

Rio de Janeiro, 14 de Maio de 2020.

COMUNICADO À CLASSE MÉDICA

DESABASTECIMENTO DE PROPILTIOURACIL NO BRASIL

Considerando que recentemente, o Laboratório Biolab informou a classe médica sobre possível desabastecimento no país do medicamento PROPILRACIL® (PROPILTIOURACIL), em face de dificuldades para importação da matéria prima determinadas pela pandemia COVID-19;

Considerando que o Laboratório informou ainda que espera normalização do recebimento da matéria prima, proveniente da China e suspensa desde dezembro 2019, a partir de Maio/2020, sem nenhuma previsão para normalização da oferta do medicamento;

Considerando que PROPILTIOURACIL E METIMAZOL são as únicas drogas antitireoidianas disponíveis comercialmente no Brasil para tratamento do hipertireoidismo, ambas igualmente eficazes no controle da doença, mas que há particularidades entre elas;

Considerando que a droga PROPILTIOURACIL constitui-se na primeira **opção para o tratamento da crise tireotóxica**, expressão clínica extrema do hipertireoidismo, e do **hipertireoidismo no primeiro trimestre da gestação**;

SBEM Nacional

Rua Humaitá, 85 - 5º andar - 22261-000 - Humaitá - Rio de Janeiro/RJ

Fone: (21) 2579.0312 - E-mail: financeiro@endocrino.org.br

Considerando que o METIMAZOL pode ser utilizado como opção terapêutica medicamentosa para todas as demais situações no tratamento do hipertireoidismo (Maia AL consenso);

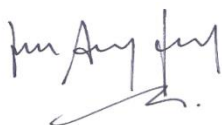
O Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - SBEM – divulga orientações aos seus associados e à classe médica em geral, sobre cuidados na condução do tratamento medicamentoso do hipertireoidismo em situações especiais nas quais PROPILTIOURACIL é a droga de escolha, **durante o período excepcional de desabastecimento desta droga no Brasil**, abaixo discriminados:

ANEXO 1: Orientações para uso de Metimazol no primeiro trimestre da gestação.

ANEXO 2: Orientações sobre uso de Metimazol no tratamento da crise tireotóxica.

ANEXO3: Orientações para situação de Alergia ao Metimazol.

Cordialmente,



Prof. Dr. José Augusto Sgarbi
Presidente do Departamento de Tireoide
Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

COMUNICADO À CLASSE MÉDICA
DESABASTECIMENTO DE PROPILTIOURACIL NO BRASIL

Rio de Janeiro, 14 de Maio de 2020.

ANEXO 1

**ORIENTAÇÕES PARA USO DE METIMAZOL NO
PRIMEIRO TRIMESTRE DA GESTAÇÃO**

O hipertireoidismo é uma condição clínica importante e que afeta 0,1-0,4% das gestações. Quando não bem controlado, associa-se com maior risco de abortamento, natimortalidade, prematuridade, pré-eclampsia e baixo peso ao nascimento (1-7). Por outro lado, o controle adequado com uso de droga antitireoidiana, seja propiltiouracil (PTU) ou metimazol (MTZ), associa-se com redução significativa dessas complicações (7).

Ambos os medicamentos são igualmente eficazes no tratamento e prevenção das complicações do hipertireoidismo na gestação, havendo diferenças em relação aos efeitos adversos (7,8). A exposição ao MTZ no primeiro trimestre gestacional associa-se com efeitos teratogênicos como aplasia cútis e atresia de esôfago (9-11). Por sua vez, a exposição ao PTU no primeiro trimestre não é isenta de riscos e está associada a anormalidades de face e pescoço bem como de vias urinárias (12,13). Adicionalmente, o PTU associa-se com casos raros de hepatotoxicidade grave (8,10,11). Assim, as diretrizes da *American Thyroid Association* concentram-se em recomendar a detecção precoce da gravidez e avaliação da possibilidade de retirada da droga antitireoidiana nas gestantes já em uso.

SBEM Nacional

Rua Humaitá, 85 - 5º andar - 22261-000 - Humaitá - Rio de Janeiro/RJ
Fone: (21) 2579.0312 - E-mail: financeiro@endocrino.org.br

Quando for necessário o tratamento, em função do menor espectro de defeitos congênitos associados ao PTU no primeiro trimestre e do menor potencial de hepatotoxicidade grave associada ao MTZ, a maioria dos consensos recomenda que PTU **deva ser a droga de escolha para o tratamento do hipertireoidismo no primeiro trimestre da gestação, enquanto que o MTZ deve ser a droga de escolha para o segundo e terceiro trimestres (1-4).**

Destacando-se que é imperativo o controle do hipertireoidismo para a redução de desfechos obstétricos desfavoráveis, na indisponibilidade de PTU, recomenda-se utilizar o medicamento MTZ, mesmo no primeiro trimestre da gestação, na menor dose possível objetivando o controle do hipertireoidismo, de acordo com os *guidelines* disponíveis (2, 3).

As doses iniciais de MTZ devem ser reduzidas progressivamente durante a gestação, de acordo com a resposta materna. Níveis séricos de TSH e T4L devem ser monitorados mensalmente com o objetivo de manter os níveis de T4L no limite superior da normalidade ou ligeiramente elevados, evitando o hipotireoidismo materno (1-4).

Enfatizamos que o tratamento do hipertireoidismo durante a gestação deveria ser conduzido, idealmente, por endocrinologista experiente.

REFERÊNCIAS:

1- Maia AL, Scheffel RS, Meyer EL, Mazeto GM, Carvalho GA, Graf H et al. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57:205-232.

2- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenle C, Lauberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26:1343-1421.

3- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Diseases During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid*. 2017;27:315-389.

4- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B.. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J*. 2014;3:76-94.

5- Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2725-2733.

6- Männistö T, Mendola P, Reddy U, Laughon SK. Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease. *Am J Epidemiol*. 2013;178:731-740.

7- Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post JA, Fliers E, Bisschop PH, Goddijn M. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2012 Jul;18(4):360-73.

8- Sundaresh V, Brito JP, Wang Z, Prokop LJ, Stan MN, Murad MH, Bahn RS. Comparative effectiveness of therapies for Graves' hyperthyroidism: a systematic review and network meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3671-3677.

9- Arata N. Pregnancy outcomes of exposure to methimazole (POEM) study. Nihon Rinsho.

2012;70:1976-1982.

10- Hackmon R, Blichowski M, Koren G. The safety of methimazole and propylthiouracil in pregnancy: a systematic review. J Obstet Gynaecol Can. 2012;34:1077-1086.

11- Rivkees SA, Mandel SJ. Thyroid disease in pregnancy. Horm Res Paediatr. 2011;76 Suppl 1:91-96.

12- Andersen SL, Knøsgaard L, Olsen J, Vestergaard P, Andersen S. Maternal Thyroid Function, Use of Antithyroid Drugs in Early Pregnancy, and Birth Defects. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Dec 1;104(12):6040-6048.

13- Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Nov;98(11):4373-4381.

COMUNICADO À CLASSE MÉDICA
DESABASTECIMENTO DE PROPILTIOURACIL NO BRASIL

Rio de Janeiro, 14 de Maio de 2020.

ANEXO 2
ORIENTAÇÕES SOBRE USO DE METIMAZOL NO
TRATAMENTO DA CRISE TIREOTÓXICA

As bases do tratamento da crise tireotóxica (CT) incluem: a) uso de drogas antitireoidianas para bloqueio da síntese e liberação dos HT; b) medidas para redução dos efeitos periféricos dos HT; c) tratar o fator precipitante, quando houver; d) suporte clínico para as descompensações sistêmicas e; e) tratamento definitivo da tireotoxicose (1).

A *“The American Thyroid Association”* (ATA) recomenda o uso preferencial do propiltiouracil (PTU) ao invés do metimazol (MTZ), no tratamento da CT, uma vez que o primeiro é capaz de, além de bloquear a síntese de T3 e T4, também inibir a desidase tipo I – a enzima que converte T4 em T3 nos tecidos periféricos (1). O potencial benefício dessa ação do PTU é a maior diminuição do hormônio ativo (T3) na periferia com consequente redução dos seus efeitos nos tecidos-alvos e melhora clínica mais rápida (2, 3). De fato, vários estudos prévios reportaram queda mais acentuada dos níveis séricos de T3 (45%) nas primeiras 24 horas após o uso de PTU comparado ao uso de MTZ (10-15%) (2, 3).

No entanto, essa redução na conversão T4-T3 também pode ser obtida, de forma eficaz, com outros fármacos (1), tais como: a) glucorticoides (4), b) doses elevadas de

SBEM Nacional

Rua Humaitá, 85 - 5º andar - 22261-000 - Humaitá - Rio de Janeiro/RJ
Fone: (21) 2579.0312 - E-mail: financeiro@endocrino.org.br

propranolol (5) e c) com o uso de soluções contendo iodo inorgânico (iodeto de potássio, solução de Lugol e contrastes iodados, por exemplo) (6).

Recente *guidelines* da “*The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society*” (7) também mostrou que, naquele país, além do MTZ ser usado numa maior porcentagem de pacientes com CT (78%), não houve diferenças na mortalidade ou gravidade da doença entre aqueles tratados com MTZ ou PTU.

Num cenário raro, em que o paciente não responda satisfatoriamente ao tratamento medicamentoso clássico ou desenvolva efeitos colaterais graves com a droga antitireoidiana ou que a radioiodoterapia não possa ser utilizada (exemplo: não disponibilidade, gestação, lactação), o tratamento cirúrgico deve ser realizado. Nestas situações preconiza-se o uso de soluções contendo iodo inorgânico (iodeto de potássio, solução de Lugol e contrastes iodados) além de corticoides e betabloqueadores (como descrito anteriormente) como preparo rápido pré-tireoidectomia (8). A solução de iodo inorgânico no curto prazo diminui a síntese e liberação dos hormônios tireoidianos, além de diminuir a vascularização da glândula tireoidiana; desta forma diminuindo a morbidade peri-operatória (9).

Assim, nesse momento de desabastecimento do princípio ativo do PTU em nosso país, o Departamento de Tireóide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia recomenda que o MTZ pode e deve ser usado no tratamento da CT e, preferencialmente, em associação com outras medicações capazes de reduzir a conversão de T4-T3, sempre que se julgar necessário. Excepcionalmente, a tireoidectomia total com preparo rápido por meio de medidas para reduzir a síntese/liberação dos hormônios tireoidianos e do hormônio ativo (T3) podem ser adotadas.

REFERÊNCIAS

- 1- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26:1343–1421.
- 2- Abuid J, Larsen PR. Triiodothyronine and thyroxine in hyperthyroidism. Comparison of the acute changes during therapy with antithyroid agents. *J Clin Invest*. 1974;54:201–208.
- 3- Cooper DS, Saxe VC, Meskell M, Maloof F, Ridgway EC. Acute effects of propylthiouracil (PTU) on thyroidal iodide organification and peripheral iodothyronine deiodination: correlation with serum PTU levels measured by radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982;54:101–107.
- 4- Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, Solomon DH. Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,3 ζ ,5 ζ -triiodothyronine (reverse T3) and 3,3 ζ 5-triiodothyronine (T3). *J Clin Endocrinol Metab*. 1975;41:911–920.
- 5- Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Ridgway EC. Hyperthyroxinemia in patients treated with high dose propranolol. *Am J Med*. 1982;73:867–871.
- 6- Roti E, Robuschi G, Gardini E, Montermini M, Salvi M, Manfredi A, Gnudi A, Braverman LE. Comparison of methimazole, methimazole and sodium ipodate, and methimazole and saturated solution of potassium iodide in the early treatment of hyperthyroid Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988;28:305–314.
- 7- Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T. Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84:912-918.

- 8- Panzer C, Beazley R, Braverman L. Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2142-2144.
- 9- Calissendorff J, Falhammar H. Lugol's solution and other iodide preparations: perspectives and research directions in Graves' disease. *Endocrine.* 2017;58:467-473.

COMUNICADO À CLASSE MÉDICA
DESABASTECIMENTO DE PROPILTIOURACIL NO BRASIL

Rio de Janeiro, 14 de Maio de 2020.

ANEXO 3
ORIENTAÇÕES PARA SITUAÇÃO DE ALERGIA AO METIMAZOL

O tratamento medicamentoso com drogas antitireoidianas (propiltiuracil ou metimazol) é recomendado como tratamento inicial dos casos de hipertireoidismo manifestos, sendo o metimazol a droga de escolha recomendada pela maioria das sociedades médicas. (1-3)

Efeitos colaterais de graus variados são descritos em 1% a 5% dos pacientes em uso de tionamidas. Em caso de qualquer alergia ou efeito adverso, como rash cutâneo, urticária, efeitos hematológicos e hepatite associado ao **metimazol**, a alternativa terapêutica seria o uso do propiltiuracil. , entretanto a mesma poencontra-se em falta no mercado brasileiro.

No entanto, em cenário de desabastecimento de propiltiuracil no mercado brasileiro, na falta deste medicamento, recomendamos considerar a possibilidade de tratamento definitivo, sendo este o uso de iodo radioativo ou cirurgia da tireoide (1-3)

REFERÊNCIAS:

- 1- 2018 ETA Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism, Eur Thyroid J
2018;7:167–186

- 2- 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016; 26:1343-1421.
- 3- The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57:205-232.