



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**AVALIAÇÃO DA ABSORÇÃO DA LEVOTIROXINA EM PACIENTES COM
HIPOTIREOIDISMO E INTOLERÂNCIA À LACTOSE:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

**EDNEY EMANUEL MARCOLINO GUERRA NUNES
FRANCISCO REINALDO DE SOUSA NETO**

Campina Grande - PB

2017

EDNEY EMANUEL MARCOLINO GUERRA NUNES
FRANCISCO REINALDO DE SOUSA NETO

**AVALIAÇÃO DA ABSORÇÃO DA LEVOTIROXINA EM PACIENTES COM
HIPOTIREOIDISMO E INTOLERÂNCIA À LACTOSE:
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do grau de
médico no Curso de Medicina do Centro
de Ciências Biológicas e da Saúde da
Universidade Federal de Campina Grande.

Orientador: Profa. Me. CÁTIA SUELI DE SOUZA EUFRAZINO GONDIM

Campina Grande

2017

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

N972a

Nunes, Edney Emanuel Marcolino Guerra.

Avaliação da absorção da Levotiroxina em pacientes com Hipotireoidismo e Intolerância à Lactose: Revisão Sistemática /Edney Emanuel Marcolino Guerra Nunes, Francisco Reinaldo de Sousa Neto. – Campina Grande, 2017.

41 f.; il.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande,

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU616.441-008.64:637.142.2-



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

Às 17:10 horas do dia 01/09/17, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

Avaliação da Absorção de Iodeto de Potássio em
procedimentos com hipertensão e intolerância e
doença: uma revisão sistemática.

de autoria do(s) aluno(s):

Edney Emanuel marcelino Queiroz
Francisco Reinaldo de Sousa Neto

sendo orientados por:

Cátia S.S. Eupazim

E Co orientador:

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Prof. Ingrid Maria Louisa Diniz Barão
Prof. Lígia Cristina Lopes de Faria

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

Edney Emanuel marcelino Queiroz
passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 20 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu Aprovar o trabalho, conferindo a nota final de 10,0. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 01/ Setembro/ 2017.

Orientador

Cátia S.S. Eupazim

Titular 1

Ingrid Maria Louisa Diniz Barão

Titular 2

Lígia Cristina Lopes de Faria

Suplente

RESUMO

Introdução. Hipotireoidismo é uma condição clínica em que há uma produção ou ação deficiente dos hormônios tireoidianos. É uma das doenças endocrinológicas mais frequentes na prática clínica. Pode ser classificado em primário, secundário e terciário, e seu tratamento consiste na reposição do hormônio sob forma de levotiroxina. A intolerância à lactose caracteriza-se pela incapacidade de digerir corretamente a lactose, por deficiência ou mesmo ausência da enzima lactase. Tem distribuição global e incidência aumentada nos últimos anos. Entre outras consequências pode levar a má absorção, inclusive de medicamentos. **Objetivos.** Elaborar revisão sistemática para avaliar a absorção da levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo e intolerância à lactose; descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com hipotireoidismo e intolerância à lactose em uso de levotiroxina; observar o efeito da intolerância à lactose em relação ao metabolismo e biodisponibilidade da levotiroxina; determinar fatores que possam influenciar na terapêutica destes pacientes. **Metodologia.** Revisão sistemática de estudos clínicos a partir de pesquisa com os descritores “*hypothyroidism*”, “*levothyroxine*”, “*lactose intolerance*” nas bibliotecas virtuais MEDLINE/PubMED, Web Of Science, Scopus, LILACS, no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2017. **Resultados.** Quanto ao perfil epidemiológico dos pacientes, na quase totalidade mulheres, com idade média de 46,8 anos, em uso de 1,7 µg/kg/dia de levotiroxina. Nos pacientes submetidos a dieta com restrição de lactose e manutenção da dose da droga a redução nos níveis de TSH foi de 58%. A dieta quando associada a formulação de levotiroxina sem lactose a redução foi maior: 78% e 96%, respectivamente. Na ausência de tratamento da intolerância à lactose, é necessário aumento de 33% da dose de levotiroxina para se reduzir em 50% os níveis de TSH. **Conclusão.** Torna-se importante a observação da eficácia do tratamento do hipotireoidismo, e quando a dose da levotiroxina estiver maior do que habitual, principalmente pacientes do sexo feminino, na quinta década de vida, deve-se investigar se há intolerância à lactose concomitante.

Palavras-chave: Hipotireoidismo. Levotiroxina. Intolerância à Lactose.

ABSTRACT

Introduction. Hypothyroidism is a clinical condition, which there is a low production or a reduced action of thyroid hormones. It is one of the most frequent endocrinological diseases in clinical practice. It can be classified into primary, secondary and tertiary, and its treatment consists of the replacement of the hormone in the form of levothyroxine. Lactose intolerance is characterized by the inability to correctly digest lactose, by deficiency or even lack of the enzyme lactase. It has global distribution and increased incidence in recent years. Among other consequences, it can cause disabsorption, including malabsorption of drugs. **Objectives.** Aim to evaluate the absorption of levothyroxine in patients with hypothyroidism and lactose intolerance; to describe the epidemiological profile of patients with hypothyroidism using levothyroxine and lactose intolerance; to observe the effect of lactose intolerance on the metabolism and bioavailability of levothyroxine and to indicate factors that may influence the therapy of these patients. **Methodology.** We have developed a systematic review of clinical studies using the keywords " *hypothyroidism* ", " *levothyroxine* ", " *lactose intolerance* " in virtual libraries MEDLINE / PubMed, Web of Science, Scopus, LILACS, from January 2006 to January 2017. **Results.** The epidemiological profile of the patients is almost only women, with a mean age of 46.8 years, using 1.7 µg/kg /day of levothyroxine. In patients put on a lactose-restricted diet and maintenance of drug dose, TSH levels were reduced by 58%. The diet when associated with lactose-free levothyroxine formulation had a higher reduction: 78% and 96%, respectively. In the absence of lactose intolerance treatment, a dose increase of 33% of levothyroxine is required to reduce TSH levels by 50%. **Conclusion.** It is important to observe the efficacy of treatment for hypothyroidism, and when the dose of levothyroxine is higher than usual, especially female patients in the fifth decade of life, it should be investigated for concomitant lactose intolerance.

Keywords: Hypothyroidism. Levothyroxine. Lactose Intolerance.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação dos artigos conforme qualidade do estudo.

Tabela 2 – Características gerais dos estudos.

Tabela 3- Número de pacientes, média de idade, gênero, diagnóstico de hipotireoidismo e intolerância à lactose nos estudos analisados.

Tabela 4 - Níveis de TSH antes de depois de dieta com restrição de Lactose e troca de formulação de levotiroxina.

Tabela 5–Dose de levotiroxina no diagnóstico de hipotireoidismo e intolerância à lactose.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-TPO Anticorpo anti-peroxidase

Anti-TGB Anticorpo anti-tireoglogulina

BIREME Biblioteca Regional de Medicina

BVS Biblioteca Virtual em Saúde

CAPES Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

IBP Inibidor de bomba de próton

HUAC Hospital Universitário Alcides Carneiro

LILACS Literatura latino-americana e do Caribe em ciências da saúde

MEDLINE Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

MeSH Medical Subjects Headings

T3 Triiodotironina

T4 Tiroxina

TSH Hormônio tireoestimulante

TRH Hormônio liberador de tireotrofina

UFCG Universidade Federal de Campina Grande

SUMÁRIO

1.0INTRODUÇÃO.....	11.
2.0 JUSTIFICATIVA.....	14.
3.0 OBJETIVOS.....	15.
3.1OBJETIVO GERAL.....	15.
3.2OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	15.
4.0FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	16.
4.1HIPOTIREOIDISMO.....	16.
4.1.1CLASSIFICAÇÃO.....	16.
4.1.2EPIDEMIOLOGIA.....	16.
4.1.3ETIOLOGIA.....	17.
4.1.4MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	18.
4.1.5DIAGNÓSTICO.....	18.
4.1.6 TRATAMENTO.....	19.
4.1.6.1INTERFERÊNCIAS MEDICAMENTOSAS E NUTRICIONAIS.....	19.
4.1.6.2INTERFERÊNCIAS POR PATOLOGIAS INTESTINAIS.....	20.
4.1.6.3FORMULAÇÕES DE LEVOTIROXINA.....	20.
4.2INTOLERÂNCIA À LACTOSE.....	20.
4.2.1DEFINIÇÃO.....	20.
4.2.2EPIDEMIOLOGIA.....	20.
4.2.3CLASSIFICAÇÃO.....	21.
4.2.3.1DEFICIÊNCIA PRIMÁRIA A LACTOSE.....	21.
4.2.3.2DEFICIÊNCIA SECUNDÁRIA A LACTOSE.....	21.
4.2.3.3DEFICIÊNCIA CONGÊNITA A LACTOSE.....	21.
4.2.4MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....	22.
4.2.5DIAGNÓSTICO.....	22.
4.2.5.1TESTE DE ABSORÇÃO DA LACTOSE.....	22.
4.2.5.2TESTE DO HIDROGÊNIO EXPIRADO.....	23.
4.2.5.3BIÓPSIA INTESTINAL.....	23.
4.2.5.4TESTES GENÉTICOS.....	23.
4.2.6TRATAMENTO.....	23.
5.0METODOLOGIA.....	25.
5.1DESENHO DE ESTUDO.....	25.

5.2OBJETO DO ESTUDO.....	25.
5.3RECUPERAÇÃO DE ARTIGOS.....	25.
5.4CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	25.
5.5CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	26.
5.6CRITÉRIOS DE SISTEMATIZAÇÃO SECUNDÁRIA.....	26.
5.7ESTRATÉGIAS PARA PESQUISA NOS BANCOS DE DADOS.....	26.
5.8ETAPAS DA SELEÇÃO DOS ARTIGOS.....	26.
5.9ESTRATÉGIAS PARA SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES.....	27.
5.10ESTRATÉGIA PARA ELABORAÇÃO DESCRITIVA DAS INFORMAÇÕES.....	27.
5.11CLASSIFICAÇÃO DOS ESTUDOS SEGUNDO AS VARIÁVEIS.....	27.
5.12PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO.....	28.
5.13A BUSCAS DOS ARTIGOS.....	28.
5.14 INCLUSÃO DE ESTUDOS.....	28.
5.15 EXCLUSÃO DOS ESTUDOS.....	30.
6.0RESULTADOS.....	31.
6.1 A QUALIDADE DOS ESTUDOS.....	31.
6.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS.....	31.
6.3 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS.....	32.
6.4NÍVEIS DE TSH ANTES E DEPOIS DE DIETA COM RESTRIÇÃO DE LACTOSE.....	33.
6.5 DOSE DE LEVOTIROXINA.....	34.
7.0DISCUSSÃO.....	35.
8.0CONCLUSÃO.....	38.
9.0REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39.
APÊNDICE A.....	42.

1.0 INTRODUÇÃO

Hipotireoidismo é uma das mais comuns endocrinopatias observada na prática médica. Atualmente a incidência varia de 0,3% a 4,6% da população geral, sendo cinco a oito vezes mais prevalente em mulheres que em homens. (Ianiro *et al.*, 2014) Cerca de 95% dos casos de hipotireoidismo são de origem tireoidiana (hipotireoidismo primário), sendo a tireoidite de Hashimoto (tireoidite crônica autoimune) a causa mais comum. Menos frequentemente, o hipotireoidismo pode ter origem na hipófise, em decorrência de tumores, trauma, cirurgia, radioterapia hipofisária, apoplexia/vascular (síndrome de Seehan), doenças infiltrativas, infecções, hipofisite linfocítica crônica, lesões congênitas, drogas interferentes na biossíntese e liberação do TSH (hormônio tireoestimulante) (glicocorticoide em altas doses, dopamina, dobutamina, análogos da somatostatina, bexaroteno; interrupção da terapia com L-tiroxina)] ou hipotálamo (cirurgia, tumor, traumatismo crânio-encefálico), recebendo a denominação de hipotireoidismo central. Ainda menos frequente é a ocorrência de hipotireoidismo por resistência ao hormônio tireoideano ou ao TSH, assim como mutações em genes envolvidos com TSH e TRH (hormônio liberador de tireotrofina), mutações em receptores ou hormonais. (Freitas *et al.*, 2013).

As manifestações clínicas dependem da idade em que a patologia é desenvolvida, do tempo de evolução e da sua gravidade, sendo as principais: miopatia, sonolência, bradipsiquismo, diminuição dos reflexos, depressão, aumento de peso, edema em tecidos superficiais, pele e unhas secas e descamativas, hipotermia, constipação, artralgias, bradicardias, hipertensão diastólica, redução da libido e infertilidade. (Ianiro *et al.*, 2014; Freitas *et al.*, 2013; Brenta *et al.*, 2013).

O diagnóstico laboratorial do hipotireoidismo é feito através da dosagem sérica de TSH e T4 livre (T4L). O TSH é padrão-ouro para avaliação da função tireoidiana, com alta sensibilidade e especificidade para definição do diagnóstico. No hipotireoidismo primário (95% dos casos) há inicialmente a elevação de TSH e, na evolução, redução dos níveis de T4 (tiroxina) e, posteriormente, de T3 (triiodotironina). No caso de ser improvável a presença do hipotireoidismo, mas devendo esta possibilidade ser descartada, há necessidade apenas da dosagem de TSH. Na suspeita de hipotireoidismo, devem ser dosados TSH e T4L (esta fração

não sofre interferências pelos fatores que afetam as proteínas ligadoras). TSH elevado com T4L baixo define a presença de hipotireoidismo primário. No hipotireoidismo central observa-se TSH baixo ou normal e T4L baixo. A dosagem de anticorpos antitireoidianos, mais especificamente antitireoperoxidase (anti-TPO) auxilia na definição da etiologia autoimune, sendo a principal a Tireoidite de Hashimoto (Brenta *et al.*, 2013).

O tratamento de escolha é a reposição do hormônio tireoideano sob a forma de levotiroxina (Ianiro *et al.*, 2014). Sua absorção ocorre no intestino delgado, principalmente jejuno e íleo, com concentração sérica máxima após 2 horas. Entretanto, o uso de algumas medicações, hábitos alimentares e outras situações clínicas podem alterar o metabolismo, ação e sua biodisponibilidade (Ramadhan e Tamilia, 2012).

A intolerância à lactose é uma das doenças disabsortivas mais comuns, e se caracteriza pela incapacidade de digerir lactose do intestino e transformá-lo nos seus constituintes (glicose e galactose). A incapacidade resulta de uma falta da enzima lactase ou deficiência de sua ação, que ocorre no intestino delgado. Estima-se que 80% da população mundial (95-100% dos índios americanos, 80-90% de negros, asiáticos, judeus e Mediterrâneo) apresentem intolerância à lactose em maior ou menor grau (Mattar e Mazo, 2010; Swagerty *et al.*, 2002).

Existem várias causas de intolerância à lactose, o mais comum é a intolerância à lactose primária. A atividade da lactase é elevada durante a infância e a vida, mas na maioria dos mamíferos, incluindo seres humanos, fisiologicamente diminui após o desmame. Portanto, a intolerância à lactose primária ocorre na maioria dos casos na puberdade ou na adolescência tardia. A forma secundária é causada por danos da mucosa intestinal, situações que reduzem a superfície de absorção ou que aumentem significativamente o tempo de trânsito intestinal. A forma congênita é herdada e autossômica recessiva, sendo uma condição extremamente grave. Caso não seja diagnosticada precocemente pode levar ao óbito (Swagerty *et al.*, 2002).

Os sintomas típicos incluem dor abdominal, sensação de inchaço no abdome, flatulência, diarreia, borboríngos e, particularmente nos jovens, vômitos. A dor abdominal pode ser em cólica e frequentemente é localizada na região

periumbilical ou quadrante inferior. Além disso, acarreta em distúrbios de absorção (Swagerty *et al.*, 2002).

Diante do exposto, sendo o tratamento para o hipotireoidismo dependente da absorção adequada da levotiroxina e atualmente tem-se observado uma crescente de diagnósticos intolerantes à lactose, este trabalho teve como objetivo avaliar se pacientes com estas duas condições apresentam alteração na absorção da medicação para o tratamento do hipotireoidismo.

2.0 JUSTIFICATIVA

O hipotireoidismo, sendo uma doença muito comum na população adulta, incidindo de maneira isolada e muitas vezes associados com outras doenças crônicas, é do cotidiano do Clínico Geral e Endocrinologista. A droga de escolha para o seu tratamento, a levotiroxina, apresenta um metabolismo e absorção complexos, sendo imprescindível o conhecimento de das possíveis situações que possam acarretar em insucesso terapêutico.

A intolerância a lactose, cuja incidência e o diagnóstico vêm aumentando nos últimos anos, com manifestações clínicas variadas, é muitas vezes negligenciada e subdiagnosticada, podendo acarretar em disabsorção crônica, inclusive de medicamentos.

Sabendo-se que estas duas condições são altamente prevalentes em nosso meio, e o sucesso do tratamento do hipotireoidismo depende da absorção otimizada da levotiroxina, faz-se necessário avaliar se intolerantes à lactose apresentam algum prejuízo neste tratamento.

3.0 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a absorção da levotiroxina em pacientes com Hipotireoidismo e intolerância à lactose.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com hipotireoidismo e intolerância a lactose em uso de levotiroxina.
- Observar o efeito da intolerância a lactose em relação ao metabolismo e biodisponibilidade da levotiroxina.
- Determinar fatores que possam influenciar na terapêutica destes pacientes.

4.0 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 HIPOTIREOIDISMO

Hipotireoidismo é uma condição clínica em que há uma produção ou ação deficiente dos hormônios tireoidianos: T3 e T4. É uma das doenças endocrinológicas mais frequentes na prática clínica, acometendo, praticamente, todas as faixas etárias. Pode ser classificado em primário, secundário e terciário (esses dois últimos também chamados de centrais) (Abrantes *et al.*, 2012).

4.1.1 CLASSIFICAÇÃO

O termo hipotireoidismo primário indica diminuição da secreção do hormônio da tireoide por fatores que afetam a própria glândula tireoide (doença autoimune, drogas). Já no secundário, a diminuição pode ser causada por estimulação insuficiente da glândula pelo TSH, devido a fatores que interferem diretamente com a liberação de TSH pituitária ou indiretamente pela diminuição da liberação hipotalâmica de TRH (hipotireoidismo terciário). Na maioria das situações torna-se difícil, seja pela escassez de recursos e exames auxiliares ou pelas particularidades dos casos, a diferenciação entre secundário e terciário e assim são frequentemente referidos como hipotireoidismo central. (Wilmar, 2013; Sgarbiet *et al.*, 2013). Em casos raros, os sintomas e sinais de deficiência de hormônio da tireoide são causados pela incapacidade dos tecidos de responder aos hormônios tireoidianos devido a mutações genéticas. Nestes casos dá-se o nome hipotireoidismo periférico (Wilmar, 2013).

4.1.2 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência do hipotireoidismo varia nas diversas regiões, acometendo principalmente mulheres acima dos 60 anos. Estima-se que 1-4% da população mundial seria acometida por esta doença (Garberet *et al.*, 2012; Abrantes *et al.*, 2012). Segundo estudo britânico os números podem chegar 9.3% em mulheres e; 1.2% em homens (Vanderpumpet *et al.*, 1995), enquanto Sawin *et al.* (1985) mostram números de 5.9% mulheres e 2.3% em homens

4.1.3 ETIOLOGIA

A causa mais frequente de hipotireoidismo em muitos países em vias de desenvolvimento é a carência crônica de iodo na dieta, que produzirá um aumento do tamanho da glândula, reduzindo o seu rendimento. Contudo, esta forma de hipotireoidismo desapareceu em muitos países, desde que os fabricantes de sal começaram a adicionar o iodo ao sal de mesa. Desta forma, sua etiologia principal atualmente, é a tireoidite de Hashimoto (Abrantes *et al.*, 2012; Wilmar, 2013).

Esta tem por característica a destruição autoimune dos tireócitos podendo levar ao quadro de diminuição funcional da glândula. É a principal causa de hipotireoidismo nas regiões do globo sem carência na ingestão de iodo. Pode atingir pacientes de qualquer idade em ambos os sexos, mas acomete principalmente mulheres entre a terceira e quarta décadas de vida. É caracterizada pela infiltração de linfócitos T sensibilizados no histopatológico e pela presença sorológica de autoanticorpos tireoidianos, característico da doença e uma das chaves para o diagnóstico. Dentre eles, destacam-se: antitireoperoxidase (anti-TPO), antitireoglobulina (Anti-TGB) e antirreceptor TSH tipo bloqueador, com uma presença, respectivamente de 100%, 95% e 20% dos casos. A manifestação clínica da tireoidite de Hashimoto depende da expressão dos vários mecanismos imunológicos envolvidos na cronicidade da doença, sofrendo modulação por fatores ambientais e genéticos, estando relacionado a outros distúrbios autoimunes (Garber *et al.*, 2012; Abrantes *et al.*, 2012).

No tocante ao hipotireoidismo central, as causas mais comuns são lesões no eixo hipotálamo-hipofisário, principalmente as tumorais e como consequência do tratamento cirúrgico e radioterápico destas. Outras causas podem ser traumatismo craniano, síndrome de Sheehan, hipofisite linfocítica, doenças infiltrativas e infecciosas (Wilmar, 2013; Garber *et al.*, 2012).

Uma variedade de medicamentos terapêuticos pode levar a diferentes graus de hipotireoidismo, entre eles: amiodarona, iodo, lítio, contrastes iodados, interferon alfa e valproato de sódio, inibindo a liberação ou a síntese dos hormônios tireoidianos (Wilmar, 2013).

4.1.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas e sinais do hipotireoidismo são bastante diversos, variando com a duração, grau e idade do diagnóstico da doença: cansaço, intolerância ao frio, dispneia aos esforços, ganho de peso, alteração da memória e do raciocínio, constipação, depressão, irregularidade menstrual, falta de libido e mialgia, ressecamento da pele, madarose, queda de cabelo, hipertensão diastólica, bradicardia, sonolência e unhas frágeis. Além disso, pode apresentar bócio nodular ou multinodular (Abrantes *et al.*, 2012).

4.1.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do hipotireoidismo é feito com o auxílio da dosagem sérica do TSH e T4L. No hipotireoidismo primário, ocorre uma elevação do TSH e redução dos níveis de T4L. Já nos de etiologia secundária ou terciária, o TSH apresenta-se normal ou baixo, e o T4L diminuído. Para diferenciá-los se faz o teste do TRH, em caso de não haver resposta, sugere comprometimento hipofisário (secundário). Caso exista alguma resposta, sugere etiologia hipotalâmica (terciária) (Wilmar, 2013; Garber *et al.*, 2012).

Em alguns casos, há elevação do TSH e valores normais de T4L sendo denominados de hipotireoidismo subclínico. Esta condição parece ser o primeiro sinal de disfunção da glândula e pode estar relacionado com eventos cardiovasculares, mortalidade, dislipidemia, déficits cognitivos e depressão. A dosagem dos autoanticorpos tireoidianos, principalmente o anti-TPO, sendo o mais sensível para detectar doença autoimune da tireoide, representada em quase sua totalidade pela tireoidite de Hashimoto (Brent *et al.*, 2013).

Quanto aos exames de imagem, a ultrassonografia pode ser útil para avaliar o tamanho, a textura e a presença de nódulos, principalmente na tireoidite autoimune ou na palpação tireoidiana anormal. Nos casos de acometimento do eixo hipófise-hipotálamo, a ressonância magnética é importante em tumores e processos expansivos dessa região. Alguns outros exames podem corroborar com o diagnóstico como os achados de hipertrigliceridemia, elevação do LDL e bradicardia,

prolongamento do intervalo PR, e amplitude diminuída no eletrocardiograma (Wilmar, 2013; Abrantes *et al.*, 2012).

4.1.6 TRATAMENTO

O tratamento do hipotireoidismo, em geral, é necessário por toda a vida e consiste na administração de levotiroxina sintética via oral, com formulação na forma de um sal de sódio. A sua posologia pode variar de 0,8 µg/kg a 2,0 µg/kg, com uma média de 1,6 µg/kg. Deve ser ingerida apenas com água, com jejum de 30 minutos em dose única diária. Em 80% dos casos a dose da levotiroxina é absorvida nas primeiras 2-3 horas após a tomada oral no intestino, principalmente na região do jejuno e íleo e sofre diversas interações na sua absorção (Brenta *et al.*, 2013; Wilmar, 2013; Garberet *et al.*, 2012).

4.1.6.1 INTERFERÊNCIAS MEDICAMENTOSAS E NUTRICIONAIS

Um dos principais fatores de interferência na absorção é a acidez estomacal, uma vez que a absorção é máxima quando o estômago encontra-se vazio graças ao menor pH. Situações que favoreçam a hipocloridria gástrica, como gastrite atrófica e a infecção pelo *H. pylori* requerem uma dose maior diária de levotiroxina. No estudo de Centanni *et al.*, (2006) houve uma necessidade de aumento de dose diária de levotiroxina de 27% em quem possuía gastrite atrófica e 22% nos infectados pelo *H. pylori*. O aumento do pH gástrico em consequência da hipocloridria também é o motivo pelo qual inibidores da bomba de prótons (IBPs), a exemplo do omeprazol, interferem na posologia medicamentosa. Acredita-se que o aumento do pH estomacal provoque uma menor e mais prolongada dissolução do comprimido (Ianiro *et al.*, 2014; Liwanpo e Hershman, 2009).

Diversos medicamentos podem interferir na farmacocinética, absorção e metabolismo da droga, tais como sulfato ferroso, hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio, colestiramina, sucralfato, rifampicina, ciprofloxacino, simeticona, orlistate e sequestradores de sais biliares. Hábitos nutricionais também apresentam relevância: café, suco de uva, mamão, soja e dietas ricas em fibra, reduzindo sua biodisponibilidade e aumentando sua depuração (Ward, 2010; Skelinet *et al.*, 2017).

4.1.6.2 INTERFERÊNCIAS POR PATOLOGIAS INTESTINAIS

Como dito anteriormente, a levotiroxina é absorvida principalmente no jejuno e parte superior do íleo. Assim, pacientes com doença celíaca, insuficiência pancreática, síndrome do intestino curto, doença intestinal inflamatória e intolerância à lactose possuem absorção reduzida, frequentemente evidenciada pelo aumento do TSH enquanto tomam uma dose considerada basal (Liwanpo e Hershman, 2009; Skelinet *al.*, 2017). Estas patologias, assim como os medicamentos expostos, podem alterar a composição da microbiota intestinal, com aumento dos prejudiciais e diminuição dos protetores, resultando em uma reação inflamatória. Também ocorre uma danificação da camada mucosa, provocando reação imunológica e dando epitelial ao enterócito. (Ianiroet *al.*, 2014).

4.1.6.2.3 FORMULAÇÕES DE LEVOTIROXINA

No Brasil, existem apenas as formulações em forma de tablete sólido. Algumas delas podem conter lactose no excipiente, a exemplo do Synthroid® e o Euthyrox®. Já o Levoid® e o Puran T4® são livres de lactose (Silveiroet *al.*, 2015).

4.2 INTOLERÂNCIA À LACTOSE

4.2.1 DEFINIÇÃO

As intolerâncias alimentares correspondem a qualquer resposta diferente a um aditivo ou alimento, sem que haja intervenções do sistema imunológico. Estas podem ser ativadas por ação de toxinas produzidas por bactérias e fungos, agentes farmacológicos ou erros metabólicos por deficiência enzimática (Luizet *al.*, 2005). A intolerância à lactose se destaca por ser extremamente comum na prática clínica. Esta afecção se caracteriza pela incapacidade de digerir corretamente a lactose, dissacarídeo formado por dois açúcares simples, que são a glicose e a galactose, unidas por uma ligação glicosídica, que é a principal fonte de açúcar do leite e de produtos lácteos de todos os mamíferos. (Misselwitzet *al.*, 2013). Decorre devido ausência ou ação prejudicada da enzima lactase, que é responsável por hidrolisar a lactose em glicose e galactose (Uggioni, Fagundes, 2006).

4.2.2 EPIDEMIOLOGIA

A Intolerância a lactose é uma patologia extremamente comum em todo mundo, estima-se que 75% da população mundial apresente algum grau de intolerância. (Uggioni e Fagundes, 2006). A prevalência desta patologia varia em cada região do mundo e em diversos estudos: 80 a 95% dos adultos na Escandinávia, nas ilhas britânicas e Alemanha; 20 a 40% dos adultos indianos, 30% de mexicanos, 30% de afro-americanos e menos de 10% de adultos no sudeste asiático. (Itanet *al.*, 2010). Segundo Torres (2004), aproximadamente 70% dos descendentes de africanos, 95% dos asiáticos e 53% dos hispânicos são intolerantes à lactose. Um estudo realizado no Brasil demonstrou que mais de 27 milhões de habitantes apresentam má absorção da lactose, sendo principalmente por determinação genética (Sevá-Pereira, 1996).

4.2.3 CLASSIFICAÇÃO

4.2.3.1 DEFICIÊNCIA PRIMÁRIA A LACTOSE

Conhecida como hipolactasia adulta, que se caracteriza por uma alteração no gene que codifica a lactase e sua manifestação é decorrente de fatores hereditários. Essa deficiência vem desde a infância, quando a atividade da lactase vai diminuindo gradualmente durante o desenvolvimento (González, 2007).

4.2.3.2 DEFICIÊNCIA SECUNDÁRIA A LACTOSE

Ocorre devido a patologias que acarretam má absorção intestinal, dentre elas, sobrecrescimento bacteriano do intestino delgado, processos infecciosos, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, drogas, cirurgias gastrointestinais, síndrome do intestino curto ou radiação (Misselwitz *et al.*, 2013).

4.2.3.3 DEFICIÊNCIA CONGÊNITA A LACTOSE

Ocorre ausência total ou parcial da lactase, e se manifesta logo nos primeiros dias de vida. É a forma mais rara de intolerância à lactose (González, 2007).

4.2.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A ausência de digestão da lactose no organismo leva ao seu acúmulo no cólon, onde os microrganismos constituintes da flora intestinal a fermentarão. Essa fermentação resultará na formação de gases naturais como metano, dióxido de carbono e hidrogênio, que são responsáveis por flatulências, distensão e dores abdominais; e na produção de ácidos graxos voláteis como o acético, butírico e propiônico que implicarão em acidificar o meio com pH menor que 5.5. (González, 2007). A diarreia constitui um dos principais sintomas, e é causada por dois mecanismos: osmótica, devido ao acúmulo da lactose no intestino, e secretória, pela liberação de produtos da fermentação bacteriana (Misselwitz *et al.*, 2013).

Há ocorrência de distensão abdominal e excessiva eliminação de flatos, concomitantemente seguidos ou não de fezes amolecidas ou franca diarreia aquosa com fezes ácidas e assadura perianal, podendo ocorrer desidratação e acidose metabólica. Existem casos de alterações na taxa de esvaziamento gástrico e ainda pode ocorrer o acometimento da desnutrição devido à má absorção intestinal, dependendo da intensidade e constância do caso clínico (Téo, 2002).

Nos casos mais graves e crônicos, a intolerância à lactose pode acarretar em má absorção intestinal, levando a déficit na absorção de micronutrientes, carboidratos, proteínas, gorduras e outros compostos, inclusive medicamentos, devido a lactose ser excipiente de diversas formulações (Swagerty *et al.*, 2002).

4.2.5 DIAGNÓSTICO

4.2.5.1 TESTE DE ABSORÇÃO DA LACTOSE

Consiste na medida da glicemia de 30 em 30 minutos nas duas horas seguintes após a oferta de 20 a 50 g de lactose, que correspondente ao teor de lactose de aproximadamente 400-1000 ml de leite de vaca. Indivíduos são considerados intolerantes se apresentarem um aumento inferior a 20 mg/dL em comparação a glicemia basal. Esta técnica apresenta baixa sensibilidade e especificidade, e incômodo ao paciente (Misselwitz *et al.*, 2013).

4.2.5.2 TESTE DO HIDROGÊNIO EXPIRADO

A má absorção e a fermentação da lactose são indicadas pelo aumento na concentração de hidrogênio em amostras de ar expirado, devido à fermentação, que não é absorvida pela flora colônica, ser transformada em hidrogênio, que será em parte eliminado pelos pulmões, podendo ser detectado pelo ar expirado. Após oferta de 20 a 50 g de lactose por via oral, é aferido o hidrogênio expirado. Valores acima de 20ppm após três horas são indicativos de intolerância. Resultados falso positivos são vistos em pacientes com baixo crescimento bacteriano intestinal e falso negativos nos não produtores de hidrogênio (cerca de 10% dos indivíduos na maioria dos estudos). Atualmente é o método de escolha para o diagnóstico (Misselwitz *et al.*, 2013).

4.2.5.3 BIÓPSIA INTESTINAL

Consiste em avaliar a atividade da lactase na mucosa do jejuno, em material retirado através de biópsia. Atualmente é padrão-ouro para o diagnóstico, porém pouco utilizado devido alto custo (Misselwitz *et al.*, 2013).

4.2.5.4 TESTES GENÉTICOS

A análise de polimorfismo C/T-13910 e G/A-22018 do gene da lactase-florizina hidrolase pode ser considerado um bom diagnóstico da má absorção da lactose, visto a alta sensibilidade e especificidade e com ótima concordância com o teste de hidrogênio expirado (Bulhões *et al.*, 2007).

4.2.6 TRATAMENTO

O tratamento da intolerância à lactose consiste na redução da ingestão de lactose ao invés de sua exclusão da dieta. Pacientes com intolerância à lactose auto-relatada podem ingerir pelo menos 12g lactose (equivalente a 250 ml de leite) sem experimentar sintomas e até 18g de outros alimentos. Algumas estratégias incluem substituição por alimentos a base de soja e utilização de alimentos lácteos fermentados, como os iogurtes, pois estes apresentam a lactose parcialmente hidrolisada (Misselwitz *et al.*, 2013).

Também podem ser acrescentados no cardápio queijos maturados ou processados, pães fabricados com o soro do leite. Ainda, a opção de substituição do leite comum por leite com lactose pré-hidrolisada ou isentos de lactose, que podem ser utilizados na dieta dos pacientes com falta total da enzima lactase. (Téo, 2002).

Na terapia nutricional da intolerância à lactose são recomendadas dietas hipogordurosas e pobres em resíduos, devido a casos de esteatorreia, ressecção e obstruções intestinais. Por se tratar da maior fonte de cálcio, é preocupante a retirada do leite e seus derivados, pois as propriedades do cálcio estão presentes principalmente no crescimento e desenvolvimento na infância e adolescência; por isso é que se deve avaliar o consumo de cálcio pela dieta, que, em casos de deficiência ou baixa ingestão de cálcio, é recomendado que ocorra à suplementação (Téo, 2002).

A reposição da enzima lactase é uma opção em pacientes que persistem com sintomas após a restrição dietética, porém com o incomodo da mudança no sabor dos alimentos devido a galactose e glicose serem mais açucarados que o açúcar original. Outra estratégia inclui o uso de probióticos, que podem alterar a flora intestinal, atenuando os sintomas em pacientes refratários. (Misselwitz *et al.*, 2013).

5.0 METODOLOGIA

5.1 DESENHO DE ESTUDO

Tratou-se de uma Revisão Sistemática da Literatura sobre estudos originais.

5.2 OBJETO DO ESTUDO

Levantamento bibliográfico de artigos sobre a Intolerância a lactose como um fator de falha terapêutica em paciente com Hipotireoidismo tratados com levotiroxina nos bancos de dados eletrônicos MEDLINE/PubMED, Web Of Science, Scopus, LILACS no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2017.

5.3 RECUPERAÇÃO DE ARTIGOS

Foi realizado acesso à base de dados do Portal Periódicos Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) através dos computadores da biblioteca do HUAC (Hospital Universitário Alcides Carneiro), que já dispõem da liberação automática por meio do login institucional da UFCG (Universidade Federal de Campina Grande) ao sítio, durante os meses de fevereiro e março de 2017. Foram selecionados a partir de termos em conjunto como os descritores da BVS/BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde/Biblioteca Regional de Medicina) e do MeSH (Medical Subject Headings), em inglês: “*hypothyroidism*”, “*levothyroxine*”, “*lactose intolerance*”.

5.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos publicados no período de Jan/2006 a Jan/2017;
- Publicações em idioma Inglês, Português e Espanhol;

- Estudos com objetivo principal ou secundário de analisar Intolerância a lactose como um fator de falha terapêutica em paciente com Hipotireoidismo tratados com levotiroxina;

5.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Artigos que não se enquadraram nos critérios de inclusão;
- Publicações na forma de Anais de Congresso e Abstracts, Respostas ou Comentários de Artigos originais;
- Estudos envolvendo animais;
- Artigos em duplicidade durante o filtro realizado pelo portal Periódicos Capes.

5.6 CRITÉRIOS DE SISTEMATIZAÇÃO SECUNDÁRIA

A estruturação do banco de dados com os elementos de sistematização para a análise secundária de dados foi baseada no modelo preconizado por artigo brasileiro sobre sistematização (Figueiredo e Tavares-Neto, 2001).

5.7 ESTRATÉGIAS PARA PESQUISA NOS BANCOS DE DADOS

Nesta revisão sistemática da literatura, a busca nas bases de dados eletrônicas foi por meio dos descritores relacionados ao objetivo principal: Hipotireoidismo, Levotiroxina e Intolerância a Lactose (*"Hypothyroidism"*, *"Levothyroxine"*, *Lactose Intolerance"*).

5.8 ETAPAS DA SELEÇÃO DOS ARTIGOS

- Os artigos foram inicialmente selecionados conforme os filtros supracitados do Portal Periódicos Capes sendo posteriormente avaliados separadamente, pelos pesquisadores, segundo os critérios de inclusão, exclusão e duplicidade. Os resumos de todos os textos (abstracts) foram avaliados por ambos revisores, independentes, segundo os critérios de inclusão e exclusão. As

discordâncias foram submetidas à reavaliação para inclusão ou exclusão, em consenso pelos revisores.

- Resgate do artigo completo em revistas disponíveis no Portal da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - www.periodicos.capes.gov.br).

- Leitura do artigo completo pelos revisores para seleção ou exclusão do artigo; as discordâncias foram submetidas à avaliação para inclusão ou exclusão, em consenso.

5.9 ESTRATÉGIAS PARA SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES

Todos os trabalhos que satisfizeram os critérios de seleção foram lidos na íntegra em conjunto pelos autores. Foram indexados ao banco de dados as principais informações caracterizadoras de cada trabalho incluído, além de outros dados que foram de relevância para a revisão.

O banco de dados sistematiza tais informações que foram coletadas dos trabalhos (Apêndice A).

5.10 ESTRATÉGIA PARA ELABORAÇÃO DESCRITIVA DAS INFORMAÇÕES

As informações sintetizadas e sistematizadas no banco de dados foram confrontadas e será criado um corpo de texto.

5.11 CLASSIFICAÇÃO DOS ESTUDOS SEGUNDO AS VARIÁVEIS

Os artigos foram classificados utilizando uma adaptação do modelo idealizado por Figueiredo e colaboradores (Figueiredo e Tavares-Neto, 2001). A partir da quantidade de variáveis presentes: idade, sexo, diagnóstico de hipotireoidismo, níveis de TSH e T4 livre, dose de levotiroxina, diagnóstico de

intolerância à lactose. Utilizando a Ficha de Sistematização de Dados (Apêndice A), os artigos foram classificados em:

- Classe A (excelente): 100% das variáveis;
- Classe B (ótima ou boa): de 76 a 99% das variáveis;
- Classe C (regular): de 51 a 75% das variáveis;
- Classe D (ruim): 50% ou menos das variáveis pesquisadas.

5.12 PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO

Após a coleta e seleção qualitativa dos dados dos artigos, os mesmos foram implantados em uma planilha do programa Excel 2010 com posterior realização da análise descritiva.

5.13 A BUSCAS DOS ARTIGOS

Foram encontrados 73 textos nos seguintes bancos de dados acessados: MEDLINE/PubMED, Web Of Science, Scopus e LILACS. A seguir, os resultados foram filtrados para artigos completos disponíveis, perfazendo um total de 47. Com o objetivo de analisar os trabalhos mais recentes, os resultados anteriores foram filtrados levando em conta o ano de publicação, sendo então considerados os artigos publicados após o ano de 2006 e disponíveis em língua inglesa, espanhola e portuguesa encontrando-se 27 artigos.

5.14 A INCLUSÃO DE ESTUDOS

Dos artigos identificados e após avaliação dos revisores, excluindo-se os trabalhos repetidos entre os mesmos e as discordâncias consensuais, foi feita uma análise conforme todos os critérios de inclusão e exclusão, atingindo-se um total de 04 artigos, os quais foram selecionados como adequados aos critérios de inclusão desta revisão (Figura 1), sendo aplicados à Ficha de Sistematização dos Dados (Apêndice 1).

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos



Os artigos selecionados como relevantes para este estudo foram:

Artigo 1:

ANTONELLI, A.; FERRARI, S. M.; FALLAHI, P.; MARCHI, S.; BORTOLI, N. D.; RUFFILLI, I. Patients with lactose intolerance absorb liquid levothyroxine better than tablet levothyroxine. *Endocrine*, 2016. Disponível em < doi:10.1007/s12020-016-1090-7 > Acesso em 10 de março de 2017.

Artigo 2:

ASIK M., GUNES F., BINNETOGLU E., et al. Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. *Endocrine*, v.46, n.2, p279-284, 2014.

Artigo 3:

CELLINI M., SANTAGUIDA M. G., GATTO I., et al. Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. v.99, n.8, p1454–8, 2014.

Artigo 4:

MUÑOZ-TORRES M., VARSAVSKY M., ALONSO G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid*, v.16, n.11, p.1171–1173, 2006.

5.15 A EXCLUSÃO DOS ESTUDOS

Foram excluídos deste estudo os trabalhos que não atenderam aos critérios de inclusão ou os que foram enquadrados nos critérios de exclusão.

6.0 RESULTADOS

6.1 A QUALIDADE DOS ESTUDOS

Os artigos selecionados quanto as 5 variáveis sistematizadas: idade, sexo, diagnóstico de hipotireoidismo, diagnóstico de intolerância à lactose, níveis de TSH, dose de levotiroxina, conforme os critérios estabelecidos por Figueiredo e Neto (Figueiredo; Tavares-Neto, 2001).

A consolidação dessa análise esta representada na tabela 1.

Tabela 1 - Classificação dos artigos conforme qualidade do estudo.

Qualidade da descrição	N	%*
Classe A (Excelente)	03	80,0
Classe B (Ótima ou Boa)	01	20,0
Classe C (Regular)	00	00
Classe D (Ruim)	00	00
TOTAL	04	100

LEGENDA: n – número de artigos.*Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

6.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS

A origem dos estudos selecionados mostrou-se bastante variada, porém todos os artigos sendo de países europeus. Sob o aspecto metodológico do tipo de estudo, os artigos analisados mostraram grande variação neste aspecto. Também houve certa diversidade no resgate dos artigos em função do periódico no qual foi publicado, sendo dois deles encontrados no mesmo periódico. A tabela 2 apresenta estas características gerais do estudo, juntamente com as classificações de cada periódico segundo o Qualis 2014.

Tabela 2 - Características gerais do estudo

Estudo	Local do estudo	Tipo de estudo	Periódico de publicação	Qualis 2014
(Antonelli <i>et al.</i> , 2017)	Itália	Estudo de Série de Casos	<i>International Journal of Basic and Clinical Endocrinology</i>	B1
(Asik <i>et al.</i> , 2014)	Turquia	Ensaio Clínico	<i>International Journal of Basic and Clinical Endocrinology</i>	B1
(Cellini <i>et al.</i> , 2014)	Itália	Estudo de Coorte	<i>Journal of Endocrinology and Metabolism</i>	B2
(Muños-Torres <i>et al.</i> , 2006)	Espanha	Relato de Caso	<i>Thyroid</i>	A2

6.3 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS

Tomando-se o total de pacientes envolvidos nos estudos selecionados, a população acompanhada somou 78 pacientes, sem restrição à faixa etária. Considerando a faixa etária dos pacientes estudados, foram descritas as médias das idades em 3 deles (Tabela 3). Apenas o estudo (Antonelli *et al.*, 2017) não descreveu a idade dos mesmos. Todos os artigos especificaram o gênero dos seus respectivos grupos de estudo. (Tabela 3).

Todos os artigos analisados realizaram os diagnósticos nos pacientes por diferentes métodos. Para o diagnóstico de hipotireoidismo todos os estudos utilizaram o parâmetro laboratorial de TSH, T4 livre, e anti-TPO em casos de tireoidite autoimune, e alguns estudos acrescentaram características

ultrassonográficas da tireoide para o diagnóstico. Apenas dois métodos foram utilizados para o diagnóstico de Intolerância a Lactose, esses resultados podem ser evidenciados na Tabela 3.

Tabela 3: Número de pacientes, média de idade, gênero, diagnóstico de hipotireoidismo e intolerância à lactose nos estudos analisados

Estudo	Número de pacientes	Idade em anos (média)	Gênero (F/M)	Diagnóstico de Hipotireoidismo	Diagnóstico de Intolerância à Lactose
(Antonelli <i>et al.</i> , 2017)	5	-	5/0	TSH / Anti-TPO/T4 livre	Teste do Hidrogênio Expirado
(Asik <i>et al.</i> , 2014)	38	44,5	37/1	TSH/ Anti-TPO/T4 livre/USG	Teste de Absorção da Lactose
(Cellini <i>et al.</i> , 2014)	34	41	33/1	TSH/ Anti-TPO/T4 livre/USG	Teste do Hidrogênio Expirado
(Muños-Torres <i>et al.</i> , 2006)	1	55	1/0	TSH/ Anti-TPO/T4 livre	Teste de Absorção da Lactose
Total:	78	46,8	76/2		

6.4 NÍVEIS DE TSH ANTES E DEPOIS DE DIETA COM RESTRIÇÃO DE LACTOSE.

Os pacientes de Asik *et al.* (2014) com diagnóstico confirmado de hipotireoidismo e intolerância à lactose, foram submetidos a dieta com restrição de lactose por dois meses, sendo mantida a mesma dosagem de levotiroxina em uso. Ocorreu redução nos níveis de TSH, de 5,45 uM/L para 2,25 uM/L.

Nos estudos (Antonelli *et al.*, 2017; Muños-Torres *et al.*, 2006) os pacientes envolvidos além da dieta com restrição de lactose, foi modificada a formulação administrada da levotiroxina, da convencional em tablete (contendo lactose) para a líquida livre de lactose, a alteração nos níveis estão na tabela 4. O intervalo entre as

aferições foi de dois meses.

Tabela 4 – Níveis de TSH antes e depois de dieta com restrição de lactose e troca de formulação da Levotiroxina.

Estudo	Antes	Depois
(Antonelli <i>et al.</i> , 2017)	11,87 uM/L	2,6 uM/L
(Muños-Torreset <i>al.</i> , 2006)	75 uM/L	3 uM/L

No estudo (Celliniet *al.*, 2014) não foi realizado nos pacientes dieta com restrição de lactose.

6.5 DOSE DE LEVOTIROXINA

A dose de levotiroxina em uso pelos pacientes no momento do diagnóstico simultâneo de hipotireoidismo e intolerância à lactose, estão na tabela 5.

Tabela 5- Dose de Levotiroxina no diagnóstico de hipotireoidismo e intolerância à lactose.

Estudo	Dose de levotiroxina
(Antonelli <i>et al.</i> , 2017)	2 ug/kg/dia
(Asik <i>et al.</i> , 2014)	1,36 ug/Kg/dia
(Cellini <i>et al.</i> , 2014)	1,29 ug/kg/dia
(Muños-Torres <i>et al.</i> , 2006)	12,8 ug/kg/dia

Nos estudos (Antonelliet *al.*, 2017; Asiket *al.*, 2014) a dose de levotiroxina foi mantida durante o estudo. No estudo (Muños-Torreset *al.*, 2006), durante o seguimento após a dieta restritiva, a dose foi reduzida para 12,8 ug/kg/dia.

Nos pacientes de (Celliniet *al.*, 2014), com diagnóstico confirmado de hipotireoidismo e intolerância à lactose, a dose de levotiroxina em uso foi aumentada, e observado a resposta através dos níveis de TSH. O aumento da dose foi de 1,29

ug/kg/dia para 1,72 ug/kg/dia, ocorrendo diminuição nos níveis de TSH de 3,02uM/L para 1,28uM/L.

7.0 DISCUSSÃO

Durante a busca de artigos nos bancos de dados supracitados, foram encontrados diversos trabalhos em forma de revisões de literatura e metodologias que não satisfizeram os critérios de inclusão desta revisão. Além disso, vários estudos não tinham como objetivo principal, e nem secundário, observar exclusivamente a influência da intolerância à lactose na absorção da levotiroxina, sendo que vários trabalhos analisavam a absorção em diversas desordens gastrointestinais associadas.

Nos estudos que satisfizeram todos os critérios de inclusão e foram incluídos na revisão, os tipos de estudo foram divergentes e a metodologia utilizada para analisar a absorção nos intolerantes também, alguns utilizando exclusivamente a dieta com restrição de lactose (Asik *et al.*, 2014) outros associando a dieta à troca de formulação de levotiroxina para livre de lactose (Antonelli *et al.*, 2017; Muñoz-Torres *et al.*, 2006) e por fim, unicamente o aumento gradual da dose de levotiroxina sem combinação com dieta e troca de formulação (Cellini *et al.*, 2014).

Embora apenas quatro estudos tenham sido incluídos nesta revisão, todos se encontram disponíveis em periódicos bemconceituados na comunidade científica.

Foi evidenciado quanto ao gênero dos pacientes estudados uma maior prevalência do sexo feminino para diagnóstico conjunto de hipotireoidismo e intolerância a lactose, sendo a proporção homem-mulher de 1:38, nos 78 pacientes estudados. Esse resultado é concordante com o estudo britânico que evidencia a proporção homem-mulher 1:8 quanto a prevalência de hipotireoidismo (Ianiro *et al.*, 2014) e a um estudo indiano, que mulheres possuem risco 2,47 vezes maior de desenvolver intolerância à lactose em relação aos homens (Baadkare *et al.*, 2014).

A análise descritiva dos estudos selecionados nesta revisão mostra que a idade média dos pacientes foi de 46,8 anos. Esse achado é discordante do evidenciado por (Wilmar, 2013), onde a média de diagnóstico de hipotireoidismo é

de 60 anos. E se aproxima do encontrado por (Rao *et al.*, 1994), que 46% dos casos de intolerância à lactose se dá após os 50 anos.

Com relação aos achados de gênero e idade nos estudos analisados, as mulheres na 5ª e 6ª década de vida devem ter maior atenção quanto a suspeição diagnóstica de hipotireoidismo e intolerância à lactose.

O método diagnóstico utilizado para detectar intolerância à lactose, os estudos se dividiram entre o Teste do Hidrogênio Expirado e o Teste de Absorção da Lactose. São os dois testes mais utilizados devido à praticidade, sendo o Teste do Hidrogênio Expirado o de escolha, devido maior sensibilidade e especificidade. (Misselwitz *et al.*, 2013)

Os pacientes do estudo de Asiket *et al.* (2014) com hipotireoidismo em uso de levotiroxina mal controlados e com diagnóstico de intolerância à lactose, foram submetidos a uma dieta com restrição de lactose por dois meses, e mantidos com mesma dosagem de levotiroxina, sendo evidenciado redução de 58,7% nos níveis de TSH nesse período. O tratamento dietético isoladamente, também se mostrou eficaz em controlar o hipotireoidismo, reduzindo os níveis TSH, em pacientes com doença celíaca em uso de levotiroxina que iniciaram dieta livre de glúten (Virili *et al.* 2012).

No estudos de Antonelli *et al.* (2017) e Muñoz-Torres *et al.* (2006) além da dieta com restrição de lactose por dois meses, foi modificada a formulação da levotiroxina, para uma livre de lactose, na mesma dosagem. A redução dos níveis de TSH foi de 78% e 96%, respectivamente. Esses achados demonstram a grande influência da intolerância à lactose no sucesso terapêutico do hipotireoidismo, tratados com levotiroxina. Uma vez a doença e sintomas controlados através da dieta, foi alcançado o estado de eutireoidismo, com a mesma dose da droga, e resultados ainda mais expressivos quando associados a formulação livre de lactose. Segundo Eadala *et al.* (2009), medicações que possuem lactose em sua formulação podem desencadear sintomas de intolerância a lactose, prejudicando a absorção da droga nesses pacientes. A formulação livre de lactose se mostrou mais eficaz em controlar o hipotireoidismo, reduzindo o níveis de TSH, inclusive em outras patologias gastrointestinais a exemplo de infecção pelo *H. pylori*, doença celíaca e gastrite atrófica como visto por Santaguida *et al.* (2015).

Em relação a dose de levotiroxina em uso pelos pacientes no momento do diagnóstico de intolerância à lactose, nos estudos de Asike *et al.* (2014) e Antonelli *et al.* (2017), foi em média 1,7ug/Kg/dia. Esse achado condiz com um estudo britânico que afirma que pacientes em uso de dose de a partir de 1,7 ug/kg/dia, deve ser suspeitada alguma anormalidade na absorção de levotiroxina, incluindo doenças disabsortivas, a exemplo da intolerância à lactose (Centanni *et al.*, 2006).

Os pacientes de Cellini *et al.* (2014), com hipotireoidismo e intolerância à lactose não foram submetidos a dieta com restrição de lactose. A dose de levotiroxina foi gradualmente aumentada, com o objetivo de alcançar o eutireoidismo, acompanhando-se pelos níveis de TSH. Foi evidenciada a necessidade de incremento de 1/3 da dose inicial de levotiroxina para alcançar a redução de mais 50% nos níveis de TSH. Esse achado demonstra que na ausência de tratamento de intolerância à lactose, doses maiores que as convencionais de levotiroxina são requeridas para normalização do TSH e controle do hipotireoidismo, como encontrado em Cellini *et al.* (2014), sendo este o único estudo sistemático a estudar, exclusivamente, a intolerância a lactose e o manejo da dose de levotiroxina (SKELIN *et al.*, 2017).

No relato de caso de Muñoz-Torres *et al.* (2006), a paciente em estudo teve uma drástica redução da dose de levotiroxina, após mudança para formulação livre e dieta com restrição de lactose. A dose de levotiroxina foi 12,8ug/kg/dia para 2,1 ug/kg/dia (redução de 80%). Mostrando que o tratamento da má absorção promove a otimização do tratamento com levotiroxina.

8.0 CONCLUSÃO

Ficou evidente que a intolerância à lactose acarreta um incremento de dose de levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo, na ausência de dieta com restrição de lactose, sendo um fator de falha terapêutica. Nos pacientes com ambas patologias, submetidos a dieta com restrição de lactose, mantida a mesma dose de levotiroxina, observou-se diminuição significativa nos níveis de TSH, que foi ainda maior, quando ocorreu a associação de dieta restritiva e formulação de levotiroxina livre de lactose. Diante do que foi encontrado nesta revisão, torna-se importante a observação da eficácia do tratamento do hipotireoidismo, e quando a dose da levotiroxina estiver maior do que habitual, principalmente em pacientes do sexo feminino, na quinta década de vida, e em uso de altas doses da droga, deve-se investigar se há intolerância à lactose concomitante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRANTES, A. N. P.; RODRIGUES, H. C. G.; MENEGUESO, A. M. A. Hipotireoidismo - Artigo de Revisão. RBM. **Revista Brasileira de Medicina** (Rio de Janeiro), v. 69, p. 21-25, 2012.

ANTONELLI, A.; FERRARI, S.; M; FALLAHI, P.; MARCHI, S.; BORTOLI, N. D.; RUFFILLI, I. Patients with lactose intolerance absorb liquid levothyroxine better than tablet levothyroxine. **Endocrine**, 2016. Disponível em < doi:10.1007/s12020-016-1090-7> Acesso em 10 de março de 2017.

ASIK, M.; GUNES F.; BINNETOGLU E. et al. Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. **Endocrine**. v.46, p.279–284, 2014.

BAADKAR, S. V.; MUKHERJEE, M. S.; LELE, S. S. Study on influence of age, gender and genetic variants on lactose intolerance and its impact on milk intake in adult Asian Indians. **Annals of Human Biology**. v.41, n.6, 2014.

BRENTA, G.; VAISMAN, M.; SGARBI, J.A. et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v.57, n.4, p.265-299, 2013.

BULHÕES, A.C.; GOLDANI, H. A. S.; OLIVEIRA, F. S.; MATTE, U.S.; MAZZUCA, R. B.; SILVEIRA, T. R. Correlation between lactose absorption and the C/T-13910 and G/A-22018 mutations of the lactase-phlorizin hydrolase (LCT) gene in adult-type hypolactasia. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, p. 1441-1446, 2007.

CELLINI, M.; GATTO, I.; VIRILI, C. et al. Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. **J Clin Endocrinol Metab**. v.99, p.1454-1458, 2014.

CENTANNI, M.; GARGANO, L.; CANETTIERI, G. et al. Levothyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. **N Engl J Med**; v.354, p.1787-1795., 2006.

EADALA, P.; WAUD, J. P.; MATTHEWS, S. B.; GREEN, J. T.; CAMPBELL, A. K. Quantifying the 'hidden' lactose in drugs used for the

treatment of gastrointestinal conditions. **Aliment. Pharmacol. Ther.** v.29, p.677–687, 2009.

FIGUEIREDO, G.C.; NETO, J.T. Estruturação de um banco de dados para análise secundária de informações em relatos ou série de casos. **Revista Bras Ortopedia.** v.36, p.407-411, 2001.

FREITAS, M.C.; LIMA, L. H. C. Diagnóstico e Tratamento do Hipotireoidismo. In: Vilar L. **Endocrinologia Clínica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; v.5, p. 297-309, 2013.

GARBER, J. R.; COBIN, R. H.; GHARIB, H. et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. **Thyroid;** v.22, p.1200-1235, 2012.

GONZÁLEZ, F. A. Intolerancia a la lactosa y otros disacáridos. **Gastroenterología Latinoamericana,** Santiago, v. 18, n. 2, p. 152-156, 2007.

IANIRO G.; MANGLIOLA, F.; DI RIENZO, T. A. et al. Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences.** v. 18, p.451-456, 2014.

ITAN, Y.; JONES, B. L.; INGRAM, C. J. et al. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. **BMC Evol Biol;** v.10, p.36, 2010.

LIWANPO, L.; HERSHMAN, J. M. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab;** v.23: p.781-792, 2009.

LUIZ, V. F. C.; SPERIDIÃO, P. G. L.; FAGUNDES NETO, U. F. Terapia nutricional nas intolerâncias e alergias alimentares. **The Electronic Journal of Pediatric Gastroenterology, Nutrition, and Liver Diseases,** São Paulo, v. 9, n. 3, 2005. Disponível em:<http://www.e-gastroped.com.br/jun05/terapia_nutricional.htm>. Acesso em: 17 mar. 2017.

MATTAR, R.; MAZO, D. F. C. Intolerância à lactose: Mudança de paradigmas com a biologia molecular. **Rev Assoc Med Bras;** v.56, n.2, p.230-236, 2010.

MISSELWITZ, B.; POHL, D.; FRUHAUF, H.; FRIED, M.; VAVRICKA, S. R.; FOX, M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. **United European Gastroenterology Journal;** v.1, n.3,p.151–159, 2013.

MUÑOS-TORRES, M.; VARSAVSKY, M.; ALONSO, G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. **Thyroid;** v.16, n.11, p.1171-1173, 2006.

RAMADHAN, A.; TAMILIA, M. Treatment-refractory hypothyroidism. **CMAJ;** v.184,p.205–209, 2012.

- RAO, D.R.; BELLO, H; WARREN, A.P.; BROWN, G.E. Prevalence of lactose maldigestion. Influence and interaction of age, race, and sex. **Dig Dis Sci**. v.39, n.7, p1519-1524, 1994.
- SANTAGUIDA, M. G.; VIRILI, C.; DEL DUCA, S. C. et al. Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. **Endocrine**; n.49, p.51–57, 2015
- SAWIN, C.T.; CASTELLI, W. P.; HERSHMAN, J. M. et al. The aging thyroid: Thyroid deficiency in the Framingham study. **Arch Intern Med**; v.45, p.1386-1388, 1985.
- SGARBI, J. A.; TEIXEIRA, P. F. S.; MACIEL, L. M. Z. et al. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 53, n. 3, 2013.
- SEVÁ-PEREIRA, A. Milhões de brasileiros não toleram um copo de leite. **GED: Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, São Paulo, v. 15, n. 6, p. 196-200, 1996.
- SILVEIRO, S. P. **Rotinas em Endocrinologia**. 1ª edição. Rio de Janeiro: Artmed, 2015.
- SKELIN, M.; LUCIJANIC, T.; AMIDZIC, K. D. et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. **Clin Ther**.v.3, n.2, p.378–403, 2017.
- SWAGERTY, D. L; WALLING, A. D; KLEIN, R.M. Lactose intolerance. **Am Fam Physician**; v.65, n.9, p.1845–1850, 2002.
- TÉO, C. R. P. A. Intolerância à lactose: uma breve revisão para o cuidado nutricional. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, Toledo, v. 3, n. 6, p. 135-140, 2002.
- TORRES, A.N. Benefício e malefício do uso do leite de vaca na alimentação humana. **Nutrição Brasil**. v.3, n.4, p240-246, 2004.<Acesso em 28 de junho de 2017>.
- UGGIONI, P. L; FAGUNDES, R. L. M. Tratamento dietético da intolerância à lactose: teor de lactose em alimentos. **Higiene Alimentar**, São Paulo, v. 140, n. 21, p. 24-29, 2006.
- VANDERPUMP, M.P.J.; TUNBRIDGE, W. M. G.; FRENCH, J. M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. **Clin Endocrinol**; v.43, p.55-68, 1995.
- VIRILI, C.; BASSOTTI, G.; SANTAGUIDA, M.G. et al. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. **J Clin Endocrinol Metab**. v.97,p.419–422, 2012.
- WARD, L.S. The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism. **Arq Bras Endocrinol Metabol**; v.54, n.5, p.345-352, 2010.

WILMAR, W. Adult hypothyroidism. In: **Thyroid Disease Manager**.2010. Disponível em: www.thyroidmanager.org/chapter/adult-hypothyroidism/#toc-9-2-definition-and-epidemiology-of-hypothyroidism.< Acesso em 16 de março de 2017>.

Apêndice A – Ficha de Sistematização de Dados

AVALIAÇÃO DA ABSORÇÃO DA LEVOTIROXINA EM PACIENTES COM HIPOTIREOISDISMO E INTOLERÂNCIA À LACTOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA

FICHA DE SISTEMATIZAÇÃO DE DADOS

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO		
TÍTULO DO ESTUDO:		
AUTOR PRINCIPAL:		
ANO DE PUBLICAÇÃO:		
IDIOMA:		
PERIÓDICO:		
CLASSIFICAÇÃO QUALIS 2014 DO PERIÓDICO:		
LOCAL DO ESTUDO:		
II - DADOS DE SISTEMATIZAÇÃO		
	Variável	Valor / Resposta
1	Idade dos Pacientes	
2	Sexo dos Pacientes	
3	Diagnóstico de Hipotireoidismo	
4	Níveis de TSH	
5	Dose de Levotiroxina	
6	Diagnóstico de Intolerância a Lactose	

AVALIAÇÃO DA ABSORÇÃO DA LEVOTIROXINA EM PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO E INTOLERÂNCIA À LACTOSE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Edney Emanuel Marcolino Guerra Nunes¹; Francisco Reinaldo de Sousa Neto¹

1- Universidade Federal de Campina Grande

RESUMO

Introdução. Hipotireoidismo é uma condição clínica em que há uma produção ou ação deficiente dos hormônios tireoidianos. É uma das doenças endocrinológicas mais frequentes na prática clínica. Pode ser classificado em primário, secundário e terciário, e seu tratamento consiste na reposição do hormônio sob forma de levotiroxina. A intolerância à lactose se caracteriza pela incapacidade de digerir corretamente a lactose, por deficiência ou mesmo ausência da enzima lactase. Tem distribuição global e incidência aumentada nos últimos anos. Entre outras consequências pode levar a má absorção, inclusive de medicamentos. **Objetivos.** Elaborar revisão sistemática para avaliar a absorção da levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo e intolerância à lactose;descrever o perfil epidemiológico dos pacientes com hipotireoidismo e intolerância a lactose em uso de levotiroxina; observar o efeito da intolerância a lactose em relação ao metabolismo e biodisponibilidade da levotiroxina; determinar fatores que possam influenciar na terapêutica destes pacientes. **Metodologia.** Revisão sistemática de estudos clínicos a partir de pesquisa com os descritores “*hypothyroidism*”, “*levothyroxine*”, “*lactose intolerance*” nas bibliotecas virtuais MEDLINE/PubMED, Web Of Science, Scopus, LILACS, no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2017. **Resultados.** Quanto ao perfil epidemiológico dos pacientes, na quase sua totalidade mulheres, com idade média de 46,8 anos, em uso de 1,7 µg/kg/dia de levotiroxina. Nos pacientes submetidos a dieta com restrição de lactose e manutenção da dose da droga a redução nos níveis de TSH foi de 58%. A dieta quando associada a formulação de levotiroxina sem lactose a redução foi maior: 78% e 96%, respectivamente. Na ausência de tratamento da intolerância a lactose, é necessário aumento de 33% da dose de levotiroxina para se reduzir em 50% os níveis de TSH. **Conclusão.** Torna-se importante a observação da eficácia do tratamento do hipotireoidismo,

e quando a dose da levotiroxina estiver maior do que habitual, principalmente pacientes do sexo feminino, na quinta década de vida, deve-se investigar se há intolerância à lactose concomitante.

Palavras-chave: Hipotireoidismo. Levotiroxina. Intolerância à Lactose.

INTRODUÇÃO

Hipotireoidismo é uma das mais comuns endocrinopatias observada na prática médica. Atualmente a incidência varia de 0,3% a 4,6% da população geral, sendo cinco a oito vezes mais prevalente em mulheres que em homens. (Ianiro *et al.*, 2014) Cerca de 95% dos casos de hipotireoidismo são de origem tireoidiana (hipotireoidismo primário), sendo a tireoidite de Hashimoto (tireoidite crônica autoimune) a causa mais comum. Menos frequentemente, o hipotireoidismo pode ter origem na hipófise, em decorrência de tumores, trauma, cirurgia, radioterapia hipofisária, apoplexia/vascular (síndrome de Seehan), doenças infiltrativas, infecções, hipofisite linfocítica crônica, lesões congênitas, drogas interferentes na biossíntese e liberação do TSH (hormônio tireoestimulante) (glicocorticoide em altas doses, dopamina, dobutamina, análogos da somatostatina, bexaroteno; interrupção da terapia com L-tiroxina) ou hipotálamo (cirurgia, tumor, traumatismo crânio-encefálico), recebendo a denominação de hipotireoidismo central. Ainda menos frequente é a ocorrência de hipotireoidismo por resistência ao hormônio tireoidiano ou ao TSH, assim como mutações em genes envolvidos com TSH e TRH (hormônio liberador de tireotrofina), mutações em receptores ou hormonais. (Freitas *et al.*, 2013).

As manifestações clínicas dependem da idade em que a patologia é desenvolvida, do tempo de evolução e da sua gravidade, sendo as principais: miopatia, sonolência, bradipsiquismo, diminuição dos reflexos, depressão, aumento de peso, edema em tecidos superficiais, pele e unhas secas e descamativas, hipotermia, constipação, artralgias, bradicardias, hipertensão diastólica, redução da libido e infertilidade. (Ianiro *et al.*, 2014; Freitas *et al.*, 2013; Brenta *et al.*, 2013).

O diagnóstico laboratorial do hipotireoidismo é feito através da dosagem sérica de TSH e T4 livre (T4L). O TSH é padrão-ouro para avaliação da função tireoidiana, com alta sensibilidade e especificidade para definição do diagnóstico. No hipotireoidismo primário (95% dos casos) há inicialmente a elevação de TSH e, na evolução, redução dos níveis de T4 (tiroxina) e, posteriormente, de T3 (triiodotironina). No caso de ser improvável a presença do hipotireoidismo, mas devendo esta possibilidade ser descartada, há necessidade apenas da dosagem de TSH. Na suspeita de hipotireoidismo, devem ser dosados TSH e T4L (esta fração não sofre interferências pelos fatores que afetam as proteínas ligadoras). TSH

elevado com T4L baixo define a presença de hipotireoidismo primário. No hipotireoidismo central observa-se TSH baixo ou normal e T4L baixo. A dosagem de anticorpos antitireoidianos, mais especificamente antitireoperoxidase (anti-TPO) auxilia na definição da etiologia autoimune, sendo a principal a Tireoidite de Hashimoto (Brenta *et al.*, 2013).

O tratamento de escolha é a reposição do hormônio tireoidiano sob a forma de levotiroxina (Ianiro *et al.*, 2014). Sua absorção ocorre no intestino delgado, principalmente jejuno e íleo, com concentração sérica máxima após 2 horas. Entretanto, o uso de algumas medicações, hábitos alimentares e outras situações clínicas podem alterar o metabolismo, ação e sua biodisponibilidade (Ramadhan e Tamilia, 2012).

A intolerância à lactose é uma das doenças disabsortivas mais comuns, e se caracteriza pela incapacidade de digerir lactose do intestino e transformá-lo nos seus constituintes (glicose e galactose). A incapacidade resulta de uma falta da enzima lactase ou deficiência de sua ação, que ocorre no intestino delgado. Estima-se que 80% da população mundial (95-100% dos índios americanos, 80-90% de negros, asiáticos, judeus e Mediterrâneo) apresentem intolerância à lactose em maior ou menor grau (Mattar e Mazo, 2010; Swagerty *et al.*, 2002).

Existem várias causas de intolerância à lactose, o mais comum é a intolerância à lactose primária. A atividade da lactase é elevada durante a infância e a vida, mas na maioria dos mamíferos, incluindo seres humanos, fisiologicamente diminui após o desmame. Portanto, a intolerância à lactose primária ocorre na maioria dos casos na puberdade ou na adolescência tardia. A forma secundária é causada por danos da mucosa intestinal, situações que reduzem a superfície de absorção ou que aumentem significativamente o tempo de trânsito intestinal. A forma congênita é herdada e autossômica recessiva, sendo uma condição extremamente grave. Caso não seja diagnosticada precocemente pode levar ao óbito (Swagerty *et al.*, 2002).

Os sintomas típicos incluem dor abdominal, sensação de inchaço no abdome, flatulência, diarreia, borborigmos e, particularmente nos jovens, vômitos. A dor abdominal pode ser em cólica e frequentemente é localizada na região periumbilical ou quadrante inferior. Além disso, acarreta em distúrbios de absorção (Swagerty *et al.*, 2002).

Diante do exposto, sendo o tratamento para o hipotireoidismo dependente da absorção adequada da levotiroxina e atualmente tem-se observado uma crescente de diagnósticos intolerantes à lactose, este trabalho teve como objetivo avaliar se pacientes com estas duas condições apresentam alteração na absorção da medicação para o tratamento do hipotireoidismo.

METODOLOGIA

DESENHO DE ESTUDO

Tratou-se de uma Revisão Sistemática da Literatura sobre estudos originais.

OBJETO DO ESTUDO

Levantamento bibliográfico de artigos sobre a Intolerância a lactose como um fator de falha terapêutica em paciente com Hipotireoidismo tratados com levotiroxina nos bancos de dados eletrônicos MEDLINE/PubMED, Web Of Science, Scopus, LILACS no período de janeiro de 2006 a janeiro de 2017.

RECUPERAÇÃO DE ARTIGOS

Foi realizado acesso à base de dados do Portal Periódicos Capes (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) através dos computadores da biblioteca do HUAC (Hospital Universitário Alcides Carneiro), que já dispõem da liberação automática por meio do login institucional da UFCG (Universidade Federal de Campina Grande) ao sítio, durante os meses de fevereiro e março de 2017. Foram selecionados a partir de termos em conjunto como os descritores da BVS/BIREME (Biblioteca Virtual em Saúde/Biblioteca Regional de Medicina) e do MeSH (Medical Subject Headings), em inglês: *"hypothyroidism"*, *"levothyroxine"*, *"lactose intolerance"*.

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- Estudos publicados no período de Jan/2006 a Jan/2017;
- Publicações em idioma Inglês, Português e Espanhol;
- Estudos com objetivo principal ou secundário de analisar Intolerância a lactose como um fator de falha terapêutica em paciente com Hipotireoidismo tratados com levotiroxina;

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Artigos que não se enquadraram nos critérios de inclusão;
- Publicações na forma de Anais de Congresso e Abstracts, Respostas ou Comentários de Artigos originais;
- Estudos envolvendo animais;
- Artigos em duplicidade durante o filtro realizado pelo portal Periódicos Capes.

CRITÉRIOS DE SISTEMATIZAÇÃO SECUNDÁRIA

A estruturação do banco de dados com os elementos de sistematização para a análise secundária de dados foi baseada no modelo preconizado por artigo brasileiro sobre sistematização (Figueiredo e Tavares-Neto, 2001).

ESTRATÉGIAS PARA PESQUISA NOS BANCOS DE DADOS

Nesta revisão sistemática da literatura, a busca nas bases de dados eletrônicas foi por meio dos descritores relacionados ao objetivo principal: Hipotireoidismo, Levotiroxina e Intolerância a Lactose (*"Hypothyroidism"*, *"Levothyroxine"*, *Lactose Intolerance*).

ETAPAS DA SELEÇÃO DOS ARTIGOS

- Os artigos foram inicialmente selecionados conforme os filtros supracitados do Portal Periódicos Capes sendo posteriormente avaliados separadamente, pelos pesquisadores, segundo os critérios de inclusão, exclusão e duplicidade. Os resumos de todos os textos (abstracts) foram avaliados por ambos revisores, independentes, segundo os critérios de inclusão e exclusão. As discordâncias foram submetidas à reavaliação para inclusão ou exclusão, em consenso pelos revisores.

- Resgate do artigo completo em revistas disponíveis no Portal da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - www.periodicos.capes.gov.br).

- Leitura do artigo completo pelos revisores para seleção ou exclusão do artigo; as discordâncias foram submetidas à avaliação para inclusão ou exclusão, em consenso.

ESTRATÉGIAS PARA SÍNTESE DAS INFORMAÇÕES

Todos os trabalhos que satisfizeram os critérios de seleção foram lidos na íntegra em conjunto pelos autores. Foram indexados ao banco de dados as principais informações caracterizadoras de cada trabalho incluído, além de outros dados que foram de relevância para a revisão.

O banco de dados sistematiza tais informações que foram coletadas dos trabalhos (Apêndice A).

ESTRATÉGIA PARA ELABORAÇÃO DESCRITIVA DAS INFORMAÇÕES

As informações sintetizadas e sistematizadas no banco de dados foram confrontadas e será criado um corpo de texto.

CLASSIFICAÇÃO DOS ESTUDOS SEGUNDO AS VARIÁVEIS

Os artigos foram classificados utilizando uma adaptação do modelo idealizado por Figueiredo e colaboradores (Figueiredo e Tavares-Neto, 2001). A partir da quantidade de variáveis presentes: idade, sexo, diagnóstico de hipotireoidismo, níveis de TSH e T4 livre, dose de levotiroxina, diagnóstico de intolerância à lactose. Utilizando a Ficha de Sistematização de Dados (Apêndice A), os artigos foram classificados em:

- Classe A (excelente): 100% das variáveis;
- Classe B (ótima ou boa): de 76 a 99% das variáveis;
- Classe C (regular): de 51 a 75% das variáveis;
- Classe D (ruim): 50% ou menos das variáveis pesquisadas.

PLANEJAMENTO ESTATÍSTICO

Após a coleta e seleção qualitativa dos dados dos artigos, os mesmos foram implantados em uma planilha do programa Excel 2010 com posterior realização da análise descritiva.

A BUSCAS DOS ARTIGOS

Foram encontrados 73 textos nos seguintes bancos de dados acessados: MEDLINE/PubMED, Web Of Science, Scopus e LILACS. A seguir, os resultados foram filtrados para artigos completos disponíveis, perfazendo um total de 47. Com o objetivo de analisar os trabalhos mais recentes, os resultados anteriores foram filtrados levando em conta o ano de publicação, sendo então considerados os artigos publicados após o ano de 2006 e disponíveis em língua inglesa, espanhola e portuguesa encontrando-se 27 artigos.

A INCLUSÃO DE ESTUDOS

Dos artigos identificados e após avaliação dos revisores, excluindo-se os trabalhos repetidos entre os mesmos e as discordâncias consensuais, foi feita uma análise conforme todos os critérios de inclusão e exclusão, atingindo-se um total de 04 artigos, os quais foram selecionados como adequados aos critérios de inclusão desta revisão (Figura 1), sendo aplicados à Ficha de Sistematização dos Dados (Apêndice 1).

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos



Os artigos selecionados como relevantes para este estudo foram:

Artigo 1:

ANTONELLI, A.; FERRARI, S. M.; FALLAHI, P.; MARCHI, S.; BORTOLI, N. D.; RUFFILLI, I. Patients with lactose intolerance absorb liquid levothyroxine better than tablet levothyroxine. *Endocrine*, 2016. Disponível em < doi:10.1007/s12020-016-1090-7> Acesso em 10 de março de 2017.

Artigo 2:

ASIK M., GUNES F., BINNETOGLU E., et al. Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. *Endocrine*, v.46, n.2, p279-284, 2014.

Artigo 3:

CELLINI M., SANTAGUIDA M. G., GATTO I., et al. Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* v.99, n.8, p1454–8, 2014.

Artigo 4:

MUÑOZ-TORRES M., VARSAVSKY M., ALONSO G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. *Thyroid*, v.16, n.11, p.1171–1173, 2006.

A EXCLUSÃO DOS ESTUDOS

Foram excluídos deste estudo os trabalhos que não atenderam aos critérios de inclusão ou os que foram enquadrados nos critérios de exclusão.

RESULTADOS

A QUALIDADE DOS ESTUDOS

Os artigos selecionados quanto as 5 variáveis sistematizadas: idade, sexo, diagnóstico de hipotireoidismo, diagnóstico de intolerância à lactose, níveis de TSH, dose de levotiroxina, conforme os critérios estabelecidos por Figueiredo e Neto (Figueiredo; Tavares-Neto, 2001).

A consolidação dessa análise esta representada na tabela 1.

Tabela 3 - Classificação dos artigos conforme qualidade do estudo.

Qualidade da descrição	N	%*
Classe A (Excelente)	03	80,0
Classe B (Ótima ou Boa)	01	20,0
Classe C (Regular)	00	00
Classe D (Ruim)	00	00
TOTAL	04	100

LEGENDA: n – número de artigos. *Os valores percentuais foram arredondados para apenas uma casa decimal.

CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS

A origem dos estudos selecionados mostrou-se bastante variada, porém todos os artigos sendo de países europeus. Sob o aspecto metodológico do tipo de estudo, os artigos analisados mostraram grande variação neste aspecto. Também houve certa diversidade no resgate dos artigos em função do periódico no qual foi publicado, sendo dois deles encontrados no mesmo periódico. A tabela 2 apresenta estas características gerais do estudo, juntamente com as classificações de cada periódico segundo o Qualis 2014.

Tabela 4 - Características gerais do estudo

Estudo	Local do estudo	Tipo de estudo	Periódico de publicação	Qualis 2014
(Antonelli <i>et al.</i> , 2017)	Itália	Estudo de Série de Casos	<i>International Journal of Basic and Clinical Endocrinology</i>	B1
(Asik <i>et al.</i> , 2014)	Turquia	Ensaio Clínico	<i>International Journal of Basic and Clinical Endocrinology</i>	B1
(Cellini <i>et al.</i> , 2014)	Itália	Estudo de Coorte	<i>Journal of Endocrinology and Metabolism</i>	B2
(Muños-Torres <i>et al.</i> , 2006)	Espanha	Relato de Caso	<i>Thyroid</i>	A2

CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS

Tomando-se o total de pacientes envolvidos nos estudos selecionados, a população acompanhada somou 78 pacientes, sem restrição à faixa etária. Considerando a faixa etária dos pacientes estudados, foram descritas as médias das idades em 3 deles (Tabela 3). Apenas o estudo (Antonelli *et al.*, 2017) não descreveu a idade dos mesmos. Todos os artigos especificaram o gênero dos seus respectivos grupos de estudo. (Tabela 3).

Todos os artigos analisados realizaram os diagnósticos nos pacientes por diferentes métodos. Para o diagnóstico de hipotireoidismo todos os estudos utilizaram o parâmetro laboratorial de TSH, T4 livre, e anti-TPO em casos de tireoidite autoimune, e alguns estudos acrescentaram características ultrassonográficas da tireoide para o diagnóstico. Apenas dois métodos foram utilizados para o diagnóstico de Intolerância a Lactose, esses resultados podem ser evidenciados na Tabela 3.

Tabela 3: Número de pacientes, média de idade, gênero, diagnóstico de hipotireoidismo e intolerância à lactose nos estudos analisados

Estudo	Número de pacientes	Idade em anos (média)	Gênero (F/M)	Diagnóstico de Hipotireoidismo	Diagnóstico de Intolerância à
---------------	----------------------------	------------------------------	---------------------	---------------------------------------	--------------------------------------

					Lactose
(Antonelli <i>et al.</i> , 2017)	5	-	5/0	TSH / Anti-TPO/T4 livre	Teste do Hidrogênio Expirado
(Asik <i>et al.</i> , 2014)	38	44,5	37/1	TSH/ Anti-TPO/T4 livre/USG	Teste de Absorção da Lactose
(Cellini <i>et al.</i> , 2014)	34	41	33/1	TSH/ Anti-TPO/T4 livre/USG	Teste do Hidrogênio Expirado
(Muños-Torres <i>et al.</i> , 2006)	1	55	1/0	TSH/ Anti-TPO/T4 livre	Teste de Absorção da Lactose
Total:	78	46,8	76/2		

NÍVEIS DE TSH ANTES E DEPOIS DE DIETA COM RESTRIÇÃO DE LACTOSE.

Os pacientes de Asik *et al.* (2014) com diagnóstico confirmado de hipotireoidismo e intolerância à lactose, foram submetidos a dieta com restrição de lactose por dois meses, sendo mantida a mesma dosagem de levotiroxina em uso. Ocorreu redução nos níveis de TSH, de 5,45 uM/L para 2,25 uM/L.

Nos estudos (Antonelli *et al.*, 2017; Muños-Torres *et al.*, 2006) os pacientes envolvidos além da dieta com restrição de lactose, foi modificada a formulação administrada da levotiroxina, da convencional em tablete (contendo lactose) para a líquida livre de lactose, a alteração nos níveis estão na tabela 4. O intervalo entre as aferições foi de dois meses.

Tabela 4 – Níveis de TSH antes e depois de dieta com restrição de lactose e troca de formulação da Levotiroxina.

Estudo	Antes	Depois
(Antonelli <i>et al.</i> , 2017)	11,87 uM/L	2,6 uM/L
(Muños-Torres <i>et al.</i> , 2006)	75 uM/L	3 uM/L

No estudo (Cellini *et al.*, 2014) não foi realizado nos pacientes dieta com restrição de lactose.

DOSE DE LEVOTIROXINA

A dose de levotiroxina em uso pelos pacientes no momento do diagnóstico simultâneo de hipotireoidismo e intolerância à lactose, estão na tabela 5.

Tabela 5- Dose de Levotiroxina no diagnóstico de hipotireoidismo e intolerância à lactose.

Estudo	Dose de levotiroxina
(Antonelli <i>et al.</i> , 2017)	2 ug/kg/dia
(Asik <i>et al.</i> , 2014)	1,36 ug/Kg/dia
(Cellini <i>et al.</i> , 2014)	1,29 ug/kg/dia
(Muños-Torres <i>et al.</i> , 2006)	12,8 ug/kg/dia

Nos estudos (Antonelli *et al.*, 2017; Asik *et al.*, 2014) a dose de levotiroxina foi mantida durante o estudo. No estudo (Muños-Torres *et al.*, 2006), durante o seguimento após a dieta restritiva, a dose foi reduzida para 12,8 ug/kg/dia.

Nos pacientes de (Cellini *et al.*, 2014), com diagnóstico confirmado de hipotireoidismo e intolerância à lactose, a dose de levotiroxina em uso foi aumentada, e observado a resposta através dos níveis de TSH. O aumento da dose foi de 1,29 ug/kg/dia para 1,72 ug/kg/dia, ocorrendo diminuição nos níveis de TSH de 3,02 uM/L para 1,28 uM/L.

DISCUSSÃO

Durante a busca de artigos nos bancos de dados supracitados, foram encontrados diversos trabalhos em forma de revisões de literatura e metodologias que não satisfizeram os critérios de inclusão desta revisão. Além disso, vários estudos não tinham como objetivo principal, e nem secundário, observar exclusivamente a influência da intolerância à lactose na absorção da levotiroxina, sendo que vários trabalhos analisavam a absorção em diversas desordens gastrointestinais associadas.

Nos estudos que satisfizeram todos os critérios de inclusão e foram incluídos na revisão, os tipos de estudo foram divergentes e a metodologia utilizada para analisar a absorção nos intolerantes também, alguns utilizando exclusivamente a dieta com restrição de lactose (Asik *et al.*, 2014) outros associando a dieta à troca de formulação de levotiroxina para livre de lactose (Antonelli *et al.*, 2017; Muños-Torres *et al.*, 2006) e por fim, unicamente o aumento gradual da dose de levotiroxina sem combinação com dieta e troca de formulação (Cellini *et al.*, 2014).

Embora apenas quatro estudos tenham sido incluídos nesta revisão, todos se encontram disponíveis em periódicos bem conceituados na comunidade científica.

Foi evidenciado quanto ao gênero dos pacientes estudados uma maior prevalência do sexo feminino para diagnóstico conjunto de hipotireoidismo e intolerância a lactose, sendo a proporção homem-mulher de 1:38, nos 78 pacientes estudados. Esse resultado é concordante com o estudo britânico que evidencia a proporção homem-mulher 1:8 quanto a prevalência de hipotireoidismo (Ianiro *et al.*, 2014) e a um estudo indiano, que mulheres possuem risco 2,47 vezes maior de desenvolver intolerância à lactose em relação aos homens (Baadkar *et al.*, 2014).

A análise descritiva dos estudos selecionados nesta revisão mostra que a idade média dos pacientes foi de 46,8 anos. Esse achado é discordante do evidenciado por (Wilmar, 2013), onde a média de diagnóstico de hipotireoidismo é de 60 anos. E se aproxima do encontrado por (Rao *et al.*, 1994), que 46% dos casos de intolerância à lactose se dá após os 50 anos.

Com relação aos achados de gênero e idade nos estudos analisados, as mulheres na 5ª e 6ª década de vida devem ter maior atenção quanto a suspeição diagnóstica de hipotireoidismo e intolerância à lactose.

O método diagnóstico utilizado para detectar intolerância à lactose, os estudos se dividiram entre o Teste do Hidrogênio Expirado e o Teste de Absorção da Lactose. São os dois testes mais utilizados devido à praticidade, sendo o Teste do Hidrogênio Expirado o de escolha, devido maior sensibilidade e especificidade. (Misselwitz *et al.*, 2013)

Os pacientes do estudo de Asik *et al.* (2014) com hipotireoidismo em uso de levotiroxina mal controlados e com diagnóstico de intolerância à lactose, foram submetidos a uma dieta com restrição de lactose por dois meses, e mantidos com mesma dosagem de levotiroxina, sendo evidenciado redução de 58,7% nos níveis de TSH nesse período. O tratamento dietético isoladamente, também se mostrou eficaz em controlar o hipotireoidismo, reduzindo os níveis TSH, em pacientes com doença celíaca em uso de levotiroxina que iniciaram dieta livre de glúten (Virili *et al.* 2012).

No estudos de Antonelli *et al.* (2017) e Muños-Torreset *al.*(2006) além da dieta com restrição de lactose por dois meses, foi modificada a formulação da levotiroxina, para uma livre de lactose, na mesma dosagem. A redução dos níveis de TSH foi de 78% e 96%, respectivamente. Esses achados demonstram a grande influência da intolerância à lactose no sucesso terapêutico do hipotireoidismo, tratados com levotiroxina. Uma vez a doença e sintomas controlados através da dieta, foi alcançado o estado de eutireoidismo, com a mesma dose da droga, e resultados ainda mais expressivos quando associados a formulação livre de lactose. Segundo Eadala *et al.* (2009), medicações que possuem lactose

em sua formulação podem desencadear sintomas de intolerância a lactose, prejudicando a absorção da droga nesses pacientes. A formulação livre de lactose se mostrou mais eficaz em controlar o hipotireoidismo, reduzindo o níveis de TSH, inclusive em outras patologias gastrointestinais a exemplo de infecção pelo *H. pylori*, doença celíaca e gastrite atrófica como visto por Santaguida *et al.* (2015).

Em relação a dose de levotiroxina em uso pelos pacientes no momento do diagnóstico de intolerância à lactose, nos estudos de Asik *et al.*(2014) e Antonelli *et al.* (2017), foi em média 1,7 ug/Kg/dia. Esse achado condiz com um estudo britânico que afirma que pacientes em uso de dose de a partir de 1,7 ug/kg/dia, deve ser suspeitada alguma anormalidade na absorção de levotiroxina, incluindo doenças disabsortivas, a exemplo da intolerância à lactose (Centanni *et al.*, 2006).

Os pacientes de Cellini *et al.* (2014), com hipotireoidismo e intolerância à lactose não foram submetidos a dieta com restrição de lactose. A dose de levotiroxina foi gradualmente aumentada, com o objetivo se alcançar o eutireoidismo, acompanhando-se pelos níveis de TSH. Foi evidenciada a necessidade de incremento de 1/3 da dose inicial de levotiroxina para alcançar a redução de mais 50% nos níveis de TSH. Esse achado demonstra que na ausência de tratamento da intolerância à lactose, doses maiores que as convencionais de levotiroxina são requeridas para normalização do TSH e controle do hipotireoidismo, como encontrado em Cellini *et al.* (2014), sendo este o único estudo sistemático a estudar, exclusivamente, a intolerância a lactose e o manejo da dose de levotiroxina (SKELIN *et al.*, 2017).

No relato de caso de Muños-Torres *et al.* (2006), a paciente em estudo teve uma drástica redução da dose de levotiroxina, após mudança para formulação livre e dieta com restrição de lactose. A dose de levotiroxina foi 12,8 ug/kg/dia para 2,1 ug/kg/dia (redução de 80%). Mostrando que o tratamento da má absorção promove a otimização do tratamento com levotiroxina.

CONCLUSÃO

Ficou evidente que a intolerância à lactose acarreta um incremento de dose de levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo, na ausência de dieta com restrição de lactose, sendo um fator de falha terapêutica. Nos pacientes com ambas patologias, submetidos a dieta com restrição de lactose, mantida a mesma dose de levotiroxina, observou-se diminuição significativa nos níveis de TSH, que foi ainda maior, quando ocorreu a associação de dieta restritiva e formulação de levotiroxina livre de lactose. Diante do que foi encontrado nesta revisão, torna-se importante a observação da eficácia do tratamento do hipotireoidismo, e quando a dose da

levotiroxina estiver maior do que habitual, principalmente pacientes do sexo feminino, na quinta década de vida, e em uso de altas doses da droga, deve-se investigar se há intolerância à lactose concomitante.

REFERÊNCIAS

- ABRANTES, A. N. P.; RODRIGUES, H. C. G.; MENEGUETTO, A. M. A. Hipotireoidismo - Artigo de Revisão. RBM. **Revista Brasileira de Medicina** (Rio de Janeiro), v. 69, p. 21-25, 2012.
- ANTONELLI, A.; FERRARI, S.; M; FALLAHI, P.; MARCHI, S.; BORTOLI, N. D.; RUFFILLI, I. Patients with lactose intolerance absorb liquid levothyroxine better than tablet levothyroxine. **Endocrine**, 2016. Disponível em < doi:10.1007/s12020-016-1090-7> Acesso em 10 de março de 2017.
- ASIK, M.; GUNES F.; BINNETOGLU E. et al. Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. **Endocrine**. v.46, p.279–284, 2014.
- BAADKAR, S. V.; MUKHERJEE, M. S.; LELE, S. S. Study on influence of age, gender and genetic variants on lactose intolerance and its impact on milk intake in adult Asian Indians. **Annals of Human Biology**. v.41, n.6, 2014.
- BRENTA, G.;VAISMAN, M.; SGARBI, J.A. et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v.57, n.4, p.265-299, 2013.
- BULHÕES, A. C.; GOLDANI, H. A. S.; OLIVEIRA, F. S.; MATTE, U.S.; MAZZUCA, R. B.; SILVEIRA, T. R. Correlation between lactose absorption and the C/T-13910 and G/A-22018 mutations of the lactase-phlorizin hydrolase (LCT) gene in adult-type hypolactasia. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, p. 1441-1446, 2007.
- CELLINI, M.; GATTO, I.; VIRILI, C. et al. Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. **J Clin Endocrinol Metab**. v.99, p1454-1458, 2014.
- CENTANNI., M;GARGANO, L.; CANETTIERI, G. et al. Levothyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. **N Engl J Med**; v.354, p.1787-1795., 2006.
- EADALA, P.; WAUD, J. P.; MATTHEWS, S. B.; GREEN, J. T.; CAMPBELL, A. K. Quantifying the 'hidden' lactose in drugs used for the treatment of gastrointestinal conditions. **Aliment. Pharmacol. Ther**. v.29, p.677–687, 2009.
- FIGUEIREDO, G.C.; NETO, J.T. Estruturação de um banco de dados para análise secundária de informações em relatos ou série de casos. **Revista Bras Ortopedia**. v.36, p.407-411, 2001.
- FREITAS, M.C.; LIMA, L. H. C. Diagnóstico e Tratamento do Hipotireoidismo. In: Vilar L. **Endocrinologia Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; v.5, p. 297-309, 2013.
- GARBER, J. R.; COBIN, R. H.; GHARIB, H. et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical

Endocrinologists and the American Thyroid Association. **Thyroid**; v.22, p.1200-1235, 2012.

GONZÁLEZ, F. A. Intolerância a la lactosa y otros disacáridos. **Gastroenterologia Latinoamericana**, Santiago, v. 18, n. 2, p. 152-156, 2007.

IANIRO G.; MANGLIOLA, F.; DI RIENZO, T. A. et al. Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**. v.18, p.451-456, 2014.

ITAN, Y.; JONES, B. L.; INGRAM, C. J. et al. A worldwide correlation of lactase persistence phenotype and genotypes. **BMC Evol Biol**; v.10, p.36, 2010.

LIWANPO, L.; HERSHMAN, J. M. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; v.23: p.781-792, 2009.

LUIZ, V. F. C.; SPERIDIÃO, P. G. L.; FAGUNDES NETO, U. F. Terapia nutricional nas intolerâncias e alergias alimentares. **The Electronic Journal of Pediatric Gastroenterology, Nutrition, and Liver Diseases**, São Paulo, v. 9, n. 3, 2005. Disponível em: <http://www.e-gastroped.com.br/jun05/terapia_nutricional.htm>. Acesso em: 17 mar. 2017.

MATTAR, R.; MAZO, D. F. C. Intolerância à lactose: Mudança de paradigmas com a biologia molecular. **Rev Assoc Med Bras**; v.56, n.2, p.230-236, 2010.

MISSELWITZ, B.; POHL, D.; FRUHAUF, H.; FRIED, M.; VAVRICKA, S. R.; FOX, M. Lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and treatment. **United European Gastroenterology Journal**; v.1, n.3, p.151–159, 2013.

MUÑOS-TORRES, M.; VARSAVSKY, M.; ALONSO, G. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. **Thyroid**; v.16, n.11, p.1171-1173, 2006.

RAMADHAN, A.; TAMILIA, M. Treatment-refractory hypothyroidism. **CMAJ**; v.184, p.205–209, 2012.

RAO, D.R.; BELLO, H; WARREN, A.P.; BROWN, G.E. Prevalence of lactose maldigestion. Influence and interaction of age, race, and sex. **Dig Dis Sci**. v.39, n.7, p1519-1524, 1994.

SANTAGUIDA, M. G.; VIRILI, C.; DEL DUCA, S. C. et al. Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. **Endocrine**; n.49, p.51–57, 2015

SAWIN, C.T.; CASTELLI, W. P.; HERSHMAN, J. M. et al. The aging thyroid: Thyroid deficiency in the Framingham study. **Arch Intern Med**; v.45, p.1386-1388, 1985.

SGARBI, J. A.; TEIXEIRA, P. F. S.; MACIEL, L. M. Z. et al. Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 53, n. 3, 2013.

SEVÁ-PEREIRA, A. Milhões de brasileiros não toleram um copo de leite. GED: **Gastroenterologia Endoscopia Digestiva**, São Paulo, v. 15, n. 6, p. 196-200, 1996.

SILVEIRO, S. P. **Rotinas em Endocrinologia**. 1ª edição. Rio de Janeiro: Artmed, 2015.

SKELIN, M.; LUCIJANIC, T.; AMIDZIC, K. D. et al. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. **Clin Ther.**v.3, n.2, p.378–403, 2017.

SWAGERTY, D. L.; WALLING, A. D; KLEIN, R.M. Lactose intolerance. **Am Fam Physician**; v.65, n.9, p.1845–1850, 2002.

TÉO, C. R. P. A. Intolerância à lactose: uma breve revisão para o cuidado nutricional. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, Toledo, v. 3, n. 6, p. 135-140, 2002.

TORRES, A.N. Benefício e malefício do uso do leite de vaca na alimentação humana. **Nutrição Brasil**. v.3, n.4, p240-246, 2004. <Acesso em 28 de junho de 2017>.

UGGIONI, P. L; FAGUNDES, R. L. M. Tratamento dietético da intolerância à lactose: teor de lactose em alimentos. **Higiene Alimentar**, São Paulo, v. 140, n. 21, p. 24-29, 2006.

VANDERPUMP, M.P.J.; TUNBRIDGE, W. M. G.; FRENCH, J. M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. **Clin Endocrinol**; v.43, p.55-68, 1995.

VIRILI, C.; BASSOTTI, G.; SANTAGUIDA, M.G. et al. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. **J Clin Endocrinol Metab**. v.97, p.419–422, 2012.

WARD, L. S. The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism. **Arq Bras Endocrinol Metabol**; v.54, n.5, p.345-352, 2010.

WILMAR, W. Adult hypothyroidism. In: **Thyroid Disease Manager**. 2010. Disponível em: www.thyroidmanager.org/chapter/adult-hypothyroidism/#toc-9-2-definition-and-epidemiology-of-hypothyroidism.< Acesso em 16 de março de 2017> .

Apêndice A – Ficha de Sistematização de Dados

AVALIAÇÃO DA ABSORÇÃO DA LEVOTIROXINA EM PACIENTES COM
HIPOTIREOISDISMO E INTOLERÂNCIA À LACTOSE: REVISÃO
SISTEMÁTICA

FICHA DE SISTEMATIZAÇÃO DE DADOS

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO	
TÍTULO DO ESTUDO:	
AUTOR PRINCIPAL:	
ANO DE PUBLICAÇÃO:	
IDIOMA:	
PERIÓDICO:	
CLASSIFICAÇÃO QUALIS 2014 DO PERIÓDICO:	
LOCAL DO ESTUDO:	

II - DADOS DE SISTEMATIZAÇÃO		
Variável		Valor / Resposta
1	Idade dos Pacientes	
2	Sexo dos Pacientes	
3	Diagnóstico de Hipotireoidismo	
4	Níveis de TSH	
5	Dose de Levotiroxina	
6	Diagnóstico de Intolerância a Lactose	