

Doença de Graves neonatal

Neonatal Graves disease

Bruna Polônio Teixeira¹, Hosana Ramos Fernandes¹, Isabella Rocha França Longo Staino¹, Lívia Bernardi Lopes¹, Lívia Tanure Santanna¹, Lorena Rosa Ferreira¹, Pedro Moreira Coelho Barroso¹, Raphaela Gomes Mendes¹, Alamanda Pereira Kfour²

RESUMO

A doença de Graves neonatal é observada em baixa porcentagem de crianças nascidas de mães portadoras dessa doença. Pode ser grave, com risco de morte e com efeitos deletérios sobre o desenvolvimento neural, embora seja geralmente autolimitada. A maioria dos recém-nascidos com hipertireoidismo pode melhorar rapidamente, desde que a terapia adequada seja logo iniciada, o que evita lesões sobre o sistema nervoso.

Palavras-chave: Doença de Graves; Recém-Nascido; Tireotoxicose; Hipertireoidismo; Bócio; Doenças Congênicas, Hereditárias e Neonatais e Anormalidades.

¹ Acadêmicos do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Professora associada do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, MG – Brasil.

ABSTRACT

The neonatal Graves' disease refers to hyperthyroidism, which is observed in a small percentage of children born to mothers with this disease. Although neonatal Graves' disease is usually self-limited, can be severe, life-threatening, and harmful effects on neural development. With appropriate therapy, started immediately, most newborns with hyperthyroidism may have improved rapidly, avoiding the negative consequences of hyperthyroidism in the developing nervous system.

Key words: Graves' Disease; Thyrotoxicosis; Newborn; Hyperthyroidism; Congenital Goiter; Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities.

INTRODUÇÃO

A doença de Graves ativa em mulher durante a gravidez pode promover hipo ou hipertireoidismo em seu feto ou recém-nascido. A prevalência de um sobre o outro depende da relação entre o predomínio da estimulação do hormônio tireoideano e de efeitos das drogas inibitórias sobre a tireoide.¹ O hipertireoidismo possui alta prevalência, sendo a característica mais comum da doença de Graves neonatal, afetando quase todos os pacientes. É a causa mais comum de hipertireoidismo neonatal. Pode ser grave, embora geralmente autolimitada, com risco de morte e de efeitos deletérios sobre o desenvolvimento neural.

INCIDÊNCIA

O hipertireoidismo na doença de Graves neonatal parece ocorrer em cerca de 1:25.000 recém-nascidos, afetando meninos e meninas igualmente. É mais prová-

Instituição:
Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Endereço para correspondência:
Departamento de Ginecologia
Av Professor Alfredo Balena, 190, 2º andar
Bairro: Santa Efigênia
CEP: 30130-100
Belo Horizonte, MG – Brasil
E-mail: liviatanure@gmail.com

vel quando a atividade TSHR-Ab no plasma materno é superior a 500% dos valores em soro de indivíduos normais.^{1,2}

PATOGÊNESE

As concentrações séricas fetais de TSH, T4 e de T3 imediatamente antes do nascimento diferem das respectivas concentrações no plasma materno. A concentração sérica de TSH é mais elevada do que a de T4, sendo a concentração de T3 metade da materna. A quantidade de hormônios tireoidianos maternos que atravessa a placenta é variável conforme a casuística. A doença de Graves é causada pelos anticorpos antirreceptores (TSHR-Ab) de tirotrófina (TSH), que estimulam a síntese de hormônio da tireoide e sua secreção e o crescimento da tireoide (causando um bócio difuso). Os anticorpos do receptor de TSH podem atravessar a placenta e causar hiper ou hipotireoidismo fetal. A doença de Graves neonatal e fetal resulta da passagem transplacentária de estimulador materno TSHR-Ab. A maioria dos casos ocorre quando há hipertireoidismo materno. Pode ocorrer também em mulheres com hipertireoidismo de Graves tratadas previamente com tireoidectomia ou iodo radioativo.³ Nesse caso, o risco de um neonato ou feto ser acometido reduz-se ao longo do tempo, à medida que diminuem os níveis do TSHR-Ab. TRAbs no plasma e exoftalmia o distinguem de outras causas de hipertireoidismo. A realização seriada da ultrassonografia uterina para a realização da medida do tamanho da tireoide fetal pode ajudar a determinar quais recém-nascidos são mais susceptíveis a desenvolverem o hipertireoidismo neonatal.⁴

HISTÓRIA NATURAL

O hipertireoidismo na doença de Graves neonatal pode envolver espontaneamente em três a 12 semanas em simultaneidade ao desaparecimento do TSHR-Ab materno. O hipertireoidismo neonatal pode ser causado, raramente, por defeitos genéticos do hormônio estimulante da tireoide (TSH), do receptor ou de seus mediadores. Formas que não estão associadas à doença de Graves materna

e em contraste com hipertireoidismo da doença de Graves neonatal, esse tipo de hipertireoidismo persiste indefinidamente.

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA

As alterações do hipertireoidismo em recém-nascidos não diferem daquelas observadas em geral, acrescidas de: baixo peso ao nascer para a idade gestacional (restrição do crescimento intrauterino);⁵ nascimento prematuro; microcefalia (desenvolvimento acelerado com a conclusão prematura da morfogênese neuronal); bossa frontal e fácies triangulares; pele quente e úmida; irritabilidade, hiperatividade, inquietação e sono de má-qualidade; taquicardia; cardiomegalia, arritmias cardíacas ou insuficiência cardíaca (incomuns); hidropisia fetal (incomum); hiperfagia apesar do pouco ganho de peso; diarreia; hepatoesplenomegalia; exoftalmia; e bócio difuso pequeno, podendo ser grande o suficiente para comprimir a via aérea. O tempo de início e gravidade da sintomatologia é variável, dependendo das condições maternas, como o uso de droga antitireoidiana no momento do parto. Os bebês de mães que receberam tratamento podem ser eutireóides ou hipotireoidismo ao nascimento, tornando-se hipertireóides dias após, quando a droga é metabolizada ou excretada.⁶

DIAGNÓSTICO

A função tireoidiana deve ser avaliada em crianças nascidas de mães com hipertireoidismo por doença de Graves, a partir da medida dos níveis plasmáticos de tiroxina (T4 livre) e hormônio estimulador da tireoide (TSH) no momento do parto ou logo após. Os níveis do T4 livre e TSH são mais altos nos primeiros dias e semanas de vida do recém-nascido quando se compara com crianças mais velhas e adultos. A maioria dos casos de doença de Graves neonatal é diagnosticada após a descoberta da doença materna e é reconhecida durante a gravidez. Raros casos da doença de Graves neonatal foram detectados por programas de triagem neonatal de medição dos níveis de T4 livre, levando, em seguida, à descoberta de hipertireoidismo de Graves materna.⁷ A dosagem de anticorpos no plasma materno durante

o terceiro trimestre da gravidez ajuda a prever quais bebês possuem mais risco para o desenvolvimento fetal e neonatal da doença. Os exames mais disponíveis e com menos custo são ensaios com medidas de TSH vinculados a receptores inibidores de anticorpos (TSH imunoglobulina inibidora de ligação [TBII]).

TRATAMENTO

O hipertireoidismo neonatal, confirmado por avaliação clínica e bioquímica, deve ser corrigido imediatamente por intermédio de:

- **antitireoidiano:** metimazol (MMI, 0,25 a 1,0 mg/kg por dia), em dose dividida de 8/8 horas. O propiltiouracil também é eficaz, mas tem efeitos secundários mais frequentes e graves, incluindo o de hepatotoxicidade, não se constituindo primeira linha de tratamento para a doença de Graves na infância.⁸
- **bloqueador adrenérgico beta:** o propranolol (2 mg/kg por dia, dose dividida de 8/8 horas) é adjunto importante no controle da hiperatividade neuromuscular e cardiovascular. Se um bloqueador cardioespecífico é preferido, pode ser usado o atenolol (1 mg/kg por dia).
- **iodo:** administrar 1 gota (8 mg) de solução de lugol (126 mg de iodo/mL) de 8/8 horas, VO, ou SSKI (iodeto de potássio) uma a duas gotas diárias, para inibir a liberação do hormônio da tireoide, por apenas 1-2 semanas.
- **glicocorticoides:** podem ser utilizados em crianças extremamente graves, para inibir a secreção de hormônio tireoidiano e diminuir a conversão periférica de T4 para T3.

A digoxina pode ser útil se a insuficiência cardíaca estiver presente. Deve-se monitorar semanalmente por testes de função tireoidiana. Uma vez que a melhoria é evidente, o tratamento deverá ser gradualmente reduzido e então descontinuado.

PROGNÓSTICO

A terapia adequada faz a maioria dos recém-nascidos apresentar rápida melhora. No entanto, alguns desses pacientes têm quociente intelectual reduzido, apesar do tratamento, o que sugere efeito

adversos sobre o sistema nervoso em desenvolvimento pelo hipertireoidismo fetal ou neonatal. O retardo do crescimento, crânio-sinostose, hiperatividade e alterações do desenvolvimento e comportamento têm sido descritos como sequelas de longo prazo e a relação entre esses achados e a adequação do tratamento são incertas.⁹ Em alguns casos, pode haver crianças com hipertireoidismo de Graves neonatal num estágio posterior, níveis diminuídos da secreção de TSH, manifestado como hipotireoidismo de origem central. Essa relação ocorre secundária à exposição pré-natal do hipotálamo e da hipófise a altas concentrações de hormônios tireóideos durante a fase crítica do desenvolvimento. Há evidências de que o tratamento medicamentoso insuficiente com antitireoidianos durante a gravidez aumenta o risco de hipotireoidismo central permanente, chamando a atenção para a importância da monitorização cuidadosa da função tireoidiana materna e dosagem de droga apropriada antitireoidiana durante a gestação.¹⁰

CONCLUSÃO

Com a terapia adequada, a maioria dos recém-nascidos com hipertireoidismo pode apresentar melhora rapidamente. Todas as crianças nascidas de mães com história de doença de Graves devem ser avaliadas a partir da medida de tiroxina livre sérica (T4 livre) e hormônio estimulador da tireoide (TSH) ao nascimento ou imediatamente após. Se o hipertireoidismo neonatal é confirmado por avaliação clínica e bioquímica, o tratamento deve ser iniciado de imediato.

REFERÊNCIAS

1. Zakarija M, McKenzie JM. Pregnancy-associated changes in the thyroid-stimulating antibody of Graves' disease and the relationship to neonatal hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;57:1036-40.
2. Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99:1040-3.
3. Volpé R, Ehrlich R, Steiner G, Row VV. Graves' disease in pregnancy years after hypothyroidism with recurrent passive-transfer neonatal Graves' disease in offspring. Therapeutic considerations. *Am J Med.* 1984; 77:572-8.

4. Cohen O, Pinhas-Hamiel O, Sivan E, *et al.* Serial in utero ultrasonographic measurements of the fetal thyroid: a new complementary tool in the management of maternal hyperthyroidism in pregnancy. *Prenat Diagn.* 2003; 23:740-2.
 5. Farrehi C. Accelerated maturity in fetal thyrotoxicosis. *Clin Pediatr (Phila)*. 1968 Mar; 7(3):134-7.
 6. Zakarija M, McKenzie JM, Hoffman WH. Prediction and therapy of intrauterine and late-onset neonatal hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 62:368-71.
 7. Tajima T, Jo W, Fujikura K, *et al.* Elevated free thyroxine levels detected by a neonatal screening system. *Pediatr Res.* 2009; 66:312-6.
 8. Rivkees SA, Szarfman A. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul; 95(7):3260-7.
 9. Daneman D, Howard NJ. Neonatal thyrotoxicosis: intellectual impairment and craniosynostosis in later years. *J Pediatr.* 1980; 97:257-9.
 10. Kempers MJ, Van Tijn DA, Van Trotsenburg AS, *et al.* Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:5851-7.
-