

# *Tireoide* *em foco*

Publicação Oficial do Departamento de Tireoide da SBEM

VOLUME 1 Nº2 - 2012



O especialista responde

**Hipotireoidismo no paciente cardiopata com dislipidemia**



Em debate

**A iodação do sal e o perigo da insuficiente ingestão de iodo na gestação**



*Highlights*

**Hormônios da tireoide e desenvolvimento neurológico fetal**



Lazer

**Destinos da bela Toscana**

Realização:



Departamento de  
**Tireoide**

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

**JALRA®****JALRA MET™**

vildagliptina vildagliptina + cloridrato de metformina

Inovação no controle fisiológico da DM2, agora da Merck

Jalra® melhora a resposta da célula  $\beta$  às variações da glicemia.<sup>1</sup>



Jalra® também age na célula  $\alpha$ , promovendo uma resposta mais adequada às mudanças glicêmicas.<sup>1</sup>



JALRA® vildagliptina. Contraindicações - Hipersensibilidade à vildagliptina ou a qualquer um dos excipientes. Interações - A vildagliptina tem um baixo potencial para interações com fármacos.

JALRA MET™ vildagliptina + cloridrato de metformina. Contraindicações - Insuficiência cardíaca congestiva. Interações - Interação com furosemida.

**Referências Bibliográficas:** 1. Ahren B et al. Vildagliptin Enhances Islet Responsiveness to Both Hyper- and Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. April 2009, 94(4):1236-1243.

**JALRA® vildagliptina.** Formas farmacêuticas e apresentações - Comprimidos simples contendo 50 mg de vildagliptina. Embalagens contendo 14, 28 e 56 comprimidos. **Indicações** - JALRA® é indicado como adjuvante à dieta e ao exercício para melhorar o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 2. É indicado como monoterapia ou em combinação com metformina, sulfoniluréia (SU), tiazolidinediona (TZD) ou insulina quando dieta, exercício e um único agente antidiabético não resultarem em um controle glicêmico adequado. **Posologia** - A dose usual é 50 mg ou 100 mg ao dia (em duas doses divididas de 50 mg) em monoterapia e em combinação com metformina, TZD ou insulina; 50 mg ao dia em combinação com SU. JALRA® não é recomendado a pacientes pediátricos. **Contraindicações** - Hipersensibilidade à vildagliptina ou a qualquer um dos excipientes. **Precauções/Advertências** - JALRA® não deve ser usado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou para o tratamento de cetoadidose diabética. Não é recomendado a pacientes com insuficiência renal moderada ou grave ou a pacientes com doença renal em fase terminal em hemodiálise. Não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática, incluindo pacientes com níveis pré-tratamento acima de 2,5 vezes o limite superior da normalidade para ALT ou AST. Testes de função hepática devem ser realizados durante o tratamento com JALRA® em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano e depois periodicamente. Se um aumento de 3x ou mais o limite superior da normalidade da AST ou ALT persistir, é recomendado que se interrompa o tratamento com JALRA®. Após a interrupção do tratamento com JALRA® e normalização dos testes de função hepática, o tratamento com JALRA® não deve ser reiniciado. Contém lactose. Não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que os benefícios justifiquem os riscos potenciais ao feto. Não deve ser utilizado durante a lactação. **Interações** - A vildagliptina tem um baixo potencial para interações com fármacos. Não foi observada nenhuma interação de relevância clínica na coadministração da vildagliptina com outros antidiabéticos orais (glibenclamida, pioglitazona, metformina), anlodipino, digoxina, ramipril, sinvastatina, valsartana ou varfarina. **Reações adversas** - Casos raros de angioedema e disfunção hepática (incluindo hepatite). Monoterapia - comum: tontura; incomuns: constipação, cefaleia, edema periférico. Em combinação com metformina - comuns: cefaleia, tremor, vertigem. Em combinação com sulfoniluréia - comuns: cefaleia, tremor, vertigem, astenia. Em combinação com tiazolidinediona - comuns: aumento de peso, edema periférico. Em combinação com insulina - comuns: hipoglicemia, cefaleia, náusea, flatulência, doença de refluxo gastroesofágico. Experiência pós-marketing: urticária; pancreatite. **Venda sob prescrição médica.** MS - 1.0089.0366.

**JALRA MET™ vildagliptina + cloridrato de metformina.** Formas farmacêuticas e apresentações - Comprimidos revestidos - via oral. JALRA MET™ 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ou 50 mg/1.000 mg - Embalagens contendo 14 e 56 comprimidos revestidos. **Indicações** - JALRA MET™ é indicado como adjuvante à dieta e ao exercício para melhorar o controle glicêmico em pacientes com Diabetes mellitus tipo 2, cujo diabetes não esteja adequadamente controlado com cloridrato de metformina ou vildagliptina sozinhos ou com a combinação de vildagliptina e cloridrato de metformina em comprimidos separados. **Posologia** - Dose inicial para pacientes controlados inadequadamente com vildagliptina em monoterapia ou que nunca tomaram o medicamento: 50 mg/500 mg, duas vezes ao dia titulado gradualmente após avaliação da resposta terapêutica. Dose inicial para pacientes inadequadamente controlados com metformina em monoterapia: 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ou 50 mg/1.000 mg duas vezes ao dia. Dose inicial para pacientes trocando da terapia de vildagliptina mais metformina em comprimidos separados: JALRA MET™ pode ser iniciado com comprimidos de 50 mg/500 mg, 50 mg/850 mg ou 50 mg/1.000 mg baseado na dose de vildagliptina ou metformina que está sendo tomada. Deve ser administrado com as refeições. Dose máxima diária para vildagliptina: 100 mg. **Contraindicações** - Hipersensibilidade conhecida à vildagliptina, ao cloridrato de metformina ou a qualquer um dos excipientes, doença renal, insuficiência cardíaca congestiva, acidose metabólica aguda ou crônica incluindo cetoadidose diabética com ou sem coma. **Precauções/Advertências** - Risco de acidose láctica, monitoramento da função renal, cautela com o uso concomitante de medicações que possam afetar a função renal ou a disponibilidade do cloridrato de metformina. Deve ser temporariamente descontinuado em pacientes com hipoxemia, que se submeterão a estudos radiológicos com administração intravascular de contrastes iodados ou procedimentos cirúrgicos. Deve-se evitar ingestão excessiva de álcool. Não é recomendado a pacientes com insuficiência hepática incluindo pacientes com ALT ou AST >2,5x o limite superior da normalidade antes do início do tratamento. Monitorização hepática deve ser realizada antes do início do tratamento, em intervalos de três meses durante o primeiro ano e a partir daí periodicamente. Interromper definitivamente o tratamento com JALRA MET™ caso ocorra um aumento persistente da AST ou ALT > 3x o limite superior de normalidade. O uso de metformina pode ocasionar risco de hipovitaminose B12. Não deve ser utilizado em pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Deve somente ser utilizado em pacientes idosos com função renal normal. Não é recomendado a pacientes pediátricos. Gravidez: não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que os benefícios à mãe sejam superiores aos riscos potenciais ao feto. Lactação: não deve ser utilizado durante a lactação. **Interações** - vildagliptina: baixo potencial para interações com fármacos. Não foi observada nenhuma interação de relevância clínica na coadministração da vildagliptina com outros antidiabéticos orais (glibenclamida, pioglitazona, cloridrato de metformina), anlodipino, digoxina, ramipril, sinvastatina, valsartana ou varfarina. Cloridrato de metformina: interação com furosemida, nifedipino, fármacos calçônicos, fármacos com tendência a produzir hipoglicemia, álcool. **Reações adversas** - vildagliptina em monoterapia - Comum: vertigem. Incomum: cefaleia, constipação, edema periférico. Casos raros: angioedema, disfunção hepática, (incluindo hepatite), metformina em monoterapia - Muito comum: náusea, vômito, diarreia, dor abdominal, perda do apetite. Comum: gosto metálico. Muito Rara: diminuição da absorção de vitamina B12, acidose láctica, anormalidades no teste da função hepática, hepatite, reações cutâneas como eritema, prurido e urticária. Outros efeitos com a combinação de vildagliptina e cloridrato de metformina - comum: cefaleia, tremor e vertigem. **Venda sob prescrição médica.** MS - 1.0089.0374.

Maio 2012

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Merck Serono

Merck Serono é uma  
divisão da Merck

MERCK

04

### O especialista responde

Hipotireoidismo no paciente cardiopata com dislipidemia



### Em debate

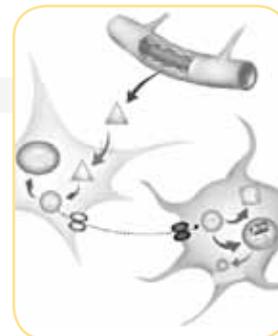
A iodação do sal e o perigo da insuficiente ingestão de iodo na gestação

07

09

### Highlights

Hormônios da tireoide e desenvolvimento neurológico fetal



### Lazer

Destinos da bela Toscana

11

 *Diretoria*

Apoio:

 Merck Serono

Merck Serono é uma divisão da Merck



**Presidente:**

Laura Sterian Ward

**Vice-presidente:**

Carmen Cabanelas Pazos de Moura

**Diretores:**

Cleber Camacho

José Sgarbi

Rosalinda Camargo

Vania Costa

**Secretária:**

Gisah Amaral

**Suplentes:**

Celia Nogueira e

Ana Luiza Maia



# Hipotireoidismo no paciente cardiopata com dislipidemia

**Prof. Dr. João Hamilton Romaldini**

Prof. Titular de Endocrinologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas – São Paulo, Brasil.

**Profa. Dra. Laura Sterian Ward**

Livre-Docente da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp – Campinas – São Paulo, Brasil.  
Diretora do Departamento de Tireoide da SBEM.

Há muito se sabe que pacientes com hipotireoidismo podem ser portadores de cardiopatia somada a dislipidemia<sup>(1,2)</sup>. Além do efeito dos hormônios tireoidianos sobre os lipídeos e a própria ação destes hormônios sobre a dinâmica cardiovascular, uma série de trabalhos vem demonstrando seu efeito sobre fatores de risco cardiovascular, em particular fatores inflamatórios e de hemostasia. Todos estes fatores em conjunto devem ser cuidadosamente considerados na decisão terapêutica.

## Influência dos hormônios tireoidianos sobre o metabolismo lipídico

Os hormônios tireoidianos são reguladores fisiológicos de fundamental importância no metabolismo do colesterol. Hipercolesterolemia ocorre em pacientes com hipotireoidismo e é corrigida com a reposição de levotiroxina<sup>(3,4)</sup>. O hipotireoidismo clínico se associa a consequências cardiovasculares graves, incluindo aterosclerose prematura, derrame pericárdico, insuficiência cardíaca congestiva e coronariopatia<sup>(3,4)</sup>.

Os hormônios tireoidianos regulam a homeostase do colesterol atuando em nível transcricional em três vias primárias<sup>(3-10)</sup>:

- A via da *3-hidroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase* HMG-CoA-R, responsável pelo suprimento de colesterol para nova síntese;
- A via de captação celular do colesterol plasmático através do receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL-R); e
- A eliminação do colesterol pela síntese de ácidos biliares, catabolizado pela *7 $\alpha$ -hydroxylase* (CYP7A1).

O T3 e o T4 também regulam importantes elementos do metabolismo intermediário hepático, como a produção e a captação de lipoproteínas. Os hormônios tireoidianos

regulam os genes envolvidos na produção hepática de triglicérides, incluindo o gene *spot 14* e a proteína transportadora de ácidos graxos, genes envolvidos na lipogênese, na gluconeogênese e na expressão do receptor de LDL, expressão de genes hepáticos de apolipoproteínas (apo), como apo A-I, apo A-IV, apo B, modulando assim o processamento dos lipídeos hepáticos.

Alterações mínimas no *status* tireoidiano estão relacionadas a mudanças nos níveis de colesterol, no ritmo e na frequência cardíaca, na função ventricular, no risco de doença arterial coronariana e na mortalidade cardiovascular<sup>(1-5,11,12)</sup>. Porém, o metabolismo lipídico está alterado também no hipotireoidismo subclínico, embora, por definição, o hipotireoidismo subclínico se caracterize por níveis periféricos de hormônios tireoidianos livres (T3 e T4 livres) normais<sup>(1-5,11-13)</sup>. Os pacientes com hipotireoidismo subclínico, ou disfunção tireoidiana mínima, apresentam níveis lipídicos e colesterol sérico mais elevados, em paralelo com o aumento do TSH<sup>(3,9,11)</sup>. Estudando 27.097 indivíduos de mais de 40 anos de idade sem diagnóstico de tireoideopatia, Asvold *et al.* estabeleceram uma clara associação entre os valores séricos de TSH, mesmo dentro dos limites de normalidade, e o índice de massa corporal e a prevalência de obesidade, tanto em fumantes como em não fumantes<sup>(14)</sup>.

## Efeitos dos hormônios tireoidianos na dinâmica cardiovascular

O hormônio tireoidiano tem efeitos diretos e indiretos sobre o sistema cardiovascular (Tabela 1).

Todos os parâmetros cardiovasculares sofrem influência dos hormônios tireoidianos, como resume o (Tabela 2).

Além da reconhecida ação dos hormônios tireoidianos em aumentar o consumo periférico de oxigênio, o que leva a um



Tabela 1. Resumo dos efeitos dos hormônios tireoidianos sobre o sistema cardiovascular.

<b>Efeitos diretos</b>	Força e velocidade de contração (a) Expressão e atividade da serca (b) Frequência cardíaca (a + b) débito cardíaco
<b>Efeitos indiretos</b>	Receptores beta-adrenérgicos (potencialização dos efeitos de catecolaminas) Vasodilatação periférica

Tabela 2. Principais parâmetros cardiovasculares e influência da tiriidotironina (T3).

Parâmetros	Normal	T <sub>3</sub> ↑	T <sub>3</sub> ↓
Volume sanguíneo (%)	100	105,5	60-8
FC (bpm)	72-84	88-130	60-80
Trabalho (L/min)	4-6	>7,0	<4,5
Resistência Periférica (dyn.sec/cm-5)	1500-1700	700-1200	2100-2700
Fração de ejeção (VE)	>50%	>65%	≤ 60%
Tempo relaxamento isovolumétrico	60-80	25-40	>80

aumento secundário da contratilidade cardíaca, eles também aumentam diretamente a contratilidade cardíaca<sup>(15-17)</sup>. A tiriidotironina (T3) diminui ainda a resistência vascular sistêmica por dilatar arteríolas da circulação periférica atuando diretamente sobre a musculatura lisa dos vasos<sup>(18,19)</sup>. A doença tireoidiana, portanto, tem grande impacto sobre a função cardíaca, avaliada pela frequência cardíaca, débito cardíaco e resistência vascular periférica<sup>(20)</sup>. Com uma menor transcrição de proteínas importantes na contratilidade e hemodinâmica cardíaca, dependendo da gravidade da deficiência de hormônios tireoidianos, observa-se progressivamente bradicardia, diminuição no débito cardíaco, diminuição no volume sanguíneo circulante, disfunção diastólica, redução na função sistólica, aumento da resistência vascular periférica, arteriosclerose acelerada e doença arterial coronariana<sup>(21,22)</sup>.

O impacto do hipotireoidismo subclínico no sistema cardiovascular tem sido avaliado pela função diastólica e sistólica e desempenho ao exercício<sup>(23)</sup>. Pacientes com hipotireoidismo subclínico têm um tempo de relaxamento isovolumétrico mais prolongado<sup>(24)</sup>. Os achados das disfunções sistólica e diastólica durante o exercício podem ter implicações clínicas no hipotireoidismo subclínico semelhantes aos dos encontrados no hipotireoidismo franco, resultando em diminuição da tolerância

ao exercício e dispneia aos esforços<sup>(25)</sup>. Entretanto, a anormalidade cardíaca mais consistente no hipotireoidismo subclínico é a disfunção diastólica, caracterizada por uma diminuição na velocidade do relaxamento miocárdico e diminuição no enchimento ventricular<sup>(23)</sup> documentada ecograficamente por um tempo de relaxamento isovolumétrico mais prolongado<sup>(23)</sup>.

## Hipotireoidismo e fatores inflamatórios emergentes no risco cardiovascular

Indivíduos com hipotireoidismo subclínico têm elevação da proteína C-reativa, um marcador de inflamação<sup>(26)</sup>. Um estudo de 1.212 indivíduos comprovou que pacientes com hipotireoidismo subclínico de menos de 50 anos de idade tinham proteína C-reativa elevada e apresentavam doença cardiovascular mais frequentemente do que indivíduos controles<sup>(27)</sup>. Mais ainda, níveis elevados de proteína C-reativa têm sido associados com hiperinsulinemia e resistência insulínica<sup>(28)</sup>.

Mais recentemente, tem-se valorizado o nível de células progenitoras endoteliais (*endothelial progenitor cells-EPC*) que parecem ser indicativas de risco cardiovascular além de oferecerem uma nova perspectiva terapêutica no tratamento da doença tireoidiana degenerativa<sup>(29)</sup>. Estas células estão diminuídas na circulação periférica de pacientes com hipotireoidismo subclínico e parecem aumentar com a terapia com levotiroxina<sup>(30)</sup>.

Finalmente, em um estudo observacional de 217 pacientes com mais de 65 anos de idade, incluindo 40 com hipotireoidismo subclínico, observou-se que estes últimos apresentavam níveis mais elevados de RBP (*retinol binding protein*), um transportador de vitamina A secretado pelos adipócitos que foi estabelecido como elemento de ligação entre obesidade e resistência insulínica<sup>(31)</sup>. A RBP não se correlacionou com a glicemia ou com a obesidade, sugerindo que sua dosagem poderia indicar risco cardiovascular em portadores de hipotireoidismo subclínico<sup>(31)</sup>.

## Tratamento do paciente cardiopata com dislipidemia e hipotireoidismo

O uso de hormônios tireoidianos é, sem dúvida, muito interessante no controle da dislipidemia associada ao hipotireoidismo e de indicação precípua no cardiopata, cuja função cardíaca se beneficia imensamente da reposição de níveis normais de levotiroxina<sup>(32)</sup>. A forma como o hipotireoidismo subclínico se associa ao risco cardiovascular vem se tornando progressivamente mais clara, abalizando a indicação de hormônios tireoidianos na terapia de casos de hipotireoidismo subclínico com dislipidemia e/ou cardiopatias. Um recente estudo sugere que o hipotireoidismo está



relacionado a fatores inflamatórios inatos que, juntamente com o estresse oxidativo, promovem a formação da placa aterosclerótica e sua instabilidade<sup>(33)</sup>. Os mesmos autores demonstraram que o efeito do TSH poderia ser revertido com a administração de levotiroxina, protegendo, portanto, a placa aterosclerótica que se tornava mais estável e menos propensa a desencadear infarto no paciente em hipotireoidismo subclínico tratado<sup>(33)</sup>.

No momento, parece claro que o tratamento com levotiroxina deve ser recomendado em todos os pacientes com níveis séricos de TSH maiores que 10mU/L e em pacientes selecionados com hipotireoidismo subclínico associado com alto risco de doença cardiovascular como disfunção diastólica documentada, hipertensão diastólica, aterosclerose, dislipidemia, *diabetes mellitus* e tabagismo com o objetivo de reduzir o risco cardiovascular e o risco associado com comorbidades (figura 1)<sup>(34)</sup>.

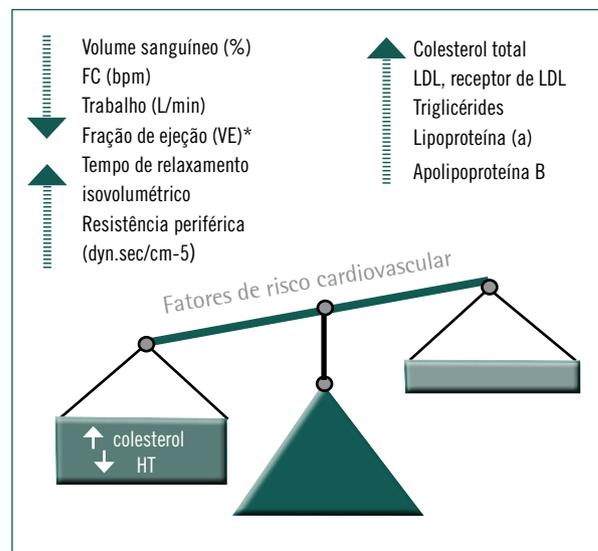


Figura 1. Fatores de risco cardiovascular.

## Referências

- Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid*. 2002;12:287-93.
- Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2438-44.
- Fazio S, Palmieri EA, Lombardi G, Biondi B. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:31-50.
- Biondi B, Klein I. Hypothyroidism as a risk factor for cardiovascular disease. *Endocrine*. 2004;24(1):1-13.
- Malik R. and Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *Q J Med*. 2002;95:559-69.
- Prieur X, Hulby T, Coste H, Schaap FG, Chapman MJ, Rodríguez JC. Thyroid Hormones Regulates the hypotriglyceridemic gene APO A5. *J Biol Chem*. 2005;280(30):27533-43.
- Hashimoto K, Cohen R, Yamada M, Markan K, Monden T, Satoh T, Mori M, Wondisford F. Cross-talk between thyroid hormone receptor and liver X receptor regulatory pathways is revealed in a thyroid hormone resistance mouse model. *J Biol Chem*. 2006;281(1):295-302.
- Hashimoto K, Matsumoto S, Yamada M, Satoh T, Mori M. Liver X receptor -  $\alpha$  gene expression is positively regulated by thyroid hormones. *Endocrinology*. 2007;148(10):4067-675.
- Drover V, Angellon L. Regulation of the human cholesterol 7  $\alpha$ -hydroxylase gene (CYP7A1) by thyroid hormone in transgenic mice. *Endocrinology*. 2004;145(2):574-81.
- Mukhopadhyay D, Plateroti M, Anant S, Nassir F, Samarut J, Davidson N. Thyroid hormone regulates hepatic triglyceride mobilization and apolipoprotein B messenger ribonucleic acid editing in a murine model of congenital hypothyroidism. *Endocrinology*. 2003;144(2):711-9.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-34.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-99.
- Surks M.I, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA*. 2004;291(2):228-38.
- Asvold BO, Bjørø T, Vatten LJ. Association of serum TSH with high body mass differs between smokers and never-smokers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):5023-7.
- Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med*. 1990;88:631-7.
- Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. *Am J Med*. 1990;88:626-30.
- Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation*. 1993;87:1435-41.
- Park KW, Dai HB, Ojamaa K, Lowenstein E, Klein I, Sellke FW. The direct vasomotor effect of thyroid hormones on rat skeletal muscle resistance arteries. *Anesth Analg*. 1997;85:734-8.
- Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid*. 1996;6:505-12.
- Klein I, Ojamaa K. Thyroid Hormone and the Cardiovascular System. *N Engl J Med*. 2001;344:501-9.
- Crowley WF Jr, Ridgway EC, Bough EW, Francis GS, Daniels GH, Kourides IA, Myers GS, Maloof F. Noninvasive evaluation of cardiac function in hypothyroidism. Response to gradual thyroxine replacement. *N Engl J Med*. 1977;296:1-6.
- Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-35.
- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S. 2002 Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart. *Ann Intern Med*. 137:904-14.
- Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E, Di Cori A, Monzani F, Antonangeli L, Palagi C, Caraccio N, Grazia Delle Donne M, Nardi C, Dardano A, Balbarini A, Mariani M, Pinchera A. 2006 Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol*. 155:3-9.
- Kahaly GJ, Dillmann WH. 2005 Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev*. 26:704-28.
- Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, Müller B. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind, placebo-controlled trial. *Atherosclerosis*. 2003;166(2):379-86.
- Kvetny J, Heldgaard PE, Bladbjerg EM, Gram J. Subclinical hypothyroidism is associated with a low-grade inflammation, increased triglyceride levels and predicts cardiovascular disease in males below 50 years. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(2):232-8.
- Tüzcu A, Bahceci M, Gokalp D, Tuzun Y, Gunes K. Subclinical hypothyroidism may be associated with elevated high-sensitive c-reactive protein (low grade inflammation) and fasting hyperinsulinemia. *Endocr J*. 2005;52(1):89-94.
- Burba I, Devanna P, Pesce M. When cells become a drug. Endothelial progenitor cells for cardiovascular therapy: aims and reality. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*. 2010;5(1):1-10.
- Shakoor SK, Aldibbiat A, Ingoe LE, Campbell SC, Sibal L, Shaw J, Home PD, Razvi S, Weaver JU. Endothelial progenitor cells in subclinical hypothyroidism: the effect of thyroid hormone replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):319-22.
- Choi SH, Lee YJ, Park YJ, Kim KW, Lee EJ, Lim S, Park do J, Kim SE, Park KS, Jang HC, Cho BY. Retinol binding protein-4 elevation is associated with serum thyroid-stimulating hormone level independently of obesity in elderly subjects with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(6):2313-8.
- Pearce EN. In people with subclinical hypothyroidism, TSH level >10 mIU/l may predict increased risk of coronary heart disease and related mortality. *Evid Based Med*. 2011;16(1):31-2.
- Marfella R, Ferraraccio F, Rizzo MR, Portoghese M, Barbieri M, Basilio C, Nersita R, Siniscalchi LI, Sasso FC, Ambrosino I, Siniscalchi M, Maresca L, Sardu C, Amato G, Paolisso G, Carella C. Innate Immune Activity in Plaque of Patients with Untreated and L-Thyroxine-Treated Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011. [Epub ahead of print].
- Duntas LH, Biondi B. New insights into subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(1):27-34.

# A iodação do sal e o perigo da insuficiente ingestão de iodo na gestação

Profa. Dra. Laura Sterian Ward

Livre-Docente da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp – Campinas – São Paulo, Brasil.

A iodação compulsória do sal de consumo alimentar já tem mais de meio século, pois as primeiras leis obrigando o acréscimo deste elemento fundamental para a prevenção do bócio endêmico por carência nutricional de iodo datam de 1955<sup>(1)</sup>, e desde 1974 é obrigatória a iodação de todo o sal destinado ao consumo humano e animal – lei nº 6.150. Adequações na legislação para atender melhor a população na prevenção dos distúrbios causados pela deficiência de iodo vêm sendo feitas desde então. Foi o que ocorreu em 1999, quando os teores de iodação do sal se adequaram às faixas de 40 a 100ppm. Em 2003, a faixa de iodação foi reajustada para 20 a 60ppm. Mais recentemente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) propôs reduzir novamente a quantidade de iodo presente no sal brasileiro. De acordo com a consulta pública nº 35 da Agência, o sal passaria a ter entre 15 e 45mg de iodo a cada quilo do produto.

O sal, como veículo de iodo, é o principal recurso utilizado no mundo para a erradicação das doenças causadas pelo déficit de iodo e consiste na melhor forma de prevenir o déficit mental, ou cretinismo, o hipotireoidismo congênito e, além de ter impacto positivo no desenvolvimento infantil, aproveitamento escolar, adolescência, puberdade e gestação<sup>(2)</sup>.

Mas a situação atual no Brasil é confusa. A última Pesquisa de Orçamentos Domiciliares do Ministério da Saúde, de 2003, apontou que o brasileiro possui, em média, um consumo domiciliar diário de sal de 9,6g. Esse valor, somado ao sal proveniente de alimentos processados e dos alimentos consumidos fora de casa, perfazem um consumo de 12g de sal ao dia, muito mais do que a Organização Mundial de Saúde e as Diretrizes Nutricionais recomendam, que não passa de 5,750g/dia para um adulto normal e cerca de 3,750g/dia para indivíduos acima de 50 anos de idade, ou seja, uma ingestão de sódio entre 1,5 e 2,3mg/dia<sup>(3)</sup>.

As principais fontes de sal na dieta norte-americana são os alimentos industrializados e processados, mas dados nacionais sugerem que nós devemos nos preocupar também com

o sal adicionado à comida em forma de tempero<sup>(4)</sup>. Uma nova Pesquisa Nacional para Avaliação do Impacto da Iodação do Sal (PNAISAL) deve ter os seus resultados divulgados em breve, mas tudo leva a crer que um grande número de brasileiros tem ingestão de iodo em excesso, proveniente do consumo abusivo de sal. Grande parte desse abuso decorre da mudança de hábitos nutricionais dos últimos anos, com menosprezo pelos alimentos naturais e indisponibilidade de espaço apropriado para alimentação no trabalho e na escola<sup>(4)</sup>. Essa mudança de hábitos expõe crianças e jovens em idade reprodutiva ao consumo de alimentos com alto teor de sal, baixos índices de oligoelementos e vitaminas associados com alta exposição a toxicantes alimentares. As consequências já vêm sendo demonstradas em várias pesquisas<sup>(4-7)</sup>.

Por outro lado, existem ainda evidências de bócio, embora em forma clínica leve e em número pequeno, entre escolares de seis a 14 anos de idade nas regiões em que o bócio



endêmico existiu no passado com formas graves, particularmente nas regiões rurais<sup>(6)</sup>. Mais ainda, nos preocupam alguns grupos populacionais de risco, em particular os vegetarianos, cuja alimentação é bastante pobre em fontes de iodo, e as gestantes<sup>(9,10)</sup>. Mulheres grávidas necessitam de mais iodo para suplementar seu próprio metabolismo e, sobretudo, para fornecer iodo para a tireoide fetal em desenvolvimento.

Os principais grupos internacionais como ICCIDD, WHO, *US National Academy of Sciences* e UNICEF recomendam a seguinte ingestão de iodo em diferentes faixas etárias e situações:

0-7 anos de idade, 90 microgramas (mcg)
7-12 anos de idade, 120mcg
Acima de 12 anos de idade, 150mcg
Mulheres grávidas ou em amamentação, 200 a 250mcg

Dados da população nipo-brasileira de Bauru, SP mostram que 25,3% das mulheres em idade reprodutiva tem iodúria abaixo de 100mcg/L<sup>(11)</sup>. Mais recentemente, o grupo da USP de Ribeirão Preto mostrou que 57% das 119 gestantes estudadas na região tinham iodúria abaixo de 150mcg/L<sup>(12)</sup>. Dados

similares vêm sendo publicados pelos Estados Unidos<sup>(13)</sup> e por outros países onde nunca suspeitaríamos que deficiência de iodo ainda pudesse existir, expondo toda uma população às suas nefastas consequências<sup>(14)</sup>. De fato, a deficiência de iodo tem profundo impacto sobre o desenvolvimento neurológico fetal. De 5 a 30% dos filhos de mães que sofreram privação de iodo desenvolvem algum tipo de deficiência mental e, em 1 a 10% dos casos, a deficiência mental é severa, de tal forma que se considera a iodação do sal a principal arma de que dispomos para a prevenção do retardo mental<sup>(15,16)</sup>.

Talvez devêssemos, antes de diminuir o teor de iodo do sal, concentrar nossos esforços em diminuir a quantidade excessiva de sal nos alimentos, o que, além de corrigir o excesso de ingestão de iodo, também seria muito interessante para a prevenção de hipertensão arterial e de doenças cardiovasculares. Também esperamos da ANVISA e de nossos órgãos governamentais outras ações focadas na suplementação de iodo para populações de risco, por exemplo, através de multivitamínicos contendo iodo para as grávidas. Neste momento, tais produtos são escassos.

Enfim, mudanças na iodação do sal devem ser muito cuidadosas e não podem expor considerável parte da população novamente a um flagelo que combatemos há mais de meio século.

## Referências

1. Corrêa Filho HR, Vieira JB, Silva YS, Coelho GE, Cavalcante F dos A, Pereira M da P. Inquérito sobre a prevalência de bócio endêmico no Brasil em escolares de 6 a 14 anos: 1994 a 1996. *Rev Panam Salud Publica*. 2002;12:317-26.
2. Knobel M, Medeiros-Neto G. Moléstias associadas à carência crônica de iodo. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004;48:53-61.
3. [www.dietaryguidelines.gov](http://www.dietaryguidelines.gov). Consultado em 26/12/2011.
4. Sarno F, Claro RM, Levy RB, Bandoni DH, Ferreira SR, Monteiro CA. Estimativa de consumo de sódio pela população brasileira, 2002-2003. *Rev Saude Publica*. 2009 Apr;43(2):219-25.
5. Duarte GC, Tomimori EK, Boriolli RA, Ferreira JE, Catarino RM, Camargo RY, Medeiros-Neto G. Echographic evaluation of the thyroid gland and urinary iodine concentration in school children from various regions of the State of São Paulo, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2004 Dec;48(6):842-8.
6. Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a petrochemical complex and a control area in São Paulo, Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2006 Aug;61(4):307-12.
7. Duarte GC, Tomimori EK, Camargo RY, Rubio IG, Wajngarten M, Rodrigues AG, Knobel M, Medeiros-Neto G. The prevalence of thyroid dysfunction in elderly cardiology patients with mild excessive iodine intake in the urban area of São Paulo. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64(2):135-42.
8. Carvalho AL, de Souza Meirelles CJ, Oliveira LA, Costa TM, Navarro AM. Excessive iodine intake in schoolchildren. *Eur J Nutr*. 2011 Aug 12. [Epub ahead of print]
9. Remer T, Neubert A, Manz F. Increased risk of iodine deficiency with vegetarian nutrition. *Br J Nutr*. 1999;81(1):45-9.
10. Roig BP, Rigual FC, Burillo JMT, Alfaro AM, Rubio GP, Dolz FM. Embarazo y déficit de yodo. Situación actual. *Endocrinología y Nutrición*
11. Sgarbi JA, Kasamatsu TS, Matsumura LK, Maciel RM. Parity is not related to autoimmune thyroid disease in a population-based study of Japanese-Brazilians. *Thyroid*. 2010 Oct;20(10):1151-6.
12. Evaluation of iodine sufficiency during pregnancy in northeast region of São Paulo. Maciel LMZ et al. USP. Ribeirão Preto, SP, Brazil. Apresentado durante o LATS Meeting. Peru. 08.2011.
13. Caldwell KL, Makhmudov A, Ely E, Jones RL, Wang RY. Iodine status of the U.S. population, National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2006 and 2007-2008. *Thyroid*. 2011 Apr;21:419-27.
14. Vanderpump MP, Lazarus JH, Smyth PP, Laurberg P, Holder RL, Boelaert K, Franklyn JA; British Thyroid Association UK Iodine Survey Group. Iodine status of UK schoolgirls: a cross-sectional survey. *Lancet*. 2011 Jun 11;377(9782):2007-12.
15. Zimmermann MB. Iodine deficiency in pregnancy and the effects of maternal iodine supplementation on the offspring: a review. *Am J Clin Nutr*. 2009 Feb;89(2):668S-72S
16. Charlton K, Skeaff S. Iodine fortification: why, when, what, how, and who? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2011 Nov;14(6):618-24.

# Hormônios da tireoide e desenvolvimento neurológico fetal

## *Thyroid hormones and fetal neurological development*

J Patel<sup>1,2</sup>, K Landers<sup>2</sup>, H Li<sup>2</sup>, R H Mortimer<sup>1,2,3</sup>, K Richard<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> School of Medicine, The University of Queensland, Herston, Australia

<sup>2</sup> Conjoint Endocrine Laboratory, Queensland Institute of Medicine Research, Bancroft Center, Royal Brisbane and Women's Hospital, Queensland, Herston, Australia

<sup>3</sup> Disciplines of Medicine, Obstetrics and Gynaecology, The University of Queensland, Herston, Australia

### **Dra. Vânia Maria Corrêa da Costa**

Professora Associada, Laboratório de Fisiologia Endócrina Doris Rosenthal  
Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho  
Universidade Federal do Rio de Janeiro

O desenvolvimento da função tireoidea fetal é dependente da embriogênese, diferenciação e maturação da glândula tireoidea. Durante todo o período gestacional há um aporte constante da tiroxina (T4) materna para o feto, detectada na circulação fetal já a partir da quarta semana pós-implantação, e essencial para uma neurogênese adequada. As concentrações de tri-iodotironina (T3) permanecem baixas durante a gestação em função da alta atividade da iodotironina desidase do tipo 3 (D3) presente na placenta e nos tecidos fetais. A oferta de T4, neste crítico período, também é altamente regulada visando a manutenção das baixas concentrações necessárias para garantir a proteção de regiões centrais do córtex cerebral em desenvolvimento. Há ainda transportadores de membrana para os hormônios tireoideos (HT) que têm papel crucial na disponibilidade desses hormônios nas regiões centrais do tecido neuronal. Nesta revisão, os autores discutem de forma sucinta o papel dos HTs no desenvolvimento neurológico, com foco nos transportadores de HTs e na ativação de seus receptores no cérebro.

Em humanos, a tireoide fetal atinge a maturidade entre 11 e 12 semanas de gestação e começa a secretar seus hormônios em torno da 16ª semana gestacional; entretanto, a presença de HTs associados aos seus receptores pode ser detectada em tecidos fetais antes deste período. Após o pleno de-

envolvimento da tireoide fetal, os níveis séricos de T4 se equivalem ao plasmático, permanecendo baixos em função da atividade D3 fetal. Em contrapartida, as concentrações de T3 variam tecidualmente; por exemplo, a concentração de T3 é baixa no fígado e no plasma e alta no cérebro e no tecido adiposo marrom. Essas diferenças podem ser atribuídas às variações na atividade da enzima iodotironina desidase do tipo 2 (D2), que converte T4 ao hormônio biologicamente ativo; T3, que sugere um importante papel deste hormônio nos processos maturacionais desse tecido, nesta fase do desenvolvimento cerebral.

Aproximadamente 80% do T3 presente no cérebro é produzido localmente pela D2, presente quase que exclusivamente nos astrócitos, enquanto os receptores para hormônios tireoideos (TRs) são amplamente expressos tanto em oligodendrócitos quanto em neurônios. A regulação da expressão de D2 durante o desenvolvimento cerebral é fundamental para garantir uma disponibilidade adequada de T3 neste período.

Durante a última década, o conceito de passagem por difusão passiva de HTs pelas membranas biológicas foi reformulado pela descoberta de proteínas transmembranares capazes de transportar os HTs. Os HTs são derivados de aminoácidos e diversos transportadores de aminoácidos são capazes de transportá-los, incluindo os transportadores

de ânions orgânicos dos tipos 2 e 3 (OATP 2 e OATP 3), transportadores de aminoácidos do tipo L (LAT 1 e LAT2) e transportadores de monocarboxilatos dos tipos 8 e 10 (MCT8 e MCT10).

O T4 é transportado para o cérebro e penetra nos astrócitos provavelmente através de um transportador OATP 1, o OATP1 c1. Dentro do astrócito é desiodado pela D2 presente neste tipo celular, havendo geração local de T3, que sai do astrócito provavelmente via um transportador MCT8. Nos neurônios, o T3 é transportado através do MCT8, conforme ilustra a figura 1.

Existem dois genes que codificam os TRs, (THRA e THRB), os quais codificam quatro isoformas de receptores (TRa1, TRb1, TRb2 e TRb3), capazes de se ligarem ao T3 e ao DNA desencadeando as ações intracelulares dos hormônios tireoideos. Há ainda outras isoformas oriundas de processamentos alternativos desses genes que geram isoformas incapazes de ligarem-se ou ao T3 ou ao DNA. Os TRs medeiam suas ações formando homodímeros ou heterodímeros com os receptores para ácido retinoico

(RXR) e posteriormente ligando-se às sequências específicas do DNA, conhecidas como elementos responsivos aos hormônios tireoideos (TREs).

No cérebro adulto de ratos, mais de 70-80% dos TRs expressos são da isoforma TRa1 e postula-se que esta isoforma desempenhe um papel fundamental durante o desenvolvimento fetal tanto em ratos quanto em humanos. Em contrapartida, as isoformas TRb são expressas mais no período pós-natal e em populações neuronais específicas como as células piramidais e granulares do hipocampo, neurônios hipotalâmicos do núcleo paraventricular e nas células cerebelares de Purkinje.

Os autores concluem que o conhecimento sobre as principais relações entre os efeitos dos hormônios tireoideos sobre o desenvolvimento cerebral aumentou significativamente na última década; entretanto, ainda há alguns aspectos no tocante ao papel tanto dos TRs como dos transportadores para os hormônios tireoideos que ainda precisam ser melhor elucidados durante o período de desenvolvimento cerebral tanto de ratos como de seres humanos.

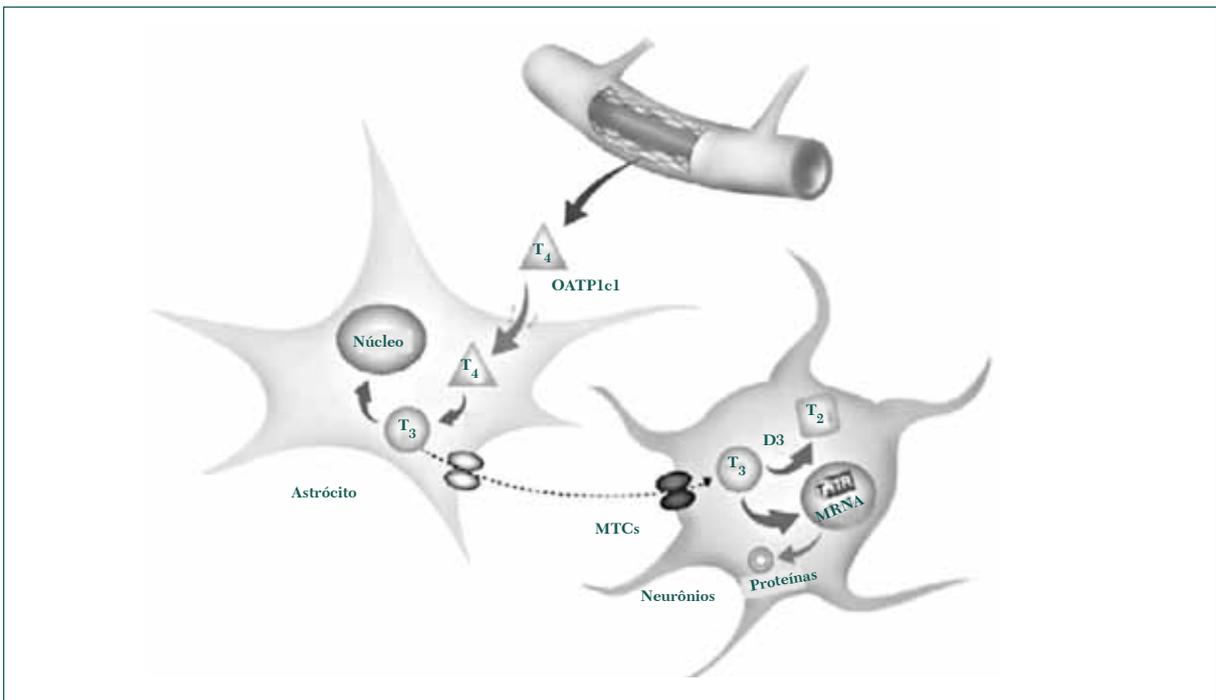


Figura 1. O T4 sai do vaso sanguíneo através da parede da célula endotelial, entra no astrócito pelo transportador de membrana OATP1c1, é desiodado a T3 pela iodotironina desiodase do tipo 2 e exerce seus efeitos ligando-se aos seus receptores (TRs). O T3 sai do astrócito por um transportador de membrana ainda não bem caracterizado e no parênquima cerebral T3 é captado pelos neurônios e oligodendrócitos através do transportador MCT8. Dentro da célula, T3 pode ser translocado para o núcleo e exercer seus efeitos ligando-se aos TRs ou ser metabolizado pela iodotironina desiodase do tipo 3 a T2, biologicamente inativa. T4: tiroxina, T3: tri-iodotironina, T2: di-iodotironina, OATP1c1: transportador de ânions orgânicos do tipo 1c1, MCT8: transportador de monocarboxilatos do tipo 8 (adaptado de Patel *et al.*, 2011).

# Destinos da bela Toscana

Preferência dos românticos, dos amantes do vinho e da arte, a Toscana, na região centro-oeste da Itália, reserva os mais variados roteiros. São muitas fotos e filmes que permeiam o imaginário de belas paisagens. Prepare para aguçar, além da visão, o olfato, os olhos e o paladar. A deslumbrante Toscana é um banquete para os sentidos. São tantas as atrações que fica difícil escolher os destinos. A região admite roteiros que se adaptam ao tempo e disponibilidade de cada viajante. As viagens costumam ter início em Roma ou Milão, já que são essas as primeiras paradas dos vôos brasileiros no país. Mas nessa edição vamos começar por Pisa, a cidade da torre mais famosa da Itália, seguir por Lucca, San Gimignano e Florença, e por pequenos lugares encantadores que podem ser apreciados pelo caminho.

## A Torre de Pisa

Na Piazza Duomo ou Campo dei Miracoli está o conjunto arquitetônico que colocou Pisa na lista de patrimônios da Unesco, com prédios construídos entre os séculos XI e XIV. Uma cidade medieval, embalada pelo Rio Arno e com a torre mais famosa do mundo: esta é Pisa. Por causa do subsolo arenoso, a torre começou a inclinar antes mesmo do final da obra. Ainda assim, a construção continuou até o término, em 1350. Em 1990, a inclinação atingiu cinco centímetros e o local teve de ser interditado. A reabertura só ocorreu após obras de correção, 11 anos depois. No imponente Campo dei Miracoli, a torre é apenas parte das atrações. A catedral e o batistério dividem a atenção



Campo dei Miracoli - Pisa

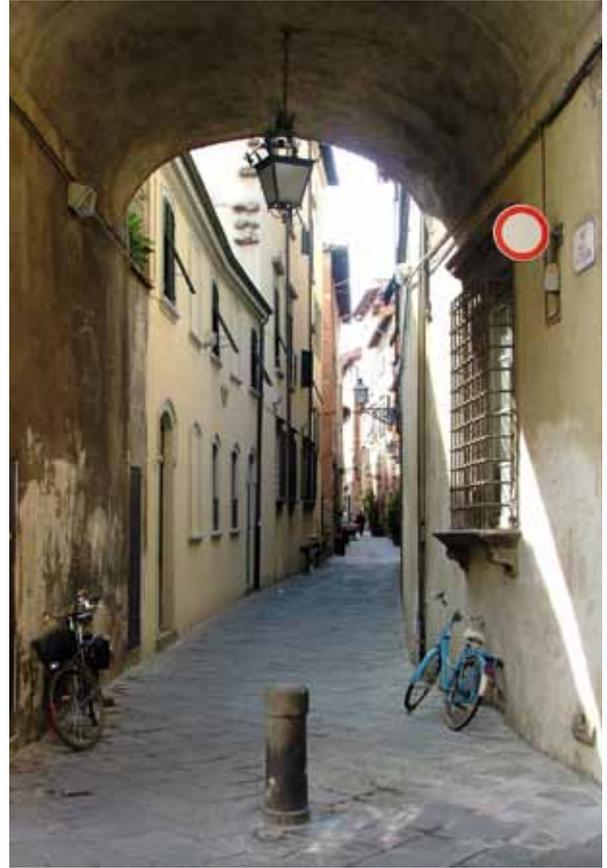
dos visitantes pela impressionante arquitetura. Os desenhos coloridos da fachada da catedral do século XII encantam os que passeiam na cidade. E no interior do batistério destaca-se o púlpito de mármore de 1260, esculpido por Nicola Pisano. Além da famosa torre, Pisa também atrai pela vida noturna mais agitada entre as cidades da Toscana, graças aos alunos da Università di Pisa. A universidade foi inaugurada em 1343 e rapidamente virou um centro científico prestigiado – Galileu Galilei (1564-1642), que nasceu em Pisa e está na lista de ex-alunos. Por isso, há séculos o entardecer em Pisa é sinônimo de animação.

Inicie o roteiro boêmio nos arredores da animada Piazza Garibaldi. A rua do *campus* chamada Lungarno Antonio Pacinotti, à margem do Rio Arno, é o centro do encontro. No número 27 está o Caffé dell’Ussero, em funcionamento desde 1794.

O ambiente é simples, mas elegante. O Palazzo Agostini foi inaugurado no século XV, época em que Pisa era uma potência marítima. Hoje, a parte inferior funciona como café. Na mesma rua há *pubs*, clubes de *jazz* e baladas. Por isso, a dica é não pegar o trem para explorar a bela Toscana sem antes de passar uma noite em Pisa.

## Lucca, entre charme e vielas

Rodeada por uma muralha de 10 metros de altura, a cidade de Lucca é um roteiro surpreendente na bela Toscana. Até o século XIX, os suntuosos muros tinham função militar, construídos para proteger seu povo de ataques inimigos, e posteriormente expandidos para resguardar o local da dominação de Pisa, rivalidade nascida no ano 1004. Hoje, o grande muro nada mais é do que um encantador passeio repleto de árvores e vistas da cidade que apaixonam os visi-



Lucca

tantes. Localizado no centro histórico, a dica é caminhar sem pressa, e até mesmo sem direção, para contemplar os palácios e as construções monumentais que aparecem pelo caminho. Muitas das vielas estreitas cheias de cores e janelas só permitem a passagem de pedestres, que desfrutam do aconchego da liberdade. As histórias, as lendas e o clima também podem ser apreciados de bicicleta, já que, diferente de muitas cidades da Toscana que ficam no topo das colinas, Lucca é plana. É possível encontrar postos de aluguel nos principais pontos turísticos. À noite, a cidade é presenteadada com pequenos restaurantes que servem uma boa comida acompanhada de vinho da região servidos à luz de velas, conquistando a preferência dos casais.

A parte interna da cidade guarda inúmeros edifícios antigos, igrejas e catedrais; quase 100 igrejas contemplam os arredores. Entre os pontos altos, dos quais se pode ter uma perspectiva da geografia local, está a Catedral de S. Michele, de estilo Românico e Pisano, rodeada por edifícios medievais e localizada na Piazza San Michele. Ainda nessa praça está a casa onde nasceu Puccini, autor de óperas imortais como *Tosca* e *Madame Butterfly*, hoje um museu. Todos os anos, no outono, o Teatro del Giglio exhibe ao menos uma obra do músico italiano.



Ponte della Maddelena



Outra vista disputada é a da Torre dei Guinigi, que pertenceu à família que governou Lucca por muitos anos. Mais rápido do que o imaginado, é possível alcançar os 230 degraus da torre de 41 metros de altura e subir ao topo onde crescem charmosas oliveiras centenárias. Dela, é possível observar a Piazza del Mercato, curioso anfiteatro romano, localizado no meio da cidade, que teve o desenho oval preservado e divide a atenção dos visitantes com a Catedral San Martino. A fachada de mármore de San Martino foi construída em três fileiras e cada uma das colunas de sustentação é diferente das outras, apresentando cenas de caça.

Para entreter, após um dia de visitas aos pontos turísticos, a dica é caminhar até a via Fillungo, a principal avenida de compras. O mais interessante é o estilo italiano/luchese da avenida comercial, com lojas inseridas dentro dos arcos medievais. Lá também está localizado o Caffè Di Simmo, o mais antigo da cidade e preferido do compositor Puccini, um dos filhos mais queridos de Lucca. Vale a parada para um verdadeiro expresso italiano ou mesmo um *gelato*.

## O melhor sorvete do mundo

Entrar na pequena cidade de San Gimignano é poder apreciar a simplicidade da vida. Famosa por seu estilo medieval e por produzir o melhor sorvete do mundo, a cidade, que era rota dos peregrinos que seguiam para Roma, agora é cenário de deleite para os viajantes apaixonados. O admirável estilo simples e romântico de vida dos sete mil habitantes da cidadezinha, construída em um topo de 334 metros, pode ser exemplificado pelo trabalho do italiano Sergio Dondoli, proprietário da renomada Gelateria di Piazza. Apesar do sucesso do sorvete, a produção da iguaria não atravessa os muros da medieval San Gimignano. Apenas sua fama, as dicas e as receitas do *chef* ganharam o mundo. Quem quiser provar essa delícia terá que passar pela bela Toscana, sentar na praça central da cidade e apreciar os sabores do dia produzidos pela sorveteria bicampeã na copa do mundo de sorvetes. Na colorida vitrine, nenhum sabor dura 24 horas. Todos os dias, Sergio Dondoli produz e vende 400kg de sorvete. Os sorvetes fabricados artesanalmente com produtos locais trazem gostos exóticos como de framboesa com lavanda, creme de balsâmico, amora com alecrim, gorgonzola com nozes e açafrão; além disso, são servidos pelo próprio proprietário no balcão da *gelateria*, assim tudo fica ainda mais especial e aconchegante.

A paisagem é composta por torres que apontam imponentes para o céu, prédios erguidos durante os séculos II e III, na época dos etruscos, podem ser avistados a distância. Do patrimônio de 72 torres, 14 ainda estão preservadas para o encanto dos visitantes. Eram construídas por líderes rivais, como símbolos de *status*: quanto mais alta a torre, mais poderosa era a família. A maior delas, a Grossa, soma



54 metros e atualmente faz parte das instalações do Museo Civico. O pátio do Palazzo del Papolo abriga o acervo do museu e muitas obras de artistas da região, como Taddeo di Bartolo (1362-1422). Os afrescos antigos também enchem os olhos de quem vai à Collegiata, uma bela igreja do século XI. A obra intitulada *A Criação* (1367), assinada por di Fredi, compensa o passeio para os apreciadores da arte. O artesanato chama a atenção nas vitrines da Via San Giovanni. A cerâmica, usualmente pintada com cores vibrantes, é muito popular e pode ser encontrada por comércios localizados nas vielas do centro. Os embutidos se destacam na culinária; os salames ficam pendurados no teto dos restaurantes, como em épocas passadas; e, na dúvida, é só pedir uma prova.

Um dia pode ser suficiente para conhecer toda San Gimignano. Mas para isso será preciso resistir a um passeio tranquilo no ritmo da cidade; a longas horas apreciando a Piazza della Cisterna, no centro antigo; a caminhadas contemplativas nas escadarias em torno do poço, no meio da praça; e a um belo jantar no cair da noite para tomar um bom vinho da região, sem se preocupar com o relógio. No final do dia, a maior parte dos turistas vai embora e tudo parece mais calmo. Aqueles que se renderem às cores do recanto fortificado de San Gimignano e passarem a noite na cidade terão uma lembrança inesquecível do entardecer na Toscana.

## Florença, o berço da Renascença

O Rio Arno, cortado por pontes e cercado por charmosas ruelas, e as montanhas verdes constroem uma vista de incomparável beleza. A herança do despertar artístico e cultural do século XV é pulsante em Florença. Por ter abrigado um número incontável de gênios da arte, a cidade tem atrações de sobra. Igrejas, galerias e praças repletas de



Ponte Vecchio

obras abrigam o legado renascentista europeu. Ícones da literatura, como Dante e Maquiavel, marcaram presença com relíquias de escultores, arquitetos e pintores como Botticelli, Michelangelo, Leonardo da Vinci e Donatello. Desfrutar de telas, esculturas e afrescos, apreciar a paisagem e o clima da cidade berço da Toscana é um convite irresistível. Mas Florença guarda muitos tesouros, será preciso escolher um roteiro.

O centro da cidade abriga importantes pontos turísticos, é possível visitá-los fazendo uma agradável caminhada. Comece pela imensa catedral gótica Santa Maria del Fiore, que teve a cúpula concluída em 1436 por Brunelleschi. A catedral domina a paisagem da cidade. À direita, fica a torre do campanário, revestida de mármore branco, verde e vermelho, planejada por Giotto em 1334. No Museo dell'Opera del Duomo estão obras como Pietá, esculpida por Michelangelo.

Em menos de 10 minutos de caminhada, está a Piazza della Signoria, antigo centro político de Florença, onde o Davi original, de Michelangelo, ficou exposto até 1873, e esculturas continuam exibidas representando momentos importantes da História. Ao lado está o Palazzo Vecchio, prefeitura da cidade, cuja construção começou em 1299, atualmente decorado com trabalhos de Leonardo da Vinci e de Michelangelo. Na mesma praça, está a Loggia della Signoria, com estátuas como o Perseu, de Cellini. A leste da

Piazza della Signoria, a igreja Santa Croce exhibe afrescos de Giotto e túmulos de celebridades como Maquiavel e Galileu Galilei. Vale continuar o trajeto para conhecer a Piazza della Repubblica, local do antigo fórum romano, e relaxar em um de seus inúmeros cafés. Para depois ir até a Ponte Vecchio, cartão-postal da cidade, construída em 1345. Se ainda for dia, a dica é subir a Piazzale Michelangelo. De lá, é possível desfrutar de uma vista panorâmica. Outra vista de encher os olhos é do topo da catedral de Santa Maria del Fiore. A imponente catedral de mármore tem a cúpula alaranjada, batistério com portões de bronze e campanário projetado por Giotto, em 1334.

A Galleria dell'Accademia espera para mostrar famosas esculturas de Michelangelo, como a estátua original de Davi. A alguns passos dali está o Bargello, que exhibe uma extensa coleção de esculturas renascentistas. Construído em 1255, transformou-se em museu em 1865 e tem salas dedicadas ao trabalho de Michelangelo, Donatello e Cellini entre outros. O Palazzo Pitti, por sua vez, reúne vários museus, entre eles a Galleria Palatina, com obras de Tiziano, Rubens e Rafael. Florença é rodeada de atrações, o que não permite muito descanso para os que se animam com longas caminhadas regadas de pura arte. A viagem pela Toscana não acaba por aqui, são inúmeros os destinos a serem descobertos na região. Valeria ainda desbravar Arezzo, Volterra, Montalcino, Montepulciano, Pistoia, Livorno.

# Euthyrox®

## levotiroxina sódica



**Contraindicação:** em casos de infarto recente do miocárdio.  
**Interação medicamentosa:** os hormônios tireoidianos podem potencializar os efeitos de anticoagulantes.

EUTHYROX® 25mcg, 50mcg, 75mcg, 88mcg, 100mcg, 112mcg, 125mcg, 137mcg, 150mcg, 175mcg, 200mcg. Embalagens contendo 50 comprimidos. USO ORAL – ADULTO E PEDIÁTRICO Indicações: como terapia de reposição ou suplementação hormonal em pacientes com hipotireoidismo de qualquer etiologia (exceto no hipotireoidismo transitório, durante a fase de recuperação de tireoidite subaguda). Supressão do TSH hipofisiário no tratamento ou prevenção dos vários tipos de bócio eutireoidianos. Como agente diagnóstico dos testes de supressão. Contraindicações: hipersensibilidade aos componentes da fórmula, infarto do miocárdio recente, tireotoxicose não tratada, insuficiência suprarrenal descompensada e hipertireoidismo não tratado. Cuidados e advertências: os hormônios tireoidianos devem ser usados com cuidado em pacientes com distúrbios cardiovasculares. Cuidados especiais para pacientes idosos com bócio com função tireoideana normal, que já sofreram infarto do miocárdio ou que apresentam angina pectoris, falha cardíaca ou arritmia com taquicardia. Pacientes com insuficiência adrenal sem o adequado amparo de corticosteroides, porém em terapia de reposição da tireoide, podem desencadear crise adrenal aguda. A levotiroxina deve ser introduzida gradualmente em pacientes idosos e naqueles com hipotireoidismo de longa data a fim de evitar qualquer aumento repentino das necessidades metabólicas. Hormônios da tireoide não devem ser usados para a redução de peso. São necessários cuidados adicionais quando a levotiroxina é administrada a pacientes com diabetes mellitus ou com diabetes insipidus. A posologia da levotiroxina deve ser adaptada de acordo com os testes da função tireoideana (TSH +/- L-T4). A monitoração dos pacientes deve ser realizada de acordo com sintomas pré-clínicos, assim como com os testes da função da tireoide. Na gravidez os níveis de TSH e os de hormônio tireoideano devem ser monitorados periodicamente e, se necessário, o tratamento deve ser ajustado. A amamentação pode continuar durante o tratamento com levotiroxina. Recomenda-se a administração de levotiroxina sódica com estômago vazio (1 hora antes ou 2 horas após o café da manhã ou ingestão de alimento). Reações adversas mais frequentes: em geral estão associadas a uma dosagem excessiva e correspondem aos sintomas do hipertireoidismo, podendo ocorrer: taquicardia, palpitações, arritmias cardíacas, dor de angina, dor de cabeça, nervosismo, excitabilidade, insônia, tremores, fraqueza muscular, câibras, intolerância ao calor, sudorese, fogaços, febre, perda de peso, irregularidades menstruais, diarreia e vômito. Tais efeitos geralmente desaparecem com a redução da dosagem ou suspensão temporária do tratamento. Interações medicamentosas: Anticoagulantes orais, resinas de troca-iônica (colestiramina ou sulfato cálcico de poliestireno e sais de sódio), medicamentos para o trato gastrointestinal (sucralfato, antiácidos e carbonato de cálcio), medicamentos indutores enzimáticos (rifampicina, carbamazepina ou fenitoína, barbitúricos), inibidores da protease, sais de ferro, estrógenos (contraceptivos orais). Posologia: as doses variam de acordo com o grau de hipotireoidismo, a idade do paciente e a tolerabilidade individual. A fim de se adaptar a posologia, é recomendável antes de iniciar o tratamento dosar (T3), (T4) e TSH. Adultos: no tratamento do hipotireoidismo a levotiroxina sódica deve ser administrada em doses baixas (50 mcg/dia) que serão aumentadas de acordo com as condições cardiovasculares do paciente. Dose inicial: 50 mcg/dia, aumentando-se 25 mcg a cada 2 ou 3 semanas até que o efeito desejado seja alcançado. Em pacientes com hipotireoidismo de longa data, particularmente com suspeita de alterações cardiovasculares, a dose inicial deverá ser mais baixa (25 mcg/dia). Manutenção: recomenda-se 75 a 125 mcg diários sendo que alguns pacientes, com má absorção, podem necessitar de até 200 mcg/dia. Crianças: no recém-nascido, a posologia inicial deverá ser de 5 a 6 mcg/kg/dia. Na criança, a posologia deve ser estabelecida em função dos resultados das dosagens hormonais e em geral é de 3 mcg/kg/dia. Idosos: a terapia com levotiroxina deve ser iniciada com doses baixas, como 25-50 mcg/dia. Registros MS 1.0089.0359 (137 mcg), 1.0089.0202 (25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 150, 175 e 200mcg).

Material destinado exclusivamente à classe médica.

10060546

Maió/2012

**A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.**

**SAC** 0800 727-7293  
[www.merck.com.br](http://www.merck.com.br)

**Merck Serono**

Merck Serono é uma  
divisão da Merck

**MERCK**

# Euthyrox<sup>®</sup>

levotiroxina sódica



Uso oral - adulto e pediátrico

CONTÉM **50** comprimidos

**11 CONCENTRAÇÕES  
SEM AÇÚCAR  
SEM CORANTE  
24 MESES DE VALIDADE  
BLÍSTER ALU-ALU**