



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# Comparação da combinação T4/T3 com a T4 em monoterapia no tratamento do hipotiroidismo

**Margarida de Sousa Carvalho**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Lemos

**Covilhã, Maio de 2012**

*“Knowing is not enough,  
We must apply.  
Willing is not enough,  
We must do.”  
Goethe*

## Dedicatória

*Dedico a presente dissertação às pessoas especiais que apoiaram a minha longa e por vezes árdua caminhada até aqui, tornando possível alcançar esta meta.*

*Em particular, à minha mãe, por todas as vezes em que um conselho seu mudou o rumo da minha vida.*

*Ao sonho, que agora se torna realidade.*

## Agradecimentos

Foi um caminho trabalhoso aquele que me trouxe até aqui. No entanto, perante a proximidade da realização deste objectivo, as dificuldades tornam-se relativas e a determinação mais acentuada. E nada há de mais gratificante que a conquista dos nossos sonhos!

Ao meu orientador, Professor Manuel Lemos, por todo o apoio e empenho na elaboração deste trabalho e pela disponibilidade, transmissão de conhecimentos e rigor que me impôs.

À Faculdade de Ciências da Saúde, casa que me tornou na médica que serei amanhã. Em particular ao Professor Miguel Castelo Branco, pelo exemplo que constituiu para a minha formação profissional e humana.

À minha família, pelo apoio incondicional, suporte emocional e por serem sempre os meus pilares.

Em especial à minha mãe, por ter tornado este sonho possível, pela educação, amor, longas horas de trabalho nesta Dissertação, paciência e apoio em todos os momentos. E, sobretudo, pelo exemplo que é para mim.

Aos meus amigos, por acreditarem em mim, por me ajudarem a ultrapassar as dificuldades, por tornarem a minha vida tão mais feliz e pelos momentos maravilhosos e para sempre inesquecíveis que partilhámos.

Às pessoas que me deram força para seguir em frente e a todas aquelas que, de alguma forma, contribuíram para esta concretização.

## Resumo

**Introdução:** O hipotireoidismo é uma patologia frequente, que afecta cerca de 5% da população com idade superior a 60 anos. A glândula tiróide normal segrega a totalidade da tiroxina e apenas 20% da triiodotironina. Os restantes 80% da triiodotironina são obtidos por desiodação da tiroxina nos tecidos extra-tiroideus. Nem todos os tecidos que necessitam de hormonas tiroideias são igualmente capazes de converter tiroxina em triiodotironina, a forma activa da hormona, apresentando taxas de conversão diferentes entre si. Contudo, a maioria dos pacientes com hipotireoidismo é tratada apenas com levotiroxina. Apesar de este tratamento ser eficaz na maioria dos indivíduos, cerca de 10% não se sente inteiramente bem. Este facto está de acordo com o comprometimento da função cognitiva, piores desempenhos a nível de aprendizagem, memória, atenção, velocidade motora e cognitiva em indivíduos tratados com tiroxina em monoterapia, comparativamente a uma população de referência. A terapia de substituição apenas levotiroxina não reproduz com precisão as taxas de produção tiroideia nem as concentrações séricas de triiodotironina e tiroxina de indivíduos saudáveis. Tendo em conta todos estes aspectos, tem sido sugerida a utilização da combinação tiroxina/triiodotironina no tratamento desta patologia.

**Metodologia:** A presente dissertação propõe-se a comparar a combinação tiroxina/triiodotironina com a tiroxina em monoterapia no tratamento do hipotireoidismo, através da revisão e análise da literatura científica mais relevante, publicada até à data, com recurso ao motor de busca da *PubMed* e a diversas publicações de organizações reconhecidas na área da Endocrinologia.

**Resultados:** Foram identificados no total treze artigos originais e três meta-análises. Os resultados e os parâmetros analisados divergiram, mas a maior parte dos estudos publicados não demonstrou um efeito benéfico da combinação tiroxina/triiodotironina relativamente à monoterapia com tiroxina na maioria dos indivíduos com esta patologia. Apenas dois estudos encontraram um benefício significativo da terapia combinada, mas foi posteriormente sugerido que este estaria associado com a causa do hipotireoidismo ou com o efeito placebo.

**Discussão e Conclusões:** Com base nos resultados obtidos, a monoterapia com tiroxina deve continuar a ser o tratamento padrão do hipotireoidismo. Porém, não é excluída a possibilidade de que alguns indivíduos possam beneficiar da combinação tiroxina/triiodotironina, nomeadamente os portadores de alguns polimorfismos genéticos. É ainda de salientar que a maioria dos pacientes estudados preferiu a combinação tiroxina/triiodotironina. Os estudos apresentaram inúmeras limitações, que contribuíram para a variabilidade e alteração dos resultados. São necessárias futuras pesquisas, mais robustas e que minimizem os factores de enviesamento, para clarificar esta importante questão.

## Palavras-chave

Tiróide, hipotiroidismo, tiroxina, triiodotironina, terapia combinada.

## Abstract

**Introduction:** Hypothyroidism is a common condition, which affects about 5% of the population aged over 60 years. Normal thyroid gland secretes all the thyroxine and only 20% of the triiodothyronine. The remaining 80% of triiodothyronine is obtained by thyroxine deiodation in extra-thyroidal tissues. Not all tissues in need of thyroid hormones are equally able to convert thyroxine in triiodothyronine, the active form of the hormone, with different rates of conversion between them. However, most patients with hypothyroidism are treated only with levothyroxine. Although this treatment is effective in most individuals, about 10% do not feel totally well. This is in agreement with impaired cognitive function, worse results in learning memory tests, attention, cognitive and motor speed in patients treated with thyroxine monotherapy, compared with a reference population. Replacement therapy only with thyroxine does not reproduce physiological thyroid production rates nor serum concentrations of triiodothyronine and thyroxine of healthy individuals. Considering all these facts, the use of combined thyroxine/triiodothyronine treatment has been suggested in this pathology.

**Methodology:** This study proposes to compare combined thyroxine/triiodothyronine treatment with thyroxine monotherapy in hypothyroidism, by reviewing and analysing the most relevant scientific literature published to date, using the PubMed search engine and publications of recognized Endocrinology organizations.

**Results:** Thirteen original articles and three meta-analysis were identified. The results and analysed parameters differ, but most published studies did not demonstrate a beneficial effect of combined thyroxine/triiodothyronine treatment over thyroxine monotherapy in most individuals with this condition. Only two studies found a significant benefit of combined therapy, but it was later suggested that this could be related to the cause of hypothyroidism or the placebo effect.

**Discussion and Conclusions:** Based on the obtained results, monotherapy with thyroxine should remain the standard treatment of hypothyroidism. However, the possibility that some individuals could benefit from combined thyroxine/triiodothyronine treatment, namely those with certain genetic polymorphisms, is not excluded. It should also be noted that most studied patients have preferred the combined thyroxine/triiodothyronine treatment. Studies have had several limitations, which contribute to the variability and changes in results. Further studies, more robust and which minimize the biasing factors, are needed to clarify this important issue.

## Keywords

Thyroid, hypothyroidism, thyroxine, triiodothyronine, combined therapy.

# Índice

	Pág.
Dedicatória.....	iii
Agradecimentos.....	iv
Resumo.....	v
Abstract.....	vii
Índice.....	ix
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Tabelas.....	xii
Lista de Abreviaturas.....	xiii
1 - Introdução.....	1
2 - Materiais e métodos.....	5
2.1 - Pesquisa bibliográfica.....	5
2.2 - Análise estatística.....	5
3 - Resultados.....	7
3.1 - Estudos originais.....	7
3.1.1 - Bunevicius <i>et al.</i> , 1999.....	7
3.1.2 - Bunevicius <i>et al.</i> , 2002.....	8
3.1.3 - Levitt <i>et al.</i> , 2002.....	8
3.1.4 - Walsh <i>et al.</i> , 2003.....	8
3.1.5 - Sawka <i>et al.</i> , 2003.....	9
3.1.6 - Clyde <i>et al.</i> , 2003.....	10
3.1.7 - Siegmund <i>et al.</i> , 2004.....	10
3.1.8 - Saravanan <i>et al.</i> , 2005.....	11
3.1.9 - Escobar-Morreale <i>et al.</i> , 2005.....	12
3.1.10 - Appelhof <i>et al.</i> , 2005.....	13
3.1.11 - Rodriguez <i>et al.</i> , 2005.....	13
3.1.12 - Nygaard <i>et al.</i> , 2009.....	14
3.1.13 - Fadeyev <i>et al.</i> , 2010.....	15
3.2 - Estudos de meta-análise.....	19
3.2.1 - Grozinsky-Glasberg <i>et al.</i> , 2006.....	19
3.2.2 - Joffe <i>et al.</i> , 2007.....	20
3.2.3 - Ma <i>et al.</i> , 2009.....	20
3.3 - Análise estatística por parâmetros.....	21
3.3.1 - Depressão.....	21
3.3.2 - Qualidade de vida.....	23
3.3.3 - Dor corporal.....	24
3.3.4 - Fadiga.....	25

---

4 - Discussão e conclusões.....	27
4.1 - Discrepância de resultados.....	27
4.1.1 - Preferência terapêutica pela combinação T3/T4.....	28
4.1.2 - Relação entre o hipotiroidismo e o bem-estar psicológico.....	28
4.1.3 - Preparações de T3 e T4 usadas.....	29
4.1.4 - TSH como indicador de eutiroidismo.....	29
4.1.5 - Outras causas de variabilidade e limitações dos estudos.....	30
4.2 - Bases genéticas.....	30
4.2.1 - DIO1.....	31
4.2.2 - DIO2.....	32
4.2.3 - DIO3.....	34
4.2.4 - Receptor da TSH (TSHR) .....	34
4.2.5 - Transportador OATP1C1.....	34
4.3 - Recomendações e <i>guidelines</i> .....	34
4.4 - Perspectivas futuras.....	35
Referências bibliográficas.....	36

## Lista de Figuras

	Pág.
Figura 1 - Representação da estrutura química da tiroxina (T4).....	1
Figura 2 - Representação da estrutura química da triiodotironina (T3).....	1
Figura 3 - Esquema representativo do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide.....	2
Figura 4 - Esquema representativo de factores explicativos da privação cerebral de T3 em indivíduos com hipotiroidismo tratados com T4.....	3
Figura 5 - Esquema representativo do efeito da monoterapia e da terapia combinada T4/T3 na depressão.....	22
Figura 6 - Esquema representativo do efeito da monoterapia e da terapia combinada T4/T3 na qualidade de vida.....	24
Figura 7 - Esquema representativo do efeito da monoterapia e da terapia combinada T4/T3 na dor corporal.....	25
Figura 8 - Esquema representativo do efeito da monoterapia e da terapia combinada T4/T3 na fadiga.....	26
Figura 9 - Esquema representativo dos polimorfismos genéticos de DIO1 que podem modificar a sua actividade.....	31
Figura 10 - Esquema representativo dos polimorfismos genéticos de DIO2 que podem modificar a sua actividade.....	32

## Lista de Tabelas

	Pág.
Tabela 1 - Actividade biológica, semi-vida plasmática e intervalos de normalidade dos níveis séricos (total e livre) de T4 e T3.....	2
Tabela 2 - Resumo das principais características dos estudos publicados.....	16
Tabela 3 - Resultados bioquímicos e parâmetros clínicos observados no grupo da terapia combinada T4/T3 em relação à monoterapia com T4.....	17
Tabela 4 - Preferência terapêutica, resultados de questionários e testes observados no grupo da terapia combinada T4/T3 em relação à monoterapia com T4.....	18
Tabela 5 - Análise estatística do parâmetro depressão.....	22
Tabela 6 - Análise estatística do parâmetro qualidade de vida.....	23
Tabela 7 - Análise estatística do parâmetro dor corporal.....	25
Tabela 8 - Análise estatística do parâmetro fadiga.....	26

## Lista de Abreviaturas

ACT	<i>Auditory Consonant Trigram</i>
Anti-TPO	Anti-tiroperoxidase
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i> (Inventário de Depressão de Beck)
Bf-S	<i>Global Mood Score</i> (Pontuação Global de Humor)
BSRT	<i>Bushke Selective Reminding Test</i> (Teste de Memorização Selectiva de Bushke)
CGI-I	<i>Clinical Global Impression of Improvement</i> (Impressão Clínica Global de Melhoria)
CT	Colesterol Total
DIO	Desiodinase
DMS	Diferença Média Standardizada
DP	Desvio Padrão
E.A.	Efeitos Adversos
EP	Erro Padrão
EWL 60	<i>German Version of POMS</i> (Versão Alemã do POMS)
FA	Fosfatase Alcalina
FAW	<i>Physical Well-being Scale</i> (Escala de Bem-estar Físico)
FC	Frequência Cardíaca
GHQ	<i>General Health Questionnaire</i> (Questionário Geral de Saúde)
GPB	<i>Grooved Peg Board</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> (Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar)
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de Alta Densidade)
HRQL	<i>Health-Related Quality of Life</i> (Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde)
IC	Intervalo de Confiança
IDS	<i>Inventory of Depressive Symptomatology Scale</i> (Inventário de Escala de Sintomatologia Depressiva)
IGF-I	<i>Insulin-like Growth Factor-I</i> (Factor de Crescimento Semelhante à Insulina-I)
ITT	<i>Intention To Treat</i> (Intenção de Tratar)
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> (Lipoproteína de Baixa Densidade)
LT3	Liotironina
LT4	Levotiroxina
MCT	<i>Memory Comparison Task</i> (Tarefa de Comparação de Memória)

---

MCT8	<i>Monocarboxylate Transporter 8</i> (Transportador de Monocarboxilato 8)
MFI-20	<i>Multidimensional Fatigue Inventory- 20</i> (Inventário Multidimensional de Fadiga-20)
MOS	<i>Medical Outcomes Study</i> (Estudo de Resultados Médicos)
MT	Monoterapia
NHP	<i>Nottingham Health Profile</i> (Perfil de Saúde de Nottingham)
NR	Não Relatado
NS	Não Significativo
OATP1C1	<i>Organic Anion Transporting Polypeptide 1C1</i> (Polipéptido Transportador de
PASAT	<i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>
PFS	<i>Piper Fatigue Scale</i> (Escala de Fadiga de Piper)
POMS	<i>Profile of Mood States Scale</i> (Escala de perfil de estados de humor)
rT3	<i>Reverse Triiodothyronine</i> (Triiodotironina reversa)
Sig.	Significativo
SCL-90	<i>Symptom Check-List-90</i> (Lista de Sintomas-90)
SF 36	<i>Short Form Questionnaire</i> (Questionário de Forma Curta)
SHBG	<i>Sex Hormone Binding Globulin</i> (Globulina de Ligação às Hormonas Sexuais)
SHSS	<i>Severity of Hypothyroid Symptoms Scale</i> (Escala de Gravidade de Sintomas de Hipotireoidismo)
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (Polimorfismo de um único Nucleótido)
SP	Sem Preferência
STAI	<i>Spielberger State-Trait-Anxiety Inventory</i> (Inventário de Estado-Traço-
TA	Tensão Arterial
TAD	Tensão Arterial Diastólica
TAS	Tensão Arterial Sistólica
TC	Terapia Combinada
Tg.	Triglicérides
T2	Diiodotironina
T3	Triiodotironina
T3L	Triiodotironina Livre
T3T	Triiodotironina Total
T4	Tiroxina
T4L	Tiroxina Livre
T4T	Tiroxina Total
TRH	<i>Thyrotropin Releasing Hormone</i> (Hormona Libertadora da Tirotropina)
TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i> (Hormona Estimuladora da Tiróide)

TSHR	<i>Thyroid Stimulating Hormone Receptor</i> (Receptor da Hormona Estimuladora da Tiróide)
TSQ	<i>Thyroid Symptom Questionnaire</i> (Questionário de Sintomas da Tiróide)
TWF	<i>Thurston Word Fluency</i> (Fluência de Palavras de Thurston)
VAS	<i>Visual Analogue Scales</i> (Escala Analógica Visual)
WMS-III	<i>Wechsler Memory Scale III</i> (Escala de Memória de Wechsler III)

# 1 - Introdução

O hipotiroidismo é uma patologia frequente, que afecta cerca de 5% da população com idade superior a 60 anos.<sup>1,2</sup>

A glândula tiróide normal segrega tiroxina (T4) (Fig. 1) e triiodotironina (T3) (Fig. 2). A produção diária de T4 é de sensivelmente 100 µg, sendo produzida na sua totalidade pela tiróide. A produção diária de T3 é de 30 µg, 20% dos quais (6 µg) são produzidos pela tiróide e 80% (24 µg) por desiodação da T4 nos tecidos extra-tiroideus (Fig. 3).<sup>3</sup> A T4 tem um tempo de semi-vida de 6 dias, enquanto a T3 tem uma semi-vida de 1 dia (Tabela 1), atingindo níveis máximos em 2 a 4 horas após a administração oral.

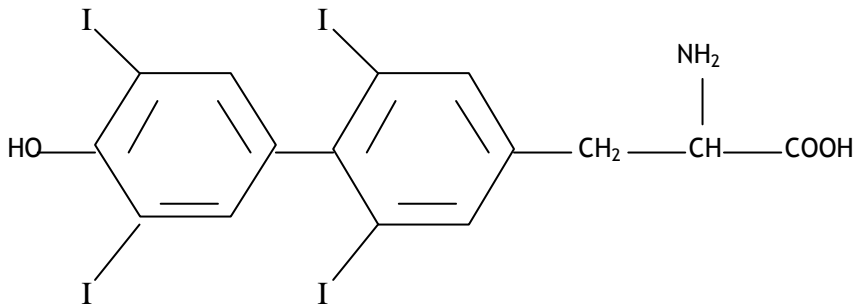


Figura 1: Representação da estrutura química da tiroxina (T4).

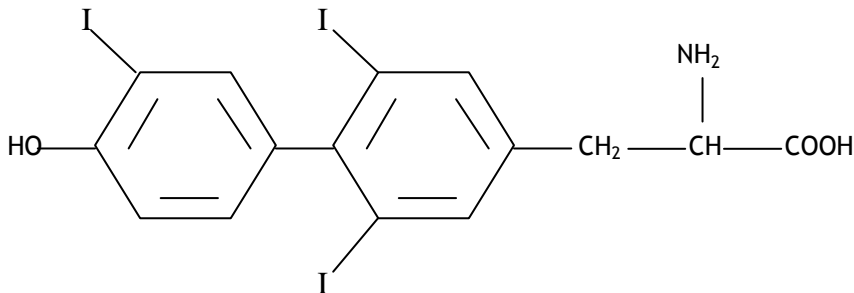


Figura 2: Representação da estrutura química da triiodotironina (T3).

Nem todos os tecidos que necessitam de hormonas tiroideias são igualmente capazes de converter T4 em T3, a forma activa da hormona, existindo diferentes taxas de conversão de tecido para tecido.<sup>4</sup>

Tabela 1: Actividade biológica, semi-vida plasmática e intervalos de normalidade dos níveis séricos (total e livre) de T4 e T3.

Característica	T4	T3
Actividade biológica	100	300-800
Semi-vida plasmática	6 dias	1 dia
Nível sérico total	5,6-13,7 ug/dL	60-181 ng/dL
Nível sérico livre	0,8-2,7 ng/dL	230-420 pg/dL

A maioria dos pacientes com hipotiroidismo é tratada apenas com LT4 (levotiroxina). Apesar de este tratamento ser eficaz na maioria dos indivíduos, cerca de 10% dos pacientes tratados com LT4 não se sente inteiramente bem,<sup>5</sup> o que é consistente com o comprometimento da função cognitiva, piores desempenhos a nível de aprendizagem, memória, atenção e velocidade motora e cognitiva em indivíduos tratados com T4 em monoterapia, em comparação com uma população de referência.<sup>6</sup> Um estudo britânico mostrou a existência de um excesso de 6,7% de morbilidade psiquiátrica (pontuações piores no GHQ e TSQ) entre os pacientes sujeitos à monoterapia com T4, em relação a uma população de referência.<sup>7</sup> Naturalmente, o facto de terem uma doença crónica que requer tratamento para toda a vida diminui a qualidade de vida destes pacientes. No entanto, o modo como é feita a terapia de substituição apenas com T4 não reproduz com precisão as taxas de produção tiroideia de T3 e T4, nem as concentrações séricas de T3L e T4L de indivíduos saudáveis.

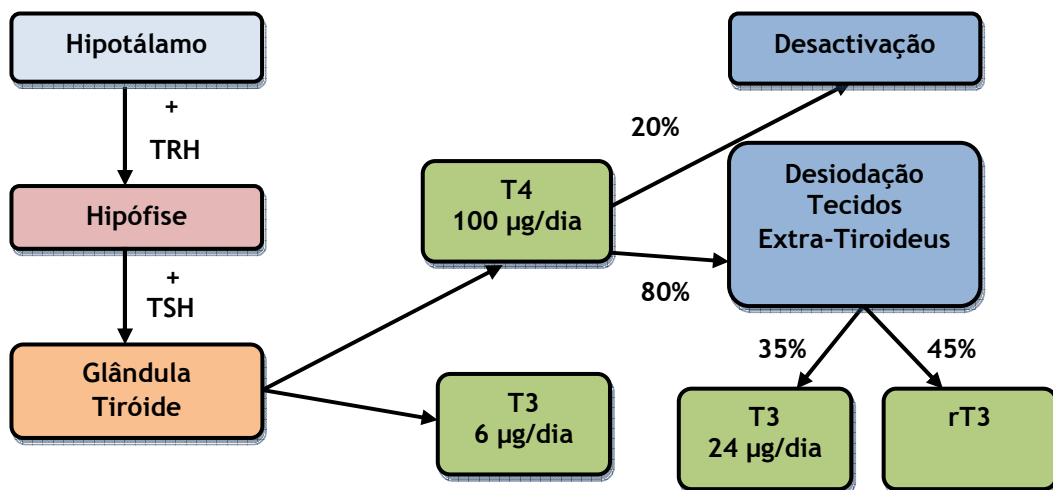


Figura 3: Esquema representativo do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide. A TRH produzida pelo hipotálamo estimula a produção de TSH pela hipófise anterior. A TSH estimula a produção de T4 e T3 pela glândula tireóide (respectivamente, 100 e 6 µg/dia). A quantidade restante T3 (24 µg/dia) é obtida nos tecidos extra-tiroideus a partir da desiodinação da T4. 80% da T4 são metabolizados por desiodação, 35% em T3 e 45% em rT3. Os restantes 20% da T4 são desactivados, principalmente pela glicuronidação hepática e secreção biliar ou, em menor extensão, pela sulfatação e desiodação no fígado ou nos rins.

Há pelo menos dois factores que contribuem para que a terapia só com T4 possa causar privação cerebral de T3 (Fig. 4): Em primeiro lugar, a libertação de T3 para a circulação sanguínea (fonte de 20% da T3 para o cérebro) é deficiente já que a secreção da glândula tiróide é insuficiente a não ser que esteja compensada pela produção nos tecidos periféricos. Em segundo lugar porque a T4 circulante, e previsivelmente a T4 cerebral, estarão aumentadas. A T4 plasmática é provavelmente o principal factor regulador da sua própria conversão em T3 no cérebro,<sup>8</sup> através de efeitos inibitórios na desidinase tipo 2 (DIO2). A T3 e a T4 estão ligadas de modo diferente a proteínas plasmáticas e podem ser libertadas de modo diferente para o cérebro.<sup>9</sup>

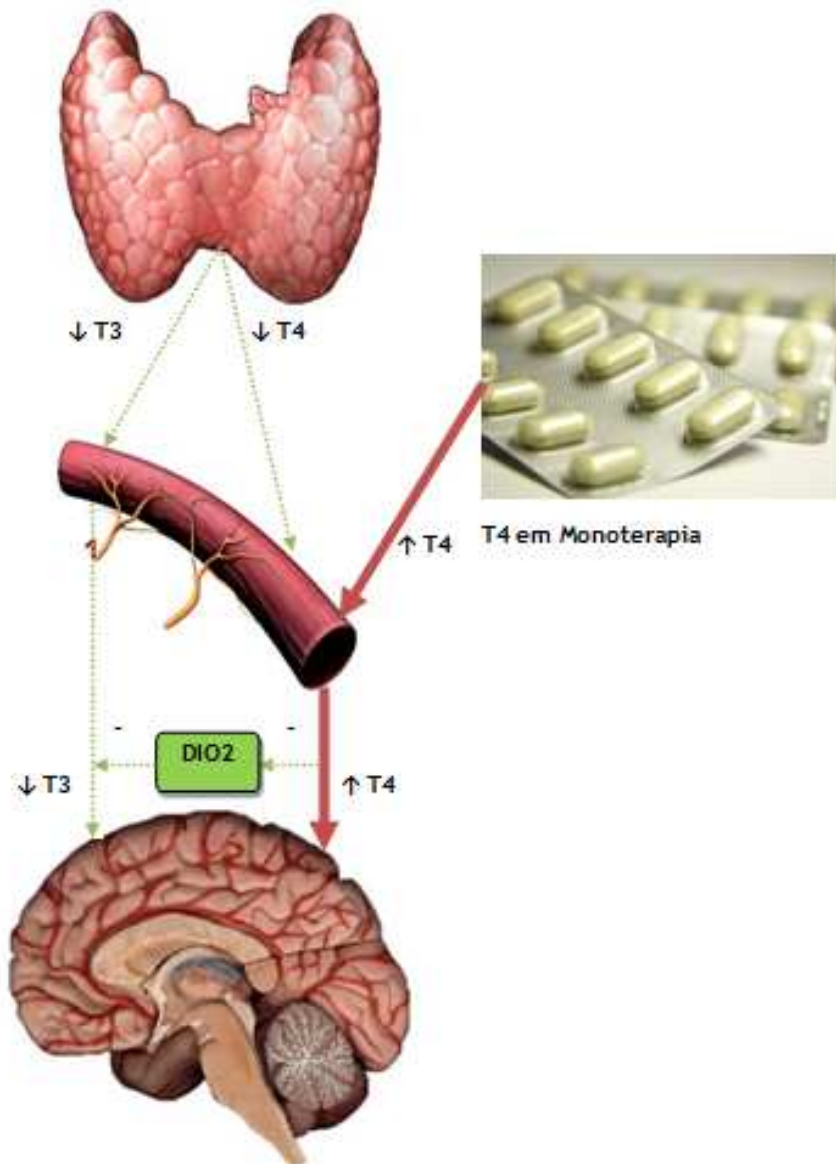


Figura 4: Esquema representativo de hipóteses explicativas da privação cerebral de T3 em indivíduos com hipotireoidismo tratados com T4.

Como principais objectivos deste trabalho destaco os seguintes:

- (a) Recolher e analisar os estudos epidemiológicos que comparam a combinação T4/T3 com a monoterapia T4;
- (b) Comparar os resultados bioquímicos, parâmetros clínicos e resultados de testes e questionários nos dois grupos terapêuticos;
- (c) Avaliar a preferência terapêutica dos pacientes;
- (d) Analisar os efeitos adversos e limitações das duas possibilidades terapêuticas.

## 2 - Materiais e métodos

### 2.1 - Pesquisa bibliográfica

Na elaboração desta revisão da literatura, efectuou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados *PubMed* (*US National Library of Medicine, National Institutes of Health*) ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)) com a associação da palavra “*hypothyroidism*” com cada uma das seguintes: “*combined levothyroxine therapy*”, “*thyroid hormone replacement therapy*” e “*thyroid monotherapy*”. Foram também consultados os sites do Grupo de Estudo da Tiróide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM), *American Thyroid Association* (ATA) e *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE).

Devido à natureza do trabalho, não foram colocadas restrições na data de pesquisa. Houve restrição de idiomas, tendo-se privilegiado artigos escritos em inglês, português e espanhol.

### 2.2 - Análise estatística

Dados dois grupos de doentes, que neste contexto corresponderam aos doentes a que foram administrados os dois tipos de tratamento, pretendeu-se estudar e comparar estatisticamente o desempenho dos mesmos. Assim, com o objectivo de comparar estatisticamente as médias dos valores de questionários aplicados aos dois grupos terapêuticos, determinaram-se intervalos de confiança e fizeram-se testes de hipóteses para a diferença das médias.

Sejam  $n_A$  e  $n_B$  as dimensões amostrais dos dois grupos, para os quais se obtiveram médias e variâncias denotadas por  $\overline{X}_A$ ,  $\overline{X}_B$ ,  $S_A^2$  e  $S_B^2$ .

Atendendo a que os estudos usaram diferentes questionários e diferentes escalas para medir o mesmo parâmetro, o cálculo dos intervalos de confiança (IC) foi feito para a DMS - Diferença Média Standardizada (*Standardized Mean Difference*). DMS é uma diferença média ponderada standardizada para os diversos estudos, dada a diferença média dos desvios-padrão para as medidas desse parâmetro. Para cada estudo, associado a um parâmetro, avaliou-se a significância estatística das diferenças das médias das pontuações obtidas nos dois grupos, por um teste de hipóteses *T-Student*.

A metodologia supracitada teve por base as seguintes fórmulas e notação:

$$DMS = \frac{\overline{X}_A - \overline{X}_B}{S^*},$$

em que

$$S^* = \sqrt{\frac{S_A^2(n_A - 1) + S_B^2(n_B - 1)}{n_A + n_B - 2}}$$

e sendo EP o Erro-Padrão (*Standard Error*):

$$EP = \sqrt{\frac{n_A + n_B}{n_A n_B} + \frac{DMS^2}{2(n_A + n_B - 3.94)}}$$

O intervalo de confiança para a diferença das médias é da forma:

$$\left[ DMS - q_{\text{norm}}\left(\frac{1+\gamma}{2}\right)EP, DMS + q_{\text{norm}}\left(\frac{1+\gamma}{2}\right)EP \right]$$

onde  $q_{\text{norm}}\left(\frac{1+\gamma}{2}\right)$  é o valor da inversa da função de distribuição da normal reduzida, calculada no ponto  $\left(\frac{1+\gamma}{2}\right)$  e  $\gamma$  é o nível de confiança usado. Para todos os intervalos de confiança calculados, considerou-se um nível de confiança de 95%.

Para o teste de hipóteses da diferença das médias considerou-se, à semelhança dos estudos que serviram de apoio a esta dissertação, que as populações em análise são normais com variâncias desconhecidas mas iguais, correspondendo ao uso da estatística

$$\frac{\overline{X_A} - \overline{X_B}}{\sqrt{\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}} S^*},$$

que segue uma lei *T-Student* com  $(n_A+n_B-2)$  graus de liberdade.

Na decisão do teste, significativo (Sig.) ou não significativo (NS) usou-se um nível de significância de 5%.

Para a aplicação da metodologia recorreu-se aos valores dos estudos originais e aos das meta-análises.

## 3 - Resultados

Neste capítulo serão apresentados os principais trabalhos publicados na temática desta dissertação. Esta apresentação seguirá uma ordem cronológica.

### 3.1 - Estudos originais

As características principais dos estudos originais incluídos nesta dissertação encontram-se descritas na Tabela 2. Os resultados bioquímicos e parâmetros clínicos observados no grupo da terapia combinada T4/T3 em relação à monoterapia com T4 encontram-se na Tabela 3 e a preferência terapêutica, resultados de questionários e testes constam da Tabela 4. As tabelas encontram-se no final desta secção e tentam integrar e uniformizar a informação heterogénea dos vários estudos publicados sobre esta temática.

#### 3.1.1 - Bunevicius *et al.*, 1999<sup>10</sup>

Os resultados deste estudo indicaram que em pacientes com hipotireoidismo, a substituição parcial de T4 por T3 tem efeitos mais benéficos no cérebro e talvez também noutros tecidos, em comparação com uma dose equivalente de T4. Deste modo, podem atingir-se melhorias no humor e funções cognitivas, o que sugere um efeito específico da T3 normalmente produzida pela glândula tiroide. A frequência cardíaca e a concentração da SHBG foram ligeiramente superiores com a terapia combinada, o que reflectiu um aumento do efeito das hormonas da tiroide a nível hepático e cardíaco.<sup>11</sup> Mas a TSH, tensão arterial, concentrações séricas de colesterol e triglicéridos e os testes neurofisiológicos foram similares em ambos os tratamentos. As diferenças aparentes nas respostas fisiológicas podem reflectir diferenças na captação tecidual das hormonas, na conversão de T4 em T3 ou nos receptores das hormonas tiroideas.<sup>12,13</sup> Neste estudo, 61% dos pacientes preferiram a combinação T4/T3 por se sentirem com mais energia, melhor concentração e bem-estar, 33% não tiveram preferência e 6% preferiram a monoterapia com T4 por se sentirem ligeiramente ansiosos com a terapia combinada.

Não houve diferenças nos resultados entre o grupo que recebeu primeiro a monoterapia e seguidamente a terapia combinada e o grupo cujo tratamento teve a ordem inversa. A vantagem da terapia combinada não se limitou a um subgrupo, uma vez que a maioria dos pacientes obteve pelo menos algum benefício com a adição de T3 ao seu esquema terapêutico. Também não houve diferenças entre as respostas de 4 pacientes com depressão e os 29 pacientes sem depressão. No entanto, em pacientes com função tiroideia normal, a adição de T3 à terapia anti-depressiva *standard* pode ser benéfica.<sup>14</sup>

Este estudo tem sido alvo de muitas críticas por parte de diversos investigadores. Uma limitação apontada é que a dose de T3 usada excedeu a produção glandular normal. Segundo

os autores do mesmo estudo,<sup>10</sup> a reposição ideal quando a função tiroideia está ausente ou quase ausente poderá consistir em 10 µg de T3 diariamente na forma de libertação prolongada, associada a T4 em quantidade suficiente para assegurar eutiroidismo. O período de tratamento foi muito reduzido.

Foi sugerido que os efeitos verificados neste estudo estariam associados à causa do hipotireoidismo: que apenas pacientes com carcinoma da tiróide beneficiariam da terapia combinada, o mesmo não se verificando na tireoidite auto-imune.<sup>15,16</sup> Para dar resposta a esta questão, os autores realizaram em 2002 um novo estudo, que só incluiu pacientes submetidos a tireoidectomia devido a doença de Graves.

### **3.1.2 - Bunevicius *et al.*, 2002<sup>15</sup>**

Este estudo apoiou a hipótese de as melhorias na função mental, após a terapia hormonal combinada, estarem relacionadas com a causa do hipotireoidismo. Os benefícios da substituição parcial de T4 por T3, em pacientes com doença de Graves submetidos a tireoidectomia, não foram tão evidentes como aqueles verificados nos indivíduos com carcinoma da tiróide.

Na doença de Graves tratada, tal como na tireoidite auto-imune, pode continuar a ocorrer produção de T3 por tecido tiroideu residual, o que é consistente com a inexistência de diferenças na concentração de T3 entre os dois regimes terapêuticos. Na doença de Graves tratada, o tecido tiroideu residual pode ser autónomo, isto é, não sujeito a regulação pela TSH, o que poderá contribuir para a variabilidade nos resultados encontrados.

Foram usadas 10 µg de T3 em vez das 12,5 µg do estudo anterior. Alguns resultados do estudo, tais como a ausência de aumento da supressão da TSH e da concentração de T3 total, sugerem que esta dose foi insuficiente para obter eutiroidismo.

### **3.1.3 - Levitt *et al.*, 2002<sup>17</sup>**

Este estudo sugeriu que não existe vantagem significativa global da combinação T4/T3 em relação à monoterapia com T4 em indivíduos com hipotireoidismo já em reposição com T4. No entanto, afirmou que o grupo em que foi diminuída a dose de T4 e adicionada T3 num rácio T4:T3 de 15:1 obteve uma melhoria dos sintomas de hipotireoidismo, que não atingiu significância estatística e se associou a alterações nos níveis de colesterol total e LDL.

### **3.1.4 - Walsh *et al.*, 2003<sup>18</sup>**

Neste estudo de grande amostra (N=110) e desenho cruzado não foram detectadas diferenças significativas ( $p > 0.05$ ) entre a monoterapia com T4 e a combinação T4/T3 a nível da função cognitiva, qualidade de vida, sintomas de hipotireoidismo e preferência terapêutica. É de referir que o grupo da terapia combinada teve pontuações significativamente piores no questionário "GHQ-28" que também avalia a qualidade de vida ( $p = 0.033$ ) e nas escalas de ansiedade ( $p = 0.026$ ) e de náuseas ( $p = 0.049$ ). Não foi identificado qualquer subgrupo que beneficiasse a nível sintomático da terapia combinada, nem tão pouco houve evidência de

benefício no subgrupo de pacientes com queixas de sintomas persistentes de hipotireoidismo em tratamento com T4.

A TSH sérica foi superior no grupo da terapia combinada T4/T3 ( $p < 0.001$ ), constituindo um potencial factor de enviesamento deste estudo. Este aumento foi inesperado porque os autores consideraram que 10 µg de T3 e 50 µg de T4 teriam potências biológicas semelhantes, e contrastou com o estudo de Bunevicius *et al.*,<sup>10</sup> no qual as concentrações de TSH não diferiram significativamente entre os dois grupos terapêuticos. Os autores tentaram explicar esta diferença pelo facto de no presente estudo as amostras sanguíneas terem sido recolhidas 24 horas após a ingestão de T4 e T3, enquanto no estudo de Bunevicius *et al.* esta recolha foi feita após 2 horas desta mesma ingestão, em que as concentrações de T3 estariam no seu máximo. Se as concentrações de T3 regulassem a produção de TSH, então, devido à reduzida semi-vida da T3, seria possível que durante a terapia combinada T4/T3, as concentrações séricas de TSH aumentassem à medida que a T3 diminuísse, e seriam superiores após 24 horas da ingestão de hormonas tiroideias. Contudo, existe evidência<sup>19</sup> de que a produção de TSH é regulada pela T4 circulante e não pela T3. Esta deriva da observação, em ratos, de que no cérebro e hipófise uma maior proporção da T3 intracelular deriva da desidiação da T4, relativamente a outros tecidos, em que deriva principalmente da T3 circulante.<sup>20</sup> Se isto também se verificar em humanos, então é possível que a substituição parcial de T4 por T3 mantenha o eutiroidismo nos tecidos periféricos, apesar do aumento da TSH.

Este aumento do TSH sérico levantou a questão de ter ocorrido sub-tratamento neste estudo, o que poderá ter mascarado os efeitos benéficos da terapia combinada no bem-estar e sintomas de hipotireoidismo.

Os autores reconheceram ainda que o rácio de potência T3/T4 de 5:1 usado poderá estar incorrecto, o que está de acordo com a sugestão dos rácios de potência 3:1 ou 4:1 por outros autores.<sup>19</sup> As diferenças pequenas, mas estatisticamente significativas, na pontuação de Zulewski,<sup>21</sup> frequência cardíaca, colesterol e SHBG durante a terapia combinada, comparativamente à monoterapia, apoiam esta hipótese. A diminuição da SHBG sérica e o aumento do colesterol plasmático no grupo da terapia combinada sugerem um efeito menor das hormonas tiroideias a nível hepático.

Outra limitação deste estudo foi o uso de uma quantidade fixa de T3 como substituição parcial de T4, independentemente da dose basal de T4, o que originou diferentes rácios T4:T3 entre os indivíduos. Este diferiu do valor teórico óptimo preconizado, que é de aproximadamente 10:1.<sup>22</sup> É ainda de salientar que a T3 foi administrada uma vez por dia e que, devido ao seu reduzido tempo de semi-vida, será mais vantajosa a reposição em doses fraccionadas ou através de uma preparação de libertação lenta.

### 3.1.5 - Sawka *et al.*, 2003<sup>23</sup>

A substituição parcial de T4 por T3 não melhorou a sensação de bem-estar nem o humor em indivíduos com sintomatologia depressiva. As doses usadas foram suficientes para aumentar os

níveis de T3 e diminuir os níveis de T4 e as concentrações de TSH foram mantidas dentro dos limites normais. Este foi um estudo prospectivo, duplamente cego, aleatório, controlado e de duração maior do que quaisquer outros estudos publicados (15 semanas).

### 3.1.6 - Clyde *et al.*, 2003 <sup>24</sup>

Em comparação com a monoterapia com levotiroxina, a combinação T4/T3 tomada duas vezes por dia não ofereceu vantagens na qualidade de vida, testes neuro-cognitivos, peso corporal, tensão arterial, frequência cardíaca e níveis séricos de lípidos. Verificaram-se melhorias nas pontuações dos questionários de qualidade de vida em ambos os grupos terapêuticos (combinação T4/T3-  $p=0.02$  e monoterapia T4-  $p<0.001$ ). Apesar de esta melhoria ter sido mais acentuada no grupo da monoterapia, a diferença entre os dois grupos terapêuticos não foi estatisticamente significativa ( $p=0.54$ ).

Uma limitação deste estudo foi a colheita das amostras sanguíneas apenas 1 hora após a dose matinal de T3, altura em que esta hormona poderia ainda não ter atingido o seu nível máximo. Os próprios autores afirmaram que os níveis máximos de T3 deveriam ter ocorrido 2 a 3 horas mais tarde. Tal como os anteriores, este estudo não reproduziu a produção fisiológica das hormonas tiroideias nem o rácio T4:T3, pelo que os autores sugeriram a utilização de uma preparação de libertação prolongada. Outra limitação foi o facto de doentes do mesmo grupo terem recebido um único tratamento, o que habitualmente se designa por “grupos paralelos”, o que difere dos “grupos cruzados”, em que doentes de um grupo recebem um tratamento numa primeira fase e posteriormente experimentam outro tratamento diferente, alternando com o(s) outro(s) grupo(s) do estudo.

### 3.1.7 - Siegmund *et al.*, 2004 <sup>25</sup>

A substituição de 5% da T4 por T3 não teve influência significativa nas concentrações de T4L e T3L, quando comparada com a T4 em monoterapia. Contudo, a TSH foi significativamente suprimida pela terapia combinada; em 8 pacientes de um total de 23, a TSH ficou mesmo abaixo dos limites detectáveis. Na opinião dos autores, este fenómeno deveu-se a diferentes perfis de concentração-tempo de T3 e T4 durante os intervalos entre as administrações. Estes sugeriram que o pico na concentração de T3L seja o estímulo decisivo para a supressão da TSH. A terapia combinada também não ofereceu vantagens no humor e função cognitiva, quando comparada com a monoterapia.

Verificou-se um aumento do risco de sinais de hipertiroidismo sub-clínico associado a um prejuízo do bem-estar dos pacientes, causado por flutuações significativas nos níveis séricos de T3L.

Os indivíduos com hipotiroidismo por causas auto-imunes (doença de Graves submetida a tireoidectomia, tiroidite auto-imune) tiveram níveis de T3L e T4L significativamente superiores após a terapia combinada, em comparação àqueles com hipotiroidismo de base não imune. Isto poderá dever-se ao facto de no hipotiroidismo de etiologia auto-imune poder continuar a ocorrer produção de T3 e T4 por tecido tiroideu residual.

A TSH não apresentou diferenças significativas entre os dois grupos. Em geral, os indivíduos com tireoidite auto-imune ou tireoidectomizados por doença de Graves relataram mais sintomas psico-patológicos e estados de humor negativos. Tiveram também desempenhos inferiores nos testes neuro-psicológicos, independentemente do tipo de terapia de reposição tiroideia.

Duas limitações deste estudo foram a supressão da TSH sérica e a ocorrência de arritmia auricular no grupo da terapia combinada T4/T3.

### 3.1.8 - Saravanan *et al.*, 2005<sup>26</sup>

Este foi o estudo com a maior amostra (n=697), mais de 6 vezes superior à dos restantes estudos (N=23 a N=101). Verificou-se um grande efeito placebo de diminuição da morbilidade psiquiátrica no grupo controle. Apesar deste, os resultados demonstraram um benefício especificamente atribuível à substituição parcial de T4 por T3 (diferenças estatisticamente significativas no “*General Health Questionnaire*” (GHQ) categórico, que mede a morbilidade psiquiátrica, e na escala de ansiedade) num período de 3 meses. Contudo, estas diferenças desapareceram ao fim de um ano de seguimento. Não se detectaram diferenças significativas nos outros parâmetros clínicos. Em conjunto, estes resultados indicaram que, se existe um benefício devido à terapia combinada, este é facilmente ultrapassado pelo tamanho do efeito placebo (duas vezes superior) e é insuficiente para corrigir completamente a diferença entre pacientes em terapia com T4 e controles ajustados por idade. Este resultado sugere que, na prática clínica, muitas das melhorias observadas com a adição de T3 podem reflectir o efeito placebo e que a demonstração de um efeito específico é difícil mesmo em grandes estudos clínicos.

As observações deste estudo estão de acordo com a possibilidade de um subgrupo de indivíduos apresentar uma melhoria transitória após a substituição parcial de T4 por T3. A análise de subgrupo demonstrou uma associação significativa entre os níveis de T3L no início do estudo e a morbilidade psiquiátrica, tendo-se observado que os pacientes com T3L inicial no quartil superior (ou seja, maior que 0.275 ng/dl, o que equivale aproximadamente à metade superior do intervalo de referência 0.18 - 0.457 ng/dl) responderam melhor à terapia combinada, com menos casos de depressão. Este efeito sugere um efeito de limiar e não ocorreu com os níveis iniciais de T4L, TSH e rácio T3:T4.

Este estudo apoiou a maior sensibilidade da TSH aos níveis de T4 do que aos de T3, mesmo com níveis de TSH dentro da referência laboratorial. Esta conclusão justifica o facto de a monoterapia com T4 conseguir originar níveis normais de TSH. A partir dos 9 meses de seguimento, ocorreu uma diminuição significativa do rácio T3:T4, sem alteração associada na TSH, o que pode reflectir uma adaptação lenta das desidinases teciduais às alterações dos níveis de hormonas tiroideias.

Muitos indivíduos (N=124) desistiram do estudo devido a efeitos adversos: sintomas de hipertireoidismo em 27 pacientes (11 do grupo da terapia combinada), sintomas de

hipotiroidismo em 47 (30 do grupo da terapia combinada) e uma combinação de ambos em 6 (3 da terapia combinada).

Diversas limitações foram apontadas ao presente estudo: Em primeiro lugar, foi usada uma substituição fixa de 50 µg de T4 por 10 µg de T3 que originou um aumento dos níveis de TSH e uma diminuição dos níveis de T4, o que indica uma sub-reposição de T4. Uma vez que a nível tecidual, 50% da T3 intracelular deriva directamente da T4 sérica, esta sub-reposição pode ter reduzido o benefício obtido no grupo da terapia combinada. Em segundo lugar, muitos dos indivíduos com hipotiroidismo primário poderiam ter mantido uma função tiroideia residual, o que contribuiu para a variabilidade nos níveis finais óptimos de T3 e T4 em indivíduos no grupo da terapia combinada. Em terceiro lugar, o tempo da recolha da primeira amostra sanguínea não foi controlado e as colheitas da segunda e terceira amostras foram realizadas após 24 horas da ingestão das hormonas. Esta limitação pode estar subjacente à aparente diminuição dos níveis de T4L entre o início do estudo e os 3 meses de seguimento no grupo da monoterapia com T4, apesar da diminuição dos níveis de TSH; os níveis de TSH são muito menos dependentes do momento da ingestão num período de 24 horas. Em quarto lugar, tal como em outros estudos, foram usadas múltiplas escalas psicológicas, o que aumentou a possibilidade de resultados positivos devidos ao acaso numa ou mais medições.

### **3.1.9 - Escobar-Morreale *et al.*, 2005<sup>27</sup>**

Este estudo usou combinações de T4 e T3 em proporções fixas baseadas na produção fisiológica. Foi o único a incluir um grupo externo de controlo com indivíduos eutiroideos, o que permitiu concluir que vários parâmetros estavam afectados em pacientes com hipotiroidismo, independentemente de a reposição ser em monoterapia ou em combinação. Este factor poderia ter causado enviesamento em estudos prévios.

Os parâmetros em estudo não se restringiram à qualidade de vida e função psicométrica; pelo contrário, fizeram uma avaliação alargada dos órgãos-alvo das hormonas tiroideias, incluindo a maioria dos órgãos e sistemas.

Os resultados obtidos não revelaram uma vantagem da terapia combinada T4/T3 sobre a T4 em monoterapia. No entanto, a maioria dos pacientes preferiu a terapia combinada, pelo que os autores sugeriram que esta combinação talvez possa oferecer melhorias subtis no bem-estar, que não consigam ser detectadas pelos métodos relativamente insensíveis usados para estudar a qualidade de vida.

No grupo que recebeu a terapia combinada T4/T3 ocorreu um aumento indesejável nos níveis de colesterol total e LDL, o que, associado ao pequeno aumento nos níveis de TSH e à pequena diminuição na frequência cardíaca sugere uma sub-reposição em alguns órgãos: glândula pituitária, coração e fígado. Observou-se ainda um aumento na excreção urinária de desoxipiridolinas, que aponta para uma sobre-reposição a nível ósseo.

### 3.1.10 - Appelhof *et al.*, 2005<sup>28</sup>

Neste estudo verificou-se uma relação linear na proporção de pacientes com preferência pela medicação em estudo, comparativamente à LT4 usual, nos diferentes grupos terapêuticos: 29.2%, 41.3% e 52.2%, respectivamente, nos grupos LT4; LT4/LT3 10:1 e LT4/LT3 5:1. Analisando a totalidade de indivíduos, a satisfação e preferência subjectiva pela medicação em estudo não se correlacionaram com alterações nos níveis de TSH nem foram suportadas por parâmetros mais objectivos, mas sim com a perda de peso ( $p=0.03$ ), que pode ter sido causada (pelo menos parcialmente) pelo sobre-tratamento, uma das limitações deste estudo. Ocorreram melhorias nas pontuações de quase todas as sub-escalas de todos os parâmetros medidos nos três grupos terapêuticos. Uma vez que estes resultados não se correlacionaram de forma consistente com o grupo terapêutico, provavelmente deveram-se ao efeito de *Hawthorne*: benefício de um melhor tratamento de rotina dentro de um estudo e de estar a ser investigado.<sup>29</sup> Isto está de acordo com a observação de que muitos pacientes com hipotireoidismo consideram que os médicos menosprezam os seus sintomas. Assim, a combinação LT4/LT3 não foi validada como tratamento *standard* do hipotireoidismo. No entanto, não foi excluída a possibilidade de que um determinado subgrupo de pacientes possa beneficiar da terapia combinada. Foram recentemente identificados polimorfismos genéticos na DIO2, com acção importante na regulação da disponibilidade de T3,<sup>30</sup> que poderão ajudar na identificação desse subgrupo específico de indivíduos.

No subgrupo de pacientes com depressão *major* concomitante, também se verificou uma preferência pela terapia combinada T4/T3 5:1. Tal como no grupo total, nos questionários de bem-estar e testes neuro-cognitivos ocorreram melhorias, mas sem diferenças entre os 3 grupos terapêuticos.

Foram usadas proporções fixas de LT4/LT3 por os autores terem considerado provável que o efeito da terapia combinada seja dependente da proporção de LT3 (eliminando assim variações neste parâmetro, que poderiam ter enviesado os resultados).

As limitações do estudo foram as seguintes: Os regimes de terapia combinada levaram ao sobre-tratamento (níveis de TSH abaixo do limite normal) em diversos pacientes, o que é suportado pelo aumento da frequência cardíaca no grupo 5:1 e pela perda de peso em ambos os grupos de terapia combinada. Os autores não conseguiram evitar este problema apesar do ajuste da dose após 5 semanas. Um outro artigo<sup>31</sup> concluiu que alguns pacientes só adquirem a sensação de bem-estar quando ingerem LT4 numa dose que excede em 50 µg a necessária para restaurar a TSH ao valor normal (supressão da TSH). Daqui resulta que um certo grau de sobre-tratamento resulta em satisfação com a terapia, o que poderá explicar os resultados obtidos.

### 3.1.11 - Rodriguez *et al.*, 2005<sup>32</sup>

Neste estudo, o principal parâmetro analisado foi a fadiga. Não foram detectadas diferenças significativas entre a monoterapia com T4 e a combinação T4/T3 ao nível da fadiga, sintomas

de depressão, sintomas de hipotireoidismo (obstipação, frio, pele seca, sonolência) e cognição/memória. Também não foi detectado qualquer subgrupo que beneficiasse da terapia combinada. Contudo, esta foi preferida pela maioria dos indivíduos (12 em 27), enquanto 8 não manifestaram qualquer preferência e 7 preferiram T4 em monoterapia.

No que respeita a efeitos adversos, verificou-se um aumento de 10% na ocorrência de cefaleias, dificuldades no sono e fraqueza muscular no grupo da combinação T4/T3. Um indivíduo de 82 anos desse grupo terapêutico sentiu astenia, mas sem outras complicações.

Os pontos fortes deste estudo foram os seguintes: Prevenção de um efeito de sobreposição (“*carry-over*”) através da introdução de uma semana extra de tratamento a cada período, permitindo que a T3L desaparecesse do soro durante a primeira semana do segundo período para a segunda sequência, e que o efeito da T4L predominasse durante as últimas cinco semanas dessa sequência; O sobre-tratamento foi evitado através de um rácio T4:T3 de 5:1.

As seguintes limitações foram apontadas pelos autores do presente estudo: 1) Ocorreu um efeito placebo em ambas as sequências, mais pronunciado na primeira (T4 na dose habitual mais placebo). Este pode ter mascarado algum efeito benéfico da terapia combinada. 2) O tamanho da amostra foi reduzido. 3) Todas as medições, incluindo as colheitas sanguíneas, foram efectuadas segundo a conveniência dos pacientes, originando grandes variações nos ritmos circadianos e diferentes picos de T3L. 4) Tal como nos outros estudos, uma dose única diária de LT3 não conseguiu produzir níveis séricos estáveis de T3L devido à sua semi-vida de aproximadamente um dia. 5) Os indivíduos em terapia com LT4 de diferentes marcas substituíram-na por um genérico. Há que ter em conta a possibilidade de estas terapias não serem biologicamente equivalentes. 6) A ideia aceita de que a potência de T3L é três a oito vezes superior à de T4L (Tabela 1) pode estar incorrecta.

Apesar de o presente estudo não apoiar o uso da terapia combinada T3/T4 como padrão no hipotireoidismo, não exclui a possibilidade de que um ou mais subgrupos ainda não identificados possam beneficiar da mesma (como os indivíduos incluídos em<sup>10</sup>).

Os autores sugeriram que em estudos posteriores seja seguido um “paradigma aditivo”, que consiste na adição de quantidades fisiológicas de T3L a doses de T4L iguais (ou quase iguais) às doses de base dos pacientes, assegurando que a TSH não é suprimida.

### **3.1.12 - Nygaard *et al.*, 2009<sup>33</sup>**

Este estudo teve como objectivo a manutenção de um nível de TSH sérica constante entre os grupos ao longo de toda a análise. Para tal, a dose de T4 foi regulada quando necessário.

Foram demonstradas diferenças significativas em 7 de 11 escalas de qualidade de vida e depressão (efeito positivo da combinação T4/T3 em comparação com a T4 em monoterapia). Contudo, detectou-se um efeito placebo significativo em 10 de 11 desses parâmetros. Não foi demonstrada qualquer correlação entre os níveis séricos de hormonas tiroideias e a qualidade de vida, nem entre a redução de peso e a qualidade de vida.

Verificou-se uma clara preferência pela combinação T4/T3 (49% dos participantes), em contraste com 15% de preferência pela T4 em monoterapia. Contudo, não foi encontrada qualquer associação entre os parâmetros de função tiroideia e a preferência terapêutica dos indivíduos.

Os pontos fortes deste estudo foram o grande tamanho da amostra e o desenho cruzado, que possibilitou que os pacientes comparassem as duas modalidades terapêuticas.

As limitações do estudo foram as seguintes: 1) A ingestão de T3 apenas uma vez por dia, que não conduziu a níveis estáveis desta hormona. 2) A dose excessiva de T3 (20 µg), que originou rácios séricos T4:T3 inferiores aos observados em indivíduos-controlo. Os autores não estudaram a variação diurna da produção de TSH, e reconheceram a possibilidade de este excesso de T3 ter provocado a supressão dos níveis de TSH. 3) A incerteza quanto à potência relativa T4:T3 ser de 5:1<sup>3</sup> (conceito baseado em estudos antigos). 4) O facto de os participantes terem conhecimento das alterações na terapia (estudo não totalmente cego). 5) A possibilidade de ter ocorrido viés, pois os indivíduos descreveram alguma redução da qualidade de vida, o que não ocorre em todos os pacientes com hipotiroidismo. Assim, talvez este subgrupo não seja representativo da totalidade dos indivíduos com esta patologia.

Em conclusão, este estudo sugere que um subgrupo de pacientes pode beneficiar da terapia combinada T4/T3, pois esta foi superior à T4 em monoterapia num grupo com uma elevada morbilidade psicológica de base e hipotiroidismo auto-imune. Estes resultados foram consistentes com os do estudo de Appelhof *et al.*<sup>28</sup> Esses subgrupos poderão ser portadores de polimorfismos genéticos que favoreçam uma melhor resposta à combinação T4/T3.<sup>34</sup>

### 3.1.13 - Fadeyev *et al.*, 2010<sup>35</sup>

Este estudo não revelou diferenças nos valores de TSH, densitometria óssea, sintomas de disfunção da tiróide e monitorização ECG-Holter entre o grupo de indivíduos com hipotiroidismo tratados com T4 em monoterapia e o grupo tratado com a combinação T4/T3. Este último parâmetro indica que a dose de T3 não originou efeitos adversos a nível cardiovascular.

O perfil lipídico melhorou significativamente ( $p < 0.05$ ) com a terapia combinada (diminuição dos níveis sanguíneos de colesterol total e LDL), sem diferenças nos níveis de triglicéridos e colesterol HDL. Observou-se uma maior activação da reabsorção óssea (níveis urinários de desoxipiridinolína superiores no grupo da terapia combinada), mas a osteocalcina e a densitometria óssea não revelaram diferenças entre os grupos terapêuticos.

A monoterapia com T4 foi associada a níveis não fisiológicos de T4L elevada e T3L reduzida. É importante referir que 27.8% dos indivíduos preferiram a combinação T4/T3, 22.2% a monoterapia com T4 e 50% não manifestaram preferência.

Uma vez mais, os autores chamaram a atenção para o facto de a preparação utilizada não ter reproduzido a produção fisiológica das hormonas tiroideias, os rácios T4:T3 e as concentrações de T3L e T4L encontradas em indivíduos saudáveis.

Tabela 2: Resumo das principais características dos estudos publicados

Estudo	N	Desenho	Período de tratamento	Parâmetros analisados	Questionários usados
Bunevicius, 1999 <sup>10</sup>	35	Cruzado	5 semanas	Função cognitiva, depressão, ansiedade, sintomas físicos, preferência terapêutica.	BDI; POMS; STAI; Digit Symbol, Test; Digit Span Test; VAS.
Bunevicius, 2002 <sup>15</sup>	13	Cruzado	5 semanas	Função cognitiva, depressão, sintomas de hipotiroidismo, preferência terapêutica.	BDI; POMS; VAS; Digit Symbol Test; Digit Span Test.
Levitt, 2002 <sup>17</sup>	59	Paralelo	6 semanas	Sintomas de hipotiroidismo.	SHSS; CGI-I.
Walsh, 2003 <sup>18</sup>	110	Cruzado	10 semanas	Função cognitiva, sintomas e sinais de hipotiroidismo, qualidade de vida, preferência terapêutica.	VAS; SF-36; GHQ; TSQ; Zulewski score; Digit Symbol Test; Digit Span Test.
Sawka, 2003 <sup>23</sup>	40	Paralelo	15 semanas	Função cognitiva, depressão, ansiedade, sintomas de hipotiroidismo.	SCL-90, MOS
Clyde, 2003 <sup>24</sup>	46	Paralelo	4 meses	Qualidade de vida, função cognitiva, depressão.	HRQL; BDI; Digit Span Test; WMS-III; PASAT; GPB; Trails B; TWF; ACT; BSRT Long-term storage; BSRT Consistent Long-term Retrieval.
Siegmund, 2004 <sup>25</sup>	23	Cruzado	12 semanas	Depressão, ansiedade, função cognitiva, sintomas de hipotiroidismo, qualidade de vida.	BDI; STAI; SCL-90; EWL; Bf-S; FAW; SCL-90; Digit Span Test; Digit Symbol Test; Visual Scanning Tests.
Saravanan, 2004 <sup>26</sup>	697	Paralelo	3 meses	Ansiedade, depressão, sintomas de hipotiroidismo, qualidade de vida, sintomas neuromusculares.	HADS, GHQ, TSQ
Escobar-Morreale, 2005 <sup>27</sup>	28	Cruzado	8 semanas	Função cognitiva, depressão, ansiedade, fadiga, qualidade de vida, preferência terapêutica.	SF-36; NHP; POMS; VAS; Digit Span Test; Digit Symbol Test; Visual Scanning Tests.
Appelhof, 2005 <sup>28</sup>	141	Paralelo	15 semanas	Depressão, fadiga, sintomas, qualidade de vida, função cognitiva, preferência terapêutica.	POMS; MFI-20; Rand 36; SCL-90; Digit Symbol Test; Digit Span Test; PASAT; MCT.
Rodriguez, 2005 <sup>32</sup>	27	Cruzado	16 semanas	Fadiga, depressão, sintomas de hipotiroidismo, função cognitiva, qualidade de vida, preferência terapêutica.	PFS; BDI; WMS-III; Digit Span Test; VAS; GHQ-30.
Nygaard, 2009 <sup>33</sup>	59	Cruzado	24 semanas	Depressão, ansiedade, qualidade de vida, sintomas de hipotiroidismo, preferência terapêutica.	SF-36; BDI; SCL-90.
Fadeyev, 2010 <sup>35</sup>	36	Paralelo	6 meses	Sintomas da tireóide, preferência terapêutica.	Escala de sintomas da tireóide (de 0 a 3).
N - número de indivíduos					

**Tabela 3: Resultados bioquímicos e parâmetros clínicos observados no grupo da terapia combinada (TC) T4/T3 em relação à monoterapia com T4 (MT)**

Estudo	TSH sérica	T4 (T, L)	T3 (T, L)	SHBG	Colesterol (CT, LDL, HDL)	Peso	FC	TA	Outros	E.A.
Bunevicius, 1999 <sup>10</sup>	NS	T4L↓	T3L↑	↑	NS	NR	↑	NS	Tg. NS	Não
Bunevicius, 2002 <sup>15</sup>	NS	T4L↓ (p=0.008)	T3L NS	NS	NR	NS	NS	NR		Não
Levitt, 2002 <sup>17</sup>	NS	T4L↓ (p<0.0001)	T3L↑ (p<0.0001)	NR	CT e LDL ↓ (p<0.05)	NR	NR	NR		NR
Walsh, 2003 <sup>18</sup>	↑ (p<0.001)	T4L↓ (p<0.001)	T3L NS	↓ (p<0.01)	↑ (p=0.015)	NS	↓ (p=0.048)	NS	Osteocalcina NS; FA plasma NS	NR
Sawka, 2003 <sup>23</sup>	NS	T4L↓ (p<0.001)	T3L↑ (p<0.001, p<0.041) a)	NR	NR	NR	NR	NR		Não
Clyde, 2003 <sup>24</sup>	NS	T4L↓ (p<0.001)	T3L↑ (p<0.001)	NS	CT, LDL e HDL NS	NS	NS	NS	Tg. NS	Não
Siegmund, 2004 <sup>25</sup>	↓	T4L↓	T3L↑	NR		NR	NR	NR		Sim b)
Saravanan, 2004 <sup>26</sup>	↑ (p<0.001)	T4L↓ (p<0.001)	T3L NS (p=0.92)	NS	NS	NS	NS	TAS NS; TAD ↑ (p=0.045)	FA plasma NS	Sim c)
Escobar-Morreale, 2005 <sup>27</sup>	↑	↓	T3L NS	NS	CT e LDL ↑	NR	↓ (p=0.027)	NS		Sim d), e)
Appelhof, 2005 <sup>28</sup>	↓ (p<0.01) f)	T4L↓ (p<0.01) f)	T3L↑ (p<0.01) f)	↑	↓ (p=0.02)	↓ (p<0.05) f) g)	↑ TC 5:1 (p<0.05)	TAS NS; TAD NS (p=0.09)	Tg. NS; Osteocalcina ↑ TC 5:1 (p<0.05) f); FA esqueleto. ↑ TC 5:1 (p<0.05) h)	Não
Rodriguez, 2005 <sup>32</sup>	NS	T4Le T4T ↓ (p<0.001)	T3T ↑ (p=0.004)	NR	NR	NS	NS	TAS NS; TAD NS		Sim i)
Nygaard, 2009 <sup>33</sup>	NS	T4L↓ (p<0.001)	T3L↑ (p<0.001)	NR	NR	NS	NR	NR		Não
Fadeyev, 2010 <sup>35</sup>	NS	↓	T3L↑	NR	CT e LDL ↓ (p<0.05) HDL NS	NS	NR	NR	Tg. NS; Osteocalcina NS	Sim d)

T - Total; L - Livre; CT- Colesterol Total; FC- Frequência Cardíaca; TA- Tensão Arterial; E.A.- Efeitos Adversos; NS- diferenças não significativas (p>0.05); Tg.- Triglicérides; NR- Não Relatado; FA- Fosfatase Alcalina; TAS- TA Sistólica; TAD- TA Diastólica; a) p<0.001 no início e p<0.041 no fim do estudo; b) arritmia auricular; c) Sintomas de Hipertireoidismo e de Hipotireoidismo; d) ↑ dos marcadores de remodelação óssea; e) Supressão da TSH; f) Com relação significativa com as proporções de T3L, com as mudanças mais significativas no grupo TC 5:1; g) ↓ média de 1,7 kg no grupo TC 5:1; h) Sem relação significativa com a proporção de LT3; i) Cefaleias, dificuldades de sono e fraqueza muscular 10% > no grupo da TC.

Tabela 4: Preferência, resultados de questionários e testes observados no grupo da terapia combinada (TC) T4/T3 em relação à monoterapia com T4 (MT)					
Estudo	Preferência	Questionários (bem-estar, humor, fadiga, estado psicológico)	Testes neurocognitivos	Outros	
Bunevicius, 1999 <sup>10</sup>	61%: TC; 33%: SP 6%: MT (p=0.001)	Humor: a) Escalas de humor (depressão, ansiedade, fadiga, inércia, confusão, tensão, vigor): Melhoras Sig. em 4 de 9 (p<0.05) b) Escalas visuais: Melhoras Sig. em 7 de 8 (p<0.04). Sintomas físicos: melhoras Sig. em 3 das 7 escalas (p<0.02).	Melhoras Sig. em partes de 2 dos 3 testes (p<0.05)	Testes neurofisiológicos: NS	
Bunevicius, 2002 <sup>15</sup>	60%: TC; 20%: SP 20%: MT	Sintomas de hipotiroidismo: ↓ NS (p=0.08); Sintomas de hipertiroidismo: ↓ NS (p=0.10); Humor: 3 escalas NS (p=0.08 e 0.09)	NS		
Levitt, 2002 <sup>17</sup>	NR	↓ dose T4 associada a melhoria dos sintomas de hipotiroidismo	NR		
Walsh, 2003 <sup>18</sup>	SP	Qualidade de vida: NS em 2 de 3 testes; 1 teste com pior resultado com TC. Sintomas e sinais de hipotiroidismo: ↑ pior resultado com TC (p=0.041)	NS		
Sawka, 2003 <sup>23</sup>	NR	Humor: NS; Qualidade de vida: NS	NR		
Clyde, 2003 <sup>24</sup>	NR	Qualidade de vida: NS	12 dos 13 testes NS; 1 teste Sig. melhor com MT (p=0.03)		
Siegmund, 2004 <sup>25</sup>	NR	Humor: NS; Qualidade de vida: NS	NR		
Saravanan, 2005 <sup>26</sup>	NR	Morbidade psiquiátrica: melhoras nos 2 grupos. 1 teste NS; 1 teste com > melhoras Sig. com TC (p=0.01) aos 3 meses e NS aos 12 meses Sintomas específicos da tireóide: NS Ansiedade: melhoras com TC (p=0.033) aos 3 meses; NS aos 12 meses Depressão: NS; Bem-estar: NS	NR	Sintomas neuromusculares: NS	
Escobar-Morreale, 2005 <sup>27</sup>	TC (p=0.015)	Humor: NS; Qualidade de vida: NS	Melhor resultado em 1 de 3 testes; 2 de 3 testes: NS		
Appelhof, 2005 <sup>28</sup>	29.2%: MT; 41.3%: TC 52.2%: T4+ T3 5:1	NS em todos os questionários	NS		
Rodriguez, 2005 <sup>32</sup>	7:MT; 8: SP 12: TC	Fadiga: NS; Depressão: NS; Memória: NS; Sintomas de hipotiroidismo: NS	NR		
Nygaard, 2009 <sup>33</sup>	49%: TC 15%: MT (p=0.002)	Qualidade de vida e depressão: melhoras Sig. em 7 de 11 escalas (10 de 11 com efeito placebo significativo).	NR		
Fadjev, 2010 <sup>35</sup>	27.8%: TC; 22.2%: MT 50%: SP	Sintomas da tireóide: NS	NR	ECG-Holter: NS	

SP- Sem Preferência; Sig.- diferenças significativas a nível estatístico (p<0.05); NS- diferenças não significativas a nível estatístico (p>0.05); NR- Não Relatado.

## 3.2 - Estudos de meta-análise

### 3.2.1 - Grozinsky-Glasberg *et al.*, 2006<sup>36</sup>

Esta meta-análise teve como objectivo comparar a eficácia da combinação T3/T4 com a T4 em monoterapia no tratamento de adultos com hipotiroidismo. Nesta foram incluídos todos os estudos aleatórios ou quase aleatórios que compararam a eficácia destas duas terapias: obtiveram-se 11 estudos, com um total de 1216 indivíduos. Fizeram parte desta meta-análise os seguintes estudos anteriormente citados:<sup>10,15,17,18,23-28,32</sup>

Os autores do estudo não encontraram diferenças significativas nos seguintes parâmetros: dor corporal, depressão, ansiedade, fadiga, qualidade de vida, peso corporal, colesterol sérico total, LDL e HDL e níveis de triglicédeos. Os efeitos adversos não diferiram entre os dois regimes.

Apenas um estudo incluído<sup>10</sup> encontrou um benefício significativo da terapia combinada em relação à monoterapia com T4, mas foi posteriormente sugerido que este efeito estaria associado com a causa do hipotiroidismo: que apenas pacientes com carcinoma da tiróide beneficiariam da terapia combinada, o mesmo não se verificando na tiroidite auto-imune.<sup>15,16</sup>

Esta meta-análise<sup>36</sup> conclui que a monoterapia com T4 deve permanecer o tratamento padrão para o hipotiroidismo. No entanto, existem diversas limitações e críticas a fazer à mesma.<sup>37</sup>

Foram usados valores médios ( $\pm$  desvio-padrão) de TSH, embora estes não tenham seguido uma distribuição normal. Os estudos incluídos na meta-análise não obtiveram níveis de TSH estáveis e semelhantes, sendo por isso difíceis de comparar. Os estudos aleatórios controlados incluídos eram heterogéneos quanto à causa do hipotiroidismo, sendo preferível incluir apenas o hipotiroidismo auto-imune espontâneo (o que foi feito num estudo posterior de 2009<sup>33</sup>), analisado nesta dissertação na secção “3.1 - Estudos originais”. Seis dos estudos incluídos tinham um desenho cruzado, o que levou à falta de independência das observações e a um efeito de sobreposição (“*carry-over*”), pois os mesmos pacientes receberam os dois tipos terapêuticos (combinação e monoterapia). Este facto poderá ter tido um importante efeito, uma vez que os efeitos biológicos das hormonas tiroideias em tecidos como o cérebro podem durar longos períodos. Os restantes cinco estudos tiveram um desenho paralelo. Os questionários usados não foram exactamente os mesmos em todos os estudos incluídos.

A dose de T3 administrada e a sua relação com a T4 foi outra limitação, uma vez que houve uma grande variação no rácio T4:T3 entre os pacientes dentro de cada estudo (de 20:1 a 1:1 por peso). Estes afastam-se muito do rácio fisiológico T4:T3 produzido pela tiróide, que é de aproximadamente 13:1 por peso.<sup>20</sup>

O modo de administração da T3 é outra crítica a fazer aos estudos incluídos nesta meta-análise. A dose de T3 foi dada em bólus ou duas vezes por dia, o que, devido à sua farmacocinética, não simula a produção extra-tiroideia fisiológica constante que leva aos níveis normais séricos desta hormona nem reproduz o rácio molar fisiológico T4:T3. As

preparações utilizadas resultaram em picos e grandes variações na concentração sérica de T3L. Como esta hormona tem um reduzido tempo de semi-vida, têm surgido sugestões para que a T3 seja administrada em preparações de libertação lenta.

### 3.2.2 - Joffe *et al.*, 2007 <sup>38</sup>

Esta meta-análise incluiu os 9 artigos controlados que examinaram o efeito do tratamento de substituição da tiróide na forma de combinação T4/T3 e de T4 em monoterapia no humor, função cognitiva e parâmetros endócrinos. Todos estes 9 estudos são duplamente cegos e têm um desenho de controle de placebo, tendo apenas 8 sido publicados. Já foram abordados individualmente na secção “3.1) Artigos Originais” e correspondem a <sup>10,17,18,23-28</sup>. Os autores começaram por descrever e analisar individualmente cada artigo, para depois fazerem uma apreciação geral.

Os autores concluíram que, embora a maioria dos estudos não demonstre diferenças robustas entre os grupos terapêuticos, alguns resultados devem ser salientados. 1) Em particular, nos quatro estudos incluídos nesta meta-análise em que foi determinada a preferência terapêutica, três <sup>10,27,28</sup> relataram uma preferência pela combinação T4/T3 e o outro <sup>18</sup> não encontrou qualquer preferência. 2) Os testes (individuais ou agrupados) que mediram o humor e a cognição foram significativamente diferentes entre os grupos terapêuticos. Por isso, apesar de esta meta-análise não ter recomendado a adopção da combinação T4/T3 como terapia *standard* para o hipotireoidismo, admitiu a possibilidade de existir um benefício em casos seleccionados, que poderão estar relacionados com aspectos genéticos (capítulo “4. Discussão e Conclusões”).

Existem limitações inerentes a estes estudos. A maioria deles usou amostras pequenas, curta duração de tratamento e um desenho cruzado, o que dificultou a interpretação do efeito específico de cada tipo terapêutico. Os rácios T4:T3 obtidos foram variáveis devido às diferentes combinações hormonais usadas. Alguns autores tentaram fixar o rácio T4:T3, o que levou a consequências indesejáveis, como a supressão da TSH e efeitos deletérios a nível ósseo. As preparações de T3 usadas não levaram a níveis estáveis da hormona, não correspondendo assim à sua produção fisiológica.

### 3.2.3 - Ma *et al.*, 2009 <sup>39</sup>

Esta meta-análise analisou 10 estudos controlados e duplamente-cegos, 6 dos quais com desenhos cruzados <sup>10,15,18,25,27,32</sup> e 4 paralelos <sup>23,24,26,28</sup>, com um total de 1243 indivíduos. Os autores concluíram que o tratamento combinado T4/T3 não melhora o bem-estar, a função cognitiva ou a qualidade de vida na generalidade dos indivíduos, em comparação com a T4 em monoterapia. Por isso, recomendaram que a monoterapia com T4 permaneça o tratamento padrão para o hipotireoidismo.

Porém, na análise de subgrupos foram identificados dois estudos <sup>15,25</sup> (já analisados nesta dissertação) em que ocorreu uma melhoria da função cognitiva nos indivíduos com hipotireoidismo secundário a tiroidectomia por carcinoma da tiróide tratados com a

combinação T4/T3, em relação àqueles tratados apenas com T4. Este subgrupo de indivíduos, possivelmente por ter uma TSH suprimida, pode ter um benefício especial com a adição de T3 ao seu esquema terapêutico. No entanto, ainda não estão estabelecidos os parâmetros que ajudam a identificar este subgrupo.

Os autores desta meta-análise apontaram várias limitações aos estudos incluídos, das quais destaco as seguintes: 1) As diferenças nos desenhos dos estudos (4 paralelos e 6 cruzados). 2) A heterogeneidade dos indivíduos incluídos em cada estudo, nomeadamente na etiologia do hipotireoidismo. 3) As diferentes preparações e rácios T4:T3 usados nos diversos estudos, o que os torna difíceis de comparar. 4) A incerteza quanto à melhor posologia da T3 e o facto de esta hormona ter sido administrada uma vez por dia, originando uma grande variação dos seus níveis ao longo de 24 horas. 5) A heterogeneidade do tempo de seguimento dos doentes nos diversos estudos, que variou entre 5 e 48 semanas.

### 3.3- Análise estatística por parâmetros

#### 3.3.1 - Depressão

Doze estudos<sup>10,15,17,18,23-28,32,33</sup> avaliaram este parâmetro (Tabela 5 e Fig. 5). Os questionários usados para medir a depressão divergiram entre os diversos estudos, mas em todos eles uma maior pontuação correspondeu a um maior número de sintomas de depressão. Em seis estudos<sup>10,15,25,26,28,33</sup> obtiveram-se pontuações superiores no grupo da monoterapia com T4, correspondentes a uma DMS (Diferença Média Standardizada) negativa. Para os restantes seis estudos<sup>17,18,23,24,27,32</sup> verificaram-se pontuações superiores no grupo da terapia combinada, correspondentes a uma DMS positiva.

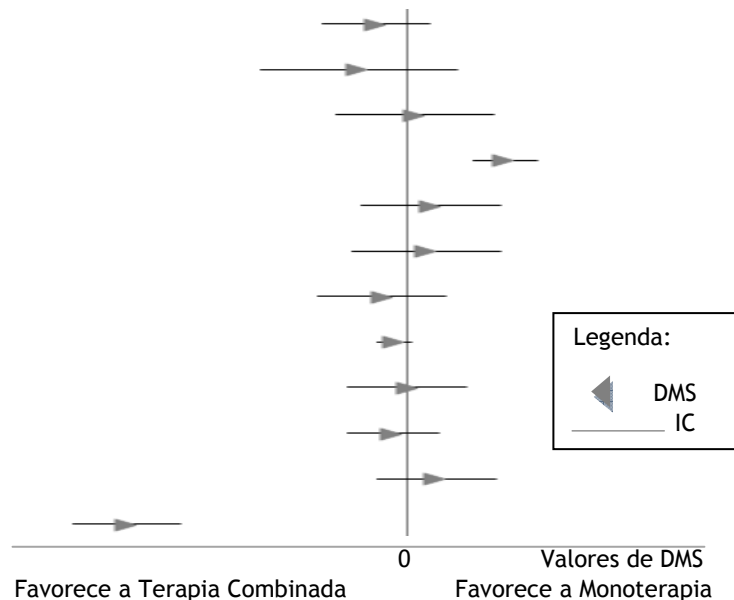
Apenas dois destes estudos<sup>18,33</sup> conduziram a diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre os dois grupos terapêuticos, com conclusões inversas. Para um estudo<sup>18</sup> obtiveram-se pontuações superiores ( $p < 0.001$ ) no grupo da terapia combinada, o que corresponde a mais sintomas de depressão e, portanto, favorece o uso da monoterapia. O outro estudo<sup>33</sup> conduziu a resultados contrários, favorecendo o uso da terapia combinada ( $p < 0.001$ ).

Em conclusão, com base nestes estudos, não se verificou uma tendência para a diminuição da depressão em nenhum dos grupos terapêuticos. As melhorias significativas neste parâmetro foram contraditórias, pelo que não se pode recomendar uma terapia em detrimento da outra.

**Tabela 5: Análise estatística do parâmetro depressão.** Média e desvio padrão (DP) dos valores dos questionários obtidos em cada grupo terapêutico, diferença média standardizada (DMS), intervalos de confiança (IC) e valores-p

Estudo	Terapia Combinada		Monoterapia		DMS	IC	Valor-p	Decisão
	N	Média (DP)	N	Média (DP)				
Bunevicius 1999 <sup>10</sup>	33	7.9 (5.3)	33	9.8 (7.7)	-0.287	]-0.77, 0.20[	0.124	NS
Bunevicius 2002 <sup>15</sup>	10	3.3 (3.5)	10	5.2 (5.1)	-0.434	]-1,32, 0,45[	0.172	NS
Levitt 2002 <sup>17</sup>	17	5.4 (3.1)	14	5.2 (2.7)	0.068	]-0.64, 0,78[	0.426	NS
Walsh 2003 <sup>18</sup>	101	37.6 (1.7)	101	36.1 (1.7)	0.882	]0.59, 1.17[	<0.001	Sig.
Sawka 2003 <sup>23</sup>	20	0.69 (0.64)	19	0.56 (0.58)	0.213	]-0.42, 0.84[	0.256	NS
Clyde 2003 <sup>24</sup>	17	4,65 (5.61)	17	3.82 (4.1)	0.169	]-0.50, 0.84[	0.313	NS
Siegmund 2004 <sup>25</sup>	23	5,5 (5.7)	23	6.9 (6.7)	-0.225	]-0.81, 0.35[	0.225	NS
Saravanan 2005 <sup>26</sup>	324	4,26 (2.41)	328	4.54 (2.39)	-0.117	]-0.27, 0.04[	0.068	NS
Escobar-Morreale 2005 <sup>27</sup>	26	23,9 (29.4)	26	23.8 (28.8)	0.003	]-0.54, 0.55[	0.495	NS
Appelhof 2005 <sup>28</sup>	45	24 (9.1)	45	25.2 (10)	-0.126	]-0.54, 0.29[	0.277	NS
Rodriguez 2005 <sup>32</sup>	27	10,4 (7.5)	27	8.4 (7.6)	0.265	]-0.27, 0.80[	0.167	NS
Nygaard 2009 <sup>33</sup>	59	5.7 (0.7)	59	7.6 (0.8)	-2.523	]-3.02, -2.04[	<0.001	Sig.

NS- diferenças não significativas a nível estatístico ( $p>0.05$ ); Sig.- diferenças significativas a nível estatístico ( $p<0.05$ ).



**Figura 5: Esquema representativo do efeito da monoterapia e da terapia combinada T4/T3 na depressão.**

### 3.3.2 - Qualidade de vida

Oito estudos<sup>17,18,23-27,33</sup> avaliaram este parâmetro (Tabela 6 e Fig. 6). Os questionários usados para medir a qualidade de vida divergiram entre os diversos estudos, bem como as escalas, dado que em alguns estudos uma maior pontuação correspondeu a qualidade de vida pior e em outros estudos a melhor<sup>18,23,25,27,33</sup>. Para seis estudos<sup>18,23,25-27,33</sup> registou-se uma DMS negativa, correspondente a melhor qualidade de vida no grupo da terapia combinada. Para os restantes dois estudos<sup>17,24</sup> verificou-se uma DMS positiva, correspondente a melhor qualidade de vida no grupo da monoterapia com T4.

Apenas para dois destes estudos<sup>24,33</sup> se registaram diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre os dois grupos terapêuticos, com conclusões inversas. O estudo<sup>24</sup> conduziu a uma DMS positiva, que corresponde a melhor qualidade de vida no grupo da monoterapia com T4 e, assim, favorece esta terapia ( $p = 0.026$ ). O estudo<sup>33</sup> originou resultados contrários, favorecendo o uso da terapia combinada ( $p < 0.001$ ).

Em conclusão, com base nestes estudos, apesar de se ter verificado uma tendência para melhor qualidade de vida no grupo da terapia combinada (DMS negativa em 6 de 8 estudos), as melhorias significativas neste parâmetro foram contraditórias e por isso não se pode recomendar uma terapia em detrimento da outra.

**Tabela 6: Análise estatística do parâmetro qualidade de vida.** Média e desvio padrão (DP) dos valores dos questionários obtidos em cada grupo terapêutico, diferença média standardizada (DMS), intervalos de confiança (IC) e valor-p.

Estudo	Terapia Combinada		Monoterapia		DMS	IC	Valor-p	Decisão
	N	Média (DP)	N	Média (DP)				
Levitt 2002 <sup>17</sup>	17	57.1 (7.6)	14	55.9 (6.2)	0.171	]-0.54, 0.88[	0.318	NS
Walsh 2003* <sup>18</sup>	101	66.7 (12.06)	101	66.3 (12.06)	-0.033	]-0.31, 0.24[	0.407	NS
Sawka 2003* <sup>23</sup>	20	75.9 (14.3)	18	72.7 (21.5)	-0.177	]-0.82, 0.46[	0.300	NS
Clyde 2003 <sup>24</sup>	21	99 (12)	20	87 (23)	0.659	]0.03, 1.29[	0.026	Sig.
Siegmund <sup>25</sup> 2004*	23	19.3 (6.4)	23	19.4 (4.8)	-0.018	]-0.56, 0.60[	0.476	NS
Saravanan 2005 <sup>26</sup>	328	3.1 (0.87)	330	3.12 (0.92)	-0.022	]-0.18, 0.13[	0.387	NS
Escobar- Morreale 2005* <sup>27</sup>	26	62.2 (17.5)	26	60.9 (17.1)	-0.075	]-0.62, 0.47[	0.394	NS
Nygaard 2009* <sup>33</sup>	59	72 (2.6)	59	66 (2.9)	-2.179	]-2.64, -1.72[	<0.001	Sig.

NS- diferenças não significativas a nível estatístico ( $p > 0.05$ ); Sig.- diferenças significativas a nível estatístico ( $p < 0.05$ ). \* - Os estudos assinalados usam questionários em que pontuações mais elevadas correspondem a melhor qualidade de vida, pelo que nos mesmos se considerou o simétrico dos valores de DMS.

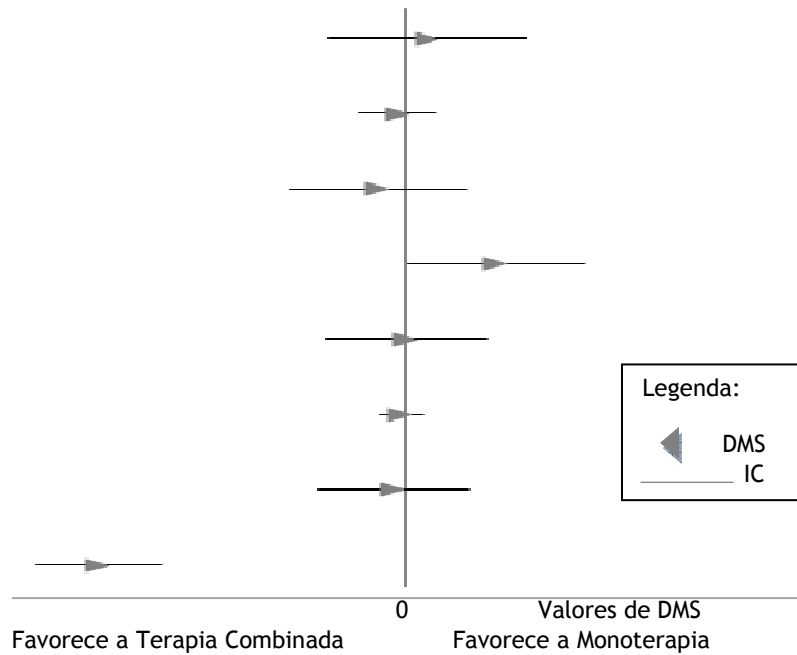


Figura 6: Esquema representativo do efeito da monoterapia e da terapia combinada T4/T3 na qualidade de vida.

### 3.3.3 - Dor corporal

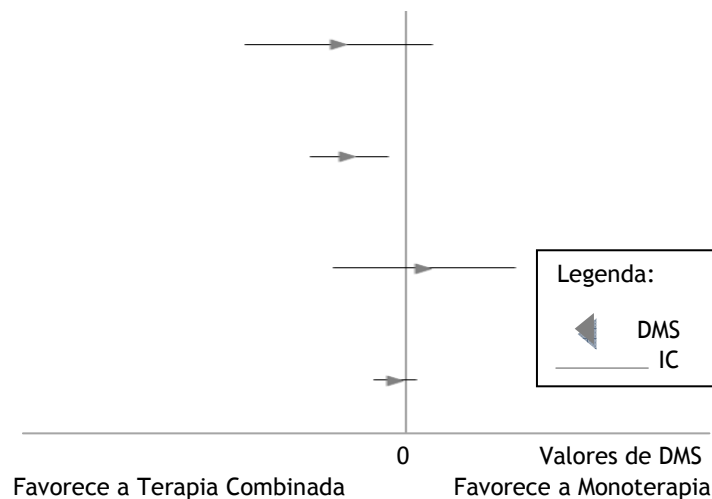
Quatro estudos<sup>17,18,23,26</sup> avaliaram este parâmetro (Tabela 7 e Fig. 7). Os questionários usados para medir a dor corporal divergiram entre os diversos estudos, bem como as escalas, dado que em alguns estudos uma pontuação superior correspondeu a maior dor corporal e em outros estudos à sua diminuição<sup>18,23</sup>. Três estudos<sup>17,18,26</sup> conduziram a uma DMS negativa, correspondente a menor dor corporal no grupo da terapia combinada. Para o outro estudo<sup>23</sup> obteve-se uma DMS positiva, correspondente a menor dor corporal no grupo da monoterapia com T4. Apenas para um destes estudos<sup>18</sup> se obteve uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos terapêuticos ( $p=0.002$ ). Esse estudo conduziu a uma DMS negativa, que corresponde a menor dor corporal no grupo da terapia combinada T4/T3, favorecendo o seu uso.

Em conclusão, verificou-se uma tendência para uma menor dor corporal no grupo da terapia combinada (DMS negativa em 3 de 4 estudos), bem como uma diferença estatisticamente significativa neste parâmetro no mesmo sentido num dos estudos.

**Tabela 7: Análise estatística do parâmetro dor corporal.** Média e desvio padrão (DP) dos valores dos questionários obtidos em cada grupo terapêutico, diferença média standardizada (DMS), intervalos de confiança (IC) e valor-p.

Estudo	Terapia Combinada		Monoterapia		DMS	IC	Valor-p	Decisão
	N	Média (DP)	N	Média (DP)				
Levitt 2002 <sup>17</sup>	20	0.45 (0.5)	16	0.69 (0.5)	-0.480	]-1.15, 0.19[	0.086	NS
Walsh 2003* <sup>18</sup>	101	34.1 (2)	101	33.3 (1.9)	-0.410	]-0.69, -0.13[	0.002	Sig.
Sawka 2003* <sup>23</sup>	20	36.9 (21.8)	17	39.6 (20.2)	0.128	]-0.52, 0.78[	0.350	NS
Saravanan 2005 <sup>26</sup>	330	1.15 (0.57)	331	1.2 (0.69)	-0.079	]-0.23, 0.07[	0.155	NS

NS- diferenças não significativas a nível estatístico ( $p > 0.05$ ); Sig.- diferenças significativas a nível estatístico ( $p < 0.05$ ). \* Os estudos assinalados usam questionários em que pontuações mais elevadas correspondem a menos dor corporal, pelo que nos mesmos se considerou o simétrico dos valores de DMS.



**Figura 7: Esquema representativo do efeito da monoterapia e da terapia combinada T4/T3 na dor corporal.**

### 3.3.4 - Fadiga

Seis estudos<sup>10,17,25,27,28,32</sup> avaliaram este parâmetro (Tabela 8 e Fig. 8). Os questionários usados para medir a fadiga divergiram entre os diversos estudos, mas em todos eles uma maior pontuação correspondeu a maior fadiga. Para três estudos<sup>10,25,28</sup> obteve-se uma DMS negativa, correspondente a menor fadiga no grupo da terapia combinada. Os restantes três estudos<sup>17,27,32</sup> conduziram a valores de DMS positivos, correspondentes a menor fadiga no grupo da monoterapia com T4.

Apenas para dois destes estudos<sup>10,32</sup> se registaram diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0.05$ ) entre os dois grupos terapêuticos, com conclusões inversas. Para o estudo<sup>10</sup> obteve-se uma DMS negativa, que corresponde a menor fadiga no grupo da terapia combinada T4/T3

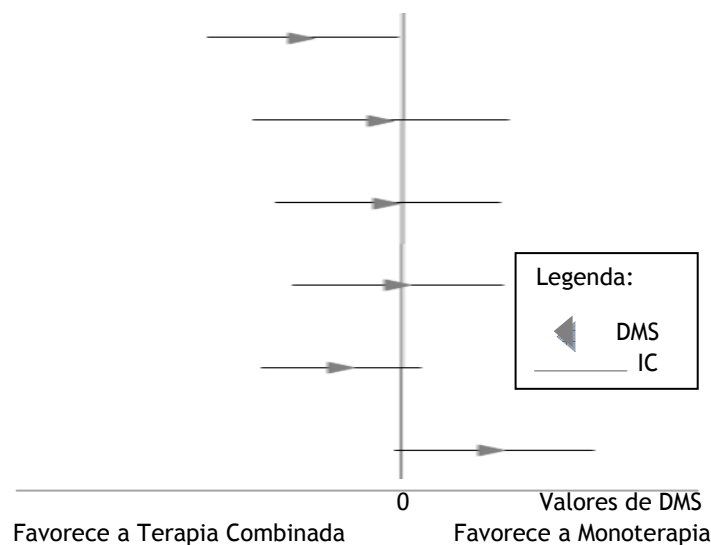
e, assim, favorece esta terapia (p=0.023). O estudo<sup>32</sup> conduziu a resultados contrários, favorecendo o uso da monoterapia com T4 (p=0.039).

Em conclusão, com base nestes estudos, não se verificou uma tendência para menor fadiga em nenhum dos grupos terapêuticos. As melhorias significativas neste parâmetro foram contraditórias e por isso não se pode recomendar uma terapia em detrimento da outra.

**Tabela 8: Análise estatística do parâmetro fadiga.** Média e desvio padrão (DP) dos valores dos questionários obtidos em cada grupo terapêutico, diferença média standardizada (DMS), intervalos de confiança (IC) e valor-p.

Estudo	Terapia Combinada		Monoterapia		DMS	IC	Valor-p	Decisão
	N	Média (DP)	N	Média (DP)				
Bunevicius 1999 <sup>10</sup>	33	7.2 (3.9)	33	9.3 (4.3)	-0.287	]-1.00, -0.02[	0.023	Sig.
Levitt 2002 <sup>17</sup>	20	0.7 (0.5)	16	0.75 (0.4)	0.068	]-0.77, 0.54[	0.371	NS
Siegmund 2004 <sup>25</sup>	23	6 (2.9)	23	6.2 (2.5)	-0.225	]-0.65, 0.50[	0.402	NS
Escobar-Morreale 2005 <sup>27</sup>	26	6.6 (5.3)	26	6.7 (5.4)	0.003	]-0.56, 0.52[	0.473	NS
Appelhof 2005 <sup>28</sup>	45	7.4 (6)	45	9.3 (6.1)	-0.126	]-0.73, 0.10[	0.072	NS
Rodriguez 2005 <sup>32</sup>	30	52 (26)	30	40 (25)	0.265	]-0.04, 0.98[	0.039	Sig.

NS - diferenças não significativas a nível estatístico (p>0.05); S - diferenças significativas a nível estatístico (p<0.05).



**Figura 8: Esquema representativo do efeito da monoterapia e da terapia combinada T4/T3 na fadiga.**

## 4 - Discussão e conclusões

### 4.1 - Discrepância de resultados

Até à data, a maioria dos estudos publicados não conseguiu demonstrar um efeito benéfico da combinação T4/T3 em comparação com a T4 em monoterapia no tratamento do hipotiroidismo. Apenas dois estudos<sup>10,33</sup> encontraram um benefício significativo da terapia combinada em relação à monoterapia com T4, mas foi sugerido que este efeito estaria associado à causa do hipotiroidismo<sup>10</sup> ou ao efeito placebo.<sup>33</sup>

Contudo, a monoterapia com LT4 continua a não ser satisfatória para o tratamento desta patologia, pois vários estudos demonstraram que não normaliza o rácio T3:T4<sup>40,41,42</sup> nem os níveis de TSH.<sup>43</sup> Este último estudo<sup>43</sup> avaliou o efeito da adição de T3 ao tratamento habitual com LT4 em crianças com hipotiroidismo congénito, que apresentavam níveis inapropriadamente elevados de TSH e níveis séricos normais de T4. Os autores concluíram que a principal razão para os seus níveis persistentemente elevados de TSH seria a diminuição do feedback negativo exercido pelos níveis reduzidos de T3 sobre a hipófise. O tratamento com a combinação T3/T4 conduziu a níveis normais de TSH nessas crianças.

Os indivíduos sujeitos à monoterapia com LT4 vivem numa condição crónica de disponibilidade anormal de hormonas tiroideias para os tecidos periféricos, mesmo que a LT4 mantenha a TSH dentro do intervalo normal,<sup>44</sup> isto é, o eutiroidismo bioquímico nem sempre expressa eutiroidismo tecidual. Estas anomalias têm sido minimizadas porque não existem evidências claras de que possam ter consequências clínicas. Assim sendo, com base na evidência de que: 1) Todos os indivíduos com hipotiroidismo conseguem atingir níveis séricos normais de TSH através do ajuste da dose de LT4, 2) a maioria (não a totalidade) dos pacientes consegue manter uma condição de bem-estar geral com a LT4 em monoterapia e 3) em muitos estudos, a terapia combinada T4/T3 tomada num curto período de tempo não causou uma melhoria significativa numa variedade de sintomas, concluiu-se que a monoterapia com LT4 deve ser o tratamento *standard* para todos os indivíduos com hipotiroidismo.<sup>36</sup>

Adicionalmente, mesmo estudos de curta duração revelaram que alguns indivíduos com hipotiroidismo não atingem bem-estar nem satisfação com a LT4 em monoterapia,<sup>6</sup> o que pode melhorar com a adição de T3 à terapia.<sup>10,33,39,45</sup> Dado que os diversos estudos apresentaram resultados e conclusões divergentes e que há ainda muitas questões por responder, é necessário considerar os aspectos analisados de seguida.

#### 4.1.1 - Preferência terapêutica pela combinação T3/T4

Nos estudos que avaliaram a preferência terapêutica, a maioria dos pacientes preferiu a combinação T4/T3, pelo que esta talvez ofereça melhoras subtis no bem-estar, que não consigam ser detectadas pelos métodos relativamente insensíveis usados para estudar a qualidade de vida. No entanto, em alguns estudos, a preferência terapêutica foi associada ao efeito placebo, perda de peso ou efeito de *Hawthorne*: benefício de um melhor tratamento de rotina dentro de um estudo e de estar a ser investigado.<sup>29</sup>

#### 4.1.2 - Relação entre o hipotiroidismo e o bem-estar psicológico

Está bem estabelecida a associação entre o hipotiroidismo clínico e diversas anomalias na função cerebral, como défices cognitivos e de memória. Os níveis reduzidos de hormonas tiroideias parecem lentificar a neurotransmissão serotoninérgica no cérebro,<sup>46</sup> efeito relacionado com efeitos negativos no humor. Adicionalmente, as hormonas da tiróide são largamente usadas para aumentar a terapia anti-depressiva,<sup>47</sup> embora a evidência que suporta este uso seja controversa.<sup>48</sup>

Alguns estudos transversais<sup>49</sup> sugeriram que a disfunção tiroideia sub-clínica também está associada à depressão, défice cognitivo e perda de memória. Em indivíduos com hipotiroidismo sub-clínico, pequenas variações na biodisponibilidade de hormonas tiroideias podem ter efeitos evidentes no bem-estar e função neuro-cognitiva.<sup>50,51</sup> Um estudo<sup>52</sup> mostrou que variações nas concentrações de T4L e de TSH (mas não de T3L), mesmo dentro dos intervalos de referência, podem determinar o bem-estar psicológico de indivíduos tratados com hipotiroidismo, embora não necessariamente com sintomas típicos de ansiedade e depressão. Neste estudo, a T4L e a TSH mostraram uma relação forte com as pontuações no GHQ-12, que é uma medida do bem-estar psicológico. É interessante verificar que a T4L se correlacionou negativamente de modo significativo com as pontuações do GHQ-12 e que esta associação persistiu mesmo após a correcção para idade, sexo e positividade para o anticorpo anti-TPO: uma T4L mais elevada correlacionou-se com pontuações inferiores no GHQ-12, o que significa um melhor bem-estar psicológico. Não foram detectadas correlações entre as pontuações no GHQ-12 e a T3L, rácios rT3/T4 e T3L/rT3. Estas associações mantiveram-se para valores de TSH no intervalo 0.3-4.0 mUI/litro e foram encontradas correlações semelhantes com o TSQ, outra medida do bem-estar psicológico, mais directamente relacionada com a tiróide. Já a TSH demonstrou uma associação oposta (níveis mais elevados correlacionados com a diminuição do bem-estar). Ainda segundo este estudo,<sup>52</sup> a relação da T4L com o bem-estar é pelo menos tão significativa como a da TSH. Estes resultados estão de acordo com os estudos<sup>28,31</sup> que sugerem que os indivíduos preferem doses de hormonas tiroideias que causem supressão da TSH.

Ainda neste sentido, um outro estudo<sup>30</sup> mostrou que os indivíduos em tratamento com T4, mesmo que tenham uma TSH normal, apresentam comprometimento do bem-estar psicológico quando comparados com controlos da mesma idade e sexo. Dada a elevada prevalência de

indivíduos que realizam terapia de substituição da tiróide, estas alterações têm uma contribuição significativa para a morbidade psicológica. O estudo<sup>6</sup> também avaliou indivíduos com hipotiroidismo primário tratados com T4. Estes apresentaram pior função neuro-cognitiva e níveis de bem-estar quando comparados com a população em geral, efeitos que não foram causados pela TSH sérica nem pelos anticorpos anti-tiroideus.

Esta influência dos níveis de hormonas tiroideias nos sintomas psicológicos e funcionamento cerebral poderá também estar na base da variabilidade de resultados encontrados nos diversos estudos. Assim, os indivíduos com hipotiroidismo poderão ter uma maior propensão para este tipo de sintomatologia, mas permanece a questão de esta poder ou não ser atenuada e/ou melhorada pela adição de T3 à terapia com T4, pelo menos num subgrupo de indivíduos.

#### 4.1.3 - Preparações de T3 e T4 usadas

Em relação a este parâmetro, há muitas limitações a apontar: 1) A falta de conhecimento sobre as doses ideais de T3 e T4 a usar, que variaram de forma substancial. 2) A incerteza quanto ao rácio T3:T4 a usar: foram sugeridos rácios 3:1 ou 4:1 por alguns autores.<sup>19</sup> 3) O facto de a semi-vida de T4 ser muito superior à de T3. 4) Em todos os estudos anteriormente analisados, a T3 foi ingerida uma vez por dia, constituindo uma forte limitação, pois desse modo não produz níveis estáveis e conduz a picos não fisiológicos na sua concentração.

Num estudo de 2004,<sup>53</sup> uma formulação de libertação lenta de T3 em baixa dose combinada com T4 levou ao aumento considerável dos níveis séricos de T3 e T4 e melhoria do rácio T4:T3 sérico, em comparação com a monoterapia, em indivíduos com hipotiroidismo. Com esta nova fórmula não se detectaram picos séricos de T3. Em comparação com uma preparação de T4+T3 de libertação convencional, esta nova formulação originou concentrações máximas de T3 significativamente inferiores ( $p=0.038$ ) e tempos correspondentes à concentração máxima significativamente mais tardios ( $p=0.032$ ). Por isto, recomenda-se que todos os estudos feitos sobre esta temática contenham uma preparação de T3 de libertação prolongada. No entanto, é necessário referir que apesar de os parâmetros de função tiroideia e os rácios T4:T3 terem melhorado substancialmente com esta nova formulação, ainda não atingiram os níveis normais.

A T3L sérica tem, ao contrário da T4L, um ritmo circadiano, com nível máximo de madrugada por volta das 03h00, 90 minutos após o pico de TSH.<sup>54</sup> Para reproduzir este ritmo e manter um rácio fisiológico T4L:T3L durante 24 horas, a reposição em indivíduos com hipotiroidismo deverá fornecer níveis constantes de T4L e um aumento do T3L sérico durante a madrugada, o que poderá ser atingido com a administração de levotiroxina uma vez por dia em combinação com uma dose nocturna única de T3 de libertação prolongada.

#### 4.1.4 - TSH como indicador de eutiroidismo

Devido à heterogeneidade entre os tecidos e à activação ou inactivação local das hormonas tiroideias pelas desidinases, a TSH produzida pode não refletir o que se passa nos diversos

tecidos-alvo. Por isso, em alguns casos, a TSH sérica dentro dos valores normais pode não ser um indicador apropriado de eutireoidismo em todos os tecidos e órgãos periféricos. Outro estudo verificou que o efeito das hormonas tiroideias a nível hipofisário está alterado em indivíduos com hipotireoidismo sob monoterapia com LT4.<sup>44</sup>

#### 4.1.5 - Outras causas de variabilidade e limitações dos estudos

Verificaram-se grandes diferenças nos desenhos de estudo (cruzado e paralelo) e nos questionários usados. Ocorreu uma grande heterogeneidade na causa do hipotireoidismo e as amostras usadas foram pequenas. Os tempos de seguimento dos indivíduos podem ter sido insuficientes. Em alguns estudos ocorreu sobreposição dos grupos terapêuticos, o que levou à falta de independência das observações. Ocorreu sobre-tratamento ou sub-tratamento em diferentes estudos. Verificou-se uma grande variabilidade no tempo de recolha das amostras sanguíneas após a ingestão de T4 e T3, o que originou alterações nas medições.

## 4.2 - Bases genéticas

Os efeitos das hormonas tiroideias a nível tecidual são determinados por diversos factores para além dos seus níveis séricos, incluindo a desiodação local e a expressão e actividade dos seus transportadores. Foram recentemente identificados polimorfismos genéticos nas desidinases e nas proteínas transportadoras das hormonas da tiróide, significativamente associados às concentrações séricas destas hormonas, o que provavelmente afectará também a sua disponibilidade biológica em determinados tecidos.<sup>34</sup> Existem evidências preliminares que sugerem associações entre as variantes de receptores da TSH e o nível de glicose em jejum, entre as variantes de DIO1 e o factor de crescimento semelhante à insulina-I (IGF-I) e ainda entre as variantes de DIO2 e a hipertensão, o bem-estar psicológico e a resposta ao tratamento com T3 ou T4. É interessante verificar que a maioria destas associações é independente dos níveis séricos de hormonas da tiróide, o que realça a importância da sua regulação local nos tecidos.<sup>57</sup>

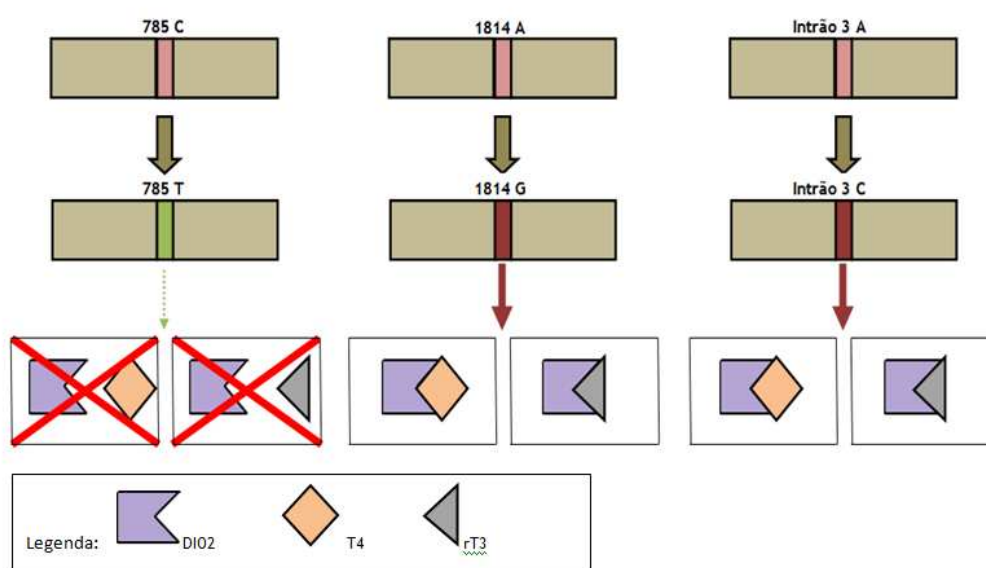
A ampla variação inter-tecidual nos níveis de expressão das desidinases resulta numa grande variabilidade da contribuição relativa das concentrações destas duas enzimas para a acção das hormonas tiroideias. Por exemplo, estudos em roedores<sup>20</sup> estimaram que a T3 sérica contribui para 87% da T3 intracelular no rim, mas apenas 50% na hipófise e 20% no córtex cerebral, sendo que a restante provém da desiodação local da T4 sérica. Assim sendo, a variabilidade do rácio T3:T4 na circulação provavelmente terá diferentes efeitos em diferentes tecidos, com potencial impacto em diversos parâmetros biológicos importantes, como o peso corporal, os lípidos séricos, a frequência cardíaca, o metabolismo ósseo, o desenvolvimento do sistema nervoso central e o bem-estar psicológico.

Como já referido, 80% da produção de T3 deriva da desiodação periférica da T4. É aceite que na maioria dos indivíduos com hipotireoidismo tratados apenas com T4, a síntese diminuída de T3 é compensada pela desiodação periférica da T4 em T3<sup>3</sup>. No entanto, em indivíduos com

redução da função das desidriases, essa compensação pode não ocorrer, daí a importância dos seus polimorfismos.

#### 4.2.1 - DIO1

A DIO1 está presente principalmente no fígado e rim, mas também na tiróide, músculos esqueléticos e cardíacos. Esta enzima catalisa a conversão de T4 em T3 e de rT3 em T2, sendo a rT3 o seu principal substrato. Foram identificados três polimorfismos de um nucleótido (SNP) no gene da DIO1, que estão associados ao rácio sérico T3:T4,<sup>34,59</sup> representados na Fig. 9.



**Figura 9:** Esquema representativo dos polimorfismos genéticos de DIO1 que podem modificar a sua actividade. O SNP C785T reduz a actividade da DIO1, enquanto o SNP A1814G e o SNP rs2235544 no intrão 3 a aumentam.

O SNP C785T (substituição de uma citosina por uma timina) associa-se de modo dose-dependente ao aumento do rT3 plasmático e do rácio rT3/T4 e à diminuição do rácio T3/rT3. O SNP A1814G (substituição de uma adenina por uma guanina) originou resultados opostos, associando-se à diminuição do rácio sérico rT3/T4 e ao aumento do rácio T3/rT3.<sup>34</sup> Estes dados sugerem um efeito negativo do alelo T (timina) na actividade total da DIO1, em oposição ao alelo G (guanina), que parece ter um efeito positivo.

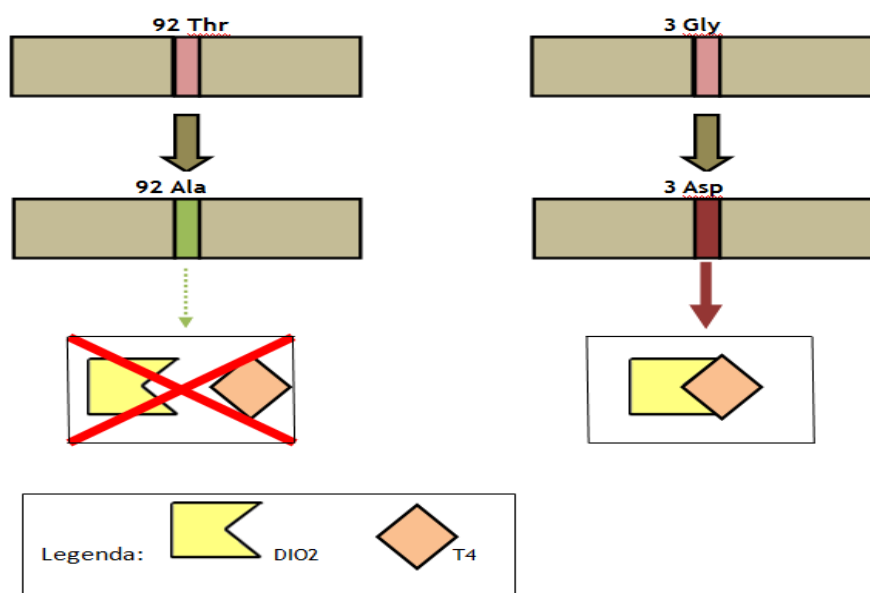
Num outro estudo,<sup>58</sup> o SNP C785T associou-se a um aumento de 3.8% do T4L e a um aumento de 14.3% nos níveis de rT3, o que levou à diminuição dos rácios T3/T4 e T3/rT3 e ao aumento do rácio rT3/T4. No entanto, este polimorfismo só explica 0.87% e 1.79% da variabilidade de T4L e rT3 séricas, respectivamente. Neste estudo, o SNP A1814G não mostrou associação com os níveis séricos de hormonas tiroideias.

Um outro exemplo de uma variação genética comum na DIO1 que altera a sua função e o equilíbrio T3L/T4L é o estudo de Panicker *et al.*<sup>59</sup> Este encontrou uma associação significativa entre o SNP rs2235544 (substituição de uma adenina por uma citosina) no intrão 3 do gene da

DIO1 e o aumento da função desta enzima, com conseqüente aumento de T3L e do rácio T3L/T4L e diminuição de T4L e de rT3, sem efeito nos níveis séricos de TSH. Esta associação verificou-se quer na população que fazia terapia de reposição da tiróide, quer na população com função tiroideia normal, o que sugere que uma quantidade significativa de T3 sérica deriva da desiodação periférica de T4 em ambas.

#### 4.2.2 - DIO2

A DIO2 converte T4 em T3 sobretudo no cérebro e hipófise e tem, provavelmente, um papel determinante da capacidade cerebral de resposta aos níveis circulantes de T4. De facto, as alterações da função da DIO2 podem ser o melhor marcador disponível dos níveis intracelulares de T3 no cérebro. Serão analisados dois polimorfismos desta enzima, que alteram a sua actividade (Fig. 10).



**Figura 10:** Esquema representativo dos polimorfismos genéticos de DIO2 que podem modificar a sua actividade. O SNP *Thr92Ala* reduz a actividade da DIO2, enquanto o SNP *Gly3Asp* a aumenta.

Um estudo<sup>45</sup> demonstrou que um polimorfismo no gene de DIO2 (SNP *Thr92Ala*, que resulta de uma substituição de uma adenina por uma guanina) está significativamente associado ao comprometimento do bem-estar psicológico em indivíduos tratados com T4, bem como ao aumento da resposta à terapia combinada T3/T4, comparativamente à monoterapia com T4 (melhores pontuações no GHQ, TSQ e índices de satisfação). Este resultado parece reflectir um efeito local na desiodação da T4 pela DIO2, já que este polimorfismo não se correlacionou com os níveis de hormonas tiroideias circulantes.<sup>34,59-61</sup> Isto também implica que é impossível seleccionar os indivíduos com estes polimorfismos sem recorrer à análise genética. É necessário compreender que a DIO2 se expressa no retículo endoplasmático, pelo que se pode acumular no interior de determinados tecidos sem alterar os níveis plasmáticos de hormonas tiroideias.<sup>62</sup> O genótipo analisado ocorre numa pequena proporção da população que está em

tratamento com T4 (aproximadamente 16%), o que torna difícil a sua identificação em estudos anteriores. Este SNP mostrou associação com a resistência à insulina e possivelmente está correlacionado com a diminuição da actividade da DIO2.<sup>63,64</sup>

A actividade da DIO2 é regulada de acordo com os níveis locais de hormonas tiroideias no cérebro e outros tecidos, o que permite a protecção contra o hipotiroidismo a nível local através do aumento da sua actividade.<sup>65,66</sup> Esta regulação é feita principalmente através da ubiquitinação induzida pelo substrato (T4).<sup>67</sup> O SNP analisado em<sup>45</sup> localiza-se numa parte do gene de DIO2 muito relacionada com a ubiquitinação, o que a torna determinante na taxa de conversão de T4 em T3. Deste modo, a ubiquitinação da DIO2 é prejudicada, o que leva à diminuição da sua capacidade de aumentar a própria actividade em resposta a níveis reduzidos de T4 e de manter a homeostasia e ainda ao aumento da dependência da T3 sérica como fonte cerebral de T3. É de realçar que os indivíduos tratados apenas com T4 são mais susceptíveis aos efeitos da redução de função da DIO2, pois têm um menor rácio T3/T4 quando comparados com controlos, o que leva a uma menor disponibilidade da T3 sérica para o cérebro. Uma vez que nos indivíduos sujeitos a esta monoterapia, a T3 cerebral deriva exclusivamente da desidinação da T4, a redução da função da DIO2 pode resultar em concentrações insuficientes de T3 a nível cerebral, o que talvez explique as queixas persistentes que ocorrem num subgrupo de indivíduos com este tipo de tratamento (ter também em conta que níveis mais elevados de T4 diminuem a actividade de DIO2 e vice-versa).

Foi identificado outro SNP de DIO2 (*Gly3Asp*, que resulta de uma substituição de uma guanina por uma adenina),<sup>61</sup> que se associou significativamente aos níveis de hormonas tiroideias no plasma de indivíduos jovens saudáveis (diminuição dose-dependente de T4, T4L e rT3, mas sem correlação com T3 e TSH), mas não nos indivíduos idosos. Os portadores deste SNP apresentaram maiores rácios T3/T4 e T3/rT3, o que é compatível com um aumento da actividade da DIO2 em tecidos como o músculo esquelético. A DIO2 do músculo é, portanto, outra fonte de variabilidade dos níveis séricos de T3, o que pode contribuir para a discrepância de resultados nos diversos estudos anteriormente analisados. A falta de correlação nos indivíduos idosos deve-se à diminuição do tamanho do músculo esquelético e da contribuição relativa da DIO2 para a produção de hormonas tiroideias com a idade.<sup>68</sup> Estes resultados estão de acordo com outros estudos<sup>20,69,70</sup>, que referiram que a DIO2 não só participa na regulação da actividade local das hormonas tiroideias, mas também contribui para os seus níveis na circulação.

Os dois polimorfismos de DIO2 anteriormente mencionados foram avaliados no estudo de Appelhof *et al.*<sup>71</sup> e não mostraram correlação com o bem-estar, função neuro-cognitiva e satisfação com a terapia combinada T3/T4 em indivíduos com hipotiroidismo. Estes SNP de DIO2 também não mostraram associação com os níveis de T4 e T4L séricas, o que, segundo os autores, é explicado pelo tratamento destes pacientes com T4, que leva a que a dose de T4 seja o principal determinante das concentrações de T4L. Os indivíduos homocigóticos para o

*SNP Thr92Ala* obtiveram piores pontuações nas escalas de bem-estar e função neuro-cognitiva, mas esta associação não atingiu significância estatística.

#### 4.2.3 - DIO3

A DIO3 está presente no cérebro, placenta, pele e vários tecidos fetais e é a principal enzima inactivadora da T4 e T3, dado que catalisa a sua conversão em rT3 e 3.3'-T2, respectivamente. Não foram encontradas associações entre os polimorfismos de DIO3 e os níveis de hormonas tiroideias circulantes.<sup>34,59</sup>

#### 4.2.4 - Receptor da TSH (TSHR)

O crescimento e função da tiróide são controlados pela TSH através do seu receptor (TSHR). Diversas mutações no TSHR foram identificadas como causa de doenças tiroideias.<sup>72,73</sup> O SNP C2281G, que resulta numa substituição *Asp727Glu*, foi significativamente associado a níveis inferiores de TSH no plasma e, de modo não significativo, a rácios menores de TSH/T4 e TSH/T4L no plasma.<sup>34</sup>

#### 4.2.5 - Transportador OATP1C1

A acção das hormonas tiroideias em tecidos como o cérebro é regulada por transportadores locais, para além das desidinases: T4 é transportada através da Barreira Hemato-Encefálica por OATP1C1 (*Organic Anion Transporting Polypeptide 1C1*) e convertida em T3 por DIO2 nas células gliais; T3 é transportada para os neurónios por MCT8 (*Monocarboxylate Transporter 8*). Foram identificados polimorfismos no transportador OATP1C1, associados a fadiga e depressão em indivíduos com hipotiroidismo em tratamento com levotiroxina, mas sem associação com a função neuro-cognitiva ou preferência pela terapia combinada.<sup>74</sup> Foi sugerido que os pacientes não satisfeitos com a T4 em monoterapia poderão ser portadores destas variantes.

### 4.3 - Recomendações e *guidelines*

A *American Thyroid Association* (ATA) recomenda a monoterapia com LT4 como primeira escolha para a substituição da tiróide em indivíduos com hipotiroidismo. Segundo uma publicação desta associação<sup>75</sup>, há poucas indicações para o uso de preparações de hormonas tiroideias diferentes da levotiroxina. A liotironina pode ser útil antes do tratamento do carcinoma da tiróide com iodo radioactivo, uma vez que os pacientes conseguem fazer a desabitação da LT3 em períodos de tempo mais curto, em comparação com a LT4. A terapia crónica com LT3 não é recomendada, pois o seu uso está associado a um maior grau de hipotiroidismo iatrogénico. Alguns indivíduos, principalmente os idosos, são muito sensíveis aos efeitos deletérios de T3. As preparações biológicas e sintéticas que contêm T3 e T4 não são actualmente recomendadas para a terapia porque produzem concentrações elevadas e variáveis de T3, embora o seu uso não seja necessariamente contra-indicado.

A *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) também recomenda a LT4 como terapia *standard* para o hipotiroidismo clínico, adaptada a cada indivíduo. Segundo uma publicação da associação,<sup>76</sup> em geral não devem ser usadas hormonas tiroideias desidratadas ou combinadas nem triiodotironina para substituição da tiróide. As evidências são insuficientes para saber quais os pacientes, se é que existem alguns, que serão melhor tratados com uma combinação de T4 e T3.

Segundo o Grupo de Estudo da Tiróide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM), o tratamento do hipotiroidismo deve fazer-se utilizando comprimidos de tri-iodotironina (T3) ou de tiroxina (T4), sendo esta última geralmente preferida porque é suficiente tomá-la apenas uma vez por dia.<sup>77</sup>

#### 4.4 - Perspectivas futuras

De acordo com o exposto anteriormente, são necessários mais estudos para analisar a eficácia e o papel da combinação T4/T3 no tratamento do hipotiroidismo. Futuros estudos deverão ser cuidadosamente planeados e incluir amostras maiores com um grupo homogéneo de indivíduos com hipotiroidismo primário, de modo a clarificar e identificar os subgrupos que poderão beneficiar desta associação terapêutica, nomeadamente no que respeita aos portadores de polimorfismos genéticos. Será importante avaliar parâmetros clínicos e teciduais mais significativos durante a terapia combinada T4/T3 (factores de risco ósseos, cardíacos e cardiovasculares, sintomas mais sensíveis e específicos) e seguir os indivíduos durante mais tempo, de modo a obter eutiroidismo clínico e tecidual. A LT4 deve ser administrada uma vez por dia em combinação com uma dose nocturna única de T3 de libertação prolongada e os rácios T4/T3 devem ser controlados.

É ainda importante analisar a razão de alguns indivíduos preferirem a terapia combinada e a discrepância entre a preferência terapêutica e a ausência de diferença nas medidas objectivas dos resultados entre os grupos terapêuticos.

Por fim, devem também ser investigadas as consequências da monoterapia com LT4 a longo prazo. Em indivíduos tratados apenas com LT4, a TSH sérica não deve ser usada como único indicador de eutiroidismo dado que a sua normalidade não implica a existência de valores normais de hormonas tiroideias nos diversos tecidos.

## Referências bibliográficas

1. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(1):55-68.
2. Shapiro LE, Surks MI. Hypothyroidism. In: Becker KL, Bilezikian JP, Bremner WJ, Hung W, Kahn CR, Loriaux DL, Nylen ES, Rebar RW, Robertson GL, Snider RH, Wartofsky L, eds. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001;445-54.
3. Leonard JL, Koehrle J. Intracellular pathways of iodothyronine metabolism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1996;125-61.
4. Visser TJ, Leonard JL, Kaplan MM, Larsen PR. Kinetic evidence suggesting two mechanisms for iodothyronine 5'-deiodination in rat cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982;79(16):5080-4.
5. Taylor S, Kapur M, Adie R. Combined thyroxine and triiodothyronine for thyroid replacement therapy. *Br Med J*. 1970;2(5704):270-1.
6. Wekking EM, Appelhof BC, Fliers E, Schene AH, Huyser J, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Cognitive functioning and wellbeing in euthyroid patients on thyroxine replacement therapy for primary hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(6):747-53.
7. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of L-thyroxine: results of a large, controlled community based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(5):577-85.
8. Silva JE, Leonard JL. Regulation of rat cerebrocortical and adenohipophyseal type II 5'-deiodinase by thyroxine, triiodothyronine, and reverse triiodothyronine. *Endocrinology*. 1985;116(4):1627-35.
9. Terasaki T, Pardridge WM. Differential binding of thyroxine and triiodothyronine to acidic isoforms of thyroid hormone binding globulin in human serum. *Biochemistry*. 1988;27(10):3624-8.
10. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med*. 1999;340(6):424-9.

11. Sarne DH, Refetoff S, Rosenfield RL, Farriaux JP. Sex hormone-binding globulin in the diagnosis of peripheral tissue resistance to thyroid hormone: the value of changes after short term triiodothyronine administration. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(4):740-6.
12. Hodin RA, Lazar MA, Chin WW. Differential and tissue-specific regulation of the multiple rat c-erbA messenger RNA species by thyroid hormone. *J Clin Invest.* 1990;85(1):101-5.
13. Lazar MA. Thyroid hormone receptors: multiple forms, multiple possibilities. *Endocr Rev.* 1993;14(2):184-93.
14. Esposito S, Prange AJ Jr, Golden RN. The thyroid axis and mood disorders: overview and future prospects. *Psychopharmacol Bull.* 1997;33(2):205-17.
15. Bunevicius R, Jakubonien N, Jurkevicius R, Cernicat J, Lasas L, Prange Jr AJ. Thyroxine vs thyroxine plus triiodothyronine in treatment of hypothyroidism after thyroidectomy for Graves' disease. *Endocrine.* 2002;18(2):129-33.
16. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Review: treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4946-54.
17. Levitt JA, Silverberg J. T4 plus T3 for hypothyroidism: a double-blind comparison with usual T4. *Proc of the 74th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Los Angeles, CA.* 2002.
18. Walsh JP, Shiels L, Lim EM, Bhagat CI, Ward LC, Stuckey BG, Dhaliwal SS, Chew GT, Bhagat MC, Cussons AJ. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4543-50.
19. Larsen PR. Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotropin secretion by thyroid hormones. *N Engl J Med.* 1982;306(1):23-32.
20. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev.* 2002;23(1):38-89.
21. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(3):771-6.
22. Toft AD. Thyroid hormone replacement: one hormone or two? *N Engl J Med.* 1999;340(6):469-70.

23. Sawka AM, Gerstein HC, Marriott MJ, MacQueen GM, Joffe RT. Does a combination regimen of thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyronine improve depressive symptoms better than T4 alone in patients with hypothyroidism? Results of a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(10):4551-5.
24. Clyde PW, Harari AE, Getka EJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(22):2952-8.
25. Siegmund W, Spieker K, Weike AI, Giessmann T, Modess C, Dabers T, Kirsch G, Sanger E, Engel G, Hamm AO, Nauck M, Meng W. Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14:1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60(6):750-7.
26. Saravanan P, Simmons DJ, Greenwood R, Peters TJ, Dayan CM. Partial substitution of thyroxine (T4) with tri-iodothyronine in patients on T4 replacement therapy: results of a large community-based randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):805-12.
27. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Gomez-Bueno M, Galan JM, Barrios V, Sancho J. Thyroid hormone replacement therapy in primary hypothyroidism: a randomized trial comparing l-thyroxine plus liothyronine with l-thyroxine alone. *Ann Intern Med.* 2005;142(6):412-24.
28. Appelhof BC, Fliers E, Wekking EM, Schene AH, Huyser J, Tijssen JG, Endert E, van Weert HC, Wiersinga WM. Combined therapy with levothyroxine and liothyronine in two ratios, compared with levothyroxine monotherapy in primary hypothyroidism: a double-blind randomized controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2666-74.
29. Braunholtz DA, Edwards SJ, Lilford RJ. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a "trial effect". *J Clin Epidemiol.* 2001;54(3):217-24.
30. Saravanan P, Chau WF, Roberts N, Vedhara K, Greenwood R, Dayan CM. Psychological well-being in patients on 'adequate' doses of l-thyroxine: results of a large, controlled community-based questionnaire study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(5):577-85.
31. Carr D, McLeod DT, Parry G, Thornes HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;28(3):325-33.
32. Rodriguez T, Lavis VR, Meininger JC, Kapadia AS, Stafford LF. Substitution of liothyronine at a 1:5 ratio for a portion of levothyroxine: effect on fatigue, symptoms of depression, and working memory versus treatment with levothyroxine alone. *Endocr Pract.* 2005;11(4):223-33.

33. Nygaard B, Jensen EW, Kvetny J, Jarløv A, Faber J. Effect of combination therapy with thyroxine (T4) and 3,5,3'-triiodothyroxine (T3) versus T4 monotherapy in patients with hypothyroidism, a double-blind, randomized cross-over study. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(6):895-902.
34. Peeters RP, van Toor H, Klootwijk W, de Rijke YB, Kuioer GG, Uitterlinden AG, Visser TJ. Polymorphisms in thyroid hormone pathway genes are associated with plasma TSH and iodothyronine levels in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2880-8.
35. Fadeyev VV, Morgunova TB, Melnichenko GA, Dedov II. Combined therapy with L-Thyroxine and L-Triiodothyronine compared to L-Thyroxine alone in the treatment of primary hypothyroidism. *Hormones (Athens)*. 2010;9(3):245-52.
36. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2592-9.
37. Wiersinga WM. Do we need still more trials on T4 and T3 combination therapy in hypothyroidism? *Eur J Endocrinol*. 2009;161(6):955-9.
38. Joffe RT, Brimacombe M, Levitt AJ, Stagnaro-Green A. Treatment of clinical hypothyroidism with thyroxine and triiodothyronine: a literature review and metaanalysis. *Psychosomatics*. 2007;48(5):379-84.
39. Ma C, Xie J, Huang X, Wang G, Wang Y, Wang X, Zuo S. Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy for hypothyroidism. *Nucl Med Commun*. 2009;30(8):586-93.
40. Fadeyev VV, Morgunova TB, Sytch JP, Melnichenko GA. TSH and thyroid hormones concentrations in patients with hypothyroidism receiving replacement therapy with L-thyroxine alone or in combination with L-triiodothyronine. *Hormones (Athens)*. 2005;4(2):101-7.
41. Woeber KA. Levothyroxine therapy and serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations. *J Endocrinol Invest*. 2002;25(2):106-9.
42. Iverson JF, Mariash CN. Optimal free thyroxine levels for thyroid hormone replacement in hypothyroidism. *Endocr Pract*. 2008;14(5):550-5.
43. Akcay T, Tyran S, Guran T, Unluguzel G, Haklar G, Bereket A. T4 plus T3 treatment in children with hypothyroidism and inappropriately elevated thyroid-stimulating hormone despite euthyroidism on T4 treatment. *Horm Res Paediatr*. 2010; 73(2):108-14.

44. Gullo D, Latina A, Frasca F, Le Moli R, Pellegriti G, Vigneri R. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. *PLoS One*. 2011;6(8):e22552.
45. Panicker V, Saranavan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, Dayan CM. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(5):1623-9.
46. Bauer M, Heinz A, Whybrow PC. Thyroid hormones, serotonin and mood: of synergy and significance in the adult brain. *Mol Psychiatry*. 2002;7(2):140-56.
47. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, Leight KL, Whybrow PC. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry*. 2001;158(10):1617-22.
48. Appelhof BC, Brouwer JP, van Dyck R, Fliers E, Hoogendijk WJG, Huyser J, Schene AH, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Triiodothyronine addition to paroxetine in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6271-6.
49. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(10):4585-90.
50. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2001;345(4):260-5.
51. Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med*. 2001;345(7):512-6.
52. Saravanan P, Visser TJ, Dayan CM. Psychological well-being correlates with free thyroxine but not free 3,5,31-triiodothyronine levels in patients on thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3389-93.
53. Hennemann G, Docter R, Visser TJ, Postema PT, Krenning EP. Thyroxine plus low-dose, slow-release triiodothyronine replacement in hypothyroidism: proof of principle. *Thyroid*. 2004;14(4):271-5.
54. Russell W, Harrison RF, Smith N, Darzy K, Shalet S, Weetman AP, Ross RJ. Free triiodothyronine has a distinct circadian rhythm that is delayed but parallels thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2300-6.
55. Meier C, Trittbach P, Guglielmetti M, Staub JJ, Müller B. Serum thyroid stimulating hormone in assessment of severity of tissue hypothyroidism in patients with overt primary thyroid failure: cross sectional survey. *BMJ*. 2003;326(7384):311-2.

56. Alevizaki M, Mantzou E, Cimponeriu AT, Alevizaki CC, Koutras DA. TSH may not be a good marker for adequate thyroid hormone replacement therapy. *Wien Klin Wochenschr.* 2005;117(18):636-40.
57. Dayan CM, Panicker V. Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(4):211-8.
58. van der Deure WM, Hansen PS, Peeters RP, Uitterlinden AG, Fenger M, Kyvik KO, Hegedus L, Visser TJ. The effect of genetic variation in the type 1 deiodinase gene on the interindividual variation in serum thyroid hormone levels: an investigation in healthy Danish twins. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(6):954-60.
59. Panicker V, Cluett C, Shields B, Murray A, Parnell KS, Perry JRB, Weedon MN, Singleton A, Hernandez D, Evans J, Durant C, Ferruci L, Melzer D, Saranavan P, Visser TJ, Ceresini G, Hattersley AT, Vaidya B, Dayan CM, Frayling TM. A common variation in deiodinase 1 gene DIO1 is associated with the relative levels of free thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3075-80.
60. de Jong FJ, Peeters RP, den Heijer T, van der Deure WM, Hofman A, Uitterlinden AG, Visser TJ, Breteler MM. The association of polymorphisms in the type 1 and 2 deiodinase genes with circulating thyroid hormone parameters and atrophy of the medial temporal lobe. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):636-40.
61. Peeters RP, van den Beld AW, Attalki H, Toor H, de Rijke YB, Kuiper GG, Lamberts SW, Janssen JA, Uitterlinden AG, Visser TJ. A new polymorphism in the type 2 deiodinase (D2) gene is associated with circulating thyroid hormone parameters. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;289(1):E75-E81.
62. Kim BW, Bianco AC. For some, L-thyroxine replacement might not be enough: a genetic rationale. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1521-3.
63. Mentuccia D, Proietti-Pannunzi L, Tanner K, Bacci V, Pollin TI, Poehlman ET, Shuldiner AR, Celi FS. Association between a novel variant of the human type 2 deiodinase gene Thr92Ala and insulin resistance: evidence of interaction with the Trp64Arg variant of the beta-3-adrenergic receptor. *Diabetes.* 2002;51(3):880-3.
64. Canani LH, Capp C, Dora JM, Meyer EL, Wagner MS, Harney JW, Larsen PR, Gross JL, Bianco AC, Maia AL. The type 2 deiodinase A/G (Thr92Ala) polymorphism is associated with decreased enzyme velocity and increased insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(6):3472-8.
65. Leonard JL, Kaplan MM, Visser TJ, Silva JE, Larsen PR. Cerebral cortex responds rapidly to thyroid hormones. *Science.* 1981;214(4520):571-3.

66. Silva JE, Larsen PR. Comparison of iodothyronine 5'-deiodinase and other thyroid-hormone-dependent enzyme activities in the cerebral cortex of hypothyroid neonatal rat. Evidence for adaptation to hypothyroidism. *J Clin Invest.* 1982;70(5):1110-23.
67. Gereben B, Goncalves C, Harney JW, Larsen PR, Bianco AC. Selective proteolysis of human type 2 deiodinase: a novel ubiquitin-proteasomal mediated mechanism for regulation of hormone activation. *Mol Endocrinol.* 2000;14(11):1697-708.
68. Peeters RP, van den Beld AW, van Toor H, Uitterlinden AG, Jansen JAMJL, Lamberts SWJ, Visser TJ. A polymorphism in type I deiodinases is associated with circulating free IGF-I levels and body composition in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):256-63.
69. Geffner DL, Azukizawa M, Hershman JM. Propylthiouracil blocks extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine and augments thyrotropin secretion in man. *J Clin Invest.* 1975;55(2):224-9.
70. Saberi M, Sterling FH, Utiger RD. Reduction in extrathyroidal triiodothyronine production by propylthiouracil in man. *J Clin Invest;* 1975;55(2):218-23.
71. Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, Visser TJ, Wekking EM, Huyser J, Schene AH, Tijssen JG, Hoogendijk WJ, Fliers E. Polymorphisms in type 2 deiodinase are not associated with well-being, neurocognitive functioning, and preference for combined thyroxine/3,5,3'-triiodothyronine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6296-9.
72. Paschke R, Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *N Engl J Med.* 1997;337(23):1675-81.
73. Duprez L, Parma J, Van Sande J, Rodien P, Dumont JE, Vassart G, Abramowicz M. TSH receptor mutations and thyroid disease. *Trends Endocrinol Metab.* 1998;9(4):133-40.
74. van der Deure WM, Appelhof BC, Peeters RP, Wiersinga WM, Wekking EM, Huyser J, Schene AH, Tijssen JGP, Hoogendijk WJG, Visser TJ, Fliers E. Polymorphisms in the brain-specific thyroid hormone transporter OATP-C1 are associated with fatigue and depression in hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(5):804-11.
75. Singer PA, Cooper DS, Levy E, Ladenson PW, Braverman LE, Daniels G, Greenspan FS, McDougall R, Nikolai TF: Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA.* 1995;273(10):808-12.
76. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, Segal RL. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002;8(6):457-69.

77. Tratamento do Hipotiroidismo [Internet]. 2012 [citado 2012 Abril 4]. Disponível a partir de: <http://www.spedm-tiroide.org/website/29.htm>.

