



PROPILTIOURACIL E METIMAZOL NO TRATAMENTO DE HIPERTIREOIDISMO: uma revisão sistemática de relatos de caso

Andresa Araújo Sena¹

Beatriz Peres Vidal²

Lee Senhorinha de Almeida Andrade³

Rana Pereira dos Santos Bastos⁴

Thassila Nogueira Pitanga^{5*}

RESUMO

O hipertireoidismo é uma doença que promove o aumento da produção de hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), em alguns casos pode ocorrer aumento da glândula tireóide. O tratamento pode ser com terapia de iodo radioativo ou farmacológico, sendo o metimazol e o propiltiouracil os medicamentos mais utilizados. Este artigo tem como objetivo comparar os dois medicamentos utilizados para o tratamento e suas possíveis complicações, avaliando a indicação dos fármacos em casos isolados como a gravidez. Foram pesquisados relatos de caso base de dados National Center for Biotechnology Information (Pubmed/NCBI), sendo incluídos apenas relatos de caso entre 2014-2019. Foram encontradas 288 publicações de acordo com as palavras-chave utilizadas e selecionados 12 artigos seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Há publicações que relacionam os fármacos a diversas complicações tais como, otite média com vasculite associada ao anticorpo citoplasmático antineutrófilo, vasculite com hemorragia alveolar, síndrome antifosfolipídica, úlceras e necrose gengival neutropênica, hepatite colestática, síndrome autoimune insulínica, entre outras. Ambos os medicamentos podem ter retornos danosos a saúde do paciente, reforçando sempre a importância do monitoramento das funções hepáticas e avaliação geral da história clínica do paciente para a melhor escolha farmacológica.

Palavras-chave: Hipertireoidismo. Propiltiouracil. Metimazol.

¹ Graduanda em Biomedicina, Universidade Católica do Salvador (UCSAL). E-mail: andresa.sena@ucsal.edu.br.

² Graduanda em Biomedicina, UCSAL. E-mail: beatriz.vidal@ucsal.edu.br

³ Graduanda em Biomedicina, UCSAL. E-mail: lee.andrade@ucsal.edu.br

⁴ Graduanda em Biomedicina, UCSAL. E-mail: rana.bastos@ucsal.edu.br

⁵ Professora e pesquisadora do curso de Biomedicina, UCSAL. Graduada em Farmácia pela Universidade Federal da Bahia (UFBA) e PhD em Patologia Humana. E-mail: thassila.pitanga@pro.ucsal.br

* *Correspondência para:* Thassila Nogueira Pitanga, Av. Prof. Pinto de Aguiar, 2589 – Pituauçu, Salvador – Ba, 41740-090, tel. 71-3206-7875.

ABSTRACT

The hyperthyroidism is a disease that increases the production of T3 and T4 hormones, and in some cases enlargement of the thyroid gland may occur. Treatment may be with iodine radioactive therapy or pharmacological, with methimazole and propylthiouracil being the most commonly used drugs. This article aims to compare the two drugs used for the treatment and its possible complications, evaluating the indication of the drugs in isolated cases as the pregnancy. We searched for case reports from the National Center for Biotechnology Information (Pubmed / NCBI) database, with only case reports being included between 2014-2019. We found 288 publications according to the keywords used and selected 12 articles that meet the inclusion and exclusion criteria. There are publications that relate the drugs to several complications such as otitis media with vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibody, vasculitis with alveolar hemorrhage, antiphospholipid syndrome, neutropenic ulceration and gingival necrosis, cholestatic hepatitis, insulin autoimmune syndrome, among others. Both medications may have detrimental returns to patient health, always emphasizing the importance of monitoring liver function and overall assessment of the patient's clinical history for the best pharmacological choice.

Keywords: Hyperthyroidism. Propiltiouracil. Metimazol.

1. INTRODUÇÃO

A tireóide é a glândula responsável pela produção dos hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), e tem como função a regulação de importantes órgãos, como o coração, o cérebro, rins e fígado. O hipertireoidismo é uma doença caracterizada pelo (SBEM, 2008) aumento na secreção de hormônios tireoidianos e pode ser causada por tumores, infecções virais, infiltrações linfocitárias na glândula tireoide e tireoidite pós-parto (SBEM, 2008).

O hipertireoidismo é mais prevalente no gênero feminino do que o masculino, tendo como principal consequência Doença de Graves (60 % a 80% dos casos), uma doença que ocorre com maior frequência em mulheres jovens entre 20 a 40 anos. Outra patologia relevante associada ao hipertireoidismo é o bócio multinodular tóxico (10 % a 30% dos casos), sendo mais frequente em idosos. O adenoma tóxico e as tireoidites, embora estejam também associadas com essa desregulação dos hormônios da tireoide, são doenças menos comuns (1%). O hipertireoidismo



também pode ser induzido por medicamentos, tais como o amiodarona, interferon, levotiroxina e lítio (RADOS et al., 2017).

Os sintomas que ocorrem com maior frequência em pacientes com hipertireoidismo são: fraqueza, insônia, sensação constante de calor, sudorese, queda de cabelo e alterações no ciclo menstrual. Em exames físicos é possível identificar tremores, taquicardia, taquipneia, pele quente devido ao aumento da temperatura corporal, bócio difuso ou nódulos tireoidianos. A partir da suspeita clínica de hipertireoidismo deve ser investigado TSH, T4 livre ou T4 total (RADOS et al., 2017).

Atualmente, o tratamento para o hipertireoidismo é feito com fármacos antitireoidianos (Metimazol e Propiltiouracil), iodo radioativo e/ou cirurgia, sendo os dois últimos casos considerados tratamentos definitivos. Dentre os fármacos antitireoidianos, o metimazol é considerado a primeira escolha para o tratamento, pois apresenta menor índice de hepatotoxicidade grave. O propiltiouracil é mais utilizado quando há crises tireotóxicas ou no primeiro trimestre da gestação, por apresentar menor risco de teratogênese (RADOS et al., 2017).

O artigo tem como intuito comparar as principais drogas antitireoidianas (DAT) para o tratamento do hipertireoidismo, Propiltiouracil e Metimazol, através de artigos de relatos de casos para fins comparativos referentes às vantagens e desvantagens da utilização dos fármacos citados.

2. DESENVOLVIMENTO E APRESENTAÇÃO DE RESULTADOS

Dos artigos encontrados, o uso do metimazol está relacionado com a maioria dos relatos de caso encontrados, visto que ele é o fármaco mais utilizado para o tratamento de hipertireoidismo, seguido pelo propiltiouracil. Este é mais utilizado para o tratamento de pacientes com hipertireoidismo grave e gestação.

A formação dos hormônios tireoidianos é alvo dos medicamentos, e tem início na captação e a oxidação do iodeto pela glândula. O iodeto é oxidado pela enzima peroxidase nas células foliculares que estão presentes na tireoide. O hormônio TSH atua estimulando essas reações de oxidação, as quais podem ser inibidas por



compostos tireotóxicos, resultando no ânion I⁻. Este radical irá se ligar a fenila da tirosina que compõe a tiroglobulina nos carbonos 3 e 5, gerando monoiodotirosina (MIT) ou diiodotirosina DIT que se condensam oxidativamente e posteriormente iram formar o T3 e o T4. Os agentes antitireoidianos são tioamidas que atuam como antagonistas competitivos inibindo a peroxidase que atuam catalisando as reações de iodação da tiroglobulina, impedindo assim a formação do T3 e T4 (CONSTANZO, 1999; MEZZOMO; NADAL, 2016).

O metimazol é a forma ativa do tiamazol e inibe a produção dos hormônios T3 e T4. Esse fármaco atua prejudicando a incorporação de iodo nos resíduos tirosil da tiroglobulina, interferindo assim na formação dos hormônios tireoidianos e na transformação dos resíduos de T4 em T3. O metimazol também é utilizado como substrato para a enzima peroxidase e essa característica dá ao metimazol sua eficácia no tratamento da doença (ALARIO JUNIOR, 2018). O propiltiouracil tem como mecanismo de ação a inibição da síntese de hormônios tireoidianos que são essenciais para a tireoide peroxidase, essa inibição resulta no desvio do iodo na síntese dos hormônios tireoidianos. Inibe também a conversão periférica de T4 para T3 que é produzido em outros lugares além da tireoide, ação que pode contribuir na eficácia do tratamento de hipertireoidismo (ALARIO JUNIOR, 2016).

As publicações relacionadas ao propiltiouracil relacionaram a utilização deste fármaco à algumas doenças decorrentes do seu uso. Há relatos de otite média com vasculite associada ao anticorpo citoplasmático antineutrófilo induzida por propiltiouracil (TANAKA et al, 2018), vasculite com hemorragia alveolar (CHEN et al, 2016), vasculite antineutrófila associada ao anticorpo citoplasmático (YI et al, 2016), distúrbio auto imune induzido por drogas (Lúpus - LID) (PAIAULLA et al, 2015). Nas publicações relacionadas ao Metimazol, existe associação ao uso deste fármaco com às seguintes doenças: glomerulonefrite Pauci-Imune (QAISAR et al, 2018), síndrome antifosfolipídica, ulcerações e necrose gengival neutropênica (ARORA et al, 2018), hepatite colestática (JI et al, 2017; ZOU et al, 2016) derrame pleural eosinofílico unilateral (GASPAR-DA-COSTA et al, 2017), exantema laterizado e dermatose inflamatória (ARRIGO et al, 2016), hepatotoxicidade (GOMEZ-PERALTA, 2018), síndrome autoimune insulínica (JAIN et al, 2016).



O mecanismo de indução da vasculite associada ao anticorpo citoplasmático por propiltiouracil ainda não é bem esclarecido, mas existem alguns fatores que devem ser relacionados e considerados, por exemplo, alguns metabólitos do propiltiouracil podem causar ativação das células T, e conseqüentemente induzir ativação de linfócitos B para produção de autoanticorpos, esses mesmos metabólitos podem dificultar a síntese de DNA dos linfócitos periféricos (YI et al, 2016).

Outro fator a ser considerado é que o propiltiouracil pode se ligar a mieloperoxidase e alterar a estrutura heme em enzimas, essas enzimas modificadas se convertem em haptenos que irão mediar lesões vasculares. Em estado de ativação, os anticorpos anticitoplasma de neutrófilos podem fazer a degranulação direta dos neutrófilos e liberar grande quantidade de mieloperoxidase, espécies reativas de óxido, fator B e C3. Essas substâncias possuem potencial para danos em vasos sanguíneos a partir das vias de ativação do complemento (YI, et al, 2016).

Outro mecanismo ainda não esclarecido é a colestase induzida por metimazol. Segundo Zou e colaboradores (2016), dos possíveis mecanismos estão incluídos a hipóxia relativa do sistema portal que pode promover degeneração e necrose das células do fígado. A Síndrome de Gilbert e a síndrome de Dubin-Johnson que podem se manifestar após a medicação. Metabólitos do metimazol podem danificar os hepatócitos e o estroma por diversas vias, que incluem a variedade individual nas enzimas hepáticas do citocromo P450. E, mais provavelmente por reações alérgicas ao fármaco (ZOU et al, 2016).

Quando comparados, ambos os fármacos trazem benefícios e são eficientes, entretanto a escolha terapêutica depende do estado do paciente, se for uma paciente gestante, por exemplo, aconselha-se o uso de propiltiouracil apenas no primeiro trimestre da gravidez, pois o metimazol aumenta significativamente os casos de malformação congênita (SONG et al, 2016), entretanto após o primeiro trimestre ele não deve mais ser utilizado uma vez que a propiltiouracila (substância ativa) é muito tóxica. Seguindo esse princípio de avaliar a condição do paciente nota-se a importância de uma investigação minuciosa do quadro clínico dos pacientes (BÁRTHOLO; MONTEIRO; TRAJANO, 2014).



Trata-se de um estudo de revisão sistemática utilizando relatos de casos, conforme a metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Para identificar os artigos acerca do assunto, a base de dados utilizada foi a *National Center for Biotechnology Information* (Pubmed/NCBI), utilizando as seguintes estratégias de pesquisa: somente publicações realizadas no período 2014-2019, utilizando todas as faixas etárias, ambos os sexos, apenas trabalhos referentes a espécie humana, do gênero *Free Full Text*, sem localização geográfica específica, somente trabalhos publicados em inglês com as seguintes palavras-chave *Methimazole*, *Propylthiouracil*, *Methimazole Hyperthyroidism* e *Propylthiouracil Hyperthyroidism*. Utilizou-se também critérios de exclusão: artigos que não são relatos de caso e artigos duplicados.

Com o termo *Methimazole Hyperthyroidism* foram encontrados 74 resultados e selecionados 15 que atendiam aos critérios, após a leitura completa foram selecionados 6 trabalhos. Com o termo *Methimazole*, foram encontrados 94 resultados, destes, somente 2 atenderam a todos os critérios de inclusão. Com a palavra-chave *Propylthiouracil* foram encontrados 81 resultados e selecionados 10 artigos relevantes ao tema, dos 10 após a leitura completa 3 foram escolhidos. Quando pesquisado a palavra-chave *Propylthiouracil Hyperthyroidism*, foram encontrados 39 resultados, selecionados 3 e utilizados apenas 1, pois os demais estavam duplicados.

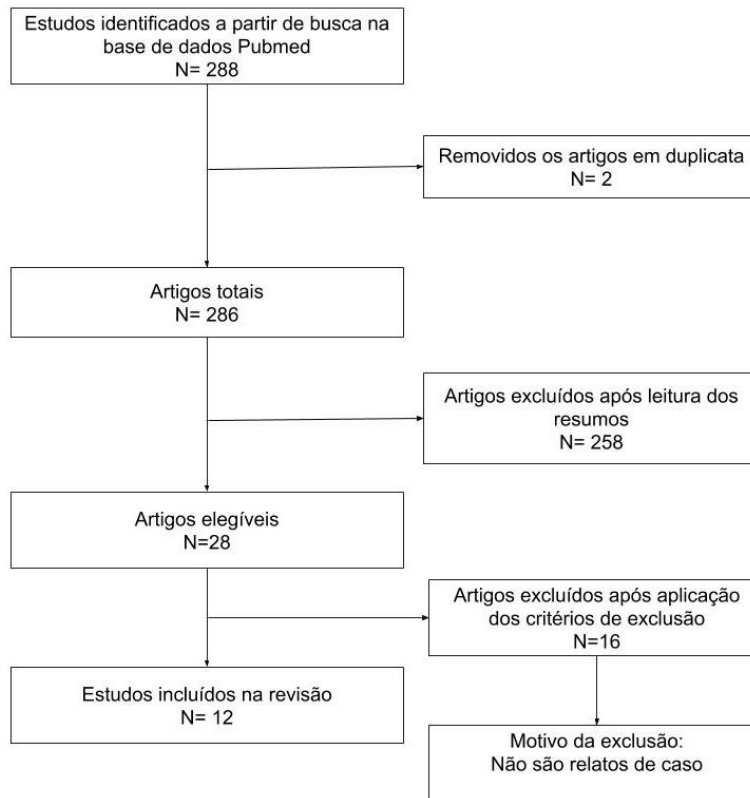


FIGURA 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos para revisão sistemática sobre a utilização dos fármacos metimazol e o propiltiouracil no tratamento do hipertireoidismo.

TABELA 1: Síntese dos resultados, contendo título, autor, fármaco e relato.

Título	Autor e ano de publicação	Medicamento	Relato
Propylthiouracil-induced Otitis Media with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis.	TANAKA, R. et al., 2018.	Propiltiouracil	Uma mulher japonesa de 30 anos apresentou otite média com perda auditiva neurossensorial bilateralmente e neuralgia do trigêmeo à esquerda, bem como níveis séricos elevados de mieloperoxidase.
Possibly propylthiouracil-induced antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis manifested as blood coagulation disorders.	YI, Xi. et al., 2016.	Propiltiouracil	Uma mulher de 62 anos apresentou vasculite associada ao anticorpo citoplasmático anti neutrófilo (ANCA).
Propylthiouracil-Induced Vasculitis With Alveolar Hemorrhage Confirmed by Clinical, Laboratory, Computed Tomography, and Bronchoscopy Findings: A Case Report and Literature Review.	CHEN, B. et al., 2016.	Propiltiouracil	Uma mulher de 43 anos desenvolveu vasculite pulmonar e hemorragia alveolar difusa associada a ANCA contra mieloperoxidase e proteinase-3, confirmada por tomografia computadorizada e broncoscopia.
Propylthiouracil-induced autoimmune disease.	PAIAULLA, S. et al. 2015.	Propiltiouracil	Uma mulher de 24 anos, com hipertireoidismo desde os 4 anos, desenvolveu doença autoimune induzida por propiltiouracil.
Methimazole associated eosinophilic pleural effusion: a case report.	GASPAR-DA-COSTA, P. et al., 2017.	Metimazol	Um homem de 75 anos admitido por derrame pleural unilateral devido a reação de hipersensibilidade.

Lateralized exanthem mimicking figurate inflammatory dermatosis of infancy after methimazole therapy.	ARRIGO, T. et al., 2017.	Metimazol	Apesar do Metimazol apresentar menos efeitos adversos, o relato mostrou que uma criança de 11 anos desenvolveu exantema lateralizado, após o uso do medicamento.
Methimazole-Induced Pauci-Immune Glomerulonephritis and Anti-Phospholipid Syndrome: An Important Association to Be Aware of.	QAISAR, H. et al., 2018.	Metimazol	Um homem de 70 anos desenvolveu glomerulonefrite pauci-imune e características da síndrome do anticorpo antifosfolípide (SAF) após o uso do metimazol. Com a retirada do medicamento e o tratamento adequado o paciente obteve melhora em seu quadro.
Methimazole-Induced Neutropenic Gingival Ulcerations and Necrosis in a Middle-Aged Female: A Case Report with Clinical Management.	ARORA, R. et al. 2018.	Metimazol	Uma mulher de 46 anos desenvolveu ulceração gengival, necrose difusa e neutropenia pelo uso do medicamento.
Hepatotoxicity in hyperthyroid patient after consecutive methimazole and propylthiouracil therapies.	GOMEZ-PERALTA, F. et al. 2018.	Metimazol	Uma mulher de 55 anos, apresentou febre e icterícia após 13 dias de uso do metimazol. A suspeita de hepatotoxicidade foi confirmada após a descontinuação do uso do medicamento.
Methimazole-induced insulin autoimmune syndrome.	JAIN, N. et al. 2016.	Metimazol	Uma mulher de 76 anos apresentou desenvolvimento de autoanticorpos contra a insulina após o tratamento com a droga.
Methimazole-induced cholestatic hepatitis: two cases report and literature review.	ZOU, H. et al., 2016.	Metimazol	Duas mulheres, 50 anos e 42 anos apresentaram prurido e colestase grave após início da terapia com metimazol.
A rare case of methimazole-induced cholestatic jaundice in an elderly man of Asian ethnicity with hyperthyroidism.	JI, H. et al., 2017.	Metimazol	Um homem asiático de 69 anos apresentou icterícia colestática pelo uso da droga.



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através da comparação e observação do metimazol e do propiltiouracil, evidenciou-se a importância da avaliação do estado geral do paciente para que seja feita a melhor escolha farmacológica para o tratamento do hipertireoidismo na qual o paciente deverá seguir para que não haja prejuízos significativos. Além da avaliação da saúde do paciente, deve haver acompanhamento e monitoramento das funções hepáticas dos pacientes que fazem uso de fármacos antitireoidianos (metimazol ou propiltiouracil), visto que a hiperfunção do catabolismo pode estar diretamente relacionado a lesões nos hepatócitos, além de afetar não só o fígado e suas células como outros órgãos e sistemas.

REFERÊNCIAS

ARORA, R. et al. Methimazole-Induced neutropenic gingival ulcerations and necrosis in a middle-aged female: A case report with clinical management. **Journal Of Mid-life Health**, [s.l.], v. 9, n. 2, p.106-109, Apr-Jun 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006798/>. Acesso em: 10 maio. 2019.

ARRIGO, T. et al. Lateralized exanthem mimicking figurate inflammatory dermatosis of infancy after methimazole therapy. **International Journal Of Immunopathology And Pharmacology**, Thousand Oaks, v. 29, n. 4, p.707-711, 7 jul. 2016.

BÁRTHOLO, B. G. R.; MONTEIRO, D. L. M.; TRAJANO, A.J. B. Hipertireoidismo na gestação. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 3, p.1-11, 29 jul. 2014. Universidade de Estado do Rio de Janeiro.

CHEN, B. et al. Propylthiouracil-Induced Vasculitis with Alveolar Hemorrhage Confirmed by Clinical, Laboratory, Computed Tomography, and Bronchoscopy Findings: A Case Report and Literature Review. **Iranian Red Crescent Medical Journal**, Al-Wasl Road, v. 18, n. 4, p.1-6, 1 fev. 2016.

CONSTANZO, L. S. **Fisiologia**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S.a., 1999.

GASPAR-DA-COSTA, P. et al. Methimazole associated eosinophilic pleural effusion: a case report. **Bmc Pharmacology And Toxicology**, New York, v. 18, n. 1, p.1-4, 21 mar. 2017.

GOMEZ-PERALTA, F. et al. Hepatotoxicity in hyperthyroid patient after consecutive methimazole and propylthiouracil therapies. **Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports**, Bristol, p.1-4, 5 jan. 2018.



JAIN, N. et al. Methimazole-induced insulin autoimmune syndrome. **Therapeutic Advances In Endocrinology And Metabolism**, [s.l.], v. 7, n. 4, p.178-181, 31 jul. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4973408/>. Acesso em: 10 maio 2019.

Ji, H. et al. A rare case of methimazole-induced cholestatic jaundice in an elderly man of Asian ethnicity with hyperthyroidism. **Medicine**, Philadelphia, v. 96, n. 49, p.9093-9095, dez. 2017.

MEZZOMO, T.; NADAL, J. Efeito dos nutrientes e substâncias alimentares na função tireoidiana e no hipotireoidismo. **Demetra: Alimentação, Nutrição & Saúde**, Curitiba, v. 11, n. 2, p.427-443, 22 fev. 2016.

PROPILRACIL: comprimidos. Responsável técnico Dr. Dante Alario Jr. São Paulo: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda, 2016. Bula de remédio. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=12521432016&pIdAnexo=3100776. Acesso em: 10 maio. 2019.

QAISAR, H. et al. Methimazole-Induced Pauci-Immune Glomerulonephritis and Anti-Phospholipid Syndrome: An Important Association to Be Aware of. **Journal of Clinical Medicine Research**, Ontario, v. 10, n. 10, p.786-790, 2018.

RADOS, D. R. V. et al. **Hipertireoidismo**. Rio Grande do Sul: Telessaúders-UFRGS, p. 11, 2017.

SBEM - Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Tireoide**. 2008. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/tireoide/>. Acesso em: 24 abr. 2019.

SONG, R. et al. Effects of methimazole and propylthiouracil exposure during pregnancy on the risk of neonatal congenital malformations: A meta-analysis. **Plos One**, San Francisco, v. 12, n. 7, p.1-18, 3 jul. 2017.

TANAKA, R. et al. Propylthiouracil-induced Otitis Media with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. **Internal Medicine**, Japão, v. 57, n. 20, p.3029-3033, 15 out. 2018.

TAPAZOL: comprimidos. Responsável técnico Dr. Dante Alario Junior. São Paulo: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda, 2018. Bula de remédio. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5344132018&pIdAnexo=10605737. Acesso em: 10 maio 2019.

YI, X. et al. Possibly propylthiouracil-induced antineutrophilic cytoplasmic antibody-associated vasculitis manifested as blood coagulation disorders. **Medicine**, China, v. 95, n. 41, p.5068-5072, out. 2016.

ZOU, H. et al. Methimazole-induced cholestatic hepatitis: two cases report and literature review. **Oncotarget**, China, v. 7, n. 4, p.5088-5091, 19 out. 2015.