

## Agranulocitose e tonsilite associadas ao uso de metimazol

## Agranulocytosis with tonsillitis associated with methimazole therapy

Jorge T. Zambrana<sup>1</sup>, Fábio F. T. Zambrana<sup>2</sup>,  
Firmino R. S. Neto<sup>3</sup>, André L. C. Gonçalves<sup>4</sup>,  
Fernanda F. T. Zambrana<sup>5</sup>, Jorge Ushirobira<sup>6</sup>

Palavras-chave: hipertireoidismo, metimazol, agranulocitose, tonsilite  
Key words: hyperthyroidism, methimazole, agranulocytosis, tonsillitis.

### Resumo / Summary

O tratamento do hipertireoidismo com drogas antitireoidianas pode provocar, em 0,2 a 0,3% dos casos, um importante efeito colateral: a agranulocitose. As complicações infecciosas decorrentes desta condição afetam principalmente a orofaringe, sendo a tonsilite uma de suas manifestações. No presente trabalho, é relatado o caso de uma paciente do sexo feminino, com 33 anos, apresentando odinofagia e febre resistentes à vários antibióticos. A paciente era portadora de hipertireoidismo e estava em uso de metimazol há dois meses. Com o diagnóstico de angina agranulocítica, foi suspensa a droga e iniciado tratamento com ciprofloxacina, sintomáticos e estimulador de colônias granulocíticas, além de fluconazol. A paciente evoluiu satisfatoriamente, recebendo alta dez dias após o início do tratamento. Quinze dias depois, uma tireoidectomia total foi realizada. O objetivo deste relato é ressaltar a importância de se conhecer os efeitos colaterais dos medicamentos, advertir os pacientes sobre os mesmos e alertar os médicos quanto à necessidade de se avaliar o paciente como um todo, investigando sobre outras doenças existentes e medicamentos em uso.

The treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs can cause a significant side effect in 0.2 to 0.3% of the cases: agranulocytosis. Infectious complications caused by this condition affect mainly the throat, and tonsillitis is one of its manifestations. The present study reported the case of a female patient, 33 years old, manifesting odynophagia and fever resistant to many antibiotics. The patient showed hyperthyroidism and had been using methimazole for two months. With the diagnoses of agranulocytic angina, the drug was withdrawn and treatment with ciprofloxacin, symptomatic drugs and granulocytic-colony stimulator, besides fluconazol was started. The patient developed satisfactorily, being discharged ten days after the beginning of the treatment. Fifteen days later, total thyroidectomy was carried out. The purpose of this report was to point out the importance of knowing the side effects of drugs to advise the patients about them and to warn physicians about the need for evaluating the patient as a whole, searching for other current diseases and drugs in use.

<sup>1</sup> Professor Titular da disciplina de O. R. L. da Faculdade de Medicina de Itajubá.

<sup>2</sup> Professor adjunto da disciplina de O. R. L. da Faculdade de Medicina de Itajubá.

<sup>3</sup> Ex-estagiário do Serviço de O. R. L. do Hospital Escola da Faculdade de Medicina de Itajubá.

<sup>4</sup> Residente do Serviço de O. R. L. do Hospital Escola da Faculdade de Medicina de Itajubá.

<sup>5</sup> Residente do Serviço de O. R. L. do Hospital Escola da Faculdade de Medicina de Itajubá.

<sup>6</sup> Residente do Serviço de O. R. L. do Hospital Escola da Faculdade de Medicina de Itajubá.

Trabalho realizado no Hospital Escola da Faculdade de Medicina de Itajubá.

Endereço para correspondência: Jorge Tames Zambrana – R. Miguel Braga, 105 Centro Itajubá MG 37500-000.

Tel/fax (0xx35) 3623-5363 – E-mail: andrecamposg@bol.com.br

Artigo recebido em 04 de agosto de 2003. Artigo aceito em 16 de outubro de 2003.

---

## INTRODUÇÃO

---

O hipertireoidismo consiste em um aumento da síntese e da liberação de hormônios tireoidianos, sendo a tirotoxicose a síndrome clínica resultante<sup>1</sup>. É uma doença comum, com uma predominância de 0,2 a 0,5% na população<sup>2</sup>. A causa mais freqüente de tirotoxicose é a doença de Basedow-Graves ou bócio difuso tóxico, responsável por 60 a 90% dos casos e observada em mulheres numa freqüência de 1,9%, com pico entre 20 e 40 anos<sup>1</sup>. Trata-se de doença auto-imune com tendência familiar e com associação com outras doenças auto-imunes endócrinas (DMID e Adisson) e não-endócrinas (anemia perniciosa, miastenia, artrite reumatóide, Sjögren, vitiligo e hepatite crônica ativa)<sup>3</sup>.

Independentemente do fator causal, os sintomas e sinais decorrentes da tirotoxicose são: nervosismo, instabilidade emocional, fadiga, sudorese excessiva, emagrecimento, tremores, taquicardia, queixas oculares (Graves) e bócio. Alguns fatores ambientais são desencadeadores da resposta imune no Graves como: gravidez, excesso de iodo, terapia com lítio, infecções renais (por induzirem expressão DR4 em células foliculares) ou bacterianas (a *Yersinia enterocolitica* faz reação cruzada com antígenos tireoidianos) e uso de corticosteróides<sup>5</sup>.

O aumento de tamanho da tireóide, a oftalmopatia infiltrativa e a dermatopatia são mediados pelos processos auto-imunes, distinguindo assim, a doença de Graves de outras causas de tirotoxicose<sup>1</sup>.

Há três grandes tratamentos: drogas antitireoidianas, cirurgia e radioiodo, sendo que a escolha inicial, em geral, recai sobre o tratamento farmacológico, freqüentemente o metimazol<sup>4,6</sup>. Trata-se de droga derivada das tiouréias ou tionamidas que inibe a oxidação do iodo captado pela tireóide e impede, em consequência, a síntese dos hormônios tireoidianos<sup>7</sup>.

O efeito colateral incomum, mas muito importante, do uso das tiouréias é a agranulocitose<sup>1</sup>. Pode ocorrer independente da idade, dose e duração do tratamento<sup>8</sup>, embora Meyer-Gebner et al. tenham relatado incidência maior com doses também maiores<sup>6</sup>. Aparece subitamente e ocorre em 0,2 a 0,3% dos pacientes<sup>8,9</sup>. Tamai et al., após uma revisão em 7.000 pacientes com diagnóstico de Basedow-Graves encontraram agranulocitose em apenas 12 pacientes uma incidência de 0,17%<sup>8</sup>. Para Meyer-Gebner et al. a incidência encontrada em 1.256 pacientes estudados foi de 0,18%<sup>6</sup>.

Com base nesse efeito colateral, os pacientes precisam ser orientados no sentido de interromper a medicação e entrar em contato com o médico caso haja febre ou infecção, sobretudo da orofaringe, uma vez que a evidência clínica de complicações infecciosas associadas ao uso de drogas anti-tireoidianas é usualmente sintomática nessa região<sup>1,8,9</sup>. Infecções periodontais, periapicais e da mucosa oral tendem

a se agravar rapidamente e se constituem nos principais focos de infecção, sendo os gram negativos os agentes mais comuns<sup>10</sup>. A monitoração dos pacientes pela contagem rotineira de seus leucócitos tem sido proposta por alguns autores como eficaz na prevenção da agranulocitose<sup>11</sup>. Entretanto, não há consenso na literatura e para Meyer-Gebner et al. seria mais importante a orientação adequada do paciente ao perceber os sintomas de tal afecção<sup>6</sup>.

A angina agranulocítica vai de um simples eritema à ulceração e necrose da mucosa bucofaringea<sup>12</sup>. Não se observa tendência à hemorragia, nem há linfonodopatia generalizada e esplenomegalia, como na leucemia aguda<sup>12</sup>. O hemograma evidencia acentuada leucocitopenia: 2.000, 1.000, 500 leucócitos/mm<sup>3</sup>, ao lado de neutropenia, que pode ir até 0%<sup>12</sup>. Não se observa a presença de leucócitos anormais ou imaturos. Hemácias e plaquetas não são afetadas<sup>12</sup>. A identificação de agranulocitose pelo leucograma exige a administração de antibióticos de amplo espectro, principalmente contra *Pseudomonas aeruginosa*, bem como terapia de suporte. Habitualmente, a agranulocitose induzida pelo metimazol é um processo reversível<sup>9,10</sup>.

O objetivo deste trabalho é apresentar um caso incomum de angina agranulocítica provocada pelo uso de metimazol e alertar os médicos quanto à necessidade de se considerar esse diagnóstico em paciente submetido àquele medicamento. Recomenda-se, em especial, que tais pacientes sejam advertidos a respeito dos possíveis efeitos colaterais dos medicamentos, uma prática que pode evitar sofrimentos e custos desnecessários.

---

## APRESENTAÇÃO DO CASO CLÍNICO

---

Paciente do sexo feminino, com 33 anos de idade, procurou no dia 02.07.2002 o ambulatório de otorrinolaringologia do Hospital Escola da Faculdade de Medicina de Itajubá (MG), com queixa de odinofagia e febre há um mês. Durante a anamnese mostrou-se bastante prostrada e ansiosa com a persistência de suas queixas, mesmo após o uso de várias medicações, como constatado através das várias receitas que trazia consigo: penicilina benzatina, sulfametozazol + trimetoprim, amoxicilina, lincomicina e ceftriaxona.

Durante a inspeção da paciente, percebemos uma marcante exoftalmia associada à presença de bócio. Interrogada a respeito, informou que há cerca de 2 meses iniciara tratamento clínico para hipertireoidismo com metimazol 80mg/dia. Negou que seu médico tivesse orientado no sentido de interromper o tratamento na ocorrência de febre ou dor de garganta.

O exame físico otorrinolaringológico mostrava como dados positivos a presença de uma tonsilite eritematosa e linfonodomegalia cervical (Figuras 1 e 2). Ao exame geral, encontrava-se taquicárdica, taquipnéica, febril e hipotensa. Com a hipótese diagnóstica de angina agranulocítica secundária ao metimazol, solicitamos um hemograma que

mostrou importante leucopenia:  $1.300/\text{mm}^3$ . Para diagnóstico diferencial foram também solicitados sorologia para mononucleose infecciosa e AIDS, todos negativos.

Optou-se, então, pela internação da paciente e acompanhamento conjunto com o serviço de clínica médica do Hospital-Escola. Foi realizado um mielograma para afastar a presença de possíveis doenças mieloproliferativas, descartadas após o resultado. Iniciou-se o tratamento com a suspensão do metimazol, administração de drogas sintomáticas e vasopressoras, antibioticoterapia endovenosa com ciprofloxacino e agente estimulador de colônias granulocíticas.

Durante a internação apresentou maior comprometimento de orofaringe com o aparecimento de aftas difusas e monilíase (Figura 3), quando foi iniciado o uso de fluconazol 300 mg/dia. Apresentou evolução satisfatória, com aumento progressivo na contagem de leucócitos e remissão das lesões orais, recebendo alta hospitalar em bom estado geral, após 10 dias de internação. Quinze dias após a alta, foi submetida à tireoidectomia total para cura definitiva da tirotoxicose e atualmente está em acompanhamento ambulatorial junto ao serviço de endocrinologia.

## DISCUSSÃO

A paciente relatada, ao procurar o serviço de otorrinolaringologia com queixa principal de odinofagia e febre, havia se submetido a vários tratamentos antimicrobianos, de vários espectros de cobertura, todos sem eficácia. Nesse momento, foi fundamental colher uma história detalhada, sobretudo a respeito de outras moléstias sistêmicas que pudessem interferir sobre o sistema imune da paciente e o tratamento recente de outras patologias. Diante da afirmativa de estar em uso de metimazol para tratamento do hipertireoidismo, associado à exoftalmia e bócio, suspeitou-se de um caso de tonsilite com modificação do quadro leucocitário, suspeita essa confirmada pelo leucograma.

De acordo com a literatura pesquisada, a agranulocitose é um efeito colateral muito pouco freqüente nos pacientes tratados com metimazol<sup>1,6,8,9</sup>. Em média, o aparecimento dessa complicação se dá nas primeiras semanas de tratamento com a referida droga<sup>6</sup>. No presente relato, a paciente estava em uso da medicação há 2 meses.

Antibióticos, corticosteróides e estimuladores de colônias granulocíticas são os medicamentos mais freqüentemente relatados na literatura para o tratamento da agranulocitose<sup>2,6,9</sup>. No caso relatado, obteve-se melhora da paciente usando-se medicação sintomática, fluconazol, ciprofloxacino e estimuladores de colônias granulocíticas. Além disso, a paciente foi acompanhada conjuntamente pelo serviço de clínica médica da instituição.

Esse relato demonstra a importância de se pensar no paciente como um todo, procurando associar seus sintomas e sinais a um possível acometimento sistêmico causado por



**Figura 1.** Orofaringoscopia mostrando aspecto eritematoso das tonsilas palatinas, edema de úvula e monilíase em língua.



**Figura 2.** Inspeção cervical: Notar bócio e linfonodomegalia de cadeias laterais.



**Figura 3.** Lesões do tipo aftosa acometendo palato duro e mucosa jugal.

---

outras doenças ou como efeito colateral de algum medicamento em uso. Sobre esse último fato, alertar os médicos sobre a necessidade de se conhecer os efeitos colaterais mais graves e informar seus pacientes sobre situações que possam ocorrer durante o tratamento e que podem colocar em risco suas vidas.

---

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Maciel RMB. In: Cintra do Prado F, Ramos J, Ribeiro do Valle J. Atualização Terapêutica. 18ª ed. São Paulo: ed. Artes Médicas; 1997. p. 478-9.
2. Mackenzie J, Maxwell, Zakarija M. Hyperthyroidism. 1998; 1: 926-67.
3. Ingbar SH. In: Wilson JDF, Daniel W, Williams. Tratado de endocrinologia. 7ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1988. Vol. 1; p. 926-67.
4. Andreoli TE, Carpenter CCJ, Benett JC, Plum F. Cecil Medicina Interna Básica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1997. p. 471-2.
5. Greenspan FS. In: Greenspan FS, Baxter JD. Basic and Clinical Endocrinology. 3ª ed. Connecticut: Prentice-Hall International Inc; 1994. p.200-10.
6. Meyer-Gebner, M.Benker G, Lederbogen S, Olbricht T, Reinwein D. Antithyroid drug-induced agranulocytosis: Clinical experience with ten patients treated at one institution and review of the literature. J Endocrinol. Invest. 1994; 17: 29-36.
7. Greenspan FS, Dong BJ. In: Katzung BG. Farmacologia Básica e Clínica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1996. p. 447.
8. Tamai H, Takaichi Y, Morita T, Komaki G, Matsubayashi S, Kuma K, Walter RM, Kumagay LF, Nagataki S. Methimazole-induced agranulocytosis in japanese patients with Graves' disease. Clinical Endocrinology. 1989; 30: 525-30.
9. Sheng WH, Jung CC, Chen YC, Fang CT, Hsieh SM, Chang SC, Hsieh WC. Antithyroid-drug-induced agranulocytosis complicated by life-threatening infections. QJ Med. 1999; 92: 455-61.
10. Hou GL, Tsai CC. Oral manifestations of agranulocytosis associated with Methimazole therapy. J. Periodontol. 1988; 59: 244-8.
11. Tajiri J, Noguchi S, Murakami T, Murakami N. Antithyroid drug-induced agranulocytosis. Arch Intern Med. 1990; 150: 621-4.
12. Hungria H. Otorrinolaringologia. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.154.