

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Dissertação de Mestrado

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA COMPARAÇÃO DA
ADMINISTRAÇÃO MATUTINA VERSUS NOTURNA DA LEVOTIROXINA NO
CONTROLE DE HIPOTIREOIDISMO EM IDOSOS**

Karina Giassi

PORTO ALEGRE, RS

2020

Karina Giassi

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA COMPARAÇÃO DA
ADMINISTRAÇÃO MATUTINA VERSUS NOTURNA DA LEVOTIROXINA NO
CONTROLE DE HIPOTIREOIDISMO EM IDOSOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Endocrinologia, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Renato Gorga Bandeira de Mello

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Ticiania Costa Rodrigues

PORTO ALEGRE, RS

2020

CIP - Catalogação na Publicação

Giassi, Karina

Ensaio clínico randomizado para comparação da administração matutina versus noturna da levotiroxina no controle de hipotireoidismo em idosos / Karina Giassi. -- 2020.

48 f.

Orientadora: Renato Gorga Bandeira de Mello.

Coorientadora: Ticiania da Costa Rodrigues.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Idosos. 2. Levotiroxina. 3. Hipotireoidismo . I. Gorga Bandeira de Mello, Renato, orient. II. da Costa Rodrigues, Ticiania, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Esta dissertação de mestrado será apresentada no formato exigido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia. A dissertação é constituída de uma introdução e dois artigos. O artigo 1 foi publicado na revista TRIALS em 17 de dezembro de 2019; e o artigo 2 é composto por dados preliminares do ensaio clínico randomizado em questão (conclusão estimada: 1º semestre de 2021), formatado conforme as exigências da revista a qual provavelmente será submetido para avaliação e publicação. O artigo desta dissertação é um artigo do tipo original.

DEDICATÓRIA

À minha família pelo incentivo
e apoio em todos âmbitos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer a todos que contribuíram para a realização do mestrado.

À minha família por ter me apoiado em todos momentos dessa jornada.

Ao meu orientador Prof. Dr. Renato Gorga Bandeira de Mello, motivo de inspiração a alcançar meus objetivos; com leveza e paciência em suas palavras, tem os predicados que reúne um ótimo profissional médico, pesquisador e professor. Lhe agradeço muito por todo auxílio!!

Às alunas de graduação da Faculdade de Medicina UFRGS - Raquel de Oliveira, Marina Flores, Gabriela Stahl, Maria de Luisa Machado Assis e a residente de geriatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Bruna Fraga Mezzari, sem elas nada disso seria possível.

Às secretárias do Centro de Pesquisa Clínica - Eloiza Rambo e Andrea Menezes, sempre dispostas e gentis, foram fundamentais para a execução da pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Endocrinologia, que me permitiu o aperfeiçoamento e aprofundamento na pesquisa clínica.

“Deve-se sempre dar mais ênfase à procura do que não se sabe, do que transmitir o que se julga saber, privilegiando a investigação permanente.”

Sócrates

RESUMO

O hipotireoidismo primário resulta da disfunção da glândula tireoide, e sua principal causa é a Tireoidite de Hashimoto. A prevalência varia conforme a população analisada; é maior no sexo feminino e aumenta em maiores faixas de idade. A levotiroxina em monoterapia é utilizada para reposição hormonal e o valor de TSH sérico (Thyroid-Stimulating Hormone) alvo é maior em populações idosas. Questões, como: o momento da administração (se em jejum ou no período pós-prandial), uso concomitante a outras medicações e a presença de comorbidades podem interferir na farmacocinética da levotiroxina, comprometendo a efetividade do tratamento. Os ensaios clínicos sobre a administração posológica alternativa da levotiroxina avaliaram sobretudo adultos jovens; nesse contexto a tomada noturna demonstrou resultados superiores ou semelhantes em relação ao uso diurno. Diante do exposto, o objetivo do presente projeto foi testar pragmaticamente a efetividade da levotiroxina no controle do hipotireoidismo em idosos, comparando a administração noturna à diurna, através de um ensaio clínico randomizado com crossover. A amostra foi composta de 201 indivíduos acima de 60 anos, com multimorbidades e polifarmácia, porém funcionalmente independentes; em tratamento com levotiroxina de longa data e em sua maioria com hipotireoidismo controlado. Os níveis de TSH permaneceram dentro dos valores de normalidade, independente da estratégia da tomada da levotiroxina (60 minutos antes do café da manhã ou 60 minutos após a última refeição). Portanto, a ingestão noturna da levotiroxina pode ser considerada no tratamento do hipotireoidismo também no grupo dos idosos.

Palavras-chave: Hipotireoidismo. Idosos. Levotiroxina.

LISTA DE FIGURAS

Artigo 2

Figura 1. Fluxograma do estudo.

LISTA DE TABELAS

Artigo 2.

Tabela 1. Características dos participantes baseline.

Tabela 2. Efeito da Administração Noturna versus Matutina nos níveis séricos de TSH.

Tabela 3. Efeito da Administração Noturna versus Matutina nos níveis séricos de TSH em pacientes com doses estáveis de levotiroxina durante todo o seguimento.

Tabela 4. Efeito da Administração Noturna versus Matutina nos níveis séricos de TSH – analisando os pacientes em uso de medicações interferentes (uso de inibidor da bomba de prótons e/ou suplemento de cálcio e/ou multivitamínicos e/ou suplementos de ferro) dentro 60 minutos da tomada da levotiroxina.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATA - American Thyroid Association

D1 – deiodinase tipo 1

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

LT₄ – Levotiroxina

NHANES - National Health and Nutrition Examination Survey

RECEPTOR-H₂ – Receptor de Histamina 2

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TEARS - Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study

TH – Hormônios Tireoideanos

TRH - Thyrotropin-Releasing Hormone

TSH - Thyroid-Stimulating hormone

T₂ – 3,5-diiodo-l-tironina.

T₃ – Tri-iodotironina

T₄ - Tiroxina

Sumário

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Hipotireoidismo	12
1.2 Tratamento do Hipotireoidismo	12
1.3 Envelhecimento populacional e polifarmácia	14
1.4 REFERÊNCIAS	16
2. JUSTIFICATIVA	18
3. OBJETIVO	18
3.1 Objetivo Geral	18
3.2 Objetivos Específicos	18
4. ARTIGO 1	19
5. ARTIGO 2	20
5.1 Abstract	22
5.2 Introduction	23
5.3 Materials and Methods	24
5.4 Results and Discussion	25
5.5 Data Availability	27
5.6 Acknowledgements	27
5.7 References	28
5.8 Figures and Tables	31
Figure 1 – Study Flowchart	31
Table 1 – Baseline Characteristics of Participants	32
Table 2 – Effect of Morning versus Evening levothyroxine intake in TSH levels	34
Table 3 – Effect of Morning versus Evening levothyroxine intake in participants with stable doses of levothyroxine during all follow-up period	35
Table 4 – Effect of Morning versus Evening levothyroxine intake in TSH levels in participants using interfering drugs 60 minutes within levothyroxine intake	36
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
ANEXO I – ARTIGO 1: Evaluation of evening versus morning levothyroxine intake in elderly (MONIALE): Study Protocol. Giassi et al. <i>Trials</i> (2019) 20:742. https://doi.org/10.1186/s13063-019-3816-3	38
ANEXO II - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	50
ANEXO III – FORMULÁRIOS DE PESQUISA	53

1. INTRODUÇÃO

1.1 Hipotireoidismo

O hipotireoidismo primário resulta da disfunção da glândula tireoide; em áreas suficientes de iodo a Tireoidite de Hashimoto é sua principal causa. A produção deficiente de hormônios tireoideanos leva a perda do feedback negativo sobre os tireotrofos e elevação dos níveis séricos do TSH (Thyroid-Stimulating Hormone) ⁽¹⁾. A prevalência de hipotireoidismo no National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1988-1994 foi de 4,6% (0,3% clínico e 4,3% subclínico), sendo mais comum em mulheres do que homens entre 50 a 70 anos de idade ($p < 0,001$) ⁽²⁾. Na população em geral os níveis de TSH aumentam com o aumento da faixa etária ⁽³⁾. O percentil 97,5 do valor de referência para o TSH no estudo NHANES III em pessoas entre 20-39 anos é de 3,6 mIU/L, entre 70-79 anos é de 5,9 mIU/L e acima de 80 anos o valor encontrado é de 7,5 mIU/L ⁽²⁾. Dados do mesmo estudo apontam que a prevalência de indivíduos sem doença tireoideana relatada e anticorpos anti-tireoideanos negativos ($n=14.322$) com TSH $> 4,5$ mUI/l entre 70-79 anos de idade foi de aproximadamente 6% e acima de 80 anos, 10%. No Brasil, na cidade de São Paulo, em estudo transversal com 1.373 indivíduos acima de 65 anos foi demonstrada prevalência de hipotireoidismo de 12,2%, sendo 6,5% subclínico (considerado como TSH > 5 mUI/L e T4 livre $> 0,8$ ng/ml) ⁽⁴⁾.

1.2 Tratamento do Hipotireoidismo

O objetivo do tratamento com levotiroxina é promover a resolução dos sinais e sintomas do hipotireoidismo, incluindo marcadores biológicos, atingir a normalização dos níveis séricos de TSH e hormônios tireoideanos, além de evitar o hipertratamento, sobretudo em idosos ⁽⁵⁾. Em grávidas, pacientes com câncer de tireoide, doença cardíaca, osteoporose e idosos o alvo terapêutico dos níveis do TSH é mais estreito, permitindo menor oscilação sérica ⁽⁶⁾.

A levotiroxina é um derivado sintético (isômero levógiro) da tiroxina ⁽⁷⁾. Após sua ingestão, aproximadamente 60-82% da dose administrada é absorvida em 3 horas, o que ocorre no estômago e principalmente intestino delgado (jejuno e íleo) ^(7,8). O estado de ionização e dissolução da tiroxina sódica é afetado pelo PH gástrico, ambos favorecidos pela acidez gástrica ⁽⁷⁾.

A biodisponibilidade é responsável por umas das maiores causas de variação terapêutica inter e intra-indivíduo ⁽⁸⁾ e é resultante da adesão ao tratamento, condições fisiológicas (peso, gravidez, idade) e para fisiológicas (comportamento, nutrição), condições farmacológicas que aumentam ou reduzem a necessidade da levotiroxina e da presença de doenças disabsortivas ⁽⁹⁾. Por essa razão, interação fármaco-alimento, fármaco-fármaco e presença de distúrbios gastrointestinais devem ser pesquisadas.

Possuem impacto negativo na absorção da levotiroxina: (a) distúrbios e modificações do trato gastrointestinal, como a presença de doença celíaca, intolerância a lactose, infecção por *Helicobacter Pylori*,

giardiase e realização de cirurgia bariátrica; (b) dietas ricas em fibras, soja, *grapefruit* (toranja) ou uso concomitante ao café; (c) uso de suplementos/medicamentos, como suplemento de ferro, cálcio, antiácidos contendo alumínio, orlistat, raloxifeno, poliestireno sulfonado, sevelamer, colestiramina, simeticona, ciprofloxacino, sucralfato, ciprofloxacino, antagonistas do receptor-H2 e inibidor da bomba de prótons⁽⁸⁾.

Alguns fármacos podem afetar diretamente o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide por meio de: (a) redução da secreção de TSH: dopamina, glicocorticóides e análogos de somatostatina; (b) aumento da secreção de TSH: amiodarona; (c) menor secreção e produção de hormônios tireoideanos: amiodarona, contraste radiológico iodado, lítio e inibidores da tirosina-quinase⁽¹⁾.

A *American Thyroid Association* (ATA) publicou Diretriz para Tratamento do Hipotireoidismo em 2014 em que elencou os horários preferenciais em sentido decrescente para melhor absorção da levotiroxina: 60 minutos antes do café da manhã, antes dormir (ao menos 3 horas após a última refeição), 30 minutos antes do café da manhã e concomitante a refeição⁽⁵⁾. Essa recomendação foi baseada em cinco estudos prospectivos^(6,11,12,14,15) e um retrospectivo⁽¹³⁾, sendo três desses com metodologia de crossover^(11,12,14). Bolk et.al randomizou 105 pacientes hipotireoideos para receber levotiroxina 30 minutos antes do café da manhã ou antes de dormir por 12 semanas, com posterior crossover do horário da administração. Após 24 semanas foi detectado que a tomada no período noturno reduziu o TSH em 1.25 mIU/L (IC 95%, 0.60-1.89 mIU/L; $p=0,001$) e aumentou o valor do T4 livre em 0.07 ng/dL (IC 95%, 0.02-0.13; $p=0,01$) em relação ao uso matutino⁽¹¹⁾. Já Rajput et. al, randomizou 182 pacientes com hipotireoidismo primário e analisou o resultado após 12 semanas do uso de levotiroxina 30 minutos antes do café da manhã ou 2 horas após o jantar; demonstrou não haver diferenças no controle do hipotireoidismo ao se comparar as duas estratégias ($p=0,31$)⁽⁶⁾. Perez et. al avaliou o uso concomitante ao café da manhã em relação a 60 minutos antes; após 180 dias, maiores níveis de séricos de TSH (2.89 ± 2.82 mIU/L *versus* 1.9 ± 1.76 mIU/L, $p = 0.028$) foram observados no grupo do café da manhã, entretanto com manutenção dos valores dentro da referência desejada, a despeito de maior oscilação sérica (média de variação do TSH 1.01 ± 2.91 *versus* 0.27 ± 2.88 mIU/L, $p = 0.045$)⁽¹²⁾. Elliot avaliou o controle do hipotireoidismo em idosos institucionalizados. Foram selecionados, retrospectivamente, quinze pacientes (média de idade 84.0 ± 6.8 anos) com dose estável de levotiroxina por mais de 28 dias. A administração foi modificada do horário padrão (09h00min) para meia-noite. As refeições permaneceram inalteradas: café da manhã entre as 07h00 – 08h00min, jantar 17:00-18h00min e lanche às 21h00min. Após média de 107 dias, o uso noturno reduziu o valor do TSH sérico (0.286 ± 1.722 mUI/mL), porém sem significância estatística ($p = 0.532$)⁽¹³⁾, evidenciando ser a administração noturna uma alternativa posológica eficaz.

Na revisão da literatura publicada sobre o momento da administração da levotiroxina, a maior parte dos autores não considera o uso de medicações concomitantes como potenciais intervenientes à absorção enteral em suas discussões. Entretanto no estudo de Bach-Huynh et. al os participantes em uso de carbonato de cálcio, sulfato ferroso e multivitamínicos foram incluídos e orientados a ingeri-los junto com outra refeição que não o café da manhã e ao menos 4 horas da ingestão da levotiroxina. Nesta análise foram

randomizados 82 pacientes para receber LT4 antes de dormir (2 horas após a última refeição), 60 minutos antes ou dentro de 20 minutos do café da manhã. O uso em jejum se relacionou com TSH médio (1.06, IC 95% 0.60–1.52) significativamente menor ($p < 0,001$) à ingesta no período pós e prandial ⁽¹⁴⁾. Na recomendação atual a tomada da levotiroxina deve ser separada em ao menos quatro horas de medicações e suplementações potencialmente interferentes (por exemplo, carbonato de cálcio e sulfato ferroso), porém esse intervalo de tempo ainda não foi estudado ⁽⁵⁾. Estudo observacional com 6.482 pessoas do Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS) avaliou a interação medicamentosa com a levotiroxina. Um ano antes de os participantes iniciarem a droga estudada, os níveis de TSH não sofreram alterações significativas, porém, comparativamente, seis meses após o início da análise houve aumento significativo das concentrações séricas nos pacientes em uso de ferro (0,22 mUI/l; $p < 0,001$), cálcio (0,27 mUI/l; $p < 0,001$), inibidor da bomba de prótons (0,12 mUI/l; $p < 0,01$) e estrógenos (0,08 mUI/l; $p < 0,007$) ⁽¹⁶⁾.

1.3 Envelhecimento populacional e polifarmácia

Dados das Nações Unidas sobre envelhecimento populacional mostram aumento da prevalência de idosos. Em 2015 o número de pessoas acima de 60 anos de idade no mundo era de 901 milhões, um aumento de 48% em relação a 2000; a projeção para 2030 é de 1,4 bilhões de idosos; entre os mesmos anos, 2000 a 2015, o incremento percentual foi ainda mais importante nos indivíduos com mais de 80 anos (77% - 71 milhões para 125 milhões de pessoas), e nos próximos anos (até 2030) há previsão de alcançar 202 milhões ⁽¹⁷⁾. Apesar de a estrutura etária nos países desenvolvidos conter número absoluto maior de idosos, a expansão desse grupo será mais expressiva nos países menos desenvolvidos entre 2010 e 2050, com taxa de aumento de 250%, comparado a 71% nos primeiros; globalmente o fenômeno do envelhecimento populacional se deve a menor taxa de fertilidade e maior expectativa de vida, relacionada à transição epidemiológica ⁽¹⁸⁾. No cenário atual as doenças não comunicáveis (doença cardíaca, câncer, acidente cerebrovascular e doença respiratória crônica) são as causas de mortalidade líderes ^(17,18).

A prevalência de disfunção tireoideana é maior com o decorrer da idade, o que é explicado pelo aumento do volume da glândula tireoide, surgimento de nódulos e a nível microscópico, dilatação dos folículos e formação de cistos colóides, além do aumento do número de microfolículos, cujas capacidades funcionais são variáveis; adicionalmente há maior frequência de fibrose e infiltração linfocitária, que se traduz por hipotireoidismo ⁽¹⁹⁾.

Estudos longitudinais demonstram que há elevação do TSH com o avançar da idade ^(2,3), possivelmente resultado de alterações funcionais na glândula hipófise (como menor sensibilidade ao TRH - Thyrotropin-Releasing Hormone e aos TH – hormônios tireoideanos); há também menor síntese e secreção dos TH, principalmente em indivíduos com mais de 60 anos ⁽²⁰⁾. O declínio sérico da triiodotironina (T3) decorre em parte pela menor atividade da D1–deiodinase tipo 1 (que converte a tiroxina – T4 a T3 e o T3 reverso a

T2 – 3,5-diiodo-L-tironina); os níveis da tiroxina (T4), no entanto, permanecem estáveis devido a menor degradação periférica ^(19,20). A redução da D1 é encontrada em estados de desnutrição, envelhecimento e afecções crônicas, com elevação do T3 reverso (biologicamente inativo); quanto à auto-imunidade, a presença de anticorpos anti-peroxidase e anti-tireoglobulina aumentam com a idade, porém a partir da sexta a oitava década atingem um platô, não parecendo haver correlação com maior disfunção tireoideana, ao contrário do observado em populações mais jovens ⁽²⁰⁾.

O diagnóstico clínico do hipotireoidismo em idosos é difícil devido aos sintomas inespecíficos, como a fadiga, dificuldade de concentração e pele seca, as quais são geralmente atribuídas a patologias não tireoideanas ou ao envelhecimento per se ⁽³⁾. Laboratorialmente é necessário avaliar a presença de fatores confundidores, como a existência de doença crônica, uso de medicações interferentes (citados anteriormente), além do status nutricional que pode interferir no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide ⁽¹¹⁾.

A dose inicial de levotiroxina deve ser menor em pacientes com doença cardiovascular, sob o risco de doses maiores precipitarem arritmias ou isquemia coronariana, porém o início com doses menores em idosos é questionado ⁽⁵⁾. Em ensaio clínico randomizado em pacientes com hipotireoidismo primário (mediana de idade: 46, 22-86 anos) foram avaliados quanto a segurança cardiovascular em iniciar levotiroxina em dose plena – 1,6mcg/kg ou de 25mcg/dia, com escalonamento gradual. Todos pacientes incluídos na análise eram livres de doença cardíaca. No seguimento, após realização de teste ergométrico (12 e 24 semanas) nenhum paciente apresentou isquemia coronariana e a resolução dos sintomas ocorreu em período similar (p=0,4) ⁽²¹⁾.

A incidência de multimorbidade (duas ou mais condições crônicas) é maior na população senil, como demonstrado em estudo transversal conduzido pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e Ministério da Saúde em 2013 ⁽²²⁾. A polifarmácia no contexto de múltiplas morbidades torna-se um fator importante, não somente por maior risco de efeitos adversos, sobretudo em idosos, como também pelas interações medicamentosas. Adicionalmente a farmacodinâmica e farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos) não são iguais aos pacientes jovens; a absorção e a distribuição estão diminuídas devido à redução do conteúdo de água corporal e albumina sérica (principal carreador de muitas drogas), além de menor degradação e biotransformação das medicações pelo fígado, e menor clearance renal ⁽²⁰⁾.

Diante do exposto, o objetivo do presente projeto foi testar pragmaticamente a efetividade da levotiroxina no controle do hipotireoidismo em idosos, comparando a administração noturna à diurna, através de um ensaio clínico randomizado com crossover.

1.4 REFERÊNCIAS

1. VILAR, Lucio. *Endocrinologia Clínica*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 1104 p.
2. HOLLOWELL, Joseph G. et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 87, n. 2, p.489-499, fev. 2002. The Endocrine Society.
3. BENSENOR, Isabela; LOTUFO, Paulo; DIAZ-OLMOS. Hypothyroidism in the elderly: diagnosis and management. *Clinical Interventions In Aging*, [s.l.], p.97-111, abr. 2012. Dove Medical Press Ltd..
4. BENSENOR, Isabela M. et al. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cadernos de Saúde Pública*, [s.l.], v. 27, n. 1, p.155-161, jan. 2011. FapUNIFESP (SciELO).
5. JONKLAAS, Jacqueline et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*, [s.l.], v. 24, n. 12, p.1670-1751, dez. 2014. Mary Ann Liebert Inc.
6. RAJPUT, Rajesh; CHATTERJEE, Sumanto; RAJPUT, Meena. Can Levothyroxine Be Taken as Evening Dose? Comparative Evaluation of Morning versus Evening Dose of Levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism. *Journal Of Thyroid Research*, [s.l.], v. 2011, p.1-5, 2011. Hindawi Publishing Corporation.
7. G, Janiro; F, Mangiola; TA, diRienzo. Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. *European Review For Medical And Pharmacological Sciences*, Roma, v. 4, n. 18, p.451-456, abr. 2014.
8. SKELIN, Marko et al. Factors Affecting Gastrointestinal Absorption of Levothyroxine: A Review. *Clinical Therapeutics*, [s.l.], v. 39, n. 2, p.378-403, fev. 2017. Elsevier BV.
9. CENTANNI, Marco. Thyroxine treatment: absorption, malabsorption, and novel therapeutic approaches. *Endocrine*, [s.l.], v. 43, n. 1, p.8-9, 25 out. 2012. Springer Nature.
10. RETORNAZ, F. et al. La thyroïde de la personne âgée (Partie 1). *La Revue de Médecine Interne*, Marseille, v. 10, n. 34, p.623-627, out. 2013.
11. BOLK, Nienke. Effects of Evening vs Morning Levothyroxine Intake. *Archives Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 170, n. 22, p.1996-2003, 13 dez. 2010. American Medical Association (AMA).
12. PEREZ, Camila Luhm Silva et al. Serum Thyrotropin Levels Following Levothyroxine Administration at Breakfast. *Thyroid*, [s.l.], v. 23, n. 7, p.779-784, jul. 2013. Mary Ann Liebert Inc.
13. ELLIOTT, David P. Effect of Levothyroxine Administration Time on Serum TSH in Elderly Patients. *Annals Of Pharmacotherapy*, [s.l.], v. 35, n. 5, p.529-532, maio 2001. SAGE Publications.
14. BACH-HUYNH, Thien-giang et al. Timing of Levothyroxine Administration Affects Serum Thyrotropin Concentration. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 94, n. 10, p.3905-3912, out. 2009. The Endocrine Society.

15. BENVENGA, Salvatore et al. Delayed Intestinal Absorption of Levothyroxine. *Thyroid*, [s.l.], v. 5, n. 4, p.249-253, ago. 1995. Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/thy.1995.5.249>
16. IRVING, Savannah A.; VADIVELOO, Thenmalar; LEESE, Graham P.. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clinical Endocrinology*, [s.l.], v. 82, n. 1, p.136-141, 14 ago.
17. UNITED NATIONS (New York) (Org.). World Population Ageing. 2015. Disponível em: <file:///C:/Users/eletro/Desktop/Mestrado/WPA2015_Report (10) (1).pdf>. Acesso em: 16 jul. 2017.
18. WORLD HEALTH ASSOCIATION (Org.). World Health and Ageing. 2011. Disponível em: <<https://www.nia.nih.gov/research/publication/global-health-and-aging/suggested-resources>>. Acesso em: 16 jul. 2017.
19. VISSER, W. Edward; VISSER, Theo J.; PEETERS, Robin P.. Thyroid Disorders in Older Adults. *Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America*, [s.l.], v. 42, n. 2, p.287-303, jun. 2013. Elsevier BV.
20. VRDOLJAK, Davorka; BOROVIAC, Josip Anđelo. Medication in the elderly - considerations and therapy prescription guidelines. *Acta Medica Academica*, Split, v. 2, n. 44, p.159-168, nov. 2015.
21. ROOS, Annemieke et al. The Starting Dose of Levothyroxine in Primary Hypothyroidism Treatment. *Archives Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 165, n. 15, p.1714-1720, 8 ago. 2005. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.165.15.1714>.
22. NUNES, Bruno P et al. Contextual and individual inequalities of multimorbidity in Brazilian adults: a cross-sectional national-based study. *Bmj Open*, [s.l.], v. 7, n. 6, p.1-12, jun. 2017. BMJ.

2. JUSTIFICATIVA

Considerando o atual cenário de envelhecimento populacional, o aumento da prevalência de comorbidades, como o hipotireoidismo e de sua carga sobre a saúde do idoso, as peculiaridades farmacocinéticas, a polifarmácia, as interações fármaco-fármaco/fármaco-alimento e de que, adicionalmente, existe uma lacuna de conhecimento da área em questão em pacientes acima de 65 anos de idade, justifica-se o presente estudo. O objetivo principal é de testar abordagem alternativa de tratamento ao hipotireoidismo em idosos através de ensaio clínico pragmático, em um cenário ambulatorial de atendimento.

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

Comparar a eficácia de duas distintas estratégias de tratamento do hipotireoidismo com levotiroxina em uma amostra de pacientes idosos de ambulatório terciário de assistência em saúde.

3.2 Objetivos Específicos

- Comparar a eficácia de duas estratégias de administração posológica (noturna versus matutina) de levotiroxina no tratamento do hipotireoidismo primário em idosos, através da avaliação dos níveis séricos de TSH (mUI/L).
- Verificar a prevalência de medicamentos potencialmente intervenientes à farmacocinética da levotiroxina em idosos (suplementação de ferro, cálcio, multivitamínicos e uso de bloqueadores da bomba de prótons).
- Realizar comparação de eficácia das duas estratégias de tratamento naqueles indivíduos que fazem uso de medicamentos potencialmente intervenientes.
- Avaliar os níveis de TSH em nossos pacientes ambulatoriais no momento da inclusão no estudo, de modo avaliarmos o *real life* deles em termos de adesão e relação com a polifarmácia.

4. ARTIGO 1

Artigo publicado na revista TRIALS disponível em
<https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-019-3816-3>.

Versão na íntegra disponível em **ANEXO I**.

5. ARTIGO 2

Evaluation of Evening Versus Morning Levothyroxine Intake in Elderly (MONIALE)

Nomes dos autores, afiliações e endereços de e-mail

Karina Giassi MD. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, nº 2.350, prédio 12, 4º andar, Porto Alegre, Brasil; e-mail: karinagiassi@hotmail.com

Bruna Fraga Mezari. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, nº 2.400, Porto Alegre, Brasil; e-mail: brunafraga_mezari@hotmail.com

Gabriela Stahl. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, nº 2.400, Porto Alegre, Brasil; e-mail: gabrielastahl.gs@gmail.com

Maria Luiza Machado de Assis. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, nº 2.400, Porto Alegre, Brasil; e-mail: lu.assis86@gmail.com

Marina Flores. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, nº 2.400, Porto Alegre, Brasil; e-mail: marina.flores@ufrgs.br

Raquel Almeida de Oliveira. Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, nº 2.400, Porto Alegre, Brasil; e-mail: raqueloliveira@hcpa.edu.com.br

Ticiane da Costa Rodrigues, MD, PhD. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, nº 2.350, prédio 12, 4º andar, Porto Alegre, Brasil; e-mail: trodrigues@hcpa.edu.br

Renato Gorga Bandeira de Mello, MD, PhD. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Endocrinologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil; Hospital de Clínicas de

Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, nº 2.350, prédio 12, 4º andar, Porto Alegre, Brasil; e-mail: renatogbmello@gmail.com

Artigo será enviado para publicação na Revista *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.

5.1 Abstract

Context: Hypothyroidism is a frequent clinical condition in the Elderly. Considering multimorbidity and polypharmacy prevalence in this specific population, scheduling of drugs can be a challenge especially regarding intervenient medications. **Objective:** To evaluate if evening levothyroxine (LT₄) administration can be a feasible alternative posology in older people with hypothyroidism in comparison to usual morning posology. **Design:** randomized crossover clinical trial; **Setting:** Endocrinology and Internal Medicine Clinic at the Hospital Clínicas de Porto Alegre, Brazil. **Participants:** Elderly (≥ 60 years old) with primary hypothyroidism who have been using LT₄ for at least 6 months and have been on stable doses for the last 3 months are being recruited since June, 2018. Current status: 201 participants were included and randomized; 118 participants completed the pre-specified follow-up. 29 participants refused to continue and withdrawn signed consent. **Intervention:** Participants were randomly assigned to morning LT₄ intake (60 minutes before breakfast) or evening LT₄ intake (60 minutes after last meal) for 12 weeks. After ≥ 12 weeks taking medication according to the randomization, a crossover was performed and participants were instructed to change medication intake schedule to the opposite posology strategy. **Main Outcome Measure:** The primary outcome is the change in serum thyrotropin (TSH) levels after 24 weeks of the LT₄ protocol. **Results:** Mean age was 72.4 ± 7.2 years, 84.1% were woman, mean TSH was 3.43 ± 0.25 mUI/L. Among participants, mean TSH levels in the morning group was 2.95 ± 2.86 mUI/L compared to 3.64 ± 2.86 mUI/L in the evening group, $p = 0.107$. **Conclusion:** In this elderly population hypothyroidism control was appropriate independent of the timing of levothyroxine – morning or evening dosing.

Keywords: Elderly. Hypothyroidism. Thyroxine.

5.2 Introduction

The reduced production of thyroid hormones results in a clinical state named hypothyroidism; 99% of the causes are from the thyroid gland (primary) and the autoimmunity is the major etiology (90% of the cases), in sufficient iodine areas ⁽¹⁾. Robust epidemiologic data on population thyroid function levels are derivate from large studies accomplished in Europe and United States ^(2,3,4). The mean annual incidence of spontaneous hypothyroidism in the UK Whickham Cohort (1972-1993) was 35 cases per 10.000 women and 6 cases per 10.000 men ⁽³⁾. The prevalence of hypothyroidism reported in the National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES (1988-1994) was 4.6% (0.3% clinic hypothyroidism and 4.3% subclinical hypothyroidism) and the upper reference limit (97.5 percentil) of TSH (Thyroid-Stimulating Hormone) increased through age ⁽⁴⁾. The aim of the hypothyroidism treatment is to resolve the related signals and symptoms and to reestablish the serum TSH levels to reference limits ⁽⁵⁾.

Since 1949, when sodium salt of thyroxine was first introduced, levothyroxine (LT₄) monotherapy has been established as standard choice of therapy ⁽⁶⁾. The physiologic acid gastric environment is needed to the tablet dissolution; the small intestine (duodenum and jejunoileum) accounts to the main local of absorption ^(7,8). In healthy volunteers the levothyroxine bioavailability can reach 60-80% and the time to reach the maximum serum concentration is about 2-3 hours from the oral intake ^(9,10,11). Changes in pharmacokinetics can impair levothyroxine replacement, for instance as resulted from: (1) gastrointestinal disorders, (2) drug-food interactions, (3) drug-medications interactions and (4) old age ^(12,13). In a study with euthyroid participants above 70 years old, the thyroxine absorption was decrease in 9.4% (62.8% ±13.5% SD vs. 69.3% ±11.9% SD; $p < 0.001$) versus younger counterparts ⁽¹³⁾. The odds of a complex drug regime increase in older age and it can imply in clinical negative effects, including lower adherence ⁽¹⁴⁾. In cross-sectional surveys the non-compliance of levothyroxine, defining as PDC (proportion of days covered) as $< 80\%$, reach 50% or more of the hypothyroid individuals ^(15,16), and there is an association with the presence of other comorbidities ⁽¹⁷⁾. Furthermore, a Brazilian study showed that 40.6% of the sample was using levothyroxine concomitant to another medication, as such as proton-pump inhibitors, calcium and iron supplements ⁽¹⁸⁾.

Based on that, other levothyroxine intake strategies have been proposed to improve treatment effectiveness. As an example, Bevenga et. al. showed that postponing levothyroxine intake from 15-20 minutes to 60 minutes prior breakfast resulted in higher TSH suppression during a follow-up of 4-15 months ⁽¹⁹⁾. Bolk et. al, based on their pilot trial ⁽²⁰⁾, evaluated the effect of bedtime levothyroxine administration versus 30 min before breakfast administration in a crossover study. At the end of 24 weeks, bedtime intake was associated to appropriate TSH levels in 89 hypothyroid patients (mean age 48 years) ⁽²¹⁾. More recently, a meta-analysis grouped six studies (n=527) on timing of LT₄; altogether, no statistically significant difference

was seen between LT₄ administration before breakfast and at bedtime on TSH levels (Standard Mean Differences = -0.19, 95% CI: -0.53 – 0.15; p=0.28) ⁽²²⁾.

Therefore, the aging process increases the number of comorbidities, daily medications and the complexity of managing the schedule treatments. This study aims to investigate the effectiveness of the evening levothyroxine administration in an old population.

5.3 Materials and Methods

The trial protocol free full text is available in TRIALS.com. This research was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Ethics Committee, in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki ⁽²³⁾ and Good Clinical Practice guidelines ⁽²⁴⁾. All participants provided written informed consent. The Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) from Hospital de Clínicas provided primary financial support for the conduct of the trial. The funder had no role in the design, analysis or reporting of the trial.

Participants were identified from the Endocrinology and Internal Medicine Clinic at the Hospital Clínicas de Porto Alegre, Brazil. The inclusion criteria were individuals with age 60 years or more and primary hypothyroidism; who have been using LT₄ for at least 6 months and have been on stable doses for the last 3 months. The exclusion criteria were three or more hospital admissions in the last year due to heart failure decompensation, severe organic syndrome, dementia, thyroid cancer and heart failure (functional class IV).

We conducted a randomized crossover trial between two timing strategies (evening versus morning) of levothyroxine intake. Patients underwent randomization in a 1:1 ratio, using randomly permuted blocks. According to random treatment allocation, participants were instructed to intake LT₄ tablets 60 min before breakfast (morning strategy) or 60 min after last meal (evening strategy). At the end of at least 3 months, was performed crossover between strategies.

During all follow up visits, independent and dependent variables were collected through a standardized questionnaire; including food-LT₄ interactions according the interval with last meal (≤ 29 minutes, 30-59 minutes or ≥ 60 minutes), drug- LT₄ interactions (intake of proton-pump inhibitors, calcium, multivitamin and/or iron supplements within 60 minutes of levothyroxine) and Barthel Scale, which assesses 10 items of activities of daily living (ADLs), score ranges from 0 points (fully dependent) and 100 points (fully independent). Adverse Events were assessed and recorded. Thyroid function (serum TSH and free T4 levels) were measured by electrochemiluminescence assay; concentrations of 0.27 – 4.2 mUI/L and 0.93 – 1.7 ng/dL, respectively, were the method's reference limits.

The primary outcome was the change in serum TSH levels after 24 weeks of follow up. Secondary outcomes included identification of concomitant drugs interfering in LT₄ absorption and the evaluation of levothyroxine effectiveness between the two treatment strategies.

To calculate a sample size with 80% of power and significance level of 5%, 182 participants were needed to include to detect a difference of 1.0mUI/L between the means, considering a standard deviation of 2.0 for morning strategy and 3.87 for evening strategy (BOLK, 2010). Quantitative variables with normal distribution were described as mean and standard deviation and variables with non-normal distribution as median and interquartile range. Qualitative variables were described as absolute and relative frequencies. Treatment effect and carryover effect were analyzed through generalized estimating equation (GEE) models for crossover studies with gamma distribution.

5.4 Results and Discussion

Results

This article presents preliminary data collected from June/2018 until the end of March/2020. Data collection were stopped due to the Sars-Cov2 pandemic.

Trial Population. We screened 521 primary hypothyroid outpatients who were at least 60 years of age. A total of 201 participants underwent randomization, 102 of whom were assigned to morning strategy and 99 to evening strategy (**Fig. 1**). 4 patients did not collect thyroid function testes at baseline and were excluded. A total of 78 and 61 participants in the morning dosing and 75 and 61 participants in the evening dosing collected serum TSH at Visits 1 and 2, so far. The characteristics of participants at baseline are shown in **Table 1**. The mean age was 72.4 ± 7.2 years, 169 participants were women (84.1%) and the main cause of primary hypothyroidism was Hashimoto's Thyroiditis (170; 84.6%). The overall median of TSH level was 2.59 mUI/L (IQR 1.28-4.30). Most of individuals were taking generic levothyroxine (110; 54.7%); 199 (99%) participants were taking LT₄ in the morning, mainly 30-59 minutes before breakfast (72; 35.8%). Mean levothyroxine dosage was 91.4 ± 45.7 mcg. In spite of the mean of 6 ± 1.9 comorbidities, participants were considered functionally independent (Barthel Scale 94 ± 12.1 points).

Timing Strategies. In the crossover analysis no statistically significant difference in TSH levels were observed when treatment strategies were compared – morning group: 2.34 mUI/L (IQR 0.99-3.94) and evening group: 2.86 mUI/L (IQR 1.34-4.89) ; $p= 0.107$ (**Table 2**). Throughout follow up, when compared only patients with stable doses of levothyroxine (n=115 morning group and n=115 evening group) (**Table 3**) there was a tendency to lower TSH levels in the morning group, $p=0.062$, with no clinical relevance due the minimal difference between groups. Carryover effect was not observed ($p=0.504$). Among participants who

completed the study, 22 (10.9%) preferred evening administration and the adverse event most reported was respiratory tract infection, not leading hospitalization.

Interfering Medications. Seventy-seven (38.3%) patients were using interfering medications within 60 minutes of levothyroxine intake, mostly proton-pump inhibitors (PBI) (66; 32.8%). In this case, lower TSH levels were achieved in the morning group when compared to evening LT₄ administration (2.20 mUI/L IQR 0.96-4.33 versus 2.66 mUI/L IQR 1.52-5.30; $p = 0.033$) (**Table 4**). One-hundred-seventeen (58.2%) patients did not referred the use of concomitant pre-specified interfering drugs; in this subgroup analysis, no difference regarding TSH levels were observed ($p=0.762$).

Discussion

An alternative LT₄ treatment strategy was tested in this crossover clinical trial, comparing usual LT₄ morning intake to evening intake regimen in aged participants. Although TSH levels were slightly lower in the LT₄ morning intake group, hypothyroidism could be considered properly controlled in both groups, regardless of levothyroxine intake timing. Median of TSH levels were similar in both groups after ≥ 12 weeks of follow-up. Differently than expected, TSH levels were lower in the morning group as compared to the evening group among participants taking possible interfering medications.

These findings are similar to previously published studies which investigated alternative scheduling for LT₄ intake in younger populations ^(25,26,28,29). As an example, in a parallel clinical trial, Rajput et. al. evaluated 152 levothyroxine naïve-drug patients (mean age 34.30 ± 11.82 years); LT₄ doses were adjusted to achieve euthyroidism. Twelve weeks after levothyroxine treatment initiation, they found non-inferiority on mean TSH values when LT₄ was ingested 2 hours after dinner compared to 30 min before breakfast (3.27 ± 4.19 mUI/L versus 5.13 ± 9.36 mUI/L; $p = 0.31$) ⁽²⁵⁾. Additionally, Ahmed et. al. ⁽²⁶⁾ randomized participants with both previous and recently diagnosed hypothyroidism ($n=82$) to receive LT₄ in the morning or in the evening. After 3 months, no statistical significance was demonstrated in TSH levels between groups – mean difference of TSH reduction from baseline: 13.6 ± 22.2 mUI/L in the morning group and 11.3 ± 22.5 mUI/L in evening group, $p = 0.63$.

Srivastava et. al ⁽²⁷⁾ performed a cross-over model very similar to this study's design. Fifty-nine young adult participants received 100mcg of LT₄ for at least 6 months; evening LT₄ administration was associated to a statistical significant lower TSH levels in the intergroup comparison. Based on this finding, data collected in this trial were reassessed to perform a subgroup analysis including only participants receiving stable doses of LT₄ during all follow-up period and results were not different from those found in the main analysis (mean TSH in the morning group 2.83 ± 2.51 mUI/L and 3.56 ± 2.68 mUI/L in the evening group; $p = 0.062$). Appayadin et. al. in spite of using a longer fasting interval before LT₄ intake (3 hours apart), also showed no statistically significant difference between treatment strategies ⁽²⁸⁾. It is important to address that

all aforementioned studies excluded individuals taking medications with potential interference over levothyroxine absorption ⁽²⁵⁻²⁸⁾.

Differently, Skelin et. al. ⁽²⁹⁾ and Bach-Huynh ⁽³⁰⁾, as performed in this study, included participants taking known LT₄ drugs interactions. In the former study, among 84 patients (mean age 57 years IQR 44.5-67.5), 9,5% were using proton-pump inhibitors and the TSH's Variation Coefficient between baseline and timing regimes was no statistically significant for all comparisons ⁽²⁹⁾. Bach-Huynh et al. assessed a sample composed for 42 hypothyroid and 20 thyroid cancer patients (mean age 48 ±13 years); participants using calcium carbonate, ferrous sulphate and multivitamins were included and advised to take it with other meal than breakfast and at least 4 hours apart from levothyroxine. In disagreement to our and other studies, fasting LT₄ administration resulted in a significant lower TSH levels at 24 weeks as opposed to ingestion 2 hours after dinner (1.06 mUI/L, 95% IC 0.6-1.52 vs. 2.19 mUI/L, 95% IC 1.73-2.65; p< 0,001) ⁽³⁰⁾. Previous studies ⁽³¹⁻³³⁾ demonstrated worse levothyroxine absorption related to proton pump-bomb inhibitors, multivitamins, calcium and iron supplements. In our study, the lower TSH levels in the morning group in patients who reported using the investigated concomitant drugs may have resulted from chance (small number of participants in this subgroup analysis) or measurement bias, as potential interfering medications taken at night were not accessed systematically.

Some study's limitations must be considered. It is still a preliminary analysis of a sub-sample as study's protocol is recruiting participants yet to achieve a priori calculated sample size. Most important, some participants were lost during follow-up and a proper intention-to-treat analysis was not possible.

Finally, in all previously published studies regarding levothyroxine alternative treatment scheduling, mean age of included participants was under 60 years ^(20-21;-25-30). This is the first clinical trial which tested this hypothesis in old participants and, according to our preliminary results, evening administration can be considered as effective as morning LT₄ intake for the treatment of primary hypothyroidism in aged populations.

5.5 Data Availability

The datasets generated during and/or analyzed during the current study are not publicly available yet as participants are still being recruited.

5.6 Acknowledgements

The authors would like to thank the Internal Medicine and Endocrinology divisions of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, as well as the Federal University of Rio Grande do Sul Endocrinology Program for supporting clinical research, particularly this study.

5.7 References

1. BRENT, Gregory A.; WEETMAN, Anthony P.. Hypothyroidism and Thyroiditis. In: MELMED, Shlomo et al (ed.). 2020. 15. ed. Los Angeles: Elsevier, 2020. p. 1-1724.
2. TAYLOR, Peter N.; ALBRECHT, Diana; SCHOLZ, Anna; GUTIERREZ-BUEY, Gala; LAZARUS, John H.; DAYAN, Colin M.; OKOSIEME, Onyebuchi E.. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*, [s.l.], v. 14, n. 5, p. 301-316, 23 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
3. VANDERPUMP, M. P. J.; TUNBRIDGE, W. M. G.; FRENCH, J. M.; APPLETON, D.; BATES, D.; CLARK, F.; EVANS, J. Grimley; HASAN, D. M.; RODGERS, H.; TUNBRIDGE, F.. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the whickham survey: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clinical Endocrinology*, [s.l.], v. 43, n. 1, p. 55-68, jul. 1995. Wiley. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1995.tb01894.x>
4. HOLLOWELL, Joseph G. et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 87, n. 2, p.489-499, fev. 2002. The Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0287>
5. JONKLAAS, Jacqueline et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*, [s.l.], v. 24, n. 12, p.1670-1751, dez. 2014. Mary Ann Liebert Inc. : <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0028>
6. MATEO, Roselyn Cristelle I.; HENNESSEY, James V.. Thyroxine and treatment of hypothyroidism: seven decades of experience : seven decades of experience. *Endocrine*, [s.l.], v. 66, n. 1, p. 10-17, 18 jul. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02006-8>
7. G, Janiro; F, Mangiola; TA, diRienzo. Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. *European Review For Hypothyroidism. Journal Of Thyroid Research*, [s.l.], v. 2011, p.1-5, 2011. Hindawi Publishing Corporation.
8. VIRILI, Camilla; ANTONELLI, Alessandro; SANTAGUIDA, Maria Giulia; BENVENGA, Salvatore; CENTANNI, Marco. Gastrointestinal Malabsorption of Thyroxine. *Endocrine Reviews*, [s.l.], v. 40, n. 1, p. 118-136, 23 nov. 2018. The Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00168>
9. HAYS MT. Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid* 1991; 1: 241-248. <https://doi.org/10.1089/thy.1991.1.241>.
10. WENZEL, Klaus W.; KIRSCHSIEPER, Hans E.. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism*, [s.l.], v. 26, n. 1, p.1-8, jan. 1977. Elsevier BV. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(77\)90121-4](https://doi.org/10.1016/0026-0495(77)90121-4)
11. BERG, Jeffrey A.; MAYOR, Gilbert H.. A Study in Normal Human Volunteers to Compare the Rate and Extent of levothyroxine Absorption from Synthroid® and Levoxine®. *The Journal Of Clinical Pharmacology*, Lincolnshire, v. 32, n. 12, p.1135-1140, dez. 1992.
12. CASTELLANA, Marco; CASTELLANA, Carlo; GIOVANELLA, Luca; TRIMBOLI, Pierpaolo. Prevalence of gastrointestinal disorders having an impact on tablet levothyroxine absorption: should this formulation still be considered as the first-line therapy?. : should this formulation still be considered as the first-line therapy?. *Endocrine*, [s.l.], v. 67, n. 2, p. 281-290, 17 jan. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02185-4>.
13. HAYS, Marguerite T.; NIELSEN, Kenneth R.k.. Human Thyroxine Absorption: Age Effects and Methodological Analyses. *Thyroid*, [s.l.], v. 4, n. 1, p.55-64, jan. 1994. Mary Ann Liebert Inc.
14. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). *World Population Ageing 2017 - Highlights (ST/ESA/SER.A/397)*. <https://doi.org/10.1089/thy.1994.4.55>
15. WASTELESSON, Jonas W.; MORIN, Lucas; TAN, Edwin C.k.; JOHNELL, Kristina. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. : a narrative review. *Expert*

- Opinion On Drug Safety, [s.l.], v. 17, n. 12, p. 1185-1196, 2 dez. 2018. Informa UK Limited. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1546841>
16. HEPP, Zsolt; LAGE, Maureen J.; ESPAILLAT, Ramon; GOSSAIN, Ved V.. The association between adherence to levothyroxine and economic and clinical outcomes in patients with hypothyroidism in the US. *Journal Of Medical Economics*, [s.l.], v. 21, n. 9, p. 912-919, 22 jun. 2018. Informa UK Limited. <https://doi.org/10.1080/13696998.2018.1484749>
 17. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, et al. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008;28:437-43
 18. VAISMAN, F.; COELI, C. Medina; WARD, L.s.; GRAF, H.; CARVALHO, G.; MONTENEGRO JUNIOR, R.; VAISMAN, M.. How good is the levothyroxine replacement in primary hypothyroidism patients in Brazil? Data of a multicentre study. *Journal Of Endocrinological Investigation*, [s.l.], v. 36, n. 7, p. 485-488, jul. 2013. Editrice Kurtis srl. <https://doi.org/10.3275/8810>
 19. BENVENGA, Salvatore et al. Delayed Intestinal Absorption of Levothyroxine. *Thyroid*, [s.l.], v. 5, n. 4, p.249-253, ago. 1995. Mary Ann Liebert Inc. <https://doi.org/10.1089/thy.1995.5.249>
 20. BOLK, Nienke et al. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clinical Endocrinology*, [s.l.], p.43-48, 19 out. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02681.x>
 21. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, et al. Effects of Evening vs Morning Levothyroxine Intake A Randomized Double-blind Crossover Trial. *Arch Intern Med*. 2010; 170(22):1996-2003.
 22. PANG, Xiao; PU, Tao; XU, Li; SUN, Ru. Effect of l -thyroxine administration before breakfast vs at bedtime on hypothyroidism: a meta-analysis. *Clinical Endocrinology*, [s.l.], v. 92, n. 5, p. 475-481, 16 fev. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.14172>.
 23. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 2013; 310:2191-4.
 24. GUIDELINE for good clinical practice E6(R2). [S. l.], 23 jul. 2015. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-clinical-practice-e6r2-4-step-2b_en.pdf. Acesso em: 29 maio 2020.
 25. Rajput R, Chatterjee S, Rajput M. Can Levothyroxine Be Taken as Evening Dose? Comparative Evaluation of Morning versus Evening Dose of Levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism. *J Thyroid Res*. 2011; 2011:1-5. <https://doi.org/10.4061/2011/505239>
 26. Ahmed JH, AL-Emara ZHAN, and Mansour AA. Timing of Levothyroxine in the Treatment of Primary Hypothyroidism. *BJMMR*, 2016; 12(9): 1-6. <https://doi.org/10.9734/BJMMR/2016/22757>
 27. Srivastava S, Sharma G, Rathore M, et al. A Crossover Study Evaluating Effect of Timing of Levothyroxine on Thyroid Hormone Status in Patients of Hypothyroidism. *J Assoc Physicians India*.2018; 66:37-40
 28. Apaydin M, Beysel S, Kizilgul M, et al. The Effect of Bedtime or Morning Intake of Levothyroxine in Patients with Hypothyroidism. *Glob J Endocrinol Metab*. GJEM.000513. 2018. 1(3). <http://doi.org/10.31031/GJEM.2018.01.000513>
 29. Skelin M, Lucijanić T, Liberati-Čizmek AM, et al. Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study. *Endocrine*. 2018; 62(2): 432-439. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1686-1>
 30. BACH-HUYNH, Thien-giang et al. Timing of levothyroxine Administration Affects Serum Thyrotropin Concentration. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 94, n. 10, p.3905-3912, out. 2009. The Endocrine Society. <http://doi.org/10.1210/jc.2009-0860>.
 31. ZAMFIRESCU, Isabelle; CARLSON, Harold E.. Absorption of Levothyroxine When Coadministered with Various Calcium Formulations. *Thyroid*, [s.l.], v. 21, n. 5, p. 483-486, maio 2011. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2010.0296>.
 32. SACHMECHI, Issac; REICH, David; ANINYEI, Michael; WIBOWO, Francisca; GUPTA, Garima; KIM, Paul. Effect of Proton Pump Inhibitors on Serum Thyroid-Stimulating Hormone Level in Euthyroid Patients Treated with Levothyroxine for Hypothyroidism. *Endocrine Practice*, [s.l.], v. 13, n. 4, p. 345-349, jul. 2007. AACE Corp (American Association of Clinical Endocrinologists). <http://dx.doi.org/10.4158/ep.13.4.345>.

33. IRVING, Savannah A.; VADIVELLOO, Thenmalar; LEESE, Graham P.. Drugs that interact with levothyroxine: an observational study from the Thyroid Epidemiology, Audit and Research Study (TEARS). *Clinical Endocrinology*, [s.l.], v. 82, n. 1, p.136-141, 14 ago. <https://doi.org/10.1111/cen.12559>

5.8 Figures and Tables.

Figure 1 – Study Flowchart

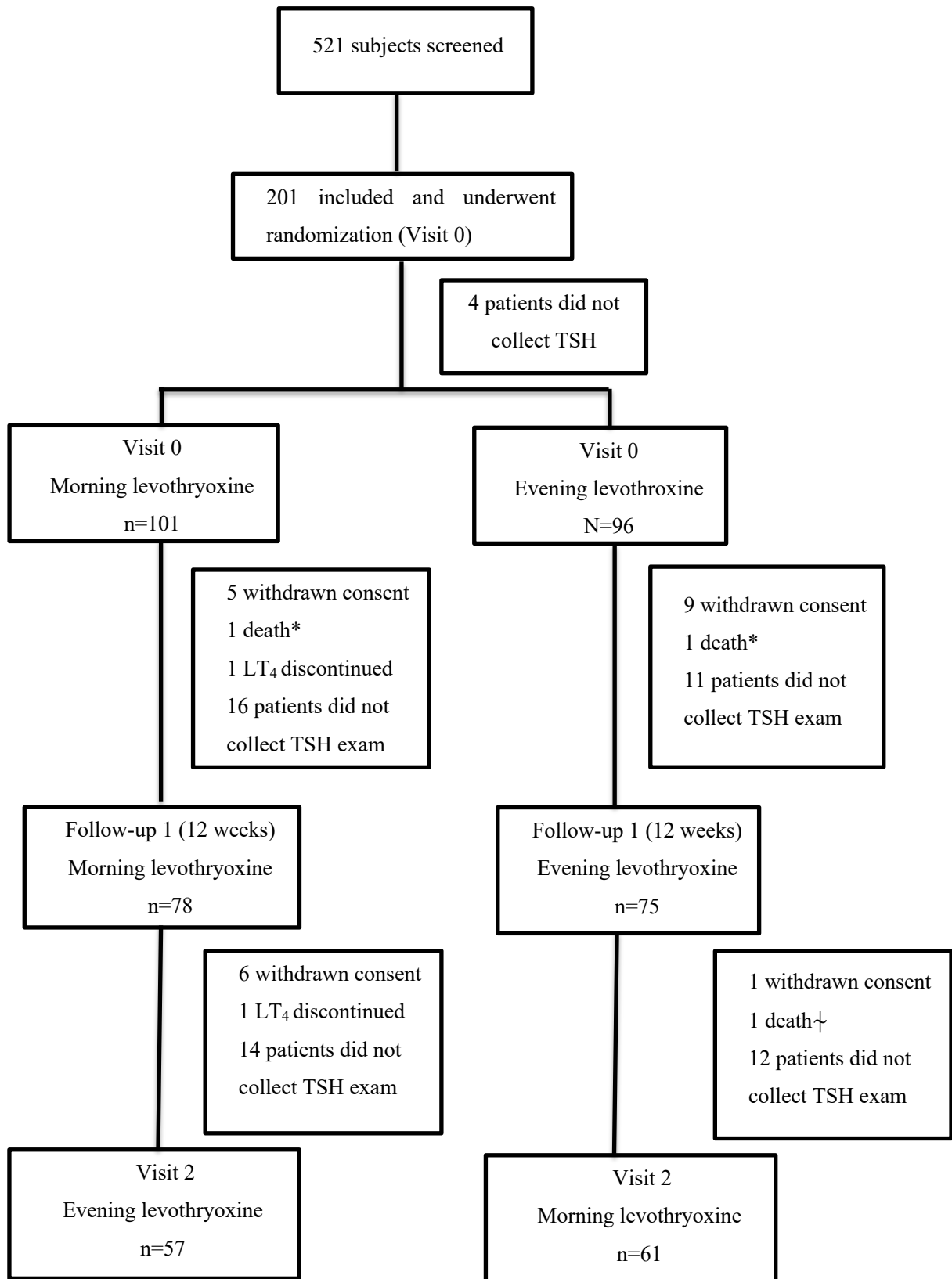


Figure 1. Flowchart of the study displays patients from screening to study completion. Patients with primary hypothyroidism who visited internal medicine and endocrinology clinics were assessed for study eligibility. Study exclusion criteria were ≥ 3 hospital admissions in the last year due to heart failure decompensation, severe organic syndrome, dementia, thyroid cancer, heart failure (functional class IV). † related to Lung Cancer. *unknow causes.

Table 1 – Baseline Characteristics of Participants

Table 1 – Baseline Characteristics of Participants*. Mean ±SD or N(%)	
Study’s variables	N=201
Age (years)	72.5 ±7.2
Female sex	169 (84.1)
Schooling (years)	5.6 ±4.2
TSH level (mUI/ L) (IQR) &	2.59 (1.28-4.30)
Free T4 (ng/dl) (IQR) ‡	1.35 (1.17-1.58)
Hypothyroidism etiology	
Hashimoto’s Thyroiditis	170 (84.6)
Total Thyroidectomy	22 (11.0)
Radioactive Iodine Therapy for Hyperthyroidism	7 (3.5)
Lobectomy due benign nodule	2 (1.0)
Time since hypothyroidism diagnosis (months) (IQR)	120 (60-216)
Levothyroxine stable dose in months (IQR)	22.5 (8.2-53.7)
Levothyroxine dose (mcg)	91.4 ±45.7
Previous levothyroxine intake	
Morning	199 (99)
Evening	2 (1.0)
Interval between levothyroxine and food ingestion	
≤29 minutes	46 (22.9)
30-59 minutes	72 (35.8)
≥60 minutes	83 (41.3)
Levothyroxine brand name	
Generic	110 (54.7)
Puran T4	63 (31.3)
Euthyrox	12 (6.0)
Levoid	3 (1.5)
Syntrhoid	1 (0.5)
Unknow	12 (6.0)
Interfering medications within 60’ of levothyroxine intake in the morning §	
Yes	77 (38.3)
PBIs	66 (32.8)
Calcium supplement	16 (8)
Multivitaminic	2 (1.0)
Iron supplement	3 (1.5)

Number of comorbidities	6 ±1.9
Number of concomitant medications	7.6 ±3.1
Barthel Scale	94 ±12.1

* Plus–minus values are means ±SD. IQR denotes interquartile range.

& 4 missing value

§ 7 missing value

‡ data collected in 128 participants

PBIs = proton-bomb inhibitors

Table 2 – Effect of Morning versus Evening levothyroxine intake in TSH levels* (crossover model) – data representing the number of TSH measurements during follow-up.

	Morning (n=135)	Evening (n=134)	
TSH mUI/L (IQR)	2.34 (0.99-3.94)	2.86 (1.34-4.89)	p= 0.107
* 2 outliers excluded: TSH 180 mUI/L (morning levothyroxine intake) and TSH 75 mUI/L (evening levothyroxine intake).			

Table 3 – Effect of Morning versus Evening levothyroxine intake in participants with stable doses of levothyroxine during all follow-up period* (crossover model) – data representing the number of TSH measurements.

	Morning (n= 115)	Evening (n=115)	
TSH mUI/L (IQR)	2.33 (1.05-3.84)	2.68 (1.43 – 4.26)	p = 0.062
*1 outlier excluded from analysis: TSH 180 mUI/L.			

Table 4 – Effect of Morning versus Evening levothyroxine intake in TSH levels in participants using interfering drugs* 60 minutes within levothyroxine intake (crossover model) – data representing the number of TSH measurements.

	Morning (n= 57)	Evening (n=52)	
TSH mUI/L (IQR)	2.20 (0.96-4.33)	2.66 (1.52-5.30)	p = 0.033
* Proton-pump inhibitors, calcium supplement, multivitamin and iron supplement.			

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na população idosa, devido a complexidade do tratamento, alternativas à administração medicamentosa podem auxiliar no manejo terapêutico. Em pacientes jovens com hipotireoidismo primário, a administração alternativa noturna da levotiroxina possui respaldo em ensaios clínicos randomizados. No presente estudo, demonstrou-se que a ingestão da levotiroxina antes de dormir não resultou em diferença estatística nos níveis séricos de TSH, em relação a ingestão 60 minutos antes do café da manhã. Assim, a tomada noturna pode ser sugerida durante a reposição hormonal com levotiroxina em idosos.

Study Protocol

Evaluation of Evening vs. Morning LT₄ Intake in Older Adults (MONIALE)

Karina Giassi¹ Vanessa Piccoli² Ticiana da Costa Rodrigues^{1,3} Renato Gorga Bandeira de Mello^{1,2}

Address: ¹ Endocrinology Program, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

² Internal Medicine and Geriatric Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil. ³ Endocrine Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos, 2350, 4 andar, Porto Alegre, RS, CEP 90035-903, Brazil.

E-mail: Karina Giassi – kgiassi@hcpa.edu.br, Vanessa Piccoli – piccoli.vanessa@gmail.com, Ticiana da Costa Rodrigues – trodrigues@hcpa.edu.br, Renato Gorga Bandeira de Mello* – rgmello@hcpa.edu.br.

* Corresponding author

Abstract

Background: The aging population is related to increased multimorbidity and polypharmacy. Older adults are at a higher risk of adverse events and reduced therapeutic response. This phenomenon is partially explained by drug interactions and treatment adherence. Most randomized clinical trials have found no significant differences between morning and evening levothyroxine (LT₄) administration in young adults, but there is little evidence regarding alternative LT₄ regimens in older populations. Thus, the MONIALE trial aims to test an alternative schedule for LT₄ administration in older adults.

Methods: This randomized crossover clinical trial will include participants aged 60 years or older with primary hypothyroidism. The trial groups will consist of morning LT₄ intake (60 minutes before breakfast) or evening LT₄ intake (60 minutes after supper). The primary outcome will be variation in serum thyrotropin (TSH) levels after 24 weeks of the LT₄ protocol. The secondary outcomes will be the prevalence of drugs that potentially interact with LT₄ and hypothyroidism control according to interaction status. The sample size was calculated to detect a minimum mean difference of 1 mUI/L in serum TSH level between the groups with 95% power and a 5% probability of type I error, resulting in 104 patients per group. The project was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Ethics Committee.

Discussion: Considering the aging population, the increased prevalence of multimorbidity and polypharmacy, as well as potential drug interactions and treatment adherence difficulties, an alternative LT₄ protocol could be useful for hypothyroidism treatment in the elderly. Prior studies comparing alternative LT₄

administration protocols have mainly included young adult populations and have not addressed potential drug interactions.

Trial Registration: Clinical Trials NCT03614988. Registered July 30th, 2018 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03614988>).

Keywords: hypothyroidism, aged, levothyroxine.

Background

Epidemiologic and demographic changes have resulted in the aging of the population ⁽¹⁾. Between 1980 and 2017 the number of people aged 60 years or older worldwide has risen from 362 to 982 million, and by 2050 people in this age range will outnumber those in all other age ranges ⁽²⁾.

Older age is associated with a higher prevalence of multiple chronic diseases ^(3,4) and polypharmacy, which is generally defined in the literature as the use of five or more concomitant medications ⁽⁵⁾. Adverse events, such as drug–drug interactions ⁽⁶⁾, non-adherence ⁽⁷⁾, suboptimal therapeutic effectiveness and poor clinical response ⁽⁸⁾ are related to multiple drug use. Both multimorbidity and polypharmacy are correlated with falls, hospitalizations, functional limitations and mortality ^(9,10).

The prevalence of thyroid dysfunction increases with age^(11,12). The National Health and Nutrition Examination Survey, conducted between 1988 and 1994, found a hypothyroidism prevalence of 4.6% (0.3% clinical and 4.3% subclinical), being more common in women aged between 50 and 70 years ($p < 0.001$) ⁽¹²⁾. Physiological changes due to the aging process could impact hypothyroidism treatment ⁽¹³⁾. In older populations, pharmacokinetics might be modified by gastrointestinal aging and decreases in body water content, serum albumin, hepatic biotransformation, and renal clearance ⁽¹⁴⁾.

Levothyroxine (LT₄) is a synthetic derivative (levorotatory isomer) of thyroxine. Its ionization state and dissolution are influenced by gastric pH ⁽¹⁵⁾. Although in healthy volunteers, bioavailability can reach 60–80% ^(16,17), there could be a 9.4% decrease in thyroxine absorption in patients over 70 years old ($62.8\% \pm 13.5\%$ SD vs. $69.3\% \pm 11.9\%$; $p < 0.001$), as was found in a study of 45 euthyroid individuals ⁽¹⁸⁾. The small bowel is the main site of absorption; the duodenum accounts for $15 \pm 5\%$ SD, the upper jejunoleum $29 \pm 14\%$ SD, and the lower jejunoleum $24 \pm 11\%$ SD of 24h-¹³¹I-labeled thyroxine absorption ⁽¹⁶⁾. The time necessary to reach the maximum serum concentration (T_{max}) of the drug is approximately 2–3 hours from ingestion, and plateaus occur at 18 and 48 hours. Food and hypothyroidism delay T_{max} ^(19,20).

Drug bioavailability is responsible for most inter- and intra-individual therapeutic variation ⁽⁶⁾, which can result from (a) nonadherence (b) physiological (weight, pregnancy, age) and paraphysiological (behavior, nutrition) conditions, (c) malabsorption diseases, and (d) concomitant medications ⁽⁸⁾.

In an *in vitro* study, Pabla et al. found that a higher pH impairs dissolution of thyroxine ⁽²¹⁾, and Centani et al. observed a higher thyroxine requirement in 10 euthyroid patients with multinodular goiter who were

receiving concomitant omeprazole ⁽²²⁾. However, in a prospective study, the hormone levels of 19 hypothyroid subjects did not change when they were advised to take omeprazole 30 min after LT₄ ⁽²³⁾. Besides the known interaction with proton pump inhibitors, interactions between LT₄ and other drugs/supplements have been recognized ⁽²⁴⁾, such as with iron ⁽²⁵⁾ and calcium supplements ⁽²⁶⁾, aluminum hydroxide ⁽²⁷⁾, raloxifene ⁽²⁸⁾, sevelamer ⁽²⁹⁾, cholestyramine ⁽³⁰⁾ and ciprofloxacin ⁽³¹⁾. In light of these findings, the American Thyroid Association recommends a 4-hour interval between potentially interfering drugs, although this is based on a low grade of evidence ⁽³²⁾.

A survey of referral centers about the appropriate use of LT₄ revealed that, although the majority of patients understood that LT₄ should not be taken with food, only 52.1% were aware that it should also not be taken with other medications ⁽³³⁾. Forgetting to take the tablets and a lack of understanding about the need for continued treatment were found to be the causes of low adherence in 2/3 of 100 uncontrolled hypothyroidism patients ⁽³⁴⁾.

In 1977, in a sample of healthy volunteers, Wenzel and Kirschsieper found that LT₄ absorption decreased from 79.3% ± 7.2% SD under fasting conditions to 63.9% ± 10.5% SD after a meal of two buttered rolls and a boiled egg ($p < 0.001$) ⁽¹⁷⁾. Years later, Bevenga et al., demonstrated that postponing breakfast from 15-20 minutes to 60 minutes improved the thyroid function tests in hypothyroid individuals ⁽²⁰⁾. LT₄ has also been reported to interact with coffee ⁽³⁵⁾, soy ⁽³⁶⁾, grapefruit ⁽³⁷⁾ and milk ⁽³⁸⁾.

Although some prospective studies on the timing of LT₄ administration have been published, they were not designed to include older adults. In a pilot study, Bolk et al. assessed the TSH levels of 19 hypothyroid women (mean age 48 years) for 24 hours on two separate days. Evening LT₄ intake (hours after supper) lowered TSH levels more than morning intake (30 min before breakfast) (1.2 ± 0.3 mUI/L vs. 5.1 ± 0.9 mUI/L, $p < 0.01$). Despite the bedtime LT₄ regimen, the circadian pattern of thyrotropin was maintained and did not interfere with morning blood sampling ⁽³⁹⁾. The same group was able to reproduce these results in a randomized crossover placebo-controlled trial with 90 hypothyroid patients (mean age 48 years), who were followed for 24 weeks. In the intergroup comparison, bedtime intake had a direct treatment effect, with a decrease in TSH levels of 1.25 mIU/L (95%CI 0.60-1.89 mIU/L; $p = 0.001$) and an increase in free T4 of 0.07 ng/dL (95%CI 0.02-0.13, $p = 0.01$) compared to intake 30 min before breakfast ⁽⁴⁰⁾. Rajput et al. randomized 152 drug-naive hypothyroidism patients (mean age 34.30 ± 11.82 years) into two parallel groups to receive LT₄ 2 hours after dinner or 30 minutes before breakfast. At the end of 12 weeks, finding no significant difference between treatment strategies for both euthyroidism (96% vs. 90%; $p = 0.19$) and mean serum TSH levels (3.27 mUI/L ± 4.19 vs. 5.13 mUI/L ± 9.36; $p = 0.31$) ⁽⁴¹⁾. Bach-Huynh et al. evaluated three timing strategies in 65 patients (48 ± 13 years) and found that taking LT₄ an hour before breakfast resulted in a significantly lower TSH levels (1.06 mIU/L 95% CI 0.60-1.52 mIU/L; $p < 0.001$), than when taking it 20 minutes before breakfast or 2 hours after supper ⁽⁴²⁾. In agreement with these results, Perez et al. found higher serum TSH levels when LT₄ was taken at the beginning of breakfast (2.89 mIU/L ± 2.82 vs. 1.9 mIU/L ± 1.76, $p = 0.028$) than when taken 1

hour before ⁽⁴³⁾. A recent study obtained data from 84 patients (71% aged ≤ 65 years old) on stable doses of LT₄. They performed a 3-period crossover trial of LT₄ administration (30 min before breakfast, 1 hour before lunch and 2 hours after supper). No significant differences in thyroid profile results were found in the per-protocol analysis ⁽⁴⁴⁾.

Trial Rationale

Most published studies on the timing of LT₄ administration have analyzed young populations and have not addressed the use of intervening medications. This trial aims to test an alternative schedule for LT₄ administration in older adults with a randomized crossover clinical trial. Morning administration, which is more commonly used, will be compared with evening administration for 3 months of follow-up. This report follows the SPIRIT Statement guidelines ⁽⁴⁵⁾. We presented a standardized checklist with recommended SPIRIT Statement items (Supplementary File 1).

Methods

Study design and setting

This prospective, randomized crossover trial will be conducted at the Endocrinology and Internal Medicine Clinic at the Hospital Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Eligible participants

The research team will identify outpatients ≥ 60 years old with primary hypothyroidism who have been using LT₄ for at least 6 months and have been on stable doses for the last 3 months. For those who meet the inclusion criteria, the study procedures will be explained, and those who provide written informed consent will be enrolled. Screening will continue until the target population is achieved.

Exclusion criteria

The exclusion criteria were severe organic syndrome, dementia, thyroid cancer, heart failure (functional class IV) or \geq three hospital admissions in the last year due to heart failure decompensation, and refusal to participate.

Intervention

Participants will be instructed to take LT₄ tablets according to random treatment allocation, either in the evening (60 min after supper) or in the morning (60 min before breakfast). After 3 months of follow-up, the treatment will be changed using a crossover strategy.

Outcomes

Primary Outcome:

Change in serum TSH levels after 24 weeks of follow-up.

Secondary Outcomes:

1. To identify concomitant drugs that affect LT₄ absorption.
2. To compare TSH control efficacy between the two treatment strategies according to age, drug interaction and sex subgroups.

Sample size calculation

SAS Studio 3.7 was used to calculate the sample size. The calculated sample size (182 participants: 91 in each group) can detect a difference of 1.0mUI/L between the means as significant, considering a standard deviation of 2.0 for group 1 and 3.87 for group 2 (BOLK, 2010). A power of 80% and significance level of 5% were considered in the calculation. Adding 10% for possible losses and refusals, the sample size should be 200.

Random allocation

A randomization list stratified by sex was created using a web-based program (<http://www.randomization.com/>). An interchangeable random blocks/ variable blocks randomization strategy was chosen to assure allocation concealment. An independent researcher was responsible for the randomization list and treatment allocation.

Blinding

Due the crossover design, the trial participants, staff and outcome assessors will be not blinded, although data analysis will be blinded.

Data collection methods

Eligible participants will attend meetings at 0, 12 and 24 weeks after enrollment. Each meeting will include application of standardized questionnaires to assess drug-food-thyroxine interactions, treatment adherence and adverse events. Blood samples will be collected at baseline, 12 weeks and 24 weeks after initial treatment allocation to measure free T4 and TSH levels. **Figures 1 and 2** describe the follow-up procedure.

Thyroid function (serum TSH and free T4 levels) will be measured by electrochemiluminescence assay; concentrations of 0.27- 4.2 mUI/L and 0.93 – 1.7 ng/dL, respectively, are the method's reference limits. Food-LT₄ interactions will be analyzed according to time since last meal (<30 min, 30-60 min or >60 min). Concomitant use (within 60 min) of calcium or iron supplements, proton pump inhibitors, other supplements/multivitamins, and daily medications will be considered in the drug-LT₄ interaction assessment. The Morisky-Green test will be used to verify treatment adherence and comprehension at baseline and follow-

up. Side effects will also be investigated regarding causality between LT_4 treatment and severity. Patients will be discontinued from the allocated intervention upon individual request or worsening of their clinical condition due to decompensated hypothyroidism.

MONIALE STUDY FLOWCHART

INCLUSION CRITERIA

- Hypothyroidism patient ≥ 60 years old
- Diagnosis of hypothyroidism ≥ 6 months
- Stable doses of levothyroxine ≥ 3 months

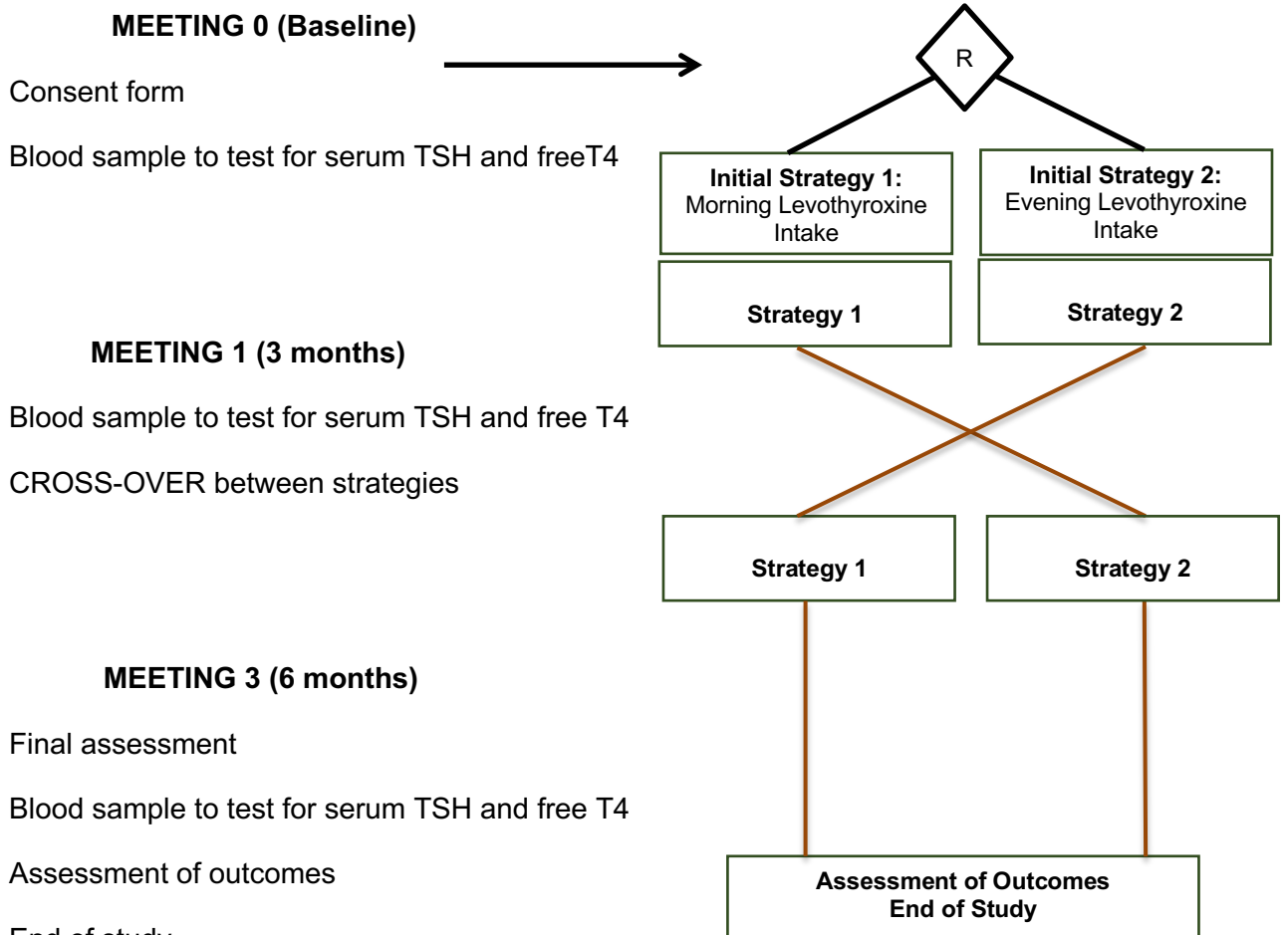


Figure 1 Flow Chart of the MONIALE trial: inclusion criteria, randomization and follow-up process.

Figure 2 SPIRIT figure: Allocation, interventions and outcomes.

TIMEPOINT**	STUDY PERIOD				
	Enrolment	Allocation	Close-out		
	$-t_1$	0	t_1 3 months	t_2 6 months	t_x 6 months
ENROLMENT:					
Eligibility screening	X				
Informed consent	X				
Allocation		X			
INTERVENTIONS:					
<i>[Morning Levothyroxine Intake]</i>			←→	↘	X
<i>[Evening Levothyroxine Intake]</i>			←→	↗	X
ASSESSMENTS:					
<i>[serum TSH]</i>		X	X	X	X
<i>[serum free T4]</i>		X	X	X	X
<i>[Questionnaire about daily drug use, including meal interval and schedule]</i>		X	X	X	X
<i>[Morisky-Green Test]</i>			X	X	X
<i>[Evaluation of adverse effects]</i>			X	X	X

Statistical methods

To assess the treatment effect, ANOVA for 2 x 2 crossover studies will be performed. The carryover effect will be analyzed by an independent samples *t*-test of the sum of the variables for each patient at 12 and 24 weeks⁽⁴⁶⁾. No interim analysis is planned. Primary and secondary outcomes will be presented as intention-to-treat analysis. Additionally, subgroup analysis comparing age groups of 60-74 years and ≥ 75 years will be performed.

Data monitoring and auditing

No data monitoring committee will be created due to the single-blind treatment assignment and the short follow-up and interval between thyroid function tests. Although the study coordinator will constantly audit the data and study conduct, no external auditing process is planned.

Logistics Procedures are presented in **Figure 1**.

Discussion

Aging is associated with an increased prevalence of multimorbidity (defined as two or more long-term diseases)⁽⁴⁾, including a higher frequency of hypothyroidism⁽¹²⁾. Disease-centered, rather *patient-centered*, clinical practice guidelines have led to polypharmacy and related adverse events^(6,8). Due to these issues, in addition to pharmacokinetic changes, hypothyroidism treatment for older adults should be carefully managed⁽⁴⁷⁾.

Although alternative strategies of evening LT₄ administration have been tested in clinical trials⁽³⁹⁻⁴⁴⁾, the mean age of the included patients was under 60 years of age. In addition, most of the published trials have not addressed drug interaction⁽³⁹⁻⁴³⁾ as a potential barrier to hypothyroidism control.

This study will evaluate the fastest growing population worldwide and will provide relevant clinical information for their medical care.

Trial status

Protocol version date 01/19/2018, Institutional Review Board) number 2018-0209. This study is currently recruiting participants. The recruitment began in May 2018 and is expected to end by August 2019.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Internal Medicine and Endocrinology divisions of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, as well as the Federal University of Rio Grande do Sul Endocrinology Program for supporting clinical research, particularly this study.

Grants

The authors received grants from the Brazilian Ministry of Health, Division of Science and Technology (DECIT), and the Ministry of Science and Technology, FINEP, and CNPq.

Funding

This project is being funded by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Fundo de Incentivo à Pesquisa and Eventos (FIPE). FIPE had no role in the study design, the data collection, analysis or interpretation, drafting the manuscript, or the decision to submit it for publication.

Availability of data and materials

The applied questionnaires will be stored at the research office with coded identification. The study data will remain unidentified. The final dataset will only be handled by the lead investigator, and the funding institution will not have access to it. The results of this clinical trial will be submitted to a peer-reviewed medical journal following the authorship guidelines of the ICMJE CONSORT Statement. Following study publication, the unidentified dataset will be made available by the corresponding author upon formal request.

Author contributions

KG: data collection, analysis and manuscript writing. VP: data collection, manuscript writing and manuscript revision. RGMB: study design, manuscript writing, revision and final approval of the manuscript. TCR: study design, manuscript writing, revision, and final approval of the manuscript. All persons listed as authors have prepared and approved the manuscript and the ICMJE criteria for authorship have been met.

Competing Interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

According to project number 83639318.2.0000.5327 of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Ethics Committee, written informed consent will be obtained from all individuals before participation in the study.

Ethical approval and consent to participate

This project was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Ethics Committee (83639318.2.0000.5327), which is accredited by the Office of Human Research Protection as an Institutional Review Board. Throughout the study, the local Ethics Committee will be notified of and will evaluate any protocol amendments. Informed consent will be obtained from all study participants.

List of abbreviations

ICMJE: International Committee of Medical Journal Editors

LT₄: levothyroxine

T_{max}: time until maximum serum concentration

TSH: thyrotropin

References

1. World Health Organization (2015). World Report on Ageing and Health.
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Ageing 2017 - Highlights (ST/ESA/SER.A/397).
3. HAJAT, Cother; STEIN, Emma. The global burden of multiple chronic conditions: A narrative review. *Preventive Medicine Reports*, [s.l.], v. 12, p.284-293, dez. 2018. Elsevier BV. National Institute Of Health And and Excellence (2016). Multimorbidity: clinical assessment and management. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2018-000874>
4. National Institute of Health and Excellence (2016). Multimorbidity: clinical assessment and management.
5. MASNOON, Nashwa et al. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *Bmc Geriatrics*, [s.l.], v. 17, n. 1, p.1-10, 10 out. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
6. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:57–65.
7. ZELKO, Erika; KLEMENCKETIS, Zalika; TUSEKBUNC, Ksenija. Medication Adherence in Elderly with Polypharmacy Living at Home: a Systematic Review of Existing Studies. *Materia Socio Medica*, [s.l.], v. 28, n. 2, p.129-132, mar. 2016. ScopeMed International Medical Journal Management and Indexing System. <http://dx.doi.org/10.5455/msm.2016.28.129-132>
8. World Health Organization Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care. Geneva; 2016. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2013.827660>.
9. YARNALL, Alison J et al. New horizons in multimorbidity in older adults. *Age And Ageing*, [s.l.], v. 46, n. 6, p.882-888, 4 set. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/afx150>
10. CHARLESWORTH, Christina J. et al. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988–2010. *The Journals Of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, [s.l.], v. 70, n. 8, p.989-995, 1 mar. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glv013>
11. CANARIS, Gay J. et al. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Archives Of Internal Medicine*, [s.l.], v. 160, n. 4, p.526-534, 28 fev. 2000. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.4.526>.
12. HOLLOWELL, Joseph G. et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 87, n. 2, p.489-499, fev. 2002. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
13. CHAKER, Layal et al. Clinical aspects of thyroid function during ageing. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, [s.l.], v. 6, n. 9, p.733-742, set. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30028-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30028-7)
14. VRDOLJAK, Davorka; BOROvac, Josip Anđelo. Medication in the elderly - considerations and therapy prescription guidelines. *Acta Medica Academica, Split*, v. 2, n. 44, p.159-168, nov. 2015. <http://dx.doi.org/10.5644/ama2006-124.142>.
15. G, Janiro; F, Mangiola; TA, diRienzo. Levothyroxine absorption in health and disease, and new therapeutic perspectives. *European Review For Hypothyroidism. Journal Of Thyroid Research*, [s.l.], v. 2011, p.1-5, 2011. Hindawi Publishing Corporation.
16. HAYS MT. Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid* 1991; 1: 241-248.
17. WENZEL, Klaus W.; KIRSCHSIEPER, Hans E.. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism*, [s.l.], v. 26, n. 1, p.1-8, jan. 1977. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/0026-0495\(77\)90121-4](http://dx.doi.org/10.1016/0026-0495(77)90121-4).
18. HAYS, Marguerite T.; NIELSEN, Kenneth R.k.. Human Thyroxine Absorption: Age Effects and Methodological Analyses. *Thyroid*, [s.l.], v. 4, n. 1, p.55-64, jan. 1994. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.1994.4.55>.
19. BERG, Jeffrey A.; MAYOR, Gilbert H.. A Study in Normal Human Volunteers to Compare the Rate and Extent of levothyroxine Absorption from Synthroid® and Levoxine®. *The Journal Of Clinical Pharmacology, Lincolnshire*, v. 32, n. 12, p.1135-1140, dez. 1992.
20. BENVENGA, Salvatore et al. Delayed Intestinal Absorption of Levothyroxine. *Thyroid*, [s.l.], v. 5, n. 4, p.249-253, ago. 1995. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.1995.5.249>
21. PABLA, Dimple; AKHLAGHI, Fatemeh; ZIA, Hossein. A comparative pH-dissolution profile study of selected commercial levothyroxine products using inductively coupled plasma mass spectrometry. *European Journal Of Pharmaceutics And Biopharmaceutics*, [s.l.], v. 72, n. 1, p.105-110, maio 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.10.008>
22. CENTANNI M, GARGANO L, CANETTIERI G, VICECONTI N, FRANCHI A, DELLE FAVE G, ANNIBALE B. Thyroxine in goiter, Helicobacter pylori infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 1787-1795. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa043903>

23. ABI-ABIB, Raquel de Carvalho; VAISMAN, Mário. Is it necessary to increase the dose of levothyroxine in patients with hypothyroidism who use omeprazole? *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [s.l.], v. 58, n. 7, p.731-736, out. 2014. Fap UNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000002997>
24. HENNESSEY, James V.. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism. *Endocrine*, [s.l.], v. 55, n. 1, p.6-18, 16 dez. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1199-8>.
25. Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H, et al. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 1992;117:1010–1013. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-117-12-1010>
26. ZamfirescuI, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid*. 2011;21:483–486. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2010.0296>
27. Sperber AD, Liely. Evidence for interference with the intestinal absorption of levothyroxine sodium by aluminum hydroxide. *Arch Intern Med*. 1992;152:183–184. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1992.00400130181024>
28. Siraj ES, Gupta MK, Reddy SS. Raloxifene causing malabsorption of levothyroxine. *Arch Intern Med*. 2003;163:1367–1370. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.11.1367>
29. John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. New medications which decrease levothyroxineabsorption. *Thyroid*. 2007;17:763–765. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2007.0060>
30. Northcutt RC, Stiel JN, Hollifield JW, Stant EG. The influence of cholestyramine on thyroxine absorption. *JAMA*. 1969;208: 1857–1861. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1969.03160100047012>
31. Goldberg AS, Tirona RG, Asher LJ, et al. Ciprofloxacin and rifampin have opposite effects on levothyroxine absorption. *Thyroid*. 2013;23: 1374–1378. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2013.0014>
32. JONKLAAS, Jacqueline et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*, [s.l.], v. 24, n. 12, p.1670-1751, dez. 2014. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2014.0028>.
33. VAISMAN, F. et al. How good is the levothyroxine replacement in primary hypothyroidism patients in Brazil? Data of a multicentre study. *Journal Of Endocrinological Investigation*, [s.l.], v. 36, n. 7, p.485-488, jul. 2013. Editrice Kurtis srl. <http://dx.doi.org/10.3275/8810>.
34. R.M. Bagattoli, M. Vaisman, J.S. Lima, L.S. Ward, Estudo de Adesão ao Tratamento do Hipotiroidismo. *Arq. Braz. Endocrinol. Metab.* 44(2), 483–487 (2000).
35. Benvenga S, BartoloneL, Pappalardo MA, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid*. 2008;18:293– 301. <http://dx.doi.org/10.1089=thy.2007.0222>
36. Conrad SC, Chiu H, Silverman BL. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *ArchDisChild*. 2004;89:37–40. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2002.009365>
37. Lilja JJ, Laitinen K, Neuvonen PJ. Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;60:337–341. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02433.x>
38. CHON, Deborah A. et al. Concurrent Milk Ingestion Decreases Absorption of Levothyroxine. *Thyroid*, [s.l.], v. 28, n. 4, p.454-457, abr. 2018. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2017.0428>
39. BOLK, Nienke et al. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clinical Endocrinology*, [s.l.], p.43-48, 19 out. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02681.x>
40. BOLK, Nienke. Effects of Evening vs Morning levothyroxine Intake. *Archives of Internal Medicine*, [s.l.], v. 170, n. 22, p.1996-2003, 13 dez. 2010. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/archinternmed.2010.436>.
41. RAJPUT, Rajesh; CHATTERJEE, Sumanto; RAJPUT, Meena. Can levothyroxine Be Taken as Evening Dose? Comparative Evaluation of Morning vs. Evening Dose of levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism. *Journal Of Thyroid Research*, [s.l.], v. 2011, p.1-5, 2011. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/505239>
42. BACH-HUYNH, Thien-giang et al. Timing of levothyroxine Administration Affects Serum Thyrotropin Concentration. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 94, n. 10, p.3905-3912, out. 2009. The EndocrineSociety. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0860>
43. PEREZ, Camila Luhm Silva et al. Serum Thyrotropin Levels Following levothyroxine Administration at Breakfast. *Thyroid*, [s.l.], v. 23, n. 7, p.779-784, jul. 2013. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2012.0435>
44. SKELIN, Marko et al. Effect of timing of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study. *Endocrine*, [s.l.], v. 62, n. 2, p.432-439, 24 jul. 2018. Springer Nature America, Inc. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1686-1>
45. Chan WA, Tetzlaff JM, Gotzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin JA, et al. SPIRIT 2013.
46. SENN, Stephen. *Cross-Over Trials in Clinical Research*. 2. ed. London: John Wiley & Sons, Ltd, 2002. 345 p
47. COLUCCI, Philippe et al. A Review of the Pharmacokinetics of levothyroxine for the Treatment of Hypothyroidism. *European Endocrinology*, [s.l.], v. 9, n. 1, p.40-47, 2010. Touch Medical Media, Ltd.. <http://dx.doi.org/10.17925/ee.2013.09.01.40>.

Título do Projeto: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA COMPARAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO MATUTINA VERSUS NOTURNA DA LEVOTIROXINA NO CONTROLE DE HIPOTIREOIDISMO EM IDOSOS.

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa clínica que tem por objetivo principal avaliar se o tratamento do hipotireoidismo com tomada do medicamento levotiroxina à noite é semelhante ou melhor do que a tomada do medicamento em jejum pela manhã.

Esta pesquisa está sendo realizada no Serviço de Medicina Interna e pela Pós-Graduação em Endocrinologia da UFRGS no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você aceitar participar dessa pesquisa, os procedimentos envolvidos serão os seguintes:

O participante deverá responder aos seguintes questionários:

- Questionário sobre dados pessoais e histórico de saúde.
- Questionário sobre medicações de uso domiciliar contínuo.

Estas avaliações serão realizadas na sala do centro de pesquisa clínica mediante agendamento. Antes da primeira consulta, será realizada uma coleta de sangue para exame laboratorial de hormônios relacionados à tireoide; durante o transcorrer do estudo, será coleta sangue para repetição desses exames em duas outras vezes, com intervalo de 3 meses entre cada uma.

Além disso, o prontuário do participante será consultado para complementar informações sobre o estado de saúde e verificar o controle da doença da tireoide nos seis meses anteriores ao início da participação neste estudo. Por isso, também se solicita a sua autorização para este acesso aos dados do prontuário.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa são os seguintes:

Pode ocorrer desconforto quanto ao tempo de resposta aos questionários. A coleta de sangue pode causar dor passageira e ocasionar hematoma local. Pode haver também temporária desregulação dos níveis hormonais durante as modificações posológicas previstas neste protocolo, mas, de acordo com estudos científicos anteriores, deverá ser pequena e sem causar problemas a sua saúde.

O benefício em participar do estudo será a orientação do momento mais adequado da tomada da levotiroxina (antes do café da manhã ou antes de dormir), além da contribuição ao conhecimento médico sobre o tratamento de uma doença muito comum.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida pela não participação, ou ainda, desistência da participação e retirada do consentimento ao longo do estudo, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que o participante recebe ou possa vir a receber nesta instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e o participante não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano resultante de sua participação na pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o nome não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável Dr. Renato Gorga Bandeira de Mello, pelo telefone (51) 33596400 ou com a pesquisadora Karina Giassi (51) 99814344.

Rubrica do participante/responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

CEP Hospital de Clínicas de Porto Alegre (MR 05/11/2015)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo telefone (51) 33597640, ou no 2o andar do HCPA, sala 2227, de segunda à sexta, das 8h às 17h. Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Assinatura

Nome do responsável (se aplicável)

Assinatura

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura

Local e Data: _____

ANEXO III – FORMULÁRIOS DE PESQUISA

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA COMPARAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO MATUTINA VERSUS
NOTURNA DA LEVOTIROXINA NO CONTROLE DE HIPOTIREOIDISMO EM IDOSOS**

FORMULÁRIO DE PESQUISA

Visita 0

ID do Participante 1__1__1__1__1__1__1__1__1__1	Data do Atendimento 1__1__1/1__1__1/2011__1
Iniciais do Participante 1__1__1__1	Data de Nascimento: 1__1__1/1__1__1/191__1__1
Telefone 1: 1__1__1__1__1__1__1__1__1__1__1__1	Telefone 2: 1__1__1__1__1__1__1__1__1__1__1__1
Nome informante (se aplicável):	

Critério de Inclusão:

> 60 anos

() SIM () NÃO

Hipotireoidismo em tto estável

() SIM () NÃO

Paciente assinou o TCLE? () SIM () NÃO

Se sim, DATA 1__1__1/1__1__1/2011__1

Se não, EXCLUÍDO ()

ID do Participante 1 _ 1 _ 1 _ 1 _ 1 _ 1 _ 1 _ 1	Iniciais do Participante 1 _ 1 _ 1 _ 1
--	--

QUESTIONÁRIO – Variáveis Demográficas

Sexo: () M () F

Escolaridade (em anos de estudo):

Tabagista atual: () NÃO () SIM – maços-ano:

Bebida alcoólica atual: () NÃO () SIM – frequência: Quantidade:

História médica progressa (descrever diagnósticos):

Medicamentos em uso:

MEDICAÇÕES	DOSE DIÁRIA	MEDICAÇÕES	DOSE DIÁRIA

ID do Participante 1 _ 1 _ 1 _ 1 _ 1 _ 1 _ 1	Iniciais do Participante 1 _ 1 _ 1 _ 1
--	--

QUESTIONÁRIO – Variáveis Hipotireoidismo

Tempo do diagnóstico do hipotireoidismo: |_|_|meses

Dose da levotiroxina em uso: |_|_|_| mcg

Tempo de dose estável da levotiroxina: |_|_|meses

Tomada da LT4: () manhã () noite

Tempo entre tomada da LT4 e refeição:

() < 29 min () 30-59 min () > 60min

Uso concomitante ou intervalo menor ≤ 60 minutos:

Suplemento de cálcio () Não () Sim

Inibidor da bomba de prótons () Não () Sim

Suplemento de ferro () Não () Sim

Polivitamínicos () Não () Sim

Levotiroxina utilizada:

() Levoid

() Puran T4

() Synthroid

() Euthyrox

() Genérico

VARIÁVEIS LABORATORIAIS

EXAME	RESULTADO
Nível de TSH Basal Data __/__/__	_ _ _ , _ _ mIU/L
Nível de T4 livre Basal (ng/dl): Data __/__/__:	_ _ _ , _ _ mIU/L

Código de Randomização 1__1__1__1__1__1

Iniciais do Participante 1__1__1__1

ORIENTAÇÕES SOBRE A TOMADA DA LEVOTIROXINA:

Orientações sobre adesão Sim Não

Forma de administração Sim Não

Horário de administração Manhã Noite

Explicou ao participante o que é Evento Adverso? Sim Não

VERIFICAÇÃO DE ENTENDIMENTO DAS ORIENTAÇÕES SOBRE O MEDICAMENTO

Participante é capaz de repetir a orientação:

Forma de administração Sim Não

Horário de administração Sim Não

Número de comprimidos ao dia Sim Não

Participante entendeu o que é Evento Adverso Sim Não

ORIENTAÇÕES FINAIS

Orientado jejum de 04 horas para coleta de sangue? Sim Não

DATA DA COLETA DE AMOSTRA DE SANGUE: 1__1__1__1/1__1__1__1/2011__1

DATA DA PRÓXIMA CONSULTA EM 3 MESES: 1__1__1__1/1__1__1__1/2011__1

Nome do responsável pelo atendimento: _____

Assinatura e Carimbo: _____

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA COMPARAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO MATUTINA VERSUS
NOTURNA DA LEVOTIROXINA NO CONTROLE DE HIPOTIREOIDISMO EM IDOSOS**

FORMULÁRIO DE PESQUISA

Visita 1 – 3 MESES

ID do Participante 1__1__1__1__1__1__1__1__1__1	Data do Atendimento 1__1__1__/1__1__1__/2011__1
Código de Randomização 1__1__1__1__1__1__1	Iniciais do Participante 1__1__1__1

PARTICIPANTE COLETOU AMOSTRAQ DE SANGUE? Sim Não

Se não, providenciar coleta imediatamente ou remarcar.

TOMADA DA LEVOTIROXINA

Desde a última consulta, você tomou o medicamento LEVOTIROXINA como orientado? Sim Não

Em que período do dia está tomando? Manhã Noite

Em qual horário?

Se manhã, < 29 min 30-59 min > 60min antes da primeira refeição?

Se noite, ao deitar 30-59 min após a janta ou > 60min após a janta?

Qual a dose da levotiroxina em uso: [][][][] mcg

ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO (Teste de Morisky-Green)

Você às vezes tem problemas em se lembrar de tomar a medicação? Sim Não

Você às vezes se descuida de tomar seu medicamento? Sim Não

Quando está se sentindo melhor, você às vezes para de tomar seu medicamento? Sim Não

Às vezes, se você se sentir pior ao tomar a medicação, você para de toma-la? Sim Não

INVESTIGAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS (EA)				
Houve qualquer intercorrência (sintoma, queixa, doença) clínica desde a última consulta? Se sim, preencher abaixo.				
Participante refere ocorrência de Evento Adverso? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
Narrativa descrevendo a seqüência de eventos, diagnósticos e qualquer outro detalhe relevante.				
A partir dos eventos descritos anteriormente preencha os campos abaixo				
Evento	EA grave	Duração	Relação com medicamento do Estudo	Ação adotada
1. _____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Início 1__1__1 / I__1__1 / 2011__1 Fim 1__1__1 / I__1__1 / 2011__1 <input type="checkbox"/> Em curso <input type="checkbox"/> IGN	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Provavelmente Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente Não	<input type="checkbox"/> Diminuição da dose <input type="checkbox"/> Aumento da dose <input type="checkbox"/> Suspensão <input type="checkbox"/> Nenhuma ação <input type="checkbox"/> Outro tratamento
2. _____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Início 1__1__1 / I__1__1 / 2011__1 Fim 1__1__1 / I__1__1 / 2011__1 <input type="checkbox"/> Em curso <input type="checkbox"/> IGN	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Provavelmente Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente Não	<input type="checkbox"/> Diminuição da dose <input type="checkbox"/> Aumento da dose <input type="checkbox"/> Suspensão <input type="checkbox"/> Nenhuma ação <input type="checkbox"/> Outro tratamento
3. _____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Início 1__1__1 / I__1__1 / 2011__1 Fim 1__1__1 / I__1__1 / 2011__1 <input type="checkbox"/> Em curso <input type="checkbox"/> IGN	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Provavelmente Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente Não	<input type="checkbox"/> Diminuição da dose <input type="checkbox"/> Aumento da dose <input type="checkbox"/> Suspensão <input type="checkbox"/> Nenhuma ação <input type="checkbox"/> Outro tratamento
4. _____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Início 1__1__1 / I__1__1 / 2011__1 Fim 1__1__1 / I__1__1 / 2011__1	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Provavelmente Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Diminuição da dose <input type="checkbox"/> Aumento da dose <input type="checkbox"/> Suspensão <input type="checkbox"/> Nenhuma ação

	<input type="checkbox"/> Em curso <input type="checkbox"/> IGN	<input type="checkbox"/> Provavelmente Não	<input type="checkbox"/> Outro tratamento
--	---	---	---

ORIENTAÇÕES SOBRE A MODIFICAÇÃO DE TOMADA DA LEVOTIROXINA (CROSS-OVER):

Horário de administração ATUAL Manhã Noite

NOVO Horário de administração Manhã Noite

Orientações sobre adesão Sim Não

Explicou ao participante o que é Evento Adverso? Sim Não

VERIFICAÇÃO DE ENTENDIMENTO DAS ORIENTAÇÕES SOBRE O MEDICAMENTO NSA

Participante é capaz de repetir a orientação:

NOVO Horário de administração Sim Não

Participante entendeu o que é Evento Adverso Sim Não

ORIENTAÇÕES FINAIS

Orientado jejum de 04 horas para coleta de sangue? Sim Não

DATA DA COLETA DE AMOSTRA DE SANGUE: 1__1__1/1__1__1/2011__1

DATA DA PRÓXIMA CONSULTA EM 3 MESES: 1__1__1/1__1__1/2011__1

Nome do responsável pelo atendimento _____

Assinatura e Carimbo: _____

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO PARA COMPARAÇÃO DA ADMINISTRAÇÃO MATUTINA VERSUS NOTURNA DA LEVOTIROXINA NO CONTROLE DE HIPOTIREOIDISMO EM IDOSOS

FORMULÁRIO DE PESQUISA
Visita 2 – 6 MESES (ENCERRAMENTO)

ID do Participante 1__1__1__1__1__1__1__1__1__1	Data do Atendimento 1__1__1__/1__1__1__/2011__1
Código de Randomização 1__1__1__1__1__1	Iniciais do Participante 1__1__1__1

TOMADA DA LEVOTIROXINA

Desde a última consulta, você tomou o medicamento LEVOTIROXINA como orientado? Sim Não

Em que período do dia está tomando? Manhã Noite

Em qual horário?

Se manhã, < 29 min 30-59 min > 60min antes da primeira refeição?

Se noite, ao deitar 30-59 min após a janta ou > 60min após a janta?

Qual a dose da levotiroxina em uso: mcg

ADESÃO AO TRATAMENTO MEDICAMENTOSO (Teste de Morisky-Green)

Você às vezes tem problemas em se lembrar de tomar a medicação? Sim Não

Você às vezes se descuida de tomar seu medicamento? Sim Não

Quando está se sentindo melhor, você às vezes para de tomar seu medicamento? Sim Não

Às vezes, se você se sentir pior ao tomar a medicação, você para de toma-la? Sim Não

INVESTIGAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS (EA)				
Houve qualquer intercorrência (sintoma, queixa, doença) clínica desde a última consulta? Se sim, preencher abaixo.				
Participante refere ocorrência de Evento Adverso? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não				
Narrativa descrevendo a seqüência de eventos, diagnósticos e qualquer outro detalhe relevante.				
A partir dos eventos descritos anteriormente preencha os campos abaixo				
Evento	EA grave	Duração	Relação com medicamento do Estudo	Ação adotada
1. _____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Início 1__1__1 / 1__1__1 / 2011__1 Fim 1__1__1 / 1__1__1 / 2011__1 <input type="checkbox"/> Em curso <input type="checkbox"/> IGN	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Provavelmente Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente Não	<input type="checkbox"/> Diminuição da dose <input type="checkbox"/> Aumento da dose <input type="checkbox"/> Suspensão <input type="checkbox"/> Nenhuma ação <input type="checkbox"/> Outro tratamento
2. _____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Início 1__1__1 / 1__1__1 / 2011__1 Fim 1__1__1 / 1__1__1 / 2011__1 <input type="checkbox"/> Em curso <input type="checkbox"/> IGN	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Provavelmente Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente Não	<input type="checkbox"/> Diminuição da dose <input type="checkbox"/> Aumento da dose <input type="checkbox"/> Suspensão <input type="checkbox"/> Nenhuma ação <input type="checkbox"/> Outro tratamento
3. _____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Início 1__1__1 / 1__1__1 / 2011__1 Fim 1__1__1 / 1__1__1 / 2011__1 <input type="checkbox"/> Em curso <input type="checkbox"/> IGN	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Provavelmente Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente Não	<input type="checkbox"/> Diminuição da dose <input type="checkbox"/> Aumento da dose <input type="checkbox"/> Suspensão <input type="checkbox"/> Nenhuma ação <input type="checkbox"/> Outro tratamento
4. _____	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Início 1__1__1 / 1__1__1 / 2011__1 Fim 1__1__1 / 1__1__1 / 2011__1 <input type="checkbox"/> Em curso <input type="checkbox"/> IGN	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Provavelmente Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Provavelmente Não	<input type="checkbox"/> Diminuição da dose <input type="checkbox"/> Aumento da dose <input type="checkbox"/> Suspensão <input type="checkbox"/> Nenhuma ação <input type="checkbox"/> Outro tratamento

ORIENTAÇÕES SOBRE A CONTINUIDADE DE TOMADA DA LEVOTIROXINA APÓS ENCERRAMENTO DO ESTUDO:

Orientações sobre adesão Sim Não

Forma de administração Sim Não

Horário de administração Manhã Noite

VERIFICAÇÃO DE ENTENDIMENTO DAS ORIENTAÇÕES SOBRE O MEDICAMENTO NSA

Participante é capaz de repetir a orientação:

Forma de administração Sim Não

Horário de administração Sim Não

Número de comprimidos ao dia Sim Não

Como sentiu-se participando desta pesquisa?

Na sua opinião, qual o melhor horário para tomar o medicamento levotiroxina?

Manhã Noite Indiferente

Nome do responsável pelo atendimento _____

Assinatura e Carimbo: _____