

Levotiroxina e o problema da permutabilidade de drogas de estreito intervalo terapêutico

Levothyroxine and the problem of interchangeability of drugs with narrow therapeutic index

Laura Sterian Ward¹

SUMÁRIO

Tem se tornado prática comum em nosso país a troca de medicamentos prescritos por outros similares, por produtos genéricos e até mesmo por produtos manipulados, muitas vezes ignorando-se preceitos básicos de bioequivalência, permutabilidade, estabilidade e características específicas do composto farmacêutico. No caso de drogas de índice terapêutico estreito, como a levotiroxina, esses problemas se agravam colocando em sério risco a eficácia do tratamento e a saúde do paciente. Revemos a legislação pertinente ressaltando as características da levotiroxina e os efeitos adversos que limitam a permutabilidade do composto. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55(7):429-34

Descritores

Índice terapêutico estreito; permutabilidade; bioequivalência; genérico de LT4

SUMMARY

The exchange of a prescribed drug by other similar, by generic products and even by custom products has become common practice in our country, often ignoring basic tenets of bioequivalence, interchangeability, stability and characteristics of the pharmaceutical compounds. In the case of drugs of narrow therapeutic index, such as levothyroxine, these problems are intensified, putting the effectiveness of treatment and patient health at serious risk. We review the pertinent legislation, emphasizing the characteristics of levothyroxine and adverse effects that limit the interchangeability of the compound. Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55(7):429-34

Keywords

Narrow therapeutic index; interchangeability; bioequivalence; LT4 generic

¹ Departamento de Tiroide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM); Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (FCM/Unicamp), Campinas, SP, Brasil

Correspondência para:

Laura Sterian Ward
Laboratório de Genética Molecular do Câncer, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas
Rua Tessalia Vieira de Camargo, 126
13083-970 – Campinas, SP, Brasil
ward@unicamp.br

Recebido em 22/Jul/2011

Aceito em 3/Out/2011

INTRODUÇÃO

No Brasil, assim como no restante do mundo, os custos com saúde têm aumentado vertiginosamente nas últimas décadas, levando o país a buscar soluções para reduzi-los. A maior parte das intervenções em saúde exige o uso de medicamentos e, à medida que aumenta a população de faixa etária mais avançada e que melhora o acesso dos brasileiros aos serviços de saúde, o uso de uma série de drogas tende a se elevar de forma que as despesas com medicamentos aumentem cada vez mais. Assim, a necessidade de disponibilizar medicamentos com baixo custo aliada à ausência de tradição em pesquisa na área farmacêutica vem impulsionando o

desenvolvimento e o registro dos medicamentos similares e dos genéricos no Brasil.

Nos últimos anos, a maior estratégia para diminuir custos no mercado de saúde foi, sem dúvida, a introdução dos medicamentos genéricos equivalentes aos de marca. As drogas de marca, também chamadas de medicamentos ou produtos inovadores, são desenvolvidas por meio de pesquisas geralmente realizadas pelas grandes indústrias farmacêuticas. A estratégia tem sido muito efetiva. Estima-se que a introdução dos medicamentos genéricos tenha acarretado uma redução de gastos de aproximadamente nove bilhões de dólares entre os anos de 1997 e 2000 nos Estados Unidos (1).

Ao mesmo tempo, os genéricos capturaram 65% do mercado farmacêutico global (2). As drogas genéricas correspondem a 66% das prescritas nos Estados Unidos, embora contribuam com apenas 13% dos custos com medicamentos (2,3).

No Brasil, os medicamentos genéricos foram regulamentados pela Lei Federal nº 6360/76, alterada pela Lei nº 9787/99. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) considera que as drogas genéricas são semelhantes às drogas de referência ou produtos inovadores, o que significa que elas são intercambiáveis e têm sua eficácia, segurança e qualidade comprovadas (4). Nenhuma droga genérica pode ser comercializada sem a autorização de uma agência regulatória, como a *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos e a Anvisa no Brasil, que determinam se tal droga tem uma *performance* tão boa quanto a de referência, baseando-se em uma série de critérios. Portanto, existe a necessidade imperativa de assegurar a qualidade farmacêutica das drogas genéricas e o seu desempenho *in vivo*. A eficácia e a segurança do medicamento genérico devem ser comparáveis às das drogas de marca e é necessário demonstrar que pode haver permutabilidade entre os dois tipos de drogas. Isso deve ser feito mediante estudos de equivalência *in vivo* ou de bioequivalência. Dizer que duas drogas são bioequivalentes significa que ambas terão efeito terapêutico equivalente (5).

Também é importante distinguir os medicamentos genéricos dos biossimilares, ou, simplesmente, similares. Os laboratórios de medicamentos inovadores se beneficiam de um período de exclusividade comercial amparados pelo direito de patente e de um período de proteção pela legislação farmacêutica. Uma vez expirados esses períodos, outros laboratórios comerciais podem obter autorização para desenvolver uma segunda geração desses compostos que apresentem o mesmo mecanismo de ação e que pretendam ser utilizados para as mesmas indicações terapêuticas do medicamento inovador. Assim, no começo de 2004, as patentes da primeira geração de medicamentos inovadores começavam a expirar, abrindo as portas para a produção de uma série de novos produtos.

Produtos similares vêm sendo produzidos em várias partes do mundo, incluindo a América Latina, e há sérios questionamentos sobre seu padrão de qualidade, segurança e eficácia (6). O similar é um medicamento parecido com o medicamento biológico de referência, diferindo deste na aparência e na embalagem. A substância ativa do medicamento similar também é parecida

com a do medicamento biológico de referência, e eles geralmente são utilizados na mesma dose para tratar uma mesma enfermidade. No entanto, o medicamento similar não passa por um teste de bioequivalência para testar se sua eficácia clínica e segurança são iguais ao remédio de marca, mas apenas por testes de equivalência farmacêutica, para verificar que contém o mesmo princípio ativo, e de biodisponibilidade relativa para verificação da quantidade e da velocidade de absorção do princípio ativo na corrente sanguínea. Levando em conta que ambos são parecidos, mas não idênticos, a decisão de tratar um paciente com o medicamento de referência ou com o similar depende da opinião do médico. As diretrizes da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) consideram os similares como totalmente diferentes dos produtos originais e destacam a importância do processo de fabricação dos biofármacos (7).

A legislação brasileira que regulamenta os medicamentos genéricos não abarca os produtos similares e, além disso, infelizmente, as normas da Anvisa ainda apresentam contradições envolvendo elementos de ordem técnico-científica e questões éticas em relação à vulnerabilidade do consumidor perante produtos que não ofereçam garantias de segurança e eficácia. Assim, a legislação vigente assegura a permutabilidade entre drogas genéricas e algumas drogas similares com suas respectivas drogas de referência, mas não estabelece intercambiabilidade entre duas drogas genéricas.

No caso de medicamentos que possuem estreito intervalo terapêutico, como os hormônios tireoidianos, algumas peculiaridades merecem consideração especial, como, por exemplo, a necessidade de monitoramento terapêutico constante para diminuir a vulnerabilidade do consumidor quanto à falta de garantias pertinentes à segurança e à eficácia dos medicamentos genéricos ou similares. Mas, antes de abordar o problema da permutabilidade dos preparados de hormônio tireoidiano, é preciso rever alguns pontos importantes.

COMO SE DETERMINA A BIOEQUIVALÊNCIA DE FARMACOCINÉTICOS?

A bioequivalência de dois elementos farmacocinéticos é determinada pela área sob a curva de concentração-tempo (AUC) e pela concentração plasmática máxima (C_{max}). Considera-se que existe bioequivalência entre os produtos quando estes parâmetros estão dentro de um intervalo de 80% a 125% (8). Para a maior parte das drogas, esse intervalo resulta em variações plasmáticas

da ordem de -20% a +25%, variação considerada clinicamente não significativa ou aceitável. A FDA observou que, em 224 estudos de bioequivalência conduzidos entre 1987 e 1997, havia uma diferença média entre produtos genéricos e os de referência de 3,5% para a AUC e de 4,4% para a Cmax. Concluiu que as diferenças efetivas nos parâmetros farmacocinéticos eram pequenas e que não deveriam ter repercussão clínica (9).

Mas será que medicamentos de dose crítica ou de índice terapêutico estreito (ITE) também podem ser incluídos nessa categoria estabelecida pela legislação?

HORMÔNIOS TIREOIDIANOS SÃO MEDICAMENTOS DE ÍNDICE TERAPÊUTICO ESTREITO (ITE)

Medicamentos de ITE são aqueles cuja diferença entre a concentração tóxica mínima difere menos de duas vezes da concentração eficaz mínima (10). São exemplos de drogas de ITE a digoxina, a teofilina e alguns antiarrítmicos e antiepilépticos que obrigam a um monitoramento estrito dos níveis séricos e/ou da resposta terapêutica (10). A levotiroxina é um medicamento ITE, conforme seu registro no FDA (11), mas outras agências regulatórias, como a canadense, não a consideram assim (12).

Existem poucas publicações internacionais acerca dos padrões que deveriam ser utilizados para avaliar a bioequivalência de drogas de ITE. Algumas autoridades como a *European Commission* e a *World Health Organization and Therapeutic Goods Administration* da Austrália consideram que a faixa de aceitação para a AUC deve ser estreitada nesses casos (12,13). Já a FDA não considera que drogas ITE sejam diferentes das demais para fins de substituição terapêutica (14).

Realmente, o tratamento apropriado com doses adequadas de levotiroxina é fundamental para assegurar o tratamento de pacientes em hipotireoidismo. Esses podem sofrer sérias consequências ao receber doses inapropriadamente baixas ou excessivas de levotiroxina (15-17).

A importância do efeito dos hormônios tireoidianos sobre o sistema cardiovascular e risco metabólico – Os hormônios tireoidianos exercem importante efeito sobre o sistema cardiovascular. Sua diminuição se associa a manifestações cardiovasculares desfavoráveis, como aterosclerose prematura, coronariopatia, derrame pericárdico e insuficiência cardíaca congestiva (17). Além disso, os hormônios tireoidianos modulam o metabolismo lipídico e, quando em níveis insuficientes, se asso-

ciam à elevação do colesterol sérico (16,17). A redução dos hormônios tireoidianos também está associada com aumento dos níveis de homocisteína, proteína C reativa e maior rigidez arterial, que, por sua vez, parece ser um importante fator de risco para a doença cardiovascular (17). Alterações na elasticidade arterial podem ter efeitos deletérios na função ventricular e na perfusão coronariana, contribuindo para o desenvolvimento de hipertensão arterial, isquemia miocárdica e arritmias fâtais, entre outros (17).

A importância do efeito dos hormônios tireoidianos sobre o sistema osteoarticular – Estudos mostram perda óssea acelerada quando existe aumento dos hormônios, mesmo que em níveis pouco elevados ou subclínicos (15,16). Nesses casos, a reabsorção óssea não consegue ser compensada pelo aumento de formação, e o risco de fraturas aumenta particularmente em idosos e mulheres na pós-menopausa (15,16).

A importância do efeito dos hormônios tireoidianos sobre a gestação e o desenvolvimento fetal – A administração de doses adequadas de levotiroxina é também fundamental para assegurar a boa evolução da gestação, além de permitir o desenvolvimento apropriado do sistema nervoso do feto e do recém-nascido (18). Mulheres com hipotireoidismo mal controlado apresentam risco três vezes maior de descolamento de placenta e 1,8 vez maior risco de parto prematuro, além de terem aumentados os riscos de hemorragia pós-parto, hipertensão gestacional, estresse fetal e mortalidade intrauterina (19-21). Embora não haja aumento de malformações congênitas, filhos de mães com hipotireoidismo estão mais sujeitos a baixo peso ao nascimento; ademais, existe uma associação significativa entre o hipotireoidismo materno e o desenvolvimento neurológico do recém-nascido (19-21).

A importância do efeito dos hormônios tireoidianos no tratamento do câncer diferenciado da tireoide – Doses apropriadas de hormônios tireoidianos também são fundamentais para o paciente com câncer diferenciado da tireoide, cuja reposição visa evitar as recidivas e, ao mesmo tempo, minimizar a morbidade decorrente do hipotireoidismo ou do hipertireoidismo subclínicos decorrentes, respectivamente, de dosagens insuficientes ou excessivas de levotiroxina (22). Pacientes com câncer de alto risco, isto é, os portadores de possível persistência ou recorrência da doença, devem manter níveis suprimidos de TSH à custa de doses suficientes de hormônio tireoidiano para bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, enquanto pacientes de baixo

risco para persistência ou recorrência da doença devem manter níveis de TSH entre 0,2 e 0,4 uUI/mL, o que exige regulação fina na administração de levotiroxina (23,24).

Os critérios de bioequivalência em vigor asseguram que a maioria dos genéricos apresenta equivalência terapêutica aos respectivos medicamentos de referência, variando na ordem de 5%. Será que essa variação é admissível nas situações clínicas acima descritas? Para discutir essa questão, deve-se rever um conceito de aplicação fundamental sobre os hormônios tireoidianos: o da permutabilidade.

PERMUTABILIDADE DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Permutabilidade, intercambiabilidade ou substituíbilidade é o princípio básico de produção dos genéricos e se baseia no conceito de que o produto é bioequivalente ao original, ou seja, a permutabilidade garante ao consumidor que ele poderá utilizar o genérico tanto ao iniciar um tratamento quanto durante um tratamento em curso. No entanto, a classificação de permutabilidade dos preparados de levotiroxina é bastante confusa. Um dos principais problemas é o de que existem diferentes marcas originais não bioequivalentes entre si.

Nos Estados Unidos, atualmente existem quatro preparados de marca, três dos quais são designados como únicos e não intercambiáveis. Existem também quatro preparados genéricos de levotiroxina que têm sido considerados equivalentes a um ou mais de um dos compostos de marca (25). Uma das preparações genéricas é classificada como intercambiável com um produto que é considerado um produto de marca, mas não é intercambiável com nenhum dos três preparados restantes de acordo com o FDA. Assim, os produtos da Sandoz e da Merck GKAA são considerados intercambiáveis apenas com o produto de referência designado da marca correspondente (26). Em suma, há grande confusão em se estabelecer o que é passível de troca entre os preparados existentes nos Estados Unidos. No Brasil, regras de permutabilidade ainda não existem em relação aos hormônios tireoidianos, mas é de se supor que, à semelhança do que ocorre nos Estados Unidos, não haja qualquer indicação clara de qual produto um médico pode trocar por outro com segurança na prática clínica.

Na realidade, existem várias evidências de que o pressuposto de permutabilidade não seja válido no caso dos hormônios tireoidianos, como:

Pequenas variações nas dosagens de um mesmo preparado de levotiroxina podem resultar em importantes modificações nos valores séricos dos hormônios tireoidianos (27).

Variações entre preparados de diferentes marcas podem ter efeitos muito mais marcantes e pode haver diferenças consideráveis de um preparado comercial de levotiroxina em relação a outro que não sejam devidamente reconhecidas pelos métodos atualmente empregados na determinação de bioequivalência de produtos (28). O próprio Formulário Terapêutico Nacional 2008 – Rename 2006 (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais publicada pela Portaria nº 2.475/2006) reconhece que biodisponibilidades diferentes são observadas entre as diversas apresentações comerciais de levotiroxina sódica. O Rename recomenda que, alcançada a estabilização do paciente, a prescrição não deve ser alterada *a priori* (29).

As doses de levotiroxina exigem ajuste muito fino: existe uma variação interindividual considerável à custa de polimorfismos em vários dos genes envolvidos na codificação de desidrogenases, transportadores dos hormônios tireoidianos, enzimas hepáticas e outras proteínas envolvidas no metabolismo desses hormônios (30).

As doses de levotiroxina são pelo sexo, peso, uso de medicamentos concomitantes e uma série de outros fatores, exigindo monitoramento constante e precauções adicionais em determinados pacientes (31,32).

EFEITOS ADVERSOS REPORTADOS EM PACIENTES UTILIZANDO HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

Membros da *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), da *American Thyroid Association* (ATA) e da *The Endocrine Society* (TES) colaboraram para a criação de um instrumento de vigilância capaz de efetivamente avaliar a experiência dessas sociedades e dos mais frequentes prescritores de levotiroxina (25). Mais de 18 mil mensagens eletrônicas solicitando informações foram geradas e os *websites* de cada organização ofereceram *links* para a coleta de observações clínicas relacionadas a efeitos adversos ou disponibilidade de produtos para os médicos que cuidavam de pacientes em uso de levotiroxina. Foram relatados 198 casos de efeitos adversos, dos quais 89,4% estavam relacionados à troca do produto prescrito. Em 91,6% dos casos, a troca havia sido feita pela farmácia sem o conhecimento do médico. Cinquenta e quatro casos (27,3% dos efeitos adversos reportados) de efeitos

graves, como arritmias, isquemia miocárdica e fraturas osteoporóticas, foram relatados e 96,3% deles estavam associados à troca do preparado prescrito de levotiroxina por outro. A substituição mais frequente foi a do produto de marca por um genérico (25). Os autores discutem que a perda de potência da droga, um efeito importante no caso da levotiroxina – cujo preparado tem uma estabilidade dependente de vários fatores, incluindo embalagem e condições ambientais de temperatura e umidade –, também poderia ter ocorrido. No entanto, as normas norte-americanas (33), assim como as brasileiras (29), regulamentam as condições de embalagem e armazenamento, assim como o tempo de exposição dos medicamentos em prateleiras de farmácias, de forma que dificilmente tal problema deva ter tido relevância no caso dos efeitos colaterais relatados pelos pacientes do estudo.

Várias outras publicações mostram importantes efeitos adversos produzidos pelo uso inadequado de levotiroxina, principalmente em populações mais vulneráveis, como os idosos (34). Quadros de hipertireoidismo subclínico foram encontrados em 18% dos usuários de levotiroxina que foram estimulados a tomar de forma correta o medicamento, evidenciando o risco de superdosagem por falta de adesão à terapia, problema grave em nosso meio (35). O problema da adesão não é exclusivo do brasileiro, muito menos se restringe ao uso de levotiroxina, mas adquire especial dimensão considerando-se o número de idosos cardiopatas que fazem uso da medicação no país (36). Entre os 3.678 pacientes estudados no Cardiovascular Health Study, 339 (9,2%) utilizavam preparados de hormônios tireoidianos. Destes, todos com 65 anos de idade ou mais, apenas 43% estavam em eutireoidismo, enquanto assustadores 16% apresentavam níveis diminuídos ou suprimidos de TSH (36), colocando tal população em risco de arritmias e isquemias potencialmente fatais.

Em julho deste ano, o Comitê Consultivo para a Ciência Farmacêutica e Farmacologia Clínica do FDA apresentou uma série de recomendações, incluindo novas definições para drogas ITE, novos parâmetros para os ensaios de potência e novos desenhos de estudo para drogas como a levotiroxina (37). Enquanto persistem sérias dúvidas em relação à bioequivalência e à permutabilidade dos preparados de levotiroxina existentes, o bom senso recomenda aconselharmos nossos pacientes para que evitem a troca do preparado em uso e dosar TSH seis semanas após qualquer mudança de formulação (38).

Declaração: Tenho recebido suporte financeiro para participação em eventos científicos e em atividades educativas patrocinadas pelas empresas SANOFI, ACHE, ABBOTT e MERCK.

REFERÊNCIAS

1. Haas JS, Phillips KA, Gerstenberger EP, Seger AC. Potential savings from substituting generic drugs for brand-name drugs: medical expenditure panel survey, 1997-2000. *Ann Intern Med.* 2005;142(11):891-7.
2. Midha KK, McKay G. Bioequivalence: its history, practice, and future. *AAPS J.* 2009;11(4):664-70.
3. Shrank WH, Cox ER, Fischer MA, Mehta J, Choudhry NK. Patients' perceptions of generic medications. *Health Aff (Millwood).* 2009;28(2):546-56.
4. Brasil. Anvisa. Resolução – RDC n.º 16 de 2 de março de 2007. Aprovar o Regulamento Técnico para Medicamentos Genéricos. Diário Oficial da União, Brasília, DF; 2007.
5. Chow SC, Liu JP. Design and analysis of bioavailability and bioequivalence studies. New York: Marcel Dekker; 2000.
6. Crommelin D, Bermejo T, Bissig M, Damiaans J, Krämer I, Rambourg P, et al. Biosimilars, generic versions of the first generation of therapeutic proteins: do they exist? *Contrib Nephrol.* 2005;149:287-94.
7. Kresse GB. Biosimilars: science, status, and strategic perspective. *Eur J Pharm Biopharm.* 2009;72(3):479-86.
8. Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **. European Medicines Agency. Published in London, 20 January 2010. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
9. Nightingale SL, Morrison JC. Generic drugs and the prescribing physician. *JAMA.* 1987;258(9):1200-4.
10. Levy G. What are narrow therapeutic index drugs? *Clin Pharmacol Ther.* 1998;63(5):501-5.
11. 1997 Docket number 97N-0314, Prescription Drugs Products; Levothyroxine Sodium Federal Register 62; 43535-43538. Disponível em: <http://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-1997-08-14/html/97-21575.htm>
12. Palylyk-Colwell E, Jamali F, Dryden W, Friesen E, Koven S, Mohamed I, et al. Bioequivalence and interchangeability of narrow therapeutic range drugs. Canadian Society for Pharmaceutical Sciences Discussion. *J Pharm Pharmaceut. Sci.* 1998;1(1):2-7.
13. Health Protection Branch, Health Canada, Conduct and analysis of bioavailability and bioequivalence studies part A: oral dosage formulations, not in modified released form, of drugs used for systemic effects, having complicated or variable pharmacokinetics; 1992. Disponível em: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/bio/biorepc_biorapc-eng.php. Acesso em: Jul 2011.
14. FDA position on product selection for 'narrow therapeutic index' drugs. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(14):1630-2.
15. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ* 2011;342:d2238. doi: 10.1136/bmj.d2238. Disponível em: <http://www.bmj.com/content/342/bmj.d2238.long>. Acesso em: Jul 2011.
16. Donangelo I, Braunstein GD. Update on subclinical hyperthyroidism. *Am Fam Physician.* 2011;83(8):933-8.
17. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 2001;344(7):501-9.

18. Lazarus JH. Screening for thyroid dysfunction in pregnancy: is it worthwhile? *J Thyroid Res.* 2011;2011:397012.
19. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):239-45.
20. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002(1);12:63-8.
21. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(3):282-8.
22. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression vs. the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2010;20(2):135-46.
23. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-214.
24. Ward LS, Maciel RMB, Camargo RY, Teixeira GV, Tincani AJ, Kulcsar MAV, et al. Câncer diferenciado da tireoide: seguimento. Em: *Projeto Diretrizes – Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina* (editores). Editora AMB/CFM 2011. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/>. Acesso em: Jul 2011.
25. Hennessey JV, Malabanan AO, Haugen BR, Levy EG. Adverse event reporting in patients treated with levothyroxine: results of the pharmacovigilance task force survey of the American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists, and The Endocrine Society. *Endocr Pract.* 2010;16(3):357-70.
26. 2008 Electronic Orange Book. Disponível em: www.fda.gov/cder/ob/docs/queryai.htm. Acesso em: Jul 2011.
27. Carr D, McLeod DT, Parry G, Thornes HM. Fine adjustment of thyroxine replacement dosage: comparison of the thyrotrophin releasing hormone test using a sensitive thyrotrophin assay with measurement of free thyroid hormones and clinical assessment. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;28(3):325-33.
28. Blakesley VA. Current methodology to assess bioequivalence of levothyroxine sodium products is inadequate. *AAPS J.* 2005;7(1):E42-6.
29. Formulário Terapêutico Nacional 2008, Ministério da Saúde Série B. Textos Básicos de Saúde. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/multimedia/paginacartilha/docs/FTN.pdf>. Acesso em: Jul 2011.
30. Vargens DD, Neves RR, Bulzico DA, Ojopi EB, Meirelles RM, Pessoa CN, et al. Association of the UGT1A1-53(TA)_n polymorphism with L-thyroxine doses required for thyrotropin suppression in patients with differentiated thyroid cancer. *Pharmacogenet Genomics.* 2011;21(6):341-3.
31. Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, Singh G, Jonklaas J. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid.* 2011;21(8):821-7.
32. Ward LS. The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54(5):345-52.
33. FDA 2007 Questions and answers on levothyroxine products. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/default.htm>. Acesso em: Jul 2011.
34. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, MacDonald TM, Morris AD, Leese GP. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):186-93.
35. Bagattoli RM, Vaisman M, Lima JS, Ward LS. Estudo de adesão ao tratamento do hipotireoidismo. *Arq Bras Endo Metab.* 2000;44(6):483-7.
36. Somwaru LL, Arnold AM, Joshi N, Fried LP, Cappola AR. High frequency of and factors associated with thyroid hormone over-replacement and under-replacement in men and women aged 65 and over. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1342-5.
37. The Endocrine Society. Endocrine insider. July 28, 2011. Disponível em: http://www.endosociety.org/advocacy/insider/2011/SocietyTestifiesonNeedtoReviseMethodforDeterminingBioequivalenceStandards_art1.cfm. Acesso em: Jul 2011.
38. American Thyroid Association; Endocrine Society; American Association of Clinical Endocrinologists. Joint statement on the U.S. Food and Drug Administration's decision regarding bioequivalence of levothyroxine sodium. *Thyroid.* 2004;14(7):486.