Agranulocitose após o uso de Metimazol

Agranulocytosis after Methimazole use

Daniel Panarotto[1], Isis Mayer[2], Nicole Guerra Pedruzzi[2]

RESUMO

O tratamento do hipertireoidismo com medicamentos antitireoidianos pode provocar um importante efeito colateral, a agranulocitose. Os sintomas decorrentes dessa condição são geralmente manifestados por infecções, em especial na orofaringe, sendo a principal forma de apresentação da doença as queixas de febre e faringite. A agranulocitose pode ser definida como uma grande redução do número de granulócitos no sangue periférico e é caracterizada pela contagem de neutrófilos menor que 500/μL. No presente trabalho, é relatada ocorrência de agranulocitose em paciente portador de hipertireoidismo em uso de Metimazol.

UNITERMOS: Agranulocitose, Metimazol, Hipertireoidismo.

ABSTRACT

The treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs can have a significant side effect, agranulocytosis. Symptoms resulting from this condition are usually manifested by infections, especially in the throat, and the primary form of the disease are complaints of fever and pharyngitis. Agranulocytosis may be defined as a large reduction in the number of granulocytes in peripheral blood and is characterized by neutrophil count below 500/μL. In the present study the occurrence of agranulocytosis is reported in a patient with hyperthyroidism in use of Methimazole.

KEYWORDS: *Agranulocytosis, Methimazole, Hyperthyroidism.*

INTRODUÇÃO

O hipertireoidismo é uma doença comum, com uma prevalência de 0,2% a 0,5% na população, e consiste no aumento da síntese e da liberação de hormônios tireoidianos, resultando na síndrome clínica tireotoxicose (1). A causa mais frequente de tireotoxicose é a doença de Basedow-Graves (ou bócio difuso tóxico), responsável por 60% a 90% dos casos e observada, principalmente, em mulheres, com pico de incidência entre 20 e 40 anos (1).

É uma doença autoimune com tendência familiar e associação com outras doenças autoimunes endócrinas (*Diabetes mellitus* e Adisson) e não endócrinas (anemia perniciosa, miastenia, artrite reumatoide, Sjögren, vitiligo e hepatite crônica ativa).

Os principais sinais e sintomas decorrentes da tireotoxicose são: irritabilidade, fadiga, sudorese excessiva, emagrecimento, tremores, taquicardia, intolerância ao calor, diarreia, queixas oculares e bócio (2).

Alguns fatores podem ser desencadeadores da resposta imune no Graves como: gravidez, excesso de iodo, terapia com lítio, infecções virais ou bacterianas e uso de corticosteroides (2).

O tratamento do hipertireoidismo com drogas antitireoidianas pode provocar, em cerca de 0,2% a 0,5% dos casos, um importante efeito colateral: a agranulocitose. Os sintomas decorrentes dessa condição são geralmente manifestados por infecções, em especial na orofaringe, sendo a principal forma de apresentação da doença as queixas de febre e faringite (2).

RELATO DO CASO

Paciente A.S.G., do sexo masculino, com 79 anos de idade, branco, agricultor aposentado, procurou o Pronto-

[1] PhD. Professor titular de Endocrinologia – Universidade de Caxias do Sul.
[2] Acadêmica de Medicina da Universidade de Caxias do Sul.

-Socorro de um hospital de Caxias do Sul (RS) com queixa de odinofagia, febre não mensurada, astenia, anorexia, diarreia, icterícia e cansaço, tendo iniciado o quadro quatro dias antes de procurar atendimento. Fazia uso das seguintes medicações: Aspirina 100mg/dia, Metoprolol 25mg/dia, Omeprazol 20mg/dia, Doxazosina 2mg/dia, Amiodarona 200mg/dia, Furosemida 70mg/dia e Metimazol 20mg/dia. Apresentava as seguintes comorbidades: hipertensão arterial sistêmica (HAS), fibrilação atrial crônica (ACFA), hipertireoidismo, ex-tabagismo 35 anos/maço.

Realizados os exames laboratoriais, foram demonstradas neutropenia (48 neutrófilos/μL) e leucopenia (300 leucócitos/μL) graves. Foram, então, suspensos os seguintes medicamentos: Amiodarona 200mg/dia, Furosemida 70mg/dia e Metimazol 20mg/dia, sendo fornecido tratamento de suporte, resultando em melhora do quadro e alta hospitalar.

Esse primeiro episódio teve um bom desfecho, porém o paciente, após a alta, continuou sem as medicações antitireoidianas e sem nenhum tratamento alternativo, implicando em descompensação do hipertireoidismo e reutilização do medicamento antitireoidiano (Metimazol 30mg/dia).

Desta forma, o paciente voltou a procurar atendimento médico no dia 7 de abril de 2010, desta vez no Pronto-Socorro do Hospital Geral (Hospital Universitário da Universidade de Caxias do Sul), apresentando, nesta ocasião, sintomas mais intensos: astenia progressiva, anorexia, febre alta, diarreia e icterícia. O paciente relatou que o quadro começou cerca de dez dias após o início do uso do Metimazol 30mg/dia.

Foram realizados exames laboratoriais e de imagem. Os exames laboratoriais do dia 7 de abril de 2010 demonstraram que o paciente apresentava 750 leucócitos/mm³, menos de 37,5 neutrófilos/μL (<5%), eritrograma normal e demais exames normais, incluindo ALT, AST e sorologias negativas (Anti-HCV, Anti-HIV, HBsAg). No dia 8 de abril de 2010, foram solicitados outros exames que também estavam alterados: PCR (Proteína-C Reativa) quantitativa de 92mg/dL, bilirrubina total de 10,9mg/dL, bilirrubina direta de 9,6mg/dL e indireta de 1,3mg/dL. Também foram solicitados, no dia 10 de abril de 2010, TSH e T4 livre, cujos resultados foram, respectivamente, inferior a 0,05ng/dL e 4,82ng/dL.

No dia 16 de abril de 2010, foi feita uma tomografia computadorizada de tórax, sem uso de contraste, mostrando: presença de massa cervical com extensão mediastinal superior calcificada; derrames pleurais em ambos os hemitórax com volumes moderados; cardiomegalia; atelectasias parciais dos lobos inferiores em ambos os pulmões, provavelmente por compressão pelos derrames pleurais, e sinais tomográficos de hipertensão arterial pulmonar. A ultrassonografia de tireoide, do dia 17 de abril de 2010, apresentou: glândula de dimensões aumentadas, identificando-se o lobo direito com ecotextura heterogênea, com pelo menos uma imagem cística, medindo 0,8cm e múltiplas calcificações grosseiras, difusas, as maiores medindo em torno de 2,0cm e 1,8cm; lobo esquerdo heterogêneo, apresentando múltiplas calcificações grosseiras e formações císticas (0,8cm); e, posteriormente, formação nodular, hiperecogênica, com calcificação grosseira e área cística, medindo 2,9cm x 2,3cm.

A partir desses resultados e da investigação, o paciente foi diagnosticado com agranulocitose (segundo episódio conforme a história) como efeito adverso do uso de Metimazol, e o manejo foi realizado através do uso de substâncias vasoativas, internação na Unidade de Terapia Intensiva (devido à hipotensão e ao choque séptico) e suspensão dos medicamentos que poderiam ser os possíveis causadores (especialmente o Metimazol). Ocorreram, então, a normalização da leucopenia (conforme Tabela 1) e melhora do paciente, levando à alta hospitalar com a orientação para a mudança na estratégia do tratamento do seu hipertireoidismo e o encaminhamento para o Ambulatório Central de Caxias do Sul.

O paciente fez, posteriormente, o acompanhamento com a equipe de endocrinologistas do Ambulatório Central da Universidade de Caxias do Sul com consultas mensais.

Sendo assim, no dia 11 de junho de 2010, realizou uma cintilografia da tireoide com iodeto 131, com resultado de: bócio multinodular, com três nódulos hipocaptantes (nódulos frios) e glândula hipofuncionante.

Na consulta do dia 2 de julho de 2010, o paciente queixou-se de disfagia para sólidos e disfonia, oito dias antes, e emagrecimento desde a internação.

Encaminhado para a realização de uma ultrassonografia de tireoide com PAAF (punção aspirativa por agulha fina) e citologia do aspirado da tireoide (17 de julho de 2010), cujo resultado foi: compatível com lesão folicular (Bethesda III).

TABELA 1 – Evolução laboratorial na segunda internação

Hemograma	07/04	10/04	17/04	20/04	26/04	VR[1]
Hemoglobina (g/dL)	12,7	12,5	12,4	11,0	10,1	**14 a 18**
Hematócrito (%)	36,7	37	38,1	34,4	31,6	**42 a 52**
Leucócitos (/mm³)	750	2310	2650	5000	5640	**3,4 a 10 mil**
Segmentados (%)	<5	40	55	72	66	**50 a 70**
Linfócitos (%)	Prejudicado[2]	54	35	20	26	**30**
Monócitos (%)	Prejudicado[2]	6	10	8	8	**6**

Valores de Referência. Fonte: Stephani SD, Barros E, 2008. Clínica Médica – Consulta Rápida.
Contagem prejudicada pela baixa celularidade.

O paciente foi orientado e encaminhado para a realização da cirurgia.

DISCUSSÃO

A agranulocitose é uma manifestação rara do tratamento com drogas antitireoidianas. Para que seja possível realizar o diagnóstico desse efeito colateral sério, é necessário estar atento aos mínimos sintomas, como faringite e febre, e sempre questionar o paciente sobre a sua história patológica prévia (3).

A agranulocitose pode ser definida como uma grande redução do número de granulócitos no sangue periférico, sendo também chamada de neutropenia seletiva grave. É caracterizada pela contagem de neutrófilos menor que 500/μL. O paciente relatado chegou a apresentar 48 neutrófilos no primeiro episódio e menos de 37,5 no segundo.

Os fatores de risco para agranulocitose em pacientes em uso de drogas antitireoidianas são: alguma enfermidade grave subjacente; idade avançada; e sexo feminino (na proporção de 3:1).

A incidência desse efeito adverso dos antitireoidianos varia de 0,2% a 0,5% (3,4), sendo maior com o uso de Propiltiuracil (0,55%) do que com o uso de Metimazol (0,31%) (5). Reação imunológica ou intoxicação são caracterizadas como as principais causas desse efeito adverso.

Alguns estudos encontraram que a idade avançada é um fator de risco para o desenvolvimento da agranulocitose (6), enquanto outros não observaram essa relação (3). Pacientes acima de 40 anos e, especialmente, acima de 65 anos apresentam aumento da mortalidade por agranulocitose (6,7).

É controverso se o desenvolvimento de agranulocitose depende da dose da droga antitireoidiana. Três estudos descreveram que quanto mais alta a dose, maior o risco de desenvolvimento da doença (3,6). Segundo Nayak *et al.*, esse efeito colateral acontece com doses acima de 30mg/dL de Metimazol (8), sendo dose-independente em relação ao Propiltiuracil (9). A hipótese da dependência da dose é favorecida pelo fato de que, após as diminuições das doses de Metimazol para 15mg, em 1994, a incidência de agranulocitose tornou-se 10 vezes menor (6).

O diagnóstico precoce dessa manifestação poderia ser feito com um hemograma antes do início do tratamento e hemogramas seriados, mas esta prática não é atualmente recomendada, visto que o efeito colateral é raro, e os sintomas podem aparecer subitamente, mesmo antes de serem detectados pela alteração laboratorial (5).

O desenvolvimento de agranulocitose ocorre mais frequentemente em 2 a 12 semanas após o início do tratamento (3), podendo ocorrer nos primeiros três meses (7,8,10,11) e, mais raramente, até um ano (10). No caso aqui relatado, a ocorrência dos sintomas se deu em 10 dias após o tratamento.

Entre os sintomas mais característicos e que primeiro surgem, estão a febre (100%), a inflamação da garganta (89%) e a dor de garganta (tríade sintomática) (1,3,12). Alguns outros podem acompanhar a patologia, como diarreia, linfadenopatia (12), sintomas do trato urinário em mulheres (11) e síndrome viral (4). O paciente descrito neste artigo teve: febre, dor de garganta e diarreia.

Caso surja a tríade sintomática em um paciente em tratamento, deve-se solicitar um hemograma com contagem de células brancas e granulócitos, e se estes estiverem diminuídos, deve-se interromper o tratamento (3).

A principal complicação é infecção em orofaringe, em especial em mucosa oral ou periodontal, sendo os gram negativos os germes mais encontrados (13). A evolução para sepse pode ocorrer, mais comumente na infecção por *Pseudomonas aeruginosa* (11), chegando a uma mortalidade de até 49% (7).

O tratamento da agranulocitose é feito com GM-CSF (Fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos) por diminuir o tempo de recuperação, a taxa de complicações por infecção e a taxa de mortalidade, variando o tempo de recuperação em 6,8 dias (14) a 2 ou 3 semanas (11). A utilização de antibióticos de amplo espectro intravenosos é bem aceita (2,10), havendo a possibilidade de utilizá-los na cobertura de *Pseudomonas aeruginosa* (4,11). A internação também é imprescindível (11). No caso descrito, além da suspensão dos medicamentos, foram utilizadas, também, substâncias vasoativas para evitar a hipotensão e o choque, e o paciente foi internado em UTI, por uma semana, como forma de prevenção devido à depressão significativa da sua imunidade.

Outro achado importante a se destacar no caso relatado é a icterícia, com aumento principalmente da bilirrubina direta. A icterícia colestática é outro possível efeito colateral raro do uso dos antitireoidianos, os quais devem ser interrompidos, na ocorrência da mesma.

Após a melhora do quadro, para o tratamento do hipertireoidismo deve-se prescrever radioiodo ou cirurgia, sendo contraindicado o uso de qualquer outra droga antitireoidiana (15). No caso em questão, houve indicação para tireoidectomia, evitando, assim, uma nova ocorrência.

COMENTÁRIOS FINAIS

Descrevemos neste artigo um caso de um paciente que apresentou dois episódios de agranulocitose causados pelo Metimazol. Esta é uma complicação rara do uso de drogas antitireoidianas, cujas graves consequências podem ser evitadas pelo diagnóstico correto e precoce. Tendo em vista que a triagem de rotina não é recomendada, torna-se imprescindível alertar o paciente para os sintomas desta complicação.

REFERÊNCIAS

1. Maciel RMB. Atualização Terapêutica. In: Cintra do Prado F, Ramos J, Ribeiro do Valle J. 18ª ed. São Paulo: Ed. Artes Médicas, 1997, 478-79.
2. Zambrana JT, Zambrana FFT, Neto FRS, Gonçalves ALC, Zambrana FFT, Ushirobira J. Agranulocytosis with tonsillitis associated with methimazole therapy. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2005;71(3):374-77.
3. Dai W, Zhang J, Zhan S, Xu B, Jin H, Yao Y, *et al.* Retrospective analysis of 18 cases of antithyroid drug (ATD) – Induced agranulocytosis. Endocrine Journal. 2002;49(1):29-33.
4. Nayak B, Hodak SP. Hyperthyroidism. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 2007;36:617-56.
5. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. Antithyroid drug--induced agranulocytosis: the usefulness of routine white blood cell count monitoring. Arch Intern Med. 1990;150:621-24.
6. Tsuboi K, Ueshiba H, Shimojo M, Ishikawa M, Watanabe N, Nagasawa K, *et al.* The relation of initial Methimazole dose to the incidence of Methimazole-induced Agranulocytosis in Patients with Graves' Disease. Endocrine Journal. 2007;54(1):39-43.
7. Pearce SH. Spontaneous reporting of adverse reactions to carbimazole and propylthiouracil in the UK. Clin Endocrinol (Oxf). 2004;61:589-94.
8. Cooper DS, Goldminz D, Levin AA, Ladenson PW, Daniels GH, Molitch ME, *et al.* Agranulocytosis associated with antithyroid drugs. Effects of patient age and drug dose. Ann Intern Med. 1983;98:26-9.
9. Cooper DS. Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998;27:225-47.
10. García D, Peón N, Torres F, Hip-Avagnina MI, Martínez A, Crocce ME. Cuatro casos de agranulocitosis por tiamazol. Farm. Hosp. 2008;32(3):183-85.
11. Hegedüs L. Treatment of Graves' hyperthyroidism: evidence--based and emerging modalities. Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. 2009;38:355-71.
12. Sun MT, Tsai TH, Shih KC. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. J. Chin. Med. Assoc. 2009;72(8):438-41.
13. Hou GL, Tsai CC. Oral manifestations of agranulocytosis associated with Methimazole therapy. J. Periodontol. 1988;59:244-48.
14. Tamai H, Mukuta T, Matsubayashi S, Fukata S, Komaki G, Kuma K *et al.* Treatment of methimazole-induced agranulocytosis using recombinant human granulocyte colonystimulating factor (rhG-CSF). J Clin Endocrinol Metab. 1993;77:1356-60.
15. Huang CH, Li KL, Wu1 JH, *et al.* Antithyroid Drug-induced Agranulocytosis: Report of 13 Cases. Chang Gung Med J. 2007;30:242-48.

✉ Endereço para correspondência
Daniel Panarotto
Rua Andrade Neves, 1035/302
95.084-200 – Caxias do Sul, RS – Brasil
☎ (54) 3222-0465 / (54) 9142-0783
dpanarot@ucs.br

Recebido: 24/7/2012 – Aprovado: 15/9/2012