

Folha de rosto**Título**

Hipotireoidismo refratário em paciente com disfunções anátomo-funcionais intestinais: relato de caso

Autores

João Felipe Palhano Zago ¹, Samantha Cristiane Lopes ¹, Gustavo Fagoti ^{1,2}, Itairan da Silva Terres ^{1,2}

Afiliação

¹ Núcleo de Pesquisa em Ciências Médicas: investigações em saúde - NPCMed, Faculdade de Medicina, Centro Universitário para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí - UNIDAVI, Rio do Sul, Santa Catarina, Brasil

² Consultório de Endocrinologia e Cardiologia, Rio do Sul, Santa Catarina, Brasil

Manuscrito

Título:

Hipotireoidismo refratário em paciente com disfunções anátomo-funcionais intestinais: relato de caso

Resumo

Hipotireoidismo é refratário quando há persistente elevação do hormônio tireoestimulante (TSH) acima dos níveis séricos normais, apesar das elevações sucessivas do tratamento com levotiroxina (L-T4) (1). Alguns fatores como não aderência ao tratamento, enterectomia parcial, doença celíaca, intolerância à lactose (IL) e disfunções anatômicas gastrointestinais alteram a biodisponibilidade do hormônio, necessitando o uso de doses elevadas (1,2). Nesse artigo apresentamos um caso de uma paciente feminina de 43 anos portadora de hipotireoidismo de difícil controle terapêutico - mesmo com superdosagem de L-T4, possuindo intolerância à lactose com dificuldade na aderência à dieta e a medicação. O objetivo do presente estudo foi relatar um caso de uma paciente com hipotireoidismo refratário ao tratamento com levotiroxina, sendo ela uma paciente com histórico de ressecção intestinal, intolerância à lactose e provável doença celíaca. O estudo apresenta um delineamento epidemiológico observacional, do tipo relato de caso. Foi realizado a partir de análise de prontuário médico de uma clínica privada que realiza atendimento endocrinológico na cidade de Rio do Sul, Santa Catarina, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido pela paciente. Foram coletados dados inerentes a condição atual e progressão de saúde da paciente e descritos sem alteração ou intervenção no seu tratamento. Devido a história de enterectomia parcial, presença da IL, uma possível doença celíaca constatada pela clínica típica e uma realização de gastroplastia, fatores que podem reduzir a absorção da L-T4 pelo organismo da nossa paciente, desse modo necessitando de superdosagem do hormônio, ainda mais pelo fato da paciente não aderir corretamente a medicação e a uma dieta balanceada sem os alimentos para a qual é intolerante. Com esse relato de caso, nós esperamos discutir estratégias de manejo propedêutico e terapêutico de pacientes com hipotireoidismo refratário.

Palavras-chave: Hipotireoidismo refratário. Enterectomia parcial. Intolerância à lactose. Gastroplastia. Má absorção. Relato de caso.

Abstract

Hypothyroidism is refractory when there is persistent elevation of thyroid-stimulating hormone (TSH) above normal serum levels, despite successive elevations of treatment with levothyroxine (L-T4) (1). Some factors such as non-adherence to treatment, partial enterectomy, celiac disease, lactose intolerance (LI) and gastrointestinal anatomical disorders alter the bioavailability of the hormone, requiring the use of high doses (1,2). In this article, we present a case of a 43-year-old female patient with hypothyroidism

that is difficult to control therapeutically - even with an overdose of L-T4, and lactose intolerance with difficulty adherence to diet and medication. The aim of the present study is to report a case of a patient with hypothyroidism refractory to treatment with levothyroxine, a patient with a history of intestinal resection, lactose intolerance and probable celiac disease. The study has an observational epidemiological design, of the case report type. It was carried out based on the analysis of the medical records of a private clinic that provides endocrinological care in the city of Rio do Sul, Santa Catarina, after approval by the Research Ethics Committee and the signature of the Free and Informed Consent Form by the patient. Data related to the patient's current and past health condition were collected and described without alteration or intervention in her treatment. Due to the history of partial enterectomy, presence of LI, a possible celiac disease verified by the typical clinic and a gastroplasty, factors that can reduce the absorption of L-T4 by the body of our patient, thus requiring an overdose of the hormone, even more due to the fact that the patient does not correctly adhere to the medication and a balanced diet without food for which she is intolerant. With this case report, we hope to discuss propaedeutic and therapeutic management strategies for patients with refractory hypothyroidism.

Keywords: Refractory hypothyroidism. Partial enterectomy. Lactose intolerance. Gastroplasty. Malabsorption. Case report.

Introdução

Pacientes com hipotireoidismo necessitam de reposição exógena do hormônio tireoidiano tiroxina (T4). A maioria dos pacientes conseguem repor adequadamente, atingindo as metas terapêuticas, entretanto há fatores que influenciam na absorção deste hormônio pelo organismo, fazendo com que maiores doses sejam necessárias para alcançar níveis de TSH e T4 livre adequados no sangue (1,2).

A levotiroxina exógena (L-T4) é absorvida em sua maioria no jejuno e no íleo superior, com influências disabsortivas relacionadas a dieta, como consumo de café, uso de medicações, horário do uso da medicação, doenças associadas, gravidez e genética (1,2). Pacientes submetidos a enterectomia podem gerar, dependendo a extensão cirúrgica, uma diminuição na área de absorção intestinal de levotiroxina provocando elevações para se obter a mesma biodisponibilidade no organismo (3).

Além disso, tem sido relatado que doença celíaca e cirurgia bariátrica podem influenciar na má absorção de L-T4 em virtude da diminuição da área de absorção funcional e anatômica, respectivamente (4,5,6,7).

Nos intolerantes à lactose, a fisiopatologia da má absorção de L-T4 pode estar relacionada a quantidade não digerida de lactose no lúmen intestinal, que aumenta a motilidade gástrica e aumenta a quantidade de líquido no lúmen. Essas variáveis alteram o tempo de exposição da levotiroxina prejudicando sua absorção. As vilosidades intestinais também se alteram na intolerância à lactose, os vilos são necessários para aumentar a área de absorção no intestino. No paciente intolerante, a restrição do leite e derivados faz com que a dose de levotiroxina retorne ao normal (1,8,9).

Neste relato de caso, apresentamos uma paciente de 43 anos com hipotireoidismo refratário e história de enterectomia intestinal, intolerância à lactose, gastroplastia e suspeita de doença celíaca. O objetivo do presente estudo é relatar esse caso de refratariedade ao tratamento com levotiroxina e discutir os impactos de condições má absorptivas neste desfecho. Esse relato de caso seguiu os preceitos do Guideline CARE.

Metodologia

Esta pesquisa caracteriza-se por ser um estudo observacional e descritivo do tipo relato de caso. Foi realizada análise de um prontuário de uma clínica privada que realiza atendimento em endocrinologia, localizada em Rio do Sul, Santa Catarina.

Foram coletados do prontuário somente os dados pertinentes ao relato do caso. Os dados coletados foram ajustados e descritos em ordem cronológica atendendo aos objetivos descritos anteriormente. Por tratar-se de um relato de caso, portanto um estudo descritivo, não são realizadas análises estatísticas, somente discussão a partir da literatura científica. O acesso ao prontuário foi previamente autorizado pelo paciente, por meio do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), pelo guardião de prontuários da instituição e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Parecer consubstanciado número 5.727.550).

Descrição do caso

Paciente feminina de 43 anos com diagnóstico inicial de tireoidite crônica autoimune de Hashimoto há duas décadas. Avaliando sua história clínica, a paciente passou por procedimento cirúrgico em virtude da endometriose em que houve enterectomia parcial com anastomose ileocólica, com sucessiva histerectomia e polipectomia intestinal em 2012. Utilizava em 2014 850 mcg de levotiroxina e T3 125 mcg, entretanto seus níveis séricos de TSH estavam em 27,19 mU/L e 39,12 mU/L em abril e outubro respectivamente naquele ano. Após, foi internada por duas semanas em um hospital terciário, sem informações sobre a conduta empregada, tendo alta hospitalar com TSH de 5 mU/L. Em julho de 2015, com suspeita para intolerância à lactose, foi realizado o teste de tolerância à lactose por curva glicêmica (glicose 113 mg/dL em jejum; 107 mg/dL em 30 min.; 100 mg/dL em 60 min.), apresentando diarreia durante o procedimento - resultado positivo para intolerância, sendo orientado adequação da dieta para este distúrbio. A partir disso, foi evidenciada melhora dos níveis de TSH que estavam em 28,3 mU/L em julho/2015 para 15,63 mU/L setembro/2015 com levotiroxina de 850 mcg.

A paciente em dezembro/2015 iniciou quadro de vômitos com sangue, endoscopia realizada 3 meses após, sem achados anormais, contudo a paciente seguia com dores abdominais. Exames no momento: T3L 3,19 pg/mL; T4L 0,61 ng/dL; TSH 13,9 mU/L. Exame de ultrassonografia de tireoide realizado em março/2016 indicou volume da glândula (28 cm³), com textura heterogênea e sem presença de nodulações.

Devido aos elevados níveis de TSH de 13,4 mU/L em julho/2016, com T4L 0,63 ng/dL, sem alcançar a faixa de normalidade do TSH nos últimos anos (gráfico 1), decidiu-se por realizar do teste de absorção a levotiroxina. O teste demonstrou precária redução de TSH com leve redução dos níveis de T4 livre (tabela 1), sendo assim representando baixa absorção intestinal de levotiroxina. Dessa forma, optou-se por elevar a levotiroxina para 1200 mcg. Após 2 meses, com TSH 37,71 mU/L e T4L 0,63 ng/dL, foi prescrito levotiroxina de 1300 mcg e solicitado internação em hospital para avaliação de aderência à dieta zero lactose e a ingestão correta dos comprimidos de levotiroxina.

Paciente foi internada em novembro/2016, o TSH na admissão era de 12,3 mU/L e após dois dias com a realização da dieta zero glúten, lactose e vistoria na ingestão dos comprimidos de levotiroxina, o TSH caiu para 3,39 mU/L. A dieta sem glúten foi realizada devido a suspeita de doença celíaca, sem comprovação por biópsia. Após a internação foi possível ser prescrita levotiroxina de 500 mcg.

A colonoscopia foi realizada 2 semanas após a internação, sendo interrompida na porção ileocólica devido à anastomose na região, não constatado alterações até a anastomose.

A paciente retornou ao consultório em fevereiro/2017 com os seguintes exames: TSH 15,06 mU/L; T4L 0,56 ng/dL; T3L 2,18 pg/dL; anticorpos anti-peroxidase tireoideana (anti-TPO) > 1000 UI/mL; anti-tireoglobulina (anti-TG) < 8,5 UI/mL. Referiu aderência à medicação, contudo sem seguir a dieta sem glúten e lactose. Estava com IMC > 40 kg/m² e referiu desejo de realizar gastroplastia redutora.

Anteriormente a cirurgia, foi discutido com uma equipe multiprofissional uma possível piora do quadro de hipotireoidismo refratário, sendo liberada para cirurgia a qual ocorreu em novembro daquele ano. No seguimento de seu tratamento se encontra sem aderência à dieta com TSH descontrolado utilizando altas doses de levotiroxina que variam entre 1200 e 1800 mcg (gráfico 1).

Discussão

Hipotireoidismo primário é considerado refratário quando há apresentação bioquímica de TSH acima dos valores de referência ou sintomatologia clássica do hipotireoidismo mesmo com doses inesperadamente altas de levotiroxina, >1,9 mcg/Kg/dia, por mais de 6 semanas. Dessa forma, uma investigação para avaliar a possível causa da resposta inadequada ao tratamento é recomendada. A principal causa para o hipotireoidismo refratário é a não aderência adequada ao tratamento, seguido de distúrbios de má absorção (1). Nós apresentamos um relato em que há má adesão ao tratamento e em conjunto questões disabsortivas como uma ressecção intestinal, intolerância à lactose, pós cirurgia bariátrica e possível doença celíaca.

Devemos ressaltar que a L-T4 é absorvida em sua maioria na mucosa do jejuno e no íleo superior, desse modo essa região é um fator importante para investigação da baixa biodisponibilidade no organismo. Diversos fatores influenciam a adequada disponibilidade como a intolerância à lactose, dieta, doença celíaca, mudanças estruturais no sistema digestório, deficiência da enzima deiodinase do tipo 2, gravidez, doenças associadas, medicações, infecções, gastrite, entre outras (1,9)

Nesse contexto, avaliando a história clínica de nossa paciente, notamos que há realização de uma enterectomia em razão de acometimento intestinal pela endometriose, desse modo uma retirada expressiva da região responsável pela absorção da levotiroxina explicaria em parte a refratariedade ao tratamento (3). Deve-se frisar que não temos informações detalhadas sobre a extensão da ressecção intestinal realizada pela cirurgia em 2012 .

No contexto do nosso caso, em que há intolerância à lactose, algumas explicações para a má absorção nestes pacientes estão relacionadas a quantidade não digerida de lactose no lúmen intestinal, que altera a motilidade gástrica – aumentando-a, e ao aumento da quantidade de líquido no lúmen. Essas variáveis alteram o tempo de exposição da levotiroxina prejudicando sua absorção. As vilosidades intestinais também se alteram na intolerância à lactose, os vilos são necessários para aumentar a área de absorção no intestino, dessa forma a região com função absorptiva é prejudicada (1,8,9).

A suspeita clínica de doença celíaca em nossa paciente vem em virtude da inter-relação com a tireoidite de Hashimoto, ambas são doenças autoimunes com compartilhamento do sistema HLA. Não temos a biópsia que comprove a doença celíaca, contudo é sabido que a comorbidade afeta a região intestinal de absorção da levotiroxina reduzindo a área de exposição por diminuir as vilosidades (5,7,9).

Uma das formas de diagnosticar o hipotireoidismo refratário em casos de dúvida é realizando o teste de absorção a levotiroxina (10). Nesse contexto, em 2015, nossa paciente iniciou com quadro de vômitos

e dores abdominais, em que após realizados endoscopia não apresentou grandes anormalidades. Com isso, a investigação prosseguiu para o teste de absorção a levotiroxina realizado 6 meses após, que revelou um déficit absorptivo da medicação na paciente. Tentou-se aumentar a levotiroxina mais uma vez após o resultado do teste, entretanto sem resposta bioquímica.

Com suspeita de causas má absorptivas, nossa paciente foi submetida a internação, em que foi possível reduzir o TSH de 12,3 mU/L para 3,39 mU/L e a levotiroxina de 1200 mcg para 500 mcg com medidas dietéticas e vigilância medicamentosa, dessa forma, concluiu-se que há um distúrbio de absorção na paciente que não é solucionado em razão da não aderência à dieta e possível não aderência medicamentosa. Devemos nos atentar que os comprimidos de levotiroxina na situação observada são vários, o que em muitas situações desestimula a correta ingestão dos comprimidos pelo paciente. Após 2 meses da internação, os níveis de TSH se elevaram novamente.

Nossa paciente, a partir dos dados que possuímos, tem uma descompensação grave do TSH, mesmo com a otimização do tratamento. Temos informações que a paciente foi internada em 2014 com o mesmo quadro descrito acima, reduzindo seu TSH na ocasião para 5 mU/L, contudo não há mais dados sobre o momento. Após a alta hospitalar, o TSH retornou a subir.

A paciente realizou gastroplastia redutora 1 ano após a internação, ressalta-se que conforme a técnica cirúrgica de bariátrica, ocorrem modificações diferentes nas doses de L-T4, contudo não há concordância na literatura sobre estas modificações na dose. Pacientes submetidos à bariátrica podem se beneficiar de uma diminuição de doses de levotiroxina em virtude da perda de peso. É importante frisar que o hormônio tireoideano exógeno é desintegrado e dissolvido em suco gástrico para posterior absorção no duodeno, jejuno e no íleo-proximal. Optou-se por liberar a cirurgia, além disso, a elevada perda de peso proporcionada pela cirurgia, poderia diminuir a dose de levotiroxina pois há relação com o peso (4,6). Nossa paciente continuou com alterações tireoidianas após a gastroplastia, tendo que ser elevadas as doses de levotiroxina, contudo não é possível concluir se a cirurgia piorou o quadro ou se não houve aderência à medicação e dieta adequada ao quadro.

Conclusão

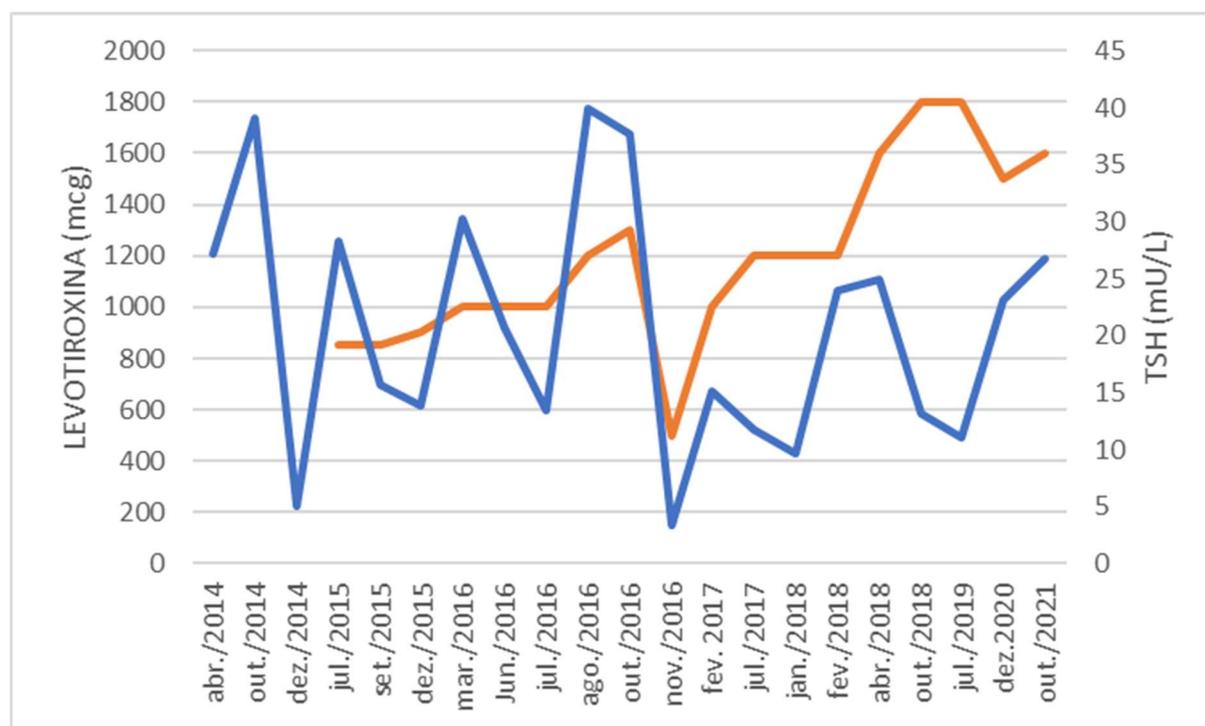
Apresentamos um caso de hipotireoidismo refratário em que a paciente utiliza uma superdosagem de levotiroxina em virtude de uma congruência de fatores. Com base neste caso podemos melhor compreender as causas de hipotireoidismo refratário. Dessa forma, deve haver um olhar atento sobre as diversas causas de refratariedade, podendo se utilizar o teste de absorção à levotiroxina para diferenciar a ocorrência de má absorção da levotiroxina das situações de má adesão ao tratamento, que são as possíveis causas da necessidade de altas doses de levotiroxina, melhorando o manejo dos pacientes acometidos e minimizando os riscos de manter os pacientes em hipotireoidismo com suas potenciais complicações.

Referências bibliográficas

1. Centanni, M, Benvenga S, Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. **Journal of endocrinological investigation**, v. 40, n. 12, p. 1289-1301, 2017.
2. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. **Lancet**. 2017 Sep 23;390(10101):1550-1562. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1. Epub 2017 Mar 20. PMID: 28336049; PMCID: PMC6619426.
3. Skelin, Marko et al. "Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review." **Clinical therapeutics** vol. 39,2 (2017): 378-403. doi:10.1016/j.clinthera.2017.01.005
4. Azran C, et al. Oral levothyroxine therapy postbariatric surgery: Biopharmaceutical aspects and clinical effects. **Surgery for Obesity and Related Diseases**, v. 15, n. 2, p. 333-341, 2019.
5. Collins D, et al. Celiac disease and hypothyroidism. **The American journal of medicine**, v. 125, n. 3, p. 278-282, 2012.
6. Gadiraju S, Lee CJ, COOPER DS. Levothyroxine dosing following bariatric surgery. **Obesity surgery**, v. 26, n. 10, p. 2538-2542, 2016.
7. Novaes RF, Viana LJ. Hipotireoidismo e doença celíaca: correlações e implicações terapêuticas. **Revista de Medicina**, v. 101, n. 4, 2022.
8. Cellini M, et al. Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 8, p. E1454-E1458, 2014.
9. Geronimo AA, SCHMIDT R.B, SALVI JO. Aspectos farmacológicos da Levotiroxina Sódica: uma breve revisão. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 23, n. 2, p. 128-134, 2018.
10. Ramadhan A, Tamilia M. Treatment-refractory hypothyroidism. **CMAJ**. 2012;184(2):205-209. doi:10.1503/cmaj.110994

Figuras

Figura 1. Relação dose de levotiroxina com hormônio tireoestimulante (TSH) no tempo.



Legenda: Levotiroxina em laranja e TSH em azul apresentados no gráfico respectivamente.

Tabelas

Tabela 1. Teste de absorção à levotiroxina

	TSH (mU/L)	T4L (ng/dL)
JEJUM	39,88	0,65
120 MIN.	24,97	0,53
240 MIN.	23,34	0,53

Legenda: TSH (hormônio tireoestimulante); T4L (hormônio T4 livre).