

HOT TOPIC

EXISTE LUGAR PARA O USO DE T3 OU T4 + T3 NO HIPOTIREOIDISMO?



Dr. Hans Graf MD, PhD

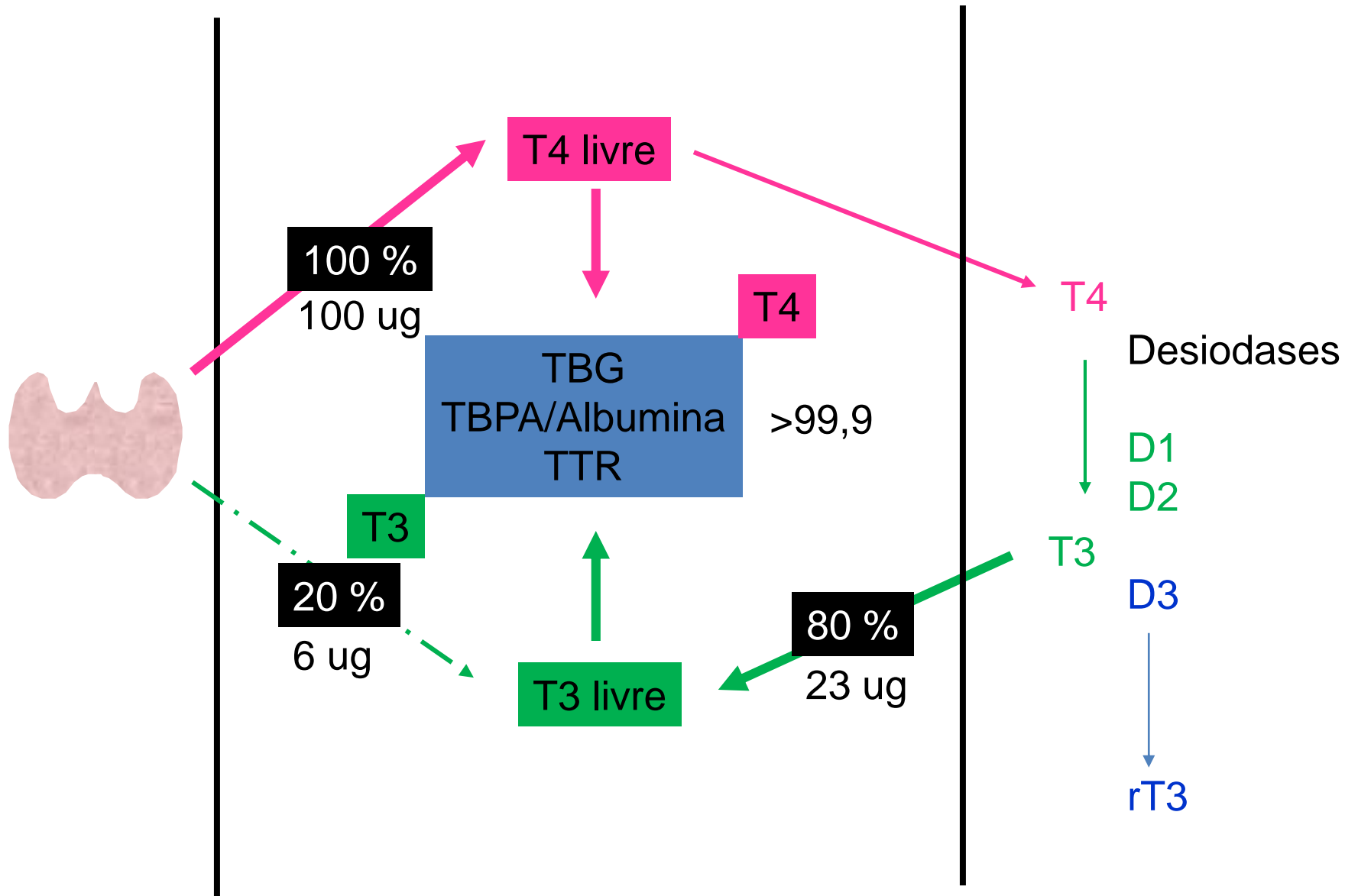
CONFLITOS DE INTERESSE

CONSULTORIA PARA MERCK

Tireoide

Circulação

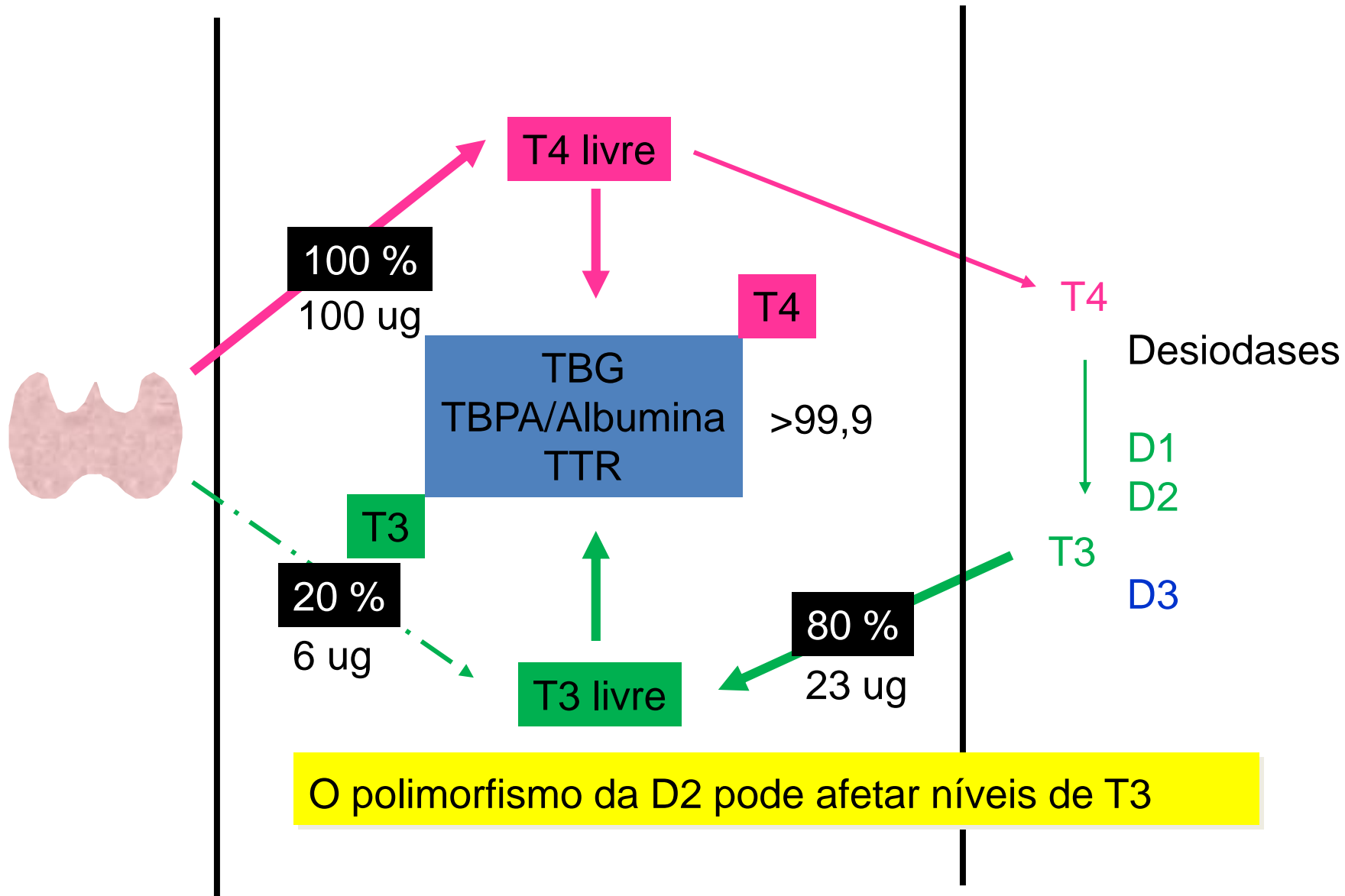
Tecidos



Tireoide

Circulação

Tecidos



PERSISTENCIA DE QUEIXAS APESAR DA NORMALIZAÇÃO DO TSH

Cerca de **5 a 15%** dos pacientes bioquimicamente bem controlados com T4 tem **queixas persistentes** de mal estar e depressão

O mecanismo fisiopatológico por trás destas queixas persistentes é ainda uma questão **não resolvida**

Uma explicação para a persistência das queixas pode ser devido **à falhas da monoterapia** com T4

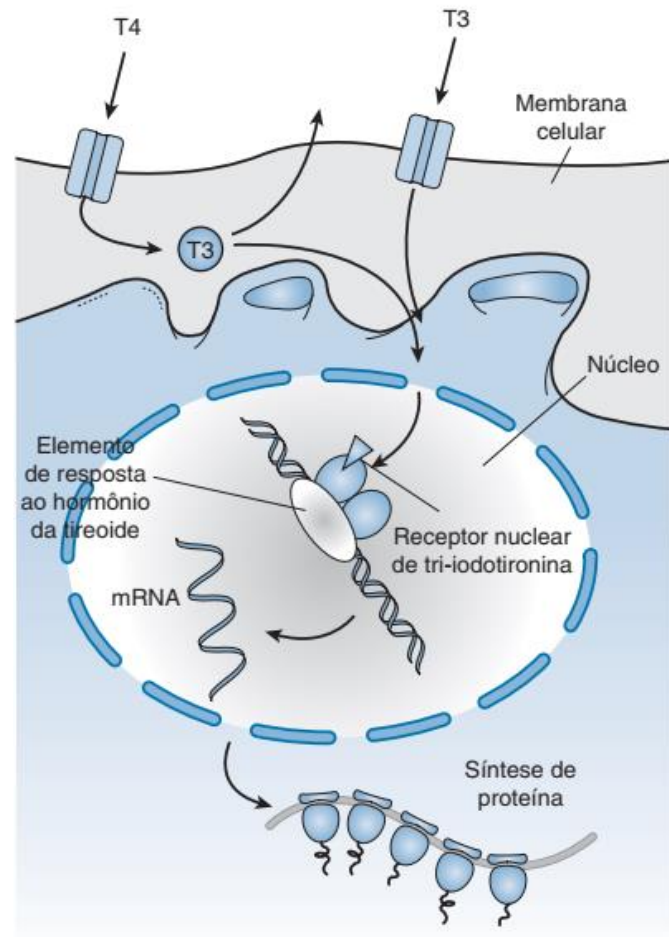
Uso **isolado** de T3

No passado: preparo para radioiodoterapia no CDT

- T3 2 a 3 x dia por **2 semanas** após suspensão do T4
- Uma a duas semanas após parar T3: **TSH > 30mU/L**
- Período **menor** em hipotireoidismo

Preocupação com o uso isolado de T3

- Hormônio com efeito **biológico direto** no receptor
- Não “**respeita**” a importância fisiológica da D2



GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF HYPOTHYROIDISM

*Prepared by the American Thyroid Association Task Force
on Thyroid Hormone Replacement*

^{1,2,4}Jonklaas, J., ^{1,3,5}Bianco, A.C., ^{2,6}Bauer, A.J., ^{2,7}Burman, K.D., ^{2,8}Cappola, A.R.,
^{3,9}Celi, F.S., ^{2,10}Cooper, D.S., ^{3,5}Kim, B.W., ^{3,11}Peeters, R.P., ^{2,12}Rosenthal, M.S.,
^{2,13}Sawka, A.M.

Uso isolado de T3

T3 monotherapy for hypothyroidism

14. Are there data regarding therapy with triiodothyronine alone, either as standard
lio
tri

DADOS CLÍNICOS ENDOSSAM O USO DE T3 ISOLADO?

Recom
Altho
synth
weigh
triiod
therap

TRABALHOS DE CURTA DURAÇÃO
APENAS COM T3 3X/DIA
PARECE SER BENÉFICO EM PESO E PERFIL LIPÍDICO
NECESSÁRIOS MAIS ESTUDOS

daily
uch as
m of
thyronine

Strong recommendation. Moderate quality evidence.

GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF HYPOTHYROIDISM

*Prepared by the American Thyroid Association Task Force
on Thyroid Hormone Replacement*

Associação T4 + LT3

Synthetic combination therapy and the rationale for its use

13a. Do
hor
eutl

Summa
Specific
changes
about th
thyroid

POLIMORFISMOS DE DEIODINASES E/OU
TRANSPORTADORES AFETAM NÍVEIS HORMONAIIS EM
EUTIREOIDEOS E/OU HIPOTIREOIDEOS EM USO DE T4?

MUDANÇAS HORMONAIIS DISCRETAS
DADOS INSUFICIENTES

id
n healthy

nall
clusion
n tissue

GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF HYPOTHYROIDISM

*Prepared by the American Thyroid Association Task Force
on Thyroid Hormone Replacement*

Associação T4 + LT3

13b. In adults requiring thyroid hormone replacement treatment for primary hypothyroidism, is combination treatment including levothyroxine and liothyronine superior to the use of levothyroxine alone?

Recom
There
mono
comb
replac
of ber
therap

O USO DE T4 + T3 EM HIPOTIREOIDEOS É SUPERIOR AO DE LT4?

NÃO EXISTE EVIDÊNCIA DE SUPERIORIDADE
NÃO RECOMENDAM USO DE ROTINA DEVIDO A DADOS CLÍNICOS
CONFLITANTES

ults

Weak recommendation, moderate quality evidence.

GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF HYPOTHYROIDISM

*Prepared by the American Thyroid Association Task Force
on Thyroid Hormone Replacement*

Associação T4 + LT3

13c. In adults requiring thyroid hormone replacement treatment for primary hypothyroidism who feel unwell while taking levothyroxine, is combination treatment including levothyroxine and liothyronine superior to the use of levothyroxine alone?

EM HIPOTIREOIDEOS SINTOMÁTICOS EM USO DE T4, T4 + T3 SERIA SUPERIOR?

DADOS INSUFICIENTES PARA TESTE TERAPÊUTICO FORA DE PROTOCOLO DE ESTUDO

MAIS ESTUDOS NECESSÁRIOS PRINCIPALMENTE EM PACIENTES SELECIONADOS

GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF HYPOTHYROIDISM

Prepared by the American Thyroid Association Task Force

on Thyroid Hormone Replacement

Associação T4 + LT3

13d. Should genetic characterization according to type 2 deiodinase gene polymorphism status be used to guide the use of combination synthetic T3 and T4 therapy in hypothyroidism, in order to optimize biochemical and clinical outcomes?

Recomm

Currentl

i) Althou

gene mig

triiodoth

Currentl

the resear

far that c

factors (c

individu

Strong recommendation. Moderate quality evidence.

TESTES GENÉTICOS DE POLIMORFISMOS DE D2 DEVEM GUIAR O USO DE T4 + LT3?

ESTUDOS SUGEREM QUE **POLIMORFISMOS DE D2** ESTÃO ASSOCIADOS A MELHOR RESPOSTA À TERAPIA COMBINADA

MAIS ESTUDOS CONFIRMATÓRIOS NECESSÁRIOS

TESTES **NÃO DISPONÍVEIS** NA PRÁTICA

OUTRAS VARIANTES GENÉTICAS PODEM DESEMPENHAR UM PAPEL MAIOR

3 reasons.

deiodinase

needed. ii)

lable in

ntified so

other

mining an

2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism

Wilmar M. Wiersinga^a Leonidas Duntas^b Valentin Fadeyev^c Birte Nygaard^d
Mark P.J. Vanderpump^e

Conclusion: L-T4 + L-T3 combination therapy should be considered solely as an experimental treatment modality. The present guidelines are offered to enhance its safety and to counter its indiscriminate use.

Copyright © 2012 European Thyroid Association
Published by S. Karger AG, Basel

2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism

Recommendations

(7) It is suggested that L-T4 + L-T3 combination therapy might be considered as an experimental approach in compliant L-T4-treated hypothyroid patients who have

CONSIDERAR TERAPIA COMBINADA EM PACIENTES SINTOMÁTICOS COM TSH NORMAL E OUTRAS DOENÇAS CONTROLADAS

NÃO FAZER EM GRÁVIDAS OU PACIENTES COM ARRITMIAS

SUSPENDER SE NÃO HOVER MELHORA EM 3 MESES

ter 3 months (2/++0).

2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism

Recommendations

(10) It is suggested that L-T4 + L-T3 combination treatment should be started in a L-T4/L-T3 dose ratio between 13:1 and 20:1 by weight (2/+00).

(11) Whereas L-T4 can be given once daily, the daily

RELAÇÃO T4/T3 VARIANDO ENTRE 13:1 E 20:1

T4 1X/DIA E T3 2X/DIA (NO CAFÉ E AO DORMIR)

Existe lugar para o uso de T3 ou T4 + T3 no hipotireoidismo?

Introdução

Guidelines

Evidências científicas

Preparações de Triiodotironina (T3)

Conclusão

Resumo dos trabalhos da terapia combinada (T4 +T3)

Author	Design	Duration	No	Outcomes	Benefits	Side effects	Preference
Bunevecius	Crossover	5 wk	33	TF; QoL; Mood	Yes	No	T4/T3
Walsh	Crossover	10 wk	101	TF; QoL; Mood	No	NR	T4 = T4/T3
Sawka	Parallel	12 wk	39	TF; QoL; Mood	No	NR	NA
Clyde	Parallel	16 wk	44	TF; QoL; Mood	No	NR	NA
Saravanan	Parallel	12 mo	573	TF; QoL; Mood	No	No	NA
Rodriguez	Crossover	16 wk	27	TF; QoL; Mood	No	No	NA
Fadeyev	Parallel	24 wk	58	TF	No	No	NA
Valizadeh	Parallel	16 wk	60	TF; QoL; Mood	No	Palpitation	NA
Nygaard	Crossover	12 wk	59	TF; QoL; Mood	Yes	No	T4/T3
Fadeyev	Parallel	24 wk	36	TF; QoL; Mood	Yes	Bone	T4 = T4/T3
Smith	Crossover	8 wk	87	TF	No	Hyper	T4
Siegmund	Crossover	12 wk	23	TF; QoL; Mood	No	Low TSH	NA
Escobar-M	Crossover	8 wk	26	TF; QoL; Mood	No	Low TSH	T4+T3
Appelhof	Parallel	15 wk	130	TF; QoL; Mood	NO	Low TSH	T4+T3
Carvalho	crossover	08 wk	40	TF; QoL; Mood	No	No	T4 = T4+T3

***DIO2* Thr92Ala Reduces Deiodinase-2 Activity and Serum-T3 Levels in Thyroid-Deficient Patients**

Maria Grazia Castagna,¹ Monica Dentice,² Silvia Cantara,¹ Raffaele Ambrosio,³
Fabio Maino,¹ Tommaso Porcelli,² Carlotta Marzocchi,¹ Corrado Garbi,⁴
Furio Pacini,¹ and Domenico Salvatore^{2,5}



JCEM, May 2017

O estudo incluiu **140 pacientes** submetidos a **TT**, sem disfunção tireoidiana ou medicações prévias à cirurgia.

Níveis de **TSH** pré e pós TT **equivalentes**

Níveis de **T3 mais baixos** após TT em portadores do **polimorfismo da D2**

DIO2 Thr92Ala Reduces Deiodinase-2 Activity and Serum-T3 Levels in Thyroid-Deficient Patients



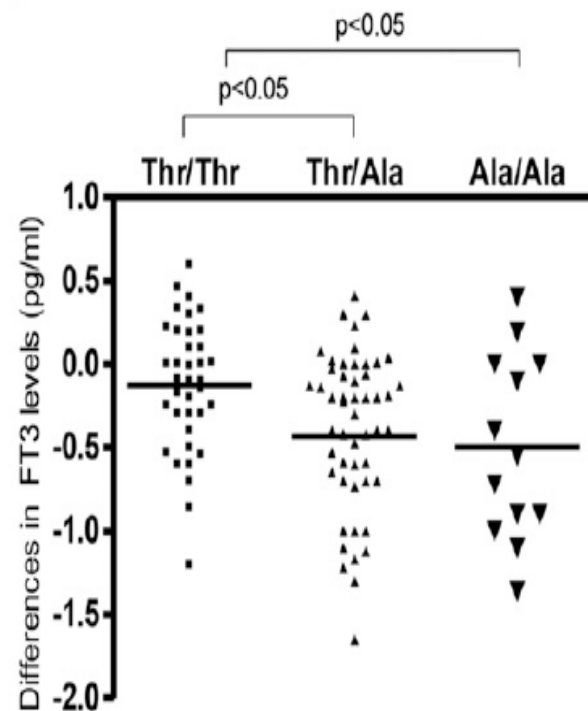
JCEM, May 2017

Maria Grazia Castagna,¹ Monica Dentice,² Silvia Cantara,¹ Raffaele Ambrosio,³ Fabio Maino,¹ Tommaso Porcelli,² Carlotta Marzocchi,¹ Corrado Garbi,⁴ Furio Pacini,¹ and Domenico Salvatore^{2,5}

Mean postsurgery FT3 levels

	Pre-surgical FT3 (pg/ml)	Post-surgical FT3 (pg/ml)	p
WT			
Mean±SD	3.2±0.35	3.1±0.36	
Range	2.4-3.9	2.6-4.1	0.097
Median	3.2	3.1	
Thr/Ala			
Mean±SD	3.4±0.52	3.0±0.28	<0.0001
Range	2.7-5.4	2.5-3.9	
Median	3.3	2.9	
Ala/Ala			
Mean±SD	3.4±0.37	2.9±0.34	0.01
Range	2.9-4.2	2.5-3.6	
Median	3.4	2.9	

Pre and post surgical changes in FT3 levels



Tratamento do Hipotireoidismo: Associação T4 + T3



JCEM, May 2017

Conclusão:

Estes pacientes **não respondem** de forma ótima ao tratamento padrão com monoterapia com T4

A restauração de níveis pré-TT pode ser obtido **aumentando** a dose de reposição de T4 ou **adicionando T3**.

Os autores concluem neste contexto que o estudo suporta o uso da **terapia combinada T4 + T3** no subgrupo com T3 baixo e polimorfismo D2

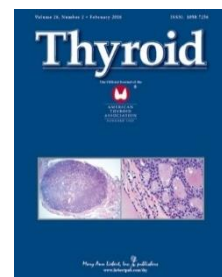
Hypothyroid Patients Encoding Combined MCT10 and DIO2 Gene Polymorphisms May Prefer L-T3 + L-T4 Combination Treatment – Data Using a Blind, Randomized, Clinical Study

Allan Carlé^a Jens Faber^{c, d} Rudi Steffensen^b Peter Laurberg^a

The present study indicates that the combination of polymorphisms in *DIO2* (rs225014) and *MCT10* (rs17606253) enhances hypothyroid patients' preference for L-T4 + L-T3 replacement therapy. In the future, combination therapy may be restricted or may be even recommended to individuals harbouring certain polymorphisms.

- Sem polimorfismos: 42%
- Uma alteração (DIO2 OU MCT10): 63%
- Duas alterações (DIO2 E MCT10): 100%

An Online Survey of Hypothyroid Patients Demonstrates Prominent Dissatisfaction



Sarah J. Peterson,¹ Anne R. Cappola,² M. Regina Castro,³ Colin M. Dayan,⁴ Alan P. Farwell,⁵ June, 2018
James V. Hennessey,⁶ Peter A. Kopp,⁷ Douglas S. Ross,⁸ Mary H. Samuels,⁹
Anna M. Sawka,¹⁰ Peter N. Taylor,⁴ Jacqueline Jonklaas,¹¹ and Antonio C. Bianco¹

Pesquisa de **satisfação** sobre seu tratamento de hipotireoidismo

Tratamento com T4, T3 + T4 ou extrato dissecado de tireoide (**EDT**)

De um total de **12.146** pacientes, **3.670** não referiam depressão, comorbidades ou condições de estresse

Destes, pacientes em uso de EDT apresentavam o **> índice** de satisfação ao passo que pacientes em uso de monoterapia com T4 apresentavam o **< índice** de satisfação

Conclusão: Embora o estudo **não forneça** uma explicação para a preferencia por EDT, estudos futuros devem avaliar se há relação com **níveis de T3** ou outras causas não identificadas

Preparações de T3

Nenhuma formulação comercial de T3 ou T4 + T3 em nosso meio atualmente

Absorção rápida

Posologia desconfortável: 2 a 3 vezes por dia



Existe lugar para o uso de T3 ou T4 + T3 no hipotireoidismo?



25 de maio 2017

TOP FIVE TIREOIDE SBEM Recomendações Choosing Wisely Brasil do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

1 Não solicite T3 reverso (rT3) na avaliação de função tireoideana.

O T3 reverso é proveniente da inativação de T4, que ocorre predominantemente através enzima deiodinase tipo 3. É um hormônio inativo e a sua dosagem não reflete a função tireoideana. Desta forma, a sua dosagem tem indicações muito específicas (a maioria dela em cenário de pesquisa) e não deve ser feita na avaliação da função tireoideana.

2 Não solicite tireoglobulina sérica na avaliação inicial de nódulos de tireoide.

A tireoglobulina, por ser uma proteína tecido específica, é um dos principais parâmetros no seguimento dos pacientes com câncer de tireoide já submetidos a cirurgia. Os níveis séricos de tireoglobulina podem estar aumentados em diferentes doenças da tireoide (benignas e/ou malignas). Dessa forma, a dosagem da tireoglobulina sérica não adiciona informações sobre a natureza de nódulo de tireoide, e não tem papel no rastreamento de câncer de tireoide.

3 Não utilize marcadores moleculares na avaliação inicial de pacientes com nódulo de tireoide.

A citologia de material de punção aspirativa com agulha fina (PAAF) é o método mais preciso e de baixo custo para avaliar nódulos tireoidianos. Marcadores moleculares só devem ser usados se melhorarem a tomada de decisão clínica. A utilidade de um teste molecular deve ser fundamentada em fortes evidências comprovando que o uso do marcador melhora a tomada de decisão o suficiente para justificar a sua incorporação na prática clínica. Esse não é o cenário de nódulos de tireoide, que tem sua natureza esclarecida em cerca de 85% dos pacientes submetidos a PAAF. O papel dos marcadores moleculares pode ser justificado em alguns casos de nódulos sem diagnóstico definido na PAAF, respeitando o contexto do paciente e do cenário de saúde no qual está inserido.

4 Não utilize triiodotironina (LT3), isolado ou em associação com levotiroxina (LT4), no tratamento de hipotireoidismo.

Apesar da tireoide produzir pequenas quantidades de T3, não existem evidências de que o tratamento do hipotireoidismo deva incluir T3 procurando melhora dos sintomas. A levotiroxina é barata, tem rápida absorção intestinal e tem uma meia vida longa (7 dias) o que permite tomadas únicas diárias. Isto promove uma estabilidade plasmática de T3 e T4. A levotiroxina depende da deiodinação tecidual para conversão em triiodotironina. A triiodotironina tem uma meia vida curta e necessitaria múltiplas tomadas diárias. Apesar de evidências em animais que a combinação de levotiroxina e triiodotironina pode ser superior a levotiroxina isolada, não há evidência clara em humanos disto, por isto a combinação não é recomendada de rotina.

5 Não repita exames de auto-anticorpos [anti-tireoperoxidase (Anti-TPO) e/ou anti-tireoglobulina] no seguimento de pacientes com hipotireoidismo por tireoidite de Hashimoto com exame anterior positivo.

Uma vez positivos os auto-anticorpos [antitireoperoxidase (anti-TPO) e/ou antitireoglobulina], já está definido a etiologia do hipotireoidismo, não havendo qualquer necessidade de repeti-los.

CONCLUSÃO

A terapia de **escolha** atual é a levo-tiroxina (T4)

Aparentemente a reposição de T4 + T3 poderia ser **mais fisiológica**

Alguns pacientes poderiam se beneficiar da reposição combinada

Necessidade de **melhores** formulações de T3

Importância de **mais estudos** sobre o assunto

UNIDADE DE TIREOIDE DO SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA DO HC DA UFPR

Cléo Otaviano Mesa Jr.

Fabíola Yukiko Miazaki

Gisah Amaral de Carvalho

Hans Graf

