

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**LEVOTIROXINA: ESQUEMAS TERAPÊUTICOS ALTERNATIVOS NO
TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO**

Daiane Bueno Molon

Porto Alegre, dezembro de 2019.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE FARMÁCIA

**Levotiroxina: esquemas terapêuticos alternativos no tratamento
do hipotireoidismo**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
por **Daiane Bueno Molon** como requisito
parcial para a obtenção do título de
Farmacêutico, pelo curso de Farmácia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Profa. Dra. Tatiane da Silva Dal
Pizzol

Porto Alegre, dezembro de 2019.

Apresentação

Este trabalho foi elaborado de acordo com as normas da “Revista Brasileira de Farmácia” (Anexo I) na qualidade de “Artigo de Revisão”. Para facilitar a leitura da banca examinadora, tabelas e figuras foram inseridos ao longo do texto e ainda não foram formatados.

SUMÁRIO

RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
METODOLOGIA	8
RESULTADOS	10
DISCUSSÃO	16
CONCLUSÕES	20
REFERÊNCIAS	20
Anexo I	24
Anexo II	29
Anexo III	30

Levotiroxina: esquemas terapêuticos alternativos no tratamento do hipotireoidismo

Daiane Bueno Molon¹ & Tatiane da Silva Dal Pizzol*²

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

² Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil.

*Autor correspondente: Tatiane da Silva Dal Pizzol, Departamento de Produção e Controle de Medicamentos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Av. Ipiranga, 2752, sala 203, Porto Alegre, RS, 90610-000, Brasil. Telefone (51) 3308-5281. E-mail: tatiane.silva@ufrgs.br

RESUMO

O hipotireoidismo é uma doença crônica facilmente tratada com a reposição diária do hormônio levotiroxina. No entanto, cerca de um terço da população tratada não consegue manter o eutireoidismo, sugerindo uma reposição inadequada do hormônio. Um dos motivos da falha terapêutica é a falta de adesão, que nesse caso pode ser dificultada devido à necessidade de jejum e ao tempo de espera entre a administração de levotiroxina e o café da manhã. Com o objetivo de verificar se esquemas terapêuticos alternativos, como diferentes momentos de administração durante o dia ou intervalos maiores entre as doses de levotiroxina são capazes de manter o eutireoidismo, foi realizada uma revisão de literatura. Com base nos estudos analisados foi possível concluir que apesar da ingestão em jejum ser considerada a melhor opção de tratamento, outros regimes de administração de levotiroxina, diários ou intermitentes, também são possíveis e eficazes.

Palavras-chave: Hipotireoidismo, Tiroxina, Tratamento farmacológico, Adesão à medicação

ABSTRACT

Hypothyroidism is a chronic disease easily treated with daily replacement of levothyroxine hormone. However, about one-third of the treated population cannot maintain euthyroidism, suggesting inadequate hormone replacement. One of the reasons for the therapeutic failure is the lack of adherence, which in this case may be hampered due to the need for fasting and the waiting time between levothyroxine administration and breakfast. A literature review was performed to verify whether alternative therapeutic regimens, such as different times of daytime administration or longer intervals between levothyroxine doses, are able to maintain euthyroidism. Based on the studies analyzed, it can be concluded that although fasting intake is considered the best treatment option, other daily or intermittent levothyroxine administration regimens are also possible and effective.

Keywords: Hypothyroidism, Thyroxine, Pharmacological treatment, Medication adherence

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é uma doença crônica caracterizada pela deficiência dos hormônios tireoidianos tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) (Chiovato, Magri & Carlé, 2019; Hoermann *et al.*, 2019). É quase dez vezes mais comum em mulheres do que em homens e a prevalência aumenta com a idade (Taylor *et al.*, 2018; Devdhar, Ousman & Burman, 2007).

As manifestações clínicas do hipotireoidismo são variadas e inespecíficas e incluem sintomas como: fadiga, ganho de peso, alterações da memória, constipação, intolerância ao frio e irregularidades menstruais (Chiovato, Magri & Carlé, 2019; Devdhar, Ousman & Burman, 2007). Além disso, o hipotireoidismo não tratado está associado a fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares como hipercolesterolemia, aterosclerose e hipertensão arterial (Chiovato, Magri & Carlé, 2019; Lillevang-Johansen *et al.*, 2019; Cappola & Ladenson, 2003).

O melhor marcador para realizar o diagnóstico do hipotireoidismo e avaliar a dose média diária necessária de levotiroxina para o paciente é o hormônio estimulador da tireoide (TSH) (Carvalho, Perez & Ward, 2013). Quando a produção de hormônios tireoidianos está diminuída, a secreção de TSH é estimulada, na tentativa de estimular a tireoide a produzir mais hormônios (Brent & Koenig, 2012). O hipotireoidismo primário é definido pela concentração sérica de TSH elevada juntamente com uma concentração sérica de tiroxina livre (FT4) diminuída, enquanto que o hipotireoidismo subclínico é definido pelo TSH sérico aumentado com concentrações de FT4 normais (Hoermann *et al.*, 2019).

O tratamento padrão do hipotireoidismo consiste na reposição de tiroxina, através da administração do hormônio sintético levotiroxina por via oral em dose única diária devendo ser realizado por toda a vida com exceção de pacientes que apresentem hipotireoidismo transitório (Biondi *et al.*, 2016; Garber *et al.*, 2012; Nogueira *et al.*, 2011). A dose diária necessária para normalizar os níveis sanguíneos de TSH é influenciada por fatores como a gravidade do hipotireoidismo, idade, sexo, peso corporal, gravidez e presença de comorbidades (Hoermann *et*

al.,2019; Biondi *et al.*, 2016; Eligar *et al.*, 2016). A terapia em adultos geralmente se inicia com uma reposição média diária de 1,6 µg/kg e é ajustada de acordo com o resultado dos exames laboratoriais de acompanhamento (Chiovato, Magri & Carlé, 2019; Hoermann *et al.*,2019; Nogueira *et al.*, 2011).

O objetivo do tratamento visa restaurar o estado eutireoideo, determinado pela manutenção dos níveis de TSH e hormônios tireoidianos dentro dos limites da normalidade, diminuir as manifestações clínicas reestabelecendo o bem-estar físico e prevenir complicações a longo prazo como o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, infertilidade, além de mau desenvolvimento cerebral em crianças (Chiovato, Magri & Carlé, 2019; Biondi *et al.*, 2016; Devdhar, Ousman & Burman, 2007).

A absorção gastrointestinal de levotiroxina é de aproximadamente 70 a 80%, ocorre ao longo do intestino delgado, principalmente no jejuno e íleo, e é reduzida na presença de alimentos (Benvenha *et al.*, 1995; Hays, 1991; Fish *et al.*, 1987; Wenzel & Kirschsieper, 1977). A ingestão de alimentos como fibras, soja e derivados, café e leite estão relacionados com a absorção prejudicada (Eligar *et al.*, 2016; Benvenha *et al.*, 2008; Bell & Ovalle, 2001; Liel, Harman-Boehm & Shany, 1996).

Além de alimentos, existem outros interferentes que podem comprometer a absorção gastrointestinal da levotiroxina e afetar a biodisponibilidade e o sucesso da terapia. Fatores não patológicos incluem a falta de adesão à farmacoterapia, a troca constante entre formulações e o uso concomitante de medicamentos como carbonato de cálcio, inibidores da bomba de prótons, raloxifeno, ferro, hidróxido de alumínio, sequestrantes de ácidos biliares e bloqueadores de receptores de histamina (Centanni, Benvenha & Sachmechi, 2017; Skelin *et al.*, 2017; Eligar *et al.*, 2016). Dentre os fatores patológicos estão: gastrite autoimune, infecção por *Helicobacter pylori*, intolerância à lactose, doença celíaca, síndrome do intestino curto e doença inflamatória intestinal (Centanni, Benvenha & Sachmechi, 2017; Skelin *et al.*, 2017; Eligar *et al.*, 2016).

O controle do hipotireoidismo geralmente é realizado com facilidade, contudo, apesar do tratamento simples, cerca de um terço da população tratada com levotiroxina apresenta níveis de TSH acima do intervalo de referência, sugerindo uma reposição inadequada do hormônio (McNally, Ofoaeli & Oyibo, 2019). Devido a interferência de alimentos e medicamentos na absorção de levotiroxina, diversas diretrizes têm recomendado a sua ingestão em jejum, de trinta minutos a uma hora antes do café da manhã (Jonklaas *et al.*, 2014; Garber *et al.*, 2012; Nogueira *et al.*, 2011). Porém os inconvenientes impostos pela terapia, como o uso diário, a necessidade do jejum e o tempo de espera entre a administração de levotiroxina e o café da manhã dificultam a adesão (Carvalho *et al.*, 2018).

Algumas alternativas terapêuticas mais convenientes foram sugeridas na tentativa de melhorar a adesão dos pacientes ao tratamento do hipotireoidismo. Administração em horários alternativos, regimes intermitentes e novas formulações têm sido estudadas (Carvalho *et al.*, 2018). Algumas diretrizes já trazem a opção de um regime noturno (de 2 a 3 horas após a última refeição) como uma alternativa, a fim de contornar a dificuldade de adesão imposta pelo jejum matinal (Jonklaas *et al.*, 2014; Brenta *et al.*, 2013).

Esta revisão tem como objetivo verificar se esquemas terapêuticos alternativos, como diferentes momentos de administração durante o dia ou intervalos maiores entre as doses de levotiroxina são capazes de manter os parâmetros bioquímicos da tireoide dentro do intervalo de referência.

METODOLOGIA

Esta revisão foi desenvolvida utilizando a estratégia PICO (acrônimo para: P: população/pacientes; I: intervenção; C: controle; O: desfecho) para definir a seguinte questão de pesquisa: “Em pacientes com hipotireoidismo, a administração de diferentes regimes terapêuticos de levotiroxina mantém os níveis séricos de TSH e hormônios tireoidianos dentro de intervalo de normalidade?”

A busca por artigos científicos foi realizada na base *Medline/Pubmed* entre agosto e setembro de 2019. Os descritores utilizados como termos Mesh foram: “Hypothyroidism/drug therapy”, “Hypothyroidism/diet therapy”, “Hypothyroidism/therapy”, “Hypothyroidism”, “Drug Administration Schedule”, “Fasting”, “Breakfast”, “Meals”, “Administration, Oral”, “Thyroxine/administration and dosage”, “Thyroxine/pharmacokinetics”, “Thyroxine/therapeutic use”, “Thyroxine/therapy”, “Thyroxine”, “Thyrotropin/administration and dosage”, “Thyrotropin/blood”, “Thyroid Hormones/administration and dosage”, “Thyroid Hormones/blood”, “Thyroid Hormones/therapeutic use”, “Thyrotropin”. A estratégia de busca completa está descrita no Anexo II. Não houve critério de limitação para data de publicação, país e idioma.

A partir da leitura do título e resumo, foram selecionados estudos que avaliaram a eficácia de diferentes esquemas terapêuticos de administração de levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo. Foram incluídos estudos que utilizaram monoterapia com levotiroxina, administrada por via oral na forma de comprimidos ou cápsulas, em diferentes momentos do dia ou intervalos entre doses.

Adicionalmente, com o propósito de ampliar o resultado da pesquisa, as referências citadas pelos autores dos artigos selecionados por meio do *Pubmed* foram examinadas; além disso, a base *Web of Science* foi utilizada para localizar outras publicações pertinentes ao tema, através da opção “busca por autor”.

A leitura completa dos artigos foi realizada e dados como título, autor, ano de publicação, país, objetivo, método, delineamento, número de participantes, critérios de inclusão e exclusão dos participantes, resultados e limitações do estudo, foram extraídos e registrados em uma planilha no programa Excel para análise descritiva.

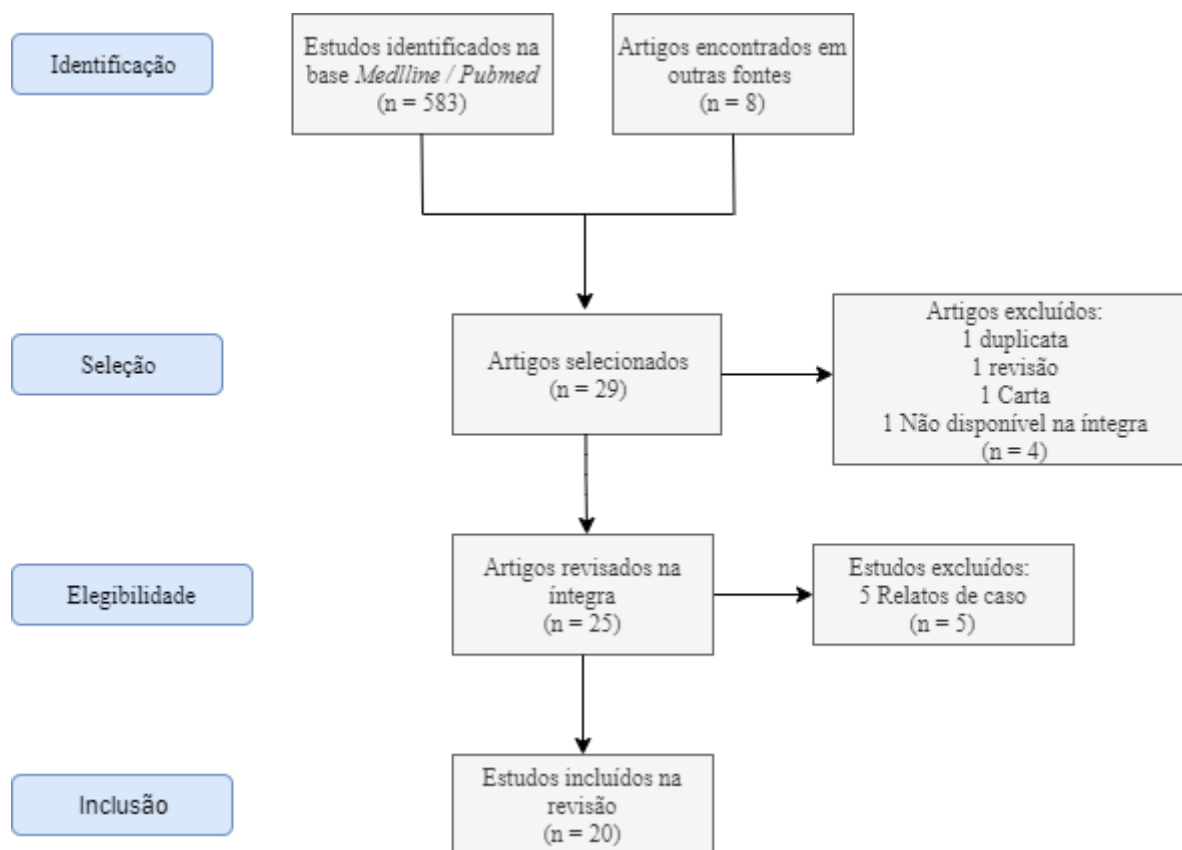
RESULTADOS

A partir da busca realizada na base *Medline/Pubmed* foram identificados 583 artigos, dos quais 21 estavam relacionados ao tema dessa revisão. Desses, foram excluídos 4 artigos: uma duplicata, uma revisão, uma carta e um não disponível na íntegra.

Outras 8 publicações foram adicionadas, sendo que 7 foram identificadas nas referências citadas pelos autores e um na busca por autor citado na base *Web of Science*.

Foi realizada a leitura completa dos 25 artigos, com exclusão adicional de cinco artigos, correspondendo a relatos de caso. Ao final, foram revisadas 20 publicações, sendo que 14 são provenientes da base *Medline/Pubmed*, 5 foram identificadas nas referências citadas nos estudos e uma encontrada na busca por autor. O fluxograma do processo de seleção dos estudos é apresentado na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos incluídos nesta revisão



Os estudos foram realizados majoritariamente no continente asiático, sendo a Índia o país que apresentou o maior número de publicações. Doze estudos eram ensaios clínicos randomizados, cinco estudos quase-experimental, dois estudos de coorte prospectivo e um coorte retrospectivo. Foram avaliadas um total de 163 crianças e 775 adultos nos estudos de doses diárias; e 70 crianças e 155 adultos em uso de doses intermitentes. As características dos estudos incluídos estão descritas nas Tabelas 1 e 2.

Dentre os artigos analisados, 13 estudos avaliaram momentos distintos de administração de levotiroxina em doses diárias (Tabela 1) e 7 estudos avaliaram doses intermitentes (Tabela 2).

Nos estudos que avaliaram doses diárias, a dose convencional de levotiroxina administrada em jejum pela manhã foi comparada com doses ingeridas durante o café da manhã, antes da principal refeição do dia, antes do jantar e na hora de dormir. Além disso, um dos estudos analisou dados retrospectivos de pacientes que tomavam levotiroxina em regimes pós-prandiais e 3 estudos avaliaram as alterações causadas nos níveis de TSH quando a levotiroxina foi administrada durante o mês do Ramadã.

Dois ensaios clínicos compararam a levotiroxina em jejum, ingerida uma hora antes do café da manhã, com doses ao dormir, administrada 2 horas após a última refeição (Srivastava *et al.*, 2018; Bach-Huynh *et al.*, 2009). Bach-Huynh *et al.* (2009) compararam três regimes de administração: em jejum, durante o café da manhã e na hora de dormir. Os três esquemas foram efetivos, porém os melhores resultados do controle tireoidiano foram obtidos quando a levotiroxina foi usada em jejum. Nesse estudo, maiores flutuações das concentrações de TSH foram observadas durante o uso de levotiroxina em condições de não-jejum. Por outro lado, Srivastava *et al.* (2018) encontraram resposta superior no perfil bioquímico da tireoide durante a administração noturna de levotiroxina quando comparada ao jejum, divergindo dos resultados encontrados por Bach-Huynh *et al.* (2009).

Outros estudos, comparam a dose de levotiroxina administrada 30 minutos antes do café da manhã com uma dose antes da principal refeição do dia e com uma dose no momento de dormir.

Akin (2018), Skelin *et al.* (2018) e Rajput, Chatterjee & Rajput (2011) não observaram diferenças no perfil tireoidiano entre os regimes estudados e concluíram que a levotiroxina administrada à noite pode ser uma alternativa mais conveniente para pacientes com dificuldade de adesão devido ao não cumprimento do tempo de espera entre a ingestão de levotiroxina e o café da manhã.

No estudo piloto conduzido por Bolk *et al.* (2007), no qual 11 mulheres com hipotireoidismo foram incluídas, foi demonstrado que a dose noturna de levotiroxina diminuiu os níveis séricos de TSH se mostrando tão segura e eficaz quanto a dose em jejum. Nesse estudo não foi encontrada alterações no ritmo circadiano do TSH quando o tempo de ingestão foi alterado da manhã para a noite. Três anos após, Bolk *et al.* (2010) publicaram um ensaio clínico randomizado, cruzado e duplo cego que incluiu 90 pacientes, confirmando o benefício da dose noturna obtida no estudo anterior. Em ambos os estudos, os pacientes foram orientados a aguardar um período de 30 minutos entre a ingestão de levotiroxina e o café da manhã, mas não foi estipulado um tempo de espera mínimo após a última refeição e a administração de levotiroxina, embora os participantes tenham relatado não ingerir nada por várias horas antes de dormir.

Ala *et al.* (2015) relataram um resultado terapêutico inferior quando doses de levotiroxina foram administradas uma hora antes do jantar em comparação com um regime de jejum. Embora o TSH tenha aumentado significativamente, ainda assim se manteve dentro dos valores desejados.

Um grupo brasileiro de pesquisadores publicou um estudo no qual avaliou se um regime de administração de levotiroxina no café da manhã consegue manter as concentrações de TSH dentro dos valores de referência assim como o regime usual em jejum (Perez *et al.*, 2013). Uma maior variação nos níveis de TSH foi relatada e houve uma elevação quando a levotiroxina foi ingerida juntamente com o café da manhã, apesar de se manter dentro do intervalo de referência, corroborando com os resultados obtidos por Bach-Huynh *et al.* (2009). Perez *et al.* (2013) não encontraram nenhuma diferença no padrão alimentar que pudesse explicar o aumento do TSH observado em alguns pacientes, sugerindo que em alguns indivíduos a absorção intestinal de levotiroxina pode não ser afetada pela ingestão concomitante de alimentos.

Dados de 15 idosos residentes de um lar geriátrico, que tiveram seu horário de ingestão de levotiroxina alterado das 9 horas da manhã para a meia-noite, foram avaliados num estudo retrospectivo (Elliot, 2001). Os idosos recebiam sua primeira refeição entre 7 e 8 horas e seu último lanche às 21 horas. Elliot (2001) observou que não houve modificações nas concentrações séricas de TSH ao alterar o horário de ingestão do medicamento, concluindo que a levotiroxina poderia ser administrada no horário mais conveniente para os idosos e funcionários, além de recomendar a administração 1 hora antes ou 2 horas após as refeições para pacientes cujo nível de TSH encontrasse muito elevado.

Durante o mês do Ramadã, seguido por milhões de muçulmanos, os pacientes são aconselhados a tomar a levotiroxina ao pôr do sol e aguardar 30 minutos antes de uma refeição (Dabbous *et al.*, 2019). Alguns estudos se dedicaram a estudar a ingestão de levotiroxina durante esse período (Dabbous *et al.*, 2019; Sheikh & Mawani, 2018; Karoli *et al.*, 2013). Dabbous *et al.* (2019) compararam os valores médios de TSH obtidos antes do mês do Ramadã com dois momentos distintos de administração durante o mês do jejum. Tanto os pacientes que tomaram levotiroxina antes de uma refeição ao pôr do sol quanto os pacientes que tomaram antes de uma refeição matinal tiveram seus níveis de TSH praticamente duplicados ao final desse período, embora ainda se mantivessem dentro da faixa normal.

Outros dois estudos observacionais relataram aumentos significativos nos níveis de TSH em pacientes com hipotireoidismo após a conclusão do mês do Ramadã. No estudo de Sheikh e Mawani (2018) cerca de 75% dos participantes conseguiram manter o intervalo de 30 minutos antes e 2 horas após refeições. No estudo de Karoli *et al.* (2013), por sua vez, os pacientes não conseguiam cumprir com o intervalo mínimo de 2 horas entre o jantar e a levotiroxina.

Tabela 1 - Principais características dos estudos incluídos na revisão que avaliaram doses diárias de levotiroxina

Autor e ano	País	Delineamento	Amostra	Momento de administração de levotiroxina		
				Controle	Exposição 1	Exposição 2
Bach-Huynh et al., 2009	EUA	Ensaio clínico randomizado, cruzado, aberto	65 adultos	1 hora antes do café da manhã	No café da manhã	Ao dormir, 2 horas após a última refeição
Srivastava et al., 2018*	Índia	Ensaio clínico randomizado, cruzado, duplo-cego	59 adultos	1 hora antes do café da manhã	Ao dormir, 2 horas após a última refeição	-
Akin, O. 2018	Turquia	Ensaio clínico quase-experimental	163 crianças	30 minutos antes do café da manhã	Ao dormir, 2 horas após a última refeição	-
Skelin et al., 2018	República da Croácia	Ensaio clínico randomizado, cruzado, aberto	84 adultos	30 minutos antes do café da manhã	1 hora antes da principal refeição do dia	Ao dormir, 2 horas após a última refeição
Rajput, R. Chatterjee e S. Rajput, M. 2011	Índia	Ensaio clínico randomizado	152 adultos	30 minutos antes do café da manhã	Ao dormir, 2 horas após a última refeição	-
Bolk et al., 2007	Holanda	Ensaio clínico quase-experimental	11 mulheres adultas	30 minutos antes do café da manhã	Ao dormir	-
Bolk et al., 2010*	Holanda	Ensaio clínico randomizado, cruzado, duplo-cego	90 adultos	30 minutos antes do café da manhã	Ao dormir	-
Ala et al., 2015*	Irã	Ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego e cruzado.	50 adultos	30 minutos antes do café da manhã	1 hora antes do jantar	-
Perez et al., 2013	Brasil	Ensaio clínico randomizado, controlado e cruzado	42 adultos	1 hora antes do café da manhã	No café da manhã	-
Elliot, D.P. 2001	EUA	Estudo de coorte retrospectivo	15 idosos	1 a 2 horas após o café da manhã	3 horas após a última refeição do dia	-
Dabbous et al., 2019	Qatar	Ensaio clínico randomizado não controlado e aberto	96 adultos	Regime convencional em jejum antes do Ramadã	30 minutos antes de quebrar o jejum ao pôr do sol durante o Ramadã	30 minutos antes de uma refeição matinal durante o Ramadã
Sheikh e Mawani, 2018	Paquistão	Estudo de coorte prospectivo	64 adultos	Regime convencional em jejum antes do Ramadã	Pelo menos 2 horas pós-refeição durante o Ramadã	30 minutos antes de uma refeição durante o Ramadã
Karoli et al., 2013	Índia	Estudo de coorte prospectivo	47 adultos	Regime convencional em jejum antes do Ramadã	Hora de dormir (2 horas após o jantar)	-

*Estudos controlados com placebo

Entre os estudos que avaliaram doses de levotiroxina em dias alternados (tabela 2), Dayal *et al.* (2013) conduziram um estudo envolvendo 70 crianças com mais de 4 anos de idade que

apresentavam hipotireoidismo congênito. Os pacientes que recebiam doses diárias foram comparados com participantes que recebiam o dobro da dose em dias alternados. Não houve diferenças significativas no T3, T4 e TSH e o eutireoidismo foi mantido em ambos os grupos de pacientes. O estudo concluiu que um regime de levotiroxina em dia alternados pode ser viável em crianças.

Dois grupos de pesquisadores realizaram estudos avaliando um esquema de levotiroxina administrada duas vezes por semana. Os resultados obtidos por Taylor *et al.* (1994) para os hormônios tireoidianos e níveis de TSH foram favoráveis fazendo-os concluir que esse regime intermitente é uma possível alternativa de manutenção do eutireoidismo para pacientes que não apresentem doenças cardíacas. Porém Altuntas *et al.* (2004), embora tenham demonstrado que levotiroxina duas vezes na semana é bem tolerada, concluíram que a adoção desse regime pode ser desvantajoso e ter efeitos adversos no coração e ossos além de ser uma alternativa menos eficaz que o regime diário.

Quatro estudos que investigaram o tratamento semanal com levotiroxina demonstraram que, embora esse regime possa ser seguro e eficaz, doses diárias apresentam melhores resultados (Rajput & Pathak, 2017; Bornschein *et al.*, 2012; Grebe *et al.*, 1997; Bernstein & Robbins, 1969). Além disso, foi verificado que não há evidências de toxicidade aguda (Grebe *et al.*, 1997). Contudo, tanto Grebe *et al.* (1997) como Rajput e Pathak (2017) observaram níveis de TSH sérico médio mais alto e valores de FT4 e FT3 médios mais baixos, significando um leve hipotireoidismo imediatamente antes da dose seguinte semanal, fato que sugere que doses semanais maiores possam ser necessárias e que outros estudos mais completos devam ser realizados.

Tabela 2 - Principais características dos estudos incluídos na revisão que avaliaram doses intermitentes de levotiroxina

Autor e ano	País	Delineamento	Amostra	Momento de administração de levotiroxina	
				Controle	Exposição
Dayal <i>et al.</i> , 2013	Índia	Ensaio clínico quase-experimental	70 crianças	Dose diária	Dose em dias alternados
Taylor <i>et al.</i> , 1994	Reino Unido	Ensaio clínico randomizado cruzado	7 mulheres idosas	Dose diária	Dose 2 vezes na semana
Altuntas, F. <i>et al.</i> , 2004	Turquia	Ensaio clínico quase-experimental	20 adultos	Dose diária	Dose 2 vezes por semana
Rajput e Pathak, 2017	Índia	Ensaio clínico randomizado cruzado	95 adultos	Dose diária	Dose uma vez por semana
Bornschein <i>et al.</i> , 2012	Brasil	Ensaio clínico randomizado cruzado	14 mulheres adultas	Dose diária	Dose uma vez por semana
Grebe <i>et al.</i> , 1997	Nova Zelândia	Ensaio clínico randomizado cruzado	12 adultos	Dose diária	Dose uma vez por semana
Bernstein, R.S. e Robbins, J., 1969	EUA	Ensaio clínico quase-experimental	7 adultos	Dose diária	Dose uma vez por semana

DISCUSSÃO

A terapia de reposição com levotiroxina é o tratamento padrão-ouro para pacientes com hipotireoidismo (Chiovato, Magri & Carlé, 2019). Porém, devido ao índice terapêutico estreito, pequenas alterações de dose ou presença de fatores que comprometam a absorção podem refletir em alterações clínicas não desejadas, como o aumento nos níveis sanguíneos de TSH (Chiovato, Magri & Carlé, 2019). Um dos motivos que pode levar à falha terapêutica é a não adesão ao tratamento, e esta pode ser dificultada devido a recomendação de ingestão 30 a 60 minutos antes do desjejum (Hoermann *et al.*, 2019; Eligar *et al.*, 2016). Uma pesquisa que avaliou a adesão ao tratamento com levotiroxina no nordeste da Itália mostrou que metade dos pacientes avaliados consideraram o regime de jejum como um problema (Cappelli *et al.*, 2018).

Os estudos conduzidos por Bach-Huynh *et al.* (2009), Perez *et al.* (2013) e Ala *et al.* (2015) apresentaram resultados condizentes com evidências de uma melhor absorção de levotiroxina com o estômago vazio. Enquanto os dois primeiros compararam a administração em jejum com a ingestão

no café da manhã, Ala *et al.* (2015) compararam o jejum com a ingestão uma hora antes do jantar. Nos três estudos, o hipotireoidismo foi melhor controlado durante a administração de levotiroxina em jejum, porém todos os outros esquemas foram capazes de manter os níveis de TSH dentro do intervalo de referência, abrindo possibilidades para que outros estudos explorem os fatores que podem ter contribuído para a elevação do TSH nesses casos.

Em três ensaios clínicos, a administração de levotiroxina na hora de dormir foi melhor do que em jejum, representando uma boa alternativa de momento para a ingestão de levotiroxina (Srivastava *et al.*, 2018; Bolk *et al.*, 2010; Bolk *et al.*, 2007). Em outros três estudos não houve diferenças entre regimes de jejum e regimes ao dormir (Akin, 2018; Skelin *et al.*, 2018; Rajput, Chatterjee & Rajput, 2011). Os achados divergentes podem ser atribuídos a diferenças alimentares entre as populações estudadas e ao uso de diferentes formulações de levotiroxina, visto que pode haver diferenças de biodisponibilidade entre elas (Chiovato, Magri & Carlé, 2019).

Sabe-se que a motilidade intestinal é reduzida durante o sono, resultando em maior exposição da levotiroxina na parede intestinal (Skelin *et al.*, 2017; Orr & Chen, 2005). Além disso, há evidências de que a absorção de levotiroxina pode ser favorecida pela maior secreção de ácido gástrico durante à noite (Centanni *et al.*, 2006). Com base nessas informações, é possível que a absorção de levotiroxina possa ser favorecida em esquemas noturnos (Srivastava *et al.*, 2018; Bolk *et al.*, 2010).

É provável, que fora de um ambiente de pesquisa, os resultados encontrados nesses estudos sejam diferentes, visto que regimes de administração em não-jejum possam ser mais convenientes para os pacientes e, assim, levar a uma maior adesão. Além disso, os indivíduos selecionados estavam sujeitos ao efeito Hawthorne, uma vez que, poderiam ter aderido melhor à terapia sabendo que seriam avaliados (Perez *et al.*, 2013; Bach-Huynh *et al.*, 2009). Elliot (2001), por exemplo, ao analisar prontuários retrospectivos de 15 idosos, observou que os dois regimes pós-prandiais analisados eram efetivos em manter o estado eutireoideo e não encontrou diferenças significativas

entre eles. Porém, o pequeno tamanho amostral do estudo e a análise somente de idosos limitam o estudo.

Um achado importante é quanto a maior variabilidade nas concentrações de TSH observadas durante regimes de não jejum. Essa evidência sugere uma absorção diferencial de levotiroxina, tendo implicações para pacientes que necessitam manter uma faixa específica de TSH (Perez *et al.*, 2013; Bach-Huynh *et al.*, 2009).

Com relação aos estudos que avaliaram a administração de levotiroxina durante o mês do Ramadã, observou-se que a alteração do regime refletiu em maiores níveis de TSH ao final desse período. Durante o mês do Ramadã, que varia de 29 a 30 dias, os seguidores devem abster-se de comidas e bebidas, inclusive medicamentos, do amanhecer (suhour) até o pôr-do-sol (iftar), portanto os pacientes estão em jejum ao pôr-do-sol, e como podem se alimentar durante à noite, encontram-se em um estado alimentado ao amanhecer. Embora o objetivo desses estudos fosse determinar qual o horário mais adequado para a ingestão de levotiroxina durante esse período, pode-se notar que a ingestão do medicamento em pacientes que não conseguem observar o tempo de espera entre a administração e uma refeição e a alteração do momento de administração foi capaz de provocar aumentos significativos no TSH.

A possibilidade de administração de levotiroxina em doses mais altas e intervalos mais longos foi pensada como uma alternativa para contornar a falta de adesão. O tempo de meia vida de eliminação da levotiroxina de aproximadamente 7 dias e a autorregulação da conversão de T4 em T3 nos tecidos periféricos, com maior conversão em baixos níveis de T4 e diminuição da conversão com T4 elevado, faz com que regimes intermitentes sejam possíveis (Rajput & Pathak, 2017; Grebe *et al.*, 1997).

Os estudos avaliando doses de levotiroxina semanal desenvolvidos por Bornschein *et al.* (2012) e Grebe *et al.* (1997) verificaram que doses altas de levotiroxina são seguras e bem toleradas, porém a segurança da dose semanal em pacientes cardíacos é um ponto a ser discutido. Apesar de Bornschein *et al.* (2012) demonstrar que não houve alteração da função cardíaca na

reposição semanal de levotiroxina, faltam estudos mais consistentes, com maior número de pacientes monitorados e por períodos de tempo maiores (Rajput & Pathak, 2017; Bornschein *et al.*, 2012; Grebe *et al.*, 1997; Bernstein & Robbins, 1969).

Como o regime semanal de levotiroxina pode produzir um leve hipertireoidismo bioquímico logo após a primeira dose e hipotireoidismo imediatamente antes da próxima administração, esquemas de administração intermitentes com intervalos mais curtos foram sugeridos (Dayal *et al.*, 2013; Altuntas *et al.*, 2004; Taylor *et al.*, 1994). No regime proposto por Dayal *et al.* (2013), no qual crianças com hipotireoidismo congênito tomaram levotiroxina em dias alternados, o esquema mostrou-se efetivo em manter o estado eutireoideo, porém as desvantagens de um estudo quase-experimental, as restrições financeiras que não permitiram a dosagem de T3 e T4 livre e o tempo de avaliação de apenas 3 meses tornam esse estudo menos robusto, não generalizável, além de não ser possível prever as consequências da adoção desse esquema em um longo prazo. Resultados satisfatórios também foram obtidos por Taylor *et al.*, 1994 e Altuntas *et al.*, 2004 ao estudar doses de levotiroxina duas vezes por semana, mas o pequeno tamanho de amostra torna esses estudos limitados.

Em resumo, nota-se que os regimes de administração em jejum e ao dormir são os mais eficazes comparados com aqueles no qual a levotiroxina é ingerida junto com alguma refeição. Apenas dois estudos avaliaram doses antes de refeições principais como o almoço e o jantar, momentos que podem representar uma boa alternativa de horário para pacientes não aderentes e que podem ser mais explorados. Por sua vez, os regimes intermitentes, apesar de serem alternativas viáveis quando a adesão diária está comprometida, necessitam de maior supervisão médica, podem apresentar risco à pacientes cardíacos e seus efeitos a longo prazo precisam ser melhor esclarecidos.

Esta revisão apresenta limitações como a inclusão de ensaios quase-experimentais e estudos retrospectivos, uma vez que são estudos menos rigorosos e apresentam resultados mais frágeis limitam a capacidade de se obter conclusões firmes; a falta de homogeneidade dos estudos, visto que diferentes faixas etárias e momentos de administração de levotiroxina foram avaliados; o

pequeno tamanho amostral de parte considerável dos estudos, principalmente daqueles que avaliaram doses intermitentes; e a busca por artigos em uma única base de dados.

CONCLUSÕES

Diante dos estudos analisados, é possível concluir que a administração em jejum ainda é a melhor opção para o tratamento do hipotireoidismo e para pacientes que precisam manter o TSH sérico dentro de uma faixa precisa. No entanto, pacientes que apresentam baixa adesão devido à necessidade de jejum e ao tempo de espera entre a administração e o desjejum podem ter o horário de ingestão alterado para outro momento do dia; ou, em casos excepcionais, para regimes intermitentes. Porém é necessário saber que a troca do regime em jejum para outra alternativa implica em acompanhamento médico mais frequente e ajustes de dose. Cabe ressaltar que os pacientes em uso de regimes intermitentes também podem ter a adesão comprometida devido à falta de uma rotina diária.

REFERÊNCIAS

- Akin, O. Morning vs. Bedtime levothyroxine administration: what is the ideal choice for children? *J.Pediatr. Endocrinol. Metab.* 31 (11): 1249-1255, 2018.
- Ala S, Akha O, Kashi Z, Asgari H, Bahar A, Sasanpour N. Dose administration time from before breakfast to before dinner affect thyroid hormone levels? *Caspian J. Intern. Med.* 6 (3): 134-140, 2015.
- Altuntas F, Uysal AR, Çorapçioğlu D, Erol Ç. Twice Weekly L-T₄ for the Treatment of Primary Hypothyroidism. *Turkish J. Endocrin. and Metab.* 1: 25-34, 2004.
- Bach-Huynh TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of Levothyroxine Administration Affects Serum Thyrotropin Concentration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94 (10): 3905-3912, 2009.
- Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr. Pract.* 7:193-194, 2001.
- Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, Russo A, Lapa D, Giorgianni G, Saraceno G, Trimarchi F. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid.* 18:293-301, 2008.

- Benvenga S, Bartolone L, Squadrito S, Lo Giudice F, Trimarchi F. Delayed intestinal absorption of levothyroxine. *Thyroid* 5:249–253, 1995.
- Bernstein R.S, Robbins J. Intermittent Therapy with L-Thyroxine. *N. Engl. J. Med.* 281 (26): 1444-1448, 1969.
- Biondi B, Bartalena L, Chiovato L, Lenzi A, Mariotti S, Pacini F, Pontecorvi A, Vitti P, Trimarchi F. Recommendations for treatment of hypothyroidism with levothyroxine and levotriiodothyronine: a 2016 position statement of the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association. *J. Endocrinol. Invest.* 39:1465–1474, 2016.
- Bolk N, Visser TJ, Kalsbeek A, van Domburg RT, Berghout A. Effects of evening vs morning thyroxine ingestion on serum thyroid hormone profiles in hypothyroid patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 66 (1): 43-48, 2007.
- Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of Evening vs morning Levothyroxine Intake: A Randomized Double-blind Crossover Trial. *Arch. Intern. Med.* 170 (22): 1996-2003, 2010.
- Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC, Bravo PP, Orlandi AM, Graf H. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 57 (4): 265-291, 2013.
- Brent, G.A. Koenig, R.J. Tireoide e fármacos antitireoidianos. In: Brunton, L.L. Goodman & Gilman: As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 12. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2012.p.1142-1143.
- Bornschein A, Paz-Filho G, Graf H, Carvalho GA. Treating primary hypothyroidism with weekly doses of levothyroxine: a randomized, single-blind, crossover study. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 56 (4): 250-258, 2012.
- Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88(6):2438-2444, 2003.
- Cappelli C, Castello R, Marini F, Paoletta A, Marchetti M, Saullo M, Cristiano A, Pirola I, Gandossi E, Ferlin A, Castellano M. Adherence to Levothyroxine Treatment Among Patients with Hypothyroidism: A Northeastern Italian Survey. *Front. Endocrinol.* 9: 699, 2018.
- Carvalho GA, Paz-Filho G, Mesa Junior C, Graf H. Management of endocrine disease: Pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. *Eur. J. Endocrinol.* 178 (6): R231- R244, 2018.
- Carvalho AS, Perez CLS, Ward LS. The clinical use of thyroid function tests. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 57 (3): 193-204, 2013.
- Centanni M, Benvenga S, & Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. *J. Endocrinol. Invest.* 40(12): 1289–1301, 2017.
- 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.* 354:1787–1795, 2006.

- Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We've Going. *Adv. Ther.* 36 (2): 47-58, 2019.
- Dabbous Z, Alowainati B, Darwish S, Ali H, Farook S, Malaheem MA, Abdalrubb A, Gul W, and Haliqa WA. A prospective Study Comparing Two-Time Points of Thyroid Hormone Replacement during the Holy Month of Ramadan. *Int. J. Endocrinol.* 2019.
- Dayal D, Saini L, Attri SV, Singh B, Bhalla AK. Daily Versus Alternate Day Thyroxine Therapy to Maintain Euthyroidism in Children with Congenital Hypothyroidism. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 11 (4): e9499, 2013.
- Devdhar M, Ousman Y, Burman K. Hypothyroidism. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.* 36: 595–615, 2007.
- Eligar V, Taylor PN, Okosieme OE, Leese GP, Dayan CM. Thyroxine replacement: a clinical endocrinologist's viewpoint. *Ann. Clin. Biochem.* 53 (4): 421-433, 2016.
- Elliot, D.P. Effect of levothyroxine Administration Time on Serum TSH in Elderly Patients. *Ann. Pharmacother.* 35 (5), 529-532 (2001).
- Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N. Engl. J. Med.* 316 (13), 764-70, 1987.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woerber KA. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 22 (12): 1200–1235, 2012.
- Grebe SK, Cooke RR, Ford HC, Fagerström JN, Cordwell DP, Lever NA, Purdie GL, Feek CM. Treatment of Hypothyroidism with Once Weekly Thyroxine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82 (3): 870-875, 1997.
- Hays MT. Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid* 1:241–248, 1991.
- Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich. Individualised requirements for optimum treatment of hypothyroidism: complex needs, limited options. *Drugs Context.* 8:1-18, 2019.
- Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the american thyroid association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid.* 24 (12): 1670-1751 (2014).
- Karoli R, Fatima J, Chandra A, Mishra PP. Levothyroxine replacement and Ramadan fasting. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 17 (2): 318-319, 2013.
- Liel Y, Harman-Boehm I, Shany S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81:857–859, 1996.

Lillevang-Johansen M, Abrahamsen B, Jørgensen HL, Brix TH, Hegedüs L. Duration of over-and under-treatment of hypothyroidism is associated with increased cardiovascular risk. *Eur. J. Endocrinol.* 180 (6): 407-416, 2019.

McNally LJ, Ofiaeli CI, Oyibo SO. Treatment-refractory hypothyroidism. *BMJ.* 364: I579, 2019.

Nogueira SR, Kimura ET, Carvalho GA, Sgarbi JA, Ward LS, Maciel LMZ, Silva MRD, Hetem LAB, Stein AT, Wagner HL, Nascimento DJ, Andrada NC. Hipotireoidismo: Tratamento. Diretrizes Clínicas na Saúde Complementar. *Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar*, 2011.

Orr WC, Chen CL. Sleep and the gastrointestinal tract. *Neurol. Clin.* 23(4):1007–1024, 2005.

Perez CL, Araki FS, Graf H, de Carvalho GA. Serum Thyrotropin Levels Following Levothyroxine Administration at Breakfast. *Thyroid.* 23 (7): 779-784, 2013.

Rajput R. Chatterjee S. Rajput M. Can Levothyroxine be Taken as Evening? Comparative Evaluation of Morning versus Evening Dose of Levothyroxine in Treatment of Hypothyroidism. *J. Thyroid Res.* 2011: 55239, 2011.

Rajput R. Pathak V. The Effect of Daily versus Weekly Levothyroxine Replacement on Thyroid Function Test in Hypothyroid Patients at a Tertiary Care Centre in Haryana. *Eur. Thyroid J.* 6 (5): 250-254, 2017.

Sheikh A. Mawani M. Impact of Ramadan Fasting on Thyroid Status and Quality of Life in Patients with Primary Hypothyroidism – A Prospective Cohort Study from Karachi, Pakistan. *Endocr. Pract.* 24 (10): 882-888, 2018.

Skelin M, Lucijanić T, Amidžić Klarić D, Rešić A, Bakula M, Liberati-Čizmek A, Gharib H, Rahelić D. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review. *Clin. Ther.* 39: 378–403, 2017.

Skelin M, Lucijanić T, Liberati-Čizmek AM, Klobučar SM, Lucijanić M, Jakupović L, Bakula M, Lončar JV, Marušić S, Matic T, Romić Ž, Dumić J, Rahelić D. Effect of levothyroxine administration on the treatment of hypothyroidism: a three-period crossover randomized study. *Endocrine.* 62 (2): 432-439, 2018.

Srivastava S, Sharma G, Rathore M, Chaturvedi A, Keswani P, Saxena GN, Singh A, Sharma R. A Crossover Study Evaluating Effect of Timing of Levothyroxine on Thyroid Hormone Status in Patients of Hypothyroidism. *J. Assoc. Physicians India.* 66 (9): 37-40, 2018.

Taylor J, Williams BO, Frater J, Stott DJ, Connell J. Twice-weekly Dosing for Thyroxine Replacement in Elderly Patients with Primary Hypothyroidism. *J. Int. Med. Res.* 22 (5): 273-277, 1994.

Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 14 (5): 301-316, 2018.

Wenzel KW, Kirschsieper HE. Aspects of the absorption of oral L-thyroxine in normal man. *Metabolism* 26:1–8, 1977.

Anexo I

Guia para Autores – Revista Brasileira de Farmácia

INSTRUÇÕES GERAIS

Todos os manuscritos devem ser originais e não publicados anteriormente. Cabe salientar que submissão simultânea implicará em sua recusa nesse periódico. As publicações em inglês e espanhol devem ser revisadas por um profissional de edição de língua estrangeira e não garantem o aceite do artigo. **O custo da revisão do texto em inglês ou espanhol é de responsabilidade dos autores que são encorajados a buscar profissionais ou empresas qualificados.**

A RBF reserva os direitos de submeter todos os manuscritos para revisores ad hoc, cujos nomes serão confidenciais e com autoridade para decidir a aceitação ou declínio da submissão. Nos casos de conflito de avaliações entre os pares, não se compromete a seguir com uma terceira avaliação, a decisão contará com avaliação dos pareceres pelo Conselho Editorial.

FORMA E APRESENTAÇÃO DOS MANUSCRITOS

A RBF aceita artigos para as seguintes seções:

Artigos originais ou de revisão (até 7.000 palavras, incluindo notas e referências, e exclui o Resumo/Abstract. Máximo de 5 figuras, quadro/gráfico ou tabela): textos inéditos provenientes de pesquisa ou análise/revisão bibliográfica. A publicação é decidida pelo Conselho Editorial, com base em pareceres - respeitando-se o anonimato tanto do autor quanto do parecerista (double-blind peer review) - e conforme disponibilidade de espaço.

Artigos originais por convite (até 8.000 palavras, incluindo notas e referências, e exclui o Resumo/abstract. Máximo de 5 figuras, quadro/gráfico ou tabela): textos inéditos de temas previamente solicitados pelo editor (a) Chefe ou Conselho Editorial a autores/pesquisadores de reconhecida experiência no campo das Ciências Farmacêuticas, que poderão resultar em artigos resultado de pesquisa ou de revisão. Os artigos originais serão publicados com base em pareceres (double-blind peer review). Apenas artigos que, devido a seu caráter autoral, não podem ser submetidos anonimamente a um parecerista, serão analisados, com ciência do autor, com base em pareceres em que só o parecerista é anônimo (single-blind peer review).

Resumo de Tese de Doutorado ou Dissertações de Mestrado (até 1500 palavras, incluindo notas e referências. Máximo de 3 figuras, tabela ou quadro/gráfico): Trata-se de um Resumo ampliado de estudos acadêmicos que tenham relevância no campo das ciências farmacêuticas. Serão aceitos os Resumos de pesquisas que tenham sido defendidas até dois anos antes da publicação da RBF. O número de Resumos não poderá ultrapassar 15% do total de artigos apresentados por edição, e deverá contemplar as seções Introdução, Metodologia, Resultados e Discussão e Conclusão de forma resumida.

ALGUMAS CONSIDERAÇÕES PRÉVIAS

Deverá ser adotado o **Sistema Internacional** (SI) de medidas.

As equações necessárias a compreensão do texto deverá ser editadas utilizando software compatível com o editor de texto. As variáveis deverão ser identificadas após a equação. Recomenda-se que os autores realizem a análise de regressão ou outro teste estatístico aplicável para fatores quantitativos, mas que a utilização de programas específicos para o tratamento dos dados estatísticos deve constar da seção de Metodologia.

ATENÇÃO:

QUADROS/ TABELAS, GRÁFICOS E FIGURAS devem ter largura de no máximo 18,25 cm, com alta resolução e enviados em arquivo separado. Nesse caso, sua posição deve ser identificada no texto. **CASO CONTRÁRIO, O MANUSCRITO SERÁ DEVOLVIDO AOS AUTORES, que acarretará em nova submissão.**

A RBF recomenda a utilização de Referências Bibliográficas atualizadas, salvo aquelas consagradas em trabalhos de autores seminais de cada área específica, ou ainda em textos que necessitem de informações históricas relevantes na compreensão da argumentação apresentada. Consideraremos atualizadas aquelas com data de publicação em periódicos indexados a pelo menos 5 anos da data de envio do manuscrito.

TODAS as correções sugeridas durante o processo de submissão deverão ser destacadas em VERMELHO e devolvidas à Comissão Editorial através do email: revistabrasileiradefarmacia@yahoo.com.br

FORMATAÇÃO DO TEXTO

Os manuscritos deverão utilizar aplicativos compatíveis com o **Microsoft Word**. Devem ser escritos em página formato A4 com margens de 2 cm, espaçamento duplo, fonte Times New Roman, tamanho 12, justificado. As linhas e páginas devem ser numeradas do título até a página final.

Devem ser adotadas no texto apenas **abreviações padronizadas**. Por exemplo: Kg (quilograma)

A primeira citação da abreviatura entre parênteses deve ser precedida da expressão correspondente por extenso. Por exemplo: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

O **estilo de itálico** deverá ser adotado apenas para destacar partes importantes do texto, como por exemplo, citações *ipsis literis* de autores consultados, partes de depoimentos, entrevistas transcritas, nomes científicos de organismos vivos e termos estrangeiros.

As ilustrações, figuras, esquemas, tabelas e gráficos deverão ser identificadas no texto, conforme apresentação desejada pelo autor, e **apresentadas em arquivo separado**.

Os manuscritos deverão seguir a seguinte estrutura:

Autores: deverão ser inseridos os nomes completos dos autores, sem abreviaturas, adicionados a um espaço abaixo do título, centralizados e separados por vírgula. O símbolo "&" deve ser adicionado antes do último autor. (Ex.: Paulo da Paz, João de Deus & Pedro Bondoso).

Título: deverá ser informativo e conciso, **não** poderá ultrapassar 30 palavras, digitado em negrito em letras minúsculas, com exceção da primeira letra, dos nomes próprios e/ou científicos. Fonte Times New Roman (tamanho 14).

Afiliação do autor: cada nome de autor deverá receber um **número arábico** sobrescrito indicando a instituição na qual ele é afiliado. A lista de instituições deverá aparecer imediatamente abaixo da lista de autores. O nome do autor correspondente deverá ser identificado com um asterisco sobrescrito. O e-mail institucional, endereço completo, CEP e telefone do autor correspondente deverão ser escritos no final da primeira página.

Resumo (Abstract): deverá ser escrito na **segunda página** do manuscrito, não excedendo a 200 palavras, contendo informações sucintas que descrevam o **objetivo da pesquisa, metodologia, discussão/resultados e a conclusão**. Os manuscritos escritos em português ou em espanhol devem ter Resumo traduzido para o inglês (Abstract). O Abstract deve ser digitado na **terceira página** do manuscrito e revisado por um profissional de edição de língua inglesa. **Os manuscritos em inglês deverão apresentar Resumo em português.**

Palavras-chave (Keywords): são fundamentais para a classificação e indexação da temática abordada no manuscrito em bancos de dados nacionais e internacionais. Serão aceitas entre 3 e 5 palavras-chave. Após a seleção, sua existência em português e inglês deve ser confirmada pelo(s) autor (es) do manuscrito no endereço eletrônico <http://decs.bvs.br> (Descritores em Ciências da Saúde - Bireme). As palavras-chave (Keywords) deverão ser separadas por vírgula e a primeira letra de cada palavra-chave deverá estar em maiúscula.

Introdução: situa o leitor quanto ao tema que será abordado e apresenta o problema de estudo, destaca sua importância e lacunas de conhecimento (justificativa da investigação), e inclui ainda os objetivos (geral e específico) a que se destina discutir.

Metodologia ou Percorso Metodológico: nessa seção o autor(es) deve(m) apresentar o percurso metodológico utilizado que apresente o tipo de estudo (se qualitativo ou quantitativo), de base empírica, experimental ou de revisão, de forma que identifique a natureza/tipo do estudo. São fundamentais os dados sobre o local onde foi realizada a pesquisa, população/sujeitos do estudo e seus critérios de seleção (inclusão e exclusão) e cálculo amostral. Nos casos de pesquisa experimental cabe a identificação do material, métodos, equipamentos, procedimentos técnicos e métodos adotados para a coleta de dados. Na apresentação do tratamento estatístico/categorização dos dados é necessário informar a técnica ou programa utilizado no tratamento e análise. Nos casos de investigação com humanos ou animais é imprescindível informar a data e o número do protocolo da aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Quanto ao estudo de espécies vegetais, deve-se indicar o seu local de coleta (dados de GPS), o país de origem, o responsável pela identificação da espécie e o depósito da exsicata.

Resultados e Discussão: devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em sequência lógica, utilizando ilustrações (figuras, quadros e tabelas) quando necessário. Deve-se comparar com informações da literatura sobre o tema, ressaltando-se aspectos novos e/ou fundamentais, as limitações do estudo e a indicação de novas pesquisas. Nessa seção cabe a análise e discussão crítica da pesquisa.

Conclusões: apresentar considerações significativas fundamentadas nos resultados encontrados e vinculadas aos objetivos do estudo.

Agradecimentos: opcional, deverá aparecer antes das referências.

Figuras, Quadro/Tabelas ou Gráficos: Todas as ilustrações devem apresentar um título breve na parte superior, numerada consecutivamente em algarismos arábicos, conforme a ordem em que forem citadas no manuscrito, legenda em fonte Times New Roman, tamanho 12, justificado, com largura máxima de 18,25cm. As Tabelas devem apresentar dados numéricos como informação central, e não utilizar traços internos horizontais ou verticais. As notas explicativas devem ser colocadas no rodapé da tabela, com seus respectivos símbolos. **Se houver ilustração extraída de outra fonte, publicada ou não, a fonte original deve ser mencionada abaixo da tabela.** Não é permitida a utilização de figura, gráfico, quadro/tabela publicada em outro periódico **sem autorização prévia dos autores e/ou da revista.**

Ilustrações com baixa resolução poderão ser excluída durante o processo de diagramação da RBF, ou ainda comprometer o aceite do manuscrito. As fotos deverão garantir o anonimato de qualquer indivíduo que nela constar. Caso os autores queiram apresentar fotos com identificação pessoal, deverão apresentar termo de autorização de uso de imagem para a publicação das mesmas.

Referências:

As citações bibliográficas deverão ser adotadas de acordo com as exigências da RBF. Citação no texto, usar o sobrenome e ano: Lopes (2005) ou (Lopes, 2005); para dois autores (Souza & Scapim, 2005); três autores (Lima, Pereira & Silva, 2008), para mais do que quatro autores, utilizar o primeiro autor seguido por et al. (Wayner et al., 2007), porém na lista de referências deverão aparecer ordenadas alfabeticamente pelo **sobrenome do primeiro autor**. A citação de mais de uma referência por parágrafo requer a ordenação em ordem decrescente cronológica, com cada grupo de autores separados por "ponto e vírgula". Por exemplo: (Gomes & Souza, 2012; Mendez, 2010; Lima, Pereira & Silva, 2008).

A veracidade das referências é de responsabilidade dos autores. Os exemplos de referências citados abaixo foram adaptados, em sua maioria, do documento original da ABNT (NBR 6023, agosto de 2002).

a) Artigos de periódicos:

As abreviaturas dos títulos dos periódicos deverão ser grafadas em itálico, definidas através de consulta ao **Chemical Abstracts Service Source Index** (<http://www.cas.org/sent.html>); **Base de dados PubMed**; **Portal de Revistas Científicas em Ciências da Saúde** (<http://portal.revistas.bvs.br/>); **US National Library of Medicine** (<http://www.pubmed.gov>), consultando em Journals Database; e para títulos nacionais ABNT NBR 6032, agosto de 1989 (Abreviatura de títulos de periódicos e publicações seriadas). Caso a abreviatura autorizada de um determinado periódico não puder ser localizada, deve-se citar o título completo. Autor (es)*. Título do artigo. Título do periódico em itálico. Número do volume (indicação do fascículo entre parênteses): página inicial – página final do artigo, ano de publicação. Galato D & Angeloni L. A farmácia como estabelecimento de saúde sob o ponto de vista do usuário de medicamentos. Rev. Bras. Farm. 90(1): 14 – 18, 2009. Fonseca VM, Longobuco P, Guimarães EF, Moreira DL, Kaplan MAC. Um teste do formato de nome. Rev. Bras. Farm. 90(1): 14–18, 2009.

b) Livros:

Com 1 autor Autor

Título. Edição (a partir da 2ª). Cidade: Editora, ano de publicação. volume, capítulo, número total de páginas. Casciato DA. Manual de oncologia clínica. 2. ed. São Paulo: Tecmed, 2008. v. 3, cap. 1, 1136 p.

Com 2 autores

Lakatos EM & Marconi MA. Metodologia científica. 2. ed. São Paulo: Atlas, 1991. 231 p.

Com 3 ou mais autores

Sampieri, RH, Collado CF & Lucio PB. Metodologia de pesquisa. 3. ed. São Paulo: McGraw-Hill, 2006. 583p.

Sem autor, entrada pelo título

Farmacopeia brasileira. 5. ed. Brasília: Anvisa: Fundação Oswaldo Cruz, 2010. 2v.: il. 1 CD-ROM

Com autoria corporativa

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. I Fórum Nacional de Educação Farmacêutica: o farmacêutico de que o Brasil necessita (Relatório Final). Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008. 68p.

Conselho Federal de Farmácia. Código de ética da profissão farmacêutica: Lei 3.820, de 11.11.1960: cria o Conselho Federal e os Conselhos Regionais de Farmácia. Âmbito profissional do farmacêutico: Decreto 85.878, de 07.04.1981. Brasília: O Conselho, 1985. 32p.

Capítulos de livros (o autor do capítulo citado é também autor da obra):

Autor (es) da obra ou do capítulo. Título do capítulo. In:_____. Título da obra. Cidade: Editora, Ano de publicação. Capítulo. Paginação da parte referenciada. Rang HP, Dale MM & Ritter JM. Quimioterapia do câncer. In:_____. Farmacologia. 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. cap. 50, p. 789-809.

Capítulos de livros (o autor do capítulo citado não é o autor da obra):

Autor (es) do capítulo. Título da parte referenciada. In: Autor (es) da obra (ou editor). Título da obra. Cidade: Editora, Ano de publicação. Capítulo. Paginação da parte referenciada. Schenkel EP, Gosmann G & Petrovick PR. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: Simões CMO. (Org.). Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, 2003. cap. 15, p. 371-400.

c) Teses, Dissertações e demais trabalhos acadêmicos:

Autor. Título (inclui subtítulo se houver). Ano. Cidade. Total de páginas. Tipo (Grau e especialidade), Instituição onde foi defendida. Local. Sampaio IR. Etnofarmacologia e toxicologia de espécies das famílias Araceae e Euphorbiaceae. 2008. Rio de Janeiro. 45 p. Monografia (Especialização em Farmacologia), Associação Brasileira de Farmacêuticos. Rio de Janeiro.

d) Eventos científicos (Congressos, Seminários, Simpósios e outros):

Autor (es). Título do trabalho. Nome do evento, nº do evento. Cidade, País, Ano. p. Marchioretto CT, Junqueira MER & Almeida ACP. Eficácia anestésica da neocaína (cloridrato de bupivacaína associada a epinefrina) na duração e intensidade da anestesia local em dorso de cobaio. Reunião Anual da SBPC, 54., Goiânia, Brasil, 2002. p. 126

e) Patentes:

Entidade responsável e/ou autor(es). Título. Número da patente, data(s) (do período de registro). Se possível o número encontrado no do Chemical Abstracts. Ichikawa M, Ogura M & Lijima T. Antiallergic flavone glycoside from *Kalanchoe pinnatum*. JP 61,118,396, 1986. Chemical Abstracts 105: 178423q.

Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA). Unidade de Apoio, Pesquisa e Desenvolvimento de Instrumentação Agropecuária (São Carlos, SP). Paulo Estevão Cruvinel. Medidor digital multissensor de temperatura para solos. BR n. PI 8903105-9, 26 jun. 1989, 30 maio 1995.

f) Bulas de medicamentos:

Conforme modelo:

Resprin: comprimidos. Responsável técnico Delosmar R. Bastos. São José dos Campos: Johnson & Johnson, 1997. Bula de remédio.

g) Leis, Resoluções e demais documentos:

Conforme o modelo:

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n. 44, de 17 de agosto de 2009. Brasil. Lei no 9.887, de 7 de dezembro de 1999. Altera a legislação tributária federal. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Brasília, DF, 8 dez. 1999. Seção 1, p. 29514.

h) Banco/Base de Dados: Conforme o modelo:

BIREME. Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. Lilacs - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde. Disponível em: . Acesso em: 27 ago. 2009.

Anexo II

Estratégia de Pesquisa utilizada na base de dados Medline/Pubmed:

((((((((((((((((((("Hypothyroidism/drug therapy"[Mesh]) OR "Hypothyroidism/therapy"[Mesh]) OR "Hypothyroidism/diet therapy"[Mesh]) OR Hypothyroidism[MeSH Terms]) OR Hypothyroidism[Text Word]) OR Hypothyroidisms[Text Word]) OR "Primary Hypothyroidism"[Text Word]) OR "Primary Hypothyroidisms"[Text Word]) OR "Thyroid-Stimulating Hormone Deficiency"[Text Word]) OR "Thyroid Stimulating Hormone Deficiency"[Text Word]) OR "Thyroid-Stimulating Hormone Deficiencies"[Text Word]) OR "TSH Deficiency"[Text Word]) OR "TSH Deficiencies"[Text Word]) OR "Secondary Hypothyroidism"[Text Word]) OR "Secondary Hypothyroidisms"[Text Word]) OR "Central Hypothyroidism"[Text Word]) OR "Central Hypothyroidisms"[Text Word])) AND (((((((((((((((((((("Drug Administration Schedule"[MeSH Terms]) OR "Drug Administration Schedule"[Text Word]) OR "Drug Administration Schedules"[Text Word]) OR Fasting[MeSH Terms]) OR Fasting[Text Word]) OR Breakfast[MeSH Terms]) OR Breakfast[Text Word]) OR Breakfasts[Text Word]) OR "Breakfast Time"[Text Word]) OR "Breakfast Times"[Text Word]) OR "Morning Meal"[Text Word]) OR "Morning Meals"[Text Word]) OR Meals[MeSH Terms]) OR Meals[Text Word]) OR Meal[Text Word]) OR Mealtimes[Text Word]) OR "Meal Times"[Text Word]) OR "Meal Time"[Text Word]) OR Mealtime[Text Word]) OR "Dinner Time"[Text Word]) OR "Dinner Times"[Text Word]) OR Dinnertime[Text Word]) OR Dinnertimes[Text Word]) OR Dinner[Text Word]) OR Dinners[Text Word]) OR Supper[Text Word]) OR Suppers[Text Word]) OR "Administration, Oral"[MeSH Terms]) OR "Administration, Oral"[Text Word]) OR "Oral Drug Administration"[Text Word]) OR "Oral Administration"[Text Word]) OR "Oral Administrations"[Text Word]) OR "Oral Drug Administrations"[Text Word])) AND (((((((((((((((("Thyroxine/administration and dosage"[Mesh])) OR "Thyroxine/pharmacokinetics"[Mesh]) OR "Thyroxine/therapeutic use"[Mesh]) OR "Thyroxine/therapy"[Mesh]) OR Thyroxine[MeSH Terms]) OR Thyroxine[Text Word]) OR Thyroxin[Text Word]) OR "Levothyroxine Sodium"[Text Word]) OR "Sodium Levothyroxine"[Text Word]) OR Levothyroxine[Text Word]) OR "L-Thyroxine"[Text Word]) OR "L Thyroxine"[Text Word])) AND (((((((((((((((("Thyrotropin/administration and dosage"[Mesh])) OR "Thyrotropin/blood"[Mesh]) OR ("Thyroid Hormones/administration and dosage"[Mesh])) OR "Thyroid Hormones/blood"[Mesh]) OR "Thyroid Hormones/therapeutic use"[Mesh]) OR Thyrotropin[MeSH Terms]) OR Thyrotropin[Text Word]) OR TSH[Text Word]) OR Thyrotrophin[Text Word]) OR "Thyroid-Stimulating Hormone"[Text Word]) OR "Thyroid Stimulating Hormone"[Text Word]) OR Thyreotropin[Text Word]))

Anexo III

Principais Resultados obtidos nos estudos incluídos nesta Revisão

Estudo	Momento de administração de LT4	TSH	FT4	FT3	Valores de Referência
Bach-Huynh et al., 2009	<p>Cada grupo realizou três regimes com duração de 8 semanas cada.</p> <p>Grupo BB: LT4 1 hora antes do café da manhã</p> <p>Grupo HS: LT4 ao deitar, pelo menos 2 horas após a última refeição do dia.</p> <p>Grupo WB: LT4 no estado alimentado, em até 20 minutos do café da manhã.</p>	<p>LT4 em jejum: 1,06 mUI / L (P< 0.001) em relação ao regime WB e (P<0,001) em relação ao regime HS.</p> <p>LT4 no café da manhã: 2,93 mUI / L (P=0,026) em relação ao regime HS.</p> <p>LT4 ao dormir: 2,19 mUI / L</p>	<p>LT4 em jejum: 1,35 ng/dl (P< 0,001) em relação ao regime WB e (P=0,72) em relação ao regime HS.</p> <p>LT4 no café da manhã: 1,24 ng/dl (P<0,001) em relação ao regime HS.</p> <p>LT4 ao dormir: 1,34 ng/dl</p>	<p>LT4 em jejum: 128,7 ng/dl (P=0,11) em relação ao regime WB e (P=0,33) em relação ao regime HS.</p> <p>LT4 no café da manhã: 123,4 ng/dl</p> <p>LT4 ao dormir HS: 125,5 ng/dl</p>	<p>TSH: 0,5 a 4,5 mUI /L</p> <p>FT4: 0,8 –1,80 ng / dL</p> <p>FT3: 80–200 ng / dL</p>
Srivastava et al., 2018	<p>Grupo AB: LT4 1 hora antes do café da manhã e placebo 2 horas após a última refeição do dia.</p> <p>Grupo BA: placebo 1 hora antes do café da manhã e LT4 2 horas a última refeição do dia</p> <p>Após 6 semanas a ordem foi invertida</p>	<p>Grupo AB: 2,45 mUI / L em jejum para 2,07 mUI / L ao dormir (P=0,006).</p> <p>Grupo BA: 1,85 mUI / L ao deitar para 2,14 mUI / L em jejum (P=0,15).</p>	<p>Grupo AB: 1,14 ng/dl em jejum para 1,24 ng/dl ao dormir (P=0,008).</p> <p>Grupo BA: 1,20 ng/dl ao deitar para 1,23 ng/dl em jejum (P=0,58).</p>	<p>Grupo AB: 3,98 pg/ml em jejum para 4,46 pg/ml ao dormir (P=0,02).</p> <p>Grupo BA: 4,34 pg/ml ao dormir para 4,42 pg/ml em jejum (P=0,63).</p>	NI
Akin, O. 2018	<p>0 a 3 meses: Todas as crianças tomaram LT4 30 minutos antes do café da manhã.</p> <p>- 3 a 6 meses: Todas as crianças tomaram LT4 2 horas após a última refeição do dia.</p>	<p>Pacientes tratados com LT4 a mais de 1 ano: 2,6 µIU/mL em jejum para 2,9 µIU/mL ao deitar (P=0,22)</p> <p>Pacientes tratados com LT4 há 3-6 meses: 3,7 µIU/mL em jejum para 3,4 µIU/mL ao dormir (P=0,13).</p>	<p>Pacientes tratados com LT4 a mais de 1 ano: 1,27 ng/dL em jejum para 1,21 ng/dL ao deitar (P=0,14).</p> <p>Pacientes tratados com LT4 há 3-6 meses: 1,14 ng/dL em jejum para 1,16 ng/dL ao dormir (P=0,24).</p>	<p>Pacientes tratados com LT4 a mais de 1 ano: 3,12 ng/dL em jejum para 2,98 ng/dL ao deitar (P=0,31).</p> <p>Pacientes tratados com LT4 há 3-6 meses: 2,36 ng/dL em jejum para 2,88 ng/dL ao dormir (P=0,09)</p>	NI
Skelin et al., 2018	<p>Cada grupo realizou 3 regimes com duração de 8 semanas cada</p> <p>Regime A: LT4 30 minutos antes</p>	<p>Regime A: 1,9 mIU/L</p> <p>Regime B: 2,3 mIU/L</p>	<p>Regime A: 15,1 pmol/L</p> <p>Regime B: 14,3 pmol/L</p>	<p>Regime A: 4,5 pmol/L</p> <p>Regime B: 4,6 pmol/L</p>	NI

	do café da manhã. Regime B: LT4 uma hora antes da principal refeição do dia. Regime C: LT4 ao dormir, no mínimo 2 horas após o jantar.	Regime C: 2,2 mIU/L P=0,193	Regime C: 14,9 pmol/L P=0,145	Regime C: 4,5 pmol/L P=0,793	
Rajput, R. Chatterjee e S. Rajput, M. 2011	Os pacientes recém diagnosticados com hipotireoidismo Grupo 1: LT4 em jejum, meia hora antes do café da manhã. Grupo 2: LT4 ao dormir, 2 horas após a última refeição.	Grupo 1: de 82,79 mIU/L para 17,03 mIU/L (P<0,0001) após 6 semanas e 5,13 mIU/L (P<0,0001) após 12 semanas Grupo 2: 78,23 mIU/L para 12,64 mIU/L (P<0,0001) após 6 semanas e 3,27 mIU/L (P<0,0001) após 12 semanas.	Grupo 1: 0,72 ng/dL para 1,31 ng/dL (P<0,0001) após 6 semanas e 1,5 ng/dL (P<0,0001) após 12 semanas. Grupo 2: 0,74 ng/dL para 1,30 após 6 semanas (P<0,0001) e 1,48 ng/dL (P<0,0001) após 12 semanas.	Grupo 1: 2,09 pg/mL para 2,91 pg/mL (P<0,0001) após 6 semanas e 3,48 pg/mL (P<0,0001) após 12 semanas. Grupo 2: 2,15 pg/mL para 2,93 pg/mL (P<0,0001) após 6 semanas e 3,20 pg/mL (P<0,001) após 12 semanas.	TSH: 0,34 a 4,25 mUI /L FT4: 0,89-1,76 ng / dL FT3: 2,4-4,2 pg / mL
Bolk et al., 2007	No início do estudo 10 mulheres tomavam LT4 em jejum e 2 à noite. Foi solicitado a troca de regime e após 2 meses uma nova coleta foi realizada.	Regime em jejum: 5,1 mIU/L Regime ao dormir: 1,2 mIU/L P<0,01	Regime em jejum: 16,7 pmol/l Regime ao dormir: 19,3 pmol/l P<0,01	Não avaliado	FT4: 10,0-24,0 pmol/l
Bolk et al., 2010	Um grupo tomou LT4 pela manhã e placebo ao dormir. Outro grupo tomou placebo pela manhã e LT4 ao dormir. Após 3 meses o regime foi invertido.	Regime em jejum: 2,66 mIU/L após 12 semanas para 1,74 mIU/L após 24 semanas. Regime ao dormir: 2,36 mIU/L após 12 semanas para 3,86 mIU/L após 24 semanas. Quando as mudanças gerais foram comparadas entre os dois grupos, houve uma diminuição no nível de tireotropina de 1,25 mUI / L (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,60-1,89 mUI / L; P.001) em relação à ingestão matinal de levotiroxina.	Regime em jejum: 1,48 ng/dL após 12 semanas e 1,59 ng/dL após 24 semanas Regime ao dormir: 1,54 ng/dL após 12 semanas e 1,51 ng/dL após 24 semanas. A ingestão de levotiroxina na hora de dormir resultou em efeito do tratamento, com um aumento no nível de FT4 de 0,07 ng / dL (IC 95%, 0,02-0,13; P = 0,01) em relação à ingestão matinal de levotiroxina.	Não avaliado	TSH: 0,4-4,0 mUI / L FT4: 0,0-24,0 pmol / L
Ala et al., 2015	Grupo A: LT4 30 minutos antes do café da manhã e placebo 1 hora antes do jantar. Grupo B: placebo 30 minutos antes	Regime em jejum: 2,03 µIU/mL Regime antes do jantar: 3,35 µIU/mL	Regime em jejum: 8,98 µg/dL Regime antes do jantar: 8,63 µg/dL	Não avaliado	NI

	do café da manhã e LT4 1 hora antes do jantar. Cada regime durou 60 dias e após os grupos foram trocados.				
Perez et al., 2013	Grupo 1: LT4 em jejum Grupo 2: LT4 no café da manhã Após 3 meses os regimes foram invertidos.	Regime em jejum: 1,9 mIU/L Regime com café da manhã: 2,89 mIU/L P=0,028	Regime em jejum: 1,16 ng/dL Regime com café da manhã: 1,11 ng/dL	Não avaliado	NI
Elliot, D.P. 2001	Pacientes recebiam LT4 às 9 horas (2 horas após o café) e trocaram para a ingestão às 0 horas (aproximadamente 3 horas após a última refeição).	Regime matinal: 2,06 mU / mL Regime noturno: 1,77 mU / mL P=0,532	Não avaliado	Não avaliado	TSH: 0,4-5,5 mU / mL
Dabbous et al., 2019	Grupo A: LT4 30 minutos antes de quebrar o jejum ao pôr-do-sol. Grupo B: 30 minutos antes de uma refeição matinal ao amanhecer.	Grupo A: 1,99 mIU/ l antes do Ramadã e 3,28 mIU/ l após o Ramadã. P=0,001 Grupo B: 1,54 mIU/ l antes do Ramadã e 3,28 após o Ramadã P=0,009	Grupo A: 14,2 pmol/l antes do Ramadã e 13,4 pmol/l após o Ramadã. P=0,017 Grupo B: 14,7 pmol/l antes do Ramadã e 13,6 após o Ramadã. P=0,001	Não avaliado	NI
Sheikh e Mawani, 2018	Pacientes trocaram seu regime convencional para pelo menos 2 horas pós-refeição durante o Ramadã ou 30 minutos antes de uma refeição durante o Ramadã	Pré- Ramadã: 2,37 mIU/L Pós- Ramadã: 4,69 mIU/L P<0,001	Não avaliado	Não avaliado	TSH: 0,4-4,2 mUI / L
Karoli et al., 2013	Pacientes trocaram seu regime convencional para Hora de dormir (2 horas após o jantar) durante o mês do Ramadã	O TSH variou de 0,6 a 8 (2,4 ± 2,1) miu / l. Em 29/47 pacientes apresentaram valores mais altos de TSH (≥2 miu / l), enquanto 18/47 pacientes apresentaram variação de 2 miu / l no TSH do que na avaliação pré-Ramadã.	Não avaliado	Não avaliado	NI

<p>Dayal et al., 2013</p>	<p>Grupo A recebeu o dobro da dose de LT4 em dias alternados.</p> <p>Grupo B: LT4 uma vez por dia</p>	<p>Grupo A: 2,89 mIU/mL após 1 mês, 2,53 mIU/mL após 2 meses, 2,76 após 3 meses de tratamento.</p> <p>Grupo B: 2,88 mIU/mL após 1 mês, 3,03 mIU/mL após 2 meses e 3,48 mIU/mL após 3 meses de tratamento.</p> <p>P=0,976, P=1,117 e P= 0,061 para 1 mês, 2 meses e 3 meses de tratamento respectivamente.</p>	<p>Não avaliado</p>	<p>Não avaliado</p>	<p>NI</p>
<p>Taylor et al., 1994</p>	<p>Cada paciente realizou duas fases de 4 semanas cada</p> <p>4 semanas regime convencional diário de LT4</p> <p>4 semanas com doses 2 vezes por semana</p>	<p>Dose diária: 2,83 mU/l 5 dias após o último dia de tratamento.</p> <p>Dose intermitente: 2,37 mU/l 5 dias após o último dia de tratamento.</p>	<p>Dose diária: 13,1 pmol/l 5 dias após o último dia de tratamento.</p> <p>Dose intermitente: 11,9 13,1 pmol/l 5 dias após o último dia de tratamento.</p>	<p>Não avaliado</p>	<p>NI</p>
<p>Altuntas, F. et al., 2004</p>	<p>Pacientes trocaram o regime convencional diário por 10 semanas de tratamento com LT4 duas vezes por semana.</p> <p>Cada paciente recebeu quatro vezes o seu L-T4 diário habitual às segundas-feiras e três vezes o seu L-T4 diário habitual às sextas-feiras</p>	<p>Dose diária: 2,75 mIU/mL</p> <p>Segunda-feira (Três dias após três vezes a dose diária habitual de LT4 ao final do tratamento): 3,65 mIU/mL</p> <p>Sexta-feira (quatro dias após quatro vezes a dose diária habitual de LT4) ao final do tratamento: 3,69 mIU/mL</p>	<p>Dose diária: 16,81 pmol/L</p> <p>Segunda-feira (Três dias após três vezes a dose diária habitual de LT4 ao final do tratamento): 15,45 pmol/L</p> <p>Sexta-feira (quatro dias após quatro vezes a dose diária habitual de LT4) ao final do tratamento: 17,12 pmol/L</p>	<p>Dose diária: 4,5 pmol/L</p> <p>Segunda-feira (Três dias após três vezes a dose diária habitual de LT4 ao final do tratamento): 4,0 pmol/L</p> <p>Sexta-feira (quatro dias após quatro vezes a dose diária habitual de LT4) ao final do tratamento: 3,78 pmol/L</p>	<p>TSH: 0.4 - 4.5 mIU/mL</p> <p>FT4: 9.5 - 26.0 pmol/L</p> <p>FT3: 3.4 - 7.2 pmol/L</p>
<p>Rajput e Pathak, 2017</p>	<p>Grupo 1: continuou com LT4 diário.</p> <p>Grupo 2: tomou LT4 7 vezes sua dose diária uma vez por semana.</p> <p>Após 6 semanas os pacientes trocaram de regime terapêutico</p>	<p>Dose diária: 2,8 mIU/L após 6 semanas e 3,9 mIU/L após 12 semanas.</p> <p>Dose Semanal: 4,6 mIU/L após 6 semanas e 2,7 mIU/L após 12 semanas</p>	<p>Não avaliado</p>	<p>Não avaliado</p>	<p>TSH: 0,3 a 5,0 mUI / L</p>

Bornschein et al., 2012	<p>Grupo 1: dose diária habitual de LT4</p> <p>Grupo 2: dose semanal 7 vezes maior que a dose habitual</p> <p>Cada regime durou 6 semanas e após os esquemas foram trocados</p>	<p>Regime diário: 1,87 mU/L</p> <p>Regime semanal: 3,45 mU/L</p> <p>p>0,05</p>	<p>Regime diário: 1,19 ng / dL</p> <p>Regime semanal: 0,97 ng / dL</p> <p>P<0,01</p>	<p>Não avaliado</p>	<p>NI</p>
Grebe et al., 1997	<p>Um grupo tomou sua dose diária habitual</p> <p>Outro grupo tomou 7 vezes a dose diária uma vez por semana</p> <p>Após 6 semanas os regimes foram trocados por mais 5 semanas</p>	<p>Os níveis séricos de TSH com terapia semanal foram significativamente maiores do que aqueles com tratamento diário em todos os momentos (todos P, 0,04)</p>	<p>Às 0 horas: 1,35 ng / dL para regime diário e 0,98 ng / dL para regime semanal (p<0,001)</p> <p>O FT4 foi significativamente maior em todos os outros momentos no regime semanal em comparação ao regime diário.</p>	<p>Às 0 horas: 242 pg / dL para regime diário e 208 pg / dL para regime semanal (p<0,01).</p> <p>O FT3 foi significativamente maior às 4 h e 24 h no regime semanal em comparação ao regime diário.</p>	<p>NI</p>
Bernstein, R.S. e Robbins, J. 1969	<p>Os pacientes passaram a tomar uma dose semanal de LT4 7 vezes maior que a dose diária</p>	<p>Outros testes foram avaliados como iodo ligado à proteína (PBI).</p>			<p>NI</p>

*LT4: levotiroxina; FT4: tiroxina livre; FT3: triiodotironina livre; NI: não informado