

MÁ ABSORÇÃO DAS HORMONAS TIROIDEIAS

E. LACERDA NOBRE, ZULMIRA JORGE, J. ANSELMO, CARLOS LOPES, RUI CÉSAR, V. SANTOS, J. JÁCOME DE CASTRO

Serviços de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, de Cirurgia e Gastroenterologia. Hospital Militar Principal. Lisboa.
Unidade de Endocrinologia. Hospital do Espírito Santo. Ponta Delgada. Açores.

RESUMO

Descreve-se o caso de um jovem de 22 anos de idade submetido a tireoidectomia total por volumoso bócio multinodular eutiroides (TSH: 1,6 μ UI/ml). Após alta, medicado com 100 μ g de Levotiroxina (L-T4), desenvolveu exuberante quadro de hipotireoidismo (TSH=396 μ UI/ml). Foi excluída má adesão à terapêutica e uso concomitante de outros fármacos.

Na avaliação da absorção intestinal apenas o teste de D-xilose revelou ser anormal. Após a administração, sem sucesso de L-T4 e triiodotironina por via oral, sob apertada supervisão, foram experimentadas as administrações intramusculares (IM) e subcutâneas (SC) de L-T4. Com ambas as formas obtiveram-se níveis normais de hormonas tiroideias. Preferiu-se a administração IM, por ser a menos dolorosa.

Este parece ser o segundo caso, na literatura indexada, em que se revelou necessário recorrer à administração parentérica de L-T4 para obter o eutiroidismo clínico e laboratorial.

Palavras Chave: *Hipotireoidismo, Hormonas Tiroideias, Má-Absorção.*

SUMMARY

A RARE CASE OF MALABSORPTION OF THYROID HORMONES

We describe the case of a 22-year old male undergoing a total thyroidectomy for euthyroid multi-nodular goitre (TSH: 1,6 μ UI/ml). He was discharged treated with LT4 100mg id. After discharge, he went into full clinical and laboratorial hypothyroidism (TSH=396 μ UI/mL).

We were able to rule out failure to take the medication and concomitant use of drugs. In the evaluation of intestinal absorption, only the D-Xylose test proved to be abnormal. After unsuccessful administration of oral T4 and T3, under close nursing supervision, intramuscular (IM) and subcutaneous (SC) forms of administration of T4 were experimented. While both forms achieved normal levels of thyroid hormones, we opted for IM injection as the patient complained of local pain during SC administration.

This seems to be the second case described in which it was necessary to resort to parenteral administration of T4 to achieve clinical and laboratorial euthyroidism.

Key Words: *Hypothyroidism, Thyroid Hormones, Malabsorption,*

INTRODUÇÃO

A terapêutica de substituição com hormona tiroideia (L-T4) é indispensável no tratamento do hipotiroidismo nomeadamente nos doentes submetidos a tiroidectomia total.

A absorção da tiroxina ocorre no intestino delgado (duodeno $15\pm 5\%$, porção superior do jejuno $29\pm 14\%$ e porção inferior do jejuno $24\pm 11\%$) de forma variável e incompleta, sendo apenas 70 a 80% da dose habitualmente absorvida^{1,2}. A absorção aumenta quando a hormona é ingerida com o estômago vazio³. Apesar de se conhecer o local de absorção da L-T4 (intestino delgado) o mecanismo preciso de translocação transmembranar envolvido neste processo, ainda não está totalmente esclarecido^{4,5}.

A causa mais frequente da elevação da TSH nos doentes tratados com L-T4 é a má adesão à terapêutica instituída⁶. Para além desta existem, no entanto, várias situações que obrigam à utilização de doses mais elevadas de L-T4 para se atingir o eutiroidismo. As síndromes de má-absorção e o uso de fármacos têm sido as causas mais frequentemente apontadas. Nestes casos consegue-se, com o aumento da dose de L-T4 a normalização dos valores de TSH e a obtenção do eutiroidismo clínico. A mudança de marca de L-T4 pode também resultar numa melhoria da absorção. Apesar do conteúdo da L-T4 ser idêntico nas diferentes apresentações comerciais, as variações no tempo de dissolução encontradas entre elas podem justificar alterações da absorção nomeadamente em doentes com alteração do trânsito intestinal⁷⁻⁹.

Descrevemos um caso raro (segundo na literatura indexada) de má-absorção de L-T4, que obrigou à administração intramuscular (IM) da droga para se atingir o eutiroidismo.

CASO CLÍNICO

Descreve-se o caso de um doente de 22 anos, raça caucasiana, residente nos Açores, submetido a tiroidectomia, por bócio multinodular eutiroides de grandes dimensões. O pós-operatório decorreu sem complicações, e o doente teve alta a 20/7/99, medicado com L-T4 $100\mu\text{g}/\text{dia}$, referenciado à consulta de endocrinologia da área de residência. Dez meses mais tarde é reenviado ao nosso hospital para avaliação de quadro de hipotiroidismo resistente à terapêutica.

O doente referia a instalação progressiva de quadro de astenia, obstipação, intolerância ao frio, rouquidão e pele seca (três meses após a alta). Entre Outubro de 1999 e Abril de 2000 o doente foi seguido em consulta de clínica

geral (Açores). Neste período houve agravamento progressivo do quadro clínico de hipotiroidismo (diminuição incapacitante da força muscular e episódios de hipotermia a necessitarem de terapêutica em meio hospitalar) apesar de terem sido aumentadas as doses de L-T4 (até $400\mu\text{g}/\text{dia}$) e experimentadas as diferentes apresentações comerciais disponíveis no mercado nacional. A avaliação laboratorial confirmou hipotiroidismo marcado.

Em Abril 2000 o doente foi enviado a uma consulta de endocrinologia da área onde reside. Iniciou terapêutica com L-T4 IM ($500\mu\text{g}/\text{semana}$), com melhoria franca da sintomatologia. Nesta altura é enviado ao nosso hospital para estudo da sua situação clínica.

À data de admissão no nosso hospital (19/5/00) o doente mantinha, ainda, queixas ligeiras de cansaço e obstipação. Revista a história clínica, o doente negava a ingestão de qualquer fármaco, para além da L-T4 que referia ter sempre tomado com rigor. Negava hábitos tabágicos ou alcoólicos. Negava queixas sugestivas de má absorção, nomeadamente diarreia, esteatorreia, meteorismo, bem como antecedentes de qualquer patologia ou intervenção cirúrgica do foro digestivo. Os pais e sete irmãos eram aparentemente saudáveis. Não havia história de doenças heredo-familiares nomeadamente doenças da tiroideia ou da absorção.

À observação o doente apresentava um facies incaracterístico, pele e mucosas coradas e hidratadas e uma temperatura axilar de $36,5^\circ\text{C}$. O peso era de 49 Kg e a estatura de 166cm ($\text{IMC}=17,8\text{Kg}/\text{m}^2$). O pulso era de 72ppm e a pressão arterial 140-80mmHg. A voz tinha uma tonalidade normal. A distribuição pilosa, nomeadamente nas sobrancelhas, era normal. Era portador de umas análises de função tiroideia realizadas antes de iniciar L-T4 IM em que se confirmava o hipotiroidismo: $\text{TSH}=396,4\mu\text{UI}/\text{ml}$ (0,2-5,0); $\text{FT4}=0,5\text{ng}/\text{dl}$ (0,8-1,9); $\text{FT3}=1,5\text{pg}/\text{ml}$ (2,3-4,2).

Durante o internamento no nosso serviço tentámos a administração de T4 e T3 oral, sob estreita vigilância de enfermagem, confirmando a deglutição da medicação com um grande volume de água, sem sucesso. (Figuras 1 e 2) Confirmou-se assim a necessidade de administração parentérica de hormona tiroideia.

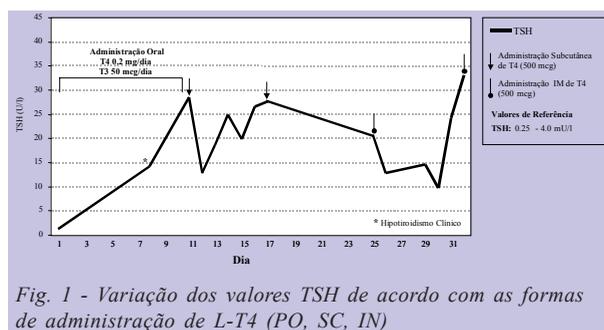


Fig. 1 - Variação dos valores TSH de acordo com as formas de administração de L-T4 (PO, SC, IN)

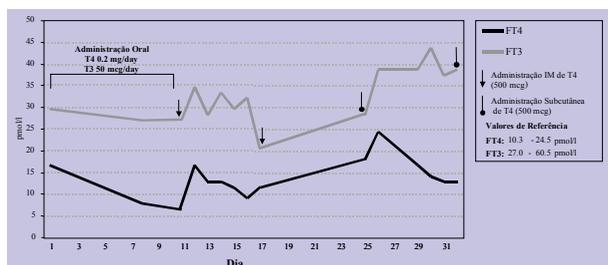


Fig. 2 - Variação dos valores FT4 e FT3 de acordo com as formas de administração de L-T4 (PO, SC, IM)

Em colaboração com a equipa de Gastreenterologia procedeu-se a um estudo da absorção intestinal. O doente realizou uma avaliação analítica alargada, que incluiu o doseamento do Ác. Fólico, Vit B12, e a determinação dos Acs anti-gliadina, anti-endomísio, anti-reticulina e transglutamidase, a pesquisa de gordura fecal, o grau de digestão das fezes, a pesquisa de ovos quistos e parasitas nas fezes, e a prova da D-Xilose (Quadro I e II). Destes exames apenas a prova da D-Xilose se mostrou alterada, sugerindo má-absorção. Realizou ainda endoscopia digestiva alta e enteroscopia com biopsias do duodeno e jejuno que foram normais.

Admitindo o diagnóstico de enteropatia o doente iniciou uma dieta em que foram excluídos alimentos contendo trigo. Foi repetida a prova da D-Xilose, em eutiroidismo, após um mês de dieta rigorosa, tendo-se mantido o padrão de má absorção.

Durante o internamento ensaiaram-se as formas de administração subcutânea (SC) e IM de levotiroxina. Em períodos distintos, e para cada uma das formas de administração (SC e IM) foi administrada a dose de 500µg de L-T4. Fez-se o doseamento diário da TSH, FT3 e FT4, cu-

Quadro II – Parâmetros laboratoriais (cont.)

PARÂMETROS	CASO DE ESTUDO
IGF-1 (ug/L)	386
TBG (nmol/L)	10.3
Anti TPO	Negativo
Anti Tg	Negativo
Pesquisa de ovos quistos e parasitas nas fezes	Negativo
Digestão fecal	
Celulose fibras	Não presente
Fibras musculares (bem digeridas)	Alguns
Fibras musculares (não digeridas)	Raro
Grão de amido	Raro
Gorduras	Não presente
Teste de D-xylose (Hipotiroidismo)	
Xylose – sangue (mmol/l)	0.606 (2.17)
Xylose – urina	1g/5h (5.6-8.2)
Ac Antigliadina	Negativo
Ac Antiendomísio	Negativo
Ecografia tiroideia	Tiróide remanescente
Ecografia abdominal	Normal
Trânsito intestinal	Normal
Endoscopia digestiva alta	Normal
Biopsia jejunal	Normal

jos resultados não mostraram alterações relevantes entre si, tendo ambos permitido obter níveis aceitáveis de FT3 e FT4 durante cerca de uma semana.

O doente queixava-se de dores vivas durante a administração sub-cutânea de levotiroxina, quer na região abdominal quer na região deltoidea.

Todos os familiares em primeiro grau (pais e sete irmãos) do doente apresentavam uma absorção normal das hormonas tiroideias com confirmação de valores elevados de FT3 e frenação de TSH após a administração oral de 100µg/dia de liotironina, durante três dias.

O doente teve alta assintomático, medicado com 500µg IM/semana de L-T4. Seguido na Unidade de Endocrinologia da sua área de residência, mantém-se sem queixas, três meses após a alta, cumprindo a terapêutica instituída.

DISCUSSÃO

O objectivo da terapêutica substitutiva com hormona tiroideia nos doentes submetidos a tiroidectomia total é a manutenção da TSH dentro de valores normais. Nestes casos a levotiroxina é a terapêutica de escolha pela sua estável e prolongada duração de acção³.

Alguns doentes tratados mantêm valores elevados de TSH, apesar da terapêutica com doses calculadas suficientes da L-T4, necessitando de doses mais elevadas de tiroxina para atingir o eutiroidismo. Nestes casos a má adesão do doente à terapêutica instituída está descrita

Quadro I – Parâmetros laboratoriais

	CASO DE ESTUDO	VALORES NORMAIS
Eritrocitos (10 ¹² /L)	4.09	4.3-5.9
Hematócrito	0.40	0.39-0.49
Hemoglobina (g/L)	130.4	140-180
MCV (fL)	97.8	76-100
MCH (pg)	32.8	27-33
Plaquetas (10 ⁹ /L)	242.0	130-400
Ferro (umol/L)	8.59/ 9.49	6.6-25.07
Ferritina (ug/L)	48.4/ 14.8	18-300
Transferrina (g/L)	1.69-2.30	1.70-3.70
Glucose (mmol/L)	3.88	3.9-6.1
Ureia (mmol/L)	9.63	3.0-6.5
AST (U/L)	11	0-35
Bilirrubina, total (umol/L)	7.69	2-18
Creatinina (umol/L)	106	35-124
GGT (U/L)	8	0-30
ALT (U/L)	10	0-35
Bilirrubina, directa (umol/L)	1.197	0-4
Na (mmol/L)	145	135-147
Cl (mmol/L)	108	95-105
Ph (mmol/L)	1.64	0.80-1.60
K (mmol/L)	4.4	3.5-5.0
Ca (mmol/L)	2.54	2.20-2.58
Mg (mmol/L)	10.2	6.5-10.4
Proteínas (g/L)	63.0	60-80
Albumina (g/L)	41.0	36-52
Colesterol (mmol/L)	3.18/ 4.21	<5.20
Triglicéridos (mmol/L)	1.53/ 1.26	<1.80

como a causa mais frequente de hipotireoidismo persistente³. No nosso doente, a confirmação de valores indeseáveis de FT4 após a administração, sob vigilância, de levotiroxina, excluiu esta hipótese. Outras causas incluem doenças intestinais (resecção intestinal, síndromes de má absorção, ingestão excessiva de fibras na dieta) ou o uso concomitante de determinadas drogas. Destas são exemplo: o sucralfato⁹, por se ligar intraluminalmente à hormona, a rifampicina¹⁰, a carbamazepina¹¹ e a fenitoína¹² que aumentando a sua clearance podem alterar as necessidades de L-T4. O hidróxido de alumínio¹³, o sulfato ferroso¹⁴, a colestiramina¹⁵, a amiodarona¹⁶, a lovastatina¹⁷ e a sertalina¹⁸ podem também interferir na absorção/acção da L-T4, bem como o carbonato de cálcio¹⁹⁻²¹. No caso do nosso doente, a ingestão concomitante de fármacos que, de alguma forma, pudessem interferir na absorção de L-T4 foi excluída. O eventual benefício de alguma marca comercial de L-T4, em relação às outras foi também ensaiado sem sucesso. Nos casos acima citados, o eutiroidismo clínico consegue-se aumentando as doses de L-T4, não obrigando à administração parentérica da hormona.

As hormonas tiroideias, por mecanismos ainda desconhecidos, são importantes na regulação do crescimento da mucosa intestinal, na sua diferenciação e função *de barreira*. Desta forma tanto o hiper como o hipotireoidismo podem influenciar a absorção de L-T4⁶. Read²² e Hasselstrom²³ demonstraram que nos doentes com hipotireoidismo a absorção de L-T4 está normal ou mesmo aumentada. Podemos excluir assim, o hipotireoidismo, em que se encontrava o nosso doente, como factor agravante da má absorção de L-T4.

A absorção de L-T4, como referido, ocorre, de forma incompleta, no intestino delgado^{1,2}. Assim, qualquer patologia que, de alguma forma altere esta porção do intestino, irá interferir na absorção da tiroxina. Para além da resecção cirúrgica, também a doença celíaca e outras síndromes de má absorção podem diminuir a absorção de L-T4. Dos exames realizados pelo nosso doente para avaliar a absorção intestinal apenas a prova da D-Xilose mostrou alterações sugestivas de má absorção, que persistiram após a instituição de uma dieta adequada e do atingimento do eutiroidismo.

Os doentes com síndrome de resistência às hormonas tiroideias, que sofreram tireoidectomia mantém, por vezes, valores elevados de TSH e T4 após a cirurgia, apesar de terapêutica com L-T4^{24,25}. Está descrito um caso²⁶ de resistência familiar à hormonas tiroideias associado a uma diminuição do seu transporte através da membrana plasmática.

Neste caso havia evidência clínica e laboratorial de hipertireoidismo (F-T4, T4 e T3 elevadas), encontrando-se o doente em eutiroidismo clínico. No caso do nosso doente, a avaliação laboratorial pré-operatória da função tiroideia, sempre dentro de valores normais, as características do bócio e a função tiroideia dos familiares, excluem tratar-se de um caso de resistência às hormonas tiroideias.

Confirmada a necessidade de administração de L-T4 por via parentérica, avaliámos qual das vias de administração IM ou SC seria mais conveniente adoptar. Ambas as vias de administração permitiram obter níveis plasmáticos aceitáveis de FT3 e FT4 durante cerca de sete dias. Excluimos a via SC, uma vez que a sua utilização se acompanhava de queixas de dores vivas por parte do doente, independentemente do local da administração (região abdominal ou deltoideia), o que está de acordo com o descrito por outros autores²⁷.

Neste caso invulgar de má-absorção das hormonas tiroideias apesar de um aumento progressivo e marcado das doses de T3 e T4 o doente (um jovem de 29 anos de idade) apresentou um quadro de exuberante hipotireoidismo clínico, associado a valores muito alterados de TSH. Não conseguimos, neste caso, identificar qualquer factor etiológico responsável pela má-absorção das hormonas tiroideias. Este parece-nos ser o segundo caso descrito em língua inglesa em que se tornou necessário recorrer à administração parentérica de L-T4 para obter o eutiroidismo clínico e laboratorial.

BIBLIOGRAFIA

1. Choe W, Hays MT: Absorption of oral thyroxine. *Endocrinologist*. 1995; 5: 222-228
2. Hays MT: Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid*. 1991; 1: 241-248
3. Farwell AP, Braverman LE: Thyroid and antithyroid drugs. In: JG Hardman & LE Limbird, eds. *Goodman and Gilman The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. McGraw Hill, 1996: 1389-1409
4. Chung SJ, Middlesworth LV: Absorption of thyroxine from the small intestine of rats. *Endocrinol*. 1994; 74: 694-700
5. DiStefano JJ, Sterlicht M, Harris DR: Rat enterohepatic circulation and intestinal distribution of enterally infused thyroid hormones. *Endocrinol*. 1998; 123: 2526-2539
6. Hays MT, Nielsen KKK: Human Thyroxine Absorption: Age Effects and Methodological Analyses. *Thyroid*. 1994; 4 : 55-64
7. Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG: Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxine products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA*, 1997; 277: 1205-1213
8. LeBoff MS, Kaplan MM, Silva JE: Bioavailability of thyroid hormones from oral replacement preparations. *Metabolism* 1982; 31: 900-904.
9. Sherman S, Tielens E, Laderson P: Sucralfate causes

- malabsorption of l-thyroxine. *Am J Med* 1994; 96: 531-535
10. Isley WL: Effect of rifampin therapy on thyroid function tests in a hypothyroid patient on replacement L-thyroxine. *Annals of Internal Medicine*. 1987; 107: 517-518
11. DeLuca F, Arrigo T, Pandullo E: Changes in thyroid function tests induced by 2 month carbamazepine treatment in L-thyroxine-substituted hypothyroid children. *European J Pediatr* 1986; 145: 77-81
12. Backshear JL, Schultz AL, Napier JS, Stuart DD: Thyroxine replacement requirements in hypothyroid patients receiving phenytoin. *An Int Med*. 1983; 99: 341-342
13. Liel Y, Sperber A, Shany S: Nonspecific intestinal adsorption of levothyroxine by aluminum hydroxide. *Am J Med*. 1994; 97: 363-365
14. Campbell NRC, Hasinoff BB, Stalts H, Rao B, Wong NCW: Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Int Med* 1992; 117:1010
15. Harmon SM, Seifert CF: Levothyroxine-cholestyramine interaction reemphasized. *An Int Med* 1991; 115: 658-659
16. Ladenson PW: Diagnosis of hypothyroidism. In: L.E. Braverman & RD Utiger, eds. *Werner and Ingbar, The Thyroid*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 848-852
17. Demke DM: Drug interaction between thyroxine and lovastatine. *N Eng J Med* 1989; 321: 1341
18. Mc Cowen KC, Garber JR, Spark R: Elevated serum thyrotropin in thyroxine-treated patients with hypothyroidism given sertraline. *N Eng J Med* 1997; 337: 1010
19. Schneyer CR: Calcium carbonate and reduction of levothyroxine efficacy. *JAMA* 1998; 279: 750
20. Singh N, Singh NP, Hershman JM: Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 2000; 283: 2822-25
21. Singh N, Weisler SL, Hershman JM: The acute effect of calcium carbonate on the intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* 2001; 10: 967-71
22. Read DG, Hays MT, Hershman JM: Absorption of oral thyroxine in hypothyroid and normal man. *J Cl Endocrinol Metab* 1970; 30:798-799
23. Hasselstrom K, Sierbaek-Nielsen K, Lumholtz IB, Faber J, Kirkegaard C, Friis T: The bioavailability of thyroxine and 3,5,3 triiodothyronine in normal subjects and in hyper and hypothyroid patients. *Acta Endocrinol* 1985; 110: 483-486
24. REFETTOFF S, WEISS RE, Usala SJ: The syndromes of resistance to thyroid hormones. *Endoc Rev* 1993; 14: 348
25. ANSELMO J, CÉSAR R: Síndrome de resistência às hormonas tiroideias. *Endocrinol Metab Nutr* 2000; 9:35
26. WORTSMAN J, PREMACHANDRA B, WILLIAMS SK, BURMAN K, HAY F: Familial resistance to thyroid hormone associated with decreased transport across the plasma membrane. *Ann Int Med* 1983; 98: 904-9
27. Jauk B, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Molnar M, Gomez, I, Lind P: Unusual malabsorption of levothyroxine. *Thyroid*. 2000; 10: 93-95