

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

Débora Zeni

**Avaliação do tratamento do
hipotireoidismo por deficiência de
TSH *versus* doença primária
da tireoide em relação à dose de
reposição de levotiroxina**

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

**Porto Alegre
2015**

Débora Zeni

**Avaliação do tratamento do
hipotireoidismo por deficiência de TSH
versus doença primária da tireoide em
relação à dose de reposição
de levotiroxina**

Dissertação submetida ao Programa
de Pós-Graduação em Patologia da
Fundação Universidade Federal de
Ciências da Saúde de Porto Alegre
como requisito para a obtenção do
grau de Mestre

Orientador: Prof^a Dr^a Miriam da Costa Oliveira
Co-orientador: Prof^a Dr^a Carolina Garcia Soares Leães

Porto Alegre

2015

Catálogo na Publicação

Zeni, Débora

Avaliação do tratamento do hipotireoidismo por deficiência de TSH versus doença primária da tireoide em relação à dose de reposição de levotiroxina / Débora Zeni. -- 2015.

71 f. : il. ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2015.

Orientador(a): Profa. Dra. Miriam da Costa Oliveira ;
coorientador(a): Profa. Dra. Carolina Garcia Soares Leães.

1. Hipotireoidismo. 2. TSH. 3. T4 livre. 4. Levotiroxina. I. Título.

Agradecimento

A minha orientadora, Prof^a Dr^a Miriam da Costa Oliveira, por toda sua dedicação, amizade, empenho, qualidade científica, conselhos, ensinamentos, profissional e orientadora exemplar, e pelas incansáveis horas dispensadas para o acompanhamento de todas as etapas desta dissertação.

A Prof^a Dr^a Carolina Leães, pela paciência, incentivo, apoio, grande acolhida e oportunidade de integrar esse seleto grupo de pesquisa, ensino e assistência em Endocrinologia.

A Prof^a Dr^a Julia Pereira Lima, incentivadora, mestre e, principalmente, grande amiga. Desde o início do período de Residência em Endocrinologia, foi sempre incansável em transmitir conhecimentos, disponibilidade a qualquer tempo, exemplo de atenção à família e dedicação ao trabalho.

Aos colegas do grupo de pesquisa do Centro de Neuroendocrinologia, uma grande engrenagem que só funciona bem com o esforço e dedicação de todos. Em especial a Graziela Rissetti, cujo companheirismo, apoio, exemplo e incentivo foram fundamentais em todas as etapas, da residência médica a pós-graduação.

A Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre e seus professores e funcionários, pela excelência na formação, especialmente ao programa de Pós Graduação em Patologia.

A minha querida família, por terem propiciado desde sempre um ambiente familiar de amor e carinho, exemplos de superação e de coragem para vencer obstáculos, que me incentivaram na busca pelo conhecimento

com muita dedicação, compreensão e apoio em minhas decisões pessoais e profissionais.

Ao Douglas, meu companheiro, incentivador e apoiador, pela extrema paciência e pelo auxílio em todos os momentos de minha vida, incluindo a conclusão desta dissertação. Um ser humano admirável em todos os sentidos, sempre me ajudando e me fazendo querer ser cada dia melhor.

Sumário

Lista de Abreviaturas	VI
Resumo da Dissertação	VII
 1. Introdução	 1
1.1 Epidemiologia	2
1.2 Etiologia	2
1.2.1 Hipotireoidismo Primário.....	2
1.2.2 Hipotireoidismo Central	5
1.2.3 Hipotireoidismo Subclínico	8
1.3 Fisiopatologia	8
1.4 Apresentação Clínica	10
1.5 Diagnóstico	13
1.6 Triagem	16
1.7 Tratamento	17
1.8 Referências bibliográficas.....	26
 2. Objetivos	 36
2.1 Objetivo Geral	36
2.2 Objetivos Secundários	36
 3. Artigo científico redigido em inglês	 37
 4. Considerações Finais	 53
 5. Anexos	 54

Lista de Abreviaturas

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

ACTH: hormônio adrenocorticotrófico

AntiTPO: anticorpo antitireoperoxidase

ATA: American Thyroid Association

GH: hormônio do crescimento

Gy: Grays

HC: hipotireoidismo central

HDL: lipoproteínas de alta densidade

HP: hipotireoidismo primário

HSC: hipotireoidismo subclínico

HT: hormônios tireoidianos

IMC: índice de massa corporal

LDL: lipoproteínas de baixa densidade

LT4: levotiroxina

mcg: microgramas

mcg/kg: microgramas por quilo

mg: miligramas

mU/L: microunidade internacional por litro

ng/dL: nanograma por decilitro

rhGH: hormônio do crescimento recombinante

SHBG: globulina ligadora de hormônios sexuais

T3: triiotironina

T4: tiroxina

TBG: globulina ligadora de tiroxina

TPP: tireoidite pós-parto

TSH: hormônio tireoestimulante

TRH: hormônio liberador de tireotropina

Resumo da Dissertação

Introdução: O tratamento padrão para o hipotireoidismo, seja ele primário (HP) ou central (HC), consiste na administração de levotiroxina (LT4). No entanto, o diagnóstico e a monitorização do tratamento diferem conforme a origem da deficiência hormonal. Enquanto no HP os níveis de hormônio tireoestimulante (TSH) são um ótimo indicador para o diagnóstico e a otimização da terapêutica, no HC o TSH tem pouco auxílio e a avaliação de sintomas e níveis de tiroxina (T4) livre tem sido utilizados como ferramentas diagnósticas e de monitorização, mas ambos apresentam limitações.

Objetivos: avaliar a dose diária necessária de LT4 para manter o eutireoidismo em pacientes com HC e verificar se a mesma difere dos casos de HP.

Materiais e Métodos: pacientes com HC foram pareados com pacientes com HP em relação à idade, sexo, peso e índice de massa corporal (IMC), com dose de LT4 estável por pelo menos três meses e os níveis de TSH, nos casos de HP, e de T4 livre, nos de HC, em faixas normais.

Resultados: a dose diária absoluta de LT4 diferiu significativamente entre os dois grupos, sendo $103 \pm 27,1$ mcg no grupo HC e $89,3 \pm 32$ mcg no HP ($p=0,017$). A dose de LT4 ajustada ao peso, no entanto, foi semelhante, com média de $1,34 \pm 0,39$ mcg/kg no grupo HC e de $1,22 \pm 0,44$ mcg/kg no HP ($p=0,12$). Pacientes com Síndrome de Sheehan tiveram dose diária absoluta de LT4 menor que os demais subgrupos classificados de acordo com a etiologia ($p=0,001$), e pacientes submetidos à radioterapia necessitaram de doses maiores ($p=0,008$). Nos casos de hipopituitarismo, não houve diferença na

dose diária de LT4 de acordo com o número de eixos hipofisários deficitários ou quando avaliados eixos hormonais específicos.

Conclusão: Os resultados observados reforçam a relevância da individualização cuidadosa no manejo do HC.

Palavras-chave: hipotireoidismo central, levotiroxina, tiroxina livre, TSH

1. Introdução

A presente revisão serve como base para o desenvolvimento de um estudo que objetiva avaliar a dose de levotiroxina (LT4) em pacientes com hipotireoidismo central (HC) e hipotireoidismo primário (HP) para a manutenção do eutireoidismo. Dessa forma, aborda-se o tema hipotireoidismo e discorre-se sobre a epidemiologia, etiologia, fisiopatologia, apresentação clínica, diagnóstico, triagem e tratamento.

Hipotireoidismo é um distúrbio endocrinológico comumente encontrado, caracterizado pela inadequação na produção de hormônios da glândula tireoide ou na ação destes em tecidos-alvo. A grande variedade de sintomas indica um efeito sobre o metabolismo com disfunção em múltiplos sistemas e órgãos. O comprometimento primário da tireoide é a principal causa de hipotireoidismo, mas outras etiologias menos frequentes incluem deficiência central do hormônio tireoestimulante (TSH) e do hormônio liberador da tireotrofina (TRH), denominados hipotireoidismo secundário e terciário, respectivamente. Os sintomas clínicos são variáveis e inespecíficos, podendo sugerir deficiência de outros hormônios hipofisários nos casos de hipotireoidismo central (HC). O diagnóstico é feito a partir da mensuração de hormônios séricos que representem o status da função tireoidiana. A base do tratamento envolve a administração oral do hormônio tireoidiano sintético, na forma de LT4. O hipotireoidismo pode afetar severamente a qualidade de vida em todas as idades em que incide.

1.1 Epidemiologia

O HP é uma condição endocrinológica comum, ocorrendo em 6 a 17% da população geral, sendo aproximadamente cinco a dez vezes mais prevalente em mulheres (Hueston, 2001; Roberts e cols., 2004; Laurberg e cols., 2005; Almandoz e cols., 2012). O HC, que compreende o hipotireoidismo hipofisário (secundário) e hipotalâmico (terciário), tem frequência mais baixa, correspondendo a um em cada 1000 casos de hipotireoidismo, sendo sua prevalência estimada em 1:80.000 a 1:120.000 na população geral, sem diferença em relação ao sexo (Yamada e cols., 2008; Lania e cols., 2008; Gupta e cols., 2011; Persani, 2012; Dubbs e cols., 2014).

1.2 Etiologia

O HP resulta de defeito na glândula tireoide, afetando a síntese e a liberação dos hormônios tireoidianos (HT) triiodotironina (T3) e tiroxina (T4). No HC existe alteração no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide a partir de defeito na sinalização para a tireoide do hormônio TRH e/ou do TSH hipofisário (Almandoz e cols., 2012; Dubbs e cols., 2014).

1.2.1 Hipotireoidismo Primário (HP)

A tireoidite autoimune crônica (tireoidite de Hashimoto) é a principal causa de hipotireoidismo em áreas iodossuficientes. É caracterizada pela infiltração linfocítica da tireoide associada à presença de autoanticorpos contra a tireoperoxidase (antiTPO), principal enzima envolvida no processo de síntese dos HT, expressa apenas em células foliculares da tireoide. Autoanticorpos contra outros componentes da tireoide também podem estar presentes, como o

antitireoglobulina e o antirreceptor do TSH, além de anticorpos bloqueadores do TSH. Este processo acontece, possivelmente, devido a um defeito hereditário na produção imunológica que leva à desregulação e consequente destruição da glândula tireoide (Almandoz e cols., 2012; Mithal e cols., 2014).

A detecção da presença dos autoanticorpos séricos é ponto fundamental para o diagnóstico das doenças autoimunes da tireoide. Presença de autoanticorpos na ausência de alteração da função tireoidiana deve ser cuidadosamente avaliada, uma vez que esses indivíduos são mais propensos a desenvolver doença tireoidiana do que aqueles com anticorpos negativos (Almandoz e cols., 2012; Dubbs e cols., 2014; Jonklaas e cols., 2014).

A deficiência de iodo segue sendo a causa de hipotireoidismo mais frequente em todo o mundo, sendo incomum em áreas da América do Norte onde há uso generalizado de sal iodado e outros alimentos suplementados com iodo (Almandoz e cols., 2012; Dubbs e cols., 2014; Jonklaas e cols., 2014; Sun e cols., 2014; Mithal e cols., 2014).

O excesso de iodo também causa hipotireoidismo, podendo ser transitório, referido como o efeito Wolff-Chaikoff, ou permanente (Almandoz e cols., 2012).

A exposição à radiação externa para o tratamento de neoplasias não relacionadas à tireoide aumenta a chance de HP. A prevalência de HP em pacientes submetidos à radioterapia para câncer de cabeça e pescoço varia na literatura de 10 a 45%, sendo que os principais fatores de risco são o sexo feminino, raça branca, doença da tireoide concomitante e cirurgia na região cervical. Uma considerável variação entre os estudos é encontrada, mas há relação com a dose de radiação utilizada, com um risco de 50% de

hipotireoidismo com o emprego de uma dose de 45 Grays (Gy). Quimioterapia e idade não se associaram a maior risco de HP nesses casos (Bhandare e cols., 2007; Vogelius e cols., 2011; Almandoz e cols., 2012).

As evidências que relacionam a exposição à radiação ambiental com doenças autoimunes da tireoide e hipotireoidismo são inconclusivas (Almandoz e cols., 2012). Um estudo japonês que avaliou sobreviventes dos ataques nucleares após 50 anos da exposição encontrou aumento na prevalência de HP, não havendo relação com a presença de autoanticorpos contra a tireoide ou hipotireoidismo autoimune nesta coorte (Imaizumi e cols., 2006).

Processos infiltrativos podem levar ao HP, e as causas incluem hemocromatose, linfoma, sarcoidose e tireoidite de Riedel (Almandoz e cols., 2012).

A tireoidite pós-parto (TPP) é causada por infiltração linfocítica e pode ocorrer em 5 a 7% das mulheres no período puerperal. Ocorre com mais frequência em mulheres com autoanticorpos positivos, sendo que a presença destes no início da gestação confere risco de 30 a 52% de desenvolver TPP (Muller e cols., 2001). Acreditava-se que a maioria das mulheres com TPP recuperasse a função tireoidiana dentro de um ano pós-parto (Stagnaro-Green e cols., 2002), no entanto, um estudo de base populacional demonstrou uma taxa de 54% de hipotireoidismo persistente no final do primeiro ano de puerpério (Stagnaro-Green e cols., 2011).

Em relação aos medicamentos que afetam a função tireoidiana, além da amiodarona, que comumente é relacionada tanto com hipo quanto com hipertireoidismo, uma vez que contém alta concentração de iodo em sua composição, há outras drogas que podem levar ao quadro de HP (Quadro 1).

Suplementos de algas e perclorato podem prejudicar a captação de iodo pela tireoide. Tionamidas interferem na produção dos HT. A secreção dos mesmos pode ser bloqueada por medicamentos, tais como lítio. Barbitúricos podem levar ao aumento do metabolismo hepático dos hormônios circulantes (Ward, 2010).

Quadro 1. Medicamentos que afetam a função tireoidiana

Diminuição da secreção de T3 e T4	Lítio, amiodarona, contraste iodado
Aumento do metabolismo de T3 e T4	Fenobarbital, rifampicina, fenitoina, carbamazepina

1.2.2 Hipotireoidismo Central (HC)

O HC é consequência de uma alteração anatômica ou funcional da hipófise e/ou do hipotálamo, resultando em diminuição da secreção do TSH. Embora uma falha isolada na secreção de TSH possa ser observada, mais comumente há associação com alteração de outros hormônios hipofisários (Persani, 2012), assim como sinais e sintomas neurológicos devido a lesões hipotálamo-hipofisárias (Gupta e cols., 2011).

O HC isolado é principalmente devido a defeitos genéticos específicos, incluindo mutações na subunidade do TSH e no gene receptor de TRH, isoformas de TSH biologicamente inativas e associação com hipoplasia de nervo óptico em crianças (Medeiros-Neto e cols., 1996; Collu e cols., 1997; Romero e cols., 2009; Gupta e cols., 2011).

Um macroadenoma na hipófise é a causa mais frequente de HC adquirido, responsável por mais de 50% dos casos (Grunenwald e cols., 2015). Variados graus de deficiência de hormônios hipofisários, constituindo o

hipopituitarismo, podem resultar da compressão da hipófise, da haste hipofisária e/ou do hipotálamo por lesões na região selar e parasselar (Persani, 2012). No que diz respeito aos microadenomas de hipófise, Mathioudakis e cols. (2012) observaram que adenomas secretores de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) tem uma maior prevalência de HC em comparação a outros tipos de microadenomas, tanto secretores de outros hormônios, quanto os não funcionantes clinicamente. Especulam que tal achado pode estar relacionado ao efeito do hipercortisolismo no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide e de que o efeito dos níveis altos de ACTH localmente na hipófise poderia influenciar a síntese e secreção de TSH, independente dos níveis séricos de cortisol. Uma explicação alternativa seria que a função tireoidiana alterada na doença de Cushing pode simplesmente refletir um estado de síndrome do eutireoideo doente, uma vez que a condição é considerada um estado pró-inflamatório e é plausível que o padrão dos testes de função tireoidiana observados nesses pacientes indiquem uma resposta adaptativa à doença crônica ao invés de uma deficiência de TSH verdadeira.

Craniofaringioma é o mais frequente tumor extrasselar causador de hipopituitarismo, especialmente em pacientes jovens (Yamada e cols., 2008; Lania e cols., 2008; Persani, 2012).

Intervenções terapêuticas nos tumores selares e parasselares representam um risco adicional de HC (Persani, 2012). HC é um efeito comum após radioterapia, acometendo de 20 a 50% dos casos de tumores paranasais e da região nasofaríngea, e cerca de 65% dos pacientes com tumores cerebrais. Os efeitos tendem a aparecer vários anos após a exposição e estão relacionados à dose total de radiação (Bhandare e cols., 2007; Kong e cols.,

2007; Yamada e cols., 2008; Persani, 2012; Dubbs e cols., 2014). Deficiência de TSH pode ocorrer com doses de radiação que excedam 30 Gy, com uma frequência cumulativa em longo prazo de 3 a 6% quando doses de 30 a 50 Gy são usadas (Gupta e cols., 2011; Grunewald e cols., 2015).

A terapia cirúrgica de tumores da região selar e parasselar pode levar ao HC. A dimensão e a extensão extrasselar das massas hipofisárias, bem como a experiência do cirurgião, são fatores críticos neste contexto (Persani, 2012).

Lesões traumáticas e acidentes vasculares cerebrais tem aumentado a prevalência de HC, tem sido reconhecida como uma das causas mais prevalentes, apesar de frequentemente não ser diagnosticada na prática clínica (Schneider e cols., 2007). Embora em um número significativo de casos seja transitório, o hipopituitarismo deve ser sempre suspeitado (Benvenga e cols., 2000; Schneider e cols., 2007; Kokshoorn e cols., 2010). Em contraste, diminuiu o achado de HC associado à síndrome de Sheehan, caracterizada pela necrose hipofisária pós-parto, uma vez que esta vem mostrando incidência reduzida devido à melhora nos cuidados de saúde obstétricos e perinatais, embora ainda sendo subnotificada em países em desenvolvimento (Yamada e cols., 2008; Persani, 2012).

Os avanços tecnológicos e do conhecimento estão levando a um aumento no diagnóstico de hipofisite linfocítica, processo autoimune da hipófise, que pode ser isolada ou parte de síndrome poliglandular autoimune (Caturegli e cols., 2005; Bensing e cols., 2007; Lania e cols., 2008).

Outras causas pouco frequentes de HC são as doenças infecciosas e infiltrativas da hipófise, como doenças granulomatosas, abscessos bacterianos,

micoses, tuberculose, toxoplasmose, e depósito de ferro em pacientes com hemocromatose e talassemia (Persani, 2012).

Formas transitórias ou reversíveis de HC podem ser observadas com o uso de medicações que afetam a regulação neuroendócrina do TSH. Análogos da somatostatina, glicocorticoides e agonistas dopaminérgicos podem inibir de forma aguda a secreção de TSH. Agentes antineoplásicos, por intermédio do receptor nuclear retinoide, podem causar severa inibição do TSH que pode ser reversível com a suspensão da droga.

1.2.3 Hipotireoidismo Subclínico (HSC)

O HSC é diagnosticado na presença de elevação de TSH, com níveis séricos de T4 livre normais em paciente assintomático, com o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide intacto, sem doença grave em curso ou recente, e com padrão reprodutível ao longo do tempo. Pode se tratar de um estado precoce do HP ainda compensado ou de um processo autoimune incompleto em que se fazem necessários níveis mais altos de TSH para manter os níveis de HT normais. Deve ser diferenciado da fase de recuperação normal de uma doença não tireoidiana, de doença psiquiátrica aguda e de uso de anfetaminas (Jonklaas e cols., 2014).

1.3 Fisiopatologia

A produção e regulação dos HT se dá através de um sistema de *feedback* geralmente simples. O processo se inicia no hipotálamo com a secreção do TRH pelo núcleo paraventricular, que sinaliza a hipófise anterior para a secreção de TSH, que estimula a tireoide a sintetizar e secretar T3 e T4.

O T3 e o T4, através de um *feedback* negativo para o hipotálamo e a hipófise, inibem o TRH e o TSH. Este mecanismo de *feedback* permite um controle estrito dos níveis séricos de TSH (Costa-e-Sousa e cols., 2012; Dubbs e cols., 2014). A secreção de TSH é diretamente influenciada por outros fatores, incluindo os efeitos negativos da somatostatina e dopamina hipotalâmicas. Sinais de tecidos periféricos são capazes de afetar indiretamente a secreção de TSH, tais como hormônios sexuais, leptina e outros fatores relacionados a hábitos alimentares e ao processo sono-vigília (Costa-e-Sousa e cols., 2012; Persani, 2012).

Tanto o TRH quanto o TSH são normalmente secretados em um ritmo circadiano com aumento nas primeiras horas noturnas (Costa-e-Sousa e cols., 2012; Persani, 2012; Dubbs e cols., 2014).

A maioria do T4 produzido encontra-se armazenado ligado a proteínas como a globulina ligadora de tiroxina (TBG), a albumina e a transtirretina (pré-albumina). Os HT ligados a essas proteínas não são bioquimicamente ativos, fornecendo um reservatório capaz de manter a função tireoidiana nos órgãos-alvo na presença de anormalidades da produção e liberação de HT pela tireoide. O T3 é o hormônio tireoidiano ativo, produzido em pequena porcentagem diretamente na tireoide e cerca de 80% em tecidos extratireoidianos pela deiodinação do T4 (Bianco e cols., 2002). A maioria dos órgãos apresenta esta função, mas os sítios primários de conversão encontram-se nos rins e no fígado. Quando o T4 é liberado e convertido periféricamente em T3 bioativo, o efeito global é o aumento do metabolismo. Há uma ação direta do consumo de oxigênio pelos tecidos e da termogênese.

Ainda, o T3 tem efeito direto no inotropismo e cronotropismo cardiovascular (Dubbs e cols.,2014).

1.4 Apresentação Clínica

A diminuição dos HT circulantes tem um efeito negativo sobre a taxa de metabolismo basal, afetando múltiplos sistemas e órgãos. Os níveis insuficientes de HT provocam um espectro de redução da função destes sistemas (Song e cols., 2011; Almandoz e cols.,2012; Chakera e cols., 2012; Centanni, 2013; Dubbs e cols., 2014).

As manifestações clínicas são semelhantes independente da etiologia, sendo que no HC podem ser mais leves e de menor intensidade, além de serem mascaradas ou confundidas com sintomas de deficiência de outros hormônios hipofisários (Alexopoulou e cols., 2004; Persani, 2012; Klose e cols., 2013).

Os sintomas do hipotireoidismo são em sua maioria subjetivos e variam de acordo com o grau de alteração nos níveis séricos de HT, sexo e idade de início da doença. Formas congênitas tendem a ser mais severas do que as adquiridas (van Tijin e cols., 2005; Gupta e cols., 2011; Almandoz e cols., 2012).

Em crianças, pode haver prejuízo do crescimento e atraso puberal. Os HT exercem importante influência no desenvolvimento do esqueleto, e crianças com hipotireoidismo tendem a ter retardo no desenvolvimento e atraso na idade óssea. Esse comprometimento se relaciona ao tempo de duração da doença sem tratamento. A reposição de T4 induz um período de recuperação do

crescimento, mas a altura final adulta prevista pode não ser alcançada (van Tijn e cols., 2005; Gupta e cols., 2011).

O espectro mais extremo do hipotireoidismo é o coma mixedenatoso, que embora raro, deve ser reconhecido e tratado em caráter de urgência tendo em vista o alto risco de morbimortalidade. Sua incidência é rara e os números exatos não são conhecidos, apresentando-se mais frequentemente em idosos e em climas mais frios (Dubbs e cols., 2014).

Em relação ao sistema cardiovascular, há o envolvimento dos HT na frequência cardíaca, contratilidade miocárdica, volemia e resistência vascular sistêmica (Doin e cols., 2005). Comumente são observados bradicardia e hipertensão arterial diastólica. Há diminuição do débito cardíaco secundária a bradicardia e diminuição da contratilidade. Pacientes com hipotireoidismo são mais propensos a arritmias ventriculares, além de variadas alterações eletrocardiográficas (Almandoz e cols., 2012).

Alterações na pele e fâneros dependem do grau do hipotireoidismo e da etnia. Incluem xerose, diminuição da sudorese, espessamento da pele, queda de cabelo, com áreas de alopecia, madarose e livedo reticular (Almandoz e cols., 2012). O mixedema é o edema não depressível causado pelo acúmulo de glicosaminoglicanos (Dubbs e cols., 2014). Há alguns relatos de lesões psoriasiformes relacionadas ao hipotireoidismo grave (Kwinter e cols., 2007).

Manifestações neurológicas incluem síndrome do túnel do carpo, polineuropatia sensitivo motora e miopatia. Os sintomas de miopatia usualmente consistem em fraqueza muscular proximal e podem estar associados à discreta elevação da creatinoquinase sérica, que reduz com a reposição adequada dos HT (Scott e cols., 2002). Com o uso de imagens

funcionais, tem sido documentada a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e do metabolismo da glicose em pacientes com hipotireoidismo (Bauer e cols., 2009). Estas alterações podem ser responsáveis pelos quadros de disfunção cognitiva em relação à memória, orientação, depressão, ansiedade e retardo neuropsicomotor (Almandoz e cols., 2012). Casos de hipotireoidismo franco tem déficits específicos em memória verbal e escores piores nas escalas que avaliam depressão quando comparados com controles em eutireoidismo (Miller e cols., 2007).

Sinais e sintomas gastrintestinais podem ser devidos à disfunção da motilidade, levando à dispepsia, refluxo gastroesofágico e constipação, além da associação com outras condições autoimunes, tais como doença celíaca e gastrite atrófica, que cursam com má absorção (Almandoz e cols., 2012; Dubbs e cols., 2014).

Oligomenorreia e menorragia são as alterações menstruais mais comuns e estão relacionadas à severidade das alterações dos HT. Homens com hipotireoidismo podem ter redução da globulina de ligação dos hormônios sexuais (SHBG) e dos níveis de testosterona. Hiperprolactinemia pode estar presente, levando a hipogonadismo hipogonadotrófico, disfunção sexual e comprometimento da fertilidade (Almandoz e cols., 2012; Dubbs e cols., 2014).

Anemia é frequentemente encontrada, podendo ser acarretada por diversos mecanismos fisiopatológicos: redução da produção de eritrócitos provocando uma anemia normocrômica e normocítica, associada a outras situações relacionadas ao hipotireoidismo, como a menorragia, levando à deficiência de ferro e à anemia hipocrômica e microcítica, e a anemia perniciosa autoimune, resultando em macrocitose. Em casos graves, pode

haver coagulopatia, e a contagem de plaquetas pode estar normal, mas com função alterada (Dubbs e cols., 2014).

Muitos autores recomendam a avaliação da função tireoidiana em pacientes com anormalidades no metabolismo lipídico, sendo que 90% dos pacientes com HP apresentam dislipidemia (Duntas, 2002; Neves e cols., 2008; Khasan e cols., 2014). Há o aumento das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e apolipoproteína por redução do *clearance* hepático dos receptores de LDL. Embora exista a tendência para elevação das taxas de colesterol em pacientes com hipotireoidismo, há o aumento de alguns subtipos de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e LDL considerados com menor ação aterogênica (Cappola e cols., 2003).

Os achados ao exame físico são características faciais grosseiras, com edema periorbital, pele seca e palidez. Macroglossia pode afetar a fala, além de rouquidão. Bócio, se presente, é um sinal bastante sensível para disfunção tireoidiana. Tempo prolongado no reflexo do tornozelo correlaciona-se bem com o grau de hipotireoidismo (Dubbs e cols., 2014).

1.5 Diagnóstico

São necessários exames bioquímicos para a identificação do hipotireoidismo, uma vez que os achados clínicos são de baixa sensibilidade e especificidade e se correlacionam mal com o diagnóstico.

O HP é caracterizado por aumento dos níveis séricos de TSH com redução dos níveis de T4 livre. HSC está presente quando há elevação isolada de TSH, com T4 livre normal. No HC, o T4 livre é baixo, com TSH não elevado, podendo estar normal ou baixo (Shimon e cols., 2002; Almandoz e cols., 2012;

Dubbs e cols., 2014). Em cerca de 11% dos casos de HC, em geral com alteração predominantemente hipotalâmica, são encontrados níveis elevados de TSH imunorreativo, no entanto sem atividade biológica completa, levando a erros diagnósticos (Ferretti e cols., 1999; Persani e cols, 2000; Shimon e cols., 2002; Alexopoulou e cols., 2004; Persani, 2012).

Os níveis de TSH são medidos através de métodos de quimioluminometria de terceira geração. Há controvérsias em relação ao limite superior normal para a faixa de referência, sendo mais utilizado atualmente o intervalo de 0,3 a 5 mU/L. Há diversas publicações demonstrando que 95% dos indivíduos eutireoideos selecionados tem como limite máximo de TSH 2,5 mU/L (Hollowell e cols., 2002; Baloch e cols., 2003; Wartofsky e cols., 2005). Estudos epidemiológicos, no entanto, demonstram que há aumento dos níveis de TSH com a idade, mesmo quando corrigidos para a presença de autoanticorpos antitireoidianos (Hollowell e cols., 2002). Assim, a redução do limite superior da faixa de normalidade para o TSH levaria ao diagnóstico errôneo de até 35% dos indivíduos idosos, podendo ser instituído tratamento desnecessário, sem demonstração de benefício.

O diagnóstico do HC é feito com maior precisão quando utiliza os níveis de T4 livre. T3 e T4 são amplamente ligados a proteínas plasmáticas, sendo que tal ligação influencia seus níveis séricos (Koulouri e cols., 2013). Há condições que afetam os níveis de proteínas ligadoras, tais como gravidez, uso de alguns medicamentos, idade, exposição a andrógenos, desnutrição, doença hepática, dentre outras. Os níveis de T4 livre são mais estáveis nestas condições, mas seus valores absolutos dependem dos ensaios utilizados (Persani, 2012). Utilizam-se, então, ensaios de ultrafiltração, diálise de

equilíbrio após adição de anticorpo antiT4 ou índice de T4 livre, que é um cálculo através do T4 total e do T3 *uptake*, que representa a concentração de sítios não ocupados nas proteínas carreadoras. Ainda há a variação interindividual de 25% nos níveis de T4 livre (Andersen e cols., 2002; Filipsson e cols., 2009; Nystrom e cols., 2012; Klose e cols., 2013).

Em relação ao T3, encontra-se em faixa normal em cerca de 25% dos pacientes ao diagnóstico no HP, bem como no HC (Ferretti e cols., 1999; Alexopoulou e cols., 2004).

Na ausência de qualquer interferência, o achado de T4 livre baixo combinado com um TSH anormalmente baixo define o diagnóstico de HC. Há formas mais leves, em que o T4 livre encontra-se ainda em níveis normais dificultando o diagnóstico. A radioterapia do hipotálamo pode causar alteração nas células que secretam TRH, resultando em ritmo circadiano alterado com ausência do aumento noturno ou resposta inadequada do TSH ao estímulo com TRH, permanecendo o T4 livre ainda em níveis considerados dentro da normalidade. É sugerido que a redução em mais de 20% do T4 livre ao longo do acompanhamento em um paciente com doença hipofisária é indicativo de HC (Alexopoulou e cols., 2004; Filipsson e cols., 2009; Nystrom e cols., 2012; Grunenwald e cols., 2015).

Parâmetros que demonstrem a ação dos HT nos tecidos periféricos, tais como a SHBG, marcadores ósseos, lipídicos e outros, não apresentam evidências suficientes na literatura de sensibilidade e/ou especificidade para formas leves de hipotireoidismo, sendo que Ferretti e cols. (1999) e Alexopoulou e cols. (2004) avaliaram tais parâmetros em casos de HC e não recomendam seu uso de rotina para o diagnóstico. Recentemente, a

determinação de medidas ecocardiográficas, tais como o tempo de contração isovolumétrica e índice de desempenho global do miocárdio, que considera intervalos de tempo tanto sistólicos quanto diastólicos, foram correlacionadas com a presença de HC em uma coorte de pacientes com doenças hipotálamo-hipofisárias com e sem HC, definido pelos níveis de T4 livre, sugerindo uma potencial utilização no diagnóstico de formas mais leves de hipotireoidismo, uma vez que é reconhecido que diversas funções cardíacas estão intimamente relacionadas aos níveis de HT (Doin e cols., 2005; Doin e cols., 2012). Observou-se reversão das alterações ecocardiográficas quando a reposição de LT4 foi instituída, o que pode indicar a necessidade de tratamento mesmo em formas mais leves da doença, como discutido em relação ao HSC primário (Doin e cols., 2012). Os parâmetros ecocardiográficos poderiam representar uma estimativa da ação dos HT nos tecidos periféricos. A validação clínica do método, no entanto, requer um número maior de pacientes estudados.

1.6 Triagem

A triagem universal para disfunção tireoidiana é controversa e há discordância em relação a quem e quando deve ser feita. Devido à falta de dados que demonstrem o benefício da triagem em nível populacional, um grupo de consenso de representantes da Endocrine Society, American Thyroid Association (ATA) e American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) recomenda a realização de exames para a detecção de disfunção tireoidiana em todas as gestantes, indivíduos acima de 60 anos e pessoas em situação de risco para tireoidopatia, que incluem indivíduos com história familiar de doença tireoidiana ou história pessoal de doença autoimune. Poderiam se enquadrar

no grupo de risco, ainda, pacientes que fazem uso de medicações que afetam a função da tireoide, presença de bócio, cirurgia cervical prévia ou histórico de exposição à radiação (Garber e cols., 2012).

1.7 Tratamento

O objetivo principal do tratamento é restaurar adequadamente os níveis séricos de HT. Para tal fim, usa-se a administração diária de LT4 sintética. A LT4 é idêntica ao T4 e é convertida a T3 pelos tecidos extratireoidianos da mesma maneira que o T4 produzido endogenamente (Vaidya e cols., 2008; Okosieme e cols., 2011; Dubbs e cols., 2012; Persani, 2012, Centanni, 2013).

A dose de LT4 deve ser individualizada e baseada na idade e no índice de massa corporal (IMC), sendo superior à determinação de dose empírica (Devdhar e cols., 2011; Nystrom e cols., 2012; Mithal e cols., 2014), tipicamente de 1,6 microgramas por quilo (mcg/kg) por dia para adultos, calculado a partir do peso corporal (Vaidya e cols., 2008; Machado-Alba e cols., 2014). Crianças requerem doses mais elevadas – cerca de 4 mcg/kg por dia, para suprir a demanda do crescimento e desenvolvimento (Gupta e cols., 2011).

Alguns autores sugerem o papel da massa corporal magra no ajuste da dose de LT4 (Santini e cols., 2005; Olubowale e cols., 2006; Sukumar e cols., 2010; Devdhar e cols., 2011; Ojomo e cols., 2013; Donna e cols., 2014), uma vez que a maioria dos processos metabólicos ocorre no músculo esquelético, incluindo a deiodinação do T4. Essa constatação explica a necessidade de dose de LT4 menor observada em idosos, dentre outros fatores, pela perda de massa corporal magra em decorrência da idade. No entanto, métodos para

avaliar tal parâmetro de forma precisa são onerosos e não são usados na prática clínica de rotina (Devdhar e cols., 2011; Donna e cols., 2014).

Recomenda-se a reposição cuidadosa em pacientes com mais de 60 anos de idade e com doença arterial coronariana conhecida ou suspeita, devendo o tratamento ser instituído com doses mais baixas de LT4 e seu ajuste lentamente progressivo (Almandoz e cols., 2012; Dubbs e cols., 2014).

Nos casos de HP, a recomendação para pacientes não-grávidas é de que a dose de LT4 deva ser ajustada para manter níveis normais de TSH. Não há demonstração de que TSH na metade inferior do intervalo de referência (0,4 – 2 mU/L) tenha qualquer impacto clínico, melhora dos sintomas ou melhores escores de qualidade de vida (Walsh e cols., 2006; Boeving e cols., 2011).

Nos casos de HC, há dificuldade em determinar a reposição ótima dos HT (Ferretti e cols., 1999; Carrozza e cols., 1999; Slawik e cols., 2007). Níveis de TSH tem um valor limitado para a monitorização do tratamento nesses pacientes. Alguns autores sugerem que a não supressão do TSH com o uso de LT4 seria um indicativo de reposição inadequada, tendo sido proposto por Shimon e cols. (2002) que níveis de TSH acima de 1 mU/L refletiriam dose de LT4 insuficiente. Em contraste, TSH inferior a 0,1 mU/L geralmente seria preditor de eutireoidismo em pacientes em tratamento (Carrozza e cols., 1999; Shimon e cols., 2002), sugerindo que o mecanismo de *feedback* do TSH e dos HT permanece intacto em alguns casos de HC. Assim, a supressão do TSH, associada à normalização dos níveis de T4 livre, pode auxiliar na determinação de reposição adequada de LT4 em pacientes com HC, quando o TSH é comparado ao seu valor pré-tratamento.

A determinação dos níveis de HT livres circulantes é de grande importância no acompanhamento do tratamento com LT4 no HC. A aferição de T4 livre é melhor indicada nos casos de hipotireoidismo, enquanto o T3 livre é mais preciso no hipertireoidismo, considerando que o T3 livre pode estar normal em 75% dos casos de reposição insuficiente. Dessa forma, níveis baixos de T4 livre determinam subtratamento e níveis elevados de T3 livre demonstram dose excessiva de reposição de HT (Ferretti e cols., 1999; Lania e cols., 2008; Persani, 2012).

A reposição de LT4 adequada no HC é avaliada pela normalização dos níveis séricos de T4 livre. Se a terapia ideal requer valores de T4 livre na metade do intervalo de normalidade ou superior é incerta (Carrozza e cols., 1999; Shimon e cols., 2002), sendo que há a tendência de aumentar a dose de LT4 somente até o ponto de normalização do T4. Koulouri e cols. (2011) compararam níveis de T4 livre de pacientes com lesão hipotálamo-hipofisária de alto e baixo risco para desenvolver HC com pacientes com doença primária da tireoide adequadamente tratados, constatando que pacientes com HC são geralmente subtratados, sugerindo que níveis de T4 livre na metade do intervalo normal pode representar um alvo apropriado de tratamento em pacientes com HC. Embora os níveis de T4 livre sejam amplamente distribuídos e variem de acordo com particularidades de cada indivíduo e sejam geneticamente determinados (Medici e cols., 2011), há outros autores que obtiveram resultados semelhantes, sugerindo que os níveis de T4 livre devam ser mantidos em valores na metade superior do intervalo normal (Alexopoulou e cols., 2004; Slawik e cols., 2007; Iverson e cols., 2008). Sesmilo e cols. (2011) observaram níveis de T4 livre superiores em pacientes tratados para HC

quando comparados a controles eutireoideos ($1,3 \pm 0,28$ vs $1,11 \pm 0,14$ ng/dL, $p=0,01$), mas semelhante aos com HP ($1,3 \pm 0,28$ vs $1,25 \pm 0,19$ ng/dL, $p=0,4$), bem como relação T3 livre/T4 livre semelhante nos pacientes tratados para HC e HP, mas inferior aos indivíduos em eutireoidismo. Não houve diferença entre os grupos em relação ao nível de T3.

Ainda, no ajuste da adequação da dose de LT4 nos pacientes com HC, há a dependência do tratamento concomitante de outras deficiências hipofisárias. O estrogênio aumenta os níveis de TBG, sendo necessário o aumento da dose de LT4 para saturar a capacidade de ligação das proteínas plasmáticas (Alexopoulou e cols., 2004). Cortisol e hormônio do crescimento (GH) modulam o metabolismo dos HT (Van der e cols., 2005; Sesmilo e cols., 2011). O GH estimula a conversão periférica de T4 em T3 bioativo. A deficiência desse hormônio pode mascarar formas subclínicas de HC, sendo que o aumento dos níveis de T4 livre pode ser necessário nesses pacientes. Dessa forma, os níveis séricos de T4 livre para ser mantido o eutireoidismo, deveria ser a média do intervalo de referência em pacientes que fazem uso de GH recombinante (rhGH) e a metade superior do intervalo de referência para os deficientes de GH que não realizam a reposição com rhGH (Porretti e cols., 2002; Yamada e cols., 2008; Filipsson e cols., 2009; Nystrom e cols., 2012).

Altas doses de glicocorticoides inibem a conversão periférica de T4 em T3, além de inibir a secreção de TSH, levando à redução de seus níveis (Alexopoulou e cols., 2004). Em pacientes com hipopituitarismo, a insuficiência adrenal central concomitante ao HC deve ser avaliada antes da reposição de LT4 pelo risco de desencadear crise adrenal. Se a disfunção adrenal não pode ser excluída antes do início da terapia com LT4, sugere-se tratamento

profilático com corticosteroide e posterior avaliação adrenal (Persani, 2012; Grunenwald e cols., 2015).

Cerca de 62 a 82% da dose de LT4 é absorvida após sua administração oral e ocorre nas primeiras três horas, principalmente no jejuno e íleo (Liwanpo e cols., 2009). A absorção é máxima quando realizada em jejum, refletindo a importância da acidez gástrica e pode ser afetada pelo tempo decorrido da última refeição, certos hábitos alimentares, como dieta rica em fibras, além de diversas doenças orgânicas e funcionais do aparelho digestivo, tais como doença celíaca, doença inflamatória intestinal, intolerância a lactose, gastrite atrófica e infecção por *Helicobacter pylori*. Procedimentos cirúrgicos que determinam redução da superfície de absorção gastrintestinal podem afetar o ajuste de dose de LT4, como a cirurgia bariátrica, que ainda torna o processo mais lento (Bach-Huynh e cols., 2009; Liwanpo e cols., 2009; Ward, 2010; Ruchala e cols., 2012).

As interações medicamentosas também devem ser levadas em consideração, uma vez que alteram a biodisponibilidade de LT4. Há fármacos que reduzem a absorção (omeprazol, hidróxido de alumínio, cálcio, colestiramina); aumentam o metabolismo hepático dos HT (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina); reduzem a secreção dos HT (amiodarona, contraste radiológico iodado, lítio, sulfonamidas); reduzem a atividade da 5'-deiodinase (amiodarona, propranolol > 160 mg/dia, corticosteroides); aumentam a concentração de TBG (estrogênio, fibrato, metadona, tamoxifeno); reduzem concentração de TBG (andrógenos, ácido nicotínico); inibem a secreção de TRH e/ou TSH (corticosteroide e análogos de somatostatina, agonistas dopaminérgicos). Além dessas, uma série de outras drogas devem

ser avaliadas com atenção, uma vez que, através de mecanismos desconhecidos ou complexos, podem interferir na terapia com LT4 (Morris, 2009; Bach-Huynh e cols., 2009; Haugen, 2009; Liwanpo e cols., 2009; Ward, 2010; Song e cols., 2011; Khandelwal e cols., 2012; Centanni, 2013; Machado-Alba e cols., 2014).

O esquema padrão de administração da LT4 é em jejum matinal, sem uso concomitante de outras medicações, suplementos ou alimentos por 30 minutos após sua ingestão, o que ajuda a garantir níveis de TSH dentro de um alvo mais estreito e com menor variabilidade (Bach-Huynh e cols., 2009; Ward, 2010).

A ingestão da LT4 na hora de dormir – absorção noturna facilitada pela secreção basal de ácido gástrico e menor motilidade intestinal durante a noite, associada ao estado de jejum, é uma alternativa aceitável (Geer e cols., 2015) levando em consideração, no entanto, que há maior flutuação nas concentrações dos HT (Bolk e cols., 2010; Geer e cols., 2015). O uso da LT4 durante o café da manhã (Bach-Huynh e cols., 2009) é outra possibilidade de administração, conforme demonstrado por Perez e cols. (2013), que sugerem se tratar de um esquema terapêutico mais conveniente e melhor tolerado, mas também associado a variações significativas dos níveis de TSH e dos HT, necessitando monitorização mais frequente.

Para os pacientes com dificuldade de adesão a um regime diário e para aqueles em um esquema alternativo de alimentação, tal como alimentação entérica contínua, a manutenção do eutireoidismo pode se tornar um desafio. Alguns estudos tem sugerido a administração semanal de LT4, que quando comparada ao uso diário, tem pico de T4 maior, mas sem alteração significativa

em outros marcadores teciduais de efeito dos HT e sem evidência de toxicidade (Walker e cols., 2013). Conforme Bornschein e cols. (2012), há um aumento transitório de T4 livre quando utilizado esse esquema terapêutico, sem tireotoxicose ou sintomas cardíacos, avaliados por ecocardiograma, e que após 6 semanas, não foi encontrada diferença significativa nos níveis de TSH.

Apesar de atingir o estado bioquímico de eutireoidismo, alguns pacientes mantem queixas de fadiga significativa, aumento do peso corporal e diminuição da função neurocognitiva, o que faz com que alguns profissionais e pesquisadores sugiram a suplementação com T3 em combinação com a LT4 (Ladenson, 2002; Escobar-Morreale e cols., 2005; Grozinsky-Glasberg e cols., 2006; Wiersinga, 2014). O T3 isolado não é utilizado devido à curta meia vida, que requer múltiplas doses diárias com significativa flutuação no plasma (Celi e cols., 2010; Biondi e cols., 2012). Um regime de dosagem de três vezes ao dia de liotironina com LT4, titulada para TSH de 0,5 a 1,5 mU/L, foi testado e demonstrou uma pequena, mas significativa, diminuição no peso corporal, colesterol total e colesterol LDL. Não houve diferença significativa na pressão sanguínea, tolerância ao exercício, ou sensibilidade à insulina (Celi e cols., 2011). A avaliação de LT4 monoterapia comparada com a terapia de combinação com liotironina mostrou uma resposta mais favorável em paciente com terapia de combinação e que apresentavam deiodinase subtipo 2. Este subtipo esteve presente em 16% da população do estudo, sugerindo potencial papel para a genotipagem na determinação da terapia de reposição dos HT (Panicker e cols., 2009; Wiersinga, 2014).

Uma metaanálise incluindo mais de 1.200 pacientes randomizados para LT4 monoterapia ou terapia combinada com liotironina não mostrou diferença

significativa em dor, depressão, ansiedade, fadiga, qualidade de vida, peso corporal ou no perfil lipídico (Grozinsky-Glasberk e cols., 2006). Os autores acreditam que a LT4 monoterapia deva permanecer como o tratamento de escolha para pacientes que necessitam de reposição de HT.

Um importante evento adverso da reposição dos HT é o hipertireoidismo por doses excessivas de LT4. Cerca de 20% dos pacientes em tratamento apresentam tireotoxicose, mesmo que subcl clinicamente (Jonklaas e cols., 2014), o que pode se associar a significativo aumento de risco de fratura vertebral e de fêmur por osteoporose (Bauer e cols., 2001; Sheppard e cols., 2002; Kim e cols., 2006; Mazziotti e cols., 2014) e arritmia cardíaca, especialmente fibrilação atrial (Flynn e cols., 2010; Gupta e cols., 2011).

As lacunas que dificultam o aperfeiçoamento no tratamento do hipotireoidismo são múltiplas e uma melhor compreensão dos mecanismos patogênicos provavelmente irá proporcionar novas ferramentas para o diagnóstico mais preciso, incluindo formas mais leves da doença. A compreensão melhor do metabolismo dos HT e a ação deles nos tecidos periféricos pode fornecer novos marcadores para uma terapia de reposição individualizada. O objetivo deve ser melhorar a capacidade para determinar níveis de T4 livre ótimos para vários tipos de pacientes com HC considerando-se diferenças genéticas e as variações interindividuais de TSH e T4 livre. Marcadores de ação dos HT nos tecidos periféricos vem sendo estudados para o ajuste mais adequado da reposição, na tentativa de evitar o super ou subtratamento e seus efeitos adversos.

Dessa forma, o HC, apesar de ser uma condição rara, tem importante repercussão clínica se não adequadamente tratado. Ao contrário da doença

primária da tireoide, em que o diagnóstico e o tratamento estão estabelecidos pela literatura de forma clara, não há o mesmo poder de evidência em relação ao HC. Essa afirmação se refere à forma de monitorizar o tratamento em um contexto de sintomas clínicos pouco específicos, níveis de TSH variáveis e pouco confiáveis para o diagnóstico e de hormônios tireoidianos com significativas interferências de outras condições associadas ao hipopituitarismo e discutível correspondência em relação aos níveis séricos e à condição de eutireoidismo.

1.8 Referências Bibliográficas

Alexoupoulou O, Beguin CL, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(1):1-8.

Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis and management. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):203-221.

Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Lauberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):1068-1072.

Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(10):3905-3912.

Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003;13(1):3-126.

Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid stimulating hormone. *Ann Intern Med*. 2001;134(7):561-568.

Bauer M, Silverman DH, Schlagenhauf F, London ED, Geist CL, van Herle K, et al. Brain glucose metabolism in hypothyroidism: a positron emission tomography study before and after thyroid hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2922-2929.

Bensing S, Hulting AL, Hoog A, Ericson K, Kampe O. Lymphocytic hypophysitis: report of two biopsy-proven cases and one suspected case with pituitary autoantibodies. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(2):153-162.

Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113: hypopituitarism secondary to head trauma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(4):1353-1361.

Bhandare N, Kennedy L, Malyapa RS, Morris CG, Mendenhall WM. Primary and central hypothyroidism after radiotherapy for head-and-neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(4):1131-1139.

Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology and physiological roles of the iodo thyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev*. 2002;23:38-89.

- Biondi B, Wartofsky L. Combination treatment with T4 and T3: toward personalized replacement therapy in hypothyroidism? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):2256-2271.
- Boeving A, Paz-Filho G, Radominski RB, Graf H, Carvalho GA. Low normal or high normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid.* 2011;21(4):355-360.
- Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JGP, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake. A randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med.* 2010;170(22):1996-2003.
- Bornschein A, Paz-Filho G, Graf H, Carvalho GA. Treating primary hypothyroidism with weekly doses of levothyroxine: a randomized, single-blind, crossover study. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012;56(4):250-258.
- Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(6):2438-2444.
- Carrozza V, Csako G, Yanovski JA, Skarulis MC, Nieman L, Wesley R, et al. Levothyroxine replacement therapy in central hypothyroidism: a practice report. *Pharmacotherapy.* 1999;19(3):349-355.
- Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, Pomper MG, Burger PC, Rose NR. Autoimmune hypophysitis. *Endocr Rev.* 2005; 26(5):599-614.
- Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Babar NI, Skarulis MC, Csako G, et al. The pharmacodynamic equivalence of levothyroxine and liothyronine: a randomized, double blind, cross-over study in thyroidectomized patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(5):709-715.
- Celi FS, Zemskova M, Linderman JD, Smith S, Drinkard B, Sachdev V, et al. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3466-3474.
- Centanni M. Thyroxine treatment: absorption, malabsorption, and novel therapeutic approaches. *Endocrine.* 2013;43(1):8-9.
- Chakera AJ, Pearce SH, Vaidya B. Treatment for primary hypothyroidism: current approaches and future possibilities. *Drug Des Devel Ther.* 2012;6:1-11.

Collu R, Tang J, Castagne J, Lagace G, Masson N, Huot C, et al. A novel mechanism for isolated central hypothyroidism: inactivating mutations in the thyrotropin-releasing hormone receptor gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1561-1565.

Costa-e-Sousa R, Hollenberg AN. Minireview: the neural regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrinology.* 2012;153(9):4128-4135.

Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, Singh G, Jonklaas J. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid.* 2011;21(8):821-827.

Doin FC, Borges MR, Campos Filho O, Carvalho ACC, Paola AAV, Abucham J, et al. Effect of central hypothyroidism on Doppler-derived myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(4):37-48.

Doin FC, Rosa-Borges M, Martins MRA, Moises VA, Abucham J. Diagnosis of subclinical central hypothyroidism in patients with hypothalamic-pituitary disease by doppler echocardiography. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(4):631-640.

Donna VD, Santoro MG, Waure C, Ricciato MP, Paragliola RM, Pontecorvi A, et al. A new strategy to estimate levothyroxine requirement after total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Thyroid.* 2014;24(12):1759-1764.

Dubbs SB, Spangler R. Hypothyroidism. *Emerg Med Clin N Am.* 2014;32:303-317.

Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid.* 2002;12(4):287-293.

Escobar-Morreale H, Botella-Carretero JI, del Rey FE, Escobar GM. Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4946-4954.

Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(3):924-929.

Filipsson H, Johannsson G. GH replacement in adults: interactions with other pituitary hormone deficiencies and replacement therapies. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):85-95.

Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):186-193.

Garber J, Cobin R, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18(6):989-1028.

Geer M, Potter DM, Ulrich H. Alternative schedules of levothyroxine administration. *Am J Health Syst Pharm.* 2015;72(5):373-377.

Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2592-2599.

Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary.* 2015;18(1):169-175.

Gupta V, Lee M. Central hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(2):99-106.

Haugen BR. Drugs that suppress TSH or cause central hypothyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):793-800.

Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):489-499.

Hueston WJ. Treatment of hypothyroidism. *Am Fam Physician.* 2001;64(10):1717-1724.

Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, et al. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA.* 2006;295(9):1011-1022.

Iverson JF, Mariash CN. Optimal free thyroxine levels for thyroid hormone replacement in hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2008;14(5):550-555.

Jonklaas J, Bianco AS, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014;24(12):1670-1751.

Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs.* 2012;72(1):17-33.

Khasan M, Amouzegar A, Gharibzadeh S, Mehran L, Tohidi M, Azizi F. Prevalence of hypothyroidism in patients with dyslipidemia: TehranThyroid Study (TTS). *Horm Metab Res*. 2014;46(13):980-984.

Kim DJ, Khang YH, Koh JM, Shong YK, Kim GS. Low normal TSH levels are associated with low bone mineral density in healthy postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(1):86-90.

Klose M, Marina D, Hartoft-Nielsen ML, Klefter O, Gavan V, Hilsted L, et al. Central hypothyroidism and its replacement have a significant influence on cardiovascular risk factor in adult hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3802-3810.

Kokshoorn NE, Wassenaar MJ, Biermasz NR, Roelfsema F, Smit JW, Romjin JA, et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury: prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(1):11-18.

Kong DS, Lee JI, Lim H, Kim KW, Shin HJ, Nam DH, et al. The efficacy of fractionated radiotherapy and stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: long-term results of 125 consecutive patients treated in a single institution. *Cancer*. 2007;110(4):854-860.

Koulouri O, Auldin MA, Agarwal R, Kieffer V, Robertson C, Smith JF, et al. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in TSH deficiency compared to primary thyroid disease: pituitary patients are at risk of under-replacement with levothyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(6):744-749.

Koulouri O, Gurnell M. How to interpret thyroid functions tests. *Clin Med*. 2013;13(3):282-286.

Kwinter J, Weinstein M, Bargman H. Psoriasiform lesions and abscesses as initial manifestations of severe hypothyroidism in a previously healthy 15-year old girl. *Pediatr Dermatol*. 2007;24(3):321-323.

Ladenson PW. Psychological wellbeing in patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(5):575-576.

Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. *Pituitary*. 2008;11(2):181-186.

Laurberg P, Andersen S, Bülow Pedersen I, Carlé A. Hypothyroidism in the elderly: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs Aging*. 2005;22(1):23-38.

Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):781-792.

Machado-Alba J, Valencia-Marulanda J, Jiménez-Canizales C, Salazar V, Romero D. Patrones de prescripción de hormonas tiroideas en una población colombiana. *Rev Panam de Salud Publica.* 2014;36(2):80-86.

Mathioudakis N, Thapa S, Wand GS, Salvatori R. ACTH-secreting pituitary microadenomas are associated with a higher prevalence of central hypothyroidism compared to other microadenoma types. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(6):871-876.

Mazziotti G, Mormando M, Cristiano A, Bianchi A, Porcelli T, Giampietro A. Association between l-thyroxine treatment, GH deficiency and radiological vertebral fractures in patients with adult onset hypopituitarism. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(6):893-899.

Medeiros-Neto G, Herodotou DT, Rajan S, Kommareddi S, de Lacerda L, Sandrini R, et al. A circulating, biologically inactive thyrotropin caused by a mutation in the beta subunit gene. *J Clin Invest.* 1996;97(5):1250-1256.

Medici M, van der Deure WM, Verbiest M, Vermeulen SH, Hansen PS, Kiemeny LA, et al. A large-scale association analysis of 68 thyroid hormone pathway genes with serum TSH and FT4 levels. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):781-788.

Miller KJ, Parsons TD, Whybrow PC, Van Herle K, Rasgon N, Van Herle A, et al. Verbal memory retrieval deficits associated with untreated hypothyroidism. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007;19(2):132-136.

Mithal A, Dharmalingam M, Tewari N. Are patients with primary hypothyroidism in India receiving appropriate thyroxine replacement? An observational study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014;18(1):83-88.

Morris JC. How do you approach the problem of TSH elevation in a patient on high-dose thyroid hormone replacement? *Clin Endocrinol.* 2009;70(5):671-673.

Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev.* 2001;22(5):605-630.

Neves C, Alves M, Medina JL, Delgado JL. Thyroid diseases, dyslipidemia and cardiovascular pathology. *Rev Port Cardiol.* 2008;27(10):1211-1236.

Nystrom HF, Rasmussen UF, Kourides I, Popovic V, Koltowska-Haggstrom M, Jonsson B, et al. The metabolic consequences of thyroxine replacement in adult hypopituitary patients. *Pituitary.* 2012;15(4):495-504.

Ojomo KA, Schneider DF, Reiher AE, Lai N, Schaefer S, Chen H, et al. Using of body mass index to predict optimal dosing after thyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2013;216(3):454-460.

Okosieme OE, Belludi G, Spittle K, Kadiyala R, Richards J. Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population. *Q J Med.* 2011;104(5):395-401.

Olubowale O, Chadwick R. Optimization of thyroxine replacement therapy after total or near total thyroidectomy for benign thyroid disease. *Br J Surg.* 2006;93(1):57-60.

Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Flayling TM, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1623-1629.

Perez CL, Araki FS, Graf H, de Carvalho GA. Serum thyrotropin levels following levothyroxine administration at breakfast. *Thyroid.* 2013;23(7):779-784.

Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3631-3635.

Persani L. Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3068-3078.

Porreti S, Gaiolim C, Ronche C, Lombardi G, Sacaria M, Valle D, et al. Recombinant human GH replacement therapy and thyroid function in a large group of adult GH-deficient patients: when does L-T4 therapy become mandatory? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2042-2045.

Rachel M, Szczepanek-Parulska E, Zybek A. The influence of lactose intolerance and other gastro-intestinal tract disorders on L-thyroxine absorption. *Endokrynol Pol.* 2012;63(4):318-323.

Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet.* 2004;363:793-803.

Romero CJ, Nesi-França S, Radovick S. The Molecular basis of hypopituitarism. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(10):506-516.

Santini F, Pinchera A, Marsili A, Ceccarini G, Castagna MG, Valeriano R, et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):124-127.

Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamo pituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA.* 2007;298(12):1429-1438.

Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK. Hypopituitarism. *Lancet.* 2007;369(9571):1461-1470

Scott KR, Simmons Z, Boyer PJ. Hypothyroid myopathy with a strikingly elevated serum creatine kinase level. *Muscle Nerve.* 2002;26(1):141-144.

Sesnilo G, Simo O, Choque L, Casamitjana R, Puig-Domingo M, Halperin L. Serum free triiodothyronine (T3) to free thyroxine (T4) ratio in treated central hypothyroidism compared with primary hypothyroidism and euthyroidism. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(1):9-15.

Sheppard MC, Holder R, Franklyn JA. Levothyroxine treatment and occurrence of fracture of the hip. *Arch Intern Med.* 2002;162(3):338-343.

Shimon I, Cohen O, Lubetsky A, Olchovsky D. Thyrotropin suppression by thyroid hormone replacement is correlated with thyroxine level normalization in central hypothyroidism. *Thyroid.* 2002;12(9):823-827.

Slawik M, Klawitter B, Meiser E, Schories M, Zwermann O, Born K, et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(11):4115-4122.

Song Y, Yao X, Ying H. Thyroid hormone action in metabolic regulation. *Protein cell.* 2011;2(5):358-368.

Stagnaro-Green A. Clinical review 152: postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4042-4047.

Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):652-657.

- Sukumar R, Agarwal A, Gupta S, Mishra A, Agarwal G, Verma AK, et al. Prediction of LT4 replacement dose to achieve euthyroidism in subject undergoing total thyroidectomy for benign thyroid disorders. *World J Surg*. 2010;34(3):527-531.
- Sun X, Shan Z, Teng W. Effects of Increased Iodine Intake on Thyroid Disorders. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2014;29(3):240-247.
- Vaidya B, Pearce SH. Management of hypothyroidism in adults. *BMJ*. 2008;337:a801.
- Van der GS, Darras VM. Developmentally defined regulation of thyroid hormone metabolism by glucocorticoids in the rat. *J Endocrinol*. 2005;185(2):327-336.
- vanTijn DA, de Vijlder JJ, Verbeeten B, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(6):3350-3359.
- Vogelius IR, Bentzen SM, Maraldo MV, Petersen PM, Specht L. Risk factors for radiation-induced hypothyroidism: a literature-based meta-analysis. *Cancer*. 2011;117(23):5250-5260.
- Walker JN, Shillo P, Ibbotson V, Vincent A, Karavitaki N, Weetman AP, et al. A thyroxine absorption test followed by weekly thyroxine administration: a method to assess non-adherence to treatment. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(6):913-917.
- Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2624-2630.
- Ward LS. The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54(5):435-442.
- Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for an arrower thyrotrop in reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5483-5488.
- Wiersinga WM. Paradigm shifts in thyroid hormone replacement therapies for hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(3):164-174.

Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(12):683-694.

2. Objetivos

2.1 Objetivo geral:

Avaliar a reposição de levotiroxina em pacientes com HC, comparada com HP, em relação à dose diária de levotiroxina utilizada, com base nos níveis séricos de T4 livre.

2.2 Objetivos secundários:

Determinar o perfil epidemiológico dos pacientes com HC e HP da amostra.

Avaliar a frequência e a dose de levotiroxina necessárias para o tratamento adequado do HC em doenças hipotálamo-hipofisárias de diferentes etiologias.

Avaliar a prevalência de deficiências hipofisárias concomitantes ao HC e a possível interferência dessas deficiências na dose de levotiroxina necessária para a adequabilidade do tratamento.

3. Artigo redigido em inglês

**Evaluation of treatment of hypothyroidism in TSH deficiency versus
primary hypothyroidism in relation to levothyroxine replacement dose**

Débora Zeni, Graziela Rissetti, Júlia Fernanda Semmelmann Pereira-

Lima, Carolina Garcia Soares Leães, Miriam da Costa Oliveira

Title**Evaluation of treatment of hypothyroidism in TSH deficiency versus primary hypothyroidism in relation to levothyroxine replacement dose**

D. Zeni ^{1,2}, G. Rissetti ^{1,2}, J.F.S. Pereira-Lima ^{1,2}, C.G.S. Leães ^{1,2}, M.C.

Oliveira ^{1,2}

¹ Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciencias da Saude de Porto Alegre (UFCSPA), Brazil

² Neuroendocrinology Center, Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre/UFCSPA, Brazil.

Conflicts of interest: The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Corresponding author:

Débora Zeni

Graduate Program in Pathology

Universidade Federal de Ciencias da Saúde de Porto Alegre

Rua Sarmiento Leite, 245

CEP 90050-170, Porto Alegre, Brazil

Phone: + 55 51 32137420

E-mail: debora_zeni@hotmail.com

Abstract

Aim: to assess levothyroxine (LT4) replacement daily doses in patients with central hypothyroidism (CH) and compare it with that of patients with primary hypothyroidism (PH).

Methods: we included in this study patients with CH (n=53) and PH (n=57) matched by sex, age, weight and body mass index (BMI). All presented a stable dose of LT4 for at least three months and normal TSH levels, in the case of PH, and free T4, in CH.

Results: it was observed that the absolute daily dose of LT4 differed significantly between the two groups, being 103 ± 27.1 mcg in the CH group and 89.3 ± 32 mcg in the PH group ($p=0.017$). The LT4 dose adjusted to weight was similar, ranging broadly from 0.68 to 2.65 mcg/kg, with an average of 1.34 ± 0.39 mcg/kg in the CH group and 0.52 to 2.38 mcg/kg, with an average of 1.22 ± 0.44 mcg/kg in the PH ($p=0.12$). Sheehan's syndrome patients had a smaller absolute daily dose of LT4 than the other subgroups classified according to etiology ($P = 0.001$), and patients undergoing radiotherapy required higher doses ($p=0.008$). In hypopituitarism cases, there was no difference in the daily dose of LT4 according to the degree of hypopituitarism or specific hormone deficiency.

Conclusion: results observed reinforce the relevance of a careful individualization in CH handling and the need for new markers for proper LT4 replacement therapy in such cases.

Key Words: levothyroxine, central hypothyroidism, TSH, free T4, primary hypothyroidism

Introduction

Central hypothyroidism (CH) results from the deficiency of thyroid stimulating hormone (TSH) in the absence of a thyroid gland pathological process. It is a rare condition, with a lower prevalence than primary hypothyroidism (PH), estimated at 1:80.000 to 1:120.000 individuals, and may be associated to hypothalamus-pituitary region tumors, the most common etiology, to infectious diseases, both inflammatory and autoimmune, to cranial trauma and, rarely, to genetic mutations.¹⁻³ Diagnosis is based on low levels of thyroid hormones serum. The use of TSH serum, well established in cases of PH, does not help in the diagnosis and treatment monitoring of CH cases, since the TSH, on diagnosis, may be low, normal or even increased.¹⁻⁹ For diagnosis, thyroxine (T4) levels are commonly used, preferably free thyroxine (free T4), and triiodothyronine (T3). It should be considered, however, that subclinical conditions of hypo or hyperthyroidism, where T4 and T3 are at normal levels, can result in adverse clinical effects on the cardiovascular system, in lipid and bone metabolism, and in increased mortality, indicating the need for strict hormone replacement control.¹⁰

Still, in the context of CH, a concomitant deficiency of other pituitary hormones, such as cortisol and growth hormone (GH), and replacement therapy of either, may affect thyroid hormones metabolism, hindering in a difficult diagnosis and treatment effectiveness assessment.^{1-4, 9, 11}

Levothyroxine (LT4) hormone replacement therapy is similar to that performed on PH.¹⁻¹¹ Dose adequacy is usually based on maintaining free T4 levels within the normal range, with TSH levels often not considered relevant for monitoring CH cases.¹¹

As the lack of specific criteria on the monitoring of treatment and follow-up of CH can represent a risk of inadequate hormonal replacement, the goal of the study was to assess the LT4 replacement patients in subgroups of patients with CH and compare the thyroid hormone replacement in these patients with those with PH, in relation to the LT4 daily dose used.

Materials and Methods

CH patients were included matched by gender, age, body weight and body mass index (BMI), and patients with PH, in a Tertiary Referral Center, in the period of one year. To be included, LT4 doses should have been stable for at least 3 months, considering adequate replacement, TSH in the normal range (reference value from 0.44 to 4.78 mU/L) for patients with PH and free T4 levels (reference value 0.7 to 2 ng/dL) in those with CH. All hormonal tests were performed at the Central Laboratory of the Institution. In patients with CH, disease-related variables were recorded, as etiology, hypothalamic-pituitary lesion type, treatments performed - surgery and radiotherapy, as other hormonal deficiencies and their replacements. Similarly, in patients with PH variables were evaluated related to PH etiology.

LT4 was administered in a single daily dose, in morning fasting and with an interval of at least 30 minutes before breakfast. The LT4 dose was evaluated in its absolute value in micrograms (mcg), and as adjusted to body weight (micrograms per kilogram per day - mcg/kg). Were excluded patients with malabsorptive disease or in use of medications with potential interference in LT4 absorption and metabolism, independent of the drug taking schedule, such as rifampin, sertraline, carbamazepine, phenytoin and phenobarbital; patients with CH and positive antithyroid autoantibodies; inadequate or absent hormone

replacement of other hormones, except GH deficiency. The study was approved by the Research Ethics Committee of the Institution.

Statistical Analysis:

The quantitative data was described by mean and standard deviation. The analysis of variance (ANOVA) and Student's t-test were applied. Comparisons between categorical data were performed by the Chi-square test and, when necessary, the Fisher's exact test. The statistical level of significance adopted was 5%. Data were analyzed in the SPSS software version 21.0.

Results

53 patients with CH and 57 patients with PH were part in the sample, wherein the CH group 56.6% were women, with a mean age of 52 ± 15 years, mean weight of 78.9 ± 16.5 kg and mean BMI of 29.1 ± 5.2 kg/m², while in the PH group, in a similar fashion, 68.4% were females ($p=0.28$), mean age of 54.5 ± 15 years ($p=0.43$), mean weight of 75.3 ± 16.5 kg ($p=0.26$) and mean BMI of 28.3 ± 5.2 kg/m² ($p=0.45$).

The CH group had as etiology pituitary adenomas (64% of the patients), other tumors of the sellar and parasellar region (14%), Sheehan's syndrome (11%) and idiopathic hypopituitarism (11%). Thirty-nine of them underwent surgery (74%) and 13 radiotherapy (25%). Besides CH, in 19% of the cases one pituitary hormonal axis was also affected, two axis in 51% and three axis in 28%. Gonadal hormone deficiency was present in 91%, GH in 72% and cortisol in 66% of the patients.

In relation to PH group, 28 patients (49%) presented autoimmune thyroid disease, 20 underwent total thyroidectomy (35%) and 9 patients (16%) had other etiologies, such as amiodarone and radioiodine use.

Subgroups evaluation according to CH etiology showed that patients with Sheehan's syndrome were older and needed a lower absolute LT4 dose than patients with CH from other etiologies. In the PH group, no difference was observed in relation to the LT4 dose according to hypothyroidism etiology. Table 1 contains the average LT4 dose according to hypothyroidism etiology and patients characteristics related to age, BMI and sex.

Patients undergoing radiotherapy to the hypothalamic-pituitary disease presented a mean LT4 absolute dose higher than those who were not, respectively, 122.5 ± 26 mcg vs 98.6 ± 26.1 mcg ($p=0.008$). Regarding weight adjusted dose, there was no difference, with radiotherapy 1.45 ± 0.35 mcg/kg vs without radiotherapy 1.25 ± 0.43 mcg/kg ($p=0.12$).

Regarding deficiency of the other pituitary hormones, there was no difference in relation to the LT4 absolute dose or weight adjusted dose in accordance to the number of affected hormonal axis and in relation to hormonal axis individually. However, a tendency for a higher LT4 absolute dose in those with cortisol deficiency was detected, wherein the average dose was 108 ± 27 mcg in comparison to those without this hormonal axis deficiency, of 93 ± 26 mcg ($p=0.055$), as Tables 2 and 3 show.

In the entire study population, the LT4 absolute dose to obtain normal hormone levels ranged from 50 to 175 mcg and the one adjusted for body weight ranged from 0.52 to 2.65 mcg/kg. The average LT4 dose in patients with CH was 103 ± 27.1 mcg, differing significantly from those with PH, 89.3 ± 32 mcg ($p=0.017$). When adjusted for body weight there was a similar dose among the groups, of 1.34 ± 0.39 mcg/kg in CH and 1.22 ± 0.44 mcg/kg in PH ($p=0.12$), as shown in Table 4. Table 5 illustrates the LT4 daily dose distribution in

micrograms on both groups. Figure 1 shows the graphical representation of the distribution of LT4 dose in relation to weight.

Discussion

The daily dose of LT4 to restore euthyroid state in the HP has been widely studied and finds itself set, in general, between 1.6 to 1.8 mcg/kg of body weight per day.¹² However, the optimal dose or LT4 dose range for CH is unknown in literature and the influence exerted by replacement therapy of the other pituitary hormones deficit has not been elucidated in a final way.^{1, 8, 13, 14} A significant portion of patients with CH has free T4 at the normal lower limit with an empirical dose of LT4.¹

The PH diagnosis and monitoring differential is that it is based on the measurement of TSH serum levels, which is considered a good euthyroid marker. On CH cases, in which there is a deficiency of TSH, this indicator may not be used. In this situation, the TSH measurement is not very useful, as it can be undetectable with low doses of LT4, which still leaves the free T4 within hypothyroidism ranges, a situation which has been identified in 73% of the cases evaluated by Ferretti et al.¹⁵ Similarly, Shimon et al.¹¹ suggested that TSH levels above 1 mU/L may reflect insufficient LT4 replacement and that levels below 0.1 mU/L are generally appropriate treatment predictors, concluding that TSH suppression associated with the normalization of free T4 levels can guide the settings of hormone replacement. The challenge in using the measurement of free T4 is the difficulty to determine which is the reference range of this hormone in an individual level, once the reference values for the general population do not exclude abnormal thyroid function, considering that there is an intra-individual variation of 20% in the free T4 levels.^{16,17} Patients

with integral hypothalamic-pituitary-thyroid axis may have subclinical thyroid dysfunction, which, by definition, occurs with abnormal levels of TSH, but with free T4 within the normal value range. This subclinical thyroid dysfunction is known to have adverse effects on lipid metabolism, cardiovascular, and musculoskeletal systems.^{12,18} Thus, patients with CH can be potentially exposed to the effects of thyroid hormones inadequate replacement without any signaling from TSH.^{2,12,15,17,18} In addition, studies have shown unfavorable results in relation to cardiovascular risk factors in patients with CH with insufficient LT4 replacement.^{17,19} Some effects of thyroid hormones on the cardiovascular risk factors are known, such as peripheral direct action on lipid metabolism, and the action in hypothalamic neurons that regulate cardiovascular function, signaling the even greater importance of proper CH treatment.²⁰

In the present study, patients' age and BMI are similar to those found in previous studies. Regarding gender, there is a heterogeneity in studies of other authors, varying the percentage of women from 41 to 65% of patients. Regarding to CH etiology, all cases were acquired and pituitary adenoma was the most prevalent find, corroborating literature, as well as pituitary surgery frequency, in around 80% and radiotherapy from 16 to 44%.^{8, 11, 15, 17, 19, 21, 22}

CH rarely occurs in isolation. Ninety-eight percent of patients had at least one hormonal axis affected, and more than 50% of them had at least 3 deficient hormonal axis. In the series of Alexopoulou et al.⁸, 96% of cases presented themselves with 3 pituitary hormone deficiencies. As the ACTH and TSH-producing cells are less vulnerable than the gonadotropin and GH-producing, this

determines that patients with CH in general present a higher degree of hypopituitarism.¹¹

Literature does not report a clinically relevant difference of LT4 dose for different etiologies of CH and in relation to gender.^{8, 15} In this series, we found lower LT4 doses in patients with Sheehan's syndrome, which can be explained by the higher age of patients in this group compared to the others. A negative correlation observed between the LT4 dose and age in the CH cases has already been observed by some authors.^{4, 8, 15} This effect may be related to an aging reduction in the metabolism of thyroid hormones. Ferretti et al.¹⁵ found in patients with CH a LT4 average dose of 1.5 ± 0.3 mcg/kg, being 1.3 ± 0.2 mcg/kg for patients over 60 years and 1.6 ± 0.3 mcg/kg in younger patients. In the study of Nystrom et al.¹⁹, similarly, the LT4 dose deemed appropriate was 1.1 to 1.4 mcg/kg/day in patients over 60 years and 1.4 to 1.7 mcg/kg/day in the ones with less than 60 years old.

Regarding the dose of LT4 in patients who underwent surgery and radiotherapy, there is no benchmark for comparison. A possible justification to the need for higher doses of LT4 in patients subjected to radiotherapy is the association with tumor extension or tumor growth potential that led to additional radiotherapy and the cumulative effects of cellular damage to thyrotrophs related to it.²³

When considering the number of deficient pituitary hormonal axis, there was no difference regarding the dose of LT4 used. Divergently, Alexopoulou et al.⁸ found a positive correlation between the number of additional hormone deficits and the dose of LT4.

The difference in LT4 dose in patients with CH, higher in relation to PH, was observed in relation to the absolute dose, but not in relation to the body weight adjusted dose. The daily LT4 dose in patients with CH in the revised series ranged from 1.2 to 1.5 mcg/Kg, with an average absolute dose of 100 mcg, similar to our findings. Slawik et al.²⁴ demonstrated that the use of an empirical dose, average of about 1 mcg/kg/day, had an unfavorable outcome in terms of lipid profile compared to patients who had the weight adjusted LT4 dose, which was about 1.6 mcg/kg/day. In the study by Ferretti et al.¹⁵, the average LT4 dose was 1.5 mcg/kg/day, whereas the authors suggest that by adjusting LT4 dose by body weight, there should also be considered other hormone deficiencies and the patient's age, regardless of gender. Nystrom et al.¹⁹ corroborate that LT4 dose adjustment according to weight is important, but that a single dose per kilogram of body weight may not be suitable for all patients and be required for individual titration individual doses in accordance with hormone levels (TSH and free T4) and clinical parameters.

Koulouri et al.²¹ showed that patients using LT4 for PH, considered in adequate replacement, had free T4 levels greater than individuals without thyroid dysfunction, suggesting that free T4 should be higher in those that require the use of LT4 than in the normal population to maintain euthyroidism as defined by TSH levels, demonstrating that patients with CH are usually undertreated. The authors conclude that there is no standardized LT4 dose capable of achieving optimal levels of thyroid hormones in all patients.

In conclusion, the results of this series reinforce the need for a careful individualization of the replacement dose of thyroid hormone in patients with CH, inside a context of increased cardiovascular risk in the presence of

insufficient replacement. The available studies on the optimal treatment of CH are, in its majority, retrospective, without comparison groups and not designed to determine the optimal free T4 goal. In addition, there are no long-term studies comparing different LT4 doses, similar levels of T4 and outcomes in patients with CH, representing gaps that hinder diagnosis and monitoring of such treatment. Tools are needed for more accurate diagnosis of the milder forms of the disease, and new markers for an individual replacement therapy, besides the ability to determine optimal free T4 levels for interindividual variations of TSH and free T4.

References

1. Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(12):683-694.
2. Dubbs SB, Spangler R. Hypothyroidism. *Emerg Med Clin N Am* 2014;32:303-317.
3. Gupta V, Lee M. Central hypothyroidism. *Indian J Endocrinol Metab* 2011;15(2):99-106.
4. Lania A, Persani L, Beck-Peccoz P. Central hypothyroidism. *Pituitary* 2008;11(2):181-186.
5. Yamakita N, Komaki T, Takao T, Murai T, Hashimoto K, Yasuda K. Usefulness of thyrotropin (TSH)-releasing hormone test and nocturnal surge of TSH for diagnosis of isolated deficit of TSH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1054-1060.
6. Rose SR, Lustig RH, Pitukcheewamont P, Broome DC, Burghen GA, Li H et al. Diagnosis of hidden central hypothyroidism in survivors of childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4472-4479.
7. Agha A, Walker D, Perry L, Drake WM, Chew SL, Jenkins PJ et al. Unmasking of central hypothyroidism following growth hormone replacement in adult hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(1):72-77.
8. Alexoupoulou O, Beguin CL, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adult patients. *Eur J Endocrinol* 2004;150(1):1-8.
9. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13(1):3-126.
10. Persani L. Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(9):3068-3078.

11. Shimon I, Cohen O, Lubetsky A, Olchovsky D. Thyrotropin suppression by thyroid hormone replacement is correlated with thyroxine level normalization in central hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12(9):823-827.
12. Jonklaas J, Bianco AS, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid* 2014;24(12):1670-1751.
13. Porreti S, Giavoli C, Ronchi C, Lombardi G, Zaccaria M, Valle D et al. Recombinant human GH replacement therapy and thyroid function in a large group of adult GH-deficient patients: when does L-T4 therapy become mandatory? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):2042-2045.
14. Filipsson H, Johannsson G. GH replacement in adults: interactions with other pituitary hormone deficiencies and replacement therapies. *Eur J Endocrinol* 2009;161(1):85-95.
15. Ferretti E, Persani L, Jaffrain-Rea ML, Giambona S, Tamburrano G, Beck-Peccoz P. Evaluation of the adequacy of levothyroxine replacement therapy in patients with central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(3):924-929.
16. Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Lauberg P. Narrow individual variations in serum T4 and T3 in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1068-1072.
17. Klose M, Marina D, Hartoft-Nielsen ML, Klefter O, Gavan V, Hilsted L et al. Central hypothyroidism and its replacement have a significant influence on cardiovascular risk factor in adult hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(9):3802-3810.
18. Almandoz JP, Gharib H. Hypothyroidism: etiology, diagnosis and management. *Med Clin North Am* 2012;96(2):203-221.
19. Nystrom HF, Feldt-Rasmussen U, Kourides I, Popovic V, Koltowska-Haggstrom M, Jonsson B et al. The metabolic consequences of thyroxine replacement in adult hypopituitary patients. *Pituitary* 2012;15(4):495-504.
20. Costa e Souza RH, Hollenberg AN. The neural regulation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Endocrinology* 2012;153(9):4128-4135.
21. Koulouri O, Auldin MA, Agarwal R, Kieffer V, Robertson C, Smith JF et al. Diagnosis and treatment of hypothyroidism in TSH deficiency compared to primary thyroid disease: pituitary patients are at risk of under-replacement with levothyroxine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74(6):744-749.
22. Sesmilo G, Simo O, Choque L, Casmitjana R, Puig-Domingo M, Halperin I. Serum free triiodothyronine (T3) to free thyroxine (T4) ratio in treated central hypothyroidism compared with primary hypothyroidism and euthyroidism. *Endocrinol Nutr* 2011;58(1):9-15.
23. Ntali G, Karavitaki N. Efficacy and complications of pituitary irradiation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015;44(1):117-126.
24. Slawik M, Klawitter B, Meiser E, Schories M, Zwermann O, Borm K et al. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(11):4115-4122.

Table I. Groups characteristics according to the etiology of hypothyroidism

	Central Hypothyroidism				Primary Hypothyroidism			P
	Pituitary Adenoma	Other Tumors	Sheehan Syndrome	Idiopathic Hypopituitarism	Total thyroidectomy	Auto immune	Others	
N	34	7	6	6	9	28	20	
Age (years)	55±12.1	39±16.4	64±4.7	41±22.6	65±8.7	49±15.7	58±13.6	< 0.001*
BMI (kg/m ²)	30±4.5	31±7.1	26±4.5	25±5.6	28±3.4	28±5.8	28±5.2	0.26
Weight (kg)	82.7±14.8	86.3±14.2	59.9±9.9	68±17.6	75.4±15.3	76.5±18.5	73.8±14.6	0.01*
Female (%)	50	71	100	33	56	75	65	0.25
Free T4 (ng/dL)	1.2±0.3	1.2±0.3	1.4±0.3	1.1±0.3	1.4±0.2	1.2±0.3	1.3±0.2	0.3
LT4 dose (mcg)	108.1±28.8	103.6±26.7	79.2±10.2	97±17.4	109.2±37	88.4±33.2	81.8±24.7	0.001*
LT4 dose (mcg/kg)	1.35±0.43	1.21±0.27	1.34±0.2	1.49±0.41	1.44±0.36	1.19±0.43	1.17±0.47	0.16

Values expressed as mean ± DP; * p between Sheehan Syndrome and pituitary adenoma; BMI, body mass index; Kg/m², kg per square meter; Kg, kilogram; LT4, levothyroxine; mcg, microgram; mcg/kg micrograms per kilogram

Table II. Levothyroxine dose according to the number of affected pituitary hormonal axis

Number of affected axis	2	3	4	P
Number of patients	10	27	15	
LT4 dose in mcg	92.5±17.8	100.8±28.1	110.5±27.5	0.25
LT4 dose in mcg/kg	1.3±0.3	1.3±0.5	1.4±0.3	0.61

Values expressed as mean ± DP; LT4, levothyroxine; mcg, microgram; mcg/kg, micrograms per kilogram

Table III. Levothyroxine dose according to the pituitary hormonal axis affected

	N	LT4 dose (mcg)	LT4 dose (mcg/kg)
Cortisol deficiency			
Yes	35	108±27	1.4±0.4
No	18	93±26	1.2±0.3
P		0.055	0.06
Gonadal deficiency			
Yes	48	103±27	1.3±0.4
No	5	108±30	1.4±0.4
P		0.73	0.72
GH deficiency			
Yes	26	102±28	1.3±0.4
No	10	95±20	1.2±0.3
P		0.43	0.25

Values expressed as mean ± DP; LT4, levothyroxine; mcg, microgram; mcg/kg, micrograms per kilogram; GH, growth hormone

Table IV. Levothyroxine dose according to hypothyroidism etiology

	CH (mean±DP; range)	PH (mean±DP; range)	P
LT4 dose in mcg	103±27.1 50-175	89.3±32 50-175	0.017
LT4 dose in mcg/kg	1.34±0.39 0.68-2.65	1.22±0.44 0.52-2.38	0.12

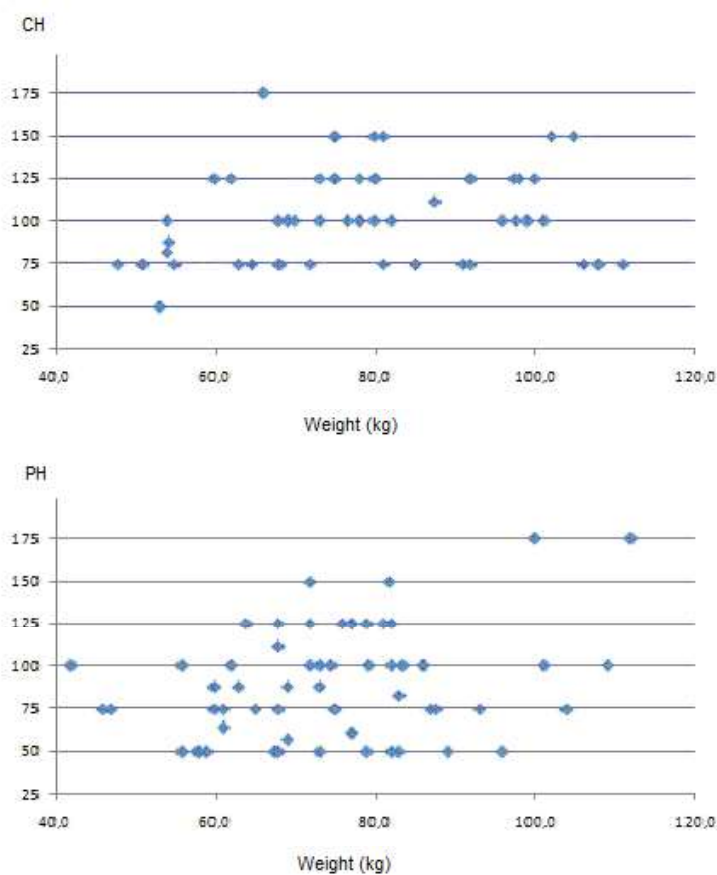
CH, central hypothyroidism; PH, primary hypothyroidism; LT4, levothyroxine; mcg microgram; mcg / kg micrograms per kilogram

Table V. Levothyroxine daily dose distribution in patients with CH and PH

LT4 dose (mcg/day)	CH (%)	PH (%)
50	1.9	22.2
75	30.2	20.4
88	3.8	11.1
100	28.3	22.2
112	1.9	1.8
125	22.6	14.8
150	9.4	3.7
175	1.9	3.7

CH, central hypothyroidism; PH, primary hypothyroidism; LT4, levothyroxine; mcg/day, microgram per day

Figure 1. Diagram showing levothyroxine dose distribution to weight ratio



Considerações finais

A despeito dos progressos nos últimos anos, muitas questões ainda precisam ser respondidas em relação ao diagnóstico e tratamento do HC. Apesar dos avanços no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento do HC, o T4 livre segue sendo o melhor indicador, mas pode se manter em níveis normais baixos em um subgrupo significativo de pacientes, o que sustenta a investigação de outros parâmetros que traduzam de uma forma melhor a ação dos HT nos tecidos periféricos.

Estudos em relação à reposição de LT4 nesses casos são poucos, em geral séries pequenas e de delineamento retrospectivo que dificultam uma evidência mais clara em relação aos parâmetros de ajuste para dose de LT4 mais adequada. Como demonstrado nesse estudo, houve uma variação significativa na dose de LT4 em nossos pacientes, influenciada pela idade, peso, deficiência de outros hormônios hipofisários, além da terapêutica utilizada para doença de base. Nossos achados contribuem para o auxílio no manejo clínico de reposição no HC, inserido nesse contexto de poucas e, por vezes, discordantes, diretrizes disponíveis para o tratamento dessa condição.

Novos estudos devem tornar possível a otimização da terapia de reposição de LT4. Estudos prospectivos precisam ser desenvolvidos para avaliar o valor dos parâmetros clínicos e bioquímicos para determinar a atividade periférica dos HT e para otimizar a terapia de reposição no HC, a fim de reduzir os riscos cardiovasculares e melhorar a qualidade de vida dos pacientes com HC.

4. Anexos

5.1 Considerações éticas

O projeto de pesquisa foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre e está de acordo com as normas brasileiras estabelecidas para pesquisas com seres humanos. Foram respeitados os requisitos quanto à confidencialidade das informações, de acordo com determinações da Resolução 466/12, mantendo-se o compromisso ético e legal do anonimato e sigilo dos dados. Todos os pacientes assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa, intitulada: “Avaliação do tratamento do hipotireoidismo por deficiência de hormônio tireoestimulante (TSH) *versus* doença primária da tireoide em relação à dose de reposição de levotiroxina”, que tem como objetivo principal avaliar o tratamento de reposição de hormônio da tireoide (levotiroxina) em pacientes com hipotireoidismo por doença na glândula hipófise (central), comparados aos com doença da glândula tireoide (primário) em relação a dose diária utilizada.

O trabalho será realizado pela Médica Endocrinologista Débora Zeni, sob a supervisão e orientação da Prof^a. Dra. Miriam da Costa Oliveira.

Para alcançar os objetivos do estudo serão revisados prontuários e será realizada uma entrevista para saber sobre o uso correto de medicações e avaliados exames laboratoriais realizados para sua consulta de rotina, com o preenchimento de uma ficha padronizada para todos os participantes.

Os dados de identificação serão confidenciais e em momento algum o seu nome será revelado e as informações serão utilizadas apenas pela equipe do estudo. O estudo será realizado no Ambulatório de Endocrinologia da Santa Casa de Porto Alegre. A pesquisa não confere risco ao paciente, uma vez que se trata de estudo observacional (não será feita nenhum procedimento) e tem como benefícios a avaliação da melhor dose a ser administrada para os pacientes com hipotireoidismo.

Os dados obtidos serão utilizados para este estudo, sendo os mesmos armazenados pela pesquisadora principal durante 5 (cinco) anos e após totalmente destruídos (conforme preconiza a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde).

Eu _____, recebi as informações sobre os objetivos e a importância desta pesquisa de forma clara e concordo em participar do estudo.

Declaro que também fui informado:

- Da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento acerca dos assuntos relacionados a esta pesquisa.
- De que minha participação é voluntária e terei a liberdade de retirar o meu consentimento, a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo para a minha vida pessoal e para o atendimento prestado a mim.
- De que não receberei nenhuma remuneração para participar do estudo.
- Da garantia de que não serei identificado quando da divulgação dos resultados e que as informações serão utilizadas somente para fins científicos de pesquisa.
- Sobre o projeto de pesquisa e a forma como será conduzido e que em caso de dúvida ou novas perguntas poderei entrar em contato com a pesquisadora Débora Zeni, pelo telefone 32148033.
- **Também que, se houver dúvidas quanto a questões éticas, poderei entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre pelo telefone 3214.8571, ou Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Rua Sarmento Leite 245 pelo telefone 3303.8804.**

Declaro que recebi cópia deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, ficando outra via com a pesquisadora.

Porto Alegre, ____ de _____ de 2013.

Assinatura do sujeito de pesquisa

Assinatura da pesquisadora

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do tratamento do hipotireoidismo por deficiência de TSH versus doença primária da tireoide em relação à dose de reposição de levotiroxina.

Pesquisador: Miriam da Costa Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15401813.1.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 309.944

Data da Relatoria: 11/06/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal, observacional. O tratamento padrão para o hipotireoidismo, seja ele primário (HP) ou central (HC), consiste na administração de levotiroxina. No entanto, o diagnóstico e a monitorização do tratamento diferem conforme a origem da deficiência hormonal. Enquanto no HP os níveis de hormônio tireoestimulante (TSH) determinam diagnóstico e otimização da terapêutica, no HC o TSH tem pouco auxílio, sendo limitadas as evidências e não havendo consenso sobre o melhor parâmetro para conduzir o tratamento. Avaliação de sintomas e níveis de tiroxina livre (T4 L) tem sido utilizados como ferramentas diagnósticas e de monitorização, mas ambos apresentam limitações como variação no intervalo de referência de normalidade do T4 L e sintomas de hipotireoidismo poderem ser confundidos ou mimetizados por outras deficiências hormonais hipofisárias que podem estar associadas ao HC. Assim, a falta de evidência clara sobre o diagnóstico, tratamento e acompanhamento do HC representa um risco de reposição de levotiroxina inadequada (insuficiente ou excessiva) neste grupo de pacientes. Objetiva-se avaliar a dose necessária de levotiroxina para manter o eutireoidismo em pacientes com HC e verificar se a mesma difere dos casos de HP. A avaliação será realizada no ambulatório de Endocrinologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, com pacientes do

Endereço: R. Profº Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: 5132-1485

Fax: 5132-1485

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 309.944

Centro de Neuroendocrinologia (HC) e do
Ambulatório de tireoide (HP).

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO:

Avaliar a reposição de levotiroxina em pacientes com HC, comparada aos com HP, em relação à dose diária de levotiroxina utilizada, com base nos níveis séricos de T4 L.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

Determinar o perfil epidemiológico dos pacientes com HC e HP da amostra. Avaliar a frequência e a dose de levotiroxina necessárias para o tratamento adequado do HC em doenças hipotálamo-hipofisárias de diferentes etiologias. Comparar a frequência de HC nos diferentes tipos tumorais hipotálamo-hipofisários. Avaliar a prevalência de deficiências hipofisárias concomitantes ao HC e a possível interferência dessas deficiências na dose de levotiroxina necessária para a adequabilidade do tratamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não interfere nas decisões e condutas terapêuticas. As medidas fazem parte da rotina de avaliação e acompanhamento das patologias em estudo.

Benefícios:

Possível adequação da dose de levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo central.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa envolve informações de procedimentos assistenciais de rotina, presentes no prontuário dos pacientes, não havendo interferência na conduta do médico assistente.

Trata-se de um tema relevante sobre o estudo Hipotireoidismo Central, que apesar de ser uma condição rara, tem importante repercussão clínica se não adequadamente tratado. Ao contrário da doença primária de tireoide, em que o diagnóstico e o tratamento estão estabelecidos em consensos e guidelines, não há o esmo poder de evidência em relação ao HC no que se refere à forma de monitorizar o tratamento num contexto de sintomas clínicos pouco específicos, níveis de TSH variáveis e pouco confiáveis para o diagnóstico e de hormônios tireoidianos com significativas interferências de outras condições associadas ao hipopituitarismo e discutível correspondência em relação aos níveis séricos e à condição de eutireoide.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os documentos obrigatórios.

Endereço: R. Profº Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: 5132-1485

Fax: 5132-1485

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 309.944

Recomendações:

Não se aplica.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após a reanálise do projeto acima descrito recomenda-se aprovar. A pesquisa atende as exigências, em seus aspectos éticos e metodológicos, as Diretrizes e Normas, especialmente as Resoluções 196/96, 251/97, 292/99, 346/05, 347/05 do Conselho Nacional de Saúde.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Após reavaliação do protocolo acima descrito, o presente comitê não encontrou óbices quanto ao desenvolvimento do estudo em nossa Instituição e poderá ser iniciado a partir da data deste parecer.

Obs.: 1 - O pesquisador responsável deve encaminhar à este CEP, Relatórios de Andamento dos Projetos desenvolvidos na ISCMPA. Relatórios Parciais (pesquisas com duração superior à 6 meses), Relatórios Finais (ao término da pesquisa) e os Resultados Obtidos (cópia da publicação).

2 - Para o início do projeto de pesquisa, o investigador deverá apresentar a chefia do serviço (onde será realizada a pesquisa), o Parecer Consubstanciado de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética.

Endereço: R. Profº Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer

Bairro: 6º andar - Centro

CEP: 90.020-090

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: 5132-1485

Fax: 5132-1485

E-mail: cep@santacasa.tche.br

IRMANDADE DA SANTA CASA
DE MISERICORDIA DE PORTO
ALEGRE - ISCMPA



Continuação do Parecer: 309.944

PORTO ALEGRE, 20 de Junho de 2013

Assinador por:
Claudio Teloken
(Coordenador)

Endereço: R. Profº Annes Dias, 285 Hosp. Dom Vicente Scherer
Bairro: 6º andar - Centro **CEP:** 90.020-090
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: 5132-1485 **Fax:** 5132-1485 **E-mail:** cep@santacasa.tche.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do tratamento do hipotireoidismo por deficiência de TSH versus doença primária da tireoide em relação à dose de reposição de levotiroxina.

Pesquisador: Miriam da Costa Oliveira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 15401813.1.0000.5335

Instituição Proponente: Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre - ISCMPA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 333.641

Data da Relatoria: 11/07/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de dissertação de Mestrado em patologia da UFCSPA, da aluna Débora Zeni, sobre a evidência clara sobre o diagnóstico, tratamento e acompanhamento do Hipotireoidismo Central (HC) para diminuir o um risco de reposição de levotiroxina inadequada (insuficiente ou excessiva) neste grupo de pacientes. O estudo, transversal observacional, tem como objetivo avaliar a necessidade de levotiroxina para manter o eutireoidismo em pacientes com HC e verificar se a mesma difere dos casos de Hipotireoidismo Primário (HP). A avaliação será realizada no ambulatório de Endocrinologia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, com pacientes do do Centro de Neuroendocrinologia e do Ambulatório de tireoide, ambos da ISCMPA.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a reposição de levotiroxina em pacientes com HC, comparada aos com HP, em relação à dose diária de levotiroxina utilizada, com base nos níveis séricos de T4 L.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Estudo não oferece risco aos participantes, pois não interfere nas decisões e condutas terapêuticas visto que as medida fazem parte da rotina de avaliação e acompanhamento das patologias em estudo. Como benefícios os autores citam a possível adequação da dose de levotiroxina em

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)303 -8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br

Continuação do Parecer: 333.641

pacientes com hipotireoidismo central.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante vinculado ao PPG de Patologia da UFCSPA, a ser realizada na ISCMPA sendo esta a Instituição proponente. Projeto já aprovado pelo CEP da ISCMPA.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Autores atendem as necessidades para a aprovação junto ao CEP da UFCSPA e atenderam às solicitações feitas pelo CEP ISCMPA.

Recomendações:

Sem necessidade de recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sugere-se aprovar o referido projeto.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

De acordo com o Parecer do Relator.

PORTO ALEGRE, 15 de Julho de 2013

Assinador por:
José Geraldo Vernet Taborda
(Coordenador)

Endereço: Rua Sarmento Leite ,245

Bairro:

CEP: 90.050-170

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (513)303 -8804

E-mail: cep@ufcspa.edu.br