TRAUMA, CIRURGIA E
Medicina Intensiva

EDIÇÃO V

Capítulo 13

DIFICULDADES NO MANUSEIO DO HIPOTIREOIDISMO EM UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA

CAROLINE KUGERATSKI CARNEIRO[1]
LÍVIA DANIEL BIANCHIN MARQUES[1]
JÚLIA ULIANA ROSSI[1]
JÚLIA PELLENZ STEFFEN[1]
JOELMA SOMENSI GOMES[1]
WALKYRIA METZ WEINHARDT BORNE[1]
JÚLIA DE SOUZA DINKOSKI[1]
ANA JÚLIA BIAZUS[1]
LARAH ELLIS GUCKERT[1]
FELIPE KONTARSKI IBRAHIM[2]
DANDARA WOLFF MURARA[1]
ROBERTA CARLA MORTELE[1]
GABRIELA DOS ANJOS[1]
ANA JÚLIA GUINTA[1]
GABRIEL SCHEIBEL ZANIN[1]

[1]Discente - Medicina da Universidade do Contestado, Mafra, Santa Catarina
[2]Discente – Medicina da Estácio de Sá, Angra dos Reis

Palavras-Chave: *Hipotireoidismo; Levotiroxina Sódica; Absorção; Unidade de Terapia Intensiva.*

EDITORA PASTEUR

DOI 10.59290/978-65-6029-221-5.13

INTRODUÇÃO

A glândula tireoide foi descrita pela primeira vez em 1656 pelo anatomista inglês Thomas Wharton. Este, inicialmente, acreditava que sua função era apenas estrutural, auxiliando na conformação do pescoço. Com os avanços no campo da medicina, descobriu-se que a tireoide desempenha um papel essencial na regulação metabólica do organismo, por meio da secreção dos hormônios tireoidianos: tetraiodotironina (tiroxina, T4) e uma quantidade menor de triiodotironina (T3) (GOLDMAN & SCHAFER, 2022).

O hipotireoidismo é caracterizado pela hipoatividade da tireoide, o que resulta na redução da produção de seus hormônios, causando o aumento nos níveis de TSH. A diminuição da produção desses hormônios também pode ocorrer devido à estimulação insuficiente da glândula tireoide, frequentemente causada pela redução do hormônio liberador de tirotropina (TRH) ou pela diminuição da afinidade da glândula ao TSH. Além disso, o hipotireoidismo pode ser provocado por resistência dos órgãos-alvo aos hormônios tireoidianos, condição rara. A causa mais comum dessa disfunção é a tireoidite autoimune crônica, conhecida como tireoidete de Hashimoto (BRENTA *et al.,* 2013).

O paciente crítico em um contexto de unidade de terapia intensiva (UTI) apresenta uma série de quadros clínicos e fatores que impactam o funcionamento do trato gastrointestinal e a eficiência na absorção do fármaco. Condições como insuficiência hepática, inflamação intestinal e distúrbios da motilidade gástrica são comuns em pacientes graves, tornando o tratamento com levotiroxina mais desafiador. A estratégia terapêutica, incluindo ajustes na dose e o momento da administração da levotiroxina, deve ser cuidadosamente planejada, levando em consideração a interação com outros medicamentos e com a alimentação, além das condições específicas de cada paciente crítico (BRENTA *et al.,* 2013).

Por fim, o manejo do hipotireoidismo em pacientes internados em UTI não deve se limitar ao tratamento farmacológico. É imprescindível que se considere as condições específicas do paciente, as interações entre seus medicamentos, sua dieta e as peculiaridades de sua situação clínica. Essa abordagem integrada pode resultar em uma terapia mais eficiente e personalizada, contribuindo para uma recuperação mais rápida e com menos complicações (BRENTA *et al.,* 2013).

Diante disso, este estudo objetiva-se analisar os fatores que influenciam a absorção e a eficácia da levotiroxina sódica em pacientes com hipotireoidismo, com foco especial em internados em unidades de terapia intensiva. Além disso, busca compreender o impacto das doenças gastrointestinais, da alimentação e das interações medicamentosas na biodisponibilidade do fármaco, bem como avaliar as implicações clínicas da reposição hormonal em pacientes críticos.

MÉTODO

Este estudo trata-se de um estudo de revisão integrativa, o qual é o método que permite discorrer sobre um tema a partir de resultados obtidos de outras pesquisas de forma sintetizada, e possui caráter qualitativo, de procedimento bibliográfico. Nesta perspectiva, para estratégia de busca ativa dos estudos selecionados nesse estudo foi configurada uma fórmula de busca com palavras chaves dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) nos idiomas português, inglês e espanhol que, em sequência, seria utilizada nas bases de dados PubMed e Scopus.

A fórmula de busca utilizada foi “levotiroxina sódica" *AND* "absorção" *OR* "Unidade de terapia intensiva" *OR* "guidelines". A partir dos resultados obtidos pela fórmula de busca supracitada foram encontrados 82 artigos no total.

Para inclusão dos artigos foram selecionados aqueles que atendessem aos seguintes critérios: publicações no período de 2015 a 2025; artigos em português, inglês ou espanhol; artigos que respondem à questão de pesquisa.

Finalmente, após uma análise dos títulos e conteúdo dos respectivos estudos, restaram 13 artigos. Os artigos obtidos neste processo foram avaliados de forma criteriosa a fim de responder à pergunta norteadora da pesquisa sobre os fatores que influenciam a absorção e a eficácia da levotiroxina sódica em pacientes com hipotireoidismo, com foco especial em internados em unidades de terapia intensiva.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A levotiroxina sódica e o hipotireoidismo

O hipotireoidismo é caracterizado por uma deficiência na produção de hormônios T3 e T4 pela glândula tireoide, podendo ser classificado como congênito ou adquirido. A forma congênita é causada por defeitos na formação glandular durante a embriogênese, manifestando-se desde o nascimento. Já a forma adquirida ocorre por um distúrbio primário da tireoide, tendo como principal causa a Tireoidite de Hashimoto (TH). Na TH há uma tolerância aos antígenos tireoidianos, acarretando uma destruição progressiva da glândula tireoide através da ação dos linfócitos T e B (BEZERRA *et al.*, 2023; CHAKER *et al.*, 2017).

A partir do diagnóstico do hipotireoidismo confirmado, deve ser realizado o tratamento medicamentoso para restabelecer o funcionamento da tireoide. Para isso, utiliza-se a levotiroxina sódica como fármaco de reposição hormonal. Esse medicamento é um hormônio sintético que faz a função do T4 produzido pela tireoide (BEZERRA *et al.*, 2023; CHAKER *et al.*, 2017).

No organismo, o T4 é convertido em triiodotironina (T3), a forma biologicamente ativa, que regula o metabolismo e o funcionamento de diversos sistemas corporais. Desse modo, a levotiroxina sódica atua como um pró-hormônio, sendo convertida perifericamente em T3. Essa conversão é feita por enzimas chamadas desiodases e ocorre predominantemente no fígado e nos rins. A partir disso, o T3 liga-se a receptores nucleares específicos em tecidos alvo, promovendo a modulação da transcrição de genes que regulam processos metabólicos essenciais, como a síntese de proteínas e a oxidação mitocondrial (BRAVERMAN *et al.*, 2018; CHAKER *et al.*, 2017).

A levotiroxina é absorvida principalmente no intestino delgado, portanto, sua ação pode ser influenciada por fatores como ingestão alimentar, medicamentos (como antiácidos, ferro e cálcio) e condições gastrointestinais. Por esse motivo, é recomendada sua administração em jejum (GARBER *et al.*, 2012).

Efeito das doenças gastrointestinais na absorção da levotiroxina sódica

As doenças gastrointestinais, como doença celíaca, intolerância à lactose, infecção por *Helicobacter pylori* e colite ulcerativa, possuem um impacto significativo na absorção da levotiroxina (LT4), pois reduzem a área de absorção do fármaco, por conta da alteração do pH gástrico e inflamação na mucosa intestinal dos pacientes, assim sendo necessárias doses maiores de LT4 para atingir os níveis ideais de TSH. A dosagem de anticorpos para doença celíaca, se mostrou útil, como rastreamento em pacientes que necessitam de doses diárias de LT4

≥2 µg/kg/dia, ainda relatando casos onde os pacientes necessitavam de doses superiores a 6 µg/kg/dia, em pacientes com doença celíaca não tratada (VINAGRE & SOUZA, 2011; JESUS & SIRTOLI, 2023).

A absorção do T4 ocorre principalmente no jejuno e na parte superior do íleo, e em pacientes com condições críticas, algumas patologias como insuficiência pancreática, síndrome do intestino curto e doença intestinal inflamatória podem estar presentes, assim dificultando a absorção do fármaco (VINAGRE & SOUZA, 2011).

Além disso, a forma de apresentação da medicação LT4, que pode ser em tabletes, cápsulas de gel mole ou solução oral, e o momento da administração, podem influenciar a eficácia do tratamento, assim é sugerido espaçar sua administração de alimentos e outros medicamentos, podendo melhorar a absorção da LT4, beneficiando o paciente (SKELIN *et al*., 2017).

Efeitos da alimentação na absorção da levotiroxina sódica

A alimentação desempenha um papel crucial na eficácia do tratamento com levotiroxina (LT4), devido à sua influência direta na absorção do medicamento. O estudo de SKELIN *et al.* (2017), aponta que certos alimentos e medicamentos têm um impacto significativo na absorção da LT4, como exemplo a soja e o café, que são conhecidos por reduzir a absorção, enquanto a vitamina C pode aumentá-la, já as fibras apresentam um efeito ainda não completamente compreendido.

De modo a lidar com os sintomas do hipotireoidismo, como o aumento de peso e obstipação, os pacientes frequentemente introduzem alimentos enriquecidos em fibras na dieta ou administram suplementos dietéticos com fibras. No entanto, estes comportamentos podem influenciar reduzindo significativamente a biodisponibilidade da LT4, pois a fibra liga-se à levotiroxina e reduz a biodisponibilidade da mesma. Esse efeito ocorre porque a administração concomitante com alimentos interfere na absorção intestinal do medicamento, especialmente no jejuno e íleo superior, onde a maior parte da absorção ocorre (TOMÁS, 2023).

Em pacientes críticos, a situação é ainda mais desafiadora devido à administração contínua de nutrição enteral, frequentemente necessária nesse contexto. A interrupção constante da dieta enteral para a administração da LT4 pode não ser viável, agravando o impacto da alimentação na absorção do medicamento. Além disso, outras condições clínicas desses pacientes, como edema intestinal e hipoalbuminemia, podem potencializar as dificuldades de absorção da LT4, tornando a terapia menos eficaz (VINAGRE & SOUZA, 2011; JONKLAAS *et al.,* 2014).

Diante desses fatores, estratégias específicas são necessárias para otimizar a eficácia do tratamento com LT4. Recomenda-se que a levotiroxina deve ser administrada com o estômago vazio para maximizar sua absorção. Em casos de nutrição enteral contínua, a suspensão temporária da alimentação pode ser considerada, desde que seja avaliado o impacto dessa prática na condição clínica geral do paciente. Além disso, o monitoramento regular dos níveis de TSH e T4 livre é indispensável para ajustar a dosagem da LT4 e assegurar o controle adequado do hipotireoidismo (BRENTA *et al.,* 2013; JONKLAAS *et al.,* 2014).

Portanto, o manejo da terapia com LT4 deve levar em conta a influência da alimentação. É imperativo considerar o *timing* da administração da LT4 em relação às refeições e avaliar a necessidade de ajustes na terapia para assegurar o controle adequado do hipotireoidismo. Ade-

mais, a individualização do tratamento, associada ao monitoramento rigoroso, é essencial para superar as barreiras impostas pela alimentação na absorção do medicamento.

Efeitos das medicações nos níveis dos hormônios tireoidianos

Inúmeras medicações podem impactar a administração de levotiroxina (LT4) em pacientes com hipotireoidismo, afetando os níveis hormonais e a eficiência do tratamento. Em pacientes do sexo feminino pós-menopausas que utilizam LT4 a introdução da terapia estrogênica tem sido associada ao aumento de TBG (globulina ligadora de tiroxina), TT4 (T4 total) e TSH, enquanto os níveis de FT4 (T4 livre) podem reduzir. Tal efeito é atribuído ao aumento transitório de TBG, que diminui a concentração de FT4 na corrente sanguínea, e, por consequência, resulta em uma interferência na entrada l do hormônio tireoidiano na unidade celular. Porém, estudos indicam que a administração transdérmica do estrogênio tem um efeito pequeno sobre as proteínas ligadoras, consequentemente não causa variações significativas nos níveis de TT4 e FT4 (CARON *et al.,* 2022).

Além disso, medicamentos podem influenciar na absorção intestinal de LT4, implicando no comprometimento da biodisponibilidade da levotiroxina. Entre as medicações mais comuns estão antiácidos, suplementos dietéticos (especialmente cálcio e ferro), alimentos ricos em fibras, e inibidores da bomba de prótons. Estes fármacos, além de reduzirem a absorção de LT4 no trato gastrointestinal, podem também elevar seus níveis de depuração. O recomendado é que os pacientes tomem o LT4 pelo menos 3 horas após ingerir essas substâncias para reduzir ao máximo suas interações (VINAGRE & SOUZA, 2011).

Adicionalmente, o emprego de inibidores de tirosina quinase, como imatinibe e sorafenibe, tem revelado impacto nos níveis hormonais tireoidianos. O imatinibe pode levar a um aumento nos níveis de TSH, enquanto o sorafenibe leva à diminuição dos níveis de FT4 e FT3, possivelmente devido ao aumento da atividade da desiodase tipo 3 (DIO3), que promove a conversão de T4 para a forma inativa rT3. Esse fato pode complicar o manejo do hipotireoidismo, exigindo ajustes nas doses de LT4 (CARON *et al.,* 2022).

Outras medições, como moduladores seletivos do receptor de estrogênio (tamoxifeno) e drogas de abuso como a heroína e metadona, também têm sido associados à elevação dos níveis de TBG, o que, potencialmente, pode levar a uma necessidade de ajustes na dose de LT4. Em contrapartida, medicamentos como glicocorticoides, niacina e andrógenos reduzem os níveis de TBG, podendo diminuir a necessidade de levotiroxina. Glicocorticoides, por exemplo, inibem a liberação pulsátil de TRH e diminuem os níveis de TSH, o que pode reduzir os níveis de T3 e T4 circulantes, além de aumentar os níveis de rT3. Este efeito ocorre principalmente com a administração aguda e em doses farmacológicas desses fármacos (CARON *et al.,* 2022; VINAGRE & SOUZA, 2011).

Alterações do eixo tireoidiano em pacientes internados

Os pacientes internados em unidades de terapia intensiva frequentemente, tem seu eixo hipotálamo-hipofisário modificado. Os hormônios hipofisários são liberados de forma reduzida principalmente pelos mecanismos de ausência de elementos do metabolismo do hipotalamo, ou pela piora desse eixo pelo uso de drogas, como a dopamina e os glicocorticoides. A síndrome do eutireoideano doente é denominada dessa forma, pela redução da liberação pulsátil do hormônio liberador da tireotropina (TRH), que é revelado com os baixos níveis de

T3 e T4 e o aumento dos níveis de triiodotironina reversa (rT3) (VINAGRE & SOUZA, 2011).

De acordo com o quadro clínico do paciente, essas alterações se tornam sucessivamente mais graves e podem ser divididas em três estágios. No primeiro estágio ocorre a redução de até metade do T3 circulante e um aumento pequeno do rT3. No segundo estágio ocorre uma redução moderada da depuração do T4, mesmo que persista a secreção pulsátil do TSH, levando a um pequeno aumento de T4L. Assim como, maiores reduções dos níveis séricos de T3 e aumento do rT3. Já no terceiro e último estágio, a secreção pulsátil do TSH extingue-se e os níveis de T3 e T4 se elevam moderadamente. Essa última fase prediz uma alta mortalidade nos pacientes gravemente enfermos (VINAGRE & SOUZA, 2011).

O hipotireoidismo primário, compensado com reposição de LT4 em pacientes hospitalizados por doenças agudas de outras causas, também sofrem alterações em T3, T4 e TSH. No terceiro dia de internação, os níveis de T3 e T4 diminuem e se elevam níveis de rT3. Já o TSH diminui inicialmente e volta a aumentar no sétimo dia antes da sua normalização. A recuperação do doente crítico é antecedida pelo aumento dos níveis de TSH circulantes (VINAGRE & SOUZA, 2011).

Manejo da reposição em pacientes críticos

O manejo de condições críticas relacionadas à disfunção tireoidiana envolve reposição rápida de hormônios tireoidianos, tratamento de fatores desencadeantes e suporte avançado em unidades de terapia intensiva. A terapia hormonal consiste principalmente na administração de L-T4, com doses iniciais elevadas (300-500 mcg/dia IV ou 500-1000 mcg/dia por via oral), seguidas por doses de manutenção. Em alguns casos, a triiodotironina pode ser incluída ao esquema terapêutico em doses iniciais de 10-20 mcg EV, ajustadas a cada 4-6 horas. Após estabilização clínica, a manutenção da terapia pode ser feita por via oral (BRENTA *et al*., 2013).

De acordo com RAO *et al.* (2022) estudos indicam que, embora a redução dos hormônios tireoidianos possa representar uma adaptação a condições críticas, como o jejum, pode se afirmar que níveis baixos desses hormônios estão associados a maior mortalidade. Ensaios que investigaram a reposição hormonal com T3, LT4, TRH e outros agentes, verificaram que, apesar de alguns benefícios observados, como melhora da função cardíaca e diminuição do uso de vasopressores, não resultou em impacto positivo significativo ao se tratar de mortalidade. Uma possível explicação para a falha das terapias com LT4 e T3 é que altas doses podem suprimir ainda mais o TSH e agravar disfunções do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, sugerindo que alternativas, como o TRH (hormônio liberador de tireotropina), possam ser mais eficazes para restaurar a função tireoidiana.

Em um estudo apresentado por RAO *et al.* (2022) foram considerados três grupos de pacientes. O primeiro grupo são pacientes com revascularização do miocárdio e fração de ejeção <30%, sendo uma amostra de 80 pessoas, as quais foram tratadas com T3 (125 µg/dia via oral por 7 dias, antes e após a cirurgia) e não constatou-se diferença nos desfechos entre o grupo tratado e o controle. O segundo, pacientes com insuficiência renal aguda em uma amostra de 59 indivíduos, os quais receberam infusão de levotiroxina (LT4, 150 µg/20 mL a cada 12 horas por 48 horas) e no caso, observou-se maior mortalidade no grupo que recebeu LT4 (43%) em comparação ao grupo controle (13%). Já para o grupo em UTI com baixos níveis de T4, amostra de 23 pacientes, foram tratados com LT4 intravenosa (1,5 µg/kg/dia por

2 semanas). Neste caso, houve maior mortalidade no grupo tratado com LT4, mas sem diferença estatisticamente significativa.

Desse modo é possível extrair que para RAO *et al*. (2022), a reposição hormonal de LT4 ou T3 em pacientes em estado crítico não demonstrou benefícios significativos na redução da mortalidade, inclusive, em alguns dos casos, sendo associado a maior mortalidade.

CONCLUSÃO

A terapia do hipotireoidismo, seja em pacientes ambulatoriais ou críticos, requer uma abordagem personalizada devido aos obstáculos na absorção e metabolismo da levotiroxina (LT4). Condições como a doença celíaca e a colite ulcerativa diminuem a absorção do medicamento, exigindo modificações na dose e estratégias específicas, como o intervalo entre as administrações em relação a alimentos e outros medicamentos. Ademais, interações com antiácidos, suplementos de ferro e cálcio destacam a importância de monitoramento e modificações precisas para o controle da enfermidade.

Em pacientes em estado crítico, as mudanças no eixo tireoidiano e as consequências de enfermidades sérias tornam a gestão ainda mais complicada. Pesquisas indicam que a reposição de LT4 ou T3 não diminui a taxa de mortalidade e pode, em certas situações, piorar os resultados. Isso ressalta a relevância de analisar minuciosamente cada situação antes de começar a terapia de reposição hormonal e considerar opções alternativas, como a utilização de TRH. A personalização do tratamento é crucial para aprimorar o tratamento e reduzir riscos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEZERRA, T.S.M. *et al.* Hipotireoidismo: Uma breve revisão de literatura. Revista de Pesquisas Básicas e Clínicas, v. 1, n. 1, 2023. https://doi.org/10.55811/rpbc/1526.

BRAVERMAN, L.E. *et al.* Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 11th Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2018.

BRENTA, G. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, v. 57, n. 4, p. 265, 2013. https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000400003.

CARON, P. *et al.* Factors influencing the levothyroxine dose in the hormone replacement therapy of primary hypothyroidism in adults. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders, v. 23, n. 3, p. 463, 2022. doi:10.1007/s11154-021-09691-9.

CHAKER, L. *et al.* Hypothyroidism. The Lancet, v. 390, Issue 10101, p. 1550, 2017.

GARBER, J.R. *et al.* Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocrine Practice, v. 18, n. 6, p. 988, 2012. doi:10.4158/EP12280.GL.

GOLDMAN, L. & SCHAFER, A.I. Goldman-Cecil Medicina. 26. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2022.

JESUS, W.M.R. & SIRTOLI, G.M. Efeitos mitigadores da absorção da levotiroxina: timing e doenças do sistema gastrointestinal, 2023.

JONKLAAS, J. *et al.* Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association, v. 24, n. 12, p. 1670, 2014. doi:10.1089/thy.2014.00282014

RAO, M-J. *et al.* Associação de hormônios tireoidianos e hormônios estimulantes da tireoide com mortalidade em adultos internados em unidade de terapia intensiva: uma revisão sistemática e meta-análise. Revista da Associação Médica Chinesa, v. 85, n. 4, p. 443, 2022.

SKELIN, M. *et al.* Fatores que afetam a absorção gastrointestinal de levotiroxina: uma revisão. Clinical Therapeutics, Minnesota, v. 39, n. 2, p. 378, 2017. doi:10.1016/j.clinthera.2017.01.005.

TOMÁS, B.C. A Importância da Alimentação na Tiroidite de Hashimoto. Repositório Lisboa. Trabalho Final de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentado à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia, 2023.

VINAGRE, A.L.M. & SOUZA, M.V.L. 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. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, v. 23, n. 2, p. 242. 2011. https://doi.org/10.1590/S0103-507X2011000200019.