

**Pergunta:**

**Quais os objetivos do tratamento para o hipertireoidismo e quais as principais medicações?**

**Profissional solicitante:** Médico

**Resposta da Equipe TelessaúdeRS:**

O principal objetivo do tratamento do hipertireoidismo é corrigir o estado de hipermetabolismo com um mínimo de efeitos colaterais e a menor incidência de hipotireoidismo, além da melhora rápida dos sintomas através do uso dos betabloqueadores.

Para definir o tratamento, deve-se escolher entre os medicamentos anti-tireoidianos, os quais reduzem a síntese do hormônio tireóideo, o iodo radioativo e a tireoidectomia, que reduzem a quantidade de tecido tireóideo. O hipertireoidismo deve ser tratado, principalmente em idosos, devido o risco de complicações cardiovasculares. Beta-bloqueadores podem ser úteis para um controle temporário dos sintomas adrenérgicos. Tireotoxicose é o efeito clínico de altos níveis séricos dos hormônios da tireóide (hipertireoidismo), sendo a glândula tireóidea a causa primária ou não.

As principais causas de hipertireoidismo são a Doença de Graves, o bócio multinodular tóxico e o adenoma tóxico. O hipertireoidismo é 20 vezes mais frequente em mulheres do que em homens. No julgamento apenas prospectivo randomizado comparando os três tipos de terapias, cada um foi igualmente eficaz em normalizar as concentrações plasmáticas dos hormônios tireoidianos dentro de seis semanas, após o tratamento, 95% ou mais dos pacientes estavam satisfeitos com o tratamento.

Além disso, a maioria dos pacientes relataram que recomendaria a terapia a um amigo sem reserva (medicamentos: 68%; cirúrgica: 74%; iodo radioativo: 84%). O risco de recidiva foi de 37%, 21% e 6% com antitiroidiano, com iodo radioativo e com cirurgia, respectivamente.

PROPILTIOURACIL (PTU) e METIMAZOL são os medicamentos anti-tireoidianos mais importantes. PTU age interferindo na síntese de T4 e bloqueando a conversão periférica de T4 para T3. Metimazol não tem efeito na periferia, mas é mais potente. Ambos os medicamentos suprimem a imunidade tireoidiana e diminuem a circulação de anticorpos anti-tireoidianos.

A resposta laboratorial a tais medicamentos é detectável em 1 a 2 semanas, e em 4 a 8 semanas observa-se a resposta clínica. Estes fármacos são utilizados em jovens e pacientes de meia idade, particularmente naqueles que necessitam o controle prolongado da Doença de Graves. Podem ser utilizados para controle pré-operatório, assim como em etapas pré e pós-ablação da tireóide. A dosagem inicial de PTU é 300 mg/dia (100mg a cada 8 horas). A dose inicial de metimazol varia de acordo com a gravidade do hipertireoidismo. Pacientes com bócio pequeno e hipertireoidismo leve podem receber inicialmente 10 mg uma vez por dia.

Pacientes com bócios maiores e hipertireoidismo mais grave devem ingerir de 20 a 30 mg por dia. Pode-se administrar terapia inicial em doses divididas nesses pacientes para minimizar os efeitos colaterais gastrointestinais, e depois mudar para dosagem única diária. Se a longo prazo a terapia farmacológica é escolhida, a dose de metimazol é então reduzida para

uma dose de manutenção com o objetivo de manter um estado eutireóideo. O tratamento deve ser ajustado a fim de controle clínico e laboratorial. A dose deverá ser mantida na menor possível para que o paciente permaneça eutiroideo. Geralmente o tratamento deve ser realizado por 12 a 24 meses e então descontinuado para ver se ocorre remissão da doença. PTU induz remissão em aproximadamente 50% dos pacientes com Graves que são tratados por 1 a 2 anos, mas 1/3 a 1/2 destes que respondem, poderão ter recaída. O risco de induzir hipotireoidismo com tais fármacos é pequeno. Em locais de difícil monitoramento, estes fármacos são escolhas razoáveis. Para pacientes que apresentam falha com este tratamento, o iodo radioativo ou cirurgia de tireóide são opções terapêuticas. A escolha do anti-tireoidiano ainda é assunto de debate. Embora o PTU seja mais amplamente prescrito, o metimazol parece ser preferível em termos de custo, efeitos colaterais hematológicos e facilidade de administração. Também parece não existir paraefeitos quando utilizado em tratamento pré-ablação por iodo radioativo, o que eventualmente acontece quando se utiliza PTU. PTU é o tratamento de escolha durante a gestação e a amamentação. (GRAU A). Metimazol é o preferido por causa da sua maior duração da ação, o que permite a administração uma vez por dia, a eficácia mais rápida, e a menor incidência de efeitos colaterais. PTU é preferido durante o primeiro trimestre da gravidez por causa dos potenciais efeitos teratogênicos do metimazol. O objetivo da terapia antitireoidiana no hipertireoidismo de Graves é para atingir um estado eutireóideo num prazo de três a oito semanas. Isto pode ser seguido por terapia ablativa com radioiodo ou cirurgia, ou por continuação da droga durante um período prolongado (normalmente um a dois anos), com a esperança de obter uma remissão permanente.

A ablação com iodo radioativo (I-131) é o tratamento mais antigo para hipertireoidismo, principalmente em pacientes mais idosos. É indicada em pessoas com Doença de Graves quando fármacos anti-tireoidianos não são suficientes para o tratamento. Também pode ser utilizado no tratamento para ablação de nódulos tóxicos solitários ou bócio multinodular tóxico e quando a cirurgia está contra-indicada. Pode ser utilizado em mulheres adultas que não estejam grávidas. As pacientes devem ser aconselhadas a adiar a gestação por pelo menos 6 meses após esta terapia pós-ablação, apesar de até o momento nenhum estudo ter mostrado evidências de efeitos adversos sobre a fertilidade, malformações congênitas ou aumento de risco de câncer em mulheres que foram tratadas com iodo radioativo durante a fase reprodutiva. Este tratamento não deve ser realizado em mulheres que estejam amamentando. Embora o iodo seja eficaz, relativamente seguro e de fácil administração, tem como desvantagem a dificuldade no controle dos sintomas e a alta incidência de hipotireoidismo após o tratamento. O efeito adverso mais comum é o hipotireoidismo (70% no primeiro ano). A piora da oftalmopatia é um problema comum após tratamento com iodo radioativo em pacientes com alteração oftalmológica decorrente da Doença de Graves.

Tireoidectomia é o tratamento direto que mais induz o hipotireoidismo. O objetivo desta terapia é a redução da massa tireoidéica suficientemente para que ocorra a cura do estado de hipermetabolismo, sem induzir o hipotireoidismo. Neste procedimento também existe o risco de desenvolver hipoparatiroidismo e lesão com paralisia laríngea. A cirurgia tem uma indicação especial quando existe obstrução esofageana. Pacientes jovens com doença moderada a severa beneficiam-se mais da cirurgia, no entanto, o iodo radioativo é bem mais utilizado porque é um tratamento mais barato e associado com menos morbidade.

É muito importante que o paciente em tratamento para hipertireoidismo mantenha um acompanhamento regular com o seu médico, pois além do controle do hormônio tireoideo, é necessário que sejam acompanhados os efeitos colaterais provocados pelos medicamentos. Muitas vezes o paciente hipertireoideo pode se tornar hipotireoideo, necessitando modificação do tratamento. ” O paciente com hipertireoidismo deve ser orientado sobre o seu problema de saúde. Ele deve ser informado que os antitireoidianos têm vários benefícios e alguns riscos. É importante aprender o máximo possível sobre o tratamento

da doença de Graves. Algumas vezes realiza-se um tratamento de curto prazo em pessoas com hipertireoidismo de Graves, para se preparar para a cirurgia da tireóide ou iodo radioativo. Os medicamentos podem ser utilizados em tratamentos a longo prazo, onde aproximadamente 30% das pessoas com Doença de Graves (hipertireoidismo) apresentarão uma remissão após este tratamento; assim como para tratar o hipertireoidismo associado com bócio multinodular tóxico ou um adenoma tóxico.

A maioria dos efeitos secundários dos medicamentos antitireoidianos são menores, mas os efeitos colaterais podem ocorrer. Como não há maneira de prever quem vai ter efeitos colaterais, é importante discutir com o paciente todos os efeitos secundários possíveis antes de iniciar o tratamento. Se os tratamentos antitireoidianos não forem bem tolerados, deve-se considerar o tratamento com iodo radioativo ou cirurgia.

Os efeitos secundários menores do metimazol e do propiltiuracil (até 15% das pessoas que utilizam um medicamento antitireoidiano tem efeitos colaterais menores) são prurido, erupção cutânea, urticária, dor nas articulações e inchaço, febre, alterações no paladar, náuseas e vômitos. Se um antitireoidiano provoca efeitos colaterais, a mudança para a outra droga pode ser útil. No entanto, cerca de metade das pessoas que têm efeitos secundários, com uma droga possa ter efeitos secundários semelhantes com a outra. Náuseas e vômitos, pode depender da dose, portanto, o fracionamento ao longo do dia pode reduzir os efeitos colaterais.

Os principais efeitos colaterais ou efeitos maiores são muito raros.

- Agranulocitose: Esta condição é extremamente grave, mas afeta apenas uma em cada 200 a 500 pessoas que tomam um fármaco antitireoidiano. Idosos que tomam PTU e aqueles que tomam altas doses de metimazol podem estar em maior risco de esse efeito colateral. Agranulocitose geralmente ocorre dentro dos primeiros três meses do início do tratamento com um antitireoidiano, mas pode ocorrer a qualquer tempo. Se apresentar dor de garganta, febre ou outros sinais ou sintomas de infecção, o paciente deve ser orientado a parar o seu medicamento e contactar imediatamente o seu médico ou equipe de saúde. Após suspensão do medicamento, agranulocitose resolve geralmente dentro de uma semana.

- Outros: Existem três outras complicações muito raras de antitireoidianos: danos ao fígado (mais comum com PTU), anemia aplásica (falência da medula óssea a produzir células do sangue) e vasculite (inflamação dos vasos sanguíneos associados com PTU).

\*\* PTU: danos relacionados com o fígado normalmente ocorre dentro de três meses do início da droga. Se desenvolver icterícia, urina escura, fezes esbranquiçadas, dor abdominal, perda de apetite, náuseas, ou outra evidência de disfunção hepática, deve ser interrompido o medicamento imediatamente. Insuficiência hepática relacionada com PTU pode ser grave e potencialmente fatal.

Seja qual for o tratamento usado, o monitoramento inicial deve consistir de avaliação clínica periódica e medições dos níveis séricos de T4 livre e T3, eventualmente. Concentração de TSH pode permanecer baixo durante várias semanas após o paciente torna-se eutireóideo. Além disso, uma vez que o hipertireoidismo pode provocar um balanço negativo de cálcio, redução da densidade óssea e risco aumentado de fratura, os pacientes (com a exceção daqueles com hipercalcemia) devem ser aconselhados a ingerir 1200-1500 mg de cálcio elementar por dia através da dieta ou suplementos.

Antes de iniciar as tiamidas, deve-se obter os testes de linha de base do sangue, incluindo uma contagem de sangue completo (contagem de glóbulos brancos com diferencial) e um perfil hepático (bilirrubina e transaminases). A literatura não recomenda o uso de tiamidas em doentes com uma contagem inicial absoluta de neutrófilos <500 mm<sup>3</sup> ou

transaminases hepáticas (mais de cinco vezes o limite superior do normal), exceto em pacientes selecionados após avaliação cuidadosa.

## **Bibliografia**

ROSS DS. Treatment of Graves' hyperthyroidism. **UpToDate**.

[http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-graves-hyperthyroidism?source=search\\_result&search=hyperthyroidism&selectedTitle=3%7E150](http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-graves-hyperthyroidism?source=search_result&search=hyperthyroidism&selectedTitle=3%7E150)

COOPER DS. Antithyroid drugs. **N Engl J Med** 2005; 352:905.

BAHN CHAIR RS, BURCH HB, COOPER DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. **Thyroid** 2011; 21:593.

SLOVIK D.M. Approach to the Patient with Hyperthyroidism. In: Goroll A.H., Mulley A.G. **Primary care Medicine: office evaluation and management of the adult patient**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. P. 735-744.