

Dimensão: 180 x 480 mm

LEVOID

levotiroxina sódica

comprimidos

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

LEVOID 25 mcg – cartuchos com 30 comprimidos
LEVOID 50 mcg – cartuchos com 30 comprimidos
LEVOID 75 mcg – cartuchos com 30 comprimidos
LEVOID 88 mcg – cartuchos com 30 comprimidos
LEVOID 100 mcg – cartuchos com 30 comprimidos
LEVOID 112 mcg – cartuchos com 30 comprimidos
LEVOID 125 mcg – cartuchos com 30 comprimidos
LEVOID 150 mcg – cartuchos com 30 comprimidos
LEVOID 175 mcg – cartuchos com 30 comprimidos
LEVOID 200 mcg – cartuchos com 30 comprimidos

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido de **LEVOID** 25 mcg contém:
levotiroxina sódica..... 25 mcg
Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica e povidona.
Cada comprimido de **LEVOID** 50 mcg contém:
levotiroxina sódica..... 50 mcg
Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona e corante azul FDC nº 2 laca de alumínio.
Cada comprimido de **LEVOID** 75 mcg contém:
levotiroxina sódica..... 75 mcg
Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona, corante azul FDC nº 1 laca de alumínio e corante vermelho FDC nº 3 laca de alumínio.
Cada comprimido de **LEVOID** 88 mcg contém:
levotiroxina sódica..... 88 mcg
Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona e corante amarelo lake blend LB 282.
Cada comprimido de **LEVOID** 100 mcg contém:
levotiroxina sódica..... 100 mcg
Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona e corante amarelo FDC nº 6 laca de alumínio.
Cada comprimido de **LEVOID** 112 mcg contém:
levotiroxina sódica..... 112 mcg
Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona e corante vermelho FDC nº 1 laca de alumínio.
Cada comprimido de **LEVOID** 125 mcg contém:
levotiroxina sódica..... 125 mcg
Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona, corante azul FDC nº 1 laca de alumínio e corante amarelo lake blend LB 282.
Cada comprimido de **LEVOID** 150 mcg contém:
levotiroxina sódica..... 150 mcg
Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona e corante vermelho ponceau 4R laca de alumínio.
Cada comprimido de **LEVOID** 175 mcg contém:
levotiroxina sódica..... 175 mcg
Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona, corante azul FDC nº 2 laca de alumínio e corante amarelo lake blend LB 282.
Cada comprimido de **LEVOID** 200 mcg contém:
levotiroxina sódica..... 200 mcg
Excipientes: manitol, bicarbonato de sódio, estearato de magnésio, dióxido de silício, croscarmelose sódica, povidona, corante vermelho ponceau 4R laca de alumínio e corante azul FDC nº 2 laca de alumínio.

QUANTIDADE DE UNIDADES:

Contém: 30 comprimidos

INFORMAÇÕES AO PACIENTE:

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

LEVOID é um medicamento que possui em sua fórmula um hormônio chamado tiroxina. A tiroxina normalmente é produzida no organismo pela glândula tireóide. **LEVOID** age regularizando ou suprimindo a quantidade deste hormônio no organismo, nas situações em que a glândula tireóide não está apresentando um funcionamento adequado ou nas situações em que há necessidade de retirada parcial ou total da glândula tireóide por cirurgia.

O início da ação da levotiroxina varia em função da gravidade da doença. Nos casos onde a medicação é tomada pela via oral, o início de ação demora algumas semanas.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

LEVOID é indicado pelo médico no caso de problemas relacionados com a glândula tireóide, tais como: hipotireoidismo (diminuição da produção dos hormônios tireoidianos), tratamento ou prevenção de bócio (aumento do volume ou presença de nódulos na tireóide), tireoidite (inflamação da glândula) e também nas situações onde a glândula precisa ser retirada, como por exemplo, na presença de tumores ou outras alterações que assim o exigem.

Este medicamento pode ser utilizado, também, como agente diagnóstico, por exemplo, nos casos em que o médico precisa avaliar o funcionamento da tireóide ou a produção de hormônios relacionados à tireóide.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CONTRA-INDICAÇÕES

LEVOID ESTÁ CONTRA-INDICADO EM PACIENTES COM ALERGIA AOS COMPONENTES DA FÓRMULA; NOS CASOS DE INFARTO DO MÍOCÁRDIO RECENTE; TIREOTOXICOSE (AUMENTO DA ATIVIDADE DA GLÂNDULA COM MAIOR PRODUÇÃO HORMONAL) E EM PACIENTES COM MAU FUNCIONAMENTO DA GLÂNDULA SUPRA-RENAL (GLÂNDULA LOCALIZADA ACIMA DOS RINS).

ADVERTÊNCIAS

QUANDO A ADMINISTRAÇÃO DE LEVOID REQUER CUIDADOS ESPECIAIS?

INFORME AO SEU MÉDICO CASO SEJA PORTADOR DE DOENÇAS DO CORAÇÃO (ANGINA, INFARTO, INSUFICIÊNCIA CARDÍACA), PRESSÃO ALTA, MAU FUNCIONAMENTO DA GLÂNDULA SUPRA-RENAL, FALTA DE APETITE, TUBERCULOSE, ASMA OU DIABETES.

SE VOCÊ TIVER PROBLEMA DE CORAÇÃO OU FOR IDOSO, O MÉDICO INICIARÁ O TRATAMENTO COM UMA DOSE ADEQUADA À SUA SITUAÇÃO CLÍNICA. VOCÊ DEVE SEGUIR RIGOROSAMENTE A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO.

SE DURANTE O TRATAMENTO SURGIREM SINTOMAS DE DOENÇA DO CORAÇÃO OU SE OS SINTOMAS ANTERIORES PIORAREM, SEU MÉDICO DEVE SER AVISADO PARA TOMAR AS MEDIDAS NECESSÁRIAS.

SE VOCÊ FOR OBESO E ESTA OBESIDADE NÃO FOR DECORRENTE DO HIPOTIREOIDISMO, VOCÊ NÃO DEVERÁ TOMAR **LEVOID** COMO TRATAMENTO PARA REDUÇÃO DE PESO, POIS, NESTE CASO, A LEVOTIROXINA EM DOSES PEQUENAS NÃO TEM AÇÃO E EM DOSES ALTAS PODE TORNAR-SE PERIGOSA, ESPECIALMENTE SE TOMADA COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS PARA EMAGRECER, COMO AS ANFETAMINAS.

LEVOID NÃO DEVE SER USADO PARA TRATAMENTO DA INFERTILIDADE MASCULINA OU FEMININA, A NÃO SER QUE ESTA SEJA CAUSADA PELO HIPOTIREOIDISMO.

SE VOCÊ FOR MULHER, A TERAPIA A LONGO PRAZO COM LEVOTIROXINA PODE CONTRIBUIR PARA O DESENVOLVIMENTO DE OSTEOPOROSE (FRAGILIDADE DOS OSSOS), ESPECIALMENTE SE VOCÊ ESTIVER NA FASE DE MENOPAUSA E DESSA FORMA, CASO VOCÊ JÁ TENHA PROBLEMAS DE OSTEOPOROSE OU ESTEJA NA FASE DE MENOPAUSA, SEU MÉDICO DEVE SER AVISADO A FIM DE UTILIZAR A DOSE MÍNIMA NECESSÁRIA PARA TER UMA RESPOSTA DESEJADA AO SEU TRATAMENTO MANTENDO OS CONTROLES NECESSÁRIOS PARA O ACOMPANHAMENTO.

A ADEQUAÇÃO DO SEU TRATAMENTO SEMPRE SERÁ FEITA COM BASE NA AVALIAÇÃO DE SUA RESPOSTA CLÍNICA E DE SEUS EXAMES LABORATORIAIS, DEVENDO SER PERIODICAMENTE E SEMPRE REALIZADA PELO SEU MÉDICO.

LEVOID PODE SER USADO DURANTE A GRAVIDEZ E A AMAMENTAÇÃO?

EM PRINCÍPIO, NÃO HÁ CONTRA-INDICAÇÃO AO USO DE **LEVOID** DURANTE A GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO. ENTRETANTO, INFORME AO MÉDICO SE HOUVER SUSPEITA DE GRAVIDEZ, DURANTE OU APÓS O USO DA MEDICAÇÃO. INFORME TAMBÉM AO MÉDICO CASO ESTEJA AMAMENTANDO.

ESTE MEDICAMENTO PODE SER UTILIZADO DURANTE A GRAVIDEZ DESDE QUE SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

PRECAUÇÕES

O QUE PODE OCORRER SE UTILIZAR MEDICAMENTO POR UMA VIA DE ADMINISTRAÇÃO NÃO-RECOMENDADA?

OS RISCOS DE USO POR VIA DE ADMINISTRAÇÃO NÃO-RECOMENDADA SÃO: A NÃO-OBTENÇÃO DO EFEITO DESEJADO E OCORRÊNCIA DE REAÇÕES DESAGRADÁVEIS.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

LEVOID pode ser utilizado com outros medicamentos?

Informe ao seu médico caso esteja utilizando outros medicamentos, especialmente anticoagulantes (medicações que dificultam a coagulação do sangue), contraceptivos orais, colestiramina, ácido acetilsalicílico, anti-diabéticos, antidepressivos, antiasmáticos, anfetaminas, digoxina, anticonvulsivantes e vasoconstritores pois pode haver alteração de suas ações quando tomados em conjunto com a levotiroxina.

A levotiroxina sódica deve ser tomada no mínimo com um intervalo de 4 horas de intervalo das drogas que podem interferir com sua absorção.

LEVOID pode ser tomado com alimentos?

Alguns alimentos podem alterar a absorção da levotiroxina sódica. Assim, recomenda-se tomar o medicamento com estômago vazio (meia a 1 hora antes do café da manhã). Preparados à base de farinha de soja (fórmula pediátrica), cereais de semente de algodão, nozes e dieta à base de fibras podem se ligar e diminuir a absorção no trato gastrointestinal.

LEVOID pode alterar exames laboratoriais?

As alterações na concentração dos hormônios tireoidianos (T₃ e T₄) e da Tireoglobulina (TGB) (proteína que se liga aos hormônios da tireóide T₄ e T₃ para transportá-los para o sangue) e do Hormônio Estimulador da Tireóide (TSH) devem ser consideradas pelo seu médico, quando ele for verificar os valores dos exames laboratoriais de controle.

NÃO HÁ CONTRA-INDICAÇÃO RELATIVA A FAIXAS ETÁRIAS.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

ASPECTO FÍSICO

Os comprimidos de **LEVOID** são todos redondos, de superfície plana e livres de defeitos visíveis, sendo diferentes apenas na cor, conforme sua concentração: **Comprimidos de 25 mcg:** brancos; **comprimidos de 50 mcg:** azuis; **comprimidos de 75 mcg:** lilás; **comprimidos de 88 mcg:** amarelos; **comprimidos de 100 mcg:** alaranjados; **comprimidos de 112 mcg:** róseos; **comprimidos de 125 mcg:** verdes; **comprimidos de 150 mcg:** vermelhos; **comprimidos de 175 mcg:** verde escuros; **comprimidos de 200 mcg:** roxos.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

LEVOID tem sabor e odor característicos.

COMO USAR

Você deve usar **LEVOID** apenas sob a orientação do médico.

Os comprimidos de LEVOID devem ser ingeridos com estômago vazio (meia a 1 hora antes do café da manhã).

Para as crianças com dificuldades de ingerir os comprimidos, estes devem ser triturados e dissolvidos em pequena quantidade de água (5-10 ml ou 1-2 colheres de chá). Esta suspensão pode ser administrada em colher ou conta-gotas. Os comprimidos triturados podem também ser administrados com pequenas quantidades de alimentos devendo-se, porém, evitar alimentos que sabidamente diminuam a absorção da levotiroxina, tais como as fórmulas pediátricas ou outras preparações com soja, fibras, sementes, pois esses tipos de alimentos podem interferir na absorção de **LEVOID**. A suspensão preparada não pode ser guardada para uso posterior.

DOSAGEM

A dose de **LEVOID** que é adequada para o tratamento, depende de uma variedade de fatores, tais como de sua idade, peso corpóreo, se você tem problema de coração, situações médicas concomitantes, incluindo gravidez, se você está tomando algum medicamento junto com **LEVOID** e a natureza específica da doença a ser tratada. A dose deve ser individualizada e ajustes devem ser realizados pelo seu médico com base na avaliação, de tempos em tempos, de sua resposta clínica e com base em seus exames laboratoriais.

LEVOID é administrado como uma dose única diária, preferencialmente meia a uma hora antes do café da manhã. A levotiroxina sódica deve ser tomada com o estômago vazio meia a 1 hora antes do café da manhã.

SIGA A ORIENTAÇÃO DO SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

INFORME AO SEU MÉDICO SOBRE O APARECIMENTO DE REAÇÕES DESAGRADÁVEIS COM O USO DE **LEVOID**, EM ESPECIAL CASOS DE INSÔNIA, IRRITABILIDADE, DOR DE CABAÇA, FEBRE, SUORES EXCESSIVOS, EMAGRECIMENTO RÁPIDO, DIARREIA, DOR NO PEITO, CANSAÇO, AUMENTO DO APETITE, INTOLERÂNCIA AO CALOR, HIPERATIVIDADE, NERVOSISMO, ANSIEDADE, SENSIBILIDADE EMOCIONAL, TREMORES, FRAQUEZA MUSCULAR, AGRAVAMENTO DE DOENÇAS DO CORAÇÃO QUE JÁ EXISTIAM, TAQUICARDIA (ACELERAÇÃO DOS BATIMENTOS CARDÍACOS), ARRITMIAS (IRREGULARIDADES DOS BATIMENTOS DO CORAÇÃO), AUMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL, INFARTO DO MÍOCÁRDIO, DESMAIOS, DISPNEIA (DIFICULDADE DE RESPIRAR), VÔMITOS, COLÍCAS ABDOMINAIS, IRREGULARIDADE MENSTRUAL, ALTERAÇÕES NOS TESTES DE FUNÇÃO DO FÍGADO, PERDA DE CABELO, VERMELHIDÃO E COCEIRA NA PELE, DOR ÓSSEA OU OSTEOPOROSE (FRAGILIDADE DOS OSSOS), FERTILIDADE PREJUDICADA, DOR NAS ARTICULAÇÕES (JUNTAS), DOENÇA DO SORO (CARACTERIZADA POR FEBRE, DORES NAS ARTICULAÇÕES E LESÕES NA PELE DECORRENTES DE UM MECANISMO ESPECÍFICO DE REAÇÃO ALÉRGICA), DE OUTRA FORMA, TAMBÉM SINTOMAS COMO FALTA DE ÂNIMO E MOTIVAÇÃO, SONOLÊNCIA, GANHO DE PESO, DESINTERESSE, FRAQUEZA, PELE SECA, DORES MUSCULARES TAMBÉM DEVEM SER COMUNICADAS AO MÉDICO.

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Em geral, os sintomas de superdosagem são: dor de cabeça, irritabilidade, aumento do número de batimentos cardíacos por minuto e sudorese excessiva.

Em caso de uso em excesso, você deve procurar o seu médico ou um pronto-socorro e informar a quantidade e o horário que você tomou o medicamento.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Você deve guardar **LEVOID** na embalagem original até sua total utilização. Você deve conservar em temperatura ambiente (15°-30°C) e proteger da luz e umidade.

Qual o prazo de validade de **LEVOID**?

O prazo de validade de **LEVOID** é de 24 meses a contar da data de sua fabricação indicada na embalagem do produto. Ao utilizar o medicamento, confira sempre seu prazo de validade. NUNCA USE MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. Além de não obter o efeito desejado, as substâncias podem estar alteradas e causar prejuízo para a sua saúde.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A glândula tireóide produz triiodotironina (T₃) e tiroxina (T₄) utilizando para tal o iodo que é obtido a partir de fontes dietéticas ou através do metabolismo dos hormônios de tireóide ou de outros componentes ioados. Cerca de 100 mcg de iodo diários são requeridos para gerar quantidades suficientes de hormônio tireoidiano, sendo que a produção individual normal é de aproximadamente 90 a 100 mcg de T₄ e 30 a 35 mcg de T₃ diariamente.

Estima-se que cerca de 80% do T₃ é derivado do metabolismo periférico e apenas cerca de 20% é produzido diretamente pela glândula tireóide.

A função glandular e a síntese hormonal são reguladas por um sistema de *feedback*, de forma que, as quantidades de levotiroxina, liberadas na circulação por uma glândula tireóide funcionante, são reguladas pela quantidade de hormônio tireostimulante (TSH) secretada pela parte anterior da glândula hipófise.

A síntese de TSH é, por sua vez regulada tanto pelos níveis de levotiroxina e triiodotironina circulantes como pelo hormônio de liberação da tireotropina (TRH), secretada pelas células tireotrópicas localizadas na porção anterior da glândula pituitária.

A secreção do TSH e do TRH é regulada por um *feedback* negativo a partir do hormônio da tireóide, predominantemente do T₃ circulante ou do T₃ produzido a partir da conversão do T₄.

Tanto o T₄ como o T₃ circulam ligados primariamente à proteínas carreadoras, sendo que o T₄ liga-se fortemente à globulina ligadora de tiroxina (TGB) e fracamente à pré-albumina tiroxina-ligadora (TBPA) e albumina (~5%) e o T₃ liga-se fortemente à TGB e fracamente à albumina e em menor escala, à TBPA.

A absorção da levotiroxina é variável, girando em torno de 48% a 80% das doses administradas. Esta variação de absorção é dependente de vários fatores, tais como: veículos utilizados em sua preparação, conteúdo intestinal, flora intestinal e fatores dietéticos.

A levotiroxina apresenta uma afinidade maior de ligação que a triiodotironina, tanto na circulação, como nas células, o que explica o seu maior tempo de ação.

Diariamente, cerca de 70% de tiroxina (T₄) metabolizada é deiodinada, sendo que após a deiodinação, cerca de 50% da tiroxina é convertida em triiodotironina (T₃). A meia-vida da levotiroxina (T₄) no plasma normal é de 5,3 a 9,5 dias e em relação à excreção, cerca de 50% é feita através dos rins e 50% se dá pelas fezes.

O principal efeito dos hormônios tireoidianos exógenos é o aumento do índice metabólico dos tecidos, sendo também relacionados com o crescimento e diferenciação dos tecidos.

O hipotireoidismo é a mais comum patologia relacionada às deficiências hormonais, apresentando uma ampla variedade de efeitos sobre os órgãos-alvo e uma ampla variedade de efeitos sobre os órgãos-alvo e uma ampla variedade de repercussões clínicas.

O hipotireoidismo provoca um amplo espectro de manifestações, levando, em última análise a um estado hipometabólico caracterizado principalmente por fadiga, letargia, intolerância ao frio, lentidão de fala e de funções intelectuais, diminuição de reflexos, edema periorbital, secura e espessamento da pele.

As crianças com tal estado de deficiência, podem ocorrer atraso de crescimento e da maturação esquelética, além de uma falha de ossificação das epífises e do desenvolvimento do sistema nervoso central.

Parâmetros farmacocinéticos de LEVOID:

Média de IC (90%) dos parâmetros farmacocinéticos de LEVOID:

T _{max} (h)	5,94 (24)
Média (Valor n) (IC 90%)	(2,67 – 9,21)
C _{max} (ng*ml ⁻¹)	115,74 (24)
Média (Valor n) (IC 90%)	(109,12 – 122,36)
ASC _{0-uth} (ng*h*ml ⁻¹)	3865,25 (24)
Média (Valor n) (IC 90%)	(3474,93 – 4255,56)
ASC _{0-∞} (ng*h*ml ⁻¹)	15895,30 (21)
Média (Valor n) (IC 90%)	(11107,50 – 20683,09)

Ref.: Estudo de biodisponibilidade comparativa entre uma formulação contendo levotiroxina produzida pelo Aché Laboratórios Farmacêuticos (comprimido de 150 mcg) versus formulação comercial de referência (150 mcg) em voluntários sadios. UNIFAC, 2005.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

a) Hipotireoidismo subclínico

A levotiroxina na dose de 0,05 mg por dia mostrou-se

efetiva na melhora dos sintomas do hipotireoidismo subclínico em um estudo clínico controlado. Os sintomas melhoraram em 8 de 14 pacientes tratados com levotiroxina em comparação a 3 de 12 pacientes tratados com placebo.

b) Hipotireoidismo congênito

Em estudo de avaliação de longo prazo, incluindo 49 adultos previamente tratados com reposição de tiroxina em virtude de hipotireoidismo congênito, verificou-se não terem ocorrido efeitos adversos posteriores decorrentes do tratamento nos parâmetros relacionados à memória, atenção e comportamento, utilizando-se doses altas de tiroxina.

Em um outro estudo avaliando, após seguimento de 5 anos e 9 meses, a utilização de altas doses de levotiroxina em 18 crianças portadoras de hipotireoidismo congênito tratadas com doses médias de 12 mcg/kg/dia, verificou-se que os pacientes tratados precocemente com doses altas de levotiroxina tiveram desenvolvimento global normal e entrada adequada no período escolar.

c) Terapia supressiva de TSH por estimulação com levotiroxina em pacientes com doença tireoidiana nodular

A terapia supressiva de TSH com levotiroxina foi avaliada em diversos estudos clínicos, com resultados não uniformes.

Em três estudos randomizados prospectivos, incluindo 167 pacientes tratados durante 6 meses a 1,5 anos com levotiroxina para redução de tamanho de nódulo tireoidiano, o resultado final não mostrou efeito mais eficaz que o placebo.

Em estudo randomizado placebo-controlado, foi comparada a utilização de levotiroxina em diferentes doses a fim de propiciar supressão de TSH em nível alto ou baixo em 49 pacientes.

Na análise final, após 12 meses, reduções maiores que 50% no volume do nódulo foram observadas em 37,5% dos pacientes que tiveram um alto grau de supressão e em 41,6% daqueles que tiveram um menor grau de supressão, não havendo diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Em outros dois estudos, utilizando a terapia de supressão do TSH verificou-se, no primeiro, resultado significativo na redução de volume do nódulo após 6 meses de tratamento e, no outro, decréscimo maior que 50% no tamanho do nódulo em 56% dos casos que receberam levotiroxina e em 37% daqueles que não tiveram o TSH suprimido.

Embora ambos estudos não tenham sido controlados por placebo, a porcentagem de pacientes onde houve redução no tamanho do nódulo foi maior que o percentual de 15 a 30% observado em caso de regressão espontânea.

d) Bócio multinodular não-tóxico

A história natural do bócio multinodular não-tóxico é caracterizada por períodos não-previsíveis de estabilidade e de aumento de volume, tornando difícil avaliar a eficácia da utilização de levotiroxina nesses casos, uma vez que 5 a 10% dos casos, podem apresentar redução espontânea do tamanho da glândula.

Em estudo com 115 pacientes, uma redução maior que 13% no volume total da glândula tireóide foi conseguida em 58% dos pacientes tratados com doses supressivas de TSH por 9 meses, com o volume tireoidiano aumentando novamente após a cessação da terapia.

Uma resposta similar foi obtida em outro estudo com 40 pacientes, não sendo necessário, porém, a utilização de doses supressivas.

e) Bócio difuso

Em um estudo clínico, o retorno aos níveis normais de TSH sérico com a utilização de levotiroxina, permitiu o decréscimo médio de 32% no volume tireoidiano, com cerca de 50% dos casos mantendo um tamanho normal da tireóide após 2 anos de terapia.

Em outro estudo, a utilização de levotiroxina isolada ou em combinação com iodo mostrou-se tão efetiva quanto o iodo isolado no tratamento do bócio endêmico. Nesse estudo 166 pacientes receberam tanto levotiroxina na dose de 150 mcg/dia como iodo 400 mcg/dia ou uma combinação de 75 mcg/dia de levotiroxina e 200 mcg de iodo durante 8 meses, obtendo-se uma redução comparável no volume do bócio em todos os grupos.

f) Pacientes com história de irradiação da tireóide

Em pacientes que receberam na infância irradiação cervical ou craniana para condições benignas, a terapia profilática com levotiroxina pode ser efetiva para reduzir a recorrência após a ressecção cirúrgica de nódulos benignos, sendo que a dose empregada deve ser suficiente para reduzir o nível de TSH sérico para 0,5 a 1,0 mU/L. Pacientes que receberam irradiação cervical na infância para tratamento de condições como doença de Hodgkin, neuroblastoma, tumor de Wilms e leucemia, têm maior incidência de evolução para hipotireoidismo e para o surgimento de nódulos de tireóide, com maior risco de câncer de tireóide induzido por radiação, devendo a terapia com levotiroxina ser iniciada nos casos em que a concentração de TSH ultrapassa 3 mU/L. Pacientes que foram submetidos à irradiação quando adultos (exs: linfomas, câncer de mama), têm risco aumentado de desenvolver hipotireoidismo, devendo os níveis séricos de TSH serem monitorados a fim de possibilitar a oportuna reposição com levotiroxina.

g) Câncer de tireóide

Nos tumores diferenciados de tireóide (papilar e folicular), os quais são responsáveis por 90% de todos os casos de câncer de tireóide, em virtude de sua história natural, caracterizada por crescimento lento, a monitoração clínica deve ser feita por várias décadas antes do câncer ser declarado como curado e, durante tal período, o tratamento recomendado é a utilização de doses suprafsiológicas de levotiroxina para suprimir a secreção de TSH, sendo aceita, na prática clínica a manutenção de níveis de TSH menores do que 0,1 mU/L.

Em estudo retrospectivo, avaliando o uso de hormônio de tireóide em pacientes operados de câncer papilífero de tireóide, a recorrência naqueles que fizeram uso da supressão hormonal, foi de 17% em 10 anos, comparada a 34% naqueles não-tratados com hormônios.

h) Hipotireoidismo primário

Em um estudo clínico randomizado comparativo utilizando **LEVOID** para avaliação de eficácia e segurança no controle do hipotireoidismo primário, comparou-se o efeito de **LEVOID** e de outra preparação comercial de L-tiroxina em parâmetros de função tireóidea (TSH e T₄-livre sérico) avaliando-se pacientes portadores de hipotireoidismo primário devido à tireoidectomia total prévia por carcinoma diferenciado de tireóide ou por bócio multinodular exercendo compressão sobre estruturas cervicais.

Nesse estudo, 61 pacientes foram divididos em 2 grupos aleatórios: grupo I (n = 31) recebendo 100 microgramas/dia de **LEVOID** diariamente e grupo II (n = 30) recebendo 100 microgramas/dia de outra preparação comercial aprovada de levotiroxina.

As amostras foram coletadas no tempo basal (sem levotiroxina) e após 15, 30 e 45 dias de terapêutica com os hormônios.

Os valores basais de TSH basais (média ± DP) foram de 46,26 ± 26,18 µU/ml (grupo I) e 41,9 ± 23,1 µU/ml (grupo II).

Os valores de TSH declinaram significativamente (F = 120,3, p < 0,001) com o tempo de uso da levotiroxina, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os grupos I e II.

Da mesma forma, elevou-se significativamente o nível de T₄ sérico nos dois grupos, sem diferença significativa (F = 221,9, p < 0,001) entre os grupos

intervalo de 4 horas das drogas e alimentos que são conhecidas, por interferir com sua absorção (vide item “**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”).

Devido à meia-vida longa da levotiroxina, o efeito terapêutico máximo em uma dada dose de levotiroxina sódica pode não ser atingido em período inferior de 4-6 semanas.

Deve-se ter cautela quando administrar **LEVOID** em pacientes com doença cardiovascular subjacente, idosos e aqueles pacientes com insuficiência adrenal concomitante. As doses administradas de **LEVOID** variam de acordo com o grau de hipotireoidismo, a idade do paciente e a tolerabilidade individual. A fim de se adaptar a posologia, é recomendável antes de iniciar o tratamento, efetuar as dosagens radioimunológicas do (T₃), (T₄) e do TSH.

Adultos:

Hipotireoidismo: LEVOID deve ser instituído em doses baixas (50 mcg/dia), que serão aumentadas de acordo com as condições cardiovasculares do paciente.

Dose inicial: 50 mcg/dia, aumentando-se 25 mcg a cada 2 ou 3 semanas, até que o efeito desejado seja atingido. Em pacientes com hipotireoidismo de longa data, particularmente com suspeita de alterações cardiovasculares, a dose inicial deverá ser ainda mais baixa (25 mcg/dia).

Manutenção: 75 a 125 mcg diários sendo que alguns pacientes, com má absorção, podem necessitar de até 200 mcg/dia.

A dose de manutenção média é 170 mcg/dia. A falta de resposta às doses de 200 mcg/dia, sugere má absorção, não obediência ao tratamento ou erro diagnóstico. Supressão do TSH (câncer de tireóide) / nódulos / bócio eutiroidíacos em adultos:

Dose supressiva média de levotiroxina (T₄): 2,6 mcg/kg/dia, durante 7 a 10 dias.

Crianças:

Hipotireoidismo: doses usuais por via oral:

De 1 a 5 anos: 5 a 6 mcg/kg/dia

De 6 a 10 anos: 4 a 5 mcg/kg/dia

Acima de 10 anos: 2 a 3 mcg/kg/dia, até que a dose de adulto seja atingida (usualmente de 150 mcg/dia).

A posologia é em geral estabelecida em função dos resultados das dosagens hormonais.

A dose recomendada é de 2 a 3 mcg/kg/dia.

O esquema posológico para crianças com hipotireoidismo congênito encontra-se sumarizado na tabela 1. Nestes pacientes a terapia com doses plenas deve ser instituída tão logo o diagnóstico seja feito.

Tabela 1 - Doses sugeridas para hipotireoidismo congênito*

Idade dose diária	dose diária / kg peso corporal
0-6 meses 25 – 50 mcg	8–10 mcg
6-12 meses 50 – 75 mcg	6–8 mcg
1-5 anos 75 – 100 mcg	5–6 mcg
6-12 anos 100 – 150 mcg	4–5 mcg
Crianças acima de 12 anos > 150 mcg	2–3 mcg

* Devem ser ajustadas com base na resposta clínica e testes laboratoriais.

Para as crianças com dificuldade de ingerir os comprimidos deve-se proceder da seguinte maneira: triturar o comprimido e dissolvê-lo em pequena quantidade de água. A suspensão pode ser dada em colher ou contagotas. Os comprimidos triturados, podem também ser administrados com pequenas quantidades de alimentos (cereais, sucos etc). A suspensão preparada não pode ser estocada para outra dose.

ADVERTÊNCIAS

OS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS DEVEM SER USADOS COM CAUTELA EM PACIENTES PORTADORES DE HIPERTENSÃO ARTERIAL, INSUFICIÊNCIA SUPRA-RENAL, ANOREXIA ACOMPANHADA DE DESNUTRIÇÃO E TUBERCULOSE. A UTILIZAÇÃO DA LEVOTIROXINA PODE MODIFICAR O EQUILÍBRIO GLICÊMICO DO DIABÉTICO, LEVANDO À NECESSIDADE DE UM AUMENTO DA POSOLOGIA DO HIPOGLICEMIANTE.

DEVE-SE INVESTIGAR, ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO SE O PACIENTE FAZ USO DE EFE-DRINA, EPINEFRINA OU ISOPROTERENOL PARA TRATAMENTO DA ASMA.

EM PACIENTES COM BÓCIO DIFUSO NÃO-TÓXICO OU DOENÇA NODULAR DA TIREÓIDE, PARTICULARMENTE O IDOSO OU AQUELES COM DOENÇA CARDIOVASCULAR SUBJACENTE, A TERAPIA COM LEVOTIROXINA SÓDICA É CONTRA-INDICADA SE O NÍVEL SÉRICO DE TSH JÁ ESTIVER SUPRIMIDO DEVIDO AO RISCO DE PRECIPITAR TIREOTOXICO-SE FRANCA (VIDE ITEM “**CONTRA-INDICAÇÕES**”). DEVE-SE TER CAUTELA QUANDO ADMINISTRAR A LEVOTIROXINA A PACIENTES COM DOENÇAS CARDIOVASCULARES E A IDOSOS NOS QUAIS HÁ UM RISCO AUMENTADO DE DOENÇA CARDÍACA OCULTA. NESTES PACIENTES, A TERAPIA COM **LEVOID** DEVE SER INICIADA COM DOSES BAIXAS, DEVENDO SER REALIZADA UMA MONITORAÇÃO RIGOROSA DA TERAPÊUTICA COM LEVOTIROXINA. SE HOUVER DESENVOLVIMENTO DE SINTOMAS CARDÍACOS OU PIORA DE SINTOMAS JÁ EXISTENTES, A DOSE DE LEVOTIROXINA DEVE SER REDUZIDA OU CONTIDA POR UMA SEMANA E ENTÃO, CAUTELOSAMENTE REINICIADA COM UMA DOSE MENOR. O TRATAMENTO COM LEVOTIROXINA SÓDICA EM DOSES EXCESSIVAS PODE TER EFEITOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS TAIS COMO: AUMENTO NA FREQUÊNCIA CARDÍACA, AUMENTO DA ESPESSURA DA CONTRATILIDADE DA PAREDE CARDÍACA, ALÉM DE PODER PRECIPITAR *ANGINA PECTORIS* E/OU ARRITMIAS CARDÍACAS.

A OBESIDADE SEM HIPOTIREOIDISMO NÃO CONSTITUI UMA INDICAÇÃO PARA OS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS USADOS ISOLADAMENTE OU EM ASSOCIAÇÃO. EM DOSES PEQUENAS SÃO DESPROVIDOS DE AÇÃO E EM DOSES ELEVADAS TORNAM-SE PERIGOSOS, ESPECIALMENTE QUANDO ASSOCIADOS A SUBSTÂNCIAS DO TIPO ANFETAMINA (ANOREXIGENOS), A ATIVIDADE E OS EVENTUAIS SINAIS DE INTOLERÂNCIA SÓ APARECEM APÓS UM PERÍODO DE LATÊNCIA DE 15 DIAS A 1 MÊS. TAMBÉM NÃO SE JUSTIFICA O USO NO TRATAMENTO DA INFERTILIDADE MASCULINA OU FEMININA, A MENOS QUE ESTA SEJA CAUSADA PELO HIPOTIREOIDISMO.

OS RISCOS DE USO POR VIA DE ADMINISTRAÇÃO NÃO-RECOMENDADA SÃO: A NÃO-OBTEÇÃO DO EFEITO DESEJADO E OCORRÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS.

A LEVOTIROXINA TEM UM ÍNDICE TERAPÊUTICO ESTREITO E A RESPEITO DA INDICAÇÃO PARA USO, TITULAÇÃO CUIDADOSA DA DOSAGEM É NECESSÁRIA PARA EVITAR AS CONSEQUÊNCIAS DE SUPERTRATAMENTO OU SUBTRATAMENTO. ESTAS CONSEQUÊNCIAS INCLUEM, ENTRE OUTROS, EFEITOS SOBRE O CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO, FUNÇÃO CARDIOVASCULAR, METABOLISMO ÓSSEO, FUNÇÃO REPRODUTIVA, FUNÇÃO COGNITIVA, ESTADO EMOCIONAL, FUNÇÃO GASTROINTESTINAL E SOBRE O METABOLISMO DA GLICOSE E DOS LÍPIDOS. MUITAS DROGAS INTERAGEM COM LEVOTIROXINA SÓDICA, NECESSITANDO AJUSTES NA DOSAGEM PARA MANTER A RESPOSTA TERAPÊUTICA (VIDE ITEM “**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”).

EFETOS SOBRE A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA - EM MULHERES, A TERAPIA A LONGO PRAZO COM LEVOTIROXINA SÓDICA FOI ASSOCIADA COM REABSORÇÃO ÓSSEA AUMENTADA E DIMINUIÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA. TAL OBSERVAÇÃO FOI MAIS IMPORTANTE EM MULHERES PÓS-MENOPÁUSICAS UTILIZANDO DOSES DE REPOSIÇÃO MAIORES OU EM MULHERES QUE ESTEJAM RECEBENDO DOSES SUPRESSIVAS DE LEVOTIROXINA SÓDICA. PORTANTO, É RECOMENDADO QUE PARA ESSE GRUPO DE PACIENTES DEVE SER EMPREGADA A DOSE MÍNIMA NECESSÁRIA PARA ATINGIR A RESPOSTA CLÍNICA E BIOQUÍMICA DESEJADA.

DISTÚRBIOS ENDÓCRINOS ASSOCIADOS:

DEFICIÊNCIAS HORMONAIS HIPOTALÂMICAS/PITUITÁRIAS: EM PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO SECUNDÁRIO OU TERCIÁRIO, DEFICIÊNCIAS HORMONAIS HIPOTALÂMICAS/PITUITÁRIAS ADICIONAIS DEVEM SER CONSIDERADAS, E, TRATADAS QUANDO NECESSÁRIO.

SÍNDROME POLIGLANDULAR AUTO-IMUNE: OCASIONALMENTE, TIREOIDITE AUTO-IMUNE CRÔNICA PODE OCORRER EM ASSOCIAÇÃO COM OUTRAS DOENÇAS AUTO-IMUNES, TAIS COMO: INSUFICIÊNCIA ADRENAL, ANEMIA PERNICIOSA E *DIABETES MELLITUS* INSULINA-DEPENDENTE. PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA ADRENAL CONCOMITANTE DEVEM SER TRATADOS COM REPOSIÇÃO DE GLICOCORTICÓIDES ANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO COM LEVOTIROXINA SÓDICA. FALHA AO FAZER DESTA MANEIRA, PODE PRECIPITAR UMA CRISE ADRENAL AGUDA QUANDO A TERAPIA HORMONAL TIREOIDIANA FOR INICIADA DEVIDO AO “CLEARANCE” METABÓLICO AUMENTADO DE GLICOCORTICÓIDES PELO HORMÔNIO TIREOIDIANO.

OUTRAS CONDIÇÕES MÉDICAS ASSOCIADAS - NEONATOS COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO PARECEM TER UM RISCO AUMENTADO PARA OUTRAS ANOMALIAS CONGÊNITAS, COM ANOMALIAS CARDIOVASCULARES (ESTENOSE PULMONAR, DEFETO ATRIAL E VENTRICULAR SEPTAL), SENDO A ASSOCIAÇÃO MAIS COMUM.

TESTES LABORATORIAIS:

GERAIS: O DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO É CONFIRMADO, MEDINDO-SE OS NÍVEIS DE TSH, USANDO-SE UM TESTE DE ALTA SENSIBILIDADE (SENSIBILIDADE DO TESTE DE SEGUNDA GERAÇÃO $\leq$ 0,1 mIU/L OU SENSIBILIDADE DO TESTE DE TERCEIRA GERAÇÃO $\leq$ 0,01 mIU/L) E OS NÍVEIS DE T₄ LIVRE.

A ADEQUAÇÃO DA TERAPIA É DETERMINADA PELA AVALIAÇÃO PERIÓDICA DE TESTES LABORATORIAIS APROPRIADOS E PELA AVALIAÇÃO CLÍNICA. A ESCOLHA DOS TESTES LABORATORIAIS DEPENDE DE VÁRIOS FATORES, INCLUINDO A ETIOLOGIA DA DOENÇA TIREOIDIANA SUBJACENTE, A PRESENÇA DE SITUAÇÕES MÉDICAS CONCOMITANTES COMO GRAVIDEZ E O USO DE MEDICAÇÕES SIMULÂNEAS. A EVIDÊNCIA CLÍNICA E LABORATORIAL PERSISTENTE DE HIPOTIREOIDISMO, APESAR DE UMA DOSE DE REPOSIÇÃO DE **LEVOID** APARENTEMENTE ADEQUADA, PODE SER UMA INDICAÇÃO DE ABSORÇÃO INADEQUADA, POUCA ADERÊNCIA, INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS OU POTÊNCIA DIMINUÍDA DE T₄ DO MEDICAMENTO.

ADULTOS: EM PACIENTES ADULTOS COM HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO (TIREOIDAL), OS NÍVEIS SÉRICOS DE TSH (USANDO UM TESTE SENSÍVEL) ISOLADOS PODEM SER UTILIZADOS PARA MONITORAR A TERAPIA. A FREQUÊNCIA DA MONITORAÇÃO

DO TSH DURANTE A TITULAÇÃO DA DOSE DE LEVOTIROXINA DEPENDE DA SITUAÇÃO CLÍNICA, PORÉM É GERALMENTE RECOMENDADA EM INTERVALOS DE 6-8 SEMANAS ATÉ A NORMALIZAÇÃO. PARA PACIENTES QUE TENHAM RECENTEMENTE INICIADO A TERAPIA COM LEVOTIROXINA E CUJO TSH SÉRICO TENHA-SE NORMALIZADO OU EM PACIENTES QUE TENHAM TIDO SUA DOSAGEM OU TIPO DE LEVOTIROXINA ALTERADA, A CONCENTRAÇÃO SÉRICA DE TSH DEVE SER MEDIDA APÓS 8-12 SEMANAS. QUANDO A DOSE DE REPOSIÇÃO ÓTIMA TIVER SIDO ATINGIDA, A MONITORAÇÃO CLÍNICA (EXAME FÍSICO) E BIOQUÍMICA PODE SER REALIZADA A CADA 6-12 MESES, DEPENDENDO DA SITUAÇÃO CLÍNICA.

PEDIATRIA: EM PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO, A ADEQUAÇÃO DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO DEVE SER AVALIADA, MEDINDO-SE TANTO O TSH SÉRICO (USANDO UM TESTE SENSÍVEL) COMO O T₄ LIVRE OU TOTAL. DURANTE OS TRÊS PRIMEIROS ANOS DE VIDA, O T₄ SÉRICO LIVRE OU TOTAL DEVE SER MANTIDO, EM TODOS OS PERÍODOS, EM UM LIMITE SUPERIOR À METADE DA CONCENTRAÇÃO NORMAL. EMBORA O OBJETIVO DA TERAPIA SEJA, TAMBÉM, NORMALIZAR O NÍVEL SÉRICO DO TSH, ISTO NÃO É SEMPRE POSSÍVEL EM UMA PEQUENA PORCENTAGEM DE PACIENTES, PARTICULARMENTE NOS PRIMEIROS MESES DE TERAPIA, SENDO QUE O TSH PODE NÃO NORMALIZAR DEVIDO A UM REESTABELECIMENTO DO LIMAR DO “*FEEDBACK*” TIREOIDIANO-PITUITÁRIO COMO UM RESULTADO DO HIPOTIREOIDISMO “INTRA-ÚTERO”. FALHA DO T₄ SÉRICO AO AUMENTAR O LIMITE ACIMA DA METADE DA CONCENTRAÇÃO NORMAL, DENTRO DE 2 SEMANAS DO INÍCIO DA TERAPIA COM **LEVOID** E/OU DO TSH SÉRICO AO DIMINUIR ABAIXO DE 20 mU/L DENTRO DE 4 SEMANAS, DEVE ALERTAR O MÉDICO PARA A POSSIBILIDADE DE QUE A CRIANÇA NÃO ESTÁ RECEBENDO TERAPIA ADEQUADA, DEVENDO UMA AVERIGUAÇÃO CAUTELOSA, ENTÃO, REALIZADA QUANTO À ADERÊNCIA, DOSE DA MEDICAÇÃO ADMINISTRADA E MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO ANTES DE AUMENTAR A DOSE DE **LEVOID**.

A FREQUÊNCIA RECOMENDADA DE MONITORAÇÃO DE TSH E T₄ LIVRE OU TOTAL EM CRIANÇAS É COMO SE SEGUE: EM 2 E 4 SEMANAS APÓS O INÍCIO DO TRATAMENTO; A CADA 1-2 MESES DURANTE O PRIMEIRO ANO DE VIDA; A CADA 2-3 MESES ENTRE 1 E 3 ANOS DE IDADE E A CADA 3 A 12 MESES DEPOIS DISSO, ATÉ O CRESCIMENTO SER COMPLETADO. OS INTERVALOS MAIS FREQUENTES DE MONITORAÇÃO PODEM SER NECESSÁRIOS SE FOR SUSPEITA POUCA ADERÊNCIA OU SE VALORES ANORMAIS FOREM OBTIDOS. É RECOMENDADO QUE OS NÍVEIS DE TSH E T₄ E UM EXAME FÍSICO, SE INDICADOS, SEJAM REALIZADOS 2 SEMANAS APÓS QUALQUER ALTERAÇÃO NA DOSAGEM DE **LEVOID**. EXAME CLÍNICO DE ROTINA, INCLUINDO AVALIAÇÃO DO CRESCIMENTO FÍSICO, DESENVOLVIMENTO INTELECTUAL E MATURAÇÃO ÓSSEA, DEVE SER REALIZADO EM INTERVALOS REGULARES (VIDE ITEM “**POSOLOGIA**”).

HIPOTIREOIDISMO SECUNDÁRIO (PITUITÁRIO) E TERCIÁRIO (HIPOTALÂMICO):

A ADEQUAÇÃO DA TERAPIA DEVE SER AVALIADA, MEDINDO-SE OS NÍVEIS SÉRICOS DE T₄ LIVRE, QUE DEVEM SER MANTIDOS EM UM LIMITE SUPERIOR À METADE DA CONCENTRAÇÃO NORMAL NESTES PACIENTES.

CARCINOGÊNESE, MUTAGÊNESE E DANO DA FERTILIDADE:

ESTUDOS COM ANIMAIS FORAM REALIZADOS PARA AVALIAR OS POTENCIAIS CARCINOGENICO E MUTAGENICO OU OS EFEITOS DA LEVOTIROXINA SOBRE A FERTILIDADE. O T₄ SINTÉTICO NO **LEVOID** É IDÊNTICO ÀQUELE PRODUZIDO NATURALMENTE PELA GLÂNDULA TIREOIDIANA HUMANA. EMBORA TENHA HAVIDO UMA ASSOCIAÇÃO RELATADA ENTRE TERAPIA HORMONAL PROLONGADA DA TIREÓIDE E CÂNCER DE MAMA, ISTO NÃO FOI CONFIRMADO. PACIENTES RECEBENDO **LEVOID** PARA INDICAÇÕES CLÍNICAS APROPRIADAS, DEVEM SER TITULADOS A UMA DOSE DE REPOSIÇÃO EFICAZ MAIS BAIXA.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

A LEVOTIROXINA ATRAVESSA A BARREIRA PLACENTÁRIA EM QUANTIDADE LIMITADA, MAS SEU USO NA PRÁTICA MÉDICA NÃO MOSTROU EFEITOS ADVERSOS NO FETO. ASSIM, O TRATAMENTO COM **LEVOID** NÃO PRECISA SER MODIFICADO DURANTE A GRAVIDEZ, POIS NÃO OFERECE RISCO PARA O FETO. O HIPOTIREOIDISMO DURANTE A GRAVIDEZ ESTÁ ASSOCIADO COM UM ÍNDICE MAIOR DE COMPLICAÇÕES, INCLUINDO ABORTO ESPONTÂNEO, PRÉ-ECLÂPSIA, NATIMORTO E PARTOS PREMATUROS. O HIPOTIREOIDISMO MATERNAL PODE TER UM EFEITO ADVERSO SOBRE O CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO FETAL E INFANTIL.

A QUANTIDADE DE LEVOTIROXINA EXCRETADA PELO LEITE MATERNO É MÍNIMA E NÃO ESTÁ ASSOCIADA A NENHUM EFEITO COLATERAL OU POTENCIAL TUMOROGÊNICO. QUANTIDADES ADEQUADAS DE LEVOTIROXINA SÃO NECESSÁRIAS PARA MANTER A LACTAÇÃO NORMAL.

CATEGORIA DE RISCO DE GRAVIDEZ A: ESTE MEDICAMENTO PODE SER UTILIZADO DURANTE A GRAVIDEZ DESDE QUE SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Devido à prevalência aumentada de doença cardiovascular entre os idosos, a terapia com levotiroxina não deve ser iniciada com doses de reposição plenas. Em pacientes cardiopatas e/ou idosos, a terapia com **LEVOID** deve ser iniciada com doses baixas, por exemplo, 25-50 mcg de levotiroxina. Nesses pacientes, deve ser realizada uma monitoração rigorosa da terapêutica com levotiroxina. (vide item “**POSOLOGIA**”) O objetivo do tratamento em pacientes pediátricos com hipotireoidismo é atingir e manter o crescimento físico e o desenvolvimento intelectual normais. A dose inicial de levotiroxina varia com a idade e peso corpóreo (vide item “**POSOLOGIA**”). Ajustes nas dosagens são baseados na avaliação dos parâmetros clínicos e laboratoriais individuais do paciente. Em crianças nas quais um diagnóstico de hipotireoidismo permanente não tenha sido estabelecido, é recomendado que a administração de levotiroxina seja descontinuada por um período-teste de 30 dias, mas somente após a criança ter no mínimo 3 anos de idade. Os níveis séricos de T₄ e TSH devem ser, então, obtidos. Se o T₄ for baixo e TSH alto, o diagnóstico de hipotireoidismo permanente é estabelecido e a terapia com levotiroxina deve ser reinstituída. Se os níveis de T₄ e TSH forem normais, eutireoidismo pode ser suposto e, portanto, o hipotireoidismo pode ser considerado ter sido transitório. Neste caso, entretanto, o médico deve cuidadosamente monitorar a criança e repetir os testes de função da tireóide, se quaisquer sinais ou sintomas de hipotireoidismo se desenvolverem. Neste cenário, o médico deve ter um alto índice de suspeita de relapso. Se os resultados do teste de retirada da levotiroxina não forem conclusivos, acompanhamento cauteloso e teste subsequente serão necessários. Uma vez que crianças mais severamente afetadas, podem se tornar clinicamente hipotireoidianas quando o tratamento for descontinuado por 30 dias, um caminho alternativo é reduzir a dose de reposição da levotiroxina pela metade durante o período-teste de 30 dias. Se, após 30 dias, o TSH sérico estiver elevado acima de 20 mU/L, o diagnóstico de hipotireoidismo permanente é confirmado e a terapia plena de reposição deve ser recomçada. Contudo, se o TSH sérico não tiver aumentado mais que 20 mU/L, o tratamento com levotiroxina deve ser descontinuado por um outro período-teste de 30 dias seguido pela repetição do teste de T₄ e TSH. A presença de condições médicas concomitantes devem ser consideradas em certas circunstâncias clínicas e, se presentes, tratadas apropriadamente. No caso de **hipotireoidismo congênito**, recuperação rápida das concentrações séricas normais de T₄ é essencial para prevenir os efeitos adversos desta doença sobre o desenvolvimento intelectual bem como sobre o crescimento e maturação física total. Portanto, a terapia com **LEVOID** deve ser iniciada imediatamente após o diagnóstico e é geralmente continuado por toda a vida. Durante as primeiras 2 semanas de terapia com **LEVOID**, neonatos devem ser rigorosamente monitorados devido à sobrecarga cardíaca, arritmias e aspiração do lactente ávido. O paciente deve ser monitorado rigorosamente para evitar subtratamento ou supertratamento. O subtratamento pode ter efeitos deletérios sobre o desenvolvimento intelectual e crescimento linear. O supertratamento foi associado com craniosinostose em neonatos e pode afetar adversamente o tempo da maturação cerebral e acelerar a idade óssea com consequente fechamento prematuro das epífises e estatura adulta comprometida. No caso de **hipotireoidismo adquirido** em pacientes pediátricos, o paciente deve ser monitorado rigorosamente para evitar subtratamento e supertratamento. O subtratamento pode resultar baixo desempenho escolar devido à concentração prejudicada e atividade mental lenta e em altura adulta reduzida. O supertratamento pode acelerar a idade óssea e resultar em fechamento epifissário prematuro e estatura adulta comprometida. As crianças tratadas podem manifestar um período de parada do crescimento, que pode ser adequada em alguns casos para normalizar a altura adulta. Em crianças com hipotireoidismo severo ou prolongado, a parada do crescimento pode não ser adequada para normalizar a altura adulta. A utilização da levotiroxina pode modificar o equilíbrio glicêmico do diabético, levando à necessidade de um aumento da posologia do hipoglicemiante.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Muitas drogas afetam a farmacocinética e o metabolismo do hormônio tireoidiano (por exemplo, absorção, síntese, secreção, catabolismo, ligação protéica e resposta do tecido-alvo) e podem alterar a resposta terapêutica ao **LEVOID**. Além disto, os hormônios e a condição tireoidianas têm efeitos variados sobre a farmacocinética e ações de outras drogas. Uma relação de interações está demonstrada abaixo.

a) Drogas que podem reduzir a secreção do TSH - a redução não é mantida; portanto, o hipotireoidismo não ocorre: dopamina/agonistas da dopamina; glicocorticóides e octreotida.

b) Drogas que podem diminuir a secreção do hormônio tireoidiano, podendo resultar em hipotireoidismo: aminoglutetimida; amiodarona; iodo (incluindo agentes de contraste radiográfico contendo iodo); lítio; metimazol; propiltiouracil (PTU); sulfonamidas e tolbutamida.

c) Drogas que podem aumentar a secreção do hormônio tireoidiano, resultando em hipertireoidismo: amiodarona e iodo (incluindo agentes de contraste radiográfico contendo iodo).

d) Drogas que podem diminuir a absorção de T₄, resultando em hipotireoidismo: antiácidos (hidróxidos de

de alumínio e magnésio e simeticona); sequestrantes de ácidos biliares (colestiramina e colestipol); carbonato de cálcio; resinas de troca catiônica (caixexalato); sulfato ferroso; sucralfato e magladrato.

e) Drogas que podem alterar o transporte de T₄ e T₃ sérico - mas concentração de FT₄ permanece normal, e portanto, o paciente permanece em eutireoidismo:

e.1) Drogas que podem aumentar a concentração de TBG sérico: clofibrato; contraceptivos oral contendo estrogênio; estrógenos (oral), heroína / metadona; 5-fluorouracil; mitotano e tamoxifeno.

e.2) Drogas que podem diminuir a concentração de TBG sérico: andrôgenos / esteróides anabólicos; aspiraginase; glicocorticóides e ácido nicotínico - liberação lenta.

f) Drogas que podem causar alteração na ligação protéica no sítio: furosemida (> 80 mg IV); heparina; hidantina; drogas anti-inflamatórias não esteroideal (fenamatos, fenilbutazona) e salicilatos (> 2 g/dia).

g) Drogas que podem aumentar o metabolismo hepático, que pode resultar em hipotireoidismo: carbamazepina; hidantoínas; fenobarbital e rifampicina.

h) Drogas que podem reduzir a atividade T₄ 5'-deiodinase: amiodarona; antagonistas beta-adrenérgicos (ex.: propranolol > 160 mg/dia); glicocorticóides (ex.: dexametasona $\geq$ 4 mg/dia) e propiltiouracil.

i) Outras drogas que podem desencadear interações medicamentosas com levotiroxina: anticoagulantes - orais (derivados da cumarina, derivados da indandiona); antidepressivos (tricíclicos - ex.: amitriptilina, tetracíclicos - ex.: maprotilina) e serotonina seletiva); inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ex.: sertralina); agentes antidiabéticos (biguanidas, metilglinidas e sulfonilureas); tiazolidinedinas; insulina; glicosídeos cardíacos; citocinas (interferon- α , interleucina-2); hormônios de crescimento (somatrem, somatropina); quetamina; metilxantina; broncodilatadores (ex.: teofilina); agentes radiográficos; simpatomiméticos (efedrina, epinefrina, metilfenidato); hidrato de cloral; diazepam; etnamida; lovastatina; metoclopramida; 6-mecaptopurina; nitroprussiato; para-aminosalicilato sódico; resorcinol (uso tópico excessivo); diuréticos tiazídicos; cloroquina; estrógenos conjugados; estradiol; estriol; estrona; imatinibe; ritonavir e raloxifeno.

Em tratamento concomitante, a levotiroxina (**LEVOID**) pode provocar os seguintes efeitos:

- A levotiroxina pode reduzir a ação dos hipoglicemiantes orais e da insulina.
- A colestiramina e contraceptivos orais reduzem a ação da levotiroxina.
- A levotiroxina potencializa os efeitos das anfetaminas, anticoagulantes orais, antidepressivos, digitálicos, efedrina, adrenalina e metilfenidato.
- O ácido acetilsalicílico e a fenitoína aumentam o efeito da levotiroxina.

A levotiroxina sódica deve ser tomada no mínimo com um intervalo de 4 horas das drogas que são conhecidas interferir com sua absorção.

Interações com alimentos

Os alimentos podem interferir com a absorção da levotiroxina. Assim, recomenda-se a administração de **LEVOID** com estômago vazio (meia a 1 hora antes do café da manhã), a fim de aumentar sua absorção. Farinha de soja (fórmula pediátrica), cereais de semente de algodão, nozes e dieta à base de fibras podem se ligar e diminuir a absorção da levotiroxina sódica do trato gastrointestinal.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

AS REAÇÕES ADVERSAS ASSOCIADAS COM A TERAPIA DE LEVOTIROXINA SÃO PRIMARIAMENTE AQUELAS DE HIPERTIREOIDISMO DEVIDO A SUPERDOSAGEM TERAPÊUTICA. ELAS INCLUEM O SEGUINTE:

• **GERAIS:** FADIGA, AUMENTO DO APETITE, PERDA DE PESO, INTOLERÂNCIA AO CALOR, SUDORESE, DIARRÉIA.

• **SISTEMA NERVOSO CENTRAL:** CEFALÉIA, HIPERATIVIDADE, NERVOSISMO, IRRITABILIDADE, LABILIDADE EMOCIONAL, INSÔNIA.

• **MUSCULOESQUELÉTICAS:** TREMORES, FRAQUEZA MUSCULAR.

• **CARDIOVASCULARES:** AGRAVAMENTO DE CARDIOPATIAS PRÉ-EXISTENTES (EX.: ANGINA, INFARTO DO MIOCÁRDIO E ARRITMIAS), PALPITAÇÕES, TAQUICARDIA, ARRITMIAS, AUMENTO DA PULSAÇÃO E DA PRESSÃO ARTERIAL, INSUFICIÊNCIA CARDÍACA, ANGINA.

• **RESPIRATÓRIAS:** DISPNEIA.

• **GASTRINTESTINAIS:** DIARRÉIA, VÔMITO, ESPASMOS ABDOMINAIS E ELEVAÇÕES NOS TESTES DE FUNÇÃO HEPÁTICA.

• **DERMATOLÓGICAS:** PERDA DE CABELO, RUBOR.

• **ENDÓCRINAS:** HIPONATREMIA E SINTOMAS RELACIONADOS À INSUFICIÊNCIA ADRENOCORTICAL PODEM OCORRER DURANTE O AJUSTE OU APÓS A SUSPENSÃO DE USO DA LEVOTIROXINA. A LONGO PRAZO, O USO DE LEVOTIROXINA PODE PROVOCAR REDUÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, PARTICULARMENTE NAS SITUAÇÕES EM QUE NÃO REALIZADO UM MONITORAMENTO CUIDADOSO DAS DOSES EMPREGADAS.

• **REPRODUTIVAS:** IRREGULARIDADES MENSTRUAIS, FERTILIDADE PREJUDICADA.

• **OUTROS:** PSEUDOTUMORES CEREBRAIS E EPÍFISE FEMORAL PRIMÁRIA COM LUXAÇÃO FORAM RELATADOS EM CRIANÇAS RECEBENDO TERAPIA COM LEVOTIROXINA. O SUPERTRATAMENTO PODE RESULTAR EM CRANIOSINOSTOSE EM NEONATOS E FECHAMENTO PREMATURO DAS EPÍFISES EM CRIANÇAS COM ALTURA ADULTA COMPROMETIDA. CONVULSÕES FORAM RARAMENTE RELATADAS COM A INSTITUIÇÃO DA TERAPIA COM LEVOTIROXINA.

EM FUNÇÃO DA OCORRÊNCIA DE REAÇÕES ADVERSAS, A REDUÇÃO OU AJUSTE DE DOSES DEVERÁ SER CUIDADOSAMENTE AVALIADA PELO MÉDICO.

EM CASO DE SUBDOSAGEM, PODEM REAPARECER SINTOMAS DE HIPOTIREOIDISMO, TAIS COMO: APATIA, CANSAÇO, SONOLÊNCIA, CEFALÉIA, FRAQUEZA, GANHO DE PESO E OUTROS.

ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.

SUPERDOSE

No adulto, a superdosagem manifesta-se por tireotoxiose, caracterizada, entre outros sintomas, por cefaléia, irritabilidade, taquicardia, sudorese, podendo também ocorrer confusão mental e desorientação. Embolia cerebral, choque, coma e morte também foram relatados nessa situação.

Os sintomas podem não ser aparentes ou podem não ser evidentes até vários dias após a ingestão da levotiroxina sódica.

Na criança, além da tireotoxiose, uma dosagem alta prolongada pode dar origem a uma precocidade da maturação óssea e até mesmo, durante os primeiros meses de vida, a uma craniosinostose prematura.

Recomendações de tratamento da superdosagem:

Na ocorrência de sintomas e sinais sugestivos de superdosagem, deve-se procurar imediatamente orientação médica para a avaliação da continuidade da terapêutica.

Superdosagem aguda maciça:

Trata-se de uma situação de emergência com risco de vida, devendo a instituição de medidas de suporte e o tratamento sintomático, serem tomadas em caráter imediato. Caso não haja contra-indicações (coma, perda de reflexo de deglutição, convulsões), deve ser feito o esvaziamento gástrico para reduzir a absorção gastrointestinal da droga, podendo ser utilizados também o carvão ativado e a colestiramina para tal finalidade.

Medicamentos capazes de antagonizar os efeitos centrais e periféricos dos hormônios, principalmente os decorrentes da atividade simpática aumentada, devem ser utilizados caso não haja contra-indicação (em geral, propranolol).

O suporte respiratório deve ser realizado, devendo-se manter o controle de possível insuficiência cardíaca e de arritmias cardíacas. Febre, hipoglicemia e desidratação devem ser controladas.

Drogas de ação antitireoidiana (ex: metimazol ou propiltiouracil), seguidas após uma ou duas horas por doses altas de iodo, podem ser utilizadas para inibir a síntese e liberação dos hormônios tireoidianos. Glicocorticóides podem ser utilizados para inibir a conversão de T₄ para T₃.

Outras medidas como plasmaferese, hemoperfusão e transfusão sanguínea devem ser reservadas para casos onde a deterioração clínica persista após o uso das medidas convencionais.

Em virtude da forte ligação do T₄ às proteínas, o uso de diálise é capaz de remover uma quantidade muito pequena da medicação.

ARMAZENAGEM

Como todo medicamento, **LEVOID** deve ser guardado em sua embalagem original até sua total utilização. Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade de **LEVOID** é de 24 meses a contar da data de sua fabricação indicada na embalagem do produto.

MS - 1.0573.0366

Farmacêutico Responsável:

Dr. Wilson R. Farias CRF-SP nº 9555

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222.2 - Guarulhos - SP
CNPJ 60