

Tireoide *em foco*

Publicação Oficial do Departamento de Tireoide da SBEM

VOLUME 1 Nº3 - 2012



O especialista responde

Relação tireoide-lípides



Lazer

Província de Quebec: o lado francês do Canadá



Em debate

Desreguladores tireoidianos: como agem e como reagimos

Realização:

JALRA®**JALRA MET™**

vildagliptina vildagliptina + cloridrato de metformina

Inovação no controle fisiológico da DM2, agora da Merck

Jalra® melhora a resposta da célula β às variações da glicemia.¹



Jalra® também age na célula α , promovendo uma resposta mais adequada às mudanças glicêmicas.¹

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 > a 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.

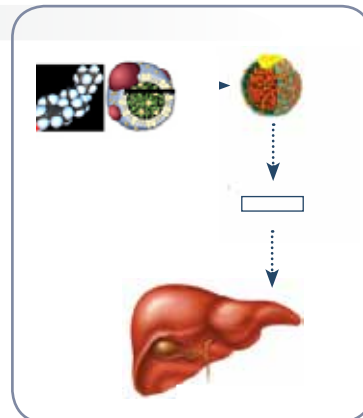
Maio 2012

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Merck SeronoMerck Serono é uma
divisão da Merck**MERCK**

04

O especialista responde
Relação tireoide-lípides

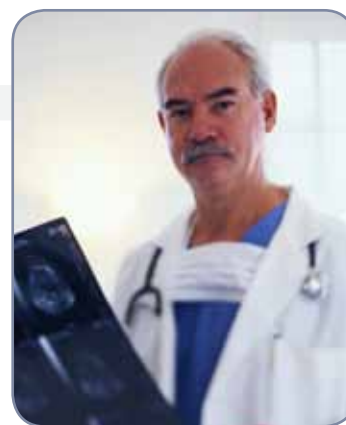


Lazer
Província de Quebec:
o lado francês do Canadá

09

11

Em debate
Desreguladores tireoidianos:
como agem e como reagimos



Diretoria

Apoio:



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

Relação tireoide-lípides

Prof. Dra. Joyce do Rosário da Silva

Mestre em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas.
 Doutor em Clínica Médica pela Universidade Estadual de Campinas.
 Professora Adjunta do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Carlos.

Há muito se sabe que pacientes com hipotireoidismo podem desenvolver dislipidemia. Os hormônios tireoidianos são um importante regulador fisiológico do metabolismo do colesterol. A homeostase do colesterol ocorre por meio de 3 vias primárias: (a) mantém o suprimento de colesterol para nova síntese e é regulada pela 3-hidroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase HMG-CoA-R; (b) captação celular do colesterol plasmático via receptor de lipoproteína de baixa densidade (LDL-R); e (c) eliminação do colesterol pela síntese de ácidos biliares, catabolizado pela 7 α -hydroxylase (CYP7A1). O hormônio tireoidiano regula cada uma dessas vias em nível transcricional (Figura1)^(1,2,3).

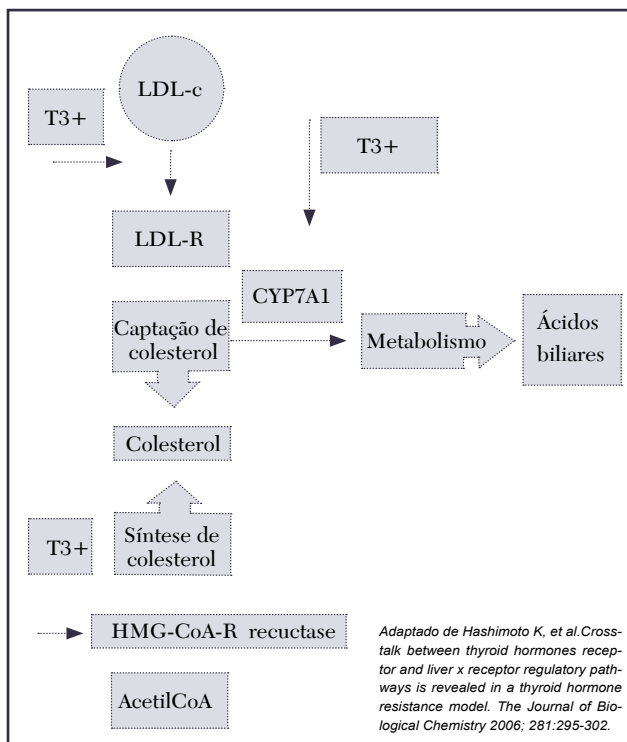


Figura 1. Efeitos dos hormônios tireoidianos no metabolismo do colesterol. Regulação positiva de ao menos 3 vias distintas: síntese, captação e eliminação do colesterol (em ácidos biliares).

O T3 e o T4 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 apoA-I, apoA-IV, apoB, demonstrando, então, que a modulação dos hormônios tireoidianos é um importante processo metabólico em relação ao processamento dos lípides hepáticos⁽⁴⁾.

Os hormônios tireoidianos (HT) são essenciais ao desenvolvimento, crescimento e metabolismo. Durante a ontogenia existe um período crítico quando os hormônios tireoidianos são requeridos normalmente, e após aquele período a reposição com HT não pode corrigir as alterações na expressão genética causadas pela ausência dos HT como ocorre no hipotireoidismo congênito.

Sabe-se desde longa data da influência dos hormônios tireoidianos (HT) no metabolismo dos lípides. Na década de 30, FRIEDLAND demonstrou que preparados tireoideos poderiam prevenir a hipercolesterolemia em modelos animais⁽⁵⁾. Existem interações já há muito descritas entre a tireoide e os lípides. O hipotireoidismo provoca elevação do colesterol total (CT) e da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) através de diversas alterações na síntese, metabolismo e mobilidade dos lipídios.

Os HT aumentam a expressão hepática da enzima hidroximetilglutaril coenzima A redutase (HMGCoA)⁽⁶⁾ que resulta no aumento da síntese de colesterol total. Portanto, no hipotireoidismo primário a síntese de colesterol está reduzida. Todavia, os HT também aumentam a expressão na superfície celular dos receptores para as LDL-c em fibroblastos, fígado e demais tecidos^(7,8). A regulação do LDL-c se dá quando ocorre elevação intracelular de colesterol, os receptores de LDL-c, através de *feedback* negativo, sofrem redução, esse efeito pode ser regulado pela proteína reguladora ligadora de elemento esterol 2 (SREBP-2). O gene SREBP-2 é regulado diretamente pelo T3. A diminuição dos receptores de

LDL-c leva a um menor *clearance* de LDL-c no sangue. O hipotireoidismo também aumenta a absorção intestinal de colesterol através de ações dos HT na proteína-semelhante a Niemann – Pick C1 no intestino⁽⁹⁾.

A proteína de transferência de estercolesteril (CETP) transfere lipoproteína de alta densidade (HDL-c) para LDL-c e VLDL. A concentração de CETP está reduzida no hipotireoidismo e aumentada no hipertireoidismo o que leva a alterações na HDL-c (figura 2). Os HT atuam na regulação da lipase hepática (LH) e subsequentemente altera as frações de HDL-c, também estimulam o efluxo de colesterol dos macrófagos para a HDL-c via o transportador ABCA1^(10,11,12). A lipoproteína lipase (reduz o triglicérides por hidrólise das lipoproteínas ricas em triglicérides) tem sua atividade aumentada pelos HT^(11,12).

A habilidade dos HT de reduzir os lípidos, o LDL-c, se deve a sua capacidade de aumentar os receptores de LDL e a atividade de enzimas redutoras de lípidos no fígado. Os HT aumentam o número de receptores de LDL sem modificar a transcrição, o que fala a favor de uma regulação pós-transcricional dessas proteínas⁽⁶⁾. Os genes das enzimas CYP7A1, enzima Malica e ácidos graxos sintase são diretamente reguladas pelos HT^(9,10). Existem evidências que sugerem que o hipotireoidismo congênito pode causar alterações irreversíveis no metabolismo

tecidual periférico⁽⁷⁾. O hipotireoidismo neonatal influencia a programação de expressão gênica no fígado de ratos adultos e está associado com a redução do nível intra-hepático de lípidos. Os níveis de triglicerídeos, ésteres de colesterol, ácidos graxos e fosfolípidos estavam significativamente reduzidos ($p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,001$; $p < 0,05$, respectivamente). Particularmente, o RNA-m de PPAR-s - regulador mestre da β -oxidação, estava *up regulated* no grupo de ratos com hipotireoidismo congênito. O mesmo ocorreu com o RNAm da enzima carnitina palmitoil transferase-1 (CPT1), gene alvo do PPAR-s que codifica uma proteína importante para transferência de gordura para os acilCoAs dentro da mitocôndria para a β -oxidação e enzima málica (ME) que é regulada pelos HT e converte malato em piruvato para gerar NADPH destinado à lipogênese e outros processos biosintéticos (figura 3). Esse estudo determinou que as condições que inibem o crescimento durante o período fetal e neonatal, causadas pelo hipotireoidismo congênito, podem influenciar o metabolismo dos lípidos na idade adulta^(12,13).

Um estudo recente demonstrou que o hipotireoidismo pode alterar a composição lipídica dos polimorfonucleares (PMN). A composição lipídica é muito importante nos fagócitos por ter função protetora dessas células. Já foi demonstrado que alterações da membrana lipídica de macrófagos

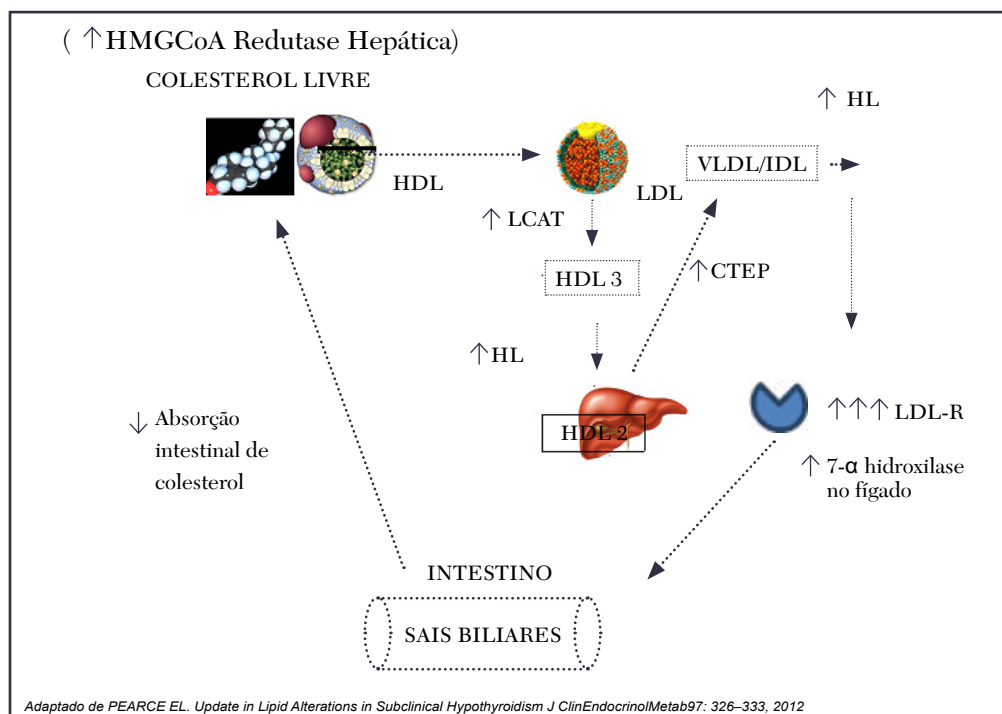


Figura 2. Efeitos dos hormônios tireoidianos no metabolismo do colesterol. Os HT aumentam a expressão do receptor LDL, aumenta a concentração de CETP e a concentração de lipase hepática (LH). Os HT também aumentam a síntese hepática de colesterol pela indução da hidroximetilglutaril coenzima A redutase (HMGCoA) e pela diminuição da absorção intestinal de colesterol.

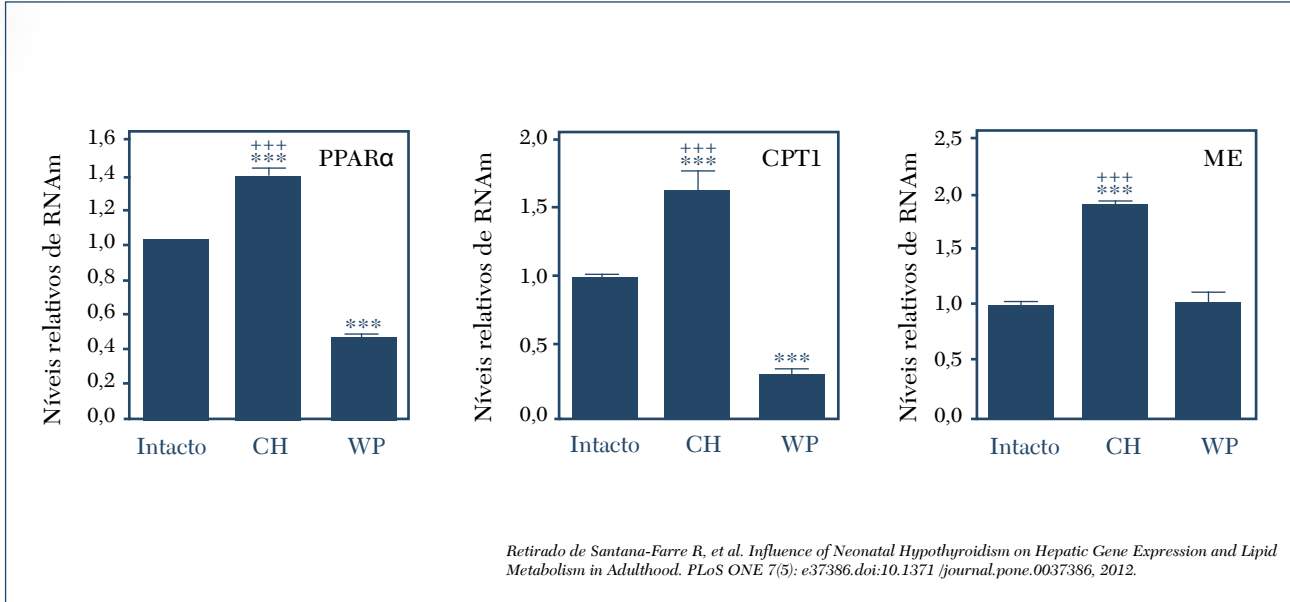


Figura 3. Efeitos do hipotireoidismo neonatal na expressão de RNAm de genes relacionados com o metabolismo lipídico de um adulto. O nível hepático de PPAR- α (A) CPT1 (B) e ME (C). As barras horizontais representam um desvio padrão de ± 5 animais * p 0,05; *** p 0,001 para comparação com o grupo INTACTO. +++ p 0,01 para comparação com o grupo WP.

altera o *clearance* de células apoptóticas pela regulação de suas taxas fagocíticas através da sinalização do fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) ^(12,14).

O hipotireoidismo causa alterações importantes na composição lipídica de células PMN (figura 4). A ativação dos PMN depende da entrada de Ca^{++} dentro da célula, a deficiência de colesterol celular causada pelo hipotireoidismo poderia

limitar a resposta inflamatória e regular a atividade celular imune. As alterações lipídicas observadas nesse estudo demonstraram os efeitos não genômicos dos HT nas células PMN e que a alteração da composição lipídica da membrana celular dessas células modifica a sua função como: a eficiência da adesão, velocidade de rolamento e ativação do endotélio ⁽¹⁵⁾.

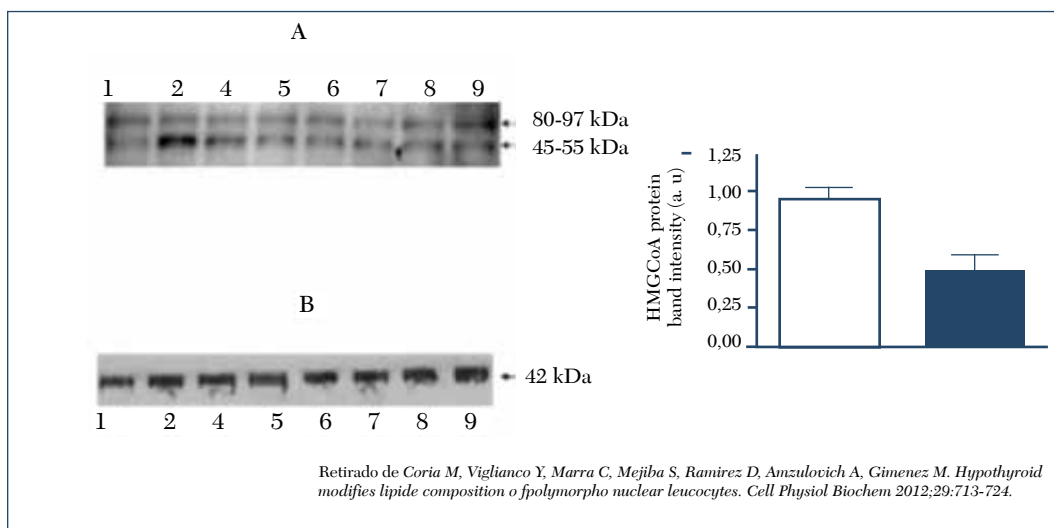


Figura 4. Hipotireoidismo modifica o nível da proteína HMCCoA-R nos leucócitos PMN. A: Western Blotting de HMGCoA-R e Actina de leucócitos PMN de ratos eutireoideos (ET) e hipotireoideos (HT). A maior banda HMGCoA de 80-97 kDa. A banda mais baixa representa os produtos proteolíticos resultado de processamento das amostras. Barras representam média = desvio padrão (n=4). * indica diferença significante (p=0,0078) usando teste t não pareado.



Hipotireoidismo subclínico e as dislipidemias

Estudos observacionais demonstraram inconsistências relacionadas às alterações dos lípides séricos em pacientes com hipotireoidismo subclínico (HS). Os dados do *National Health and Nutrition Examination III* revelaram que após ajuste para idade, etnia, sexo e uso de hipolipemiantes orais o hipotireoidismo subclínico não estava relacionado com alterações do colesterol total, LDL-c, triglicérides ou HDL-c⁽¹⁶⁾. Todavia, numa população de 2799 pacientes idosos o TSH acima de 5,5 mUI/L estava associado com uma elevação de 9 mg/dl no colesterol total⁽¹⁷⁾ e no Colorado entre 25.862 participantes de uma feira de saúde, o colesterol total, triglicérides e LDL-c estavam significativamente mais elevados em pacientes com TSH elevado do que aqueles em eutireoidismo⁽¹⁸⁾. As concentrações de apolipoproteína B (ApoB), lipoproteína constituinte do LDL-c e VLDL está significativamente elevada no hipotireoidismo subclínico que reduz após o tratamento com levotiroxina. Contudo, não há alterações significantes nos níveis de lipoproteína a - Lp(a) e os de HDL sugerem aumento do HDL₂-c (e da apolipoproteína AI- ApoAI) a qual possui propriedades mais protetoras contra eventos cardiovasculares⁽¹⁹⁾ (tabela 1).

Tabela 1. Efeitos do hipotireoidismo clínico (primário) do subclínico nos lípides.

	Hipotireoidismo primário	Hipotireoidismo subclínico
Colesterol Total	↑ 30%	Desconhecido: normal a ↑
LDL-c	↑ 30%	Desconhecido: normal a ↑
HDL-c	Normal ou levemente ↑	Sem alteração
Triglicérides	Normal a ↑	Desconhecido: normal a ↑
Lp (a)	↑	Sem alteração
Apo B	↑	↑
Apo A-I	↑	Sem alteração
LDL-c oxidado	↑	↑

Adaptado de PEARCE EL. Update in Lipid Alterations in Subclinical Hypothyroidism *J Clin Endocrinol Metab* 97: 326–333, 2012.

Referências

1. 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. *The Journal of Biological Chemistry* 2006;281(1):295-302.
2. Hashimoto K., Matsumoto S., Yamada M., Satoh T., Mori M. Liver X receptor – α gene expression is positively regulated by thyroid hormones. *Endocrinology* 2007;148(10):4067-4675.
3. Drover V. and Angellon L. Regulation of the human cholesterol 7

As razões possíveis para os resultados distintos entre os estudos observacionais sobre o nível de lípides nos pacientes com hipotireoidismo subclínico são: as diferenças de idade, etnia, gênero e grau de duração do hipotireoidismo que não foram ajustados. Outros fatores importantes que não foram ajustados são tabagismo e resistência insulínica⁽¹²⁾.

Tratamento com levotiroxina no hipotireoidismo subclínico–efeito nos lípides

O uso de levotiroxina (LT4) nos pacientes com hipotireoidismo subclínico para reduzir os níveis de lípides é controverso. Alguns estudos demonstraram redução dos lípides após o tratamento com LT4^(20,21), enquanto outros não observaram diferenças significantes entre os grupos que usaram e não usaram LT4^(22,23).

Risco cardiovascular

Os estudos são controversos, todavia uma meta-análise recente demonstrou um leve aumento do risco cardiovascular nos pacientes com HS, especialmente nos mais jovens⁽²⁴⁾.

Uso de tireomiméticos no tratamento das dislipidemias

A isoforma β do receptor de hormônio tireoideano é a responsável pela regulação dos níveis de colesterol. Vários análogos estão sendo desenvolvidos e podem, no futuro, ser usados como opção terapêutica para o tratamento das dislipidemias, sem os efeitos sistêmicos deletérios dos hormônios tireoideanos⁽²⁵⁾.

Conclusão

A relação entre os hormônios tireoideanos e lípides é muito bem conhecida e são muito evidentes no hipotireoidismo clínico. Existem evidências que algumas dessas alterações dos lípides séricos também ocorrem no hipotireoidismo subclínico. Todavia, o tratamento com levotiroxina desses pacientes com o intuito de reduzir os lípides séricos e prevenir risco cardiovascular, ainda é inconsistente e há necessidade de estudos mais detalhados nesse aspecto. Nova modalidade de tratamento com tireomiméticos pode ser uma opção terapêutica nas dislipidemias de pacientes eutireoideos sem os efeitos sistêmicos dos hormônios tireoideanos.



- α -hydroxylase gene (CYP7A1) by thyroid hormone in transgenic mice. *Endocrinology* 2004;145(2):574-581.
- 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):711-719.
 - Friedland IB Investigations on the influence of thyroid preparations on experimental hypercholesterolemia and atherosclerosis. *ZeitungGesExp Med*1933;87:683-689.
 - Choi JW, Choi HS The regulatory effects of thyroid hormone on the activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Endocr Res* 2000;26:1-21
 - Sjogren M, Alkemade A, Mittag J, Nordstrom K, Katz A, et al. Hypermetabolism in mice caused by the central action of an unliganded thyroid hormone receptor alpha1. *Embo J* 2007; 26: 4535-4545.
 - Lopez D, Abisambra Socarras JE, Bedi M, Ness GC) Activation of the hepatic LDL receptor promoter by thyroid hormone. *Biochim Biophys Acta* 2007;1771: 1216-1225.
 - Gonzalez-Manchon C, Butta N, Ferrer M, Ayuso MS, Parrilla R. Molecular cloning and functional characterization of the human cytosolic malic enzyme promoter: thyroid hormone responsiveness. *DNA Cell Biol*1997;16:533-544
 - Xiong S, Chirala SS, Hsu MH, Wakil SJ Identification of thyroid-hormone response elements in the human fatty acid synthase promoter. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95: 12260-12265.
 - Boone LR, Lagor WR, Moya M, Niesen MI, Rothblat GH, Ness-GC Thyroid hormone enhances the ability of serum to accept cellular cholesterol via the ABCA1 transporter. *Atherosclerosis* 2011;218:77-82.
 - Pearce EL. Update in Lipid Alterations in Subclinical Hypothyroidism *J Clin Endocrinol Metab* 97: 326-333, 2012
 - Santana-Farre R, Mirecki-Garrido M, Bocos C, Henriquez-Hernandez L, Kahlon N, Herrera E, Norstedt G, Parini P, Flores-Morales A, Fernandez-Perez L. Influence of Neonatal Hypothyroidism on Hepatic Gene Expression and Lipid Metabolism in Adult hood. *PLoS ONE* 2012,7(5): e37386. doi:10.1371/journal.pone.0037386.
 - Li S, Sun Y, Liang CP, Thorp EB, Han S, Jehle AW, Saraswathi V, Pridgen B, Kanter JE, Li R, Welch CL, Hasty AH, Bornfeldt KE, Breslow JL, Tabas I, Tall AR: Defective phagocytosis of apoptotic cells by macrophages in atherosclerotic lesions of ob/ob mice and reversal by a fish oil diet. *Circ Res* 2009;20:1072-1082.
 - Coria M, Vighianco Y, Marra C, Mejiba S, Ramirez D, Amzulovich A, Gimenez M. Hypothyroid modifies lipid composition of polymorphonuclear leucocytes. *Cell Physiol Biochem* 2012;29:713-724.
 - Hueston WJ, Pearson WS Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med*.2004 2:351-355.
 - Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Perez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population. The Health, Aging, and Body Composition Study. *Arch Intern Med* 2002,162:773-779
 - Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000,160:526-534.
 - Monzani F, Caraccio N, Koza`kova` M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, Taddei S, Palombo C, Ferrannini E. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004,89:2099-2106.
 - Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, Drewe J, Huber P, Herzog R, Muller B. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduced cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001,86:4860-4866
 - Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002,87:1533-1538
 - Tzotzas T, Krassas GE, Konstantinidis T, Bougoulia M. Changes in lipoprotein(a) levels in overt and subclinical hypothyroidism before and during treatment. *Thyroid* 2000,10:803-808
 - Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, Dore` CJ, Finer N, Naoumova P. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002,112:348-354
 - Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo J, Cornuz J, Rodondi N. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008,148:832-845.
 - Angelin B and Rudling M. Lipid lowering with thyroid hormone and thyromimetics *Curr Op Lipidol* 2010, 21:499-506

Província de Quebec: o lado francês do Canadá

Uma natureza suntuosa composta por montanhas nevadas, florestas centenárias, vastos campos abertos e lagos com águas azul-esmeralda. Aventurar-se pelo Canadá é desvendar uma aquarela de cores, do azul cintilante ao vermelho mais intenso, dos pacíficos rios e lagos a uma história multicultural.

Um país fundado por três povos distintos – o indígena, o britânico e o francês –, o Canadá do século XXI contempla um legado cultural deixado por imigrantes de todos os cantos do mundo. Provar a ancestralidade do país é experimentar o *maple syrup*, doce xarope extraído da seiva da árvore cuja folha decora a bandeira canadense, numa fazenda em Ontário, ou comer num bistrô francês em Montreal. As festas expressam a curiosa mistura de histórias. O congelante e divertido carnaval de inverno de Quebec, as animadíssimas celebrações do ano novo chinês em Toronto e Vancouver e as paradas que celebram a cultura irlandesa no dia de Saint Patrick em todas as principais cidades.

Encantadora, a Província de Quebec leva o título de *la Belle Province*. Dona de um charme especial, abriga as cidades de Quebec e Montreal. Fundada em 1608 pelo francês Samuel de Champlain, Quebec é uma das mais antigas cidades construídas por europeus na América do Norte e a segunda maior cidade canadense. Cerca de 95% da população da cidade tem o francês como língua materna e todos se orgulham muito desta herança, apesar da forte presença cultural, foi lá que, em 1759, os britânicos derrotaram os franceses e se assenhorearam da bacia do rio São Lourenço. Só não conseguiram impor aos colonos a fé anglicana. Preservando-se como católicos, esses canadenses também conservaram sua cultura e seu idioma.

O charme de Quebec se diferencia das grandes cidades de língua inglesa. Aqui é muito mais comum ver a flor de lis do que a tradicional folha de bordo, *maple*, da bandeira canadense. A Quebec histórica, ou *Vieux-Québec*, é a principal atração do lugar. Menor e cercada por muralhas, encaixar-se-ia com facilidade em qualquer região da Europa. Com recantos que lembram um pouco Paris, tem até mesmo um castelo, o *Château Frontenac*, construído no final do século XIX. As ruas são de paralelepípedo e as construções, muitas



Parque Aiguebelles.

dos séculos XVII e XVIII, são todas de pedra.

Dividida em dois níveis – *Haute Ville* (Cidade Alta) e *Basse Ville* (Cidade Baixa) – conectados por um funicular, a geografia da construção lembra a capital baiana de Salvador. A primeira era habitada pela elite, já a segunda é a mais popular. Por serem ambas antigas, nos últimos 40 anos passaram por um minucioso trabalho de restauração. A cidade não é muito grande e pode ser percorrida a pé ou admirada em um passeio de barco pelo rio São Lourenço, que nesse trecho recebe até navios de grande calado.

O suntuoso castelo de *Château Frontenac* é, na verdade, um hotel de 600 quartos construído em 1893 pela ferrovia *Canadian Pacific*. Luxuosíssimo, com uma bela vista para o rio São Lourenço, o tradicional cartão postal da cidade é *hors concours* no que diz respeito ao *glamour* e à fama. Direcionado aos turistas, que buscam uma estadia em grande estilo, com salões suntuosos cheios de lustres de cristal e quartos gigantes. Outra grande vantagem é estar estrategicamente lo-



Château Frontenac.

calizado no epicentro da *Citadelle*, a maior fortaleza britânica da América do Norte, construída entre 1820 e 1850. Hoje, a construção em formato de estrela abriga um museu de história militar e serve de quartel para o 22º Regimento Real do Canadá, único regimento militar de infantaria de língua francesa no país. Durante o verão, do fim de junho ao começo de setembro, os visitantes podem assistir a troca da guarda diariamente às 10 horas da manhã. Na *Citadelle* também é possível apreciar diversas ruas pitorescas circundadas por antigas construções e museus, além do prédio do parlamento da província, e o histórico *Quartier Petit Champlain*, com suas dezenas de butikues, cafés, bistrôs e ateliês de artistas.

No bairro antigo há bons museus. Próximo ao velho porto, nos arredores de *Place Jacques Cartier*, está o Museu de Belas Artes, especializado em artes canadenses, com um acervo de quase 36 mil obras de arte, que vão desde peças do século XVII até trabalhos atuais. Para admiração dos visitantes, há também as portas das muralhas, como a de *Saint-Jean*, e ainda praças compostas por um paisagismo de incomparável beleza. Ao lado do prédio do museu está localizada a antiga prisão da cidade de Quebec, que funcionou de 1867 a 1970. *Tours* do presídio são organizados pelo museu. Ainda nas redondezas, vale conferir a enorme basílica de Notre Dame, do século XIX, e o museu de arqueologia e história *Pointe-a-Callière*. O verde da cidade é notável. O parque *Champs de Bataille* é um dos lugares mais agradáveis, com gramados, colinas e arvoredos que, no outono, assumem belíssimos tons. O parque foi o campo de batalha sangrento onde os ingleses finalmente venceram a luta contra os franceses na América do Norte. Hoje, ninguém imaginaria que algo tão trágico aconteceu no belo espaço verde que conta com jardins e trilhas para caminhada. O parque também abriga um pavilhão, a *Maison de La Découverte*, que explica a história da região através de exposições interativas.

Na Cidade Baixa, do lado de fora das muralhas, fica o *Musée de la Civilisation*, que mostra Quebec no período colonial.

O espaço exhibe mostras permanentes e itinerárias sobre o desenvolvimento da cultura e do conhecimento humano no Canadá e no mundo. O museu administra também o *Musée de L'Amérique Française*, dedicado à história da colonização francesa nas Américas, e o *Centre D'Interprétation de Place-Royale*. Um antigo mercado que está localizado próximo ao rio São Lourenço é uma das construções mais típicas da Cidade Baixa, data do século XVII, local onde Samuel de Champlain estabeleceu a primeira colônia francesa nas Américas. Na província de Quebec há ainda pequenas cidades charmosas, como *St. Jean-Port-Joli*, povoado bastante simpático com construções que aspiram história. A recomendação é caminhar pela rua *Saint-Jean*, um concorrido centro comercial com prédios muito antigos; *Place d'Armes*, com seus saltimbancos no verão; a rua *Saint-Paul*, com antiquários e galeristas; e a *Grande Allée*, onde estão os melhores restaurantes.

Para provar o verdadeiro *poutine* em Quebec, a indicação é ir ao *Chez Ashton* ou *Le Coin de La Patate*. O prato típico da província consiste em uma farta porção de batatas fritas, coberta com molho de carne e muito queijo da região. Excelente para repor as energias perdidas no frio. As batatas são cortadas à mão e fritas sempre na hora do pedido, o que explica o sucesso do prato. Outra dica é a *La Grolla*; por fora, a pequena cantina não entrega o charmoso salão de móveis rústicos cercado por cortininhas de renda nas janelas. No cardápio há cremosos *fondues* de queijo e *racletes* servidos com vinho.

Para finalizar, um roteiro gastronômico, o *Le Café Du Monde*, faz as honras. O clima do bistrô francês é parisiense. É possível contemplar o vaivém dos barcos saboreando uma deliciosa torta de *cranberry* do enorme e envidraçado salão e do amplo terraço, perfeito para um *brunch* no verão.



Início do inverno em Quebec.

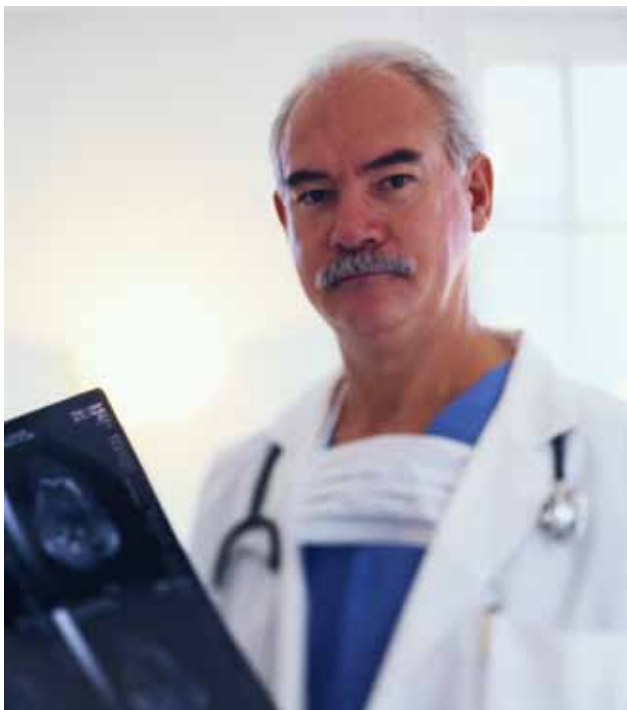
Desreguladores tireoidianos: como agem e como reagimos

Natassia Elena Bufalo, Aline Carolina de Nadai da Silva, Raquel Bueno Barbieri, Marjory Alana Marcello, Lucas Leite Cunha, Elaine Cristina Morari, Angélica Gomes da Rocha, Laura Sterian Ward

Laboratório de Genética Molecular do Câncer, Faculdade de Ciências Médicas – Universidade de Campinas, São Paulo, Brasil.

Demografia das doenças tireoidianas

A incidência do câncer de tireoide vem aumentando consideravelmente nos últimos anos, não só nos Estados Unidos como em outros países⁽¹⁾. Dados mostram que o câncer de tireoide ocupa a sexta posição entre as malignidades que acometem os seres humanos⁽²⁾. As doenças autoimunes também têm apresentado incidência aumentada, acometendo 5 a 10% da população mundial. Por este motivo, estão entre as principais causas de morbidade e mortalidade, acarretando altos custos de tratamentos de saúde, comparáveis aos gastos com câncer e doenças cardíacas⁽³⁻⁵⁾. As razões para um aumento tão acentuado destas doenças estão certamente relacionadas com uma melhor detecção do câncer por ultrassonografia e outras técnicas de imagem em algumas populações de idosos, bem como com um acesso maior e mais fácil aos cuidados de saúde e laboratoriais, como dosagens de TSH e anticorpos tireoidianos^(2,6). No entanto, análises recentes de câncer de tireoide indicam que provavelmente os fatores ambientais têm desempenhado um importante papel no aumento da incidência de doenças tireoidianas no mundo⁽⁷⁾.



Radiação ionizante

Um dos principais fatores ambientais é a radiação ionizante, o único reconhecido e comprovado agente causador do câncer de tireoide, particularmente o carcinoma papilífero, o tipo histológico mais comum. Tanto a radiação externa (raio-X e radiação UV-C) quanto a exposição interna aos radioiodos por inalação ou ingestão levam a um maior risco de câncer, como, por exemplo, radiação terapêutica, exposição acidental à radiação UV-C e radioiodos como resultado de explosões de armas nucleares e de acidentes com reatores nucleares. Devido ao crescente uso de radiação com base em procedimentos médicos de diagnóstico e aumento da concentração de contaminação ambiental por materiais radioativos, a contribuição de baixa dose de radiação continua a ser uma possibilidade, particularmente em indivíduos com predisposição genética à radiação associada à carcinogênese⁽⁸⁻¹⁰⁾. Uma das consequências mais comuns da radiação na tireoide é a hipofunção, assim como nódulos e câncer. As doenças tireoidianas autoimunes também têm sido associadas à radiação terapêutica⁽¹¹⁻¹³⁾, e à exposição à radiação ambiental⁽¹⁴⁻¹⁸⁾. Tanto a explosão das bombas atômicas no Japão⁽¹⁶⁾ quanto a contaminação nuclear pelo acidente da usina nuclear de Chernobyl⁽¹⁸⁾ têm sido associadas a um maior risco de doenças autoimunes da tireoide.

Iodo

A ingestão de iodo é uma das possíveis influências ambientais para a incidência e prevalência das doenças tireoidianas no geral e, particularmente, o câncer⁽¹⁰⁾. Mundialmente, a incidência do câncer de tireoide pode variar amplamente, sendo relacionada com as diferenças raciais ou étnicas, geográficas ou ambientais, que incluem excesso ou deficiência de iodo e uma possível exposição à radiação ionizante^(19,20). A deficiência na ingestão de iodo é conhecida por estar associada a uma redução na produção de hormônio tireoidiano. Já o excesso de iodo pode ter um efeito contrário dependente da função

da glândula tireoidiana, assim como na extensão e duração do excesso de iodo⁽²¹⁾. O aumento na frequência relativa da incidência de carcinomas foliculares está associado ao alto índice de iodo na dieta americana⁽²²⁾. O excesso da ingestão de iodo está associado a um nível elevado de Tg altamente iodado, que é mais imunogênica do que a Tg pobremente iodada^(23,24). Outros mecanismos incluem o efeito tóxico do iodo nas células tireoidianas através da geração de radicais livres pelo oxigênio livre e estimulação imune pelo iodo⁽²⁴⁾. Substâncias hociogênicas, como as formas da raiz de mandioca, podem aumentar a imunogenicidade e promover anticorpos tireoidianos.

Fatores reprodutivos – estrógeno

Doenças tireoidianas acontecem notavelmente com frequência maior em mulheres do que em homens. O carcinoma papilífero geralmente aparece em idade reprodutiva (30-49 anos) e acontece nesse período em uma frequência entre três e cinco mulheres para cada homem⁽²⁵⁾. As doenças autoimunes tireoidianas são de cinco a oito vezes mais comuns em mulheres do que em homens⁽²⁶⁾. Na década de 50, produtos químicos com mimetismo para o estrógeno foram descritos primeiramente como os causadores da desregulação endócrina. Já na década de 90, outros mecanismos foram descritos como afetados, nos quais estão envolvidos o antagonismo do andrógeno e a desregulação no transporte do hormônio tireoidiano, e da sua ação, atingindo as atividades que são mediadas através de receptores retinoides e dos receptores ativados de proliferador de peroxissoma, enzimas esteroidogênicas e receptores de neurotransmissores⁽²⁷⁾. O tratamento com estrógeno via oral resulta em um aumento na ligação da tiroxina com a globulina. Dessa forma, a capacidade total do nível de hormônios tireoidianos é aumentada. Em condições normais, esses resultados causam um aumento total nos níveis de T4, mas uma queda transitória nos níveis de T4 livre. Contudo, em pacientes com hipotireoidismo que estão recebendo tiroxina, uma elevação do TSH é observada e um ajuste da dose é necessário. Esses efeitos não são observados com terapia estrogênica transdérmica, já que a passagem da droga pelo fígado resulta em um efeito fraco da ligação da tiroxina com a globulina⁽²⁸⁾.

Tabagismo

O tabagismo, assim como a sua cessação estão associados ao aparecimento das doenças autoimunes tireoidianas. O aumento no risco do surgimento destas doenças com a cessação do tabagismo pode ser útil no monitoramento de pacientes suscetíveis, os quais param de fumar para benefício da própria saúde. Por exemplo, a cessação do hábito de fumar pode estar associada ao ganho de peso, e o hipotireoidismo deve

ser considerado a causa. A fumaça do cigarro possui cianeto, que é metabolizado em tiocianato, e pode interferir na concentração de iodo na tireoide e na lactação na mama⁽²⁹⁾. A deficiência de iodo pode potencializar as ações antitireoidianas no SCN e o excesso de iodeto pode diminuir o efeito^(30,31). Nós demonstramos que a herança de certo genótipo está associada à suscetibilidade para a doença de Graves⁽³²⁾. Resultados divergentes foram publicados sobre a associação entre o fumo de tabaco e o bócio. Alguns autores não encontraram associação entre hábitos tabagistas e prevalência de bócio⁽³³⁻³⁵⁾ ou o volume da tireoide⁽³⁶⁻³⁸⁾. Outros encontraram uma associação positiva entre os hábitos tabagistas e a prevalência de bócio^(31,39-41) ou no volume da tireoide^(31,42-44). Os estudos sugerem que essa discrepância pode ser causada por diferenças no iodo, assim como a associação tende a ser mais forte em áreas com deficiência na ingestão de iodo^(45,46). Os níveis de tireoglobulina (Tg) são associados positivamente ao hábito tabagista, e nódulos múltiplos são encontrados mais frequentemente em fumantes do que em não fumantes⁽⁴⁷⁾. Além disso, o tabaco não se correlacionou com o câncer de tireoide⁽⁴⁸⁾, um fato que pode ser explicado pelo perfil de herança do *CYP1A1*⁽³²⁾.

Infecções

As infecções estão envolvidas na etiologia, ou no gatilho para a indução das doenças tireoidianas autoimunes (DAIT)⁽⁴⁹⁻⁵²⁾. Há crescente aceitação na hipótese de que nosso sistema imune está educado, devido a inúmeras exposições às mais diferentes infecções que sofremos ao longo da vida, permitindo um melhor controle das respostas autoimunes^(53,54). Acredita-se que essas múltiplas exposições às infecções são necessárias para treinar nosso sistema autoimune a funcionar bem, mas algumas destas são capazes de quebrar a tolerância do nosso organismo e permitir o desenvolvimento de doenças autoimunes⁽⁵⁵⁾. Determinadas infecções podem ser consideradas o ponto inicial para o desenvolvimento da doença através da liberação de antígenos (via destruição celular ou apoptose), formando antígenos alterados ou causando alterações moleculares mínimas através da secreção de citocinas e quimiocinas, ou pela indução anormal da expressão do antígeno (HLA)-DR nos leucócitos humanos e ativação do receptor *toll-like*⁽⁵⁶⁾. A infecção mais estudada nas DAIT é a com *Yersinia enterocolitica* (YE). A imunidade humoral bem como a celular contra a YE em pacientes com doenças autoimunes tireoidianas foi demonstrada por diversos autores⁽⁵⁷⁻⁶⁰⁾, que encontraram anticorpos contra o plasmídeo virulento codificado por proteínas da YE em grande proporção nos pacientes com DAIT. Um mecanismo potencial pode ser o mimetismo molecular⁽⁶¹⁾. De acordo com esta hipótese, a resposta imune específica da *Yersinia* reage com componentes específicos da tireoide causando dano tecidual e doença. As viroses do her-



pes vírus humano (HHVs) são oblíquas, apresentando tropismo tecidual amplo, e são encontradas na tireoide, que funciona como um reservatório para os HHVs latentes⁽⁶²⁾. Os HHVs foram isolados de, aproximadamente, 72,22% de blocos de tecidos tireoidianos de pacientes com a doença de Graves e tireoidite de Hashimoto⁽⁵¹⁾. HHVs tipo 6 e 7 são mais predominantes na população saudável com probabilidade para soropositivos em 100% em indivíduos jovens⁽⁶³⁾. Como outros agentes infecciosos, a resposta antiviral para os HHV humanos incluem dois programas celulares recíprocos: sobrevivência celular devida à produção de citocinas protetoras e apoptose para a eliminação das células infectadas.

Ação dos desreguladores tireoidianos e a reação humana

Os desreguladores endócrinos agem por mecanismos fisiológicos que substituem os hormônios no nosso organismo, ou pelo bloqueio de sua ação natural, ou ainda pelo aumento ou diminuição nos níveis originais dos hormônios, alterando as funções endócrinas⁽⁶⁴⁾. Muitos destes agentes diminuem a circulação dos níveis de hormônio tireoidiano ou prejudicam a ação desse hormônio, podendo ainda influenciar na secreção de tireotropina na glândula pituitária, ou ainda ser um receptor agonista parcial do hormônio tireoidiano⁽⁶⁵⁾.

No entanto, a tireoide é capaz de compensar aumentando o nível de TSH e continuar a produzir níveis normais de hormônios tireoidianos mesmo com a desregulação⁽⁶⁵⁾. Em contrapartida, muitos carcinógenos não produzem seus efeitos biológicos por si só, mas requerem ativação metabólica antes de interagir com macromoléculas celulares⁽⁶⁶⁾. Muitos componentes são convertidos em metabólitos eletrofilos reativos pela oxidação de enzimas como as citocromo P-450 (CYPs), que ativam a maior parte dos carcinógenos (fase I). Contrariamente, as enzimas de fase II geralmente agem como enzimas inativadoras, catalisando a conjugação de substâncias carcinógenas. O grupo de enzimas de fase II incluem as do sistema de enzimas glutatônicas S-transferases (GST), UDP-glucuronosiltransferase e N-acetiltransferase (NAT)⁽⁶⁷⁾. Nós demonstramos que a herança de uma série desses sistemas de enzimas estão envolvidos no câncer e na suscetibilidade às doenças autoimunes tireoidianas^(32,68-73). A identificação de um perfil de risco para doenças tireoidianas pode auxiliar na delimitação de modelos poligênicos de suscetibilidade e prognóstico. Tais modelos são particularmente interessantes, considerando a elevada prevalência de doenças tireoidianas na população, e podendo auxiliar na seleção de indivíduos, nos quais intervenções preventivas podem ser feitas e, ainda, determinar quais pacientes podem ser beneficiados com tal avanço.

Referências

1. Enewold L, Zhu K, Ron E, Marrogi AJ, Stojadinovic A, Peoples GE, et al. Rising thyroid cancer incidence in the United States by demographic and tumor characteristics, 1980-2005. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Mar;18(3):784-91.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA*. 2006 May 10;295(18):2164-7.
3. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. *J Autoimmun*. 2009 Nov-Dec;33(3-4):197-207.
4. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun*. 2007 Aug;29(1):1-9.
5. Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de Gonzalez A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2011 May;23(4):244-50.
6. Ward LS, Graf H. [Thyroid cancer: increased occurrence of the disease or simply in its detection?]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008 Dec;52(9):1515-6.
7. Morris LG, Myssiorek D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: a population-based analysis. *Am J Surg*. 2010 Oct;200(4):454-61.
8. Nikiforov YE. Is ionizing radiation responsible for the increasing incidence of thyroid cancer? *Cancer*. 2010 Apr 1;116(7):1626-8.
9. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res*. 1995 Mar;141(3):259-77.
10. Wartofsky L. Increasing world incidence of thyroid cancer: increased detection or higher radiation exposure? *Hormones (Athens)*. 2010 Apr-Jun;9(2):103-8.
11. Dunkelman S, Wolf R, Koch A, Kittner C, Groth P, Schuemichen C. Incidence of radiation-induced Graves' disease in patients treated with radioiodine for thyroid autonomy before and after introduction of a high-sensitivity TSH receptor antibody assay. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004 Oct;31(10):1428-34.
12. Simon Z, Ress Z, Toldi J, Trauninger A, Miltenyi Z, Illes A. Rare association of Hodgkin lymphoma, Graves' disease and myasthenia gravis complicated by post-radiation neurofibrosarcoma: coincidence or genetic susceptibility? *Int J Hematol*. 2009 May;89(4):523-8.
13. Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Sep;85(9):3227-32.
14. Agate L, Mariotti S, Elisei R, Mossa F, Pacini F, Molinaro E, et al. Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2729-36.
15. Boice JD, Jr. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl. *JAMA*. 2006 Mar 1;295(9):1060-2.
16. Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, et al. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA*. 2006 Mar 1;295(9):1011-22.
17. Nagataki S, Shibata Y, Inoue S, Yokoyama N, Izumi M, Shimaoka K. Thyroid diseases among atomic bomb survivors in Nagasaki. *JAMA*. 1994 Aug 3;272(5):364-70.
18. Vermiglio F, Castagna MG, Volnova E, Lo Presti VP, Moleti M, Violi MA, et al. Post-Chernobyl increased prevalence of humoral thyroid autoimmunity in children and adolescents from a moderately iodine-deficient area in Russia. *Thyroid*. 1999 Aug;9(8):781-6.
19. Ain KB. Papillary thyroid carcinoma. Etiology, assessment, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995 Dec;24(4):711-60.
20. Polednak AP, Flannery JT, Janerich DT. Cervical cancer rates by popula-



- tion size of towns: implications for cancer control programs. *J Community Health*. 1991 Dec;16(6):315-23.
21. Blomberg M, Feldt-Rasmussen U, Andersen KK, Kjaer SK. Thyroid cancer in Denmark 1943-2008, before and after iodine supplementation. *Int J Cancer*. 2012 Feb 15.
 22. Robbins J, Merino MJ, Boice JD, Jr., Ron E, Ain KB, Alexander HR, et al. Thyroid cancer: a lethal endocrine neoplasm. *Ann Intern Med*. 1991 Jul 15;115(2):133-47.
 23. Burek CL, Tabor MV. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *J Autoimmun*. 2009 Nov-Dec;33(3-4):183-9.
 24. Papanastasiou L, Vatalas IA, Koutras DA, Mastorakos G. Thyroid autoimmunity in the current iodine environment. *Thyroid*. 2007 Aug;17(8):729-39.
 25. Pinchera A. Thyroid incidentalomas. *Horm Res*. 2007;68 Suppl 5:199-201.
 26. Putta-Manohar S, Perros P. Epidemiology of Graves' orbitopathy. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2010 Mar;7 Suppl 2:182-5.
 27. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2009 Jun;30(4):293-342.
 28. Tahboub R, Arafah BM. Sex steroids and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;23(6):769-80.
 29. Pearce EN, Braverman LE. Environmental pollutants and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Dec;23(6):801-13.
 30. Hegedus L, Hansen JM, Karstrup S. High incidence of normal thyroid gland volume in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1983 Nov;19(5):603-7.
 31. Hegedus L, Karstrup S, Veiergang D, Jacobsen B, Skovsted L, Feldt-Rasmussen U. High frequency of goitre in cigarette smokers. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985 Mar;22(3):287-92.
 32. Bufalo NE, Leite JL, Guilhen AC, Morari EC, Granja F, Assumpcao LV, et al. Smoking and susceptibility to thyroid cancer: an inverse association with CYP1A1 allelic variants. *Endocr Relat Cancer*. 2006 Dec;13(4):1185-93.
 33. Bartalena L, Martino E, Marcocci C, Bogazzi F, Panicucci M, Velluzzi F, et al. More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J Endocrinol Invest*. 1989 Nov;12(10):733-7.
 34. Petersen K, Lindstedt G, Lundberg PA, Bengtsson C, Lapidus L, Nystrom E. Thyroid disease in middle-aged and elderly Swedish women: thyroid-related hormones, thyroid dysfunction and goitre in relation to age and smoking. *J Intern Med*. 1991 May;229(5):407-13.
 35. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking a risk factor for hypothyroidism [correction of hyperthyroidism]. *J Endocrinol Invest*. 1993 Nov;16(10):827.
 36. Berghout A, Wiersinga WM, Smits NJ, Touber JL. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults in a non-iodine deficient area. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987 Mar;26(3):273-80.
 37. Gomez JM, Maravall FJ, Gomez N, Guma A, Soler J. Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Nov;53(5):629-34.
 38. Olbricht T, Hoff HG. [Factors affecting thyroid gland volume. A contribution to the epidemiology of struma]. *Med Klin (Munich)*. 1988 Apr 15;83(8-9):279-84.
 39. Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedus L. Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. *Arch Intern Med*. 2000 Mar 13;160(5):661-6.
 40. Christensen SB, Ericsson UB, Janzon L, Tibblin S, Melander A. Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin, and thyroid hormone levels in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984 Apr;58(4):615-8.
 41. Ericsson UB, Lindgarde F. Effects of cigarette smoking on thyroid function and the prevalence of goitre, thyrotoxicosis and autoimmune thyroiditis. *J Intern Med*. 1991 Jan;229(1):67-71.
 42. Barrere X, Valeix P, Preziosi P, Bensimon M, Pelletier B, Galan P, et al. Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Mar;52(3):273-8.
 43. Georgiadis E, Papapostolou C, Korakis T, Evagelopoulos K, Mantzoros C, Batrinos M. The influence of smoking habits on thyroid gland volume: an ultrasonic approach. *J R Soc Health*. 1997 Dec;117(6):355-8.
 44. Nygaard B, Gideon P, Dige-Petersen H, Jespersen N, Solling K, Veje A. Thyroid volume and morphology and urinary iodine excretion in a Danish municipality. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1993 Dec;129(6):505-10.
 45. Bartalena L, Bogazzi F, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Martino E. Cigarette smoking and the thyroid. *Eur J Endocrinol*. 1995 Nov;133(5):507-12.
 46. Bertelsen JB, Hegedus L. Cigarette smoking and the thyroid. *Thyroid*. 1994 Fall;4(3):327-31.
 47. Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bulow I, Ovesen L, Jorgensen T. Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid*. 2002 Oct;12(10):879-88. Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, Galanti R, Xiang M, Franceschi S, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control*. 2003 Oct;14(8):773-85.
 48. Desailly R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology*. 2009;6:5.
 49. Lehmann HW, Lutterbuse N, Plentz A, Akkurt I, Albers N, Hauffa BP, et al. Association of parvovirus B19 infection and Hashimoto's thyroiditis in children. *Viral Immunol*. 2008 Sep;21(3):379-83.
 50. Thomas D, Liakos V, Michou V, Kapranos N, Kaltsas G, Tsilivakos V, et al. Detection of herpes virus DNA in post-operative thyroid tissue specimens of patients with autoimmune thyroid disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008 Jan;116(1):35-9.
 51. Tozzoli R, Barzilai O, Ram M, Villalta D, Bizzaro N, Sherer Y, et al. Infections and autoimmune thyroid diseases: parallel detection of antibodies against pathogens with proteomic technology. *Autoimmun Rev*. 2008 Dec;8(2):112-5.
 52. Bach JF. [Infections and autoimmunity]. *Rev Med Interne*. 2005 Oct;26 Spec No 1:32-4.
 53. Bloomfield SF, Stanwell-Smith R, Crevel RW, Pickup J. Too clean, or not too clean: the hygiene hypothesis and home hygiene. *Clin Exp Allergy*. 2006 Apr;36(4):402-25.
 54. Davies TF. Infection and autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Mar;93(3):674-6.
 55. Harii N, Lewis CJ, Vasko V, McCall K, Benavides-Peralta U, Sun X, et al. Thyrocytes express a functional toll-like receptor 3: overexpression can be induced by viral infection and reversed by phenylmethimazole and is associated with Hashimoto's autoimmune thyroiditis. *Mol Endocrinol*. 2005 May;19(5):1231-50.
 56. Bech K, Larsen JH, Hansen JM, Nerup J. Letter: Yersinia enterocolitica infection and thyroid disorders. *Lancet*. 1974 Oct 19;2(7886):951-2.
 57. Lidman K, Eriksson U, Fagraeus A, Norberg R. Letter: Antibodies against thyroid cells in Yersinia enterocolitica infection. *Lancet*. 1974 Dec 14;2(7894):1449.
 58. Wenzel BE, Heesemann J, Wenzel KW, Scriba PC. Antibodies to plasmid-encoded proteins of enteropathogenic Yersinia in patients with autoimmune thyroid disease. *Lancet*. 1988 Jan 2-9;1(8575-6):56.
 59. Wenzel BE, Strieder TM, Gaspar E, Wiersinga WM. Chronic infection with Yersinia enterocolitica in patients with clinical or latent hyperthyroidism. *Adv Exp Med Biol*. 2003;529:463-6.
 60. Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med*. 1999 Dec 30;341(27):2068-74.
 61. Chen T, Hudnall SD. Anatomical mapping of human herpesvirus reservoirs of infection. *Mod Pathol*. 2006 May;19(5):726-37.
 62. Krueger GR, Koch B, Leyssens N, Berneman Z, Rojo J, Horwitz C, et al. Comparison of seroprevalences of human herpesvirus-6 and -7 in healthy blood donors from nine countries. *Vox Sang*. 1998;75(3):193-7.
 63. Santamarta J. A ameaça dos disruptores endócrinos. *Revista Agroecologia e Desenvolvimento Rural Sustentável*. 2001;2(3).
 64. Brent GA, Braverman LE, Zoeller RT. Thyroid health and the environment. *Thyroid*. 2007 Sep;17(9):807-9.
 65. Cascorbi I. Genetic basis of toxic reactions to drugs and chemicals. *Toxicol Lett*. 2006 Mar 15;162(1):16-28.
 66. Hein DW. Molecular genetics and function of NAT1 and NAT2: role in aromatic amine metabolism and carcinogenesis. *Mutat Res*. 2002 Sep 30;506-507:65-77.
 67. Bufalo NE, Santos RB, Cury AN, Andrade RA, Morari J, Morari EC, et al. Genetic polymorphisms associated with cigarette smoking and the risk of Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jun;68(6):982-7.
 68. Granja F, Morari EC, Assumpcao LV, Ward LS. GSTO1 polymorphism analysis in thyroid nodules suggest that GSTO1 variants do not influence the risk for malignancy. *Eur J Cancer Prev*. 2005 Jun;14(3):277-80.
 69. Granja F, Morari J, Morari EC, Correa LA, Assumpcao LV, Ward LS. GST profiling may be useful in the screening for thyroid nodule malignancy. *Cancer Lett*. 2004 Jun 25;209(2):129-37.
 70. Guilhen AC, Bufalo NE, Morari EC, Leite JL, Assumpcao LV, Tincani AJ, et al. Role of the N-acetyltransferase 2 detoxification system in thyroid cancer susceptibility. *Clin Cancer Res*. 2009 Jan 15;15(1):406-12.
 71. Morari EC, Leite JL, Granja F, da Assumpcao LV, Ward LS. The null genotype of glutathione s-transferase M1 and T1 locus increases the risk for thyroid cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002 Nov;11(11):1485-8.
 72. Ward LS, Morari EC, Leite JL, Bufalo NE, Guilhen AC, Araujo PP, et al. Identifying a risk profile for thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007 Jul;51(5):713-22.



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 bóciós 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). Venda sob prescrição médica.

Material destinado exclusivamente à classe médica.

10060546

Mai/2012

A PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

SAC 0800 727-7293
www.merck.com.br

Merck Serono

Merck Serono é uma
divisão da Merck

MERCK

Euthyrox[®]

levotiroxina sódica



Uso oral - adulto e pediátrico

CONTÉM **50** comprimidos

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