

HIPOTIREOIDISMO: ANÁLISE DO ÍNDICE DE SUBSTITUIÇÃO MEDICAMENTOSA

Barbara Silva Ton¹, Cananda Kisa Benfica Saldanha de Moraes¹, Igor Marques Ferreira¹, Marcella Damasceno Soares Corrêa¹, Mariany Oliveira Gouveia¹, Valentina Lourenço Lacerda de Oliveira¹, Mário Sérgio Zen²

¹Acadêmico de Medicina da Faculdade Brasileira – Multivix Vitória

² Docente da Faculdade Brasileira – Multivix Vitória

RESUMO

O hipotireoidismo é causado por qualquer alteração estrutural ou funcional que interfira na produção de níveis adequados de hormônio tireoideano. Pode ser primário, quando a disfunção é na tireoide, ou secundário, quando a etiologia é hipofisária, sendo o primeiro mais prevalente. É mais comumente diagnosticado em mulheres em idades avançadas e os sinais e sintomas mais frequentes são cansaço, pele seca, intolerância ao frio, queda de cabelo, dificuldade de concentração, aumento de peso e apetite. O diagnóstico é clínico e confirmado em exames laboratoriais, sendo o tratamento feito com reposição hormonal, principalmente a levotiroxina (L-T4), que possui janela terapêutica estreita. Logo, deve-se evitar substituição medicamentosa, uma vez que implica em sérios riscos na eficácia do tratamento e na saúde do paciente. **Objetivo geral:** identificar os pacientes que fazem uso de derivados da levotiroxina e determinar se há troca do medicamento prescrito. **Objetivos específicos:** determinar se há alterações nos níveis de TSH nos pacientes que substituem o medicamento prescrito; definir os motivos que levaram a substituição medicamentosa pelo paciente; relatar qual medicamento é usado como substituto ao prescrito. **Metodologia:** estudo transversal descritivo, de caráter quantitativo. **Resultados:** 47% dos pacientes fizeram a troca do medicamento prescrito, porém, não foi possível avaliar a influência da troca na alteração dos níveis laboratoriais de TSH devido à necessidade de acompanhamento a longo prazo dos pacientes. **Descritores:** levotiroxina; tireoide; tratamento.

ABSTRACT

Hypothyroidism is caused by any structural or functional impairment that interferes with the production of adequate levels of thyroid hormone. It may be primary, when there is dysfunction thyroid, or secondary when the etiology is pituitary, the first being the most prevalent. It is most commonly diagnosed in women of advanced age and the most common signs and symptoms are fatigue, dry skin, cold intolerance, hair loss, difficulty concentrating, weight gain and appetite. The diagnosis is clinical and confirmed by laboratory tests, and the treatment made with hormone replacement, especially levothyroxine (L-T4), which has a narrow therapeutic window. Therefore, one should avoid replacement drug, once it entails serious risks on treatment efficacy and patient health. **Overall Objective:** To identify patients who use derivatives of levothyroxine and determine if exchange prescribed. **Specific Objectives:** To determine whether there are changes in TSH levels in patients that replace the prescribed medicine; define the reasons the drug replacement by the patient; report which drug is used as a substitute for prescribed. **Methodology:** A descriptive cross-sectional study of quantitative character. **Results:** It was verified that 47% of the patients did the exchange of the prescribed medication, but it was not possible to evaluate the influence of the exchange in the alteration of the laboratory levels of TSH due to the necessity of long-term follow-up of the patients. **Keywords:** Levothyroxine; thyroid; treatment.

INTRODUÇÃO

O tratamento do hipotireoidismo é baseado na reposição hormonal. O medicamento mais utilizado é a levotiroxina sódica (tiroxina), que é um medicamento de índice terapêutico estreito, ou seja, a diferença entre a concentração tóxica mínima difere menos de duas vezes da concentração eficaz mínima (WARD, 2011). Logo, existe um risco aumentado de induzir

sub ou super tratamento com pequenas variações de dose. Avaliações de farmacovigilância mostram frequentes eventos adversos associados a mudanças de produtos L-T4. Para evitar variações de bioequivalência entre as diferentes marcas, o ideal é que não ocorram mudanças na preparação da levotiroxina durante todo o tratamento, porém, caso haja, os níveis de TSH e T4 livre devem ser sempre verificados depois de dois meses (BRENTA, 2013).

No Brasil tem se tornado comum a troca de medicamentos prescritos no tratamento do hipotireoidismo por outros similares, por produtos genéricos e até mesmo por produtos manipulados, muitas vezes ignorando-se preceitos básicos de bioequivalência, permutabilidade, estabilidade e características específicas dos compostos farmacêuticos. Tais mudanças implicam em sérios riscos na eficácia do tratamento e na saúde do paciente (WARD, 2011).

Pelo fato de o hipotireoidismo ser uma doença com elevada prevalência e de tratamento relativamente simples, é necessário que todos os médicos que tratem pacientes com hipotireoidismo estejam atentos a não adesão ao tratamento por parte dos pacientes, uma vez que são muitas as influências na eficácia terapêutica, tornando-se importante a prevenção, detecção e o monitoramento das substituições medicamentosas (MOREIRA, 2011).

MATERIAL E MÉTODOS

Cenário de pesquisa e Tipo de Estudo: o estudo foi desenvolvido no Hospital da Polícia Militar (HPM), na cidade de Vitória – ES. O referido município possui uma população de 327.801 habitantes (SEMUS/CIS/IBGE – 2010). Foi solicitada a autorização da referida instituição para o desenvolvimento da pesquisa. Trata-se de um estudo transversal descritivo, de caráter quantitativo.

População: o estudo tem como população alvo pacientes portadores de hipotireoidismo, registrados no Hospital da Polícia Militar (HPM).

Critério de inclusão: pacientes em tratamento medicamentoso para hipotireoidismo.

Critérios de exclusão: pacientes com hipotireoidismo decorrente de tireoidectomia por câncer de tireoide; grávidas.

Amostra: a amostra foi aleatória, tendo sido obtida no período de agosto a setembro de 2016, de acordo com a demanda de pacientes agendados para a consulta no Ambulatório de endocrinologia do HPM. Não houve pacientes que se encaixaram nos critérios de exclusão.

Procedimento de coleta de dados: foi utilizada uma entrevista de caracterização de dados sociodemográficos e clínicos dos participantes, contendo informações como: idade, sexo, nível de escolaridade, renda familiar em salários mínimos, tempo de tratamento de hipotireoidismo, número de medicamentos em uso, medicamento substituído, motivo da substituição e local de aquisição do medicamento prescrito.

Dados de exames laboratoriais realizados para dosagem de TSH e prescrições médicas deverão ser levantados em prontuário. Esses dados são fundamentais para o estudo.

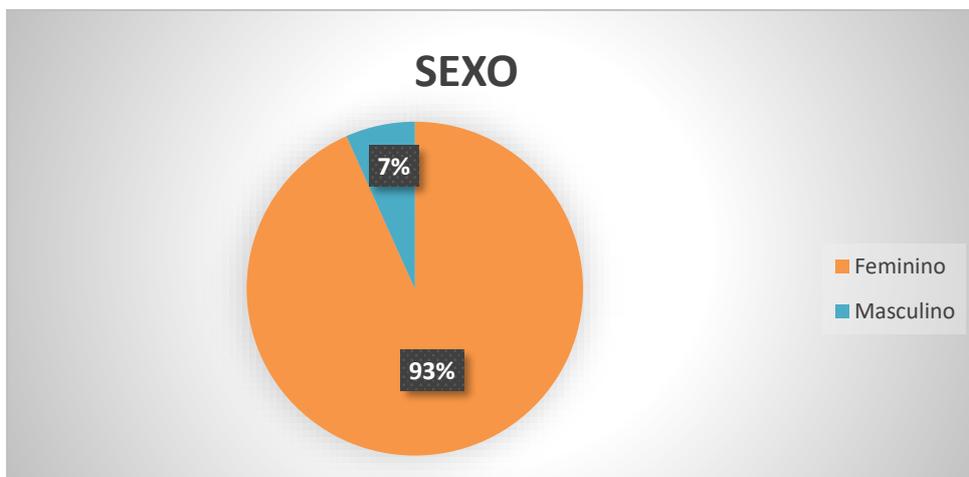
QUESTÕES ÉTICAS

A pesquisa cumpriu as normas estabelecidas na Resolução 466/2012, que dispõe sobre os referenciais da bioética, como autonomia, não maleficência, beneficência, justiça, equidade, dentre outros; e visa assegurar os direitos e deveres que dizem respeito aos participantes da pesquisa, à comunidade científica e ao Estado. Os dados coletados têm caráter científico e serão preservados os direitos de sigilo dos pacientes. Os sujeitos foram esclarecidos com relação à pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias, sendo uma via do participante e a outra do pesquisador, que permanecerá com a guarda do mesmo durante cinco anos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

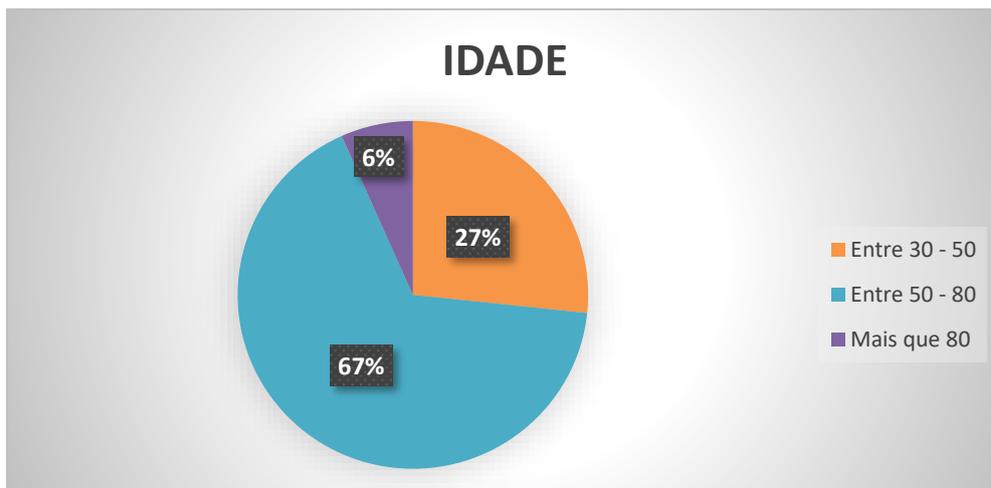
A amostra da pesquisa contém 15 pacientes, e nenhum deles se encaixaram nos critérios de exclusão.

De acordo com os dados colhidos, 93% dos pacientes são do sexo feminino, confirmando a epidemiologia descrita na literatura sobre o assunto. (GRÁFICO 1)



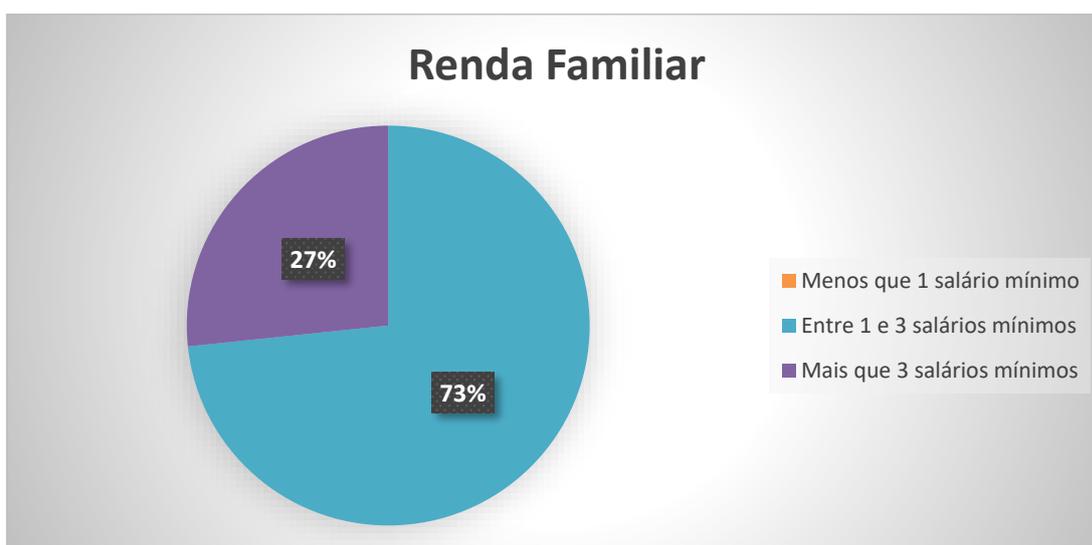
(GRÁFICO 1: distribuição dos pacientes de acordo com o sexo)

Sobre a idade dos pacientes, cerca de 27% dos pacientes apresentam idade entre 30-50 anos, 67% entre 50-80 e 6% acima de 80 anos. Logo, levando em consideração que a faixa de idade mais prevalente no nosso cenário de prática são pacientes idosas, tal fato pode também aumentar a chance de falha na terapêutica da doença, levando em consideração que nessa faixa etária a maioria das pacientes tem outras comorbidades associadas que necessitam de outros tratamentos medicamentosos, o que pode interferir na tomada da levotiroxina como já descrito anteriormente, aumentando o risco de esquecimento ou tomada errada da mesma, não levando um controle eficaz da doença. (GRÁFICO 2)



(GRÁFICO 2: descrição dos pacientes de acordo com a idade)

Entre os pacientes pesquisados: 73% apresentam renda entre 1-3 salários mínimos e 27% com renda superior a 3 salários, evidenciando que a população abrangida pelo Hospital da Polícia Militar de Vitória-ES (HPM) é predominantemente constituída por classe média. É um importante fator a ser analisado na instituição da terapêutica, uma vez que é dada preferência para a prescrição de medicamentos mais eficazes e de melhor qualidade, que podem não ser fornecidos pela Unidade Básica de Saúde (UBS) local, fazendo com que os mesmos sejam comprados em farmácias, o que poderia favorecer a substituição do medicamento caso os pacientes não tivessem condições financeiras. (GRÁFICO 3)

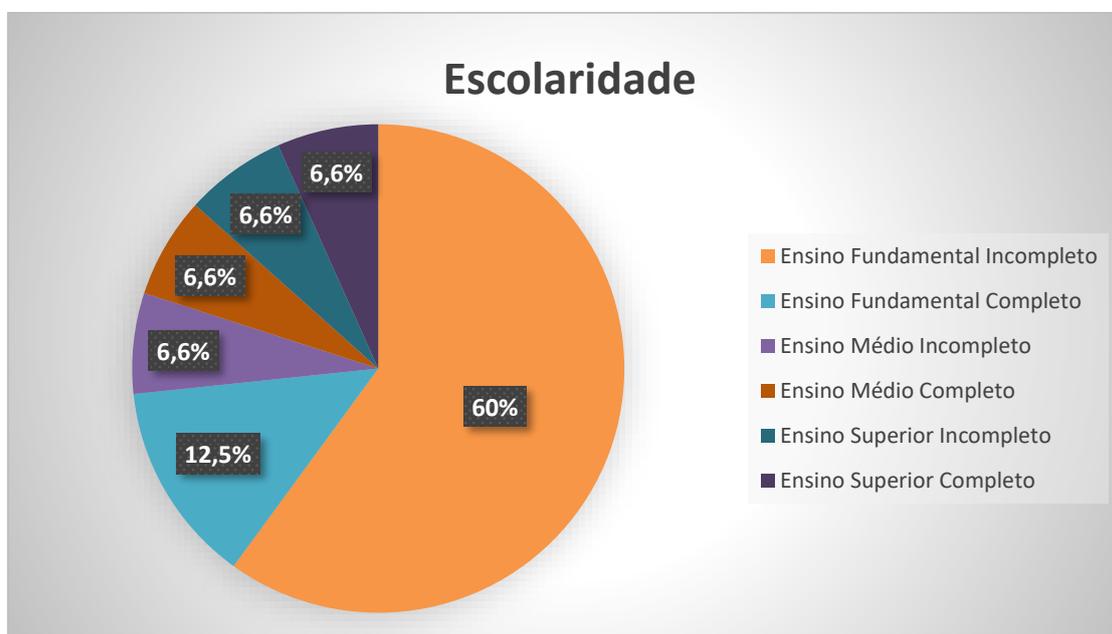


(GRÁFICO 3: descrição dos pacientes de acordo com a renda familiar)

Entre os pacientes pesquisados: 60% apresentam ensino fundamental incompleto, o que evidencia o baixo nível de instrução da amostra, podendo acarretar dificuldade de adesão ao tratamento ou erros nas tomadas dos medicamentos. Tais situações aumentam o risco de

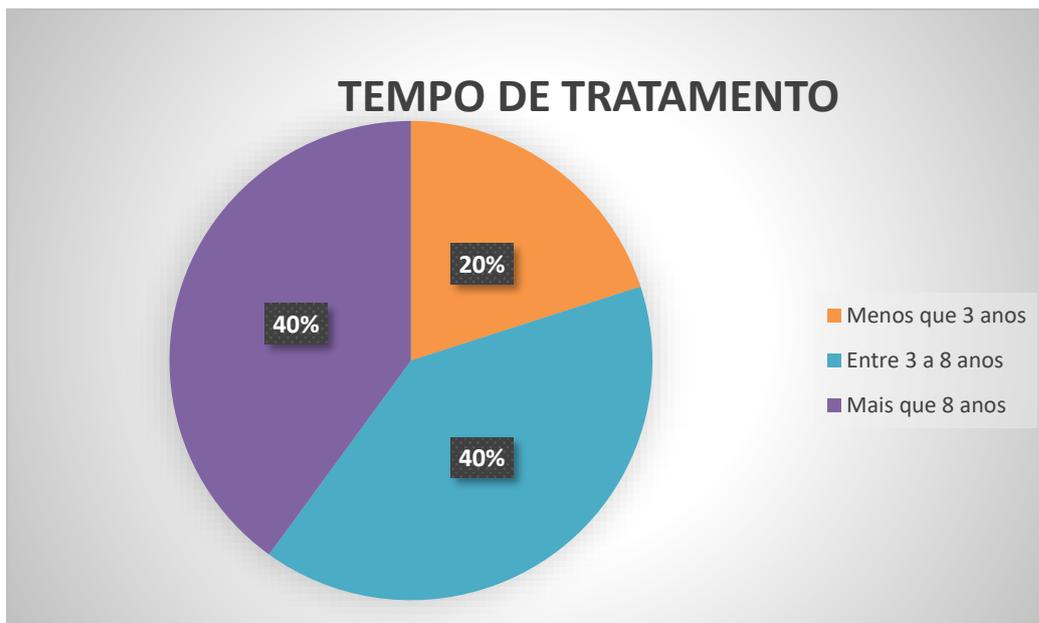
fracasso no controle dos níveis de TSH e T4, uma vez que a doença é de curso crônico e o tratamento é mantido por toda a vida. Por isso, reforça-se a importância de orientação clara ao paciente pelo profissional de saúde quanto ao uso correto da medicação, possíveis efeitos colaterais, interação com outros medicamentos que reduzam a eficácia do medicamento prescrito, assim como da cronicidade da doença e como o controle dos níveis hormonais irão melhorar a qualidade de vida do indivíduo. Todas essas medidas objetivam reduzir o nível de abandono do tratamento e melhor controle da doença. (GRÁFICO 4)

Segundo o estudo BAGATTOLI (2000), “nem todos os pacientes compreendem ou assumem bem o fato de que o tratamento deve ser vitalício e terão de conviver com a necessidade de tomar medicamento todo dia pelo resto de suas vidas”. Esse estudo reforça então que “há necessidade de melhoria da compreensão sobre sua patologia, uma vez que a educação dos pacientes e sua crença na efetividade do tratamento melhoram sua adesão à terapêutica”, como concluído em nosso estudo.



(GRÁFICO 4: descrição dos pacientes de acordo com o nível de escolaridade)

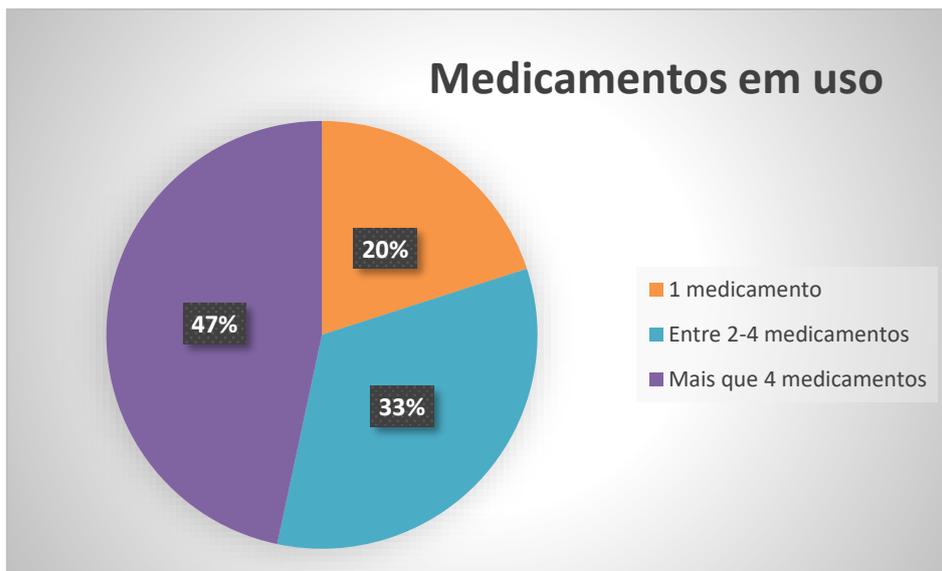
Entre os pacientes pesquisados: 40% apresentam tempo de tratamento entre 3-8 anos de doença e 40% apresentam tempo de tratamento superior a 8 anos. Ou seja, percebe-se que o público abrangido tem um longo acompanhamento ambulatorial da doença no serviço médico do hospital, o que pode auxiliar no controle da doença com maior efetividade, evitando assim a substituição medicamentosa sem indicação médica. (GRÁFICO 5)



(GRÁFICO 5: descrição dos pacientes de acordo com o tempo de tratamento)

De acordo com o Gráfico 6, observou-se que a maioria dos pacientes (cerca de 47%) entrevistados usa mais de quatro medicamentos. Tal fato pode resultar em dificuldade na adesão ao tratamento do hipotireoidismo, uma vez que quanto maior o número de medicamentos em uso pelo paciente, maior a possibilidade de esquecimento na tomada de alguns desses, principalmente se o paciente não tiver um controle efetivo rigoroso sobre as medicações que devem ser ingeridas. Além disso, pode ocorrer troca entre os horários em que os medicamentos devem ser ingeridos, acarretando em falha na eficácia do tratamento, visto que determinadas medicações necessitam ser administradas em horários específicos e em condições específicas, como, por exemplo, a levotiroxina, que deve ser ingerida preferencialmente pela manhã, em jejum.

Como foi evidenciado por esta pesquisa que os pacientes apresentam várias comorbidades tomam uma ampla quantidade de medicamentos por dia, podemos concluir que os resultados encontrados estão de acordo com o “Estudo de adesão ao tratamento do hipotireoidismo” (BAGATTOLI, 2000). Esse estudo concluiu que “o hipotireoidismo não raramente está associado a outras comorbidades, aumentando o número de medicamentos que o paciente tem de aplicar ou ingerir todo dia” (BAGATTOLI, 2000). Tal fato pode fazer com que o controle da doença não seja eficaz pelo risco de esquecimento da ingestão da levotiroxina ou tomada errada, confirmando o que foi descrito nos resultados do presente estudo.

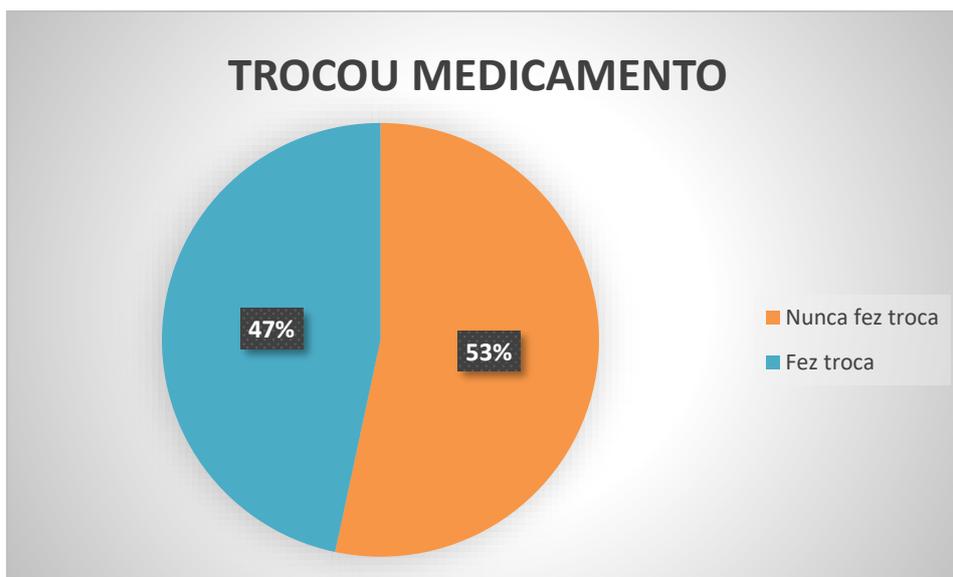


(GRÁFICO 6: descrição do número de medicamentos usados pelos pacientes)

De acordo com a pesquisa, verificou-se que 47% dos entrevistados realizaram a troca medicamentosa, enquanto que 53% não realizaram a troca durante o tratamento. Entre os que não trocaram o medicamento, houve apenas ajuste da dose anteriormente prescrita. No grupo que realizou a troca, os seguintes motivos foram alegados: 14,2% dos pacientes trocaram devido ao preço e a disponibilidade da droga no mercado; 42,85% dos pacientes substituíram por motivo de decisão médica; 28,57% dos pacientes trocaram devido a disponibilidade do mesmo na unidade básica de saúde (UBS); e em 14,2% dos pacientes a troca se deu pela ocorrência de efeitos colaterais. Membros da American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), da American Thyroid Association (ATA) e da The Endocrine Society (TES), colaboraram para a criação de um instrumento de vigilância capaz de efetivamente avaliar a experiência dessas sociedades e dos mais frequentes prescritores de levotiroxina. “Foram relatados 198 casos de efeitos adversos, dos quais 89,4% estavam relacionados à troca do produto prescrito” o que ressalta a necessidade de se manter o tratamento prescrito (Ward, 2011).

Então percebe-se que quando o paciente obtém o medicamento na UBS ele fica à mercê do medicamento disponível para o uso naquele momento, que pode não corresponder ao medicamento inicialmente prescrito pelo médico. Essa situação sabidamente aumenta risco de descontrole do tratamento da doença, haja visto o estreito intervalo do índice terapêutico da levotiroxina, que pode variar entre as marcas.

Nosso estudo diverge do “Estudo de Adesão ao tratamento do Hipotireoidismo”, do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP de Campinas-SP, que mostra que os pacientes não seguiam a prescrição médica (66% dos casos), enquanto na pesquisa realizada no HPM, o motivo da substituição foi por indicação médica para o melhor controle dos níveis laboratoriais. Nesse estudo, “as causas alegadas para a não obediência às recomendações médicas foram ‘puro esquecimento’ em 67% dos casos, falta de entendimento adequado sobre o uso contínuo e permanente da medicação em 28% dos pacientes e intolerância à droga em três casos. Destes, um paciente se queixou de angina pectoris e os outros dois de palpitações” (BAGATOLLI,2000). (GRÁFICO 7)



(GRÁFICO 7: descrição dos pacientes que fizeram a troca medicamentosa)

Conclui-se que 47% dos pacientes analisados trocaram de medicamento. Entre esses, dois pacientes substituíram o Puran T4® por Levoid®; um paciente substituiu a Levotiroxina genérica® por Puran T4®, um paciente substituiu Puran T4® por Euthyrox® e um paciente de Levoid® por Puran T4®.

Entre os pacientes entrevistados, 27% adquirem o medicamento por meio da UBS, enquanto que 73% compram em farmácias. Observa-se, dessa forma, que a maioria dos pacientes adquire o medicamento por meio da compra na rede privada, o que pode contribuir para uma maior adesão ao tratamento, já que a instituição privada geralmente oferece as várias marcas de levotiroxina prescritas, cenário diferente do encontrado na UBS.

LIMITAÇÕES DE ESTUDO

A maior limitação do estudo foi não conseguir avaliar a influência da troca do medicamento nos níveis do TSH do paciente. O estudo proposto pelo trabalho é do tipo transversal, onde não há a necessidade de acompanhamento dos pacientes a longo prazo, o que seria importante para determinar uma possível interação da troca do medicamento prescrito em relação aos valores laboratoriais de TSH. Além disso, é importante salientar que existem inúmeros outros fatores (Tabela 1) que podem interferir nas taxas de TSH, causando alterações nesses valores (WARD, 2010). Dessa forma, a presente pesquisa não avaliou tais variáveis, e, por isso, não foi possível afirmar se a substituição do medicamento contribuiu isoladamente para as alterações dos valores de TSH.

(Tabela 1: condições que podem alterar os valores de TSH no controle do hipotireoidismo)

Drogas	
Inibidores das Bombas de prótons	Sais de Cálcio
Alumínio, Hidróxido de Magnésio	Carbonato de Cálcio
Sucralfato	Orlistate
Resina de troca de íon	Resinas de permuta catiônica

Sulfato ferroso	Sequestrantes de ácidos biliares
Doenças	
Infecção por <i>Helicobacter pylori</i>	Doença celíaca
Atrofia gástrica	Síndrome do intestino curto
Giardíase e outras doenças parasitárias	Intolerância a lactose
Outras doenças inflamatórias crônicas	
Hábitos	nutricionais
Café	Suco
Cereais	Outras comidas

(Ward, 2010)

Outra limitação do estudo é uma amostra de conveniência, visto que o tempo para coleta de dados foi relativamente curto, se levado em consideração o tempo necessário para a coleta de dados de uma amostra suficiente. No intervalo de tempo acessível para a coleta de dados, os pacientes empregados nessa pesquisa foram selecionados por estarem prontamente disponíveis, e não por critérios estatísticos. Por isso, o estudo é incapaz de fazer afirmações gerais com rigor estatístico sobre a população.

O questionário utilizado na pesquisa também apresenta limitações. Os dados contidos nele não conseguiram abranger todas as variáveis necessárias para afirmar que as possíveis falhas terapêuticas decorridas no tratamento fossem isoladamente explicadas pela troca do medicamento substituído, já que as variações dos níveis hormonais no controle da doença podem sofrer muitas interferências, como citado acima.

CONCLUSÃO

O índice de substituição medicamentosa no campo de prática analisado (HPM de Vitória-ES) abrangeu quase metade dos pacientes. Dentre eles, o principal motivo da substituição do medicamento foi a própria orientação médica, o que não implica necessariamente em prejuízos ao tratamento, já que troca estabelecida visa melhorar clinicamente o paciente.

As variáveis estudadas no presente estudo não foram condizentes com o esperado de acordo com as revisões bibliográficas, quando comparado aos parâmetros: motivo da substituição, renda e idade. Entretanto, foi possível concluir que a constância e a adesão ao medicamento proposto pelo médico são fundamentais para garantir o sucesso terapêutico do hipotireoidismo.

Com relação aos níveis de TSH, não foi possível avaliar a influência da troca do medicamento na alteração dos níveis laboratoriais, uma vez que se trata de um estudo transversal e existem inúmeros outros fatores que podem interferir nas taxas de TSH, causando alterações nesses valores. Além disso, conclui-se que a maioria dos pacientes tomava mais de quatro medicamentos, e que os mesmos apresentavam outras comorbidades, o que pode fazer com que o controle da doença não seja eficaz pelo risco de esquecimento da ingestão da levotiroxina ou tomada errada.

REFERÊNCIAS

BAGATTOLI, R. M.; et. al. Estudo de Adesão ao Tratamento do Hipotireoidismo. **Arq Bras Endocrinol Metab.** São Paulo. vol.44 no.6 Dec. 2000.

BRAUNWALD, E. et al. **Medicina Interna.** 18ª ed., vol. I. Rio de Janeiro: Artmed, 2013.

BRENTA, Gabriela; VAISMAN, Mário; SGARBI, João Augusto; et al. **Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo.** Acesso em Arquivo Brasileiro de endocrinologia metabólica.

GOLDMAN, L. et al. **Medicina Interna.** 23ª ed., vol. II. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica.** 12ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2011.

MOREIRA, Rodrigo O. e MOREIRA, Geni O. **Metformina: mais uma interação medicamentosa no tratamento do hipotireoidismo?.** *ArqBrasEndocrinolMetab* [online]. 2011, vol.55, n.1, pp. 89-90.

PORTO, C.C. **Semiologia Médica.** 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2010.

SILVA, Anderson Soares; MACIEL, Léa Maria Zanini; MELLO, Luane Marques; et al. **Principais distúrbios tireoidianos e suas abordagens na atenção primária à saúde.**

ROBBINS, S. L.; COTRAN, R. S.; **Base patológica da doença.** 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

WARD, Laura Sterian. **Levotiroxina e o problema da permutabilidade de drogas de estreito intervalo terapêutico.** *ArqBrasEndocrinolMetab* [online]. 2011, vol.55, n.7, pp. 429-434

WARD, Laura Sterian. **The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism.** *ArqBrasEndocrinolMetab* [online]. 2010, vol.54, n.5, pp. 435-442.

