



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE - UFCG

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS

UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA- UAM

CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

JOSÉ RÉGIS NETO



**ANÁLISE DA ABSORÇÃO DE LEVOTIROXINA EM USO COMBINADO COM
INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS EM PACIENTES COM
HIPOTIREOIDISMO CONTROLADO**

CAMPINA GRANDE 2016

JOSÉ RÉGIS NETO

**ANÁLISE DA ABSORÇÃO DE LEVOTIROXINA EM USO COMBINADO COM
INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS EM PACIENTES COM
HIPOTIREOIDISMO CONTROLADO**

Trabalho de Conclusão do
Curso de Medicina da
Universidade Federal de
Campina Grande,
apresentado como requisito
para conclusão do curso,
sob orientação da Profa. Dra.
Alana Abrantes Nogueira de
Pontes.

CAMPINA GRANDE

2016

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

R467a

Régis Neto, José.

Análise da absorção de Levotiroxina em uso combinado com Inibidores de Bomba de Prótons em pacientes com Hipotireoidismo controlado / José Régis Neto. – Campina Grande, 2016.

51f.; gráf.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2016.

Orientadora: Alana Abrantes Nogueira de Pontes, Dra.

1.Hipotireoidismo. 2.Inibidores de Bomba de Prótons. 3.Omeprazol. 4.Tireoidite.
I.Título.

BSHUAC/CCBS/UFCG

CDU 616.441-008.64

JOSÉ RÉGIS NETO

**ANÁLISE DA ABSORÇÃO DE LEVOTIROXINA EM USO COMBINADO COM
INIBIDORES DE BOMBA DE PRÓTONS EM PACIENTES COM
HIPOTIREOIDISMO CONTROLADO**

Trabalho de conclusão do curso de
Medicina da Universidade Federal de
Campina Grande

Orientadora:

Profa. Dra. Alana Abrantes Nogueira de
Pontes

APROVADO EM: 19/10/2016

BANCA EXAMINADORA:

Gesira Soares de Assis Florentino

Profa. Dra. Gesira Soares de Assis Florentino

Vladimir Gomes de Oliveira

Prof. Dr. Vladimir Gomes de Oliveira

Alana Abrantes N. de Pontes

Profa. Dra. Alana Abrantes Nogueira de Pontes

CAMPINA GRANDE, 2016

Dedico esse trabalho a memória da minha avó,
Joana Cele de Araújo, por tudo que representou
e sempre representará em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradecer é sobretudo um reconhecimento não só àqueles que contribuíram ou participaram integralmente da elaboração desse trabalho, mas a todos que de uma forma indireta, mas indispensável, estiveram ao meu lado durante esse prólogo da minha formação médica. Afinal, bom médico é aquele que está sempre a se aperfeiçoar e se graduar, não só com as publicações científicas, mas sobretudo com as histórias de vida e exemplos dos pacientes, aos quais, especialmente os que se dispuseram a participar desse estudo, estendo meus primeiros e mais plenos agradecimentos. Foi graças ao afincamento, paciência e maestria da minha estimada orientadora, Professora Doutora Alana Abrantes, que fui apresentado ao fascinante e desafiador mundo das pesquisas médicas, ao qual pretendo dedicar-me durante a minha carreira. Palavras não seriam justas em traduzir a Dra. Alana minha gratidão por toda a parceria que desenvolvemos, mas sobretudo pela verdadeira amizade que construímos ao longo não só desse trabalho, mas de toda a graduação médica. Em nome da enfermeira Oneide, estendo meus agradecimentos a todos que fazem a Unidade de Endocrinologia do Hospital Alcides Carneiro e a todos os demais funcionários dessa instituição.

Aos meus pais e a minha avó Joana Cele, minhas fortalezas e baluartes, quaisquer agradecimentos são insignificantes perto do que representam na minha existência.

E Àquele sem o qual nada disso seria possível, minha gratidão pela incomparável intersecção e misericórdia que me dedicastes e dedicas continuamente.

“A identidade e o compromisso do médico não se apoiam somente em sua ciência e competência técnica, mas principalmente em sua atitude compassiva e misericordiosa aos que sofrem no corpo e no espírito. A compaixão é de alguma forma, a alma da Medicina. A compaixão não é lástima, é padecer-se com”

Papa Francisco

RESUMO

Os inibidores da bomba de prótons (IBP) são a classe de drogas mais consumidas, com ou sem prescrição médica, para o manejo a curto e longo prazo da dispepsia e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Entre os pacientes que utilizam levotiroxina sódica (LT4), esta é a coadministração de drogas mais comum.

Foi realizado um ensaio clínico randomizado para analisar o efeito do IBP Omeprazol® na absorção da LT4, variando o seu intervalo de administração e dosagem. Um total de 63 pacientes, com idade média de 48,9 anos, a maioria do sexo feminino (89%), foram alocados em cinco grupos e seguidos durante oito semanas (placebo; LT4 + 20mg IBP com 30 e 60min de intervalo; LT4 + 40mg IBP com 30 e 60min de intervalo). Critérios de inclusão consistiam em dose estável de LT4 por seis meses e parâmetros de função tireoidiana controlados aferidos antes do início do uso do IBP (T4L e TSH).

Os pacientes dos grupos que receberam 20 mg de IBP 30 min, 40 mg de IBP 30 e 60 min após a LT4 apresentaram um aumento estatisticamente significativo nos níveis de TSH. Apenas o grupo que recebeu 40 mg de IBP 30min após a LT4 mostrou diminuição significativa nos níveis de T4L ($p = 0,01$). Apesar da significância estatística do aumento do TSH, não foi preciso ajuste da dose do LT4 desses pacientes.

Alguns estudos publicados sobre este tema não demonstraram com clareza qual seria o intervalo ideal entre a utilização destes fármacos ou a dose que tem interferência na absorção de LT4. Neste trabalho, pode-se concluir que quanto maior a dose de IBP maior a interferência na absorção e que os níveis de TSH se elevam, mais significativamente, quanto menor o intervalo de administração entre as drogas.

Palavras-chave: Hipotireoidismo; Inibidores de bomba de prótons; Omeprazol; Tireoidite.

ABSTRACT

Proton pump inhibitors (PPI) are the most prescribed and without prescription class of drugs used for heartburn and gastroesophageal reflux disease (GERD). Among patients using levothyroxine (LT4), this is the most common drug coadministration.

We performed a randomized blind trial to assess the effect of a standard PPI Omeprazole® in levothyroxine (LT4) absorption, varying its dosage and administration interval. A total of 63 patients, mean age 48,9 years the great majority females (89%), were allocated in 5 groups during 8 weeks (Placebo; LT4+PPI 20mg with 30 and 60min interval; LT4+PPI 40mg with 30 and 60min interval). Inclusion criteria included a stable dose of LT4 for one year and controlled parameters of thyroid function assessed before the use of PPI (serum FT4 and TSH).

Patients in the groups who received PPI 20mg 30min, PPI 40mg 30 and 60min after the LT4 presented a statically significant increasing in TSH levels. Only the group LT4+40mg of PPI 30min after showed significant decrease in FT4 ($p=0,01$). Most patients have not reached high enough values in need of adjustment in dosage of LT4, possibly a reflection of the trial short interval.

Many studies failed to demonstrate the ideal interval between the use of these drugs and either if the dosage and this fasting time has any interference in LT4 absorption. In this trial, we concluded that the greater the dosage of PPI used, greater the absorption interference, and TSH levels increase more significantly the shorter the interval between the drug administration.

Keywords: hypothyroidism; proton pump inhibitors; Omeprazole; Thyroiditis

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes estudados, estratificadas por grupo de intervençãoPágina 29
- Tabela 2:** Comparação pareada de grupos antes e após a intervenção clínica.....Página 31
- Tabela 3:** Sub análise dos grupos que receberam 40mg do IBP estratificada por dose de LT4/kg de peso.....Página 34
- Tabela 4:** Frequência de Pacientes que apresentaram níveis de TSH \geq 5mU/dl estratificados por grupos.....Página 34

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico de 1:** Comparação das médias de TSH pré e pós intervenção no grupo placebo.....Página 32
- Gráfico de 2:** Comparação das médias de TSH pré e pós intervenção no grupo LT4 + Omeprazol 20mg após 30 minutos.....Página 32
- Gráfico de 3:** Comparação das médias de TSH pré e pós intervenção no grupo LT4 + Omeprazol 20mg após 60 minutos.....Página 32
- Gráfico de 4:** Comparação das médias de TSH pré e pós intervenção no grupo LT4 + Omeprazol 40mg após 30 minutos.....Página 32
- Gráfico de 5:** Comparação das médias de TSH pré e pós intervenção no grupo LT4 + Omeprazol 40mg após 60 minutos.....Página 32
- Gráfico de 6:** Comparação das médias de T4L pré e pós intervenção no grupo placebo.....Página 33
- Gráfico de 7:** Comparação das médias de T4L pré e pós intervenção no grupo LT4 + Omeprazol 20mg após 30 minutos.....Página 33
- Gráfico de 8:** Comparação das médias de T4L pré e pós intervenção no grupo LT4 + Omeprazol 20mg após 60 minutos.....Página 33
- Gráfico de 9:** Comparação das médias de T4L pré e pós intervenção no grupo LT4 + Omeprazol 40mg após 30 minutos.....Página 33
- Gráfico de 10:** Comparação das médias de T4L pré e pós intervenção no grupo LT4 + Omeprazol 40mg após 60 minutos.....Página 33

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. JUSTIFICATIVA	15
3. OBJETIVOS	16
3.1 Objetivo geral	16
3.2 Objetivos específicos	16
4. REVISÃO DA LITERATURA	17
4.1 Aspectos farmacológicos da absorção da levotiroxina	18
4.2 Condições que prejudicam a Absorção de Levotiroxina	19
4.3 Interação da coadministração dos inibidores de bomba de prótons com a levotiroxina.	22
4.4 Novas estratégias terapêuticas para pacientes com problemas de absorção da levotiroxina.	23
5. METODOLOGIA	26
5.1 Populações estudadas e <i>n</i> amostral	26
5.2 Padronizações das drogas e placebo	26
5.3. Intervenção clínica randomizada	27
5.4. Processamento de amostras sanguíneas e dosagens hormonais	27
5.5 Definições dos desfechos	28
5.6 Análises estatísticas	28
6.RESULTADOS	29
7.DISCUSSÃO	35
8.CONCLUSÃO	39
9.REFERÊNCIAS	40
10.APÊNDICE I- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	45
11. APÊNDICE II-Ficha Clínica	47
12- ANEXO I-Parecer do comitê de ética em pesquisas-HUAC	48
13- ANEXO II- Ata da aprovação pela banca examinadora	51

1.INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto acomete cerca de 4,6% da população americana, sendo disparada a tireoidopatia mais prevalente em todo o mundo. O tratamento, que baseia-se na reposição oral de levotiroxina (LT4), é simples e seguro. No entanto, a absorção errática e a estreita janela terapêutica de LT4 fazem o tratamento suscetível à interferência de vários fatores de confusão. Condições fisiológicas, como gravidez ou envelhecimento, doenças que modificam a absorção do hormônio ou o seu metabolismo, bem como vários medicamentos, afetam diretamente a dose de LT4 necessária para o tratamento adequado de hipotireoidismo (BRENTA et al., 2013).

O uso irregular da medicação, pelo curso arrastado e muitas vezes discretamente sintomático dessa condição, é a principal causa do não controle sérico dos níveis de TSH nesses pacientes. Após descartar essa possibilidade e antes de considerar a interação de drogas e doenças concomitantes, é necessário verificar adequabilidade da medicação do paciente, pois o mesmo pode está utilizando uma preparação sem bioequivalência.(CHIU; SHERMAN, 1998).

A absorção de levotiroxina ocorre dentro de um intervalo médio de 3 horas após a ingestão, principalmente no jejuno e íleo (LIWANPO; HERSHMAN, 2009). Em média, cerca de 70%-80% da dose do comprimido é absorvida pelo indivíduo eutireoideo e esta taxa de absorção pode diminuir no paciente com hipotireoidismo (BRENTA et al., 2013). A absorção é máxima quando o estômago está vazio, refletindo uma possível importância do meio ácido gástrico no processo(CENTANNI et al., 2006). Portanto, o modo individualizado da produção de ácido no estômago pode contribuir para a variabilidade individual observada nas necessidades diárias de LT4. (CENTANNI et al., 2006)

Existe um aumento no requisito de levotiroxina por via oral em todas as condições caracterizadas por prejuízo na secreção de ácido gástrico, o que é mais pronunciado em pacientes adultos que apresentam gastrite atrófica e concomitante infecção por *H. pylori*, e que têm hipocloridria grave.(CENTANNI et al., 2006)

É importante lembrar que as gastrites atróficas e a presença de anticorpos anti-células parietais estão associados com a tireoidite de Hashimoto, principal causa de hipotireoidismo nos adultos, e com a presença dos anticorpos Anti-TPO (Anti-Tireoperoxidase), identificado na maioria das patologias autoimunes dessa glândula. (GARBER et al., 2012)

Os IBP's, que atuam através do bloqueio da secreção de ácido gástrico por meio de ligações covalentes com a enzima $H^+ / K^+ ATPase$, são amplamente utilizados para o tratamento das doenças gastroenterológicas comuns, como a dispepsia, refluxo gastresofágico, úlcera péptica e lesão gástrica aguda, bem como profilaxia dessas em pacientes críticos.

Na prática clínica, é muito comum a administração de IBP Omeprazol[®] para pacientes com hipotireoidismo (SAVANNAH A. IRVING, 2015). Alguns estudos foram concebidos para avaliar a interação entre IBP's e LT4, mas os resultados até agora têm sido controversos. (DIETRICH et al., 2006; LAPI, 2015; RAQUEL DE CARVALHO ABI-ABIB1, 2014; SACHMECHI et al., 2007; SAVANNAH A. IRVING, 2015). Isto porque, os mesmos não foram claros em responder se existindo essa interferência, qual seria o intervalo ideal entre as medicações para evitar tal interação e se há relação com dosagem do IBP. (RAQUEL DE CARVALHO ABI-ABIB1, 2014)

Essa ausência de harmonia dos poucos estudos existentes acerca da real capacidade dos IBP's em inibir a absorção da levotiroxina sintética em suas conclusões gera ansiosos tanto por parte dos médicos quanto dos pacientes.

Portanto, este estudo objetiva avaliar a real existência de interferência na absorção da LT4 pelo uso concomitante de IBP's, em diferentes dosagens e intervalos, para tratamento de afecções que cursam com hipercloridria em pacientes com hipotireoidismo controlado.

2. JUSTIFICATIVA

Devido à grande prevalência do hipotireoidismo secundário a tireoidite de Hashimoto, que demanda reposição hormonal com levotiroxina sódica, quando simultaneamente condições gastroenterológicas aparecem e necessitam tratamento com drogas da classe IBP's, é de fundamental importância avaliar a real existência de interferência na absorção da LT4 por esse uso combinado.

Os estudos até hoje realizados se mostraram controversos. Justifica-se, pois uma análise mais bem controlada e que abranja maiores variáveis clínico/farmacológicas para garantir aos profissionais e pacientes que se encontrem diante desta necessidade, a eficácia esperada. Portanto o interesse é realizar este estudo com uma amostra maior de pacientes e avaliando dois intervalos de tempo e duas apresentações do mesmo IBP.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar a interferência do uso de inibidores de bomba de prótons na absorção da levotiroxina sódica, em uso concomitantes, nos pacientes com hipotireoidismo compensado.

3.2- Objetivos Específicos

3.2.1- Avaliar alterações dos níveis de TSH e T4L pré e pós tratamento com os IBP's

3.2.2- Avaliar se a interferência acarreta necessidade de ajuste clínico da dose de levotiroxina sódica.

3.2.3- Avaliar se o intervalo de tempo entre a administração das duas medicações é um dos fatores da interferência na absorção.

4. REVISÃO DA LITERATURA

As doenças da tireoide acometem cerca de 12% da população geral. Sua prevalência é maior em mulheres de meia idade, e nos indivíduos com anticorpos anti-tireoidianos. Nos Estados Unidos, a prevalência de hipotireoidismo por Hashimoto era de 4,6% em 2011, a de hipertireoidismo de 1,3% e a de anticorpos anti-peroxidase (ATPO) positivos de 13%. (BRENTA et al., 2013)

O tratamento do hipotireoidismo, o qual se baseia na reposição oral de levotiroxina (LT4), é simples e seguro. No entanto, a absorção errática e a estreita janela terapêutica de LT4, tornam o tratamento suscetível a interferência de vários fatores de confusão. Condições fisiológicas, como gravidez ou envelhecimento, doenças que modificam a absorção do hormônio ou o seu metabolismo, bem como vários medicamentos, afetam diretamente a dose de LT4 necessária. (IANIRO *et al.*, 2014).

Outros fatores, tais como, o uso irregular da medicação, a troca entre medicamentos com a mesma formulação sem bioequivalência, a interação de outras drogas e doenças concomitantes, a sintomatologia arrastada dessa condição são responsáveis, também, pelo não controle sérico dos níveis de TSH nesses pacientes. (LIWANPO; HERSHMAN, 2009)

Nos últimos anos, tem crescido a preocupação sobre as normas de bioequivalência para o produto levotiroxina, e a American Thyroid Association (ATA), juntamente com a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AACE), e a Endocrine Society endossaram uma declaração conjunta manifestando a sua preocupação sobre a metodologia inadequada usada para determinar a bioequivalência desses produtos e os danos potenciais que podem acarretar (ZAMFIRESCU; CARLSON, 2011). De fato, tem havido uma série de relatos de eventos adversos (ZAMFIRESCU; CARLSON, 2011). Os doentes devem ser alertados de que precisam realizar exames de sangue rotineiros e o posterior ajuste de doses LT4 só deve acontecer após avaliação de seu endocrinologista.

4.1 Aspectos farmacológicos da absorção da levotiroxina

Levotiroxina é o isômero levógiro da tiroxina (T₄), um aminoácido contendo iodo derivado da glicoproteína tireoglobulina. Este derivado sintético é bioquimicamente e fisiologicamente idêntico do hormônio natural. (HAYS, 1991)

A absorção da droga é definida como a passagem da substância a partir do local de administração para a corrente sanguínea (por conseguinte, esta fase não está presente no caso da administração intravenosa da droga). A sua distribuição é sempre mediada por uma diferença de concentração, mais elevada no local de aplicação e menor ao nível sistêmico. Esse processo continua até que haja um equilíbrio entre as concentrações de droga no sangue e no local de aplicação. A taxa de absorção depende de muitos fatores, tais como as características intrínsecas do fármaco, a formulação farmacêutica utilizada, e as características anatômicas e funcionais da pessoa do usuário. Uma vez ingerida, apenas uma pequena fração é assimilada no estômago, sendo absorvida principalmente no intestino delgado, em particular no duodeno e jejuno (HAYS, 1988;1991).

Este conceito explica porque os pacientes que sofrem de síndrome do intestino curto (após ressecção intestinal) requerem uma dosagem mais elevada de LT₄. O pH gástrico é outro fator que influencia a absorção de levotiroxina, de forma inversamente proporcional (A capacidade de absorção diminui com o aumento do pH gástrico) (CENTANNI *et al.*, 2006; SACHMECHI *et al.*, 2007).

Em pacientes saudáveis em jejum, o tempo de concentração máxima (T_{max}) da levotiroxina é de aproximadamente 2 horas e a biodisponibilidade é de 60-80%. Estas propriedades mudam para hipotireoideos: o T_{max} é cerca de 3 horas, a biodisponibilidade pode ser mais elevada. (BENVENGA *et al.*, 1995; NICOLOFF *et al.*, 1972; WENZEL; KIRSCHSIEPER, 1977)

A principal via metabólica da levotiroxina é a deiodinação (remoção de uma molécula de iodo do carbono 5 do anel externo de T₄ pela enzima deiodinase) e consequente transformação em T₃ (triiodotironina) (BALSAM *et al.*, 1983; MOL; VISSER, 1985; NICOLOFF *et al.*, 1972; PITTMAN; CHAMBERS; READ, 1971).

Se a deiodinação ocorre ao nível do anel interno de T4, o produto é uma molécula de T3 reversa, que é inativo. Ambas as formas de T3 são subsequentemente metabolizadas a T2 (diiodotirosina), T1 (monoiodotirosina), e a suas formas inversas(ENGLER et al., 1984). A taxa de conversão diária do T4 é cerca de 10%, enquanto que é de cerca de 50- 70% para o T3 em pacientes saudáveis; esses valores são ligeiramente aumentados em pacientes com hipotireoidismo.

Uma elevada percentagem de ambos, T3 e T4, é ligada às proteínas plasmáticas, valor superior a 99,8% (BRAVERMAN *et al.*, 1973; NICOLOFF et al., 1972) tanto em indivíduos saudáveis quanto em portadores de hipotireoidismo. Em particular, a proporção de T4 não ligado a proteínas plasmáticas, chamado T4 livre, é de 0,02-0,03%, enquanto o T3 livre não é superior a 0,2%. As proteínas mais envolvidas na ligação de T3 e T4 são a globulina de ligação a tiroxina (TBG), que se ligam a mais do que 80% do total de hormônios. (BENVENGA; GREGG; ROBBINS, 1988; UTIGER, 1974).

4.2 Condições que prejudicam a absorção de levotiroxina

Muitas condições, sejam fisiológicas ou claramente patológicas, podem alterar a absorção de LT4 no corpo humano (LIWANPO; HERSHMAN, 2009). Segundo Wenzel *et. al*, o período de jejum influencia fortemente, como demonstrado por várias evidências. A absorção é extremamente diminuída se a droga é tomada após uma refeição (WENZEL; KIRSCHSIEPER, 1977). Mesmo tomando-a 15 minutos antes da refeição, os níveis de TSH não normalizam ou reduzem como esperado. Portanto, a recomendação comum é ingeri-la cerca de uma hora antes da primeira refeição (BACH-HUYNH et al., 2009; BOLK et al., 2010).

Certos alimentos e bebidas afetam a absorção de LT4: em particular, fibras dietéticas, uvas, soja, café, papaia (DEIANA; MARINI; MARIOTTI, 2012; LILJA; LAITINEN; NEUVONEN, 2005; VITA et al., 2013). A adesão do doente é, evidentemente, um fator chave para a obtenção adequada dos níveis normais de hormônios da tireoide (BERNAREGGI et al., 2013). A idade do indivíduo também pode modular a absorção de levotiroxina: no paciente geriátrico, a absorção de

LT4 é ligeiramente reduzida, e também a sua conversão em triiodotironina, de modo que os níveis de T3L e T3 são diminuídos.

Muitas drogas podem afetar tanto a absorção quanto o metabolismo da levotiroxina. O sulfato ferroso reduz a disponibilidade de tiroxina, formando um complexo insolúvel demonstrado em estudos *in vitro*. Tais resultados resultaram, *in vivo*, numa diminuição da absorção de levotiroxina com conseqüente aumento de níveis de TSH (CAMPBELL *et al.*, 1992) . O carbonato e fosfato de cálcio também reduzem a biodisponibilidade da levotiroxina, tal como mostrado *in vivo e in vitro* (SINGH; SINGH; HERSHMAN, 2000). Um efeito semelhante foi observado com o sevelamer e colestiramina (WEITZMAN; GINSBURG; CARLSON, 2009).

Outros tipos de drogas, reduzem a biodisponibilidade de levotiroxina ao acelerar o seu metabolismo e / ou excreção (SAVANNAH A. IRVING, 2015).

A rifampicina é um antibiótico que afeta os níveis de hormônios da tireoide ao aumentar o metabolismo do T4 e a excreção biliar de conjugados iodotironina. Estudos têm mostrado que o tratamento com rifampicina em pacientes com hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto subclínico leva a forma clínica da doença (TAKASU ; TAKARA ; KOMIYA 2005) .

Muitas drogas antiepilépticas, tais como fenobarbital, fenitoína e carbamazepina aumentam o metabolismo da tiroxina. Este efeito, devido à sua propriedade de induzir a enzima hepática Urodino-difosfato-glucuronosil-transferase (UGT), resulta em menores níveis séricos de T4 (BENEDETTI *et al.*, 2005).

Alguns estudos mostraram que os novos agentes biológicos, como Motesanib, Sunitinib e Imatinib diminuem os níveis séricos de tiroxina, mas os resultados ainda são imprecisos. (SHERMAN *et al.*, 2008)

Além disso, muitas doenças gastrointestinais alteraram a absorção da levotiroxina. Em geral, é intimamente ligada com o estado da barreira intestinal. Esta é constituída por um conjunto de estruturas intimamente relacionadas entre si: a camada da mucosa, os componentes epiteliais de imunidade natural e adquirida, o sistema endócrino e o sistema neuroentérico, o sistema vascular e

linfático e as enzimas digestivas. Condições que rompem a integridade da barreira intestinal e as doenças que prejudicam a acidez gástrica podem modificar a biodisponibilidade da levotiroxina (LIWANPO; HERSHMAN, 2009).

A doença celíaca está correlacionada com hipotireoidismo por duas razões: existe uma maior associação com tireoidite autoimune, e também, em pacientes com doença celíaca com elevação de TSH, os níveis de hormônio se normalizam após a dieta isenta de glúten, requerendo doses mais baixas de levotiroxina, devido à importância da alteração da barreira intestinal nos celíacos. Estes fenômenos fisiopatológicos têm sido também relatados, embora com menos frequência, em pacientes com doença inflamatória intestinal (LIWANPO; HERSHMAN, 2009).

Obviamente, alterações anatômicas intestinais, conseqüente à ressecção do intestino delgado ou cirurgia bariátrica, podem afetar a absorção de levotiroxina. Tanto a síndrome de intolerância a lactose quanto a de supercrescimento bacteriano no intestino delgado (LAURITANO et al., 2007; LIN, 2004) têm sido associadas com baixos níveis séricos de LT4.

A presença da *Helicobacter pylori* pode reduzir a biodisponibilidade de levotiroxina de duas formas: o aumento do pH gástrico, através da produção de urease que neutraliza o ácido do estômago e por poder levar à gastrite crônica atrófica com diminuição da secreção ácida gástrica perpetuada. (CENTANNI et al., 2006)

Como já foi discutido, a acidez gástrica é um requisito essencial para se obter a adequada absorção de levotiroxina. De acordo com este conceito, a terapia combinada de inibidores de bomba de prótons afetaria a biodisponibilidade da LT4, diminuindo a sua absorção (VITA et al., 2013).

4.3 Interações da coadministração dos inibidores de Bomba de prótons com a levotiroxina

A redução na absorção de LT4 por medicamentos antiácidos como o hidróxido de alumínio e recentes estudos associando doenças caracterizadas por hipocloridria com necessidades maiores de hormônios reforçam a hipótese de que a acidez gástrica desempenha um papel importante na absorção de LT4.

Os IBP's, que atuam através do bloqueio da secreção de ácido gástrico por meio de ligações covalentes com a enzima $H^+ / K^+ ATPase$, são amplamente utilizados para o tratamento das doenças gastroenterológicas comuns, como a dispepsia, refluxo gastroesofágico, úlcera péptica, e lesão gástrica aguda, bem como profilaxia dessas em pacientes críticos. Na prática clínica, a administração de Omeprazol, mais prescrito dessa classe, para pacientes com hipotireoidismo é a coadministração mais comum com a levotiroxina, como demonstrado por dois estudos de caráter populacional recentes (LAPI, 2015; SAVANNAH A. IRVING, 2015). Alguns outros estudos foram concebidos para avaliar a interação entre IBP's e LT4, mas os resultados até agora têm sido controversos.

Desde 2006, autores de diferentes partes do mundo analisaram o real papel da acidez estomacal na absorção da levotiroxina sódica, e sobretudo se realmente há interferência por parte dos IBP's nessa absorção.

DIETRICH *et al.*(2006) estudaram a variação dos níveis de T4L e TSH pelas 10 horas subsequentes a administração da levotiroxina em um grupo experimental que fez uso de um IBP logo em seguida a ingesta do hormônio e o grupo controle, que só recebeu o hormônio. Não houve diferenças significativas nas dosagens hormonais na comparação entre os grupos.(DIETRICH *et al.*, 2006)

Tireoidologistas italianos realizaram estudo com pacientes eutireoideos com bócio multinodular em terapia de supressão hormonal com levotiroxina e com *H.pilory* ou gastrite atrófica (CENTANNI *et al.*, 2006), ambas condições que demandam uso de antiácidos e IBP's .Eles demonstraram necessidade de aumento das doses em todas essas condições, baseado no aumento do TSH dos pacientes dos grupos que fizeram a reposição e uso dos IBP's simultaneamente.

Um outro estudo retrospectivo (SACHMECHI *et al.*, 2007) demonstrou discreto aumento da média dos níveis de TSH em pacientes que fizeram uso simultâneo da Levotiroxina com um IBP, no entanto, não foi significativa a variação na necessidade de ajuste clínico das doses.

RAQUEL DE CARVALHO ABI-ABIB¹(2014) concluiu, em estudo realizado com 40 pacientes com hipotireoidismo controlado com a mesma dose de LT4 por mais de um ano, que o uso concomitante de Omeprazol tanto nas dosagens de 20 ou 40

mg/dia não interferiria nos níveis laboratoriais de TSH e nem acarretaria no aumento da necessidade de ajuste das doses.

SAVANNAH A. IRVING (2015) acompanharam os registros de mais de 10 mil pacientes em uso de LT4 do banco de dados do sistema de saúde inglês e encontraram um número de 887 que fizeram uso concomitante de IBP, os quais apresentaram elevação significativa dos níveis de TSH (média variou de 1,52 mUI/ml para 1,64 mUI/ml $p=0,01$), com 6% do total para níveis acima de 5mUI/ml.

Outro estudo populacional italiano (LAPI, 2015) acompanhou por cerca de 10 anos de registros 5.426 pacientes que faziam uso de LT4, dos quais, 70% fizeram uso de IBP por pelo menos 4 semanas. Os autores observaram elevação dos níveis de TSH no início da terapia combinada com as duas classes de drogas, retornados aos níveis basais após ajustes das doses de LT4 conforme os registros.

4.4 Novas estratégias terapêuticas para pacientes com problemas de absorção da levotiroxina: o papel das diferentes formulações de droga

Uma vez que a dissolução de comprimidos sólidos é um passo obrigatório para a sua passagem através do intestino, a sua absorção é retardada em comparação com líquidos (CASSIO *et al.*, 2013; VITA *et al.*, 2013).

Por conseguinte, o desenvolvimento de novas formulações orais de LT4 podem representar uma abordagem terapêutica interessante e ao mesmo tempo simples e eficaz, para enfrentar este problema. Recentemente, duas formulações de LT4 diferentes foram propostas: a formulação líquida e a formulação de cápsula de gelatina (VITA *et al.*, 2013;2014).

A formulação de dosagem oral líquida da levotiroxina (fabricado pela IBAS Institut biochimique SA, Lugano, Suíça) está disponível na Europa. Demonstrou-se, em estudos animais e *in vitro*, uma biodisponibilidade superior em comparação com os comprimidos. Além disso, num estudo com doentes pediátricos, estes resultados preliminares foram confirmados (CASSIO *et al.*, 2013). Essa forma líquida de levotiroxina não precisa ser dissolvida e pode ser menos dependente das condições de pH gástrico e má absorção, demonstrado por dois estudos preliminares (PIROLA *et al.*, 2013; YUE; SCARSI; DUCHARME, 2012).

Foi-se demonstrado também (BERNAREGGI et al., 2013) que as refeições, em especial o café da manhã, não influenciam a biodisponibilidade de levotiroxina líquida no corpo humano. Esta característica elimina a necessidade para o paciente de tomar a medicação 60 minutos antes do café da manhã.

Numa recente série de casos relatados (PIROLA et al., 2013), a formulação líquida de LT4 trouxe os valores TSH para níveis normais em uma população de pacientes com hipotireoidismo previamente submetidos a cirurgia de bypass gástrico em Y de Roux, que tinham desenvolvido um aumento no pós-operatório do TSH, apesar do uso regular dos comprimidos de levotiroxina. Além disso, a formulação líquida da levotiroxina não é afetada, como é o caso da formulação sólida, pelo consumo de café.

Um estudo recente comparou os níveis de TSH e T4L de doentes que utilizaram a levotiroxina líquida no café da manhã, com os níveis obtidos três e seis meses depois da administração da mesma dosagem, 30 minutos antes do café da manhã. Os pacientes incluídos no estudo foram eutireoideos e sem absorção prejudicada. Não houve diferença nos níveis hormonais após três e seis meses da coadministração, podendo pois a LT4 líquida eliminar o problema de pacientes que acham difícil seguir a recomendação da terapia de LT4 de adiar o café da manhã por uma hora (CAPPELLI *et al.*, 2014).

A formulação em cápsula ou softgel é uma forma inovadora de levotiroxina, que foi projetada para superar as questões relacionadas com as condições de má absorção, representando a combinação da praticidade da formulação sólida (em particular para populações frágeis, como a de pacientes geriátricos, que experimentam com frequência distúrbios funcionais do esôfago, especialmente disfagia paradoxal) e qualidades (tais como a ausência de necessidade da fase de dissolução) que tornam a formulação líquida mais eficaz do que os comprimidos no que se refere a farmacocinética de absorção e bioavaliabilidade (VITA *et al.*, 2013).

A absorção de levotiroxina administrada na forma de cápsulas de gelatina é mais rápida do que a formulação de comprimidos (YUE et al., 2012), além disso, em comparação com os comprimidos, a formulação de cápsula tem mostrado uma

dependência insignificante das alterações no pH intraluminal, e também a alimentação e o consumo de café não parecem afetar a biodisponibilidade de LT4 quando tomada sob a forma de softgel. (VITA *et al.*, 2014)

5. METODOLOGIA

5.1 População estudada e n amostral

Foram selecionados para participar da intervenção, com Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, pacientes maiores de 18 anos, com diagnóstico de hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto, em uso de levotiroxina, sob a apresentação Puran T4[®], sem alterações na dose há pelo menos seis meses, com parâmetros de controle da função tireoidiana (TSH e T4L) dentro da faixa de normalidade para idade/sexo no momento da inclusão no estudo, acompanhados pela equipe de endocrinologistas da unidade de Endocrinologia e Diabetes de Hospital Universitário Alcides Carneiro (UED HUAC).

Não foram incluídos portadores de quaisquer doenças ou condições associadas com a má absorção, incluindo a doença celíaca, doença inflamatória do intestino, síndrome do intestino curto, gastrite atrófica, doença colestática, cirrose hepática, ou história de ressecção gástrica ou de bypass envolvendo o intestino delgado ou doenças da hipófise e gestantes. Pacientes que tivessem feito uso de qualquer um dos seguintes medicamentos nos últimos seis meses: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, amiodarona, sucralfato, sulfato de ferro, hidróxido de alumínio, de outra reposição hormonal, antagonistas dos receptores H₂ ou carbonato de cálcio, também foram excluídos. Baseado na quantidade de pacientes atendidos por mês na UED HUAC, calculou-se 100 pacientes, divididos em cinco grupos de 20 pacientes.

5.2 Padronização das drogas e placebo

Capsulas de celulose contendo amido de milho de aparência idêntica à apresentação de Omeprazol utilizado foram produzidas em único laboratório farmacêutico local, de forma terceirizada, alocadas em frascos indistinguíveis. O inibidor de bomba de prótons Omeprazol foi fornecido aos pacientes sob apresentação genérica do laboratório PRATI, DONADUZZI & CIA LTDA, farmacêutico responsável Luiz Donaduzzi, nas dosagens de 20 e 40mg. A opção pelo Omeprazol deveu-se por ser o referido o IBP mais utilizado no nosso país, por constar na lista de medicações do SUS, acarretando, pois, numa representação mais fidedigna do perfil de consumo local.

5.3 Intervenção clínica randomizada

Os pacientes foram aleatoriamente alocados em cinco diferentes grupos, de acordo com ordem de atendimento ambulatorial e preenchimento de critérios, a saber: Grupo placebo; Grupo Levotiroxina seguida de Omeprazol 20mg após 30 minutos; Grupo Levotiroxina seguida de Omeprazol 20mg após 60 minutos; Grupo Levotiroxina seguida de Omeprazol 40mg após 30 minutos e Grupo Levotiroxina seguida de Omeprazol 40mg após 60 minutos todos por 8 semanas. Foi realizada randomização entre os grupos placebo e Omeprazol 20mg e 40mg após 30 e 60 minutos. Os pacientes foram orientados a preencher tabela fornecida pelo pesquisador para evitar esquecimento da dosagem diária no período do ensaio e também a programar despertador diário para dois horários distintos, que correspondessem ao intervalo entre as duas medicações ou medicação/placebo. Foram realizadas novas dosagens de TSH e T4L ao término do período de intervenção conforme métodos laboratoriais detalhados à seguir.

5.4 Processamentos de amostras sanguíneas e dosagens hormonais

As dosagens de TSH e T4L foram realizadas por métodos padronizados idênticos por técnico treinado no laboratório de análises clínicas do Hospital universitário Alcides Carneiro. Para o TSH, utilizou-se o ensaio imunométrico de terceira geração (TSH ultrasensível), que apresenta limites de detecção bem precisos, de até 0,01 a 0,02 mUI/ml, por técnica quimioluminescente. Os valores de referência para o método são de 0.4-4.0 mUI/ml.

Em relação as dosagens do T4L, foi utilizado também o método de imunoensaio quimioluminescente, no qual emprega-se uma molécula sintética análoga ao T4 que não se liga a TBG, mas que compete com o T4L pelo anticorpo anti-T4, que recobre as paredes do tubo. A molécula análoga é marcada com isótopo, de tal modo que a quantidade dessa ligada ao anticorpo é inversamente proporcional à quantidade de T4L disponível. Valores considerados de referência para o método: 0,89-1,76 ng/dl.

5.5 Definição dos desfechos

Assumindo-se a hipótese de que haja real interferência na absorção da levotiroxina pelo uso combinado com o Omeprazol, espera-se um aumento nos níveis de TSH pela diminuição do feedback negativo no neuroeixo hipotálamo-hipofisário TRH-TSH consequente aos menores níveis séricos de T4L. Vale salientar que a proposital duração de 8 semanas da intervenção baseou-se no já estabelecido período mínimo para que as respostas ao nível hipotalâmico possam ser expressas laboratorialmente através de elevação e/ou redução dos níveis de TSH, período esse que varia de 6-8 semanas. Já diante de ausência de interferência na absorção, espera-se ausência de alterações estatisticamente significativa nos níveis séricos tanto de TSH quanto do T4L.

5.6 Análise estatística

As variáveis qualitativas nominais foram avaliadas quanto à frequência de aparição nos questionários bem como a ordinal escolaridade, sendo expressas em proporções. As variáveis quantitativas contínuas tiveram suas médias, modas e medianas calculadas. Aquelas que admitiram distribuição gaussiana foram analisadas utilizando o teste t student e suas variações. Já as que não admitiram tal distribuição, foram comparadas utilizando o teste não paramétrico de *Mann-Whitney-Wilcoxon* para amostras pareadas. Todos os cálculos foram desenvolvidos através da plataforma IBM®SPSS® statistics version 20. Foram considerados como estatisticamente significantes valores bicaudais de p iguais ou inferiores a 5% ($p \leq 0,05$).

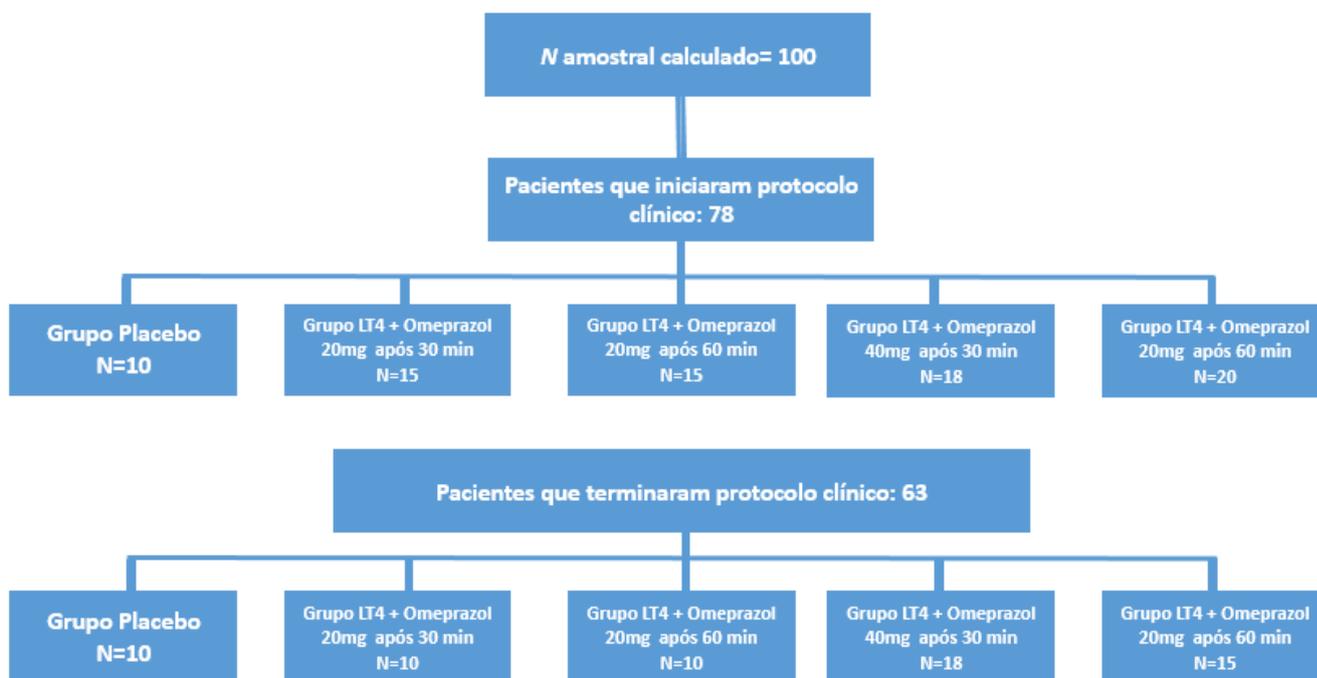
5.7 Aprovação Ética

Conforme determinação legal nacional e estadual, o presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Alcides Carneiro, através do parecer consubstanciado 1.340.484 na Plataforma Brasil(Anexo 1).

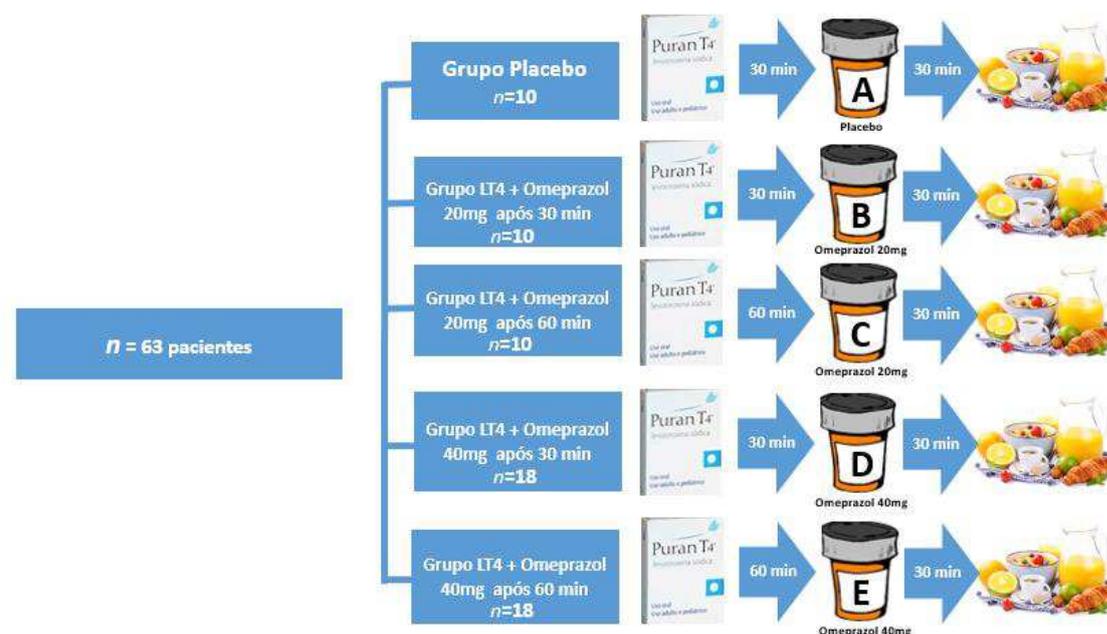
6.RESULTADOS

Foram selecionados 78 pacientes dos quais 63 terminaram o protocolo de pesquisa e sobre os quais apresentaremos os resultados. Desses, seis são do sexo masculino (9,5%), sendo a média de idade $48,6 \pm 10,6$ anos. Os pacientes foram randomizados em cinco diferentes grupos, conforme a distribuição do fluxograma 2:

Fluxograma 1: Definição do n amostral final após computação das perdas.



Fluxograma 2: Disposição dos pacientes nos grupos de pesquisa clínica.



Quanto a procedência geográfica, 65,1% eram oriundos do município de Campina Grande, sendo cerca de 51% com ensino fundamental completo, 33,3% com o ensino médio completo e 15,9% cursando ou com ensino superior completo. Os pacientes em estudo apresentavam história familiar em parente de primeiro grau de Tireoidopatias na proporção de 65,1%. Quanto ao uso da levotiroxina, a média de tempo de tratamento foi de 9,6 anos, com dose média de 97,4 mcg/dia. Essas e as demais variáveis investigadas no período pré e pós intervenção estão dispostas na tabela 1.

Tabela1. Características clínicas e epidemiológicas dos pacientes estudados, estratificadas por grupo de intervenção

	Grupo Placebo N=10	Grupo LT4 + Omeprazol 20mg após 30 min N=10	Grupo LT4 + Omeprazol 20mg após 60 min N=10	Grupo LT4 + Omeprazol 40mg após 30 min N=18	Grupo LT4 + Omeprazol 20mg após 60 min N=15	Total N=63
Idade (média em anos)	55,5	59,4	48,7	43,3	44,5	48,9
Sexo feminino (média %)	100%	90%	90	83,3	86,7	89
Peso (Média em Kg)	65,1	75,5	69,3	65,8	65,2	67,6
Escolaridade	80% Fundamental 20% médio	80% fundamental 10% médio 10% superior	50% fundamental 40% médio 10% superior	33,3% fundamental 50% médio 16,7% superior	33,3% fundamental 33,3% médio 33,4 %superior	50,8% fundamental 33,3 % médio 15,9% superior
Procedência (% Campina Grande)	80%	70%	90%	55,6%	46,7%	65,1%
Tempo em uso de LT4(média em anos)	12,3	9,5	5,0	11,2	9,0	9,6
Dose da LT4(média em mcg)	83,8	92,5	83,9	103,4	111,6	97,4
História Familiar 1ºGrau positiva	80%	50%	70%	83,3	60	69,8

Fonte: própria

Utilizando o teste não-paramétrico para amostras pareadas de Wilcoxon, comparamos inicialmente as médias dos valores de TSH e T4L antes e depois da intervenção com uso combinado de LT4 e Omeprazol, adotando um $p \leq 0,05$ como resultados estatisticamente significantes (**tabela 2**).

Tabela 2: Comparação pareada de grupos antes e após a intervenção clínica.

Grupo	TSH pré mUi/ml	TSH pós mUi/ml	Sig. Ass	T4L pré ng/dl	T4L pós ng/dl	Sig. Ass
Placebo n=10	2,29100	2,187000	0,721	1,038000	1,186000	0,82
ibp20mg30min n=10	2,49800	3,423000	0,05	1,067000	,895000	0,059
ibp20mg60min n=10	1,90500	3,126000	0,09	1,044000	1,097000	0,799
ibp40mg30min n=18	2,44056	4,160000	0,00	1,062222	,981667	0,010
ibp40mg60min n=15	2,48000	4,560000	0,01	1,020000	1,000000	0,642
Total n=63						

Cálculos realizados com o teste de Wilcoxon Signed Ranks para amostras pareadas. Adotamos um $p \leq 0,05$ como estatisticamente significante.

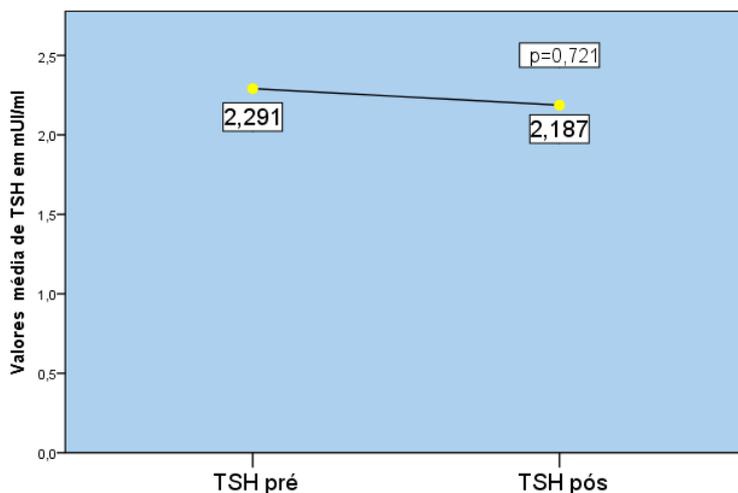
Fonte: própria

Quanto aos níveis de TSH, os grupos que receberam 20mg 30 minutos após a LT4($p=0,05$), 40mg 30 e 60 min após a LT4($p=0,00$ e $p=0,01$ respectivamente) tiveram incremento das médias de TSH estatisticamente significativa (**gráficos 1-5**).

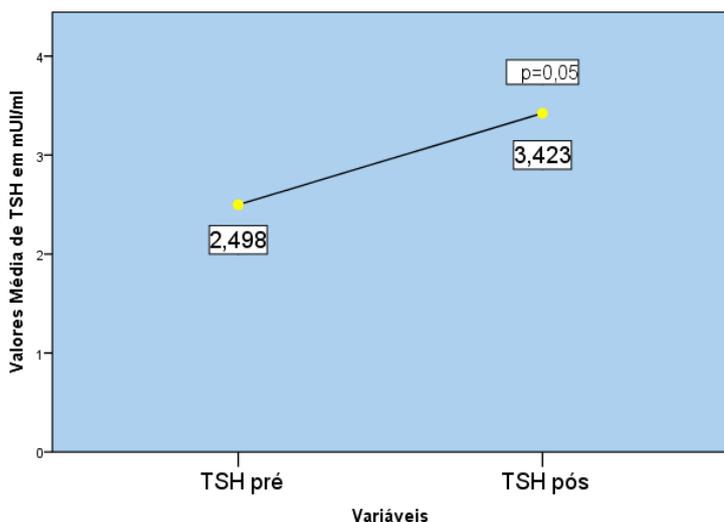
Avaliando os níveis de T4L, apenas o grupo que fez uso de 40mg de Omeprazol 30 minutos após a LT4 apresentou redução estatisticamente significativa na média de T4L em comparação com os níveis pré-intervenção ($p=0,01$)(**gráficos 6-10**).

Gráficos de 1-5: Comparação das médias de TSH pré e pós intervenção nos 5 grupos em estudo.

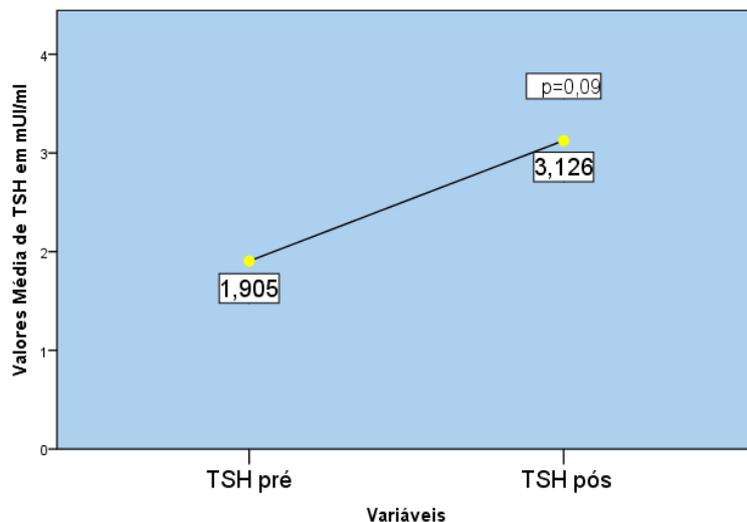
Comparação de média de TSH pré e pós intervenção: grupo Placebo



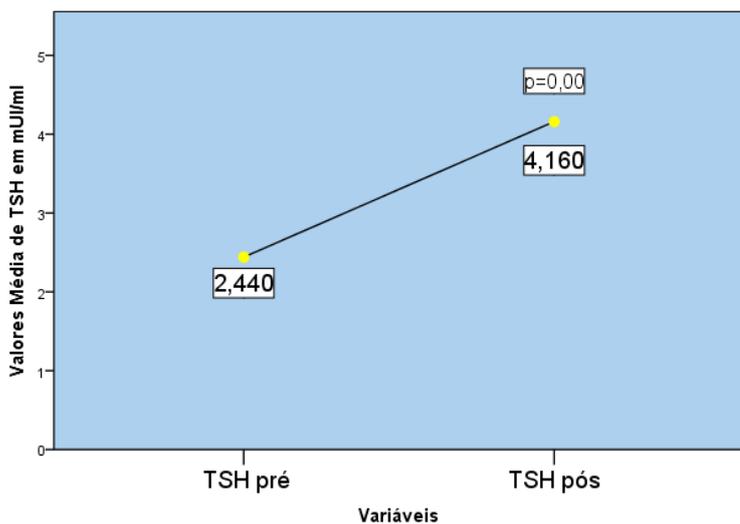
Comparação da média de TSH pré e pós intervenção: grupo LT4 + IBP20mg após 30 minutos



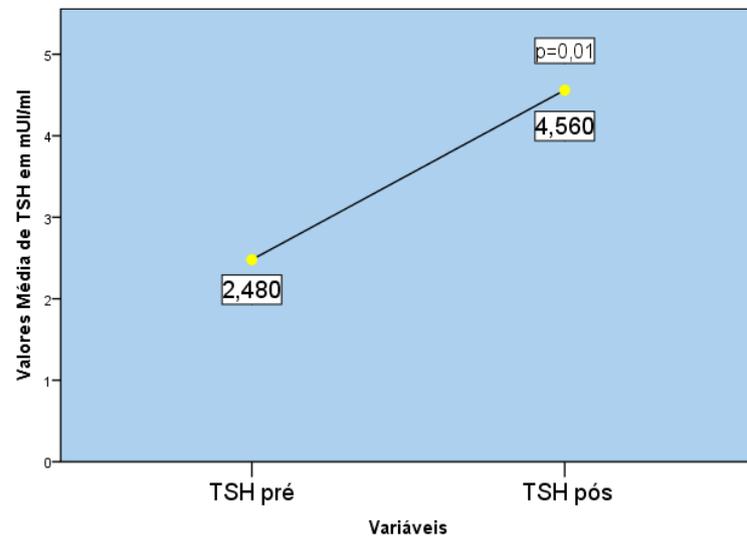
Comparação da média de TSH pré e pós intervenção: grupo LT4 + IBP20mg após 60 minutos



Comparação da média de TSH pré e pós intervenção: grupo LT4 + IBP40mg após 30 minutos

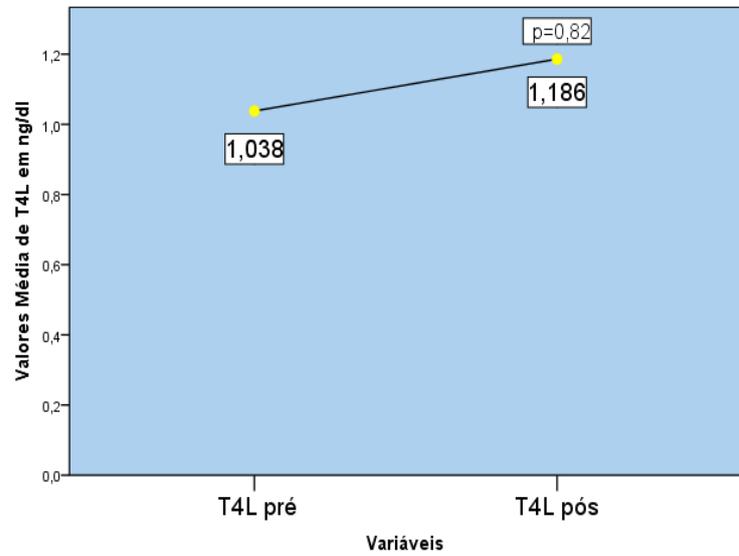


Comparação da média de TSH pré e pós intervenção: grupo LT4 + IBP40mg após 60 minutos

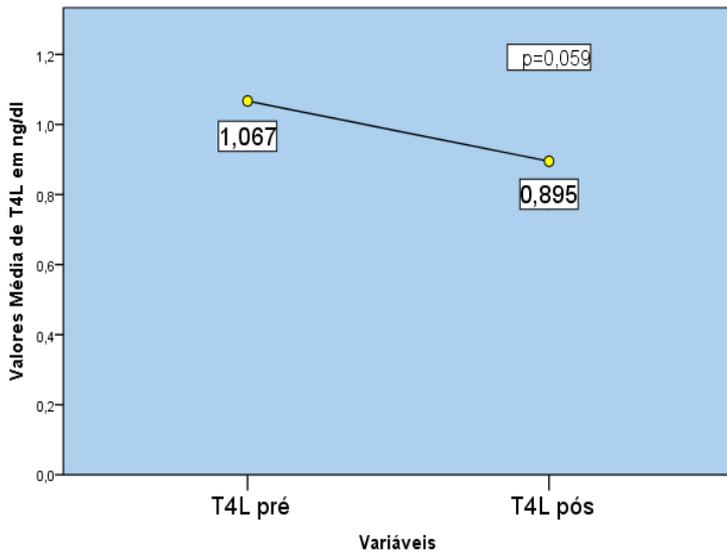


Gráficos de 6-10: Comparação das médias de T4L pré e pós intervenção nos 5 grupos em estudo.

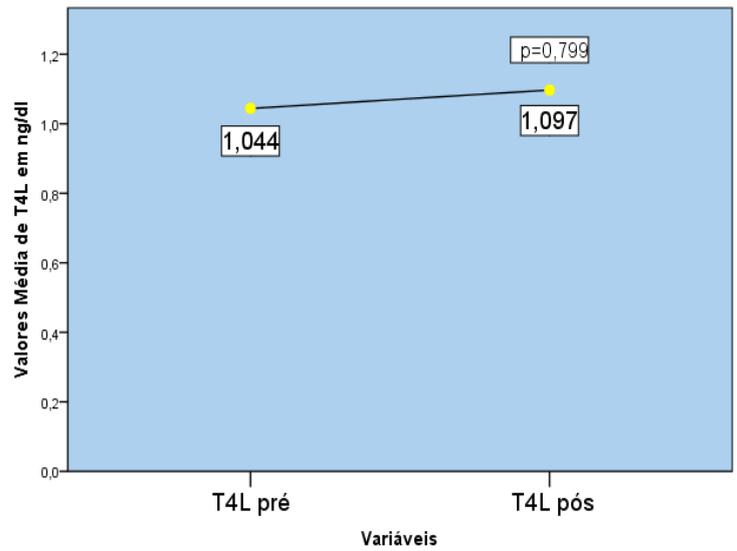
Comparação de média de T4L pré e pós intervenção : Grupo Placebo



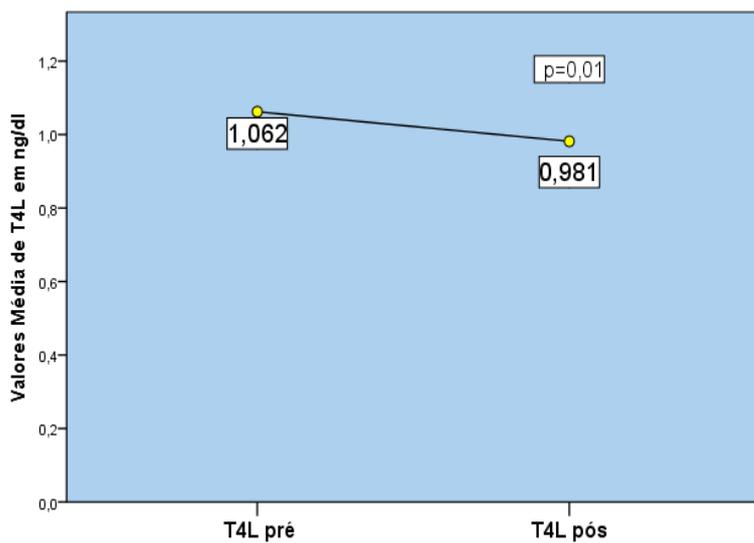
Comparação das médias de T4L pré e pós intervenção no grupo: LT4 + IBP 20mg após 30 min



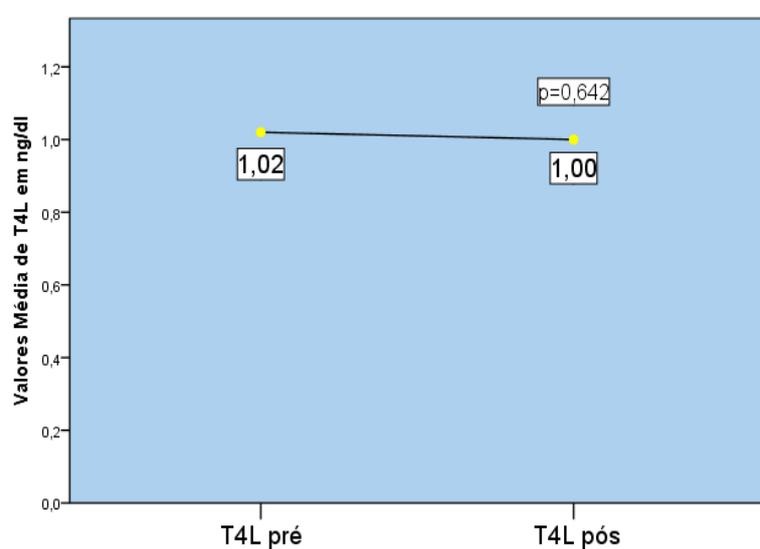
Comparação das médias de T4L pré e pós intervenção no grupo: LT4 + IBP 20mg após 60 min



Comparação das médias de T4L pré e pós intervenção no grupo: LT4 + IBP 40mg após 30 min



Comparação das médias de T4L pré e pós intervenção no grupo: LT4 + IBP 40mg após 60 min



Em uma sub análise dos grupos que receberam 40mg de Omeprazol, evidenciou-se que os pacientes que recebiam levotiroxina na dose entre 1,05-1,8mcg/kg tiveram alteração significativa tanto nos níveis de TSH(sig=0,00) quanto de T4L(p=0,042). Já para os que recebiam doses maiores que 1,8mcg/kg, só o TSH teve alterações significativas após a intervenção (p=0,04), enquanto o níveis de T4L não (p=0,603)(**tabela 3**).

Tabela 3.: Sub análise dos grupos que receberam 40mg do IBP estratificada por dose de LT4/kg de peso						
<i>Categoria de Dose de LT4</i>	TSH pré (Ui/ml)	TSH pós (Ui/ml)	Sig.Ass .	T4l pré (ng/dl)	T4l pós (ng/dl)	Sig. Ass
<i>1,05-1,8 mcg/kg</i>	2,50	4,44	0,00	1,04	0,97	0,042
<i>Acima de 1,8cmg/kg</i>	2,40	4,14	0,04	1,02	1,00	0,603

Fonte: própria

Avaliando a frequência de pacientes que apresentaram um aumento dos níveis de TSH acima de 5 Ui/dl, e que, demandariam um consequente ajuste na dose de LT4 caso permanecessem com o uso do IBP, encontramos uma frequência de 14 casos(22%), sendo a maioria nos grupos que utilizaram o Omeprazol de 40mg(**tabela 4**).

Tabela 4: Frequência de Pacientes que apresentaram níveis de TSH≥5mU/dl estratificados por grupos		
Grupo	Frequência	Porcentual/grupo
Placebo	1	10%
lbp20mg30min	2	20%
ibp20mg60min	1	10%
ibp40mg30min	3	16,7%
ibp40mg60min	7	46,7%

Fonte: própria

7.DISSCUSSÃO

Esse é o primeiro estudo placebo controlado a avaliar os efeitos da coadministração de um inibidor de bomba de prótons com a levotiroxina sódica em doses e intervalos de tempo variados. Objetivou-se esclarecer dúvidas não só quanto essa real interferência na absorção, mas sobretudo quanto as mais prudentes orientações clínicas que devem ser destinadas aos pacientes que demandarem o uso simultâneo dessas duas classes de medicações.

O debate acerca desse tema iniciou-se em 1989 quando (ATTERWILL et al., 1989) demonstrou-se em um estudo com 20 modelos animais que o uso de Omeprazol em altas dosagens simultâneo a reposição de levotiroxina acarretava numa redução dos níveis séricos de T3 e elevação dos níveis de TSH. Ademais, os autores demonstraram que os níveis de T4 permaneceram estáveis, sinalizando uma ausência de interferência na síntese tireoidiana. No entanto, verificaram que redução da atividade da 5-deiodinase, justificando a diminuição da conversão periférica do T4 em T3.

Só em 2006 que foi realizado na Alemanha o primeiro estudo clínico em humanos para avaliar essa questão da interferência na absorção da LT4 pelos IBP(DIETRICH et al., 2006). Tratou-se de um estudo com 20 pacientes sem tireoidopatias que receberam 600 mcg/dose de LT4 seguida ou não de 40mg de pantoprazol e que tiveram os níveis de TSH, T4 e T4L dosados periodicamente nas 10 horas subsequentes à administração por uma semana. As áreas sob a curva de absorção do grupo que recebeu o pantoprazol e a do que não receberam não apresentaram diferenças estatísticas, levando-os a concluir que não haveria interferência da elevação da acidez gástrica pelo uso do IBP.

Outro grupo de pesquisadores (ANANTHAKRISHNAN et al., 2008) desenvolveu estudo similar, para avaliar a interação de outro IBP, o esomeprazol, bem como do ezetemiba e famotidina quando coadministrados com a LT4 600mcg/dia em pacientes eutireoideos. O grupo que fez uso do esomeprazol 40mg por uma semana (n=10), bem como os demais grupos, tiveram os níveis de TSH, T4L, T4, T3 avaliados antes e após 2, 4 e 8 horas do consumo das drogas.

Harmonicamente com estudo anterior, as curvas de absorção não apresentaram diferenças estatisticamente significantes com relação aos níveis hormonais.

Um estudo retrospectivo (CHECCHI et al., 2008) avaliou se a presença de anticorpos anti-células parietais (ACP) gástricas em pacientes com tireoidite autoimune em uso de LT4 acarretaria em necessidades maiores desse hormônio para manutenção dos níveis de TSH pela possibilidade da hipocloridria interferir na absorção da LT4. Dos 391 pacientes incluídos no seguimento, 155 apresentaram positividade para o ACP, os quais, apresentavam doses de LT4 significativamente maior para a manutenção dos níveis de TSH dentro da normalidade (média 1,24 mcg/Kg/dia versus 1,06 mcg/Kg/Dia $p=0,002$), levando-os a concluir que o estado de hipocloridria poderia ser o incumbido na redução da absorção da LT4 e conseqüente descontrolo do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide.

Reforçando essa hipótese, outro estudo, também retrospectivo (SACHMECHI et al., 2007) acompanhou 92 pacientes com hipotireoidismo controlado em uso de dose estável de LT4 por pelo menos seis meses, dos quais, 37 fizeram uso de esomeprazol 30 mg por um período de dois meses nos últimos três anos, sendo os demais 55 pacientes utilizados como controles. O grupo que fez uso do IBP apresentou elevação dos níveis de TSH estatisticamente significativa (média de 2,34 mUI/ml para 3 mUI/ml $p=0,035$).

Ademais, 19% desses pacientes apresentaram níveis de TSH após o uso do IBP maiores que 5 mUI/ml, demandando ajuste da dose. Os autores propuseram que essa elevação deveu-se não somente a redução da absorção pela diminuição da acidez, mas também pela indução que essa classe de drogas realiza sobre a Urodino-difosfato-glucuronosil-transferase(UGT), enzima responsável pelo clearance de 15% da LT4 absorvida , no sistema reticulo endotelial intra-hepático, como demonstrado também por outros autores em estudos animais. (MASUBUCHI; HAKUSUI; OKAZAKI, 1997)

Esses últimos resultados são equiparáveis aos do presente estudo, onde demonstrou-se uma elevação significativa dos níveis de TSH após a coadministração do Omeprazol de 20 mg com intervalo de 30 minutos após a LT4 e de 40mg após 30 e 60 minutos de intervalo, por oito semanas, conforme

apresentado nos resultados, sendo que 22 % apresentaram níveis maiores do que 5mUI/ml, o que demandaria ajuste da dose de LT4 caso houvesse necessidade de continuação do uso do IBP.

No entanto, esse estudo apresentou maior clarividência dessa elevação por tratar-se de um ensaio controlado, com pacientes submetidos aos mesmos tipos de ensaios bioquímicos para dosagens hormonais, fazendo uso da mesma formulação de LT4 bem como do IBP, e possuir grupo controle para minimizar confundimento.

Resultados discordantes dos dados obtidos por estudo brasileiro (RAQUEL DE CARVALHO ABI-ABIB1, 2014), que avaliou 19 pacientes também com hipotireoidismo controlado e dose estável de LT4, em uso concomitante de Omeprazol de 20 e 40mg por 3 meses, com intervalo entre as administrações de 30 minutos, e que não demonstrou variação estatisticamente significativa nem nos níveis de TSH nem de T4L .

Essa elevação dos níveis de TSH também foi demonstrada em dois grandes estudos populacionais realizados nos últimos anos. Autores ingleses (SAVANNAH A. IRVING, 2015) em estudo retrospectivo que acompanhou os registros de mais de 10 mil pacientes em uso de LT4 do banco de dados do sistema de saúde inglês, encontraram um número de 887 que fizeram uso concomitante de IBP, os quais apresentaram elevação significativa dos níveis de TSH (média variou de 1,52 mUI/ml para 1,64 mUI/ml $p=0,01$), sendo 6% com níveis acima de 5mUI/ml.

Da mesma forma, em estudo de base populacional italiano (LAPI, 2015) acompanhou-se por cerca de 10 anos de registros, em coorte histórica, 5.426 pacientes que faziam uso de LT4, dos quais, 70% fizeram uso de IBP por pelo menos quatro semanas. Os autores observaram elevação dos níveis de TSH no início da terapia combinada com as duas classes de drogas, retornados aos níveis basais após ajustes das doses de LT4 conforme os registros. Embora tenham evidências de proporções populacionais, os dois estudos pecam por não abranger apenas pacientes em uso de uma mesma apresentação da LT4, já que são variados os sais carreadores disponíveis, bem como por não selecionar usuários de apenas um tipo de droga da classe dos IBP.

Quanto aos níveis de T4L, nenhum dos estudos anteriores a esse apresentou decréscimo estatisticamente significativo. Embora o presente estudo tenha demonstrado redução do T4L nos pacientes que fizeram uso do Omeprazol 40mg 30 minutos após a LT4, os níveis de todos os pacientes mantiveram-se dentro no intervalo da normalidade para o método.

Diante das evidências inicialmente apresentadas acerca da ausência de interferência da elevação da acidez estomacal na absorção da LT4 tanto em estudos animais quanto em humanos, bem como dos vários estudos que demonstraram a elevação incontestável dos níveis de TSH com essa coadministração, ficamos com um hiato de hipóteses que venham a justificar a interferência no eixo tireoidiano. Convém resgatar a já demonstrada redução da atividade da 5-deiodinase em ratos que fizeram uso de IBP em altas doses (WENZEL; KIRSCHSIEPER, 1977). Sendo a referida enzima responsável pela conversão do T4 em sua forma ativa T3, uma redução dos níveis séricos do último poderia desencadear uma diminuição do feedback negativo ao nível hipotalâmico-hipofisário, acarretando na elevação dos níveis de TSH, como apresentado nesse e nos outros estudos citados.

Os pontos fortes do presente estudo consistem em uma amostra homogênea e significativa para a realidade do serviço em que foi realizado. A utilização da mesma apresentação tanto da LT4 quanto do Omeprazol em todos os grupos, a padronização das dosagens hormonais e o intervalo de tempo, o suficiente para ajustes compensatórios no eixo hipotálamo-hipófise-tireoidiano, o fato dos pacientes serem portadores de tireoidite, e não eutireoideos como a maioria dos outros estudos já mencionados, e com níveis de TSH e T4L estáveis por pelo menos seis meses, bem como a dose da LT4.

8.CONCLUSÃO

Baseado nos resultados desse estudo, conclui-se que:

1.Há interferência na absorção da LT4 quando administrado concomitantemente com o IBP.

2 .O intervalo entre o consumo das duas drogas, a depender da dosagem, interfere na absorção ou seja, o Omeprazol de 20 mg quando consumido 30 minutos após a LT4 acarreta em significativa elevação dos níveis de TSH, o mesmo não ocorrendo se o intervalo adotado for de 60 minutos. Já na dosagem de 40mg, a elevação dos níveis de TSH independe do intervalo de consumo.

3.Houve redução nos níveis de T4L estatisticamente significante quando consumido Omeprazol de 40 mg 30 minutos após a LT4.

4. Apesar das alterações nos níveis de TSH e T4L, não foi necessário ajuste na dose de levotiroxina administrada, levando-se em conta a metas pela idade dos pacientes avaliados.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANANTHAKRISHNAN, S. et al. The effect of famotidine, esomeprazole, and ezetimibe on levothyroxine absorption. **Thyroid**, v. 18, n. 5, p. 493-8, May 2008.

ATTERWILL, C. K. et al. Studies on the effects of omeprazole on thyroid function in the rat. **J Pharm Pharmacol**, v. 41, n. 10, p. 733-5, Oct 1989.

BACH-HUYNH, T. G. et al. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 94, n. 10, p. 3905-12, Oct 2009.

BALSAM, A. et al. Formation of diiodotyrosine from thyroxine. Ether-link cleavage, an alternate pathway of thyroxine metabolism. **J Clin Invest**, v. 72, n. 4, p. 1234-45, Oct 1983.

BENEDETTI, M. S. et al. Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 61, n. 12, p. 863-72, Dec 2005.

BENVENGA, S. et al. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. **Thyroid**, v. 5, n. 4, p. 249-53, Aug 1995.

BENVENGA, S.; GREGG, R. E.; ROBBINS, J. Binding of thyroid hormones to human plasma lipoproteins. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 67, n. 1, p. 6-16, Jul 1988.

BERNAREGGI, A. et al. Oral liquid formulation of levothyroxine is stable in breakfast beverages and may improve thyroid patient compliance. **Pharmaceutics**, v. 5, n. 4, p. 621-33, 2013.

BOLK, N. et al. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. **Arch Intern Med**, v. 170, n. 22, p. 1996-2003, Dec 13 2010.

BRAVERMAN, L. E. et al. Effects of replacement doses of sodium L-thyroxine on the peripheral metabolism of thyroxine and triiodothyronine in man. **J Clin Invest**, v. 52, n. 5, p. 1010-7, May 1973.

BRENTA, G. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. **Arq Bras Endocrinol Metabol**, v. 57, n. 4, p. 265-91, Jun 2013.

CAMPBELL, N. R. et al. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. **Ann Intern Med**, v. 117, n. 12, p. 1010-3, Dec 15 1992.

CAPPELLI, C. et al. Oral liquid levothyroxine treatment at breakfast: a mistake? **Eur J Endocrinol**, v. 170, n. 1, p. 95-9, Jan 2014.

CASSIO, A. et al. Comparison between liquid and tablet formulations of levothyroxine in the initial treatment of congenital hypothyroidism. **J Pediatr**, v. 162, n. 6, p. 1264-9, 1269.e1-2, Jun 2013.

CENTANNI, M. et al. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. **N Engl J Med**, v. 354, n. 17, p. 1787-95, Apr 27 2006.

CHECCHI, S. et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 2, p. 465-9, Feb 2008.

CHIU, A. C.; SHERMAN, S. I. Effects of pharmacological fiber supplements on levothyroxine absorption. **Thyroid**, v. 8, n. 8, p. 667-71, Aug 1998.

DEIANA, L.; MARINI, S.; MARIOTTI, S. Ingestion of large amounts of papaya fruit and impaired effectiveness of levothyroxine therapy. **Endocr Pract**, v. 18, n. 1, p. 98-100, Jan-Feb 2012.

DIETRICH, J. W. et al. Absorption kinetics of levothyroxine is not altered by proton-pump inhibitor therapy. **Horm Metab Res**, v. 38, n. 1, p. 57-9, Jan 2006.

ENGLER, D. et al. The monodeiodination of triiodothyronine and reverse triiodothyronine in man: a quantitative evaluation of the pathway by the use of turnover rate techniques. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 58, n. 1, p. 49-61, Jan 1984.

GARBER, J. R. 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, n. 12, p. 1200-35, Dec 2012.

HAYS, M. T. Thyroid hormone and the gut. **Endocr Res**, v. 14, n. 2-3, p. 203-24, 1988.

_____. Localization of human thyroxine absorption. **Thyroid**, v. 1, n. 3, p. 241-8, Summer 1991.

IANIRO, G. et al. Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 18, n. 4, p. 451-6, 2014.

LAPI, G. T. F. P. J. S. F. G. C. F. E. B. G. M. S. B. I. C. C. C. F. Drug Interactions with Levothyroxine Therapy in Patients with Hypothyroidism: Observational Study in General Practice. **Clinical Drug Investigation**, v. Volume 35 n. Issue 3, p. pp 187-195, 2015.

LAURITANO, E. C. et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 92, n. 11, p. 4180-4, Nov 2007.

LILJA, J. J.; LAITINEN, K.; NEUVONEN, P. J. Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, n. 3, p. 337-341, 09/17/received

12/02/accepted 2005.

LIN, H. C. Small intestinal bacterial overgrowth: a framework for understanding irritable bowel syndrome. **Jama**, v. 292, n. 7, p. 852-8, Aug 18 2004.

LIWANPO, L.; HERSHMAN, J. M. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab**, v. 23, n. 6, p. 781-92, Dec 2009.

MASUBUCHI, N.; HAKUSUI, H.; OKAZAKI, O. Effects of proton pump inhibitors on thyroid hormone metabolism in rats: a comparison of UDP-glucuronyltransferase induction. **Biochem Pharmacol**, v. 54, n. 11, p. 1225-31, Dec 1 1997.

MOL, J. A.; VISSER, T. J. Rapid and selective inner ring deiodination of thyroxine sulfate by rat liver deiodinase. **Endocrinology**, v. 117, n. 1, p. 8-12, Jul 1985.

NICOLOFF, J. T. et al. Simultaneous measurement of thyroxine and triiodothyronine peripheral turnover kinetics in man. **J Clin Invest**, v. 51, n. 3, p. 473-83, Mar 1972.

PIROLA, I. et al. Oral liquid L-thyroxine (L-t4) may be better absorbed compared to L-T4 tablets following bariatric surgery. **Obes Surg**, v. 23, n. 9, p. 1493-6, Sep 2013.

PITTMAN, C. S.; CHAMBERS, J. B., JR.; READ, V. H. The extrathyroidal conversion rate of thyroxine to triiodothyronine in normal man. **J Clin Invest**, v. 50, n. 6, p. 1187-96, Jun 1971.

RAQUEL DE CARVALHO ABI-ABIB¹, M. V. Is it necessary to increase the dose of levothyroxine in patients with hypothyroidism who use omeprazole? **Arq Bras Endocrinol Metab.**, v. 58, n. (7), p. 731-6, 2014.

SACHMECHI, I. et al. Effect of proton pump inhibitors on serum thyroid-stimulating hormone level in euthyroid patients treated with levothyroxine for hypothyroidism. **Endocr Pract**, v. 13, n. 4, p. 345-9, Jul-Aug 2007.

SAVANNAH A. IRVING, T. V. A. G. P. L. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study. **Clinical Endocrinology**, v. 82, p. 136-141, 2015.

SHERMAN, S. I. et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. **N Engl J Med**, v. 359, n. 1, p. 31-42, Jul 3 2008.

SINGH, N.; SINGH, P. N.; HERSHMAN, J. M. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. **Jama**, v. 283, n. 21, p. 2822-5, Jun 7 2000.

TAKASU, N.; TAKARA, M.; KOMIYA, I. Rifampin-Induced Hypothyroidism in Patients with Hashimoto's Thyroiditis. **New England Journal of Medicine**, v. 352, n. 5, p. 518-519, 2005.

UTIGER, R. D. Serum triiodothyronine in man. **Annu Rev Med**, v. 25, p. 289-302, 1974.

VITA, R. et al. A novel formulation of L-thyroxine (L-T4) reduces the problem of L-T4 malabsorption by coffee observed with traditional tablet formulations. **Endocrine**, v. 43, n. 1, p. 154-60, Feb 2013.

_____. Switching levothyroxine from the tablet to the oral solution formulation corrects the impaired absorption of levothyroxine induced by proton-pump inhibitors. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 99, n. 12, p. 4481-6, Dec 2014.

WEITZMAN, S. P.; GINSBURG, K. C.; CARLSON, H. E. Colesevelam hydrochloride and lanthanum carbonate interfere with the absorption of levothyroxine. **Thyroid**, v. 19, n. 1, p. 77-9, Jan 2009.

WENZEL, K. W.; KIRSCHSIEPER, H. E. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. **Metabolism**, v. 26, n. 1, p. 1-8, Jan 1977.

YUE, C. S.; SCARSI, C.; DUCHARME, M. P. Pharmacokinetics and potential advantages of a new oral solution of levothyroxine vs. other available dosage forms. **Arzneimittelforschung**, v. 62, n. 12, p. 631-6, Dec 2012.

ZAMFIRESCU, I.; CARLSON, H. E. Absorption of Levothyroxine When Coadministered with Various Calcium Formulations. **Thyroid**, v. 21, n. 5, p. 483-486, 2011.

APÊNDICE I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título da pesquisa:

“Análise da interferência na absorção de levotiroxina pelo uso combinado de Inibidores de Bomba de prótons em pacientes com hipotireoidismo controlado

Prezado(a) Senhor(a):

Gostaríamos de convidá-lo (a) a participar da pesquisa “Análise da interferência na absorção de levotiroxina pelo uso combinado de Inibidores de Bomba de prótons em pacientes com hipotireoidismo controlado” coordenada pela Profa. Dra. Alana Abrantes Nogueira de Pontes (3274/PB) e realizada na Unidade de Endocrinologia e Diabetes do HUAC. O objetivo da pesquisa é Analisar a real da interferência na absorção de levotiroxina pelo uso combinado de Inibidores de Bomba de prótons em pacientes com hipotireoidismo controlado. A sua participação é muito importante e ela se dará da seguinte forma: respondendo um questionário, em seguida examinado com palpação da tireoide e solicitação de exames para dosagens hormonais. Esses exames não trarão nenhum prejuízo para o senhor(a). Os exames de sangue serão realizados no laboratório do HUAC. As cápsulas de omeprazol 20MG ou 40MG, caso o senhor não tenha o suficiente para o período da pesquisa, serão fornecidas pela equipe responsável por este projeto.

Esclarecemos que sua participação é totalmente voluntária, podendo o senhor(a) recusar-se a participar, ou mesmo desistir a qualquer momento sem que isto acarrete qualquer ônus ou prejuízo à sua pessoa. Informamos ainda que as informações serão utilizadas somente para os fins desta pesquisa e serão tratadas com o mais absoluto sigilo e confidencialidade, de modo a preservar a sua identidade.

Conforme a Resolução CNS 466/2012, os riscos previsíveis nesta pesquisa são de expor suas práticas de utilização da sua medicação. Os benefícios diretos virão com os resultados obtidos, onde dependendo da existência de alguma falha, será ensinando a prática correta e o resultado da pesquisa entregue com as

devidas orientações. Com isto espera-se determinar se a administração conjunta dessas duas medicações não altera o perfil tireoidiano de pacientes que como o senhor têm o hipotireoidismo controlado por muito tempo, sem sintomas ou complicações.

Informamos que o(a) senhor(a) não pagará nem será remunerado por sua participação. Caso você tenha dúvidas ou necessite de maiores esclarecimentos pode nos contactar, como coordenadora da pesquisa – Dra. Alana Abrantes Nogueira de Pontes (CRM 3274/PB), na Rua Carlos Chagas S/N, São José, Campina Grande-PB, Unidade Acadêmica de Ciência Médicas, dentro do Hospital Universitário Alcides Carneiro, telefone 21015576 – 21015577 ou 99713001 ou pelo email alana@terra.com.br ou procurar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital Univeristário Alcides Carneiro, na Rua Carlos Chagas S/N, Saõ José, Campina Grande-PB, telefone (83) 2101-5545.. Este termo deverá ser preenchido em duas vias de igual teor, sendo uma delas, devidamente preenchida e assinada entregue a você.

Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Alana Abrantes Nogueira de Pontes

Mat. SIAPE: 1024297 – RG 441.762-SSP-PB

Participante:

RG-

Testemunhas:

Nome:

RG-

Nome:

RG-

Campina Grande (PB), ___ de _____ de 2015

APÊNCIDE II
Ficha Clínica

Nome: _____ Nº _____ Grupo _____

Análise da interferência na absorção de levotiroxina pelo uso combinado de Inibidores de Bomba de prótons em pacientes com hipotireoidismo controlado

Identificação

Nome: _____

Sexo: Masculino Feminino Idade: _____ Peso: _____

Procedência: _____ Profissão: _____ Escolaridade: _____

Dados Clínicos

1-Tipo de hipotireoidismo _____

2-Início dos sintomas: _____ 3-Tempo até o diagnóstico: _____

4-Faz uso de Levotiroxina? Não Sim. Apresentação: _____

5-Precisou ajustar a dose nos últimos 6 meses? _____

Antecedentes

5-Possui algum familiar com o mesmo problema? _____

6- Utiliza alguma dessas medicações: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, amiodarona, sucralfato, o sulfato de ferro, hidróxido de alumínio, de outra reposição hormonal, antagonistas dos receptores H2 ou carbonato de cálcio? Não Sim

7-Já fez uso de IEP (OMEPRAZOL) nos últimos 12 meses? Não Sim

Finalidade: _____ Como fez Diagnóstico? _____

8-Tem algum desses diagnósticos: doença celíaca, doença inflamatória do intestino, síndrome do intestino curto, gastrite atrófica, doença colestática, cirrose hepática, ou história de ressecção gástrica ou de bypass envolvendo o intestino delgado; gestação, doença da hipófise? Não Sim

Resultados laboratoriais

Pré-Tratamento	Pós-Tratamento
TSH _____	TSH _____
T4L _____	T4L _____
ATPO _____	ATPO _____

Relata alguma intolerância/novo sintoma? _____

ANEXO I

Parecer do comitê de ética em pesquisas- HUAC

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ALCIDES CARNEIRO /
UNIVERSIDADE FEDERAL DE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da interferência na absorção de levotiroxina pelo uso combinado de inibidores de Bomba de prótons em pacientes com hipotireoidismo controlado

Pesquisador: Aiana Abrantes Nogueira de Pontes

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 45518315.3.0000.5182

Instituição Proponente: Hospital Universitário Alcides Carneiro - Campina Grande/PB

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.340.494

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo analítico, prospectivo, longitudinal do tipo ensaio clínico randomizado duplo-cego, onde serão avaliados pacientes sabidamente hipotireoideos, que fazem uso da levotiroxina e que concomitantemente usam inibidores da bomba de prótons (IBP), tipo omeprazol 20 ou 40mg. Cujos objetivos serão de avaliar a interferência dos IBPs na absorção da levotiroxina e seus efeitos em relação a não absorção ou

alteração dos resultados laboratoriais e/ou clínicos. A amostra será formada por pacientes atendidos na unidade de endocrinologia do HUAC, em torno de 120 pacientes. Serão submetidos a responder questionário, exame clínico e exames laboratoriais. Os dados coletados serão acondicionados em planilhas a serem processadas via SPSS 20.0, onde será avaliadas médias, medianas, proporções. Com os resultados obtidos, apresentar-se-á ao CEP e a comunidade científica se há ou não a interferência pesquisada.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a real existência de interferência na absorção da levotiroxina sódica pelo uso concomitante de inibidores de bomba de prótons para tratamento de afecções que cursam com hipercloridria em pacientes com hipotireoidismo controlado.

Endereço: Rua: Dr. Carlos Chagas, s/n
Bairro: São José CEP: 58.107-670
UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
Telefone: (032101-8545 Fax: (032101-8523 E-mail: cep@huac.ufcg.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ALCIDES CARNEIRO /
UNIVERSIDADE FEDERAL DE



Continuação do Parecer: 1.240-184

Objetivo Secundário:

2.2.1- Avaliar a interferência na absorção da levotiroxina sódica a partir de análise comparativa nos níveis de TBH e T4L pré e pós tratamento.

2.2.2- Avaliar se essa interferência acarreta em necessidade de ajuste clínico da dose de levotiroxina sódica e quantificar essa necessidade se estatisticamente significativa.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Expor a sua prática de uso de medicamentos concomitantes sem a devida orientação e eventualmente sentir algum desconforto gástrico no grupo que vai usar placebo, o que prontamente será sanado.

Benefícios:

Avaliar a interferência de um fármaco na absorção do outro e receber orientação correta para suas administrações, melhora a sua saúde.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto é relevante e viável para ser executado

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Na apreciação deste projeto constatamos os seguintes documentos devidamente datados e assinados:

- Folha de rosto;
- Termo de autorização institucional
- Termo de compromisso dos pesquisadores
- Termo de consentimento livre e esclarecido
- Projeto completo
- Declaração de divulgação dos resultados

Recomendações:

Atendeu as recomendações do CEP

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As informações presentes no corpo do projeto atendem aos aspectos fundamentais da Resolução CNS N°466 de 12 de dezembro de 2012. Portanto, o protocolo de pesquisa foi considerado aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Rua Dr. Carlos Chagas, s/n
Bairro: São José CEP: 52.107-070
UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)2101-8848 Fax: (83)2101-8823 E-mail: cep@hucsc.ufpb.edu.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ALCIDES CARNEIRO /
UNIVERSIDADE FEDERAL DE



Continuação do Parecer: 1.340.484

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_521627.pdf	24/11/2015 14:15:29		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoIBPLevotiroxina.doc	24/11/2015 14:15:02	Alana Abrantes Nogueira de Pontes	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_IBP_LEVOTIROXINA_Modificado.doc	12/11/2015 17:19:02	Alana Abrantes Nogueira de Pontes	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracaolaboratorio.pdf	12/11/2015 17:17:55	Alana Abrantes Nogueira de Pontes	Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto.pdf	26/05/2015 23:25:37		Aceito
Outros	autorização huac.pdf	26/05/2015 23:25:22		Aceito
Outros	Declaração de compromisso e garantia de divulgação.pdf	25/05/2015 20:12:19		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINA GRANDE, 27 de Novembro de 2015

Assinado por:
Januse Nogueira de Carvalho
(Coordenador)

ANEXO II

Ata da aprovação pela banca examinadora



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
CAMPINA GRANDE

ANEXO VI

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

Às 13:30 horas do dia 19 / 10 / 2016, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

ANÁLISE DA ABSORÇÃO DE LEVOTIROXINA EM UTO COMBINADA COM INIBIDORES DA BOMBA DE PROTONS EM PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONTINUADO

de autoria do(s) aluno(s):

JOÃO ROLAN NETO

sendo orientados por:

PROFA DRA ALANA ABREU NOBRE DA SILVA

E Co orientador:

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

ALANA ABREU NOBRE DA SILVA, CYNIA LACERDE DE ARAÚJO FLORENTINO, VIVIANE COSTA DE OLIVEIRA

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

JOÃO ROLAN NETO

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. 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, 19 / 10 / 2016.

Orientador

Alana Abreu Nobre da Silva

Titular 1

Cynia Lacerde de Araujo Florentino

Titular 2

Viviane Costa de Oliveira

Suplente

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Av. Juvêncio Arruda 795 - Bodocongó - Campina Grande - Paraíba - CEP 58109-790