

EFEITOS MITIGADORES DA ABSORÇÃO DA LEVOTIROXINA: TIMING E DOENÇAS DO SISTEMA GASTROINTESTINAL.

William Matheus Rodrigues de Jesus¹
Gabriela Modenesi Sirtoli²

Resumo

O presente artigo busca abordar como a Levotiroxina, droga de baixo índice terapêutico, faz interações na sua fase de absorção. É de se destacar que as interações causadas por tal droga são vitais para o sucesso terapêutico do tratamento. O objetivo, portanto, foi verificar e estudar as doenças do sistema gastrointestinal que diminuem a absorção do fármaco acima destacado. A metodologia utilizada se deu com base em análise bibliográfica, onde todas as informações foram retiradas de artigos publicados nas bases de dados do PubMed, Google Scholar e Scielo publicada entre 2005 e 2019. Os artigos sobre timing demonstraram que a ingestão antes de dormir aumentou a absorção da droga e que alimento até 2 horas antes da ingestão diminuía a absorção. Assim, foram verificadas ao longo de todo o estudo, que as doenças como doença celíaca e intolerância à lactose diminuía a absorção do fármaco quando a dieta do paciente não era de acordo com sua patologia. A infecção por *H. pylori* e colite ulcerativa demonstraram a diminuição da absorção da droga. Observou-se, ainda, as formas de defesa do organismo e a necessidade de dietas específicas e acompanhamento e tratamento dos pacientes, contatando-se, ao final, que a concomitância de doenças gastrointestinais e a forma de ingestão do fármaco podem, de fato, contribuir para sua mal absorção.

Palavras-chave: Levotiroxina. Absorção. Doença.

Abstract

This article will study about Levothyroxine, a drug with a low therapeutic index, makes interactions in its absorption phase. It is noteworthy that the interactions caused by such a drug are vital for the therapeutic success of the treatment. The objective, therefore, is to verify and study how diseases of the gastro intestinal system that decrease the absorption of the drug highlighted above. The applied application is executed based on a bibliographic analysis, where all the information was taken from articles published in the databases of PubMed, Google Scholar and Scielo, published between 2005 and 2019. Timing articles showed that ingestion before bed increased the absorption of the drug and that food up to 2 hours before ingestion decreased absorption. Thus, throughout the study, it was found that diseases such as celiac disease and lactose intolerance decreased the absorption of the drug when the patient's diet was not in accordance with his pathology. *H. pylori* infection and ulcerative colitis demonstrated decreased drug absorption. It will also be observed which are the forms of defense of the organism and the need for specific diets and

¹Graduando do Curso de Farmácia da Católica de Vitória Centro Universitário. E-mail: william.wmrj@gmail.com

²Farmacêutica-Bioquímica, doutora em Ciências Biológicas (Fisiologia), área de atuação: Fisiologia e Farmacologia, E-mail: gsirtoli@salesiano.br.

monitoring and treatment of patients, concluding that the concomitance of gastrointestinal diseases and the timing of ingesting may contribute to its malabsorption.

Keywords: Levothyroxine. Absorption. Disease.

1. INTRODUÇÃO

A tireoide é uma glândula endócrina localizada na região cervical, abaixo da laringe, esta glândula em comento é parte integrante do sistema nervoso central e tem atuação direta na produção dos seguintes hormônios: T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina ou tetraiodotironina), os quais são responsáveis pelo equilíbrio no funcionamento de órgãos importantes tais como: coração, cérebro, fígado e rins, como se especificará no referencial teórico (GREENSPAN E STREWLER, 2000).

A Levotiroxina, objeto deste estudo, é um derivado hormonal sintético de estrutura idêntica a tiroxina. Este hormônio sintético é utilizado, como objetivo principal, no tratamento do hipotireoidismo, a fim de minimizar os sintomas da referida doença. Conforme destaca Giassi (2020, p. 10), o tratamento é realizado com marcadores biológicos, buscando atingir os níveis de TSH (hormônio estimulador da tireoide) e dos hormônios tireoidianos. A prevalência de doenças tireoidianas na população geral é de 4 a 10%, sendo as mulheres e pessoas com mais de 65 anos os mais atingidos (SGARBI, 2013).

A existência de alguns distúrbios ou alterações no corpo humano podem dificultar a absorção da Levotiroxina, fazendo com que seus efeitos sejam, consequentemente, minimizados. Assim, o objetivo do presente artigo é demonstrar como os efeitos da Levotiroxina podem ser minimizados frente à ingestão errada com relação ao tempo e, além disso, frente à preexistência de doenças gastrointestinais.

O presente trabalho possui foco no combate ao Hipotiroidismo com a utilização da Levotiroxina, demonstrando e explicando como a sua utilização pode ter grandes alterações nos afeitos a depender da forma e tempo de ingestão, além da alteração na absorção a depender do paciente. O objetivo do presente artigo é observar a forma de uso da Levotiroxina, visando contribuir para o esclarecimento de um público crescente que, ao longo dos anos, vêm sendo assolado pelos distúrbios da tireoide.

2. REFERÊNCIAL TEÓRICO

2.1 Tireoide e Hormônios Tireoidianos

Conforme esclarece a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2018),

A tireoide ou tiroide é uma glândula em forma de borboleta (com dois lobos), que fica localizada na parte anterior do pescoço, [...] Ela age na função de órgãos importantes como o coração, cérebro, fígado e rins. Interfere, também, no crescimento e desenvolvimento das crianças e adolescentes; na regulação dos ciclos menstruais; na fertilidade; no peso; na memória; na concentração; no humor; e no controle emocional. [...] Comparada a outros órgãos do corpo humano é relativamente pequena ela.

A referida glândula produz três hormônios, quais sejam, triiodotironina (T3), tetraiodotironina (T4) e a calcitonina. Os hormônios em questão são capazes de atingir muitas das células do corpo humano, controlando, sobretudo, as atividades mais simples, como os batimentos cardíacos. Os dois primeiros hormônios citados dependem da entrada do iodo nas células da tireoide para serem produzidos (Figura 1). Em condições fisiológicas normais, são produzidas cerca de 10 a 20% de T3 e 80 a 90% de T4. Contudo, a tetraiodotironina é um pró-hormônio, ou seja, depende da enzima deiodinase para ser biotransformado na sua forma ativa, que é a triiodotironina, que, por sua vez, é de 4 a 10 vezes mais efetiva que o pró-hormônio (MEZZOMO, et al, 2016).

O processo de formação dos hormônios da tireoide se inicia no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi das células epiteliais cubóides, onde é secretada a tireoglobulina. “Cada molécula de tireoglobulina contém cerca de 70 aminoácidos tirosina. As tirosinas são os principais substratos e se combinam com o iodo para formar os hormônios tireoidianos” (REALI, 2009, p. 02).

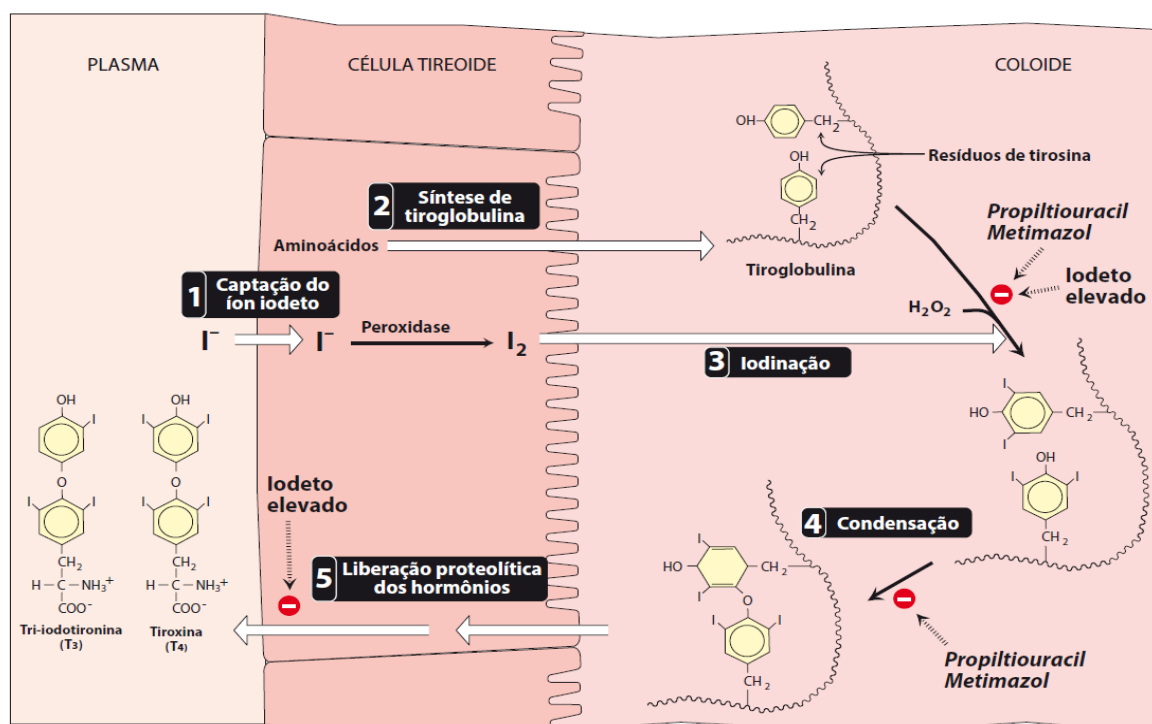


Figura 1: Biossíntese dos hormônios tireoidianos. Fonte: Whalen et al., 2016.

Ainda segundo Reali (2009), para a formação dos referidos hormônios, é necessário que ocorra, primeiramente, a conversão dos íons iodeto para o iodo nascente, onde o “(...) iodo consegue se combinar diretamente com o aminoácido tirosina.”

A ligação ocorrida entre a tireoglobulina com o iodo nascente chama-se organificação da tireoglobulina, ocorrendo assim que o iodo se liga ao aminoácido tirosina para formar os hormônios tirosina e triiodotironina. “A tirosina é iodada inicialmente para monoiodotirosina e então para diiodotirosina. O acoplamento de uma molécula de monoiodotirosina com uma diiodotirosina forma a triiodotironina, um dos hormônios tireoidianos” (REALI, 2009). O hormônio levotiroxina é formado quando duas moléculas de diiodotirosina se acoplam. Assim, a tireoide armazena seus recém formados hormônios em seus folículos no interior das moléculas de tireoglobulina em

uma quantidade suficiente para suprir as necessidades normais do organismo por 2 a 3 meses (GUYTON & HALL, p. 955).

Nesse mesmo sentido dispõe Visser (1999), citado por Oliveira (2009, p. 11), ao destacar que

A glândula tireoide produz predominantemente o pró-hormônio T_4 , juntamente com uma pequena quantidade de T_3 – o hormônio bioativo. A maioria do T_3 é produzida por desiodação enzimática do anel externo (ORD) de T_4 , em tecidos periféricos. Alternativamente, desiodação do anel interno (IRD) de T_4 produz o metabólito 3,3', 5'- triiodotironina (T_3 reverso [rT_3]), que não tem atividade biológica determinada. O restante do T_4 é metabolizado por diferentes vias identificadas por conjugação do grupo hidroxilfenólico ao sulfato ou ao ácido glicurônico.

Os hormônios da tireoide, como esclarecido, são responsáveis por controlar o metabolismo energético, a síntese de proteínas e a sensibilidade do corpo a outros hormônios. A produção hormonal é iniciada pela liberação do hormônio TRH (hormônio tireotropina-estimulante) pelo hipotálamo que estimula a secreção do hormônio estimulador da tireoide (TSH) produzido pela hipófise. Contudo, os hormônios tireoidianos funcionam de maneira negativa com a hipófise na produção de TSH, pois quando os níveis de T_3 e T_4 livres estão altos o de TSH é suprimido (ANDRADE, et al, 2018). Quando reduzido o funcionamento da glândula, pode ocorrer a liberação de hormônios em excesso, no caso do hipertireoidismo ou em quantidade insuficiente, no caso do hipotireoidismo (REALI, 2009).

2.2 Hipotireoidismo

De acordo com o *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK)* dos Estados Unidos da América, a tiroxina é um pró hormônio produzido pela glândula tireoide, e a queda de seus níveis séricos pode ocorrer por motivos diversos, sendo os principais a doença autoimune, que é a causa mais comum, também chamada de hipotireoidismo de Hashimoto.

Ainda segundo referido instituto, são causas ainda que menos comuns: Doença congênita que atinge alguns recém-nascidos que nascem sem tireoide ou com a glândula com certa disfunção. Podendo ocorrer, ainda, uma desordem pituitária, sendo assim a produção de hormônio estimulante da tireoide fica comprometida, geralmente ocorre quando o paciente tem algum tumor próximo da glândula.

O hipotireoidismo, por sua vez, caracteriza-se como uma efetiva disfunção na glândula tireoide, sendo a sua principal causa a tireoidite de Hashimoto (GIASSI, 2020, p. 10).

Oliveira (2009, p. 43), esclarece que a referida doença é “uma síndrome clínica resultante da produção ou ação biológica ineficiente dos hormônios tireoidianos, promovendo um efeito generalizado de retardo nos processos metabólicos”.

Essa síndrome clínica, também denominada estado clínico, é resultante da insuficiência ou ausência de hormônios na glândula tireoide, quais sejam, a tiroxina e a tri-iodotiroxina. Pode atuar em sua forma mais prevalente, a doença tireoidiana primária, hipotireoidismo primário, que é, efetivamente, essa incapacidade de produção dos hormônios (OLIVEIRA; MALDONADO, 2014).

Há, ainda, a possibilidade de que o hipotireoidismo se apresente de outras maneiras, como o hipotireoidismo congênito, central e subclínico. O primeiro ocorre em razão da ineficiência dos hormônios presentes na tireoide, além da falta de

estímulo do TSH e disfunção hipofásica, sendo uma das principais causas de retardo mental. A segunda, hipotireoidismo central, ocorre em razão da falta de estímulo do TSH ou do hormônio liberador da tireotrofina. Por fim, o hipotireoidismo subclínico ocorre a partir da elevação dos níveis de TSH, ultrapassando os limites da normalidade, sendo capaz de ocasionar problemas cardiovasculares, depressão, déficit cognitivo e doenças relacionadas (OLIVEIRA; MALDONADO, 2014).

2.3 Tratamento do Hipotireoidismo e a Levotiroxina

Para que ocorra uma melhora na referida doença, é necessário o tratamento constante, e, de acordo com Silva e Souza (2005, p. 600),

O tratamento do hipotireoidismo consiste na reposição de hormônio tireoideano, em geral com levotiroxina (LT₄) na dose diária que varia de 1,6 a 2,0 µg/kg/dia. Algumas situações podem aumentar a necessidade de LT₄, entre elas: redução da absorção intestinal da droga em decorrência de doença da mucosa intestinal (doença celíaca, doença de Crohn, ressecção intestinal, entre outras), uso de medicamentos (sucralfate, sulfato ferroso, colestiramina, carbamazepina, fenitoína, entre outros), gravidez e, por último, a chamada "pseudomalabsorção" da levotiroxina que corresponde à não aderência ao tratamento.

Em concordância com esse entendimento, Rang e Dale (2016, p. 423) esclarecem que

Não existem fármacos que aumentem, especificamente, a síntese ou liberação dos hormônios tireoideanos. O único tratamento efetivo para o hipotireoidismo, a menos que a alteração seja causada pela deficiência de iodo (tratada com iodeto), é administrar os hormônios tireoideanos em si, como terapia de reposição. O T₄ (nome oficial: levotiroxina) e T₃ (nome oficial: lioironina) sintéticos, idênticos aos hormônios naturais, são administrados por via oral. A levotiroxina, como sal de sódio em doses de 50-100 µg/dia, é o fármaco de primeira linha normalmente escolhido. A ação da lioironina tem início mais rápido, mas duração menor. Esse fármaco é reservado, geralmente, para emergências como o coma mixedematoso, condição rara em que suas propriedades são vantajosas. Em casos de superdosagem podem ocorrer efeitos adversos, que incluem, além dos sinais e sintomas de hipertireoidismo, o risco de ocorrência de angina pectoris e arritmia.

A levotiroxina, por sua vez, é uma forma sintética *levo isômera* do hormônio tiroxina (T₄), sendo utilizada, na maior parte das vezes, nos casos de hipotireoidismo ou para supressão da liberação da TSH (GUIMARÃES, MOURA, SOARES apud CASTRO, 2019), percebe-se, portanto, que possui uma destinação específica ao tratamento ou suplementação hormonal nos casos de hipotireoidismo.

Essa forma sintética possui um baixo nível terapêutico, dessa forma, sua apresentação é em doses pequenas, medida em microgramas, podendo ser tanto na forma de comprimidos orais quanto endovenosa. Quando ingerida de forma oral, a dissolução completa do comprimido no sistema gastrointestinal é um dos passos críticos para se garantir a absorção, visto que sua maior absorção é pela mucosa intestinal, especialmente no jejuno e no íleo (FREIRE, et al, 2006). Consequentemente, pacientes com intestino delgado menores (colectomia) possuem

a absorção reduzida e necessitam de quantidades maiores de levotiroxina (COLUCCI, et al, 2010).

Aproximadamente 60% a 82% da dose oral administrada é absorvida 3 horas após a administração da droga, sendo certo que em pacientes com hipotireoidismo é necessário um tempo ligeiramente maior e em caso da ingestão concomitante com comida, a absorção se torna mais prolongada e é reduzida a concentração (JONKLASS, et al, 2014). A biodisponibilidade da levotiroxina na presença de alimento fica comprometida, sendo reduzida de 79% em condições de jejum para 64% nos momentos em que o paciente está alimentado (COLUCCI, et al, 2010).

A principal rota metabólica para a levotiroxina envolve a reação de deiodinação (remoção do iodo) pela enzima deiodinase. Essa reação retira o iodo do carbono 5 do anel externo, transformando a levotiroxina em triiodotironina. Essa mesma deiodinação pode ocorrer no anel interno da levotiroxina, resultando na formação da forma inativa da triiodotironina reversa (rT3). Aproximadamente metade dessa reação da levotiroxina pode formar triiodotironina reversa e a outra metade formar triiodotironina. Ambas as moléculas, T3 e rT3 depois serão metabolizadas em monoiodotirosina (MIT), diiodotirosina (DIT) e sua forma reversa (COLUCCI, et al, 2010). A figura abaixo representa esse processo:

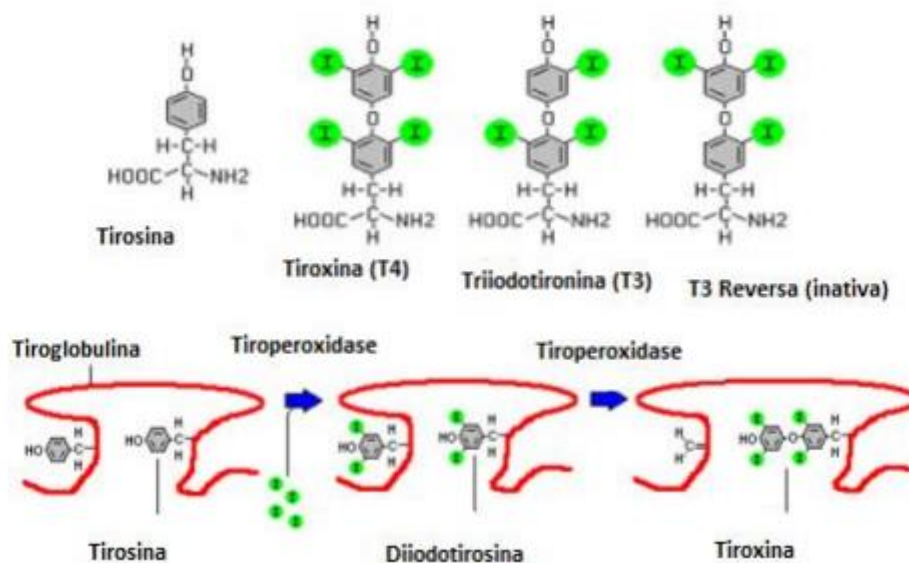


Figura 2: – Estrutura das moléculas de tirosina e seus derivados. Fonte: Rita et al., 2012.

A meia vida da levotiroxina é de 7,5 dias em pacientes com hipotireoidismo e de 6,2 dias em pacientes eutiroide, enquanto que a meia vida da triiodotironina é de aproximadamente 1,4 dias para pacientes com hipotireoidismo e de 1 dia para paciente eutiroide. O clearance da tiroxina foi de 0.055 e 0.038 L/h em pacientes saudáveis e com hipertireoidismo, respectivamente (COLUCCI, et al, 2010).

Diversos fatores podem alterar a taxa e a extensão da absorção da droga oral, como a anatomia e fisiologia do trato gastrointestinal, tempo do trânsito no sistema GI, inflamações, pH e a influência dos transportadores de fármacos. Pelo fato de o intestino delgado ser responsável pela maior taxa de absorção da levotiroxina, doenças nessa parte do trato gastro intestinal conseguem afetar a farmacocinética da droga, fazendo com que o resultado do tratamento fique comprometido (JONKLASS, et al, 2016).

Quanto às alterações na absorção da Levotiroxina, Giassi (2020, p. 11) dispõe que:

Possuem impacto negativo na absorção da levotiroxina: (a) distúrbios e modificações do trato gastrointestinal, como a presença de doença celíaca, intolerância a lactose, infecção por *Helicobacter Pylori*, giardíase e realização de cirurgia bariátrica; (b) dietas ricas em fibras, soja, grapefruit (toranja) ou uso concomitante ao café; (c) uso de suplementos/medicamentos, como suplemento de ferro, cálcio, antiácidos contendo alumínio, orlistat, raloxifeno, poliestireno sulfonado, sevelamer, colestiramina, simeticona, ciprofloxacino, sucralfato, ciprofloxacino, antagonistas do receptor-H2 e inibidor da bomba de prótons. Alguns fármacos podem afetar diretamente o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide por meio de: (a) redução da secreção de TSH: dopamina, glicocorticóides e análogos de somatostatina; (b) aumento da secreção de TSH: amiodarona; (c) menor secreção e produção de hormônios tireoideanos: amiodarona, contraste radiológico iodado, lítio e inibidores da tirosina-quinase.

As interações relacionadas à suplementação de levotiroxina são as causas mais comuns para a não efetividade do tratamento, visto que, caso haja alguma interação na sua absorção, o fármaco não conseguirá desempenhar sua função prescrita. Além disso, por conta de sua posologia de ser ingerido em jejum, muitas pessoas acabam por abandonar o tratamento (BRENTA, et al, 2013).

O presente estudo visa discutir, sobretudo, como alguns fatores podem contribuir para a limitação da ação da Levotiroxina, com o Timing (momento de ingestão do medicamento) e a preexistência de doenças gastrointestinais.

As doenças gastrointestinais são capazes de modificar os feitos da levotiroxina, diminuindo sua efetividade. Serão observadas, dentre este conjunto de doenças, a Colite ulcerativa, Infecção de *H. pylori*, a Doença celíaca e a Intolerância a lactose.

A colite ulcerativa é uma doença inflamatória intestinal crônica do intestino grosso que causa irritação, inflamação e úlceras na parede interna do colón, sua causa, no entanto, é desconhecida, porém fatores hereditários podem contribuir para a ocorrência (WALFISH, 2019). Para o diagnóstico da doença é importante excluir etiologias infecciosas diversas. Anemia e uma elevada taxa de sedimentação de eritrócitos ou proteína C reativa podem sugerir uma doença intestinal, mas pela falta de alterações laboratoriais, não se descarta a úlcera colite. O diagnóstico suspeito e clínico é confirmado por endoscopia e biopsia (ADAMS; BORNEMANN, 2013).

Entende Francielle Ferraz (2015, p. 140), ao aduzir que:

A Colite Ulcerativa é uma DII caracterizada pelo acometimento contínuo do tubo digestivo por um processo inflamatório restrito à mucosa colônica. Esta doença acomete o reto e extensões proximais variáveis do colo, cujas alterações inflamatórias superficiais atingem à mucosa e submucosas, resultando em criptites e abscessos nas cristas intestinais.

Já a infecção por *Helicobacter pylori* se caracteriza pelo *H. pylori*, uma bactéria gram negativa capaz de causar graves infecções crônicas no corpo humano, podendo atingir até 60% da população (KODAIRA, ESCOBAR & GRISSI, 2000), o que pode desencadear diversas outras doenças, como a gastrite crônica.

Quanto a infecção por *H.pylori*, deve esclarecer que:

A infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) induz inflamação persistente na mucosa gástrica com diferentes lesões orgânicas em humanos, tais como gastrite crônica, úlcera péptica e câncer gástrico. Os fatores determinantes

desses diferentes resultados incluem a intensidade e a distribuição da inflamação induzida pelo *H. pylori* na mucosa gástrica [...] Cepas *H. pylori* com a ilha de patogenicidade *cag* induzem resposta inflamatória mais grave, através da ativação da transcrição de genes, aumentando o risco para desenvolvimento de úlcera péptica e câncer gástrico (LADEIRA, 2003).

A doença celíaca, por sua vez,

[...] é uma intolerância à ingestão de glúten, contido em cereais como cevada, centeio, trigo e malte, em indivíduos geneticamente predispostos, caracterizada por um processo inflamatório que envolve a mucosa do intestino delgado, levando a atrofia das vilosidades intestinais, má absorção e uma variedade de manifestações clínicas. As proteínas do glúten são relativamente resistentes às enzimas digestivas, resultando em derivados peptídeos que podem levar à resposta imunogênica em pacientes com DC (SILVA E FURLANETTO, 2010).

A doença celíaca devido sua característica de intolerância a ingestão do glúten, pode ser encontrados em outros alimentos por contaminação cruzada no processamento como no caso da aveia (SUDBRACK, 2010). A doença em questão caracteriza-se como auto-imune sistêmica mediada por células T, sendo capaz de atingir qualquer órgão do corpo e produzir sintomas diversos, o que pode desencadear diversas complicações mais graves, como doenças malignas do trato gastroentérico (PRATESI & GANDOLFI, 2005).

O glúten é composto de aproximadamente 70 proteínas diferentes (incluindo várias gliadinas e gluteninas). Sendo a primeira a proteína solúvel em água responsável pelo desenvolvimento de uma resposta imunológica inespecífica. Após a inflamação, ocorre o achatamento das vilosidades aumentando, também, em maior número os linfócitos TCD4+ e em menor número os linfócitos TCD8+ (YU, et al, 2018).

A doença celíaca era diagnosticada em pacientes com manifestações clínicas típicas ou alto grau de suspeita. Atualmente, o diagnóstico se baseia além das manifestações clínicas por exames sorológicos no qual utilizam marcadores anticorpos antiendomísio (EMA) e os anticorpos antitransglutaminase tecidual (anti-tTG) e também para complemento do diagnóstico pode ser feita uma biópsia duodenal (SUDBRACK, 2010).

Em termos gerais, o glúten é capaz de causar uma inflamação na mucosa do intestino, que, em razão da transglutaminase tecidual, transforma as moléculas de glutamina do glúten em ácido glutâmico, causando alterações nas células envolvidas e desencadeando as mutações intestinais da doença (LIU, et al, 2014).

Por fim, a intolerância a lactose (IL) ou hipolactasia é um distúrbio que se dá pela incapacidade de digerir parcialmente ou totalmente os açúcares presentes no leite. Quando não produz a quantidade necessária da enzima lactase para fazer a digestão da lactose em galactose e glicose (MATTAR; MAZO, 2010), sendo uma doença comum em diversas populações, ressaltando-se que a “má absorção da lactose ocorre por conta da inatividade ou ineficiência da enzima lactase” (CUNHA, et al, 2008).

A causa mais comum de desenvolvimento da intolerância a lactose é por determinação genética. Sendo menor exposição solar, e por consequência menores níveis de vitamina D, fatores capazes de aumentar o número de pessoas com intolerância a lactose (SZILAGYI; ISHAYEK 1994).

Existem quatro métodos para o diagnóstico da intolerância a lactose, um deles é o teste de hidrogênio expirado com lactose, teste este que se baseia em detectar o

aumento do gás hidrogênio expelido na expiração após o desafio com lactose (ingestão controlada de lactose), que é o teste de primeira escolha. Há o teste de tolerância a lactose que visa identificar o aumento de glicose plasmática após o desafio com lactose, que possui a indicação quando o teste respiratório está indisponível. Ainda existem outros dois testes para diagnóstico que são menos usuais devido à sua complexidade e maior custo, como a medida de atividade de lactase duodenal que avalia a atividade da enzima lactase após biópsia do duodeno e teste genético para detecção do polimorfismo 13'910 C ou T (MISSELWITZ, et al, 2019).

3. METODOLOGIA DE PESQUISA

3.1 Buscas eletrônicas

As buscas eletrônicas foram executadas nas bases de dados do PubMed, Google Acadêmico e Scielo publicadas entre 2005 e 2019. Para que houvesse uma maior delimitação nas referidas buscas, foram pesquisadas, principalmente as palavras-chave "levothyroxine", "sodic levothyroxine", "T4" e "Absorption", "Malabsorption" ou "Drug-disease interaction". Os artigos buscados tratavam, principalmente, de casos clínicos e estudos acerca da diminuição de absorção da levotiroxina, além de enfatizarem a existência das doenças gastrointestinais.

3.2 Critérios de seleção

Consideram-se ensaios aqueles que foram: a) randomizados duplo-cego; b) estudos realizados em pessoas acima de 18 anos de idade. Excluíram-se os artigos que a) envolveram crianças, gestantes ou animais; b) estudos que não foram do tipo placebo-controlado; c) pesquisas que não exploraram os efeitos da interação entre o problema gastrointestinal e a absorção da levotiroxina.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos selecionados para este estudo, seguindo a metodologia de pesquisa utilizada de artigos publicados entre 2005 e 2019, foram:

Quadro 1 – Títulos dos artigos, autores, ano e resultados.,

Título do artigo	Autores	Ano	Resultados
Effects of Evening vs Morning Levothyroxine Intake	Nienke Bolk, Theo J. Visser, Judy Nijman, <i>et al.</i>	2010	A levotiroxina quando administrada na hora de dormir aumentou de forma significativa os hormônios tireoidianos. Qualidade de vida e níveis lipídico não mostrou significante diferença entre a administração diurna em comparação a noturna.
Timing of Levothyroxine Administration Affects Serum Thyrotropin Concentration	Thien-Giang, Bach-Huynh, Bindu Nayak, <i>et al.</i>	2009	O presente artigo apontou o aumento nos níveis séricos de TSH quando ingerido junto com o café da manhã em

			comparação quando ingerido antes de dormir.
Can Levothyroxine Be Taken as Evening Dose? Comparative Evaluation of Morning versus Evening Dose of Levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism	Rajesh Rajput, Sumanto Chatterjee, & Meena Rajput	2011	O estudo demonstrou que possuem biodisponibilidade similares. Porém, a dose noturna é mais eficiente para os hormônios da tireoide, redução do colesterol total e aumento da qualidade de vida.
Thyroxine in Goiter, Helicobacter pylori Infection, and Chronic Gastritis	Marco Centanni, Lucilla Gargano, Gianluca Canettieri, <i>et. al.</i>	2006	O artigo demonstrou a necessidade do aumento de levotiroxina para a manutenção do valor referência de TSH em 37%.
Helicobacter pylori infection and drugs malabsorption	Edith Lahner, Camilla Virili, Maria Giulia Santaguida, <i>et. al.</i>	2014	O estudo mostrou que a bactéria H. pylori, atrapalha a absorção do fármaco.
Atypical Celiac Disease as Cause of Increased Need for Thyroxine: A Systematic Study	Camilla Virili, Giulia Bassotti, Maria Giulia Santaguida, <i>et al.</i>	2012	O presente artigo evidenciou a necessidade da mudança de dieta para aumentar a absorção da levotiroxina.
Celiac Disease Detection in Hypothyroid Patients Requiring Elevated Thyroid Supplementation: A Prospective Cohort Study	Richard Zubarik, Eric Ganguly, Muriel Nathan, James Vecchio	2015	O estudo mostrou a necessidade de maiores doses de LT-4 em pacientes com doença celíaca.
Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa	Muhammed Hadithi, Hans de Boer, Jos WR Meijer, Frans Willekens, <i>et al.</i>	2007	O artigo demonstrou o uso de doses maiores em pacientes com hipotireoidismo de Hashimoto e doença celíaca.
High Prevalence of Celiac Disease in Patients With Lactose Intolerance	Veronica Ojetti, Gabriella Nucera, Alessio Migneco, Maurizio Gabrielli, <i>et al.</i>	2005	Nesse trabalho, mostrou a prevalência de pacientes com doença celíaca que possuíam de forma concomitante a intolerância a lactose.
Ulcerative Colitis as a Novel Cause of Increased Need for Levothyroxine	Camilla Virili, Ilaria Stramazzo, Maria Giulia Santaguida, <i>et al.</i>	2019	O artigo teve como resultado a necessidade do aumento da dose da levotiroxina em 92% dos pacientes. E a dose média foi elevada em 26% em relação aos pacientes controle E nos pacientes acima de 60 anos o aumento foi em 86% deles e um aumento médio de 17%.

A double conundrum: concurrent presentation of Hashimoto's thyroiditis and ulcerative colitis	Gurpreet Singh, Susie Brien & Ellen Taylor	2016	Esse artigo demonstrou o aumento da dose em um paciente decorrente da úlcera colite.
Ulcerative colitis associated with extranodal marginal zone B-cell thyroid lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and Hashimoto thyroiditis: description of a case	John K. Triantafillidis	2013	Essa descrição de caso demonstrou uma condição rara de combinação de úlcera colite com linfoma primário de tireoide.
Systematic Appraisal of Lactose Intolerance as Cause of Increased Need for Oral Thyroxine	Miriam Cellini, Maria Giulia Santaguida, Ilenia Gatto, Camilla Virili, et al.	2014	Esse artigo mostrou que 85% dos pacientes que possuem intolerância lactose não mantém o valor referência de TSH sendo necessário uma dose maior do fármaco. Necessitando de um aumento de 38% de levotiroxina.
Decrease in TSH Levels After Lactose Restriction in Hashimoto's Thyroiditis Patients With Lactose Intolerance	Mehmet Asik, Fahri Gunes, Emine Binnetoglu, et al.	2014	O estudo mostrou em evidência a diminuição do TSH pelo aumento de absorção da levotiroxina com a mudança de dieta do paciente.
Lactose Intolerance Revealed by Severe Resistance to Treatment With Levothyroxine	Manuel Muñoz-Torres, Mariela Varsavsky, Guillermo Alonso	2006	O artigo mostrou um relato de caso de um hipotireoidismo resistente ao aumento de dose do fármaco para atingir o eutireoidismo do paciente.

Fonte: Feito pelo autor deste trabalho.

Durante a pesquisa desse trabalho a absorção da levotiroxina se mostrou prejudicada em decorrência de doenças do sistema gastrointestinal preexistentes ou adquiridas (Virili C et al, 2012; Cellini M et al, 2014). Tais doenças eram de alguma forma capazes de alterar a cinética do fármaco pela mudança de pH do meio, inflamação das microvilosidades, alteração da área de absorção do fármaco, pelo acúmulo de substrato de outros alimentos ou por impedir a reabsorção do fármaco pela circulação entero-hepática (Asik M, 2014); (Muñoz-Torres M, 2014).

4.1 Timing

No que tange às doenças e pontos analisados no tópico anterior, destaca-se que o timing demonstrou ser um fator necessário para o sucesso do tratamento. O timing da ingestão, isto é, o momento do dia em que o paciente faz uso da LT-4, é um dos fatores que mais alteram a absorção da mesma.

No trabalho publicado por Nienke Bolk, et al (2010), foram avaliados em um ensaio duplo-cego, 105 pacientes com hipotireoidismo primário no Maastad Hospital Rotterdam, Holanda. Os pacientes receberam a prescrição de levotiroxina e foram

instruídos a ingerirem, por 6 meses, 1 cápsula pela manhã e 1 cápsula à noite (sendo uma contendo levotiroxina e a outra contendo placebo).

Ressalta-se que foram divididos dois grupos, onde, quando um grupo ingeria pela manhã, o outro realizava a ingestão noturna das cápsulas. Ao final de 3 meses, eles inverteram os horários das cápsulas em cada grupo, avaliando as mudanças que ocorreram nos níveis dos hormônios tireoidianos, creatinina, níveis lipídicos, massa corporal, batimentos cardíacos e qualidade de vida.

Os resultados mostraram que os pacientes que ingeriram a levotiroxina na hora de dormir tiveram uma queda do nível de TSH em 1,25mIU/L e um aumento de tiroxina livre de 0,07ng/dL, além do aumento de 6,5ng/dL de triiodotironina. Dessa forma, os autores concluíram que ingerir a levotiroxina na hora de dormir aumentou, de forma significativa, a absorção da substância.

Ambos os grupos não apresentaram diferenças significantes nos demais exames feitos (creatinina, níveis lipídicos, massa corporal batimentos cardíacos e qualidade de vida).

De igual forma, compreende-se que, quando ingerido junto com o café da manhã, o fármaco é capaz de aumentar os níveis séricos de TSH, quando em comparação com a ingestão noturna, sendo a ingestão noturna capaz de trazer resultados mais efetivos (Thien-Giang, et al, 2009).

Rajesh Rajput, Sumanto Chatterjee & Meena Rajput (2011) acrescentam que a dose noturna da levotiroxina é mais eficiente para os hormônios da tireoide, sendo capazes de causar a redução do colesterol total e aumentar a qualidade de vida.

Tal resultado pode ser explicado em decorrência do ritmo circadiano alterar o padrão interdigestivo. O comprimento do ciclo interdigestivo, ou seja, o tempo que ele finaliza, é diminuído no sono quando comparado ao período em que o paciente está desperto. Durante o sono, o complexo motor migratório, responsável pela limpeza gástrica, tem contrações diminuída ou ausentes, possuindo, portanto, intervalos maiores. Sendo assim, o fármaco consegue ficar mais tempo em contato com as vilosidades intestinais, facilitando a absorção da substância. Além disso, a taxa basal de produção de ácido gástrico é maior durante a noite e, segundo o referido artigo (NIENKE BOLK, et al, 2010), há evidências que comprovam que o estômago mais ácido possui uma melhora na absorção da levotiroxina.

4.2 Doenças Gastrointestinais:

Conforme analisam Vinagre e Souza (2011), é possível que as doenças gastrointestinais influenciem diretamente na absorção da levotiroxina, principalmente no que concerne àqueles pacientes com doença celíaca, insuficiência pancreática, doenças inflamatórias, doenças causadas por infecção por *h. pylori*, normalmente em razão do aumento de TSH.

Assim, devem ser observados e analisados os efeitos causados por doenças gastrointestinais preexistentes quando da prescrição da Levotiroxina para tratamento, sendo claro, desde já, a redução dos efeitos do referido fármaco.

4.2.1 Colite ulcerativa

Conforme analisado, a colite ulcerativa é uma das doenças gastrointestinais capazes de alterar significativamente a absorção da levotiroxina, sendo certo, ainda,

que é possível a combinação úlcera colite com linfoma primário de tireoide (TRIANTAFILLIDIS, 2013).

Em um estudo publicado por Camila Virilli, Ilaria Stramazzo, Maria Giulia Santaguida e diversos outros autores (2019), com o título “Colite ulcerativa como uma nova causa de aumento da necessidade de levotiroxina”, foram estudados 8.573 pacientes com hipotireoidismo, dos anos de 2010 a 2017.

No referido estudo, 34 pacientes possuíam Colite Ulcerativa e desses, treze entravam nos critérios de inclusão da pesquisa por (a) hipotireoidismo de Hashimoto e a necessidade do tratamento com levotiroxina; (b) o tratamento, se feito com a forma farmacêutica em tablete e usar a mesma dose e marca por pelo menos 2 anos; (c) TSH entre 0,8 e 2,5 $\mu\text{m/L}$ em duas visitas controles subsequentes; (d) Colite Ulcerativa em uma fase de remissão de pelo menos dois anos.

Observou-se que 12 dos 13 (92%) pacientes necessitaram de um significativo aumento de 27% em comparação a dose média de levotiroxina em pacientes adultos com Colite Ulcerativa. Dessa forma, evidenciou a necessidade de monitoramento do nível sérico de levotiroxina dos pacientes em virtude da má absorção do fármaco em decorrência da inflamação causada pela colite ulcerativa. A provável explicação é que a redução do trânsito intestinal faz um crescimento exacerbado de bactérias no intestino delgado que causa a má absorção de nutrientes e fármacos.

Os pacientes foram tratados com mesalazina para manter a doença em estado de remissão. Para não haver interações farmacológicas com a mesalazina, a mesma foi revestida com um polímero metacrilato, a fim de liberar o princípio ativo em pH igual ou maior que 7 (VIRILI, TRIMBOLI & CENTANNI, 2019).

A colite ulcerativa demonstrou ser uma doença que afeta a absorção da levotiroxina por conta da inflamação gerada no cólon. Dessa forma, aumenta o crescimento de bactérias causando o acúmulo de nutrientes mal digeridos, comprometendo a absorção tanto dos alimentos quanto dos fármacos. Acredita-se que a inflamação gere a diminuição das vilosidades intestinais e alteração do pH do sistema, assim atrapalhando a absorção da levotiroxina. Soma-se a isso o fato da levotiroxina realizar circulação entero-hepática, fazendo com que, quando ela é liberada no intestino, a sua reabsorção fica dificultada.

Assim, entende-se necessária a utilização de doses maiores do fármaco nos casos de doença celíaca coexistente (ZUBARIK, et al, 2015), entendimento este que é ratificado por Gurpreet Singh, Susie Brien & Ellen Taylor, ao aduzirem ser necessário o aumento de doses em pacientes com úlcera colite.

4.1.3 Infecção de *Helicobacter pylori*

Diversos artigos demonstraram que há uma diminuição da supressão do TSH em pacientes com *H. pylori* e gastrite atrófica no corpo do estômago. Na infecção por *H. pylori*, a bactéria produz ureases que neutralizam parte do ácido clorídrico presente no estômago, dessa forma aumenta o pH do meio desenvolvendo uma hipocloridria (LAHNER, et al, 2014).

Os autores acima narrados (LAHNER, et al, 2014) realizaram estudo importante acerca da infecção por *H. Pylori*. O referido estudo teve como base 248 pacientes com bócio multinodular, 53 dos pacientes estudados foram infectados com gastrite relacionada com *H. pylori* e 60 deles, com gastrite atrófica. Ademais, o grupo controle possuiu 135 pacientes com bócio multinodular e sem desordens gástricas. Os indivíduos fizeram testes diários para manter o TSH sérico no nível entre 0,05 e 0,20

mU/L por 30 meses, sendo claro que, caso houvessem alterações nos referidos níveis, seria necessário o ajuste nas doses do fármaco em teste.

Em comparação com o grupo controle, todos os pacientes com infecção por *H. pylori* tiveram que aumentar a dose média em 22% da levotiroxina, enquanto que o grupo com gastrite atrófica teve que aumentar em média de 27% em comparação com o mesmo grupo controle. Já para os pacientes que possuíam as duas comorbidades (*Helicobacter pylori* e gastrite atrófica), as doses foram ainda maiores, ultrapassando 34%.

A infecção de *H. pilory* mostrou dificultar a absorção da levotiroxina devido à alteração do pH estomacal, porém com duas causas distintas. O fármaco teve sua absorção comprometida em decorrência de um pH mais básico, sendo a primeira causa o *H. pilory* fazer com que o corpo infectado diminua sua produção de ácido clorídrico estomacal, a outra causa é devida ao aumento de anticorpos das células estomacais induzida pela infecção por *H. pilory* diminuindo a produção de suco gástrico (LAHNER, et al, 2014).

4.1.4 Doença celíaca

Diversos casos de má absorção da levotiroxina foram observados em pessoas com doença celíaca, por este motivo, sua análise faz-se necessária.

A doença celíaca e o hipotireoidismo de Hashimoto possuem uma correlação, pois ambas são classificadas como síndrome poliendócrina autoimune, além disso, podem ocorrer casos de hipotireoidismo auto-imune (Tireoidite de Hashimoto) de difícil constatação, capazes de levar ao diagnóstico de doença celíaca como a causa da mal absorção da levotiroxina (SILVA & SOUZA, 2005).

Virili (2012) em seu artigo, analisou 35 pacientes com hipotireoidismo e doença celíaca atípica, de acordo com a American Gastroenterological Association. No artigo em comento, foi avaliada a mesma dose de levotiroxina para chegar ao objetivo em 21 pacientes antes e depois da mudança para uma dieta livre de glúten (GFD). Os demais 14 indivíduos não aderiram a troca para a dieta sem glúten.

A partir dos resultados, foi observado que os 14 pacientes que não aderiram à mudança de dieta tiveram um notório hipotireoidismo. Todos os pacientes com doença celíaca demonstraram ter uma concentração sérica maior de hormônio estimulante da tireoide em comparação ao grupo controle sem doenças que afetam a absorção da levotiroxina.

Todos os pacientes após o diagnóstico de doença celíaca foram orientados a adotar uma dieta livre de glúten, porém, apenas 21 indivíduos seguiram a recomendação. Desses pacientes todos mantiveram a dose inicial da medicação e com a adoção da mudança retomaram aos níveis normais de TSH, em cerca de 3 (três) meses.

Os 14 pacientes tiveram um aumento médio em 25 microgramas de levotiroxina para atingir a concentração sérica indicada de TSH, dessa forma representou um aumento de 49% em comparação ao grupo controle que possuía tireoidite de Hashimoto mas sem doenças que afetam a absorção da substância.

Os autores discutem que a diminuição nos níveis séricos de levotiroxina se deu por conta do acúmulo de gliadina, que é um dos componentes do glúten, induzindo uma inflamação mediada pelo sistema imune inato. Dessa forma, a reabsorção da levotiroxina ficou comprometida em virtude da diminuição da circulação entero-hepática.

Outros estudos demonstram, ainda, a maior chance de os pacientes com doença celíaca serem propensos de possuir outras doenças alimentares como a intolerância a lactose, o que, de igual forma, tornaria necessário o aumento das doses (OJETTI, 2005). Assim também compreendem Muhammed e outros autores (2007), esclarecendo ser necessário o aumento das doses nos casos de doença celíaca concomitante.

Assim, a mudança de dieta foi o fator necessário para reverter o hipotireoidismo causado pela baixa absorção de levotiroxina, sendo clara, portanto, a dificuldade de absorção do hormônio levotiroxina nos casos em que o paciente apresenta a doença abordada neste tópico.

4.1.5 Intolerância a lactose

A intolerância a lactose (IL) ou hipolactasia é um distúrbio que se dá pela incapacidade de digerir parcialmente ou totalmente os açúcares presentes no leite, quando o paciente não produz a quantidade necessária da enzima lactase para fazer a digestão da lactose em galactose e glicose. Dessa forma, deve-se ressaltar a importância de verificar se o paciente com hipotireoidismo possui esse distúrbio visto que diversas formas orais de levotiroxina possuem em seus excipientes a lactose para formar o comprimido. Mesmo em doses pequenas de lactose os pacientes possuem dificuldade de absorver a levotiroxina, em virtude da inflamação gerada pelo acúmulo do açúcar não digerido (ASIK, 2014).

As autoras Miriam Cellini, Maria Giulia Santaguida, Ilenia gatto, dentre outras (2014), em seu estudo chamado “avaliação sistemática da intolerância à lactose como causa do aumento da necessidade de tiroxina oral”, analisaram 34 pacientes com hipotireoidismo (tireoidite de Hashimoto) e intolerância à lactose e não aderência à dieta sem lactose.

No referido estudo foram obtidos resultados que coincidem com o objetivo deste trabalho. Conforme se verificou, os pacientes que possuíam tireoidite de Hashimoto, mantinham um TSH de 1,31 $\mu\text{g} / \text{kg}$, já aqueles pacientes que, cumulativamente, apresentavam intolerância à lactose, sequer chegavam ao nível desejável de TSH, ressaltando que apenas 5 de 34 pacientes em tais condições alcançaram o nível ideal, com a mesma dose de levotiroxina (CELLINI, et. al, 2014).

Os demais pacientes analisados (29), tiveram um aumento progressivo nas doses do hormônio, o que elevou os níveis de TSH. No entanto, naqueles pacientes que possuíam intolerância à lactose, apenas uma dose maior de levotiroxina seria capaz de atingir a “homeostase farmacológica da tireoide”. (CELLINI, et. al, 2014, p. 3).

A dieta restritiva a lactose se mostrou eficiente em reduzir o TSH dos pacientes sem a alteração da dosagem de levotiroxina. Contudo, a levotiroxina livre não teve uma alteração significativa em virtude do artigo ser de curta duração (8 semanas). E os demais exames deram praticamente inalterados.

Outro estudo traz um relato de caso de uma senhora de 55 anos com hipotireoidismo primário e um aumento de TSH persistente às terapias. Foi prescrita a dose de 900 microgramas de levotiroxina e o hormônio estimulante da tireoide se manteve alto. Um teste subsequente de tolerância à lactose revelou a intolerância. Depois da confirmação foi administrado levotiroxina de forma intravenosa e observou-

se a normalização dos valores de tiroxina e triiodotironina livres. Dessa forma, foi dada à paciente uma fórmula de levotiroxina de 150 microgramas livre de lactose e uma dieta zero lactose. Após 3 meses os exames deram todos dentro dos valores desejáveis e esperados (MUNÕS-TORRES, et al, 2006).

Quanto à intolerância a lactose, portanto, evidenciou-se a necessidade do ajuste da dieta do paciente para o sucesso da intervenção farmacológica. A intolerância à lactose, assim como a doença celíaca, são doenças que afetam a absorção da substância pela inflamação gerada do sistema gastrointestinal.

Os resultados obtidos consideram que diversas condições como a administração e doenças preexistentes demonstraram alterar significativamente a biodisponibilidade da levotiroxina, conforme amplamente destacado no presente artigo.

Conforme apontam Vinagre e Souza (2011), a levotiroxina normalmente é prescrita para reposição fisiológica nos casos de hipotireoidismo, tendo uma dose recomendável de 1,6 a 1,8 µcg/kg/dia, sendo certo que, a depender do paciente, podem ser indicadas doses maiores ou menores, em razão da dificuldade de absorção que alguns pacientes possuem por diversas condições fisiológicas pessoais, principalmente pela preexistência de doenças gastrointestinais.

As interações medicamentosas acerca da levotiroxina, em sua maioria, ocorrem em razão da baixa absorção decorrente de diversos fatores ambientais, farmacotécnicos e farmacocinéticos. Além disso, o próprio uso de certos medicamentos pode interferir na absorção (VINAGRE & SOUZA, 2011).

Diversos outros fatores podem alterar a taxa e a extensão da absorção da droga oral, sendo dividida em 3 principais grupos: fisiológico, físico-químico e biofarmacêutico. Fator fisiológico pode ser descrito como a anatomia e fisiologia do trato gastrointestinal, tempo do trânsito do TGI, pH e a influência dos transportadores de fármacos. Enquanto que o intestino pequeno é responsável pela maior taxa de absorção da levotiroxina, doenças nessa parte do TGI conseguem afetar a farmacocinética do perfil da droga, com isso o resultado do tratamento fica comprometido (VIRILI, TRIMBOLI, & CENTANNI 2019).

As alterações no pH podem ser diversas como o uso de fármacos inibidores da bomba protônica ou antagonistas do receptor H₂. Mas também, patologias e doenças podem causar esse estado no paciente como a Hipocloridria gástrica por conta do comprimido não conseguir se dissolver da maneira correta ou da molécula não conseguir ficar ionizada. E a colite ulcerativa que é a maior causa de falha no tratamento de hipotireoidismo com levotiroxina que é uma doença de inflamação do intestino (VIRILI, TRIMBOLI, & CENTANNI 2019).

Além disso, alguns distúrbios gastrointestinais generalizados, bem como medicamentos e alimentos interferentes, podem causar a “refratariedade” de um número significativo de pacientes a uma dose esperada de tiroxina.

A análise de cada uma das doenças gastrointestinais é fator indispensável para que se observe a quantidade de utilização da Levotiroxina para tratamento do hipotireoidismo, a fim de que se tenha um resultado mais favorável.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente artigo possuiu, como objetivo, a análise de interações do uso da Levotiroxina no tratamento de doenças provenientes da glândula Tireoide, principalmente o hipotireoidismo, com doenças do sistema gastrointestinal e condição de melhor horário de administração do fármaco.

Conforme se analisou, a Levotiroxina, fármaco utilizado para tratamento da referida doença, pode ter sua absorção mitigada e minimizada em razão de fatos externos, doenças preexistentes e adquiridas.

O Timing de utilização do pró-hormônio é de suma importância, já que pode alterar, substancialmente, seus efeitos. Assim, foi analisado que a ingestão noturna possibilita uma garantia de melhores resultados devido sua maior absorção em comparação com a ingestão diurna.

Já as doenças gastrointestinais, principalmente a Colite ulcerativa, Infecção de *Helicobacter pylori*, Doença celíaca e intolerância a lactose, como bem apontado no referencial teórico, possuem impacto negativo na absorção da Levotiroxina, afetando diretamente no tratamento do hipotireoidismo.

Assim, observado que o timing e a preexistência de doenças gastrointestinais possuem alto poder de alteração na absorção do fármaco devem, portanto, ser analisadas, antes da prescrição da Levotiroxina, as condições preexistentes de cada paciente, bem como informar, de forma clara, os horários onde ingerindo, possa obter melhores resultados. Dessa forma, sendo necessário o paciente administrar o medicamento por via oral com no mínimo 2 horas de jejum antes do horário de ir dormir.

REFERÊNCIAS

ADAMS, Stephen M; BORNEMANN, Paul H. Ulcerative colitis. **American family physician**, v. 87, n. 10, p. 699-705, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23939448/>>. Acesso em: 19 nov. 2020.

ANDRADE, G.R.G., et al. Dietary Selenium Intake and Subclinical Hypothyroidism: A Cross-Sectional Analysis of the ELSA-Brasil Study. **Nutrients**, 2018. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/pmc/6024881>>. Acesso em: 04 set. 2020.

ASIK M, et al. Decrease in TSH levels after lactose restriction in Hashimoto's thyroiditis patients with lactose intolerance. **Endocrine**, v. 46, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24078411/>>. Acesso em: 10 out. 2020.

BACH-HUYNH, et al. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 94, nº 10, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19584184/>>. Acesso em: 07 out. 2020.

BRENTA, Gabriela, et al. Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo. Arquivos **Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, p. 265-291, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000400003>>. Acesso em: 07 set. 2020.

BOLK, N, et al. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. **Arch Intern Med**. 2010. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/776486>>. Acesso em: 01 out. 2020.

CASTRO, Sofia Maria da Silva Pereira. **Uso da Levotiroxina no controle de nódulos tiroideus benignos**. Porto, 2019, 45f. Artigo (Mestrado integrado em

medicina) – Universidade do Porto, Porto, 2019. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/121497/2/344048.pdf>>. Acesso em: 13 out. 2020.

CENTANNI, M; BENVENGA, S, SACHMECHI, I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. **Journal of endocrinological investigation**, v. 40, n. 12, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28695483/>>. Acesso em: 15 out. 2020.

CELLINI M, et al. Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. **J Clin Endocrinol Metab**. 2014, Disponível em: <<https://academic.oup.com/jcem/article/99/8/E1454/2537424>>. Acesso em: 20 out. 2020;

CENTANNI M, et al.. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. **The New England journal of medicine**, v. 354(17), p. 1787–1795, 2006. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16641395/>>. Acesso em: 19 set. 2020.

CHECCHI, Serenella, et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 93(2), p. 465–469, 2008. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18042648/>>. Acesso em: 15 nov. 2020.

CUNHA, Magda Elisa Turini da, et al. Intolerância à Lactose e Alternativas Tecnológicas. UNOPAR Cient., Ciênc. Biol. Saúde, Londrina, v. 10, n. 2, p. 83-88, Out. 2008. Disponível em: <<https://revista.pgsskroton.com/index.php/JHealthSci/article/view/1523>>. Acesso em: 15 nov. 2020.

Colucci, Philippe, et al. A Review of the Pharmacokinetics of Levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism. **European Endocrinology**, v. 9(1), 40, 2010. Disponível em: < <https://sci-hub.se/10.17925/EE.2013.09.01.40>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

DE MARCO, Viviani, et al. Avaliação terapêutica e posológica da levotiroxina sódica em cães com hipotireoidismo primário adquirido. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 32(10), p. 1030-1036, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0100-736X2012001000015>>. Acesso em: 19 out. 2020.

FERRAZ, Franciele Bonet. Panorama Geral Sobre Doenças Inflamatórias Intestinais: Imunidade e Suscetibilidade da Doença de Crohn e Colite Ulcerativa. **J Health Sci**, 18(2), p. 139-43, 2016. Disponível em: <<https://revista.pgsskroton.com/index.php/JHealthSci/article/view/3731>>. Acesso em: 10 nov. 2020.

FREIRE, Ana Cristina, et al. Liberação específica de fármacos para administração no cólon por via oral. I - O cólon como local de liberação de fármacos. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, São Paulo , v. 42, n. 3, p. 319-335, Sept. 2006. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322006000300003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 13 Jun. 2020.

Sgarbi, Jose A. 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**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, v. 57, n. 3, p. 166-183, 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/30287>>. Acesso em: 15/12/2020

GIASSI, Karina. **Ensaio clínico randomizado para comparação da administração matutina versus noturna da levotiroxina no controle de hipotireoidismo em idosos**. Porto Alegre, 2020. 45f. Dissertação (Mestrado em Endocrinologia) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2020. Disponível em: <<file:///C:/Users/Raiane%20Castro/Desktop/administra%C3%A7%C3%A3o%20matutina%20e%20noturna%20de%20levotiroxina.pdf>>. Acesso em: 13 out. 2020.

GREENSPAN, Francis S.; STREWLER, Gordon J. **Endocrinologia: básica & clínica**. 5. ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier 2006, 1115 p.

HADITHI, Muhammed, et al. Coeliac disease in Dutch patients with Hashimoto's thyroiditis and vice versa. **World journal of gastroenterology**, v. 13(11), p. 1715–1722, 2007. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17461476/>>. Acesso em : 15 out. 2020.

JONKLAAS, Jacqueline. Update on the treatment of hypothyroidism. **Current opinion in oncology**, v. 28, n. 1, p. 18-25, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26544166/>>. Acesso em: 13 nov 2020.

JONKLAAS, Jacqueline, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. **Thyroid: official journal of the American Thyroid Association** v. 24, n. 12, p. 1670-751, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25266247/>>. Acesso em: 12 nov. 2020.

KODAIRA, Marcia S; ESCOBAR, Ana Maria de Ulhôa; GRISI, Sandra. Aspectos epidemiológicos do Helicobacter pylori na infância e adolescência. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo , v. 36, n. 3, p. 356-369, June 2002. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102002000300017>. Acesso em: 12 out. 2020.

LADEIRA, Marcelo Sady Plácido; SALVADORI, Daisy Maria Fávero; RODRIGUES, Maria Aparecida Marchesan. Biopatologia do Helicobacter pylori. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, Rio de Janeiro , v. 39, n. 4, p. 335-342, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442003000400011&lang=en>. Acesso em 10 nov. 2020.

LAHNER, Edith, ANNIBALE B, DELLEFAVE G. Systematic review: Helicobacter pylori infection and impaired drug absorption. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 29, p. 379-386, 2009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2008.03906.x>>. Acesso em: 11 ago. 2020.

LAHNER, Edith, et al. Helicobacter pylori infection and drugs malabsorption. **World journal of gastroenterology**, v. 20, n.30, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4130840/>>. Acesso em: 16 set. 2020.

LIU, Shinfay, et al. Doença Celíaca. **Rev. méd. Minas Gerais**, v. 24, p. 38-45, 2014. Disponível em: <<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=718743&indexSearch=ID>>. Acesso em: 10 nov. 2020.

MATTAR, Rejane; MAZO, Daniel Ferraz de Campos. Intolerância à lactose: mudança de paradigmas com a biologia molecular. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 230-236, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000200025&lang=en>. Acesso em: 09 nov. 2020.

MISSELWITZ, Benjamin, et al. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management". **Gut**, v. 68, n. 11, p. 2080-2091, 2019. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6839734/>>. Acesso em: 18 nov. 2020.

MUÑOZ-TORRES, Manuel, VARSAVSKY, Mariela, ALONSO, Guillermo. Lactose intolerance revealed by severe resistance to treatment with levothyroxine. **Thyroid: official journal of the American Thyroid Association**, v. 16 (11), p. 1171–1173, 2006. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17123345/>>. Acesso em: 10 out. 2020.

OJETTI, Verônica, et al. High prevalence of celiac disease in patients with lactose intolerance. **Digestion**, v. 71(2), p. 106–110, 2005.

OLIVEIRA, Adriana Silva. **Transporte de hormônios tireoideanos em hemácias de pacientes com hipertireoidismo ou hipotireoidismo primário**. Brasília, 2009, 104f. Tese (pós-graduação em patologia molecular) – Universidade de Brasília, Brasília, 2009. Disponível em: <https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/3825/1/2009_AdrianaSilvaOliveira.pdf>. Acesso em: 13 out. 2020.

OLIVEIRA, Vanessa; MALDONADO, Rafael Resende. Hipotireoidismo e hipertireoidismo – uma breve revisão sobre as disfunções tireoidianas. **Interciência e Sociedade**, v. 3, n. 2, p. 36-44, 2014. Disponível em: <<http://revista.francomontoro.com.br/intercienciaesociedade/article/view/65/53>>. Acesso em: 20 nov. 2020.

PESSOA, Rita Margarida. Determinação de Iodo e de Metais Pesados em Vegetais Bociogênicos. Covilhã, 2012, 100f. Dissertação (mestrado em bioquímica) – Universidade da beira anterior, Covilhã, 2012. Disponível em: <https://ubibliorum.ubi.pt/bitstream/10400.6/2869/1/Disserta%C3%A7%C3%A3o_Determina%C3%A7%C3%A3o%20de%20Iodo%20e%20de%20Metais%20Pesados%20em%20Vege.pdf>. Acesso em: 12 out. 2020.

PRATESI, Riccardo; GANDOLFI, Lenora. Doença celíaca: a afecção com múltiplas faces. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 81, n. 5, p. 357-358, Oct. 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0021-75572005000600002&script=sci_arttext>. Acesso em: 17 nov. 2020.

RAJPUT, Rajesh, CHATTERJEE, Sumanto, RAJPUT, Meena. Can Levothyroxine Be Taken as Evening Dose? Comparative Evaluation of Morning versus Evening Dose of Levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism. **J Thyroid Res.** 2011. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25595886/>>. Acesso em: 19 out 2020.

RANG, H. P., et al. Rang & Dale. Farmacologia. 8ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier, 2016, p. 994.

REALI, Raphael Machado. Fisiologia da Glândula Tireoide. **Fandom: infomédica Wiki**: 2009. Disponível em: <https://infomedica.fandom.com/pt-br/wiki/Fisiologia_da_Gl%C3%A2ndula_Tire%C3%B3ide>. Acesso em: 10 out. 2020.

SANTAGUIDA, Maria Giulia, et al. Thyroxine softgel capsule in patients with gastric-related T4 malabsorption. **Endocrine**, v. 49 (1), p. 51–57, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25595886/>>. Acesso em: 15 out. 2020.

SILVA, Cintia M. dos Santos; SOUZA, Marcus Vinicius L. de. Hipotireoidismo autoimune refratário a altas doses de levotiroxina e hipocalcemia grave. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 49, n. 4, p. 599-603, Aug. 2005 . Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302005000400020&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 09 out. 2020.

SILVA, Tatiana Sudbrack da Gama e; FURLANETTO, Tania Weber. Diagnóstico de doença celíaca em adultos. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo , v. 56, n. 1, p. 122-126, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302010000100027&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 29 Oct. 2020.

SINGH, Gurpreet, BRIEN, Susie, TAYLOR, Ellen. **A double conundrum**: concurrent presentation of Hashimoto's thyroiditis and ulcerative colitis. **BMJ Case Rep.** 2016. Disponível em: <<https://casereports.bmj.com/content/2016/bcr-2016-215185>>. Acesso em: 20 set 2020.

SZILAGYI, Andrew; ISHAYEK, Norma. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. **Nutrients**, v. 10, n. 12, 1994. 15 Dec. 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6316316/>>. Acesso em: 12 nov. 2020.

TRIANAFILLIDIS, John. Ulcerative colitis associated with extranodal marginal zone B-cell thyroid lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue and Hashimoto thyroiditis: description of a case. **Ann Gastroenterol**, v. 26, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3959520/>>. Acesso em: 16 nov. 2020.

VINAGRE, Ana Lúcia Marinho; SOUZA, Marcus Vinícius Leitão de. Interferências na absorção de levotiroxina e dificuldades no manuseio de pacientes com hipotireoidismo na unidade de terapia intensiva: relato de dois casos e revisão de literatura. **Rev. bras. ter. intensiva**. São Paulo , v. 23, n. 2, p. 242-248, Jun 2011. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2011000200019&lng=en&nrm=iso>. acesso em: 13 Out. 2020

VIRILI, Camilla; et al. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine, **Endocrine Reviews**, Volume 40, 1, Fev. 2019, Pag 118–136, Disponível em: <<https://academic.oup.com/edrv/article/40/1/118/5198605>>. Acesso em: 31 set. 2020.

VIRILI, Camilla, STRAMAZZO, Ilaria, SANTAGUIDA, Maria Giulia, et al. Ulcerative Colitis as a Novel Cause of Increased Need for Levothyroxine. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 10, 2019; Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6476912/>>. Acesso em: 10 out. 2020.

VIRILI, Camilla, et al. **Liquid and softgel levothyroxine use in clinical practice: state of the art**. *Endocrine*, v. 54, p. 03-14, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27473098/>>. Acesso em: 13 nov. 2020.

VIRILI, Camilla, et al. Atypical celiac disease as cause of increased need for thyroxine: a systematic study. **The Journal of clinical endocrinology and metabolismo**, vol. 97, p. 419-422, 2012. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22238404/>>. Acesso em: 10 nov. 2020.

WALFISH, Aeron E. Colite Ulcerativa. **Manual MSD**, jul. 2019. Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-digestivos/doen%C3%A7as-intestinais-inflamat%C3%B3rias-dii/colite-ulcerativa>>. Acesso em: 18 nov. 2020.

WHALEN, Karen; FINKEL, Richard; PANAVELI, Thomas A. **Farmacologia ilustrada** [recurso eletrônico] – 6. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2016.

YU, Xuechen B., et al. Autoantibodies in the Extraintestinal Manifestations of Celiac Disease. **Nutrients**. v. 10, n. 8, 2018, Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6115844/>>. Acesso em 15 nov. 2020.

ZUBARIK, Richard, GANGULY, Eric, NATHAN, Muriel, VECCHIO, James. Celiac disease detection in hypothyroid patients requiring elevated thyroid supplementation: A prospective cohort study. **European journal of internal medicine**, vol. 26, n. 10, 825-9, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26423749/>>. Acesso em: 12 nov. 2020.

