

Atualizações sobre a doença de Graves neonatal: Principais avaliações diagnósticas e tratamentos

Updates on neonatal Graves' disease: Key diagnostic assessments and treatments

Actualizaciones sobre la enfermedad de Graves neonatal: Evaluaciones diagnósticas y tratamientos clave

Recebido: 27/09/2023 | Revisado: 05/10/2023 | Aceitado: 06/10/2023 | Publicado: 09/10/2023

Renata Alves de Oliveira Velasque

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9655-6058>

Hospital universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil

E-mail: renataa.velasque@gmail.com

Adriana Resende Milagres Saab

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9389-7117>

Hospital universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil

E-mail: adrianarmlsaab@gmail.com

Keila Maria Lima Miguel Lorenzi

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1990-9674>

Hospital universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil

E-mail: keilalorenzi@terra.com.br

Resumo

Graves neonatal é uma doença em que o bebê adquire hipertireoidismo devido a transferência de anticorpos estimuladores da tireoide da mãe para o feto durante a gravidez. Por ser rara, expressar alta morbi-mortalidade e nem sempre apresentar diagnóstico e tratamento precisos, tem sido amplamente discutido. Este estudo objetivou identificar os principais problemas decorrentes da patologia conhecida como Graves neonatal para o binômio mãe-filho, bem como verificar quais os principais e mais recentes dados sobre seu diagnóstico e tratamento presentes na literatura. Trata-se de um artigo de revisão integrativa, qualitativo e descritivo. As bases de dados utilizadas, foram: PubMed, EMBASE e Scielo. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados entre 2013 e 2023, em português, inglês ou espanhol, disponíveis gratuitamente na íntegra. Os critérios de exclusão foram: trabalhos duplicados, que não apresentassem pelo menos dois dos descritores no resumo ou no título. Pode-se perceber que os principais diagnósticos versam sobre: avaliação clínica, dosagem correta de hormônios tireoidianos, dosagem de TSH, ultrassonografia, cintilografia e monitoramento do desenvolvimento de sintomas. Sobre os principais tratamentos relatados, os principais foram: tratamento suporte, fármacos antitireoidianos, iodo radioativo, betabloqueadores e, em casos raríssimos, tratamento cirúrgico. Embora os melhores sejam ainda assunto de muita discussão, os principais diagnósticos envolvem a avaliação clínica e bioquímica, o diagnóstico fetal durante o pré-natal e a triagem neonatal. Com relação ao tratamento, os mais recomendados foram aqueles que se iniciam imediatamente após a confirmação da doença: o que utiliza drogas antitireoidianas (DAT) e abordagens terapêuticas concomitantes e paralelas, dependendo do caso.

Palavras-chave: Bócio Exoftálmico; Hipertireoidismo; Recém-nascido.

Abstract

Neonatal severe is a disease in which the baby acquires hyperthyroidism due to the transfer of thyroid-stimulating antibodies from the mother to the fetus during pregnancy. Because it is rare, expresses high morbidity and mortality and does not always present accurate diagnosis and treatment, it has been widely explained. This study aimed to identify the main problems arising from the pathology known as neonatal Graves for the mother-child binomial, as well as verify the main and most recent data on its diagnosis and treatment presented in the literature. This is an integrative, qualitative and descriptive review article. The databases used were: PubMed, EMBASE and Scielo. The inclusion criteria were: articles published between 2013 and 2023, in Portuguese, English or Spanish, available free of charge in full. The exclusion criteria were: duplicate works, which do not present at least two of the descriptors in the abstract or title. We can see that the main diagnoses concern: clinical assessment, correct dosage of thyroid hormones, TSH dosage, ultrasound, scintigraphy and monitoring the development of symptoms. Regarding the main treatments reported, the main ones were: supportive treatment, antithyroid drugs, radioactive iodine, beta-blockers and, in very rare cases, surgical treatment. Although the best ones are still a subject of discussion, the main diagnoses involve clinical and biochemical evaluation, fetal diagnosis during prenatal care and neonatal screening. Regarding treatment, the most

recommended were those that began immediately after confirmation of the disease: using antithyroid drugs (ATD) and concomitant and parallel therapeutic approaches, depending on the case.

Keywords: Exophthalmic Goiter; Hyperthyroidism; Newborn.

Resumen

Neonatal grave es una enfermedad en la que el bebé adquiere hipertiroidismo debido a la transferencia de anticuerpos estimulantes de la tiroides de la madre al feto durante el embarazo. Debido a que es poco común, expresa alta morbimortalidad y no siempre presenta diagnóstico y tratamiento certero, se ha explicado ampliamente. Este estudio tuvo como objetivo identificar los principales problemas derivados de la patología conocida como Graves neonatales para el binomio madre-hijo, así como verificar los principales y más recientes datos sobre su diagnóstico y tratamiento presentados en la literatura. Se trata de un artículo de revisión integradora, cualitativa y descriptiva. Las bases de datos utilizadas fueron: PubMed, EMBASE y Scielo. Los criterios de inclusión fueron: artículos publicados entre 2013 y 2023, en portugués, inglés o español, disponibles íntegramente y de forma gratuita. Los criterios de exclusión fueron: trabajos duplicados, que no presenten al menos dos de los descriptores en el resumen o título. Podemos ver que los principales diagnósticos se refieren a: valoración clínica, dosificación correcta de hormonas tiroideas, dosificación de TSH, ecografía, gammagrafía y seguimiento de la evolución de los síntomas. En cuanto a los principales tratamientos informados, los principales fueron: tratamiento de soporte, fármacos antitiroideos, yodo radiactivo, betabloqueantes y, en casos muy raros, tratamiento quirúrgico. Aunque los mejores todavía son tema de discusión, los principales diagnósticos involucran la evaluación clínica y bioquímica, el diagnóstico fetal durante el control prenatal y el screening neonatal. En cuanto al tratamiento, los más recomendados fueron los que se iniciaron inmediatamente después de la confirmación de la enfermedad: el uso de fármacos antitiroideos (FTA) y abordajes terapéuticos concomitantes y paralelos, según el caso.

Palabras clave: Bocio Exoftálmico; Hipertiroidismo; Recién nacido.

1. Introdução

A doença de Graves neonatal ou hipertiroidismo neonatal autoimune é uma condição endócrina rara que afeta recém-nascidos. É causada pela passagem de anticorpos da mãe para o feto durante a gestação e afeta, em média, 0,1% a 0,4% das gestações. Nessa condição, o organismo é capaz de produzir anticorpos (também conhecido como TRAb, anticorpo anti-receptor de TSH) que estimulam a tireoide do bebê a produzir hormônios tireoidianos em excesso, e é considerada a maior causa de hipertiroidismo. É mais comum em bebês nascidos de mães com doença de Graves ativa ou história prévia de doença de Graves (Kobaly & Mandel, 2019).

A tireoide é uma glândula localizada na região do pescoço que produz hormônios essenciais para o desenvolvimento e funcionamento adequado do organismo. Esses hormônios são substanciais para o desenvolvimento adequado do sistema nervoso central, crescimento ósseo, metabolismo e função cardiovascular. No caso do hipertiroidismo neonatal, a tireoide do bebê produz quantidades excessivas de hormônios tireoidianos, resultando em um estado de hiperatividade (Bohîltea et al., 2022). Essa condição pode ter efeitos significativos no crescimento, desenvolvimento e saúde geral do recém-nascido, exigindo intervenção médica precoce e cuidados especializados para minimizar suas complicações (Eng & Lan, 2020).

Há ainda, outros tipos de Hipertiroidismo que podem ser encontrados na literatura, dependendo do tempo de sua permanência e de sua resistência. A tireotoxicose transitória do recém-nascido, por exemplo, refere-se a um tipo de hipertiroidismo neonatal que ocorre de forma temporária. Nesse caso, os níveis elevados de hormônios tireoidianos são resultantes da passagem de anticorpos da mãe para o feto durante a gestação. Geralmente, os sintomas desaparecem em algumas semanas ou meses, à medida que os anticorpos são eliminados do organismo do bebê (Giordani et al., 2013).

O Hipertiroidismo neonatal permanente, por sua vez, ocorre quando o hipertiroidismo persiste ao longo do tempo, não sendo transitório como na condição anterior. Pode estar associado a distúrbios genéticos hereditários, como a doença de Graves neonatal ou defeitos na produção ou ação dos hormônios tireoidianos (Bohîltea et al., 2022).

Já a síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos é uma condição em que o organismo apresenta uma resposta reduzida ou insensibilidade aos hormônios tireoidianos. Isso leva a uma compensação da glândula tireoide, resultando em níveis elevados de hormônios tireoidianos e sintomas semelhantes ao hipertiroidismo (Giordani et al., 2013).

Os sintomas da doença podem incluir irritabilidade, agitação, taquicardia, dificuldade de alimentação, perda de peso, protrusão dos olhos (exoftalmia) e aumento do tamanho da tireoide (bócio). O diagnóstico é baseado na avaliação clínica, testes laboratoriais para medir os níveis de hormônios tireoidianos e anticorpos no sangue do bebê. O famoso “teste do pezinho” é o mais comum e mais tradicional teste que permite a verificação da função tireoidiana e de outras 5 doenças no recém-nascido, podendo-se citar: a Fenilcetonúria, Doença Falciforme e outras Hemoglobinopatias, Fibrose Cística, Deficiência de Biotinidase e Hiperplasia Adrenal Congênita (Brasil, 2013).

Não há dúvidas de que, na iminência de que a doença ocorra, deve-se aconselhar a paciente com diagnóstico de hipertireoidismo e que deseja ser mãe, que seja capaz de controlar a função tireoidiana antes mesmo da concepção do bebê, objetivando a diminuição das possíveis complicações pois, do ponto de vista clínico. O hipertireoidismo causado pela doença de Graves é causa importante de morbidade materna e fetal (Medina et al, 2002). Se não for tratada adequadamente, pode levar a complicações graves, como insuficiência cardíaca, dificuldades respiratórias, fraqueza muscular e atraso no desenvolvimento (LaFranchi et al., 2021).

Conhecer sobre a doença, bem como sobre suas nuances, antes mesmo do nascimento do bebê, é crucial para um diagnóstico precoce, planejamento adequado do parto e dos cuidados neonatais, além de fornecer suporte e orientação à família. Isso contribui para a saúde e o bem-estar do recém-nascido e para a redução de intercorrências associadas à doença (Kaplowitz & Vaidyanathan, 2020).

Sob essa perspectiva, este estudo almeja levantar na literatura existente os principais problemas decorrentes da patologia conhecida como Graves Neonatal para o binômio mãe-filho, bem como verificar quais os principais e mais recentes dados sobre o diagnóstico e tratamento para esta doença

2. Metodologia

A presente revisão caracteriza-se como sendo do tipo integrativa. Foi conduzida de acordo com as recomendações do *checklist* PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis Statement*) (Moher, Stewart & Shekelle, 2016). Foram consultadas três bases de dados bibliográficas: *Medical Literature Library of Medicine On-Line* (MEDLINE) pela plataforma *PubMed*, *Cochrane Library* e *EMBASE*.

Estratégia de busca

A estratégia de busca incluiu a pesquisa pelo identificador único do registro de descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os descritores utilizados foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR, respectivamente, nas bases PUBMED, Cochrane e EMBASE: (((*neonatal*[Title/Abstract]) AND (*Thyroidism*[Title/Abstract])) OR (*Graves' Disease*[Title/Abstract]) AND (*diagnosis*[Title/Abstract])) OR (*treatment*[Title/Abstract]); (((*neonatal*[Title/Abstract]) AND (*Hyperthyroidism*[Title/Abstract])) OR (*Graves' Disease*[Title/Abstract])) OR (*Thyroidism*[Title/Abstract]) AND (*diagnosis*[Title/Abstract])) OR (*treatment*[Title/Abstract]) e ('*graves disease*'/exp OR '*graves disease*') AND *neonatal:ti,ab,kw* AND (*english*/lim OR *portuguese*/lim OR *spanish*/lim) AND [2013-2023]/py ('*hyperthyroidism*':*ab,ti* AND *neonatal:ab,ti* AND *diagnosis:ab,ti* OR *treatment:ab,ti*) AND (*cochrane review*/lim OR *controlled clinical trial*/lim OR *randomized controlled trial*/lim OR *meta analysis*/lim) AND [2013-2023]/py AND (*english*/lim OR *portuguese*/lim OR *spanish*/lim) AND [2013-2023]/py AND (*article*/lim OR *article in press*/lim OR *review*/lim), dispostos nos títulos, resumos e/ou palavras-chave, aos quais foram adicionados os filtros temporais e linguísticos.

Crítérios de elegibilidade

Foram considerados como critérios de inclusão: artigos originais, nos idiomas português, inglês ou espanhol, disponíveis como acesso aberto e com um período de publicação entre 2013 e 2023, cuja busca foi atualizada até julho de 2023.

Foram incluídos os artigos que reportavam sobre a Doença de Graves neonatal ou Hipertireoidismo neonatal, bem como sobre diagnósticos e/ou tratamentos dessa doença.

Foram excluídos estudos duplicados e aqueles que não apresentavam, pelo menos, dois dos descritores no resumo ou no título e também aqueles que não se apresentavam gratuitamente na íntegra. Após a leitura crítica, também foram excluídos os artigos que não se apresentaram como sendo relevantes ao objetivo proposto, analisando-se o resumo.

Processo de busca na literatura

Após importar os artigos, foi realizada a checagem de duplicatas intra e inter-bases, seguida da avaliação dos títulos, resumos e palavras-chave dos artigos pertinentes. Os artigos selecionados foram submetidos a leitura integral e análise da qualidade metodológica.

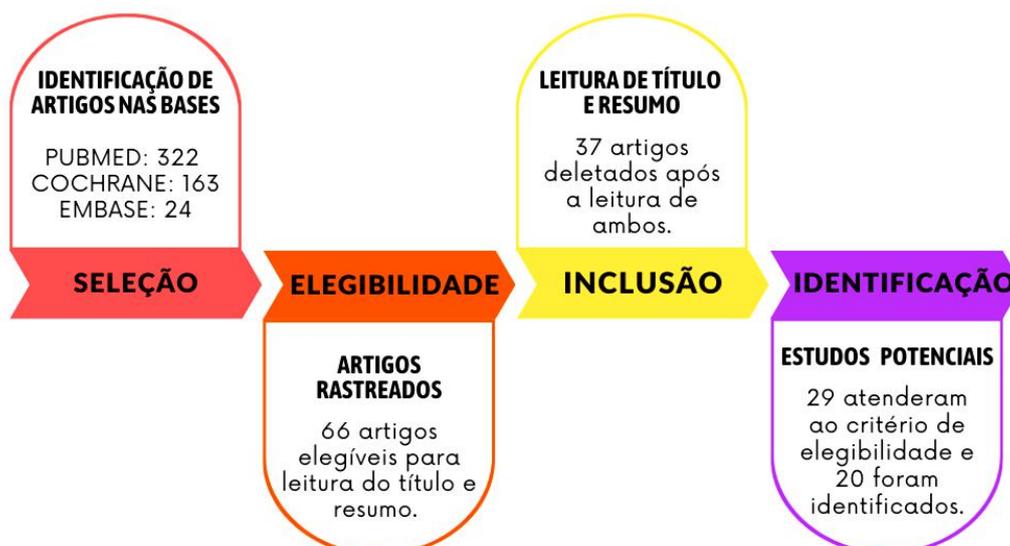
Organização dos dados

Os arquivos escolhidos para comporem a presente revisão foram armazenados em pastas específicas para a finalidade específica deste trabalho. Os resultados foram tabulados pela planilha do Excel®, para análise descritiva dos dados.

3. Resultados

Aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão, foram identificados 509 artigos potencialmente relevantes (Figura 1) dos quais: 322 artigos foram obtidos da plataforma PUBMED, 163 da plataforma COCHRANE e 24 da plataforma EMBASE. Após a exclusão dos artigos duplicados e também após a rastreabilidade dos artigos potenciais, 66 estudos foram selecionados para leitura do título e do resumo. Após a leitura dos títulos e dos resumos, 37 artigos foram excluídos por não estarem intimamente ligados ao tema ou por se tratarem de tipos de artigo que não interessam a presente revisão, como por exemplo: notas editoriais, textos curtos ou cartas ao editor. Destes, 29 atenderam aos critérios de elegibilidade, porém, apenas 20 apresentaram-se na íntegra para a leitura e, portanto, foram considerados na etapa de identificação e composição dos resultados.

Figura 1 – Fluxograma representativo do processo de seleção e identificação dos estudos.



Fonte: Autores (2023).

Os artigos identificados para comporem a discussão, podem ser encontrados na Tabela 1. A tabela traz 20 artigos, sendo: 11 deles do tipo revisão, 2 estudos/relatos de caso, 1 mini revisão, 4 coorte retrospectivo e 3 estudos observacionais.

Tabela 1 – Artigos elegíveis e identificados.

Título	Ano	Tipo de estudo	Base de Busca
Incidence of and Risk Factors for Neonatal Hypothyroidism Among Women with Graves' Disease Treated with Antithyroid Drugs Until Delivery	2023	Estudo observacional	PubMed
Neonatal Outcomes of Pregnancies Complicated by Maternal Hyperthyroidism	2022	Coorte retrospectivo	PubMed
Follow-Up of Thyroid Function in Children With Neonatal Hyperthyroidism	2022	Estudo Observacional	PubMed
Thyroid Function in Preterm/Low Birth Weight Infants: Impact on Diagnosis and Management of Thyroid Dysfunction	2021	Mini revisão	Cochrane/Embase/PubMed
Graves disease in infancy: a patient presentation and literature review	2022	Relato de caso	PubMed
Update on pediatric hyperthyroidism	2020	Revisão	Cochrane/Embase/PubMed
TRAb elevations occurred even in the third trimester; a case of a mother of a child with neonatal thyroid dysfunction, who received radioactive iodine therapy for Graves' disease	2020	Estudo de caso	PubMed
Neonates Born to Mothers with Graves' Disease: 15 Year Experience of a Pediatric Endocrinology Department	2020	Coorte retrospectivo	PubMed
Incidence of Neonatal Hyperthyroidism Among Newborns of Graves' Disease Patients Treated with Radioiodine Therapy	2019	Coorte retrospectivo	PubMed
Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects	2019	Revisão	PubMed
Current Diagnosis and Management of Graves' Disease	2018	Revisão	PubMed
Newborn of mothers with Graves' disease	2018	Revisão	PubMed
Fetal neonatal hyperthyroidism: diagnostic and therapeutic approachment	2017	Revisão	PubMed
Management of Fetal and Neonatal Graves' Disease	2017	Revisão	PubMed
Management of Neonates Born to Mothers With Graves' Disease	2016	Revisão	PubMed
Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study	2014	Estudo observacional	PubMed
Risk factors for neonatal thyroid dysfunction in pregnancies complicated by Graves' disease	2014	Coorte retrospectivo	PubMed
Severe fetal and neonatal hyperthyroidism years after surgical treatment of maternal Graves' disease	2014	Revisão	PubMed
Follow-up of newborns of mothers with Graves' disease	2014	Revisão retrospectiva	PubMed
Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy	2013	Revisão	Cochrane

Fonte: Autores (2023).

Pode-se perceber ainda que, dos 20 artigos recrutados, 17 deles foram encontrados exclusivamente no PubMed. Um dos artigos foi encontrado na Cochrane e 2 deles foram encontrados nas 3 bases de busca (Cochrane/Embase/PubMed).

4. Discussão

4.1 A importância da descoberta precoce da doença de Graves neonatal e suas principais complicações

O hipertireoidismo neonatal ou ainda doença de Graves neonatal é considerada uma doença rara, porém, com alta morbimortalidade e com diagnóstico nem sempre evidente. Acredita-se que afete um nascido vivo a cada 50.000. Acontece quando os anticorpos anti-receptores (TRAb) do hormônio estimulador da tireoide (TSH) atravessam a placenta e estimulam o receptor de TSH fetal e/ou neonatal a produzir hormônios tireoidianos (Goecke & Grob, 2018).

Subekti e Pramono (2018) acreditam que, quanto mais cedo se conhece sobre a doença, maior a probabilidade de prevenção do desenvolvimento de complicações e melhorar o prognóstico da doença. Se não for tratada, a doença de Graves pode levar a complicações graves, como crise tireoidiana, insuficiência cardíaca, osteoporose ou até mesmo a morte.

Para Uenaka et al. (2014) as mulheres grávidas com hipertireoidismo têm um risco maior de eventos adversos na gravidez, incluindo aborto espontâneo, natimorto, parto prematuro, hipertensão induzida pela gravidez (HIG) e restrição de crescimento fetal (RCF). No entanto, o artigo não fornece mais detalhes sobre como a duração do hipertireoidismo afeta o risco de RCF.

Acredita-se que, a partir do momento que o recém-nascido passa a não mais estar exposto aos hormônios da mãe após o nascimento, a doença costuma ser temporária, porém, sua duração pode variar de caso para caso (Luz et al., 2020).

4.2 Principais avaliações diagnósticas sobre hipertireoidismo neonatal

Segunda dados de Earl, Crowther e Middleton (2013) a maioria das mulheres são diagnosticadas com a doença de Graves antes mesmo de conceberem seus bebês. Acredita-se, primeiramente, que a avaliação clínica seja um dos principais e mais comuns diagnósticos realizados no Brasil. Os médicos observam os sinais clínicos do recém-nascido, como taquicardia, irritabilidade, problemas de alimentação, ganho de peso inadequado e protuberância da tireoide. Na mãe, observam sintomas e sinais clássicos de tireotoxicose, analisando-se também cuidadosamente seu histórico de vida e sua avaliação física (Moleti et al., 2019). A presença desses sinais pode levantar suspeitas sobre o hipertireoidismo neonatal. Corroborando com tais estudos, (1 e 10), sugerem que o diagnóstico de hipertireoidismo neonatal deve ser baseado em achados clínicos e bioquímicos.

Para Subekti e Pramono (2018) e Beliard et al. (2021) o diagnóstico da doença de Graves neonatal também deve ser baseado, além das manifestações clínicas, em exames laboratoriais. Os exames laboratoriais incluem a dosagem dos hormônios tireoidianos [T3 (triiodotironina) e o T4 (tiroxina)] e dos níveis do hormônio estimulante da tireoide (TSH), bem como a presença de anticorpos antirreceptores do TSH (TRAb). Elevações anormais nesses hormônios podem indicar hipertireoidismo (Earl et al., 2013; Subekti & Pramono, 2018; Pyrżak et al., 2022). Besançon et al. (2014) em um estudo de coorte que 68 gestantes com doença de Graves, de 1999 a 2002, o hipertireoidismo foi diagnosticado e detectado em sete neonatos (analisados entre os dias 2 e 15 de nascimento), tendo como base os exames laboratoriais que acabaram por sinalizar a doença, mesmo após ausência de sintomas clínico.

Em um caso apresentado por Beliard et al. (2021) descobriu-se, através de um exame bioquímico específico no sangue, que a criança estudada apresentava TSH indetectável e T4 livre elevado, associados abaixo ganho de peso e inquietação, juntamente com moderados níveis de anticorpos anti - TPO e TRAB acentuadamente elevados. A partir de todos esses dados, juntamente com outras técnicas que auxiliaram o exame clínico, a doença foi detectada.

Luz et al. (2020) citam que, ainda que exames laboratoriais sejam considerados extremamente eficientes, em seus estudos apresentaram-se como limitantes. Relataram que: os exames laboratoriais durante a gravidez diferiram de mãe para mãe, expondo a falta de homogeneidade na prática clínica e, por terem executado um trabalho retrospectivo, não haveria chance de repetição das amostras. Relataram, ainda, que os intervalos de referência variam entre os laboratórios.

Estudos de imagem, como ultrassom e cintilografia, também podem ser usados para avaliar a glândula tireoide (Subekti

& Pramono, 2018). A Ultrassonografia da Tireoide pode ser realizada para avaliar o tamanho e a morfologia da tireoide do recém-nascido. Isso ajuda a identificar se há aumento significativo na glândula.

Estudos realizados por Pyrzak et al. (2022) analisaram a presença de anomalias ultrassonográficas obstétricas, idade gestacional, peso ao nascer, comprimento ao nascer, perímetro cefálico ao nascer e índice de Apgar, que podem sugerir hipertireoidismo. Os parâmetros de crescimento ao nascimento foram relatados em classificações percentuais. Os resultados indicaram que em dois dos casos analisados, a presença de bócio fetal e taquicardia foram confirmados por ultrassonografia durante a gravidez, apresentando-se este exame como útil no diagnóstico.

Luz et al. (2020) analisaram 46 mulheres com a doença de Graves acompanhadas de 2002 a 2017, que deram à luz a 50 recém-nascidos neste período e relatam que em três casos pode-se perceber anormalidades na ultrassonografia obstétrica, sendo dois fetos com restrição de crescimento e um com hipertrofia da tireoide. Os autores afirmam o exame de ultrassom é capaz de fornecer informações clínicas assertivas e seguras, sendo uma ferramenta muito importante ao diagnóstico de doenças durante o acompanhamento pré-natal.

Levy-Shraga et al. (2014) sugerem ainda, que o monitoramento por ultrassonografia pode e deve, juntamente ou após os exames de dosagens hormonais, ser utilizado para análise da frequência cardíaca, crescimento, volume de líquido amniótico e bócio fetal, em casos de mães que apresentam alguma anomalia na tireoide.

Já o exame de Cintilografia Tireoidiana (CT), em alguns casos, pode ser realizado para avaliar a atividade da glândula tireoide. Para autores como Subekti e Pramono (2018), quando há uma dúvida sobre os sinais e sintomas de tireotoxicose e/ou ausência de aumento visível da glândula tireoide, a cintilografia (cintilografia nuclear da tireoide) pode ser realizada.

Vale ressaltar que a cintilografia tireoidiana envolve a administração de uma pequena quantidade de material radioativo para avaliar a função da glândula tireoide. Este exame é geralmente evitado durante a gravidez, a menos que seja considerado absolutamente necessário e os potenciais benefícios superem os riscos. No contexto da doença de Graves neonatal, que afeta o recém-nascido, a cintilografia tireoidiana pode ser utilizada para avaliar a atividade da glândula tireoide do bebê. No entanto, esse exame não é realizado rotineiramente e é usado em situações específicas em que os benefícios superam os riscos. Para estes autores, o diagnóstico precoce do hipertireoidismo neonatal é importante para evitar desfechos desfavoráveis a longo prazo associados a diagnóstico e tratamento subótimos ou tardios; como comprometimento intelectual, hipotireoidismo central, craniossinostose e problemas neuropsicológicos, emocionais e comportamentais (Abdullah et al., 2022).

4.3 Principais tratamentos indicados por especialistas

O tratamento do hipertireoidismo neonatal deve ser individualizado e pode incluir drogas antitireoidianas, betabloqueadores e/ou plasmaférese, cujo objetivo pauta-se na normalização da função tireoidiana do recém-nascido (Abdullah et al., 2022). Alguns autores acreditam que o passo inicial seja o tratamento de suporte que visa a garantia de que o bebê receba a nutrição, hidratação e cuidados adequados e necessários para a promoção do seu desenvolvimento de forma saudável (LaFranchi, 2021).

Os medicamentos antitireoidianos (DAT) apresentam basicamente a função de diminuição da síntese dos hormônios tireoidianos, buscando inibir a enzima peroxidase da tireoide. Os mais utilizados são: o Propiltiouracil (PTU) que age na inibição da produção dos hormônios tireoidianos, T3 e T4 e o Metimazol (Tiamazol), que atuam inibindo a atividade da enzima tireoidiana responsável pela síntese dos hormônios (Yoshihara et al., 2023).

Pyrzak et al. (2022) em seus estudos, evidenciam que a dosagem de DAT diária inicial, nos bebês, foi de 0,5 mg/kg e a duração média do tratamento foi de 22 dias, variando de 13 a 46 dias, dependendo do quadro clínico do paciente. Além disso, os autores relatam que alguns dos bebês necessitaram de suplementação de L-T4 após o tratamento com DAT.

Autores como Yoshihara et al. (2023) relatam que faz-se necessário um tratamento cuidadoso e muito bem monitorado

quando a doença de Graves permanece ativa, mesmo depois que a administração medicamentosa necessária para controlar a tireotoxicose tenha sido realizada e não apresente indícios de ser reduzida.

Ainda que não em neonatos e sim em crianças, a terapia com iodo radioativo muitas vezes é preferível, em alguns casos, por ser mais barato e por apresentar menos índice de complicações, quando comparado à cirurgia. Entretanto, um dos efeitos colaterais deste método é que pode provocar, além de enjoos, dores abdominais e inchaço, o hipotireoidismo (fatos comprovados em 70% dos casos citados em todo o mundo). Neste caso, a introdução de medicamentos para reposição da falta de hormônios se faz necessário (Kaplowitz & Vaidyanathan, 2020).

Os betabloqueadores também têm sido citados na literatura, pois podem ser prescritos para controlar os sintomas relacionados à atividade excessiva da tireoide, como taquicardia e irritabilidade. Para Kurtoğlu e Özdemir (2017) os betabloqueadores servem como uma boa opção de tratamento para o hipertireoidismo fetal e neonatal. Citam, por exemplo, propranolol que é recomendado na dose de 2 mg/kg/dia para diminuir a frequência cardíaca e a transformação periférica de T4 em T3. Os betabloqueadores também podem afetar o crescimento intrauterino e causar bradicardia e hipoglicemia em recém-nascidos.

Autores como Subekti e Pramono (2018) sugerem que as drogas ou fármacos antitireoidianos (DATs) devam ser as primeiras escolhas de tratamento para a doença, pois são os mais utilizados e mais eficientes. As DATs podem ser administradas como terapia primária por pelo menos 12 a 18 meses e serão interrompidas quando as concentrações de TSH e TRAb atingirem o valor normal. Se as DATs não forem eficazes ou não forem toleradas, outras opções de tratamento, como terapia com iodo radioativo ou tireoidectomia, podem ser consideradas. A escolha do tratamento deve ser individualizada com base na idade, comorbidades e preferências do paciente.

Outro tratamento bastante citado é o de Iodo Radioativo ou Terapia com Radioiodo. Este tipo de tratamento tem sido recomendado quando, em situações mais graves, deseja-se reduzir a atividade da glândula tireoide. Para crianças que apresentem uma complicação conhecida como tempestade tireoidiana (ou ainda, crise tireotóxica), o tratamento baseia-se na administração de gotas de iodo via oral e hidrocortisona endovenoso (Subekti & Pramono, 2018).

Em um estudo retrospectivo dirigido por Yoshihara et al. (2019) realizado em 145 pacientes gestantes com diagnóstico confirmado de Doença de Graves, acompanhadas por 2 anos de terapia com iodo radioativo, afirmam que este tratamento é capaz de alcançar alta taxa de remissão nessas pacientes. Contudo, ainda que essa abordagem ainda seja realizada, especialistas apontam que é a menos comum em recém nascidos, pois muitas pessoas – principalmente a mãe do bebê - temem os efeitos da radiação.

Subekti e Pramono (2018) recomendam o uso de betabloqueadores no manejo da doença de Graves, principalmente em pacientes com frequência de pulso alta ou qualquer outra doença cardiovascular. Os betabloqueadores podem ajudar a reduzir os sinais e sintomas da tireotoxicose, como palpitações, tremores, ansiedade e intolerância ao calor. Relatam que podem, também, ser usados como preparação para cirurgia e podem ser continuados após a cirurgia para prevenir a recorrência do hipertireoidismo.

Para Kurtoğlu e Özdemir (2017) a recomendação de PTU no tratamento materno é a administração por via oral, três vezes ao dia. Já para o Metimazol, a recomendação é de duas doses diárias de acordo com a gravidade do quadro clínico. Para este mesmo autor, a utilização deste último medicamento pode causar alguns efeitos colaterais, que são: leucopenia transitória, aumento das enzimas hepáticas, erupção cutânea e, em casos mais graves, agranulocitose, hepatotoxicidade, vasculite e síndrome de Stevens-Johnson e, por conta disso, sua administração deve ser atenciosamente monitorada. Por conta disso, a preferência de muitos médicos tem sido pelo PTU no primeiro trimestre de gestação e pelo Metimazol no outros dois, devido ao risco de embriopatia induzida por Metimazol (Van Der Kaay et al., 2016).

Com relação ao tratamento cirúrgico, ainda que amplamente conhecido e disseminado, este só é considerado em casos

extremamente graves ou quando os tratamentos anteriormente citados neste artigo, não apresentem eficácia. Este tratamento consiste na remoção cirúrgica de parte da glândula tireoide (tireoidectomia parcial) e, por ser considerado agressivo, é menos reportado em recém-nascidos pela literatura (Subekti & Pramono, 2018; Yoshihara et al., 2023).

A cirurgia pode alcançar uma alta taxa de remissão em pacientes com doença de Graves, mas existem complicações potenciais, como lesão do nervo laríngeo recorrente e hipoparatiroidismo, havendo a necessidade subsequente de terapia de substituição para o resto da vida com hormônio tireoidiano (Yoshihara et al., 2019).

Há uma concordância entre especialistas da área que, tanto a cirurgia quanto o pós cirúrgico apresentam uma alta incidência de complicações graves, como citado anteriormente, por conta disso, devem ser evitadas ao máximo. O que se sabe é que, após a cirurgia, o acompanhamento médico é fundamental. O pós cirúrgico envolve alguns cuidados e tratamentos, que englobam medicamentos antitireoidianos, monitoramento da função tireoidiana e ainda, suplementação (Dierickx et al., 2014).

Acredita-se que a doença de Graves neonatal tenha uma recuperação de até seis meses. Caso a mãe não tenha tomado nenhuma medicação capaz de diminuir a produção de hormônios da tireoide no período da gravidez, provavelmente a criança terá a doença ao nascer. Portanto, é imprescindível o cuidado e o tratamento da mãe durante a gravidez (ou antes mesmo de engravidar) para que todas as possibilidades de extinção da doença na criança possam ser consideradas (Luz et al., 2020).

Considerando que a heterogeneidade dos estudos torna a interpretação complexa, autores como Goecke e Grob (2018), mencionam que não há como estabelecer um ou mais critérios de tratamento específicos, pois afirmam que o manejo dos filhos de mães com doença de Graves deve ser individualizado e rigorosamente acompanhado. O tratamento deve ser personalizado para cada paciente, levando em consideração a gravidade da condição, a saúde geral do recém-nascido, entre outros fatores clínicos (Léger, 2017).

Alguns autores acreditam ainda que uma averiguação mais apurada deva ser feita mesmo após o tratamento, principalmente por conta da recidiva da doença, que pode ocorrer após um período de tratamento bem-sucedido. A recidiva pode ocorrer durante esse processo de eliminação de anticorpos e o recomendado, nesses casos, seria a administração de medicamentos antitireoidianos por 12-18 meses no intuito da prevenção da recorrência (Subekti & Pramono, 2018).

5. Considerações Finais

Embora as melhores avaliações e tratamentos sejam ainda assunto de debate, os principais e mais atuais diagnósticos realizados sobre Graves neonatal, envolvem: avaliação clínica, bioquímica e diagnóstico fetal para prevenir desfechos desfavoráveis.

Com relação a terapia, o mais recomendado nos dias atuais, seriam: iniciar o tratamento imediatamente após a confirmação do hipertireoidismo neonatal; tratar a doença de Graves com drogas antitireoidianas (DAT) e abordagens terapêuticas concomitantes e paralelas, dependendo do caso.

Vale ressaltar que cada caso deve ser tratado e trabalhado de forma individual. Ainda que a doença seja amplamente conhecida, difundida e discutida, diagnósticos e tratamentos envolvem individualização, principalmente no que diz respeito aos sintomas. Portanto, faz-se necessário personalizar ou adequar o tratamento, dependendo do caso, da gravidade, dos detalhamentos do caso, do histórico do paciente e das expectativas.

Agradecimentos

Agradecemos a todos que direta ou indiretamente contribuíram para elaboração deste artigo.

Referências

- Abdullah, A. A., Ramli, N., Yaacob, N. M., & Hussain, S. (2022). Neonatal Outcomes of Pregnancies Complicated by Maternal Hyperthyroidism. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*, 37(2), 15.
- Beliard, K. A. A., Shyamkumar, S., Brar, P. C., & Rapaport, R. (2021). Graves disease in infancy: a patient presentation and literature review. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*, 2021(1).
- Besaçon, A., Beltrand, J., Le Gac, I., Luton, D., & Polak, M. (2014). Management of neonates born to women with Graves' disease: a cohort study. *European Journal of Endocrinology*, 170(6), 855-862.
- Bohilțea, R. E., Mihai, B. M., Szini, E., Șucaliuc, I. A., & Badiu, C. (2022). Diagnosis and Management of Fetal and Neonatal Thyrotoxicosis. *Medicina*, 59(1), 36.
- Brasil. *Teste do pezinho*. Secretaria do Estado e da Saúde, 2013. Disponível em: <https://www.saude.mg.gov.br/cib/story/6507-teste-do-pezinho-permite-a-identificacao-de-seis-tipos-de-doencas-graves#:~:text=Tamb%C3%A9m%20conhecido%20como%20triagem%20neonatal,Biotinidase%20e%20Hiperplasia%20Adrenal%20Cong%C3%AAnita..> Acesso em 18 jul. 2023.
- Dierickx, I., Decallonne, B., Billen, J., Vanhole, C., Lewi, L., De Catte, L., & Verhaeghe, J. (2014). Severe fetal and neonatal hyperthyroidism years after surgical treatment of maternal Graves' disease. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 34(2), 117-122.
- Eng, L., & Lam, L. (2020). Thyroid Function During the Fetal and Neonatal Periods. *NeoReviews*, 21(1), e30–e36. <https://doi.org/10.1542/neo.21-1-e30>
- Earl, R., Crowther, C. A., & Middleton, P. (2013). Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11).
- Giordani, G. M., Bianchi, F., & Rizzolli, J. (2013). Hipertireoidismo neonatal. *Acta méd.* 5-5.
- Goecke, C., & Grob, F. (2018). Hijos de madres con enfermedad de Basedow Graves. *Revista chilena de pediatría*, 89(6), 753-760.
- Kaplowitz, P. B., & Vaidyanathan, P. (2020). Update on pediatric hyperthyroidism. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, 27(1), 70–76. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000521>.
- Kobaly, K., & Mandel, S. J. (2019). Hyperthyroidism and Pregnancy. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 48(3), 533–545. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2019.05.002>
- Kurtoglu, S., & Özdemir, A. (2017). Fetal neonatal hyperthyroidism: diagnostic and therapeutic approachment. *Turkish Archives of Pediatrics/Türk Pediatri Arşivi*, 52(1), 1.
- LaFranchi, S. H. (2021). Thyroid function in preterm/low birth weight infants: impact on diagnosis and management of thyroid dysfunction. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 666207.
- LaFranchi, S., Geffner, M. E., & Hoppin, A. G. (2021). *Evaluation and management of neonatal Graves disease*. Last updated December, 6.
- Léger, J. (2017). Management of fetal and neonatal Graves' disease. *Hormone research in paediatrics*, 87(1), 1-6.
- Levy-Shraga, Y., Tamir-Hostovsky, L., Boyko, V., Lerner-Geva, L., & Pinhas-Hamiel, O. (2014). Follow-up of newborns of mothers with Graves' disease. *Thyroid*, 24(6), 1032-1039.
- Luz, I. R., Martins, J. R., Jerónimo, M., Caetano, J. S., Cardoso, R., Dinis, I., & Mirante, A. (2020). Neonates Born to Mothers with Graves' Disease: 15 Year Experience of a Pediatric Endocrinology Department. *Acta Médica Portuguesa*, 33(7-8), 483-490.
- Medina, J. L., Neves, C., Magalhães, A., Pereira-Monteiro, L., & Marques, L. (2002). Doenças da tireóide na grávida. *Acta medica portuguesa*, 15(3), 211-20.
- Moher, D., Stewart, L., & Shekelle, P. (2016). Implementing PRISMA-P: recommendations for prospective authors. *Systematic reviews*, 5, 1-2.
- Moleti, M., Di Mauro, M., Sturmiolo, G., Russo, M., & Vermiglio, F. (2019). Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects. *Journal of clinical & translational endocrinology*, 16, 100190.
- Pyrzak, B., Rumińska, M., Witkowska-Sędek, E., & Kucharska, A. (2022). Follow-up of thyroid function in children with neonatal hyperthyroidism. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 877119.
- Subekti, I., & Pramono, L. A. (2018). Current diagnosis and management of Graves' disease. *Acta Med Indones*, 50(2), 177-182.
- Suzuki, N., Yoshihara, A., Noh, J. Y., Kinoshita, K., Ohnishi, J., Saito, M., & Ito, K. (2020). TRAb elevations occurred even in the third trimester; a case of a mother of a child with neonatal thyroid dysfunction, who received radioactive iodine therapy for Graves' disease. *Endocrine Journal*, 67(10), 1019-1022.
- Uenaka, M., Tanimura, K., Tairaku, S., Morioka, I., Ebina, Y., & Yamada, H. (2014). Risk factors for neonatal thyroid dysfunction in pregnancies complicated by Graves' disease. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 177, 89-93.
- Van Der Kaay, D., Wasserman, J. D., & Palmert, M. R. (2016). Management of neonates born to mothers with Graves' disease. *Pediatrics*, 137(4).
- Yoshihara, A., Iwaku, K., Noh, J. Y., Watanabe, N., Kunii, Y., Ohye, H., & Ito, K. (2019). Incidence of neonatal hyperthyroidism among newborns of graves' disease patients treated with radioiodine therapy. *Thyroid*, 29(1), 128-134.
- Yoshihara, A., Noh, J. Y., Inoue, K., Watanabe, N., Fukushita, M., Matsumoto, M., & Ito, K. (2023). Incidence of and risk factors for neonatal hypothyroidism among women with Graves' disease treated with antithyroid drugs until delivery. *Thyroid*, 33(3), 373-379.