

## **DOENÇA DE GRAVES NEONATAL: REVISÃO ACERCA DE SEU TRATAMENTO E PROGNÓSTICO**

*Rodrigo José Bumussa Freire; Milla Proto De Mattos Sabino; Marina Diniz Dias; Priscylla Marinho Dos Santos; Gabrielle De Moraes Figueiredo; Lucas Souza De Almeida; Isabel Danielly Cavalcanti Pinto Benjamin; Manoel Cardoso Costa Junior; Barbara Louiza Gomes De Macedo; Felipe Hubechara Do Rego Reis; Bruno Costa Barbosa; Laura Coelho Pires Rocha; Mariana Delgado Santos Buarque; Matheus Costa Fontes; Pedro Henrique Pereira Viegas; Marina De Sousa Barros; Mateus De Castro Dourado Torres; Ana Beatriz De Lima Figueira; Bruna Carolina Martins Rosa; Leandro Dos Santos Filho; Ândrey Gabriel Nunes de Souza; Joyce Caroline Resende Moraes; Liliane De Almeida Silva; Isabela Fava Furtado Alvim; Anderson Henrique Araquam Da Silva Almeida; Vítor Cipriano Dutra Do Valle; Maria Queiroga Pinto; Tamiris Cristina De Souza Lippo; Thiago Alicio Severino Jovino; Diego Kennedy Da Costa Maia; Victória Torres Ruas Morando; Isa Maria De Amorim Coutinho; Anna Carollina Faria de Freitas; Lucas Paniago Borges*

### **REVISÃO**

#### **RESUMO**

A Doença de Graves Neonatal é uma condição rara, mas grave, resultante da passagem transplacentária de anticorpos estimulantes da tireoide de mães com Doença de Graves, causando hiperatividade da glândula tireoide em recém-nascidos. Esta revisão tem como objetivo discutir em profundidade o tratamento e o prognóstico da Doença de Graves Neonatal, abarcando as abordagens terapêuticas atuais, a eficácia dessas intervenções e os desfechos a curto e longo prazo. A metodologia empregada envolve a análise de literatura existente sobre o manejo da Doença de Graves em neonatos, focando em estudos clínicos e diretrizes de associações médicas reconhecidas. O tratamento envolve o uso de metimazol e bloqueadores beta-adrenérgicos como primeira linha, com a adição de iodo e glicocorticóides em casos mais graves. A monitorização rigorosa dos níveis de T4L e T3 é essencial para ajustar as doses dos medicamentos. A discussão revela que, embora a maioria dos casos se resolva espontaneamente entre 3 e 12 semanas, o acompanhamento a longo prazo é necessário devido ao risco de hipotireoidismo transitório ou central. A conclusão destaca que, com terapia adequada e iniciada prontamente, o prognóstico é geralmente favorável, embora possam ocorrer efeitos adversos no desenvolvimento neurológico e no crescimento. Esta revisão sublinha a importância de uma abordagem multidisciplinar para otimizar os resultados clínicos e promover o desenvolvimento saudável dos neonatos afetados pela Doença de Graves.

**Palavras-chave:** Hipertireoidismo; Autoimune; Neonatal

## ABSTRACT

Neonatal Graves' Disease is a rare but serious condition resulting from the transplacental passage of thyroid-stimulating antibodies from mothers with Graves' Disease, causing hyperactivity of the thyroid gland in newborns. This review aims to discuss in depth the treatment and prognosis of Neonatal Graves' Disease, addressing current therapeutic approaches, the efficacy of these interventions, and short- and long-term outcomes. The methodology employed involves an analysis of existing literature on the management of Graves' Disease in neonates, focusing on clinical studies and guidelines from recognized medical associations. Treatment involves the use of methimazole and beta-adrenergic blockers as the first line, with the addition of iodine and glucocorticoids in more severe cases. Rigorous monitoring of T4L and T3 levels is essential to adjust medication doses. The discussion reveals that although most cases resolve spontaneously between 3 and 12 weeks, long-term follow-up is necessary due to the risk of transient or central hypothyroidism. The conclusion highlights that with appropriate and prompt therapy, the prognosis is generally favorable, although there may be adverse effects on neurological development and growth. This review underscores the importance of a multidisciplinary approach to optimize clinical outcomes and promote the healthy development of neonates affected by Graves' Disease.

**Keywords:** Hyperthyroidism; Autoimmune; Neonatal

Instituição afiliada do autor – Centro Universitário Facisa

**Dados da publicação:** Artigo publicado em Julho de 2024

DOI: <https://doi.org/10.36557/pbpc.v3i2.56>

**Autor correspondente:** *Rodrigo José Bumussa Freire*

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## 1 INTRODUÇÃO

A Doença de Graves Neonatal é uma condição rara, mas potencialmente grave, que afeta recém-nascidos, resultante da passagem transplacentária de anticorpos estimulantes da tireoide (TRAb) de mães com Doença de Graves. Caracterizada pela hiperatividade da glândula tireoide do neonato, esta condição pode levar a uma série de complicações clínicas, incluindo taquicardia, irritabilidade, hipertrofia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, e atraso no crescimento e desenvolvimento. Devido à sua natureza autoimune e à gravidade dos sintomas, a Doença de Graves Neonatal requer uma avaliação cuidadosa e um manejo imediato para mitigar os riscos associados (POLAK et al., 2006).

Este artigo de revisão tem como objetivo discutir em profundidade o tratamento e o prognóstico da Doença de Graves Neonatal, abordando as abordagens terapêuticas atuais, a eficácia dessas intervenções, e os desfechos a curto e longo prazo para os pacientes afetados. Ao explorar as estratégias de manejo e as perspectivas prognósticas, esperamos proporcionar uma compreensão abrangente desta condição, auxiliando na melhoria dos cuidados e dos resultados clínicos para os recém-nascidos diagnosticados com esta doença complexa.

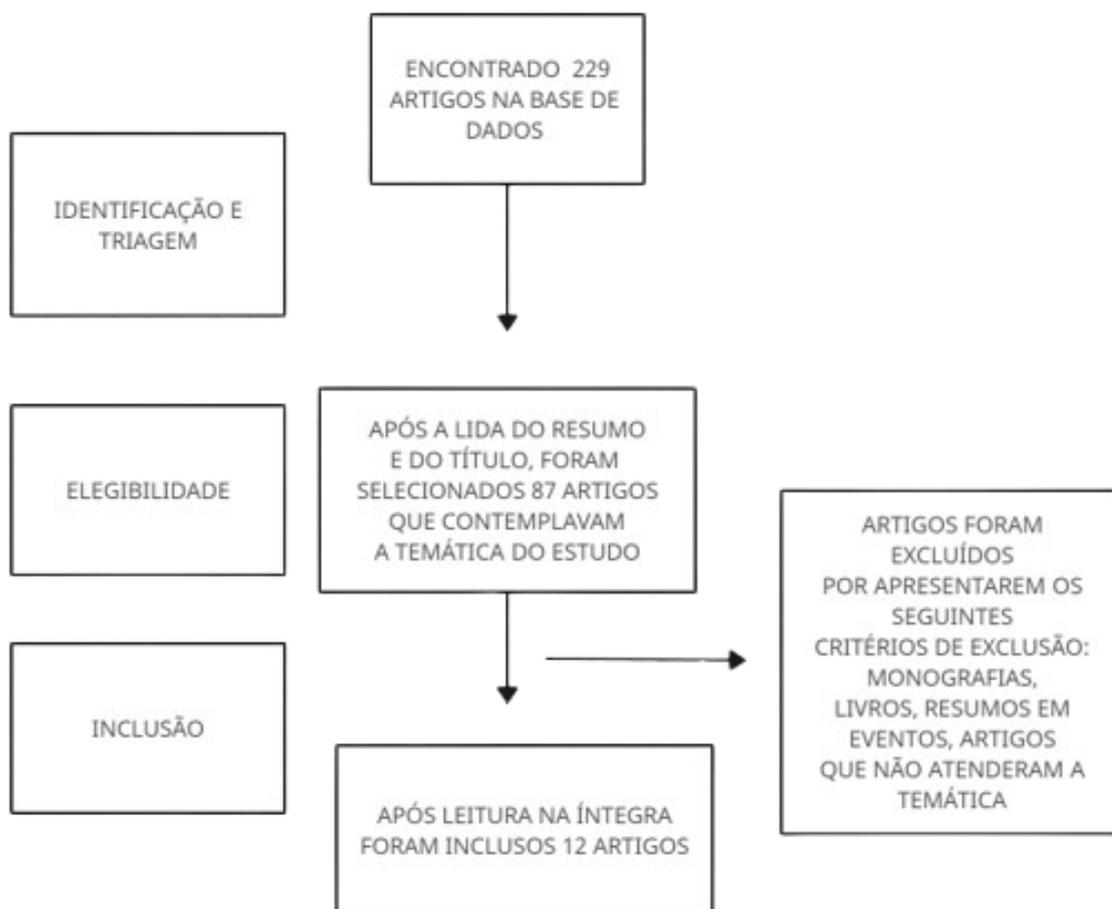
## 2 METODOLOGIA

Esta revisão integrativa foi conduzida em abril de 2024, utilizando a pesquisa e análise de artigos científicos coletados por meio de busca eletrônica em bases de dados especializadas, como a MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online). Os termos de pesquisa utilizados incluíram palavras do Medical Subject Headings (MeSH) e do DeCs (Descritores em Saúde), (Nephrolithiasis) AND (Uric Acid). Os critérios de inclusão consideraram artigos completos publicados em qualquer data e idioma, resultando em 229 artigos.

A seguir, procedeu-se à análise minuciosa dos títulos e resumos. Os artigos selecionados estão publicados em revistas revisadas por pares, garantindo a qualidade e a validade científica dos estudos. Além disso, apenas estudos que incluíssem amostras representativas de pacientes diagnosticados com patologia abordada foram considerados. Os critérios de exclusão foram aplicados para eliminar artigos que não atendiam aos objetivos do estudo. Teses, dissertações e artigos duplicados foram excluídos, bem como estudos que não abordavam diretamente a patologia. Em seguida,

os artigos elegíveis foram avaliados na íntegra para garantir que atendessem aos critérios de inclusão estabelecidos. Assim, foram selecionados 12 artigos para compor a amostra desta revisão.

**Figura 1 - Fluxograma**



**Fonte:** Os autores (2024)

### 3 RESULTADOS e DISCUSSÃO

Após a confirmação da Doença de Graves Neonatal por meio de avaliação clínica e bioquímica, o tratamento deve ser iniciado prontamente. A avaliação inicial deve incluir a medição da concentração total de triiodotironina (T3) além da tiroxina livre (T4L) e do hormônio estimulador da tireoide (TSH) como base para monitorar o tratamento com metimazol. Durante o tratamento com metimazol, frequentemente a

T4L está em níveis baixos-normais e a T3 total em níveis altos-normais, sendo necessária a medição de ambos para ajustes precisos da dosagem (ALEXANDER et al., 2017).

O tratamento consiste no uso de metimazol e um bloqueador beta-adrenérgico. O metimazol, um medicamento antitireoide, é administrado na dose de 0,25 a 1,0 mg/kg/dia a cada 12 horas. O propiltiouracil também é eficaz, porém apresenta efeitos colaterais mais frequentes e severos, incluindo risco de hepatotoxicidade. Devido a essas preocupações de segurança, a Endocrine Society, a American Thyroid Association e a US Food and Drug Administration recomendam contra o uso de propiltiouracil como tratamento de primeira linha para a Doença de Graves em crianças (RAMSAY; KAUR; KRASSAS, 1983).

O bloqueador beta-adrenérgico, como o propranolol na dosagem de 2 mg/kg/dia a cada oito horas, é um complemento importante no controle da hiperatividade neuromuscular e cardiovascular. Uma vantagem potencial do propranolol em relação a outros bloqueadores beta é a inibição da conversão de T4 para T3. Se preferir um bloqueador beta mais cardioespecífico, pode-se utilizar o atenolol na dose de 1 mg/kg diário. Em muitos casos, a combinação acima mencionada controla o hipertireoidismo dentro de algumas semanas e é suficiente como tratamento (BAHN et al., 2009).

Em neonatos cuja hiperatividade tireoidiana não é controlada com metimazol e um bloqueador beta-adrenérgico, pode-se adicionar iodo ao tratamento. O iodo é administrado para inibir a liberação de hormônios tireoidianos. Alguns clínicos preferem usar rotineiramente o iodo ao invés da combinação metimazol/bloqueador beta-adrenérgico. A dose recomendada é de uma gota (8 mg) da solução de Lugol (126 mg de iodo/mL) administrada oralmente a cada oito horas ou uma a duas gotas diárias de solução de iodeto de potássio. Se o iodo for utilizado, geralmente é administrado por apenas uma a duas semanas (DUPREZ et al., 1994).

Em casos extremos, glicocorticoides podem ser administrados a neonatos extremamente doentes. Além de suas ações anti-inflamatórias, os glicocorticoides inibem a secreção de hormônios tireoidianos e diminuem a conversão periférica de T4 para T3. A digoxina pode ser útil se houver insuficiência cardíaca.

À medida que ocorre melhora, o tratamento deve ser gradualmente reduzido e, eventualmente, descontinuado. Isso pode exigir monitoramento frequente (semanal) dos testes de função tireoidiana para permitir ajustes na dose do antitireoide, mantendo níveis normais de T4L e T3 no soro. O hipertireoidismo neonatal de Graves geralmente

se resolve espontaneamente entre 3 e 12 semanas de vida, embora possa persistir por seis meses ou mais (RIVKEES; SZARFMAN, 2010).

A presença de hipotireoidismo transitório pode ocorrer em duas formas: primário e central. No caso do hipotireoidismo primário, indicado por TSH elevado e T4L e T3 totais normais ou baixos, geralmente se deve ao tratamento materno com antitireoide e resolve-se por volta de duas semanas de idade. O tratamento com levotiroxina geralmente não é necessário nesses casos, mas alguns profissionais optam por tratar se o hipotireoidismo for severo. Se o hipotireoidismo persistir além de duas semanas, como ocorre com um anticorpo bloqueador do receptor de TSH (TSHR), então o tratamento com levotiroxina deve ser iniciado, seguindo as diretrizes de manejo para hipotireoidismo congênito. Esses casos são usualmente transitórios; a medição do anticorpo bloqueador de TSHR no lactente fornecerá orientação sobre quando é seguro descontinuar a levotiroxina. Se houver incerteza sobre a recuperação do lactente para a eutiroidismo, recomendamos tratar até os dois anos de idade, seguido por um período de interrupção do tratamento e medição dos níveis séricos de T4L e TSH quatro semanas depois (BAHN et al., 2009).

No caso do hipotireoidismo central, manifestado por T4L baixo e TSH baixo (ou "inapropriadamente normal") à medida que a Doença de Graves neonatal se resolve, deve-se tratar com levotiroxina até que haja resolução. A monitorização deve ser cuidadosa para garantir a manutenção da função tireoidiana dentro dos parâmetros normais.

Com o tratamento adequado e iniciado prontamente, a maioria dos neonatos com hipertireoidismo melhora rapidamente. No entanto, alguns pacientes apresentam coeficientes de inteligência na faixa dos 80 quando medidos em idade escolar, mesmo que tenham sido tratados prontamente durante o período neonatal (DANEMAN; HOWARD, 1980). Essas observações sugerem que o hipertireoidismo fetal ou neonatal tem efeitos adversos no sistema nervoso em desenvolvimento. Retardo no crescimento, craniossinostose, hiperatividade, e problemas de desenvolvimento e comportamento têm sido descritos como sequelas a longo prazo do hipertireoidismo neonatal de Graves; a relação entre esses achados e a adequação do tratamento é incerta.

Alguns lactentes com hipertireoidismo neonatal de Graves posteriormente apresentam diminuição da secreção de TSH, o que pode resultar em hipotireoidismo central. Acredita-se que isso seja secundário à exposição pré-natal do hipotálamo e hipófise a altas concentrações séricas de hormônio tireoidiano durante uma fase crítica

do desenvolvimento. Embora a Doença de Graves neonatal seja usualmente transitória, há evidências de que o tratamento inadequado com antitireoides durante a gravidez aumenta o risco de hipotireoidismo central permanente, ressaltando a importância do monitoramento cuidadoso da função tireoidiana materna e a dosagem apropriada de antitireoides durante a gestação. Além disso, há evidências de que a secreção diminuída de TSH pode prejudicar o desenvolvimento normal da glândula tireoide fetal, em um processo descrito como "desintegração" tireoidiana (KEMPERS et al., 2003).

Em resumo, a abordagem terapêutica da Doença de Graves Neonatal deve ser meticulosa e adaptada às necessidades específicas de cada paciente, com monitoramento frequente e ajustes de tratamento conforme necessário para garantir a normalização da função tireoidiana e minimizar os riscos de complicações a longo prazo.

#### 4 CONCLUSÃO

A Doença de Graves Neonatal, apesar de rara, apresenta desafios significativos no manejo clínico devido às suas potenciais complicações e à necessidade de tratamento imediato e preciso. A utilização de metimazol, bloqueadores beta-adrenérgicos, iodo e, em casos severos, glicocorticóides, mostra-se eficaz no controle do hipertireoidismo neonatal. A monitorização rigorosa dos níveis de T4L e T3 é essencial para ajustar as doses dos medicamentos e garantir a segurança e a eficácia do tratamento. Embora a maioria dos casos de hipertireoidismo neonatal se resolva espontaneamente entre 3 e 12 semanas de vida, a possibilidade de hipotireoidismo transitório ou central destaca a importância de um seguimento a longo prazo. O prognóstico geralmente é favorável com o tratamento adequado, embora possam ocorrer efeitos adversos no desenvolvimento neurológico e crescimento. A abordagem multidisciplinar, envolvendo endocrinologistas pediátricos e outros especialistas, é crucial para otimizar os resultados clínicos e promover o desenvolvimento saudável dos neonatos afetados pela Doença de Graves.

## 5 REFERÊNCIAS

ALEXANDER, Erik K. *et al.* 2017 guidelines of the american thyroid association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. **Thyroid**, v. 27, n. 3, p. 315-389, mar. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.

BAHN, Rebecca S. *et al.* The role of propylthiouracil in the management of graves' disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the american thyroid association and the food and drug administration. **Thyroid**, v. 19, n. 7, p. 673-674, jul. 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/thy.2009.0169>.

DANEMAN, Denis; HOWARD, Neville J. Neonatal thyrotoxicosis: intellectual impairment and craniosynostosis in later years. **The Journal of Pediatrics**, v. 97, n. 2, p. 257-259, ago. 1980. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(80\)80487-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80487-2).

DUPREZ, Laurence *et al.* Germline mutations in the thyrotropin receptor gene cause non–autoimmune autosomal dominant hyperthyroidism. **Nature Genetics**, v. 7, n. 3, p. 396-401, jul. 1994. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/ng0794-396>.

HOLZAPFEL, H. P. *et al.* Sporadic congenital hyperthyroidism due to a spontaneous germline mutation in the thyrotropin receptor gene\*. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 82, n. 11, p. 3879-3884, nov. 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jcem.82.11.4378>.

KEMPERS, Marlies J. E. *et al.* Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 88, n. 12, p. 5851-5857, 1 dez. 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030665>.

KIEFER, Florian W. *et al.* Fetal/neonatal thyrotoxicosis in a newborn from a hypothyroid woman with hashimoto's thyroiditis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, p. jc.2016-2999, 4 nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2999>.

KIEFER, Florian W. *et al.* Fetal/neonatal thyrotoxicosis in a newborn from a hypothyroid woman with hashimoto's thyroiditis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, p. jc.2016-2999, 4 nov. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2999>.

POLAK, Michel *et al.* Congenital hyperthyroidism: the fetus as a patient. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 65, n. 5, p. 235-242, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000092454>.

RAMSAY, Ian; KAUR, S.; KRASSAS, G. Thyrotoxicosis in pregnancy: results of treatment by antithyroid drugs combined with t4. **Clinical Endocrinology**, v. 18, n. 1, p. 73-85, jan. 1983. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1983.tb03188.x>.

RIVKEES, Scott A.; SZARFMAN, Ana. Dissimilar hepatotoxicity profiles of propylthiouracil and methimazole in children. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 7, p. 3260-3267, 1 jul. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2546>.

SMALLRIDGE, Robert C. *et al.* Neonatal thyrotoxicosis: Alterations in serum concentration of LATS-protector, T4, T3, reverse T3, and 3, 3'T2. **The Journal of Pediatrics**, v. 93, n. 1, p. 118-120, jul. 1978. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(78\)80620-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(78)80620-9).