

Agranulocitose Induzida Por Metimazol

INTRODUÇÃO

A agranulocitose induzida por droga tem sido definida como uma neutropenia seletiva devido a uma inesperada reação medicamentosa. Esta reação tem sido considerada rara frente a várias drogas que são utilizadas atualmente. Estudos epidemiológicos de agranulocitose demonstram uma incidência de 6,2 a 9 casos anuais por milhão, tendo como causas as drogas não-citotóxicas, infecções e desordens de imunidade, sendo que, nesses estudos foram excluídos pacientes tratados com drogas citotóxicas. (Juliá et al., 1991; Munshi e Montgomery, 2000). A agranulocitose caracteriza-se por ser uma desordem de início abrupto e com sintomas clássicos. Essa desordem se caracteriza por uma marcante redução da contagem de leucócitos para 1.000 células/mm³ ou menos, sendo que os neutrófilos mostram uma contagem menor ou igual a 0,5 x 10⁹ células por litro. O hematócrito pode apresentar valor maior ou igual a 30% e valor de plaquetas maior ou igual a 100 x 10⁹ células/litro (Werner et al., 1989; Juliá et al., 1991; Robbins et al., 1994).

Em pacientes usando drogas antitiroídicas, a agranulocitose ocorre numa proporção maior em mulheres do que em homens numa razão de 5:1 respectivamente e a idade média de ocorrência é de 50 anos. Essa condição pode ser fatal ocorrendo o óbito entre 2 a 4% dos casos (International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study, 1988). Os sintomas típicos da reação incluem febre, púrpura, dor de garganta, disfagia, taquicardia, prostração, mal-estar e linfadenopatia nas cadeias cervicais. As manifestações bucais incluem lesões necrosantes ulcerativas na gengiva, faringe ou em qualquer outra região da mucosa oral. É bem conhecido que a redução do número de neutrófilos traz predisposição à infecção (Juliá et al., 1991; Robbins et al., 1994; Munshi e Montgomery, 2000; Brandyopadhyay et al., 2002).

O metimazol é uma droga com atividade antitiroídica, que inibe a síntese dos hormônios da tireóide, sendo portanto, eficaz no tratamento do hipertireoidismo. Estes compostos concentram-se na glândula tireóide e possuem uma meia-vida plasmática de 6 a 13 horas.

Moore (1946) e Amrhein et al., (1970) relataram que os efeitos colaterais das terapias antitiroídicas ocorrem entre 1 a 5% dos pacientes tratados. Dentre os efeitos adversos desenvolvidos por esta droga, são descritos na literatura, a inibição da lactoperoxidase, estímulo do ácido gástrico e das secreções pepsinogênicas, alterações dos sistemas olfatório e auditivo, severas anormalidades nas células sanguíneas e no sistema imunológico. Os maiores efeitos colaterais incluem disfunções hematológicas e imunossupressão. Ao longo da imunossupressão causada pelo metimazol, são diagnosticadas usualmente anemia aplástica, púrpura trombocitopênica e agranulocitose (Bandyopadhyay et al., 2002). Segundo Mc Gavack e Chevalley (1954) e Heinrich et al. (1989), a frequência da agranulocitose decorrente desse tratamento nas pessoas com hipertireoidismo é de 0,1 a 0,3 %. Outros autores, relatam que complicações hematológicas sérias como a anemia aplástica e agranulocitose, ocorrem em 0,1% a 1% dos pacientes tratados pelo metimazol. Não obstante, deve ser considerado que cerca de 80% das reações ocorrem dentro de três meses de uso da droga, estando seu risco de desenvolvimento relacionado a elevação da sua dose (International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study, 1988; Yokoyama et al., 1992; Ryan, 1999; Breier et al., 2001; Aragoni et al., 2002; Bandyopadhyay et al., 2002; Karlsson et al., 2002).

Mylonakis et al. (2000) porém, referem que a agranulocitose é menos freqüente em pacientes que recebem doses inferiores a 30 mg de metimazol, não está associada a duração do tratamento e pode ocorrer em pacientes que apresentaram tolerância à droga no passado.

- **Marcelo Carlos Bortoluzi**

- **Fernanda Franco**

Alunos do Programa de Doutorado em Estomatologia Clínica da PUCRS

- **Maria A. Z. de Figueiredo**

- **Karen Cherubini**

Doutoras em Estomatologia Clínica, Professoras do Programa de Doutorado em Estomatologia Clínica da PUCRS

- **Liliane Yurgel**

Doutora em Estomatologia Clínica, Coordenadora do Programa de Doutorado em Estomatologia Clínica da PUCRS



Fig. 1 - Lesão ulcerada em palato.



Fig. 2 - Lesão ulcerada em língua.

A agranulocitose requer hospitalização por ser potencialmente fatal e o tratamento inclui a utilização do fator de estimulação de colônia granulócito-macrófago (GM-CSF), que produz um efeito positivo ao acelerar a reposição dos neutrófilos; antibióticos, devido a predisposição à infecção nesses pacientes; terapia de suporte e principalmente a descontinuação da droga indutora. Outra terapia mais agressiva inclui o transplante alogênico de medula. Apesar da severidade da neutropenia, uma rápida e completa recuperação do estado hematológico é o padrão mais visto em um período de 10 a 30 dias após o diagnóstico (Werner et al., 1989; Yokoyama et al., 1992; Monroy et al., 1994; Munshi e Montgomery, 2000).

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 59 anos, leucoderma, procurou o Serviço de Estomatologia e Prevenção do Câncer Bucomaxilofacial do Hospital São Lucas da PUCRS apresentando lesão dolorosa no palato mole com sete dias de evolução, a qual foi considerada pela paciente como resultante de traumatismo pela prótese total superior. A anamnese revelou o uso de 30mg / dia de metimazol, divididos em 3 doses, para o tratamento de hipertireoidismo. As principais queixas da paciente eram febre, tosse não produtiva e dor acentuada da lesão bucal. Ao exame físico evidenciou-se lesão ulcerada no palato mole, lado esquerdo, medindo aproximadamente 2,0 centímetros de diâmetro acompanhado por um quadro de candidíase eritematosa. A lesão bucal foi tratada como úlcera crônica com cloridrato de oxitetraciclina tópico, cinco vezes ao dia. Foram solicitados exames hematológicos de rotina que mostraram um quadro de anemia microcítica leve e redução do número de leucócitos para 2.100 células/mm³. Após 7 dias observou-se melhora clínica sendo que a paciente foi referenciada ao médico clínico para avaliação do quadro hematológico.

Transcorridos 2 meses após o primeiro episódio a paciente retornou com um quadro de maior severidade mostrando ulcerações em palato e língua (figuras 1 e 2). Os exames laboratoriais apresentaram eritrograma com valores de 3,5 milhões por mm³, hemoglobina 7,5 g/dl e um hematócrito de 24%, mostrando ainda, microcitose e anisocitose, indicando anemia importante. A leucopenia foi evidenciada pela contagem de leucócitos que estavam com 1.200 células / mm³. O metimazol foi

suspenso e instituiu-se terapêutica profilática com Despacilina® por via intramuscular duas vezes ao dia.

Após suspenso o uso do metimazol e instituída a profilaxia antibiótica, a contagem de leucócitos foi recuperada passando em seis dias entre as coletas sanguíneas, de 1.200 células / mm³ para 4.000 células / mm³. A recuperação das lesões ulceradas na mucosa bucal, contudo, ocorreram lentamente (figuras 3 e 4), acompanhada da recuperação gradual do estado clínico e hematológico da paciente.

DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

As drogas antitiroídicas têm sido usadas por mais de 40 anos, sendo a agranulocitose o efeito adverso melhor conhecido do uso destas drogas por afetar o sistema hematopoiético (International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study, 1988) conforme apresentado neste artigo.

O mecanismo pelo qual se estabelece uma aplasia de medula óssea decorrente ao uso de metimazol é desconhecido. O uso de drogas antitiroídicas é acompanhado por mudanças pronunciadas nas células T auxiliares e células T supressoras. Contudo, existe evidência que a agranulocitose induzida por estas drogas seja um fenômeno auto-imune onde os linfócitos e anticorpos circulantes estão sensibilizados à droga (International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study, 1988; Breier et al., 2001).

O presente caso está de acordo com os relatos da literatura pesquisada em relação as características clínicas e manifestações bucais. Do mesmo modo, a recuperação rápida também foi obtida após a descontinuação do metimazol. A maioria dos pacientes recobra espontaneamente a contagem de neutrófilos após a suspensão da droga. O tempo para que isso ocorra, varia de 10 a 14 dias, mas o completo restabelecimento, é verificado ao longo de 15 a 30 dias (Salama et al. 1992). No caso apresentado neste artigo, a recuperação da neutropenia ocorreu seis dias após a suspensão do metimazol e a completa remissão das lesões bucais em um período mais longo.

A agranulocitose é rara, mas considerada uma séria complicação do uso de fármacos como o metimazol. Anticorpos antineutrófilos, capazes de atingir os neutrófilos normais, foram detectados no soro de 16 pacientes neutropênicos que receberam várias drogas, dentre elas agentes antitireoideanos. Após a



Fig. 3 - Remissão parcial de lesão ulcerada em palato.

suspensão do uso da droga, a contagem do número de neutrófilos se elevou, conforme relatado neste estudo e a atividade dos anticorpos antineutrófilos declinou ou desapareceu (Weitzman e Stossel, 1978).

Sendo a agranulocitose uma condição potencialmente fatal, de curso rápido e que geralmente apresenta manifestações bucais, aumenta a responsabilidade ao cirurgião-dentista (CD) em determinar um diagnóstico rápido e eficiente. Para tal, faz-se necessário que esse esteja habituado a solicitação de exames hematológicos, bem como a realização de minuciosa anamnese. Por fim, os pacientes que fazem uso de drogas antitiroídicas demandam um estrito acompanhamento, principalmente nos primeiros meses de início da terapia, devido aos bem conhecidos e indesejáveis efeitos adversos. Este artigo, através da apresentação do caso clínico, busca alertar o cirurgião dentista e demais profissionais da saúde para estas úlceras em cavidade bucal que podem ser a apresentação clínica de uma neutropenia.

RESUMO

A agranulocitose induzida por fármacos, tem sido definida como uma severa e seletiva neutropenia, devido a uma inesperada reação medicamentosa. Apesar de ser incomum, esta é a mais freqüente forma fatal de citopenia induzida por droga. Esse artigo relata um caso de agranulocitose induzida por metimazol, utilizado para tratamento de hipertiroidismo que ocorreu em uma mulher leucoderma, com 59 anos de idade. As lesões bucais eram ulceradas e dolorosas, associadas a febre e tosse como principais manifestações clínicas. O tratamento instituído foi a suspensão do uso do metimazol e a utilização de profilaxia antibiótica para prevenir à infecção. Aproximadamente seis dias após estabelecido o tratamento, houve uma recuperação rápida da contagem dos leucócitos, que aumentaram de 1.200 células/mm³ para 4.000 células/mm³, normalizando o quadro hematológico.

Palavras-chave: Agranulocitose, neutropenia, metimazol, droga antitiroídica, efeito adverso.

SUMMARY

Drug induced agranulocytosis has been defined as severe selective neutropenia due to an unexpected drug reaction. Despite being uncommon, this is the most frequent form of fatal



Fig. 4 - Lesão em língua totalmente cicatrizada.

drug-induced cytopenia. This paper reports a case of methimazole drug-induced agranulocytosis which developed in a white 59 years old female patient, displaying painful oral ulcerations associated with fever and cough as main manifestations. The treatment was the removal of methimazole use and the prescription of an antibiotic as a infection preventive measure. About six days after established, the treatment showed a fast recovery of leucocytes cells count from 1.200/mm³ to 4.000/mm³.

Key words: methimazole, agranulocytosis, adverse effect, antithyroid drug, neutropenia.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMRHEIN, J. A.; KENNY, F.M.; ROSS, D. Granulocitopenia, lupus like síndrome, and other complications of prophythiouracil therapy. *J Pediatrics*, v. 76, n. 1, p. 54-63, 1970.
2. ARAGONI, M.C. et al. Anti- thyroid drug methimazole: x-ray characterization of two novel ionic disulfides obtained from its chemical oxidation by I₂. *JACS*, v.124, n.17, p. 4538-39, 2002.
3. BANDYOPADHYAY, U. et al. Extrathyroidal actions of antithyroid thionamides. *Toxicol Letters*, v.128, n.1-3, p.117-27, 2002.
4. BREIER, D.V. et al. Massive plasmocytosis due to methimazole-induced bone marrow toxicity. *Am J Hematol*, v. 67, n.4, p. 259-61, 2001.
5. HEINRICH, B.; GROSS, M.; GOEBEL, F.D. Methimazole-induced agranulocytosis and granulocyte-colony stimulating factor. *Ann Intern Med*, v. 111, n.7, p. 621-22, 1989.
6. INTERNATIONAL AGRANULOCYTOSIS AND APLASTIC ANAEMIA STUDY. Risk of agranulocytosis and aplastic anaemia in relation to use of antithyroid drugs. *BMJ*, v.297, n. 6643, p.262-65,1988.
7. JULIÁ, A. et al. Drug-induced agranulocytosis: prognostic factors in a series of 168 episodes. *Br J Haematol*, v.79, n.3, p.366-71, 1991.
8. KARLSSON, F.A. et al. Severe embryopathy and exposure to methimazole in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*, v.87, n.2, p.947-8, 2002.
9. Mc GAVACK, T.H.; CHEVALLEY J. Untoward hematologic responses to the antithyroid compounds. *Am J Med*, v. 17, n. 2, p. 36-40, 1954.
10. MONROY, R.H. et al. Drug-induced agranulocytosis treated with granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *JAMA*, v.271, n.20, p.1552, 1994.
11. MOORE, F.D. Toxic manifestations of thiouracil therapy. *JAMA*, v. 130, n. 3, p. 315-19, 1946.
12. MUNSHI, H.G.; MONTGOMERY, R.B. Severe neutropenia: a diagnostic approach. *West J Med*, v. 172, n.4, p.248-52, 2000.
13. MYLONAKIS, E. et al. Resolution of drug-induced agranulocytosis. *Geriatrics*, v. 55, n.2, p. 89-91, 2000.
14. ROBBINS, S.L. et al. *Pathologic Basis of disease*. W.B Saunders Company: Philadelphia. Quinta edição, 1994.
15. RYAN, J.A. Severe neutropenia as an adverse effect of methimazole in the treatment of hyperthyroidism. *Clin. Excell Nurse Pract*, v.3, n.1, p.2-6. 1999.
16. SALAMA et al. Immune mediated blood cell dyscrasias related to drugs. *Semin Hematol*, v.29, n. ,p. 54-63,1992.
17. WEITZMAN, A. S.; STOSSEL, T.P. Drug-induced imunological neutropenia. *The Lancet*, v. 20, n. 8073, p.1068-71, 1978.
18. WERNER, M.C. et al. Adverse effect related to thionamide drugs and their dose regimen. *Am J Med Sci*, v.297, n.4, p.216-19, 1989.
19. YOKOYAMA, K. et al. Successful treatment of methimazole-induced agranulocytosis by granulocyte colony-stimulating factor. *Am J Hematol*, v.40, n.1, p.76-7, 1992.