

**William Pedrosa
Geraldo Santana**

*Instituto Mineiro de
Endocrinologia, Instituto de
Patologia Clínica Hermes Pardini
e Hospital Belo Horizonte, MG.*

*Recebido em 10/02/04
Revisado em 05/07/04
Aceito em 21/07/04*

RESUMO

Uma mulher de 49 anos, em tratamento de hipotireoidismo com levotiroxina, após diagnóstico de tireoidite de Hashimoto e tireoidectomia total para bócio multinodular atóxico, foi avaliada devido a hipotireoidismo persistente apesar do uso de altas doses de levotiroxina (600µg/dia). Clinicamente, a paciente apresentava sinais e sintomas de hipotireoidismo, e os exames laboratoriais mostravam tiroxina livre de 0,20ng/dL; hormônio tireoestimulante de 351µUI/mL; triiodotironina total de 27ng/dL. Foi confirmada a não aderência ao tratamento e considerados os diagnósticos de síndrome de Munchausen e transtorno factício, levando ao quadro de pseudomalabsorção de levotiroxina. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;49/2:308-313**)

Descritores: Hipotireoidismo; Pseudomalabsorção de levotiroxina; Transtorno factício; Síndrome de Munchausen

ABSTRACT

Pseudomalabsorption of Levothyroxine – A Case Report.

A 49-year-old woman who had been treated with sodium levothyroxine because of hypothyroidism after diagnosis of Hashimoto thyroiditis and total thyroidectomy for multinodular atoxic goiter was evaluated for persistent hypothyroidism despite the use of large doses of levothyroxine (600µg/day). The patient showed signs and symptoms of hypothyroidism and her laboratory tests were: TSH of 351µUI/mL, free thyroxine of 0.20ng/dL, and total triiodothyronine of 27ng/dL. She was submitted, under medical supervision, to a levothyroxine overload test with no evidence of malabsorption of the thyroid hormone. Diagnosis of factitious disorder and Munchausen syndrome leading to the pseudomalabsorption of levothyroxine was considered. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;49/2:308-313**)

Keywords: Hypothyroidism; Pseudomalabsorption of levothyroxine; Factitious disorder; Munchausen syndrome

O HIPOTIREOIDISMO ACOMETE CERCA de 2% da população feminina e até 0,2% da população masculina. Cerca de 99% desses casos são decorrentes de hipotireoidismo primário (1). A dose usual de reposição para a levotiroxina situa-se, aproximadamente, entre 1,6 a 1,8µg/Kg do peso ideal, sendo, em média, 112 ± 19µg/dia (1-3). Em condições ideais, a absorção do medicamento é, no mínimo, de 80% da dose administrada. Sua meia-vida é de 7 dias (1-3).

Durante o tratamento de reposição com hormônios tireoidianos, o achado de sintomas e sinais de hipotireoidismo, juntamente com a elevação do hormônio tireoestimulante (TSH) e a redução dos níveis de tiroxina

(T4), pode ser visto. Nessa situação, o paciente pode não estar aderindo ao tratamento ou apresentando má absorção do medicamento (2,4).

Avaliamos uma paciente com diagnóstico de hipotireoidismo primário cuja dose de reposição oral da levotiroxina era insuficiente para a compensação do seu estado clínico, apesar da dose utilizada ser de até 4 vezes a dose usual e mesmo em combinação com triiodotironina (T3).

RELATO DO CASO

Paciente de 49 anos, sexo feminino, em tratamento para controle de Hipotireoidismo Primário devido a Tireoidite de Hashimoto diagnosticado em 1997. Iniciou o tratamento de reposição com levotiroxina na dose de 50µg/dia com boa resposta clínica e laboratorial. Em julho de 2000, a paciente foi submetida a tireoidectomia total por apresentar bócio multinodular com extensão para o mediastino. Desde então, a paciente evoluiu com descompensação do quadro tireoidiano, apresentando hipotireoidismo descompensado apesar do uso de doses de tiroxina tão altas quanto 600µg/dia. A paciente compareceu à consulta acompanhada de sua mãe, que confirmou a adesão da filha ao tratamento. A paciente demonstrava solicitude e externava preocupação com a dificuldade de controle do hipotireoidismo. Naquele momento, apesar de estar em uso de levotiroxina 200µg/dia e triiodotironina 25µg BID, seus exames demonstravam hipotireoidismo descompensado (TSH= 351µUI/mL e T4L= 0,2ng/dL).

Outros diagnósticos relatados pela paciente incluíam hipertensão arterial, depressão e "labirintite". Em uso regular de lansoprazol, clortalidona, anlodipino/enalapril, alprazolam, desogestrel/etilnilestradiol e nortriptilina. Uso ocasional de flunarizina. Esteve internada por sete dias em 2002 para avaliação do quadro de descompensação do hipotireoidismo. Nesse período, a paciente utilizou a dose de 600µg de levotiroxina sem resposta. Durante essa internação, a paciente apresentou uma queda do leito, o que levou ao surgimento de hematoma subgaleal à direita, constatado em tomografia computadorizada (TC). Durante a utilização da triiodotironina, houve resposta nos níveis séricos de T3. Trouxe uma pasta contendo inúmeros exames e avaliações médicas. Listamos dentre eles ultra-som e doppler de carótidas, tomografia computadorizada de hipófise, cineangiocoronariografia, cintilografia miocárdica tomográfica e ecocardiograma. Todos com resultados dentro da normalidade.

À anamnese, a paciente relatou sintomas como sonolência, desânimo, pouca tolerância ao frio, pele ressecada, dificuldades de memorização, constipação intestinal, depressão, tonteira, aumento de peso e diminuição da libido. Ao exame objetivo, a medida da pressão arterial era de 120 x 90mmHg. O peso era de 111,4Kg e a estatura 170cm. O índice de massa corporal (IMC) era, na ocasião, 38,5Kg/m². Bem orientada no tempo e espaço durante a entrevista. Pele ressecada. Fácies mixedematosa. Discreto edema peri-orbital. Fala um pouco arrastada. Sem outras alterações significativas.

Após o consentimento da paciente, a mesma foi submetida ao teste de sobrecarga oral com tiroxina. O teste foi realizado durante 4 horas. Algumas semanas depois, devido à ausência de resposta bioquímica com o uso domiciliar da tiroxina supervisionado por parentes, o teste foi novamente realizado durante um período de 12 dias.

MÉTODOS

O primeiro teste (rápido) foi realizado com a administração de 1000mg (1mg) de levotiroxina (Euthyrox[®]) e dosagem do perfil tireoidiano nos tempos basal, 2 e 4 horas após a ingestão da levotiroxina. Os comprimidos de levotiroxina foram macerados e misturados a um suco (2,4-6). A paciente permitiu a inspeção da cavidade oral após a ingestão.

O segundo teste (prolongado) foi realizado por um período de 12 dias. Após a dose inicial do medicamento de 1mg, a paciente foi submetida, durante um período de 12 dias, a doses decrescentes de levotiroxina ajustadas de acordo com as dosagens hormonais verificadas. O comportamento da paciente também foi devidamente registrado e ambos os testes tiveram supervisão médica durante o período de execução no laboratório.

RESULTADOS

No teste rápido, a paciente apresentava valores elevados de TSH e baixos de hormônios tireoidianos na amostra basal. Após a ingestão de 1mg de levotiroxina, valores de TSH mostraram-se reduzidos em relação ao valor basal, com aumento significativo nos valores de T4, conforme expresso na tabela 1 e figura 1. Durante a realização do teste, não ocorreram modificações significativas na pressão arterial e na frequência cardíaca, bem como nenhuma sintomatologia adicional. Levan-

Tabela 1. Valores laboratoriais durante o teste rápido.

	Basal	2h*	4h*	Valores de referência
TSH ($\mu\text{UI/mL}$)	351	272	261	0,3 – 5,0
T4T ($\mu\text{g/mL}$)	0,9	11,4	10,9	5 – 12
T4L (ng/dL)	0,2	1,21	1,1	0,75 – 1,8
T3T (ng/dL)	27	61	62	75 – 220

* Após sobrecarga de 1mg de levotiroxina.

do-se em consideração o volume de distribuição da levotiroxina de 10 litros (7) e a diferença entre o valor basal e final do teste, observamos uma absorção de 100% da dose administrada.

Após a realização do teste rápido, foi prescrita à paciente a administração domiciliar de comprimidos de levotiroxina macerados juntamente com líquido (suco de laranja). A mãe foi informada da necessidade da vigilância no momento do preparo e ingestão do medicamento. Mesmo com esses cuidados, houve falha na compensação do hipotireoidismo. Foi, então, proposta a realização do “teste prolongado”, com a administração diária do medicamento sob supervisão médica logo antes de se colher a amostra diária de sangue.

O teste prolongado foi realizado durante 12 dias. A dose inicial de levotiroxina (Euthyrox®) foi de 1mg/dia, com diminuição progressiva de acordo com a resposta bioquímica observada. A tabela 2 indica o dia do teste com a correspondente dose administrada. O comportamento da paciente foi relatado em cada dia. A pressão arterial não mostrou variação significativa ao longo do teste: o nível máximo foi de 150 x 104mmHg. A frequência cardíaca variou entre 68 e 84bpm. A variação das concentrações de TSH e T4 livre (T4L), durante o teste, pode ser observada na figura 2.

DISCUSSÃO

O tratamento do hipotireoidismo, através da reposição hormonal, é seguro e bem tolerado pela maioria dos pacientes. Não é raro encontrarmos pacientes em uso de uma mesma dose de hormônio tireoidiano durante vários meses e até anos. No entanto, situações clínicas graves e algumas drogas podem alterar a absorção, metabolismo e ação do hormônio tireoidiano exógeno. Pode haver a necessidade de ajuste na dose do hormônio a ser administrada.

Pacientes em uso de doses adequadas de levotiroxina, cujo controle clínico e laboratorial não esteja adequado, são de ocorrência muito rara. Nesses casos, deve-se pensar na má absorção da levotiroxina, na não aderência ao tratamento pelo paciente (2,4-

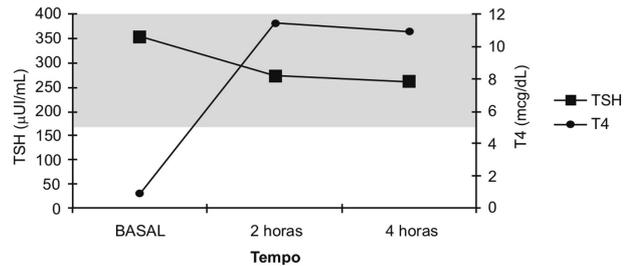


Figura 1. Alterações dos níveis de TSH e T4 durante o teste rápido. A faixa cinza indica a faixa de normalidade do T4. Valores de referência: TSH: 0,3 a 5,0 $\mu\text{UI/mL}$; T4T: 5 a 12 $\mu\text{g/mL}$.

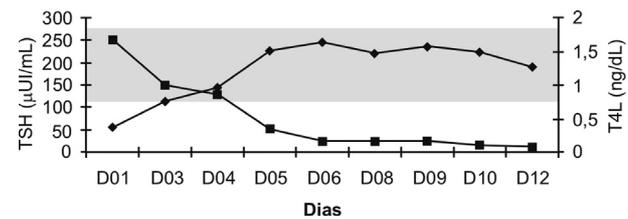


Figura 2. Alterações dos níveis de TSH e T4L durante o teste prolongado. A faixa cinza indica a faixa de normalidade do T4L. Valores de referência: TSH: 0,3 a 5 $\mu\text{UI/mL}$ e T4L: 0,75 a 1,8 ng/dL .

6,8) e na possibilidade de interferência na absorção da levotiroxina pelos anticorpos anti-T4 (9).

A malabsorção da tiroxina pode ocorrer devido a situações clínicas ou ao uso de medicamentos. Pode ser observada nos procedimentos de *bypass* jejunoileal, na síndrome do intestino curto, nos casos de cirrose hepática grave e na insuficiência cardíaca congestiva (5,6,8). Os medicamentos, também envolvidos com a má absorção da levotiroxina, são o hidróxido de alumínio, o sucralfato, o sulfato ferroso, a colestiramina, o carbonato de cálcio e a lovastatina (5,6,8). Nenhuma dessas possibilidades aplicavam-se a esta paciente.

A presença de anticorpos anti-T4 poderia levar a uma má absorção do hormônio tireoidiano e consequente falha terapêutica. No entanto, o único caso descrito (9) mostra que o problema maior foi observado com a absorção do dissecado tireoidiano e não com a levotiroxina e triiodotironina sintéticas. Além disso, segundo os autores, o próprio dissecado tireoidiano poderia ter um papel etiológico no aparecimento dos anticorpos anti-T3 e anti-T4. Pela escassez de dados mais consistentes que validassem essa hipótese, partiu-se primeiramente para a investigação da não aderência ao tratamento.

Ain e cols. (2) publicaram em 1991 o relato de quatro pacientes que apresentavam diagnóstico de

Tabela 2. Doses de levotiroxina, comportamento da paciente e resultados laboratoriais durante o teste prolongado.

Dia	Levotiroxina (µg)	TSH (µUI/mL)	T4L (ng/dL)	Considerações
01	1000	251	0,36	Vômitos no banheiro
02	1000	NC	NC	Vômitos no banheiro
03	1000	149	0,76	Orientado repouso. Vômitos na lixeira
04	800	128	0,96	Sem vômitos
05	600	53,1	1,51	Vômitos*
06	300	25,1	1,64	Sem vômitos
08	200	24,5	1,46	Vômitos*
09	200	23,2	1,57	Vômitos*
10	200	14,3	1,48	Sem vômitos
12	200	12,0	1,27	Sem vômitos

*Vômitos na cabine de coleta

NC= Não coletado

No dias 07 e 11, a paciente não compareceu e não foi administrada levotiroxina.

hipotireoidismo, mas que não conseguiam obter compensação clínica e bioquímica, mesmo utilizando doses muito altas de hormônio tireoidiano. Procedendo ao teste de sobrecarga de tiroxina e/ou triiodotironina, observou-se que todas as pacientes mostravam absorção normal dos hormônios tireoidianos, ou seja, elas simplesmente não ingeriam o medicamento, apesar do relato de completa aderência ao tratamento (2).

Em 1967, Hays (10) procedeu a estudos de absorção de hormônio tireoidiano em um grupo heterogêneo de pacientes. Entre eles, encontravam-se quatro pacientes que utilizavam doses altas de extrato tireoidiano. Utilizando levotiroxina marcada com iodo radioativo, Hays demonstrou que esses pacientes também apresentavam absorção de levotiroxina normal (10).

Ogawa e cols. (5) descrevem o caso de uma paciente de 51 anos que, mesmo supervisionada pela enfermagem durante período de internação, não conseguia compensar o hipotireoidismo. O uso de comprimidos macerados, via oral ou via nasogástrica, durante o teste de sobrecarga de levotiroxina, evidenciou absorção normal da levotiroxina. A paciente admitiu a não aderência ao tratamento posteriormente (5). Caso semelhante também foi relatado por Payer e cols (4). A paciente, em algumas ocasiões, também tendo o tratamento supervisionado pela enfermagem, conseguia desprezar os comprimidos, cuspidos-os até 10 minutos após, aparentemente, engoli-los. Ela também admitiu seu comportamento posteriormente (4).

A uma paciente de 41 anos, em um outro relato de caso, foi prescrito regime de tratamento domiciliar com levotiroxina parenteral, por se acreditar em má absorção do hormônio tireoidiano. No entanto, mesmo com a suposta administração parenteral (intramuscular), a paciente não conseguia a compensação do hipotireoidismo. Testes de sobrecarga parenteral e oral revelaram que a paciente não apresentava nenhuma

alteração na absorção da levotiroxina. Confrontada com os resultados, ela admitiu a não aderência ao tratamento (6). A tabela 3 mostra os casos descritos na literatura e suas características.

Diferentemente dos relatos acima, Nagaoka e cols. (8) publicaram um caso de hipotireoidismo refratário ao tratamento oral. Essa paciente apresentava ausência de anticorpos anti-T3 e anti-T4 e endoscopia gastrointestinal baixa normal, além de respostas negativas aos testes de sobrecarga oral e também via retal de levotiroxina e triiodotironina. Apesar de não tecerem maiores considerações sobre a possível causa da má absorção, essa paciente foi tratada com regime intravenoso de tiroxina. Não ficou claro, ao contrário dos outros artigos mencionados acima, se a paciente foi acompanhada adequadamente para assegurar a ingestão da levotiroxina ou o seu uso através de supositório (8).

A paciente em estudo, durante o teste prolongado, sob supervisão, demonstrava comportamento singular. Nos primeiros dias, logo após a ingestão do medicamento, a mesma encaminhava-se ao banheiro, onde provocava vômitos. Foi então solicitado que permanecesse sem se levantar por trinta minutos após o uso do medicamento. Diante dessa limitação, trazia consigo uma meia, dentro de uma grande bolsa, e foi flagrada, por várias vezes, induzindo vômitos e coletando o resíduo na meia. Mesmo nessas situações, ela mantinha-se calma. Nos últimos dias do teste prolongado, a par dos resultados dos exames, já não mantinha a mesma solicitude inicial, decidindo interromper o teste e retornar para casa. Foi sugerido acompanhamento psiquiátrico, o qual a paciente recusou.

Síndrome de Munchausen, transtorno factício e simulação são os mais importantes diagnósticos diferenciais para essa paciente. A síndrome de Munchausen é caracterizada por uma tríade: simulação de doença,

Tabela 3. Pacientes com hipotireoidismo reportados como portadores de pseudomalabsorção de levotiroxina.

Paciente*	Idade (anos)	Sexo	Etiologia	Dose máxima de Levotiroxina (µg/dia)
01 (4)	49	F	TH	400
02 (4)	30	F	TH e TP	400
03 (4)	64	F	TT	200
04 (4)	64	F	TH	150
05 (7)	51	F	TT	600
06 (8)	42	F	TH	500
07 (9)	41	F	TT	600
08#	49	F	TH e TT	600

* Entre parênteses a referência bibliográfica.

Caso em estudo.

TH= Tireoidite de Hashimoto; TP= Tireoidectomia Parcial; TT= Tireoidectomia Total

pseudologia fantástica (uma tendência a contar mentiras fantásticas e extravagantes sobre si mesmo) e o ato da peregrinação. Já a principal característica do transtorno factício é a simulação ou fabricação de sintomas e/ou sinais físicos e/ou psiquiátricos, sem outra motivação que não a de ser considerado um paciente. A simulação poder ser diferenciada do transtorno factício pela motivação para a produção dos sinais e sintomas. Na simulação, identificamos um motivo externo (compensações financeiras, por exemplo) que, em geral, é aparente. Os sintomas cessam quando não são mais úteis (11,12). No caso da nossa paciente, não foi possível fazer o diagnóstico psicopatológico definitivo, mas, certamente, encontra-se entre essas três possibilidades.

Duas outras possibilidades devem ser lembradas, embora não se enquadrem nesse caso. Os pacientes idosos podem confundir outros medicamentos com o hormônio tireoidiano, utilizando-os em seu lugar. Torna-se necessário verificar os frascos e rótulos dos medicamentos (13). A outra possibilidade é a acelerada degradação do hormônio tireoidiano. Descrito, recentemente, o caso de uma criança com hipotireoidismo que não conseguia controlar a doença mesmo com altas doses de levotiroxina. A presença de um hemangioma que apresentava uma alta atividade da iodotironina deiodinase tipo 3 era a causa da elevada metabolização da levotiroxina (14).

Assegurar a aderência de um paciente a qualquer tratamento pode ser difícil e nem sempre possível. No presente caso, apenas a observação direta e cuidadosa da paciente possibilitou o correto diagnóstico, não suspeitado mesmo por familiares próximos. Deve-se tomar cuidado, no caso da paciente assumir a aderência ao tratamento, em reduzir a dose de levotiroxina. Mais desafiadora é a condução do caso clínico, tornando o auxílio de um psiquiatra de fundamental importância.

Em resumo, relatamos um raro caso de pseudomalabsorção de levotiroxina. Pacientes apresentando-se não compensados pelo tratamento de reposição com hormônio tireodiano para hipotireoidismo devem ter os diagnósticos de transtorno factício ou simulação considerados e, em casos selecionados, são candidatos ao teste oral de sobrecarga com levotiroxina.

REFERÊNCIAS

- Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Plonsky KS, editors. **Williams textbook of endocrinology**. 10th ed. New York:Saunders-Elsevier, 2003.p.423-90.
- Ain KB, Refetoff S, Fein HG, Weintraub BD. Pseudomalabsorption of levothyroxine. **JAMA** 1991;266:2118-220.
- Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Stefes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. **N Engl J Med** 1987;316:764-70.
- Payer J, Sladekova K, Kinova S, Cesnakova Z, Killinger Z, Krizko M, et al. Autoimmune thyroiditis with severe hypothyroidism resistant to the treatment with high peroral doses of thyroxine: case report. **Endocr Regul** 2000;34:189-93.
- Ogawa D, Otsuka F, Mimura Y, Ueno A, Hashimoto H, Kishida M, et al. Pseudomalabsorption of levothyroxine: a case report. **Endocr J** 2000;47:45-50.
- Eledrisi MS, Szymajda A, Alshanti M, Urban RJ. Noncompliance with medical treatment: pseudomalabsorption of levothyroxine. **South Med J** 2001;94:833-6.
- Greenspan FS, Dong BJ. Thyroid & antithyroid drugs. In: Katzung BG, editor. **Basic & clinical pharmacology**. 7th ed. Stanford:Prentice Hall, 1998.p.619-34.
- Nagaoka T, Miyakoshi H, Takamura T, Nagai Y, Matsushita S, Kaneko S, et al. A case of refractory hypothyroidism requiring daily intravenous thyroxine. **J Int Med Res** 2002;30:463-5.

-
9. Suzuki Y, Takeshita E, Kano S, Hirata S, Sato S. Impaired intestinal absorption of thyroid hormone in a case of Hashimoto's disease with anti-T3 and anti-T4. **Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi** 1982;58:1487-97 [abstract].
 10. Hays MT. Absorption of oral thyroxine in man. **J Clin Endocrinol Metab** 1968;28:749-56.
 11. Turner J, Reid S. Munchausen's syndrome. **Lancet** 2002;359:346-9.
 12. Brecker SJ, Trepte NJ. Myxoedematous Munchausen? **Lancet** 1990;335:231.
 13. Wolf-Klein GP, Basavaraju NG, Silverstone FA. Refractory hypothyroidism in an elderly woman. **J Am Geriatr Soc** 1994;42:1027-8.
 14. Huang AS, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HPW, et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. **N Engl J Med** 2003;343:185-9.

Endereço para correspondência:

William Pedrosa
Instituto Mineiro de Endocrinologia
Rua Tomé de Souza 830, 10º andar
30140-131 Belo Horizonte, MG
E-mail: wp@endocrinologia.com.br