T4L

Abreviações: IR: intervalo de referência; LSIR: Limite superior do intervalo de referência.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Wiersinga WM. Adult Hypothyroidism [Internet]. Endocrine Education, Inc. Thyroid Disease Manager c2008 [updated 2010 Sept 04; cited 2011 May 07]. Available from [www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org).
- 2 Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, et al. (1987) Replacement dose, metabolism and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. *N Engl J Med*, 316: 764-770.
- 3 Lum SMC, Nicoloff JT, Spencer CA, et al. (1984) Peripheral tissue mechanism for maintenance of serum triiodothyronine values in a thyroxine-deficient state in man. *J Clin Invest*, 73:570-575.
- 4 Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, et al. (2006) Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*, 91:2592-2599.
- 5 Demers LM, Spencer CA. Laboratory Support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease [Internet]. National Academy of Clinical Biochemistry [updated 2002; cited 2011 May 07]. Available from [www.thyroid.org](http://www.thyroid.org).
- 6 Salmon D, Rendell M, Williams J, et al. (1982) Chemical hyperthyroidism. Serum triiodothyronine levels in clinically euthyroid individuals treated with levothyroxine. *Arch Intern Med*, 142:571-573.
- 7 Woeber KA. (2002) Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations. *J Endocrinol Invest*, 25:106-109.
- 8 Jonklaas J, Davidson B, Bhagat S, et al. (2008) Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA*, 299:769-777.
- 9 Murchison LE, Chesters MI, Bewsher PD. (1976) Serum thyroid hormone levels in patients on thyroxine replacement therapy. *Horm Metab Res*, 8:324-325.

- 10 Liewendahl K, Helenius T, Lamberg BA, et al. (1987) Free thyroxine, free triiodothyronine, and thyrotropin concentrations in hypothyroid and thyroid carcinoma patients receiving thyroxine therapy. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 116:418-424.
- 11 Samuels MH, Schuff KG, Carlson NE, et al. (2007) Health status, psychological symptoms, mood, and cognition in l-thyroxine-treated hypothyroid subjects. *Thyroid*, 17:249-258.
- 12 Iverson JF, Mariash CN. (2008) Optimal free thyroxine levels for thyroid hormone replacement in hypothyroidism. *Endocr Pract*, 14:550-555.
- 13 Pearce CJ, Himsworth RL. (1984) Total and free thyroid hormone concentrations in patients receiving maintenance replacement treatment with thyroxine. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 288:693-695.
- 14 Burnett JR, Cooke R, Crooke MJ, et al. (1992) A study of l-thyroxine replacement. *NZ Med J*, 105:105-106.
- 15 Stock JM, Surks MI, Oppenheimer JH. (1974) Replacement dosage of l-thyroxine in hypothyroidism. *N Eng J Med*, 290:529-533.
- 16 Jennings PE, O'Malley BP, Griffin KE, et al. (1984) Relevance of increased serum thyroxine concentrations associated with normal serum triiodothyronine values in hypothyroid patients receiving thyroxine: a case for "tissue thyrotoxicosis". *Br Med J (Clin Res Ed)*; 289:1645-1647.
- 17 Brajkovich LE, Mashiter K, Joplin GF, et al. (1983) Serum T4, T3, and TSH levels in primary hypothyroidism during replacement therapy with thyroxine. *Metabolism*, 32:745-747.
- 18 Rendell M, Salmon D. (1985) 'Chemical hyperthyroidism': the significance of elevated serum thyroxine levels in l-thyroxine treated individuals. *Clin Endocrinol*, 22:693-700.
- 19 Cooper DS. (2008) Thyroxine monotherapy after thyroidectomy. *JAMA*, 299:817-819.

- 20 Horowitz GL, Altaie S, Boyd JC, et al. (2008) Defining, establishing, and verifying reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline – third edition. CA28-A3. Vol. 28 No.30.
- 21 Wennlund A. (1986) Variation in serum levels of T3, T4, FT4 and TSH during thyroxine replacement therapy. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 113:47-49.
- 22 Browning MC, Bennet WM, Kirkaldy AJ, et al. (1988) Intra-individual variation of thyroxin triiodothyronine, and thyrotropin in treated hypothyroid patients: implications for monitoring replacement therapy. *Clin Chem* 34:696-699.
- 23 Deam DR, Campbell DG, Ratnaike S. (1983) Effect of oral intake of thyroxine on results of thyroid function tests in patients receiving thyroid replacement therapy. *Med J Aust*, 2:374-376.
- 24 Fraser WD, Biggart EM, O'Reilly D St J, et al. (1986) Are biochemical tests of thyroid function of any value in monitoring patients receiving thyroxine replacement? *B Med J*, 293:808-810.
- 25 Maeda M, Kuzuya N, Masuyama Y, et al. (1976) Changes in serum triiodothyronine, thyroxine, and thyrotropin during treatment with thyroxine in severe primary hypothyroidism. *Clin Endocrinol Metab* 43:10-17.
- 26 Mardell RJ, Gamlen TR, Winton MRJ. (1985) High sensitivity assay of thyroid stimulating hormone in patients receiving thyroxine for primary hypothyroidism and thyroid carcinoma. *B Med J*, 290:355-356.
- 27 Pearce CJ, Himsworth RL. (1984) Total serum thyroxine and triiodothyronine; a comparison between Graves' disease and hyperthyroxinaemia due to thyroxine replacement. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 107:213-217.
- 28 Pearce CJ, Himsworth RL. (1986) Serum iothyronine concentrations during introduction of thyroxine replacement therapy in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 25:303-311.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho nasceu a partir da discussão de resultados inesperadamente elevados de T4 livre em crianças em tratamento para hipotireoidismo congênito. Considerando a ausência de trabalhos mais atuais que reportassem a exata probabilidade da ocorrência de tal achado, e levando em consideração as características atuais do tratamento para o hipotireoidismo, desenvolvemos esse estudo. Parece claro que tal proporção de pacientes com valores de T4 acima do intervalo de referência dependerá da dose utilizada de levotiroxina, da relação entre o momento da ingestão do medicamento e o momento da coleta da amostra sanguínea para o exame laboratorial, da adequação do intervalo de referência e da concentração de T4L antes da instalação do hipotireoidismo capaz de normalizar o TSH (*set point*). O ensaio de TSH utilizado no passado, com baixa sensibilidade funcional, era, também, um fator determinante dessa probabilidade, tendo relação direta com a dose de levotiroxina administrada. O achado de baixos níveis de T3 nesses pacientes pode sugerir a necessidade de melhor ajuste do tratamento. Isso poderia ocorrer com a utilização de doses mais elevadas de levotiroxina ou, eventualmente, utilização suplementar de T3. Um estudo delineado a partir da seleção de pacientes sintomáticos e níveis baixos de T3, a despeito de níveis normais de TSH, para melhor ajuste do tratamento, seria o ideal. Pessoalmente, acredito que uma solicitação de T3L antes do início do tratamento, servirá de orientação para o clínico nortear um possível ajuste de tratamento, caso seja necessário, após normalização do TSH.

Durante a execução do trabalho, percebemos um fator determinante para a proporção de pacientes com valores acima do intervalo de referência: o momento da tomada do medicamento. Infelizmente, tivemos uma representatividade menor no grupo que não tomou o medicamento no dia da coleta de sangue, o que limitou o achado de significância estatística, ainda que a proporção encontrada nesse grupo tenha sido bem superior ao grupo controle. Será de grande utilidade o aumento do número de indivíduos nesse grupo para enriquecimento do estudo.

Outro achado desse trabalho, não discutido nesse artigo, e que poderá trazer discussões futuras seria o do T3L mais baixo em mulheres do que em homens no grupo controle, sendo a diferença entre as idades médias, nesses dois grupos, não significativa. Além disso, apenas no grupo feminino observamos correlação inversa do T3L com a idade.

Por uma questão de espaço e da definição prévia do objetivo do trabalho, não foram expressas as correlações entre a dose de levotiroxina e os níveis de hormônio tireoidiano. A correlação foi encontrada apenas para as concentrações de T4L e a dose de levotiroxina expressa em  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ .

A geração do intervalo de referência para o T4L levou em consideração critérios um pouco mais estritos. Isso traz maior validade ao estudo, pois esperaríamos um grupo com concentrações mais elevadas de T4L por terem sido excluídos os indivíduos com anticorpos antiperoxidase positivos e com história familiar de doença tireoidiana. Ainda assim, as diferenças encontradas entre as concentrações dos hormônios tireoidianos entre os pacientes e controles foram significativas. Contudo, a inclusão desses indivíduos, não alterou substancialmente, o intervalo de referência. Certamente, a discussão sobre a criação e aplicação do intervalo de referência, com dados desse estudo, merecerá uma avaliação mais detalhada.

**APÊNDICE -A**

Projeto de pesquisa apresentado para seleção de Mestrado

# PROTOCOLO DE PESQUISA

PROT0C2.DOC OU ETICPROT.897(3)

## I.1. TÍTULO DO PROJETO:

COMPARAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE TIROXINA LIVRE EM PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO, DURANTE O TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO COM LEVOTIROXINA, COM UM GRUPO CONTROLE ESPECÍFICO

## I.2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL\*

Nome: William Pedrosa de Lima  
Identidade: M3-847504 CPF: 865064556-91  
Endereço: Avenida do Contorno 3825, 4º Andar. São Lucas. Belo Horizonte/MG.  
Correspondência: Rua Nossa Senhora do Brasil, 378. Cachoeirinha. BH/MG 31130-090  
Telefone: 31 3228-6484 Fax:  
Correio eletrônico:  
wp@endocrinologia.com.br

\* Orientador(a) e Aluno(a) em caso de programas de mestrado ou doutorado. O princípio da co-responsabilidade é válido. Para alunos(as) de graduação, somente o(a) orientador(a).

## I.3. INSTITUIÇÃO RESPONSÁVEL:

---

---

## I.4. PROJETO APROVADO EM

---

Diretor da Unidade

---

Chefe do Departamento

Recebido na Comissão de Ética da UFMG em

Para o relator em

---

Parecer avaliado em reunião de

Aprovado:  
Diligência/pendências:  
Não aprovado:

---

## **II. TÍTULO DO PROJETO**

COMPARAÇÃO DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE TIROXINA LIVRE EM PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO, DURANTE O TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO COM LEVOTIROXINA, COM UM GRUPO CONTROLE ESPECÍFICO

---

## **III. SUMÁRIO DO PROJETO (NÃO EXCEDA O ESPAÇO ABAIXO)**

Pacientes em tratamento do hipotireoidismo primário com doses de reposição de levotiroxina podem apresentar, eventualmente, níveis de tiroxina livre superior ao das pessoas normais. O achado de níveis mais baixos de triiodotironina e um aumento na relação molar de tiroxina/triiodotironina são esperados. A proposta do estudo compreende a dosagem sérica da concentração da tiroxina livre (T4 livre) em pacientes portadores de hipotireoidismo primário durante o tratamento de manutenção, comparando seus valores aos valores de uma população controle seguindo os critérios de elegibilidade mais rígidos da National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) e American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) e ao intervalo de referência proposto pelo laboratório (Instituto Hermes Pardini). Paralelamente, serão avaliados os níveis de triiodotironina livre (T3 livre) em ambos os grupos, bem como a relação molar T4L/T3L. Serão recrutados 50 indivíduos em ambos os grupos. Os pacientes e pessoas do grupo controle serão provenientes de clínicas especializadas de Endocrinologia ou consultórios privados. As coletas e execução dos exames serão realizadas no Instituto Hermes Pardini em Belo Horizonte.

Hipotireoidismo Primário– Tratamento – Levotiroxina – Tiroxina livre

---

Palavras-chave (8 palavras, no máximo):

---

Data prevista para o início do projeto: 01/01/2009

Data prevista para o encerramento: 31/12/2010

Declaração de apoio institucional

Eu confirmo ter lido este protocolo e, se a proposta for financiada, o trabalho será realizado e administrado pelo Departamento/Instituição, de acordo com as condições gerais do edital e das normas do Conselho Nacional de Saúde. Eu também confirmo que o Pesquisador Principal é funcionário desta instituição.

Nome:

Data:

Cargo:

## IV. DESCRIÇÃO DA PESQUISA

IV.1. Objetivos da pesquisa / Hipóteses a testar

IV.2. Antecedentes científicos, relevância e justificativa da pesquisa (explicitando as referências bibliográficas)

IV.3. Descrição detalhada e ordenada do projeto de pesquisa (material e métodos, casuística)

IV.4. Plano de coleta e análise dos dados

IV.5. Análise crítica dos possíveis riscos e benefícios

IV.6. Plano de divulgação dos resultados

IV.7. Explicitação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa

IV.1. Objetivos da pesquisa/ Hipóteses a testar

Objetivo: Avaliar as concentrações séricas de tiroxina livre no soro de pacientes portadores de hipotireoidismo primário durante o tratamento de manutenção.

Hipóteses:

1 – Os pacientes portadores de hipotireoidismo primário e em controle estável nos últimos três meses de tratamento de reposição com levotiroxina apresentam níveis séricos de tiroxina livre e triiodotironina diferentes daqueles de pessoas não portadoras de disfunção tireoidiana seguindo critérios de elegibilidade da NACB e AACE.

2 – A proporção de pacientes em tratamento de reposição com levotiroxina que apresenta concentrações séricas de tiroxina livre superiores ao valor de referência laboratorial é diferente da proporção do grupo controle seguindo critérios de elegibilidade da NACB e AACE.

3 – Os pacientes portadores de hipotireoidismo primário e em controle estável nos últimos três meses de tratamento de reposição com levotiroxina apresentam relação molar T4L/T3L diferente daquelas de pessoas não portadoras de disfunção tireoidiana seguindo critérios de elegibilidade da NACB e AACE.

IV.2. Antecedentes Científicos, relevância e justificativa da pesquisa (explicitando as referências bibliográficas)

Os dois principais hormônios tireoidianos são a triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4). Em condições normais, todo o T4 circulante e cerca de 20% do T3 são produzidos diretamente pela tireóide. O restante do T3 circulante é proveniente da desiodinação periférica do T4, através da ação das desiodinases tipo 1 (D1) e tipo 2 (D2). A maior parte da atividade biológica dos hormônios tireoidianos decorre da ação celular do T3, que possui maior afinidade pelo receptor do hormônio tireoidiano, sendo cerca de 4 a 10 vezes mais potente do que o T4. A ação da desiodinase tipo 3 (D3), a partir do T4, pode, ainda, gerar o metabólito inativo, T3 reverso (rT3). Os hormônios tireoidianos ligam-se, de forma reversível, às proteínas séricas: globulina ligadora da tiroxina (TBG), transtiretina (TTR) e albumina. Acredita-se que o T4 e o T3 são inativos quando acoplados às proteínas e que somente suas frações livres são capazes de se ligar aos receptores específicos dos hormônios tireoidianos e desenvolver atividade biológica. Cerca de 0,03% do T4 e 0,5% do T3 circulam livres. A regulação da produção dos hormônios tireoidianos é realizada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano. O TSH (hormônio tireotrófico) é produzido pela hipófise anterior e liga-se a receptores específicos na glândula tireóide, estimulando todas as etapas da síntese do T4 e T3, bem como sua liberação pela glândula. A

síntese e a secreção do TSH, por sua vez, são estimuladas pelo hormônio liberador da tireotrofina (TRH), produzido pelo hipotálamo. A relação entre o T4 livre e o TSH é log-linear, sendo que pequenas alterações nos níveis dos hormônios tireoidianos geram grandes alterações no valor do TSH. Por isso, o TSH constitui-se no melhor indicador de alterações discretas da função tireoidiana.

O hipotireoidismo primário é o estado de baixa produção dos hormônios tireoidianos, resultante de condições que interfiram diretamente na tireóide. As causas mais comuns, no nosso meio, são respectivamente, a tireoidite de Hashimoto (doença autoimune) e o tratamento do hipertireoidismo com cirurgia ou radioiodo. No hipotireoidismo primário, há falta da retroalimentação (*feedback*) negativa sobre os tireotrofos e, assim, sempre se acompanha de elevação do TSH, associada a níveis reduzidos de T4 livre. O T3 pode estar normal ou baixo. Níveis altos de TSH, sem alterações dos hormônios tireoidianos caracterizam o hipotireoidismo subclínico. O hipotireoidismo é um distúrbio relativamente comum, com prevalência aproximada de 2% na população adulta feminina e de 0,2% na masculina.

Pearce & Himsworth (1) estudaram 122 pacientes adultos com hipotireoidismo e dose estável de levotiroxina nos últimos 3 meses. As doses de levotiroxina foram de 100 mcg (15%), 150 mcg (23%), 200 mcg (59%) e 300 mcg (3%). Os autores encontraram níveis elevados de tiroxina total (32%), tiroxina livre (43%), triiodotironina total (4%) e triiodotironina livre (7%) quando comparados à faixa de referência empregada para cada um desses hormônios.

Em outra publicação, dos mesmos autores (2), foram comparadas as concentrações de T4T e T3T em pacientes com diagnóstico de Doença de Graves com pacientes portadores de hipertiroxinemia secundária a tratamento de reposição para hipotireoidismo. Foram selecionados 113 registros de pacientes com Doença de Graves diagnosticados com critérios clínicos. O outro grupo foi constituído de pacientes ambulatoriais em tratamento de reposição com levotiroxina selecionados quando apresentavam níveis de T4T superiores a 10,5 mcg/dL. Esses pacientes encontravam-se “em boa saúde” e não utilizavam medicamentos interferentes com o metabolismo do T4. As concentrações de T4T e T3T foram maiores no grupo com hipertireoidismo comparados ao grupo em reposição. No grupo de pacientes com Graves, o T3T correlacionou-se de maneira superior com o T4T quando comparado ao grupo em reposição. Os autores estudaram a relação molar T4T/T3T que mostrou menor no grupo com hipertireoidismo comparado ao grupo em reposição.

Rendel & Salmon (3) avaliaram, retrospectivamente, 99 indivíduos tratados com levotiroxina, 50 pacientes portadores de hipertireoidismo e 71 controles. Todos os selecionados apresentavam dosagens simultâneas de T4T, T3T e T3 retenção (T3R). As concentrações de T4T, T3T e T3R aumentaram com aumento da dose de levotiroxina no grupo em reposição. A razão molar T3T/T4T reduziu com o incremento da dose também nesse grupo e no grupo controle. Em contraste, a razão molar aumentou no grupo portador de hipertireoidismo com o aumento das concentrações séricas de T4T. Ainda nesse mesmo artigo, os autores desenvolveram um estudo prospectivo, tendo os próprios autores como controles. Vinte e um pacientes com indicação para reposição ou tratamento supressivo com levotiroxina foram selecionados. A administração de levotiroxina iniciou-se com dose de 50 mcg/dia com incrementos mensais de 50 mcg/dia até que o valor de T4T excedesse o limite superior do normal ou sintomas de hipertireoidismo surgissem. Em todos os casos os níveis de T4 excederam o limite superior, mas em nenhum houve aparecimento de sintoma de hipertireoidismo. Em oito pacientes os níveis de T3 total superou o nível superior da faixa de referência. Em seis desses pacientes

observaram-se sintomas de hipertireoidismo. As correlações de T3T, T4T e da relação T3T/T4T com a dose de levotiroxina foram similares ao do estudo retrospectivo. Não foi dosado o nível do TSH e a disfunção tireoidiana foi definida com base em critérios clínicos. Os autores observaram que a mudança na relação T3T/T4T com o aumento das concentrações de tiroxina, não foi acompanhada de sintomas. Mesmo com doses de 200 mcg/dia os pacientes apresentavam T3 normal apesar dos níveis elevados de T4T.

Pearce & Himsworth (4) voltaram a estudar as concentrações de tiroxina e triiodotironina em pacientes portadores de hipotireoidismo e em tratamento de manutenção. Dessa vez, mostraram-se particularmente interessados em investigar a possibilidade da tiroxina sérica, nesses pacientes, sofrer um metabolismo preferencial à triiodotironina reversa (rT3), notadamente quando concentrações suprafisiológicas de T4 são encontradas, o que poderia explicar os níveis normais e baixos de T3 encontrados na grande maioria dos pacientes em reposição. Foram selecionados 12 pacientes com quadro de hipotireoidismo primário grave e níveis de TSH “apropriadamente elevados”. O hipotireoidismo mais grave reduz a possibilidade de contribuição tireoidiana direta para as concentrações de T3 sérico. Os pacientes apresentaram TSH entre 65 e 187 mUI/L e índice de tiroxina livre igual ou inferior a 15 (faixa de referência de 60 a 150). Nenhum paciente apresentava outra comorbidade intercorrente e não utilizavam medicamentos que pudessem interferir com o metabolismo periférico da levotiroxina ou sua ligação às proteínas. Os pacientes receberam dose inicial de 50 mcg/dia de levotiroxina, ao levantar, com incrementos a cada 4 semanas até um máximo de 200 mcg/dia. Os autores não encontraram, já nos resultados, aumento desproporcional nas concentrações de rT3 à medida que as concentrações de T4T e T4L aumentaram. As relações das concentrações de T3L e T4L demonstraram uma função linear ao longo dos incrementos na dose de levotiroxina. Já para as concentrações de T3T e T4T a relação foi evidenciada como uma função não linear. O estudo da regressão linear entre T3L e T4L não demonstrou um aumento progressivamente menor para T3 livre paralelamente ao aumento nos níveis de T4L. Os pacientes que apresentavam supressão do TSH com níveis crescentes de T4L mostravam, ainda, níveis dentro da faixa de referência para o T3L. Concluíram serem os ensaios de T3 mais adequados para avaliação da reposição de levotiroxina, uma vez que a supressão de TSH ocorria somente com níveis suprafisiológicos de T4L e ainda “normais” de T3L.

Os estudos mencionados, até o momento, mostravam uma notória limitação: a sensibilidade dos ensaios para dosagem do TSH, até então disponíveis, com sensibilidade, hoje se sabe, inadequada para avaliação de estados sutis da disfunção tireoidiana, principalmente o hipertireoidismo. Esse cenário começa a modificar-se com a publicação de Burnett e colaboradores (5) em 1992. Empregando um ensaio de TSH com uma sensibilidade analítica melhor (0,2 mcUI/mL), ressalta que as maiores concentrações de tiroxina e da sua relação molar com a triiodotironina (T4/T3), encontrada em pacientes em reposição com levotiroxina, seriam frutos de uma conversão menor de T4 a T3 e à perda da secreção direta de T3 pela glândula tireóide. Delineou o trabalho para estudar as mudanças subseqüentes na dose de levotiroxina durante o tratamento de reposição após a solicitação e avaliação dos exames de função tireoidiana. Foram avaliados 306 pacientes adultos identificados durante a coleta em um laboratório de referência quando tinham provas de função tireoidiana solicitadas. Não há menção sobre a exclusão de pacientes em tratamento supressivo com levotiroxina. Apesar disso, um dado chama a atenção. Em 151 pacientes com TSH normal, 23% apresentavam

níveis de T4L superiores à faixa de referência e ainda com níveis de T3L normais. O autor chega a sugerir faixas de referências diferentes para os hormônios tireoidianos em pacientes em tratamento com levotiroxina. Outra sugestão interessante é a de que tão somente a dosagem de TSH seja realizada nesses pacientes e o tratamento ajustado em função desse exame.

Em 2002, Woeber (6) publicou dados sobre um estudo retrospectivo avaliando pacientes com tireoidite autoimune (n=53) e em reposição com levotiroxina, com TSH normal, comparando as concentrações de T4L e T3L desses pacientes com dois outros grupos: um grupo controle (TSH normal, ausência de bócio e anticorpos anti-tireoidianos normais, n= 20), e outro grupo de pessoas com anticorpo anti-peroxidase (anti-TPO) positivo (com ou sem bócio, n=18) e TSH normal. Os pacientes do grupo em tratamento tinham a dose de medicamento estável nos últimos 3 meses. O autor encontrou concentrações de T4 livre superiores no grupo em reposição quando comparado aos demais grupos. As concentrações de T3L foram inferiores no grupo em reposição de levotiroxina quando comparadas aos outros dois grupos. A relação molar T4L/T3L foi superior no grupo em reposição. Quatro pacientes no grupo de reposição apresentam T3L inferior ao valor de referência. O autor conclui que a alta razão entre T4L e T3L nos pacientes em reposição é, provavelmente, devido à inibição da secreção residual do T3 e talvez a uma reduzida eficiência da conversão periférica do T4 ao T3 pela levotiroxina administrada. Os achados de concentrações de T4 elevados em pacientes em reposição estão em acordo com a visão de que a secreção de TSH da pituitária é regulada principalmente pelo T4 sérico. Conclui, também, que em pacientes com hipotireoidismo cuja dose de levotiroxina seja suficiente para manter o TSH dentro da faixa de referência podem não apresentar níveis normais de T3.

A avaliação do tratamento de reposição da levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo primário envolve, freqüentemente, a dosagem de T4 livre nesses pacientes, além da dosagem do TSH. A constante evolução dos ensaios para dosagens hormonais permite, cada vez mais, melhor discriminação dos estados de disfunção tireoidiana subclínica. Em contrapartida, a solicitação freqüente de exames complementares cria, também, surgimento de particularidades na sua interpretação em grupos específicos, como é o caso. No Instituto Hermes Pardini, em Belo Horizonte, as dosagens do TSH, T4L e T3L são realizadas através da plataforma Unicel Dxl 800® (BeckmanCoulter) por ensaio de quimioluminescência direta para o TSH e indireta para T4L e T3L. O valor de referência praticado pelo laboratório para T4 livre seguiu os seguintes critérios de inclusão para 348 indivíduos de 18 a 60 anos de idade (estudo realizado nos Estados Unidos): ausência de história pessoal ou familiar de doença tireoidiana ou doença autoimune; ausência de medicação tireoidiana e valor do TSH entre 0,3 a 3,0 mUI/mL (critérios da NACB e AACE). Certamente, a maior restrição para inclusão desses indivíduos na faixa de normalidade pode influenciar a freqüência e a intensidade de achados anormais na concentração de T4 livre e T3 livre na população em tratamento de reposição com levotiroxina. Tal fato, poderia resultar na implicação de outros diagnósticos frente a um resultado de T4L alterado em pacientes com níveis de TSH normal. Seria, portanto, útil descobrirmos a distribuição de tais valores nesse grupo de pacientes, melhorando a interpretação de tais exames durante o tratamento do hipotireoidismo. Dessa forma, podem-se impedir ajustes desnecessários na medicação ou o correto encaminhamento para outro diagnóstico.

Bibliografia

1. Pearce CJ, Himsworth RL. Total and free thyroid hormone concentrations in patients receiving maintenance replacement treatment with thyroxine. *BMJ* 1984;288:693-695.
2. Pearce CJ, Himsworth RL. Total serum thyroxine and triiodothyronine; a comparison between Grave's disease and hyperthyroxinaemia due to thyroxine replacement. *Acta Endocrinol* 1984;107:213-217.
3. Rendell M, Salmon D. 'Chemical hyperthyroidism': the significance of elevated serum thyroxine levels in l-thyroxine treated individuals.
4. Pearce CJ, Himsworth RL. Serum iodothyronine concentrations during introduction of thyroxine replacement therapy in hypothyroidism. *Clin Endocrinol* 1986;25:303-311.
5. Burnett JR, Crooke MJ, Feek CM. A study of l-thyroxine replacement. *NZ Med J* 1992;105:105-106.
6. Woeber KA. Levothyroxine therapy and serum free throxine and free triiodothyronine concentrations. *J Endocrinol Invest* 2002;25:106-109.

#### IV.3 – Material e Métodos e Casuística

Trata-se de um estudo com delineamento observacional de caso-controle.

##### Sujeitos Pacientes

Critérios de entrada: Adultos, em atendimento ambulatorial, com idade compreendida entre 18 e 60 anos, com diagnóstico de hipotireoidismo primário e em dose estável de reposição de levotiroxina nos últimos três meses (ou seja, sem ajuste na dose e com TSH dentro dos valores de referência para o método). O paciente deverá ter um registro de uma dosagem de TSH acima da faixa de referência e uma dosagem de T4 livre abaixo da faixa de referência. Na ausência desse registro, o paciente poderá ser incluído quando dose de levotiroxina for igual ou superior a 1,12 mcg/Kg/dia. Esse último critério visa a exclusão de pacientes que apresentam disfunção mínima da tireóide, sendo a menor dose utilizada para reposição de hipotireoidismo (Gordon MB, Gordon MS. *Endocr Pract* 1999;5:233-8).

Critérios de exclusão:

- Gravidez;
- Enfermidades agudas e doenças crônicas não compensadas (avaliadas clinicamente);
- Pacientes em tratamento supressivo do TSH (neoplasia e nódulo tireoidianos);
- Pacientes que mudaram tratamento com estrógeno/progesterona ou contraceptivo oral nas últimas seis semanas ou outros medicamentos e substâncias que alteram a ligação dos hormônios tireoidianos às proteínas ou seu metabolismo, por exemplo: tintura para cabelo, corticóides em qualquer apresentação, octreotida, amiodarona, agentes iodados para contraste, lítio, propranolol, furosemida, salicilatos, fenitoína, carbamazepina, antiinflamatórios não esteróides, heparina, barbitúricos, rifampicina, dentre outros.

##### Sujeitos Controles

- Adultos com idade entre 18 e 60 anos, excluídas as gestantes, sabidamente não portadores de disfunção tireoidiana e que preencham os critérios laboratoriais de concentrações séricas de TSH dentro da faixa de referência e anti-TPO abaixo da faixa de referência do método (considerado negativo).
- Enfermidades agudas e doenças crônicas não compensadas auto-referidas, ausência de história pessoal ou familiar de doença tireoidiana, ou doença autoimune (avaliadas por um formulário);

- Uso de medicamentos ou substâncias, nas últimas seis semanas, que possam influenciar a avaliação da função tireoidiana (auto-referidos e avaliado por questionário: tintura para cabelo, corticóides em qualquer apresentação, octreotida, amiodarona, agentes iodados para contraste, lítio, propranolol, furosemida, salicilatos, fenitoína, carbamazepina, antiinflamatórios não esteróides, heparina, barbitúricos, rifampicina, início de uso ou mudança de dose nas últimas seis semanas de contraceptivo oral ou qualquer terapia de estrógeno/progesterona, dentre outros).

#### Métodos

- As amostras serão coletadas e processadas segundo rotinas já implementadas no Instituto Hermes Pardini (IHP). A coleta deve anteceder o uso diário da levotiroxina.
- O TSH será dosado pela metodologia quimioluminescente direta (Unicel Dxl 800®, BeckmanCoulter®) com sensibilidade funcional de 0,030 mcUI/mL. A sensibilidade analítica é inferior a 0,01 mcUI/mL. O coeficiente de variação interensaio é 3,99% e 3,68% para concentrações de 0,48 mcUI/mL e 4,66 mcUI/mL respectivamente. Faixa de referência: 0,34 a 5,60 mcUI/mL.
- O T4 livre será dosado pela metodologia quimioluminescente indireta (Unicel Dxl 800®, BeckmanCoulter®). Sensibilidade analítica de 0,25 ng/dL. Coeficiente de variação interensaio de 8,08% e 4,47% para concentrações de 0,46 ng/dL e 0,76 ng/dL. Faixa de referência: 0,54 a 1,24 ng/dL.
- O T3 livre será dosado pela metodologia quimioluminescente indireta (Unicel Dxl 800®, BeckmanCoulter®). A sensibilidade analítica é de 0,88 pg/mL. Coeficiente de variação interensaio de 8,0% e 5,1% para concentrações de 1,4 ng/dL e 2,6 ng/dL. Faixa de referência: 2,5 a 3,9 pg/mL.
- O anti-TPO será dosado pela metodologia quimioluminescente indireta (Immulite 2000®, Siemens®). Sensibilidade analítica de 5 UI/mL. Coeficiente de variação de 7,2% para uma concentração de 53 UI/mL. Faixa de referência: < 35 UI/mL. Poderá ser utilizada, também, a plataforma Unicel Dxi® (BeckmanCoulter®) para dosagem do anti-TPO. Trata-se de metodologia quimioluminescente indireta com sensibilidade analítica de 0,25 UI/mL. Coeficiente de variação de 5,8% para concentrações de 4,8 UI/mL. Faixa de referência < 9,0 UI/mL.

#### Casuística

Dados do estudo de Woeber (6) demonstraram concentrações (média e desvio padrão) de T4L de  $1,12 \pm 0,14$  ng/dL no grupo em reposição de levotiroxina e de  $0,98 \pm 0,07$  ng/dL no grupo controle. Acreditando que essa diferença seria próxima à encontrada nesse estudo, para demonstrar a diferença entre as médias de 0,14 ng/dL entre os dois grupos, com  $\alpha$  de 0,05 e  $\beta$  de 0,20 seriam necessários apenas 10 indivíduos em cada grupo. Não há informações específicas sobre o ensaio de T4L utilizado nesse estudo. Além do mais foram considerados para avaliação pacientes em uso de doses relativamente baixas de levotiroxina (50 mcg/dia) sem menção quanto à proporção desses pacientes no grupo total em reposição. Esse dado pode indicar uma população com quadro mais leve de hipotireoidismo em tratamento, já que o estudo avaliou uma população adulta. Já o estudo de Burnett e colaboradores (5) demonstraram uma proporção de 23% de pacientes em reposição com levotiroxina que apresentavam TSH normal e concentrações de T4L superiores ao valor de referência. Levando em consideração o intervalo de 95% utilizado para construção do intervalo de referência (pessoas normais) para dosagem de T4L no Instituto Hermes Pardini utilizando o referido

método, seriam necessários 38 indivíduos em cada grupo para demonstrar a mesma diferença (23% x 2,5%). Entretanto, os pacientes descritos no grupo do TSH normal apresentam uma distribuição da dose administrada de levotiroxina pouco prática, descrita como média e desvio padrão de  $110 \pm 49$  mcg/dia, o que equivaleria a um intervalo (95%) de 14 a 206 mcg/dia. O intervalo real não foi fornecido. Além do mais, com os atuais critérios do IHP, esperaríamos valores de referência de T4 livre mais altos, quando adotados critérios que afastam disfunção subclínica tireoidiana (limite superior do TSH de 3,0 mUI/L, principalmente). Nesse cenário, portanto, projeta-se uma maior dificuldade para a determinação da diferença entre os grupos. Para a detecção de uma diferença entre as médias dos dois grupos de 0,07 ng/dL e mantidos os desvios padrão do estudo anterior, sendo  $\alpha$  igual a 0,05 e  $\beta$  igual a 0,20 seriam necessários 40 indivíduos em cada grupo. Para detectarmos uma proporção de 20% dos pacientes em tratamento com levotiroxina comparada a uma proporção esperada de 2,5% com TSH dentro da faixa de referência, seriam necessários 48 indivíduos em cada grupo. Portanto, 50 indivíduos em cada grupo será o número mínimo avaliado.

#### IV.4 Plano de coleta e análise dos dados

Os pacientes serão provenientes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Belo Horizonte e Hospital Felício Rocho. Os dados dos formulários serão coletados pelo médico assistente (no caso dos pacientes) ou preenchido pelo voluntário (grupo controle). As amostras e seu processamento serão realizados em unidades do Instituto Hermes Pardini em Belo Horizonte. A análise estatística será executada comparando-se as médias (ou medianas) das concentrações dos grupos controle e em reposição de levotiroxina (teste t de Student ou Mann Whitney). A diferença nas proporções de resultados de T4L acima da faixa de referência será estudada pelo teste do qui-quadrado. A análise estatística será executada pelo pacote estatístico Medcalc para Windows versão 10, ou superior (Medcalc Software, Mariakerke, Bélgica).

#### IV.5 Avaliação dos possíveis riscos e benefícios

Os riscos são os provenientes da punção venosa para coleta da amostra sanguínea. Problemas decorrentes da punção serão tratados, quando solicitado pelo sujeito da pesquisa, pelo serviço médico do IHP. Eventuais dificuldades, provenientes da interpretação do exame, serão discutidas diretamente com o responsável pela pesquisa ou pela Assessoria Científica do IHP. Os resultados dos exames serão liberados em laudos do IHP segundo o procedimento habitual da Instituição.

#### IV.6. Plano de divulgação dos resultados

Os resultados serão apresentados em reunião clínica, nos setores da instituição ligados ao estudo e submetidos à publicação em revista especializada.

#### IV.7. Explicação dos critérios para interromper ou suspender a pesquisa

Não se aplica.

Utilize, no máximo, 5 páginas, numerando-as 3a.,3b. etc.

---

IV.8. Local da pesquisa (detalhar as instalações dos serviços, centros, comunidades e instituições nas quais se processarão as várias etapas da pesquisa; Demonstrativo da existência de infraestrutura necessária ao desenvolvimento da pesquisa e para atender os eventuais problemas dela resultantes):

As amostras serão processadas no Instituto Hermes Pardini, com as coletas sendo realizadas em suas unidades já disponíveis em Belo Horizonte. O Instituto Hermes Pardini conta com toda a estrutura disponível para coleta, processamento da amostra e fornecimento de laudos em medicina laboratorial.

IV.9. Orçamento financeiro detalhado (recursos, fontes e destinação, bem como a forma e o valor da remuneração do pesquisador) - preencher as folhas específicas  
As dosagens hormonais serão executadas pelo Instituto Hermes Pardini (IHP), seguindo a programação habitual para a coleta de sangue nos casos dos pacientes já em tratamento para o hipotireoidismo. Os testes serão gentilmente cedidos pela empresa BeckmanCoulter (Brea, USA). Os participantes da pesquisa não terão nenhum ônus para a coleta e dosagem laboratoriais e terão seus resultados liberados segundo fluxo habitual do IHP. O pesquisador não receberá remuneração pela pesquisa.

IV.10. Explicação de existência ou não de acordo preexistente quanto à propriedade das informações geradas (demonstrando a inexistência de qualquer cláusula restritiva quanto à divulgação pública dos resultados, a menos que se trate de caso de obtenção de patenteamento; neste caso, os resultados devem se tornar públicos tão logo se encerre a etapa de patenteamento).

Se houver acordo ou contrato, incluí-lo.

Não há nenhum acordo quanto à propriedade das informações geradas, podendo haver divulgação pública dos resultados.

IV.12. Declaração que os resultados da pesquisa serão tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não.

Os resultados da pesquisa serão tornados públicos, quaisquer sejam seus resultados.

#### IV.13. Declaração sobre o uso e destinação do material e/ou dados coletados

O material coletado (amostras sanguíneas) será mantido em soroteca por um período máximo de cinco dias ou segundo orientações do IHP. Os dados (resultados de exames) serão liberados para todos os participantes, seguindo fluxo já estabelecido do IHP.

### V. INFORMAÇÕES RELATIVAS AOS SUJEITOS DA PESQUISA

V.1. Descrição das características da população a estudar (tamanho, faixa etária, sexo, cor (classificação do IBGE), estado geral de saúde, classes e grupos sociais, etc. Caso se trate de pesquisa em grupos vulneráveis, justificar as razões para o envolvimento destes grupos).

Serão avaliados 50 indivíduos adultos (número mínimo), com idade entre 18 a 60 anos, em ambos os grupos. Não há pré-especificações para cor, sexo, classe social. Os pacientes e voluntários podem apresentar doenças crônicas compensadas, desde que não utilizem medicações interferentes. Gestante não participaram do estudo.

V.2. Descrição dos métodos que possam afetar diretamente os sujeitos da pesquisa  
Não se aplica.

V.3. Identificação das fontes de material para a pesquisa (tais como espécimes, registros e dados a serem obtidos de seres humanos), com indicações se esse material será usado especificamente para os propósitos da pesquisa ou se será usado para outros fins

Dados sobre os pacientes serão pré-especificados: idade, dose de levotiroxina, sexo, diagnóstico etiológico do hipotireoidismo, peso e provenientes do prontuário médico ou da consulta clínica pelo médico assistente. Dados do grupo controle como idade, uso de medicamentos e estado de saúde serão preenchidos pelo voluntário. As amostras de sangue serão coletadas diretamente no IHP. O material servirá ao propósito de pesquisa, tão somente. No entanto, no caso do grupo de pacientes, os

resultados poderão ser utilizados no monitoramento do tratamento pelo respectivo médico assistente.

V.4. Descrição do plano de recrutamento de indivíduos e os procedimentos a serem seguidos

- Os pacientes e controles serão recrutados pelo médico assistente. Serão provenientes do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Belo Horizonte e do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital Felício Rocho.
- A coleta da amostra de sangue será realizada no IHP, mediante a apresentação de uma guia de coleta confeccionada especificamente para o estudo.
- O resultado será liberado conforme programação do IHP e disponibilizado para o cliente em cópia física.

V.5. Anexar o formulário de consentimento livre e esclarecido (de acordo com o item IV da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde), específico para a pesquisa, para a apresentação do Comitê de Ética em Pesquisa, com informações sobre as circunstâncias nas quais o consentimento será obtido, quem irá tratar de obtê-lo e a natureza das informações a serem fornecidas aos sujeitos da pesquisa

V.6. Descrição de quaisquer riscos, com avaliação de sua possibilidade e gravidade

- Os riscos serão aqueles inerentes ao de uma punção venosa. Caso haja necessidade de avaliação de alguma complicação relacionada à punção, o sujeito da pesquisa poderá agendar uma consulta com o serviço médico do IHP.
- Problemas oriundos da interpretação dos resultados poderão ser verificados diretamente com o responsável pela pesquisa.

V.7. Descrição das medidas para proteção ou minimização de quaisquer riscos eventuais (quando apropriado, descrever as medidas para assegurar os necessários cuidados à saúde, no caso de danos aos indivíduos; e os procedimentos para monitoramento de coleta de dados para prover a segurança dos indivíduos, incluindo as medidas de proteção à confidencialidade das informações obtidas)

- Os indivíduos permanecerão anônimos durante o estudo, com exceção da sua identificação no momento da coleta.
- Nenhum dado do sujeito da pesquisa, com exceção das variáveis pré-especificadas, será disponibilizado publicamente.

V.8. Explicitar se há previsão de ressarcimento de gastos (quais) aos sujeitos da pesquisa (a importância referente não poderá ser de tal monta que possa interferir na decisão do indivíduo ou responsável de participar ou não da pesquisa)  
Não haverá ressarcimento de gastos aos sujeitos da pesquisa.

## TERMO DE COMPROMISSO

Termo de Compromisso do pesquisador responsável em cumprir os termos da Resolução 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde (Escrever o termo, sendo assinado por todos os pesquisadores envolvidos na pesquisa).

## VI. QUALIFICAÇÃO DOS PESQUISADORES

*Curriculum vitae* simplificado (modelo Lattes) do pesquisador responsável e de cada um dos demais participantes