

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
COMUSC VI – Categoria Pôster

Beatriz Lin Carbone
Isabella Martins Moro
Lissa Horiguchi
Lucas José de Antônio
Maria Monica Pereira
Mariana Valsirolli Moura

Email: bia.lincarbone@hotmail.com **Telefone:** (11) 97713-8485 **Endereço:** Rua José Pires de Camargo, nº154, Bairro Terceiro Centenário, Atibaia -SP, Brasil

RISCOS E BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO DO HIPERTIREOIDISMO
GESTACIONAL: UMA ATUALIZAÇÃO

São Paulo
2018

COMUSC VI – CATEGORIA PÔSTER

RISCOS E BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO DO HIPERTIREOIDISMO GESTACIONAL: UMA ATUALIZAÇÃO

Descritores: Hipertireoidismo, Tratamento, Complicações na
Gravidez

Riscos e benefícios do tratamento do hipertireoidismo gestacional: uma atualização

Autores: Carbone, BL¹; Moro, IM¹; Horiguchi, L¹; Antonio, LJ¹; Pereira, MM²; Moura, MV¹

¹ Discente do curso de Medicina do Centro Universitário São Camilo

² Docente da área de Ginecologia e Obstetrícia do curso de Medicina do Centro Universitário São Camilo

RESUMO:

Objetivos: Avaliar os riscos, benefícios e como dar seguimento necessário às gestantes portadoras de hipertireoidismo, proporcionando melhor desfecho ao binômio materno fetal.

Métodos: Foi realizada uma revisão da literatura na base de dados Pubmed, utilizando os descritores “pregnancy” AND “hyperthyroidism” no período 2015 – 2018. Foram selecionados 171 artigos e, após utilizar-se como fatores de exclusão as revisões bibliográficas, atingiu-se um total de 18 trabalhos relacionados ao tema.

Resultados: Dentre as complicações gravídicas, o hipertireodismo está presente em 0,1-0,4% das gestações, sendo ocasionado, principalmente por Doença de Graves e Tireotoxicose Transitória da Gestação. Estudos revelam que a doença relaciona-se a risco elevado de pré-eclâmpsia, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, *diabetes mellitus* gestacional e necrose hepática. Para o feto, há evidências de restrição de crescimento intrauterino, natimortalidade, abortamento e anomalias congênitas como malformações urinárias e cervicofaciais. Atualmente, drogas antitireóideas são recomendadas, embora também relacionadas a complicações.

Conclusão: O diagnóstico precoce e o acompanhamento durante o pré-natal com o tratamento medicamentoso correto das gestantes com hipertireoidismo repercutem positivamente no desfecho gestacional, trazendo benefícios para o binômio materno fetal.

Keyword 1: hipertireoidismo, tratamento, complicações na gravidez

RISCOS E BENEFÍCIOS DO TRATAMENTO DO HIPERTIREOIDISMO GESTACIONAL: UMA ATUALIZAÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Hipertireoidismo se refere ao aumento da síntese e liberação de hormônios tireoidianos pela glândula tireoide.¹ Dados da literatura mundial indicam incidência da doença entre 0,1 a 0,4% das gestações¹, sendo o hipertireoidismo menos comum que o hipotireoidismo, que tem incidência de 2,5%.²

A gestação promove alterações hormonais no organismo materno, com destaque à glândula tireoide, bem como mudanças no mecanismo de doenças tireoidianas autoimunes prévias a gestação.¹

As mudanças fisiológicas da tireoide na gravidez são relacionadas a aumento da vascularização e tamanho da glândula, devido a, dentre outros fatores, estímulos advindos da ação do hormônio Gonadotrofina Coriônica Humana (Beta-HCG), que compartilha de estrutura semelhante ao Hormônio Estimulante de Tireoide (TSH).¹ Estudos também relacionam a atuação hormonal na glândula ao estrógeno, que aumenta níveis circulantes de Globulina Ligadora de Tiroxina (TBG), que tem concentração elevada semanas após a fecundação e atinge platô no segundo semestre de gestação. As concentrações totais de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) exibem comportamento semelhante.²

Há relatos de associação de doenças endocrinológicas da glândula tireoide a desfechos desfavoráveis durante a gestação devido a complicações materno-fetais da doença, sendo o risco para tais eventos inversamente proporcional ao controle da hiperfunção tireoidiana². O tratamento do hipertireoidismo é desafiante uma vez que o uso de medicamentos antitireoidianos não é isento de riscos de efeitos indesejados no organismo materno e fetal.⁵

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivos avaliar os riscos e benefícios do tratamento de hipertireoidismo gestacional, comparando com os efeitos da doença no organismo da mulher gestante, bem como identificar quais as principais complicações relacionadas ao uso das drogas antitireoidianas compreendidas na terapia de escolha,

e o método de acompanhamento médico mais adequado às gestantes hipertireoideas que confira melhor desfecho materno-fetal.

3. MÉTODOS

Realizou-se um estudo de revisão bibliográfica com uso de base de dados online PUBMED.

Foram usados descritores “Pregnancy AND Hyperthyroidism” no período selecionado de 2015 a 2018. A pesquisa resultou em 171 artigos.

Após aplicação de critérios de exclusão sobre os artigos encontrados, selecionou-se 11 artigos para composição do estudo.

Os critérios de exclusão foram: “estudos de revisão bibliográfica”; “estudos de caso” e “estudos não correspondentes aos objetivos impostos no presente trabalho”.

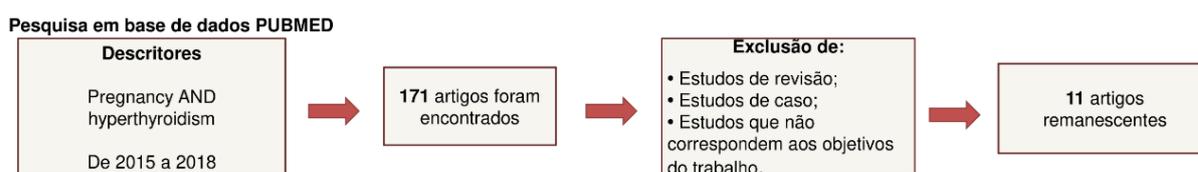


Figura 1. Fluxograma metodológico (Fonte: Os Autores).

O estudo possui concordância com a Resolução nº 510 de 07 de Abril de 2016, do Plenário do Conselho Nacional de Saúde.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo a literatura, a doença de Graves é a causa mais comum de tireotoxicose na gestação. Encontrada majoritariamente em mulheres, a enfermidade tem relação com mecanismos autoimunes.¹¹ Outras etiologias menos comuns compreendem bócio nodular tóxico e adenoma tóxico, relacionados ao funcionamento autônomo de nódulos tireoidianos, e tireoidite, afecção inflamatória da glândula tireoide.³

Estudos mostram que o controle inadequado do hipertireoidismo gestacional é associado a complicações maternas como maior risco de preeclâmpsia, aumento da incidência de partos cesarianos devido principalmente a estresse fetal, necessidade

maior de indutores de parto, trabalho de parto espontâneo, doença cardíaca congestiva, arritmias cardíacas e diabetes mellitus gestacional.^{5,7}

No conceito, é relacionado a nascimento de pré-termos, aumento de casos de aborto e morte ao nascer, restrição de crescimento intrauterino, e baixos índices de comprimento, peso e perímetro cefálico ao nascer.^{5,7}

Um estudo caso-controle, que comparou um grupo de 208 gestantes com hipertireoidismo com outro de 403 gestantes eutireoideas, constatou maior incidência de mulheres do grupo hipertireoideo com necessidade de indução do trabalho de parto, trabalho de parto prematuro, e partos cesarianos em comparação com o grupo controle. Em relação aos recém nascidos, houve maior índice de baixo peso ao nascer e prematuridade nos filhos de mães hipertireoideas.⁵

A passagem transplacentária de anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb) maternos pode causar bócio e hipotireoidismo fetal.¹⁰ Este, tem ocorrência descrita em 1 a 2% das gestações de pacientes com doença de Graves.¹

Há associação em literatura da ocorrência de hipotireoidismo fetal e alterações em sistema nervoso central, ocorrência semelhante ao descrito em gestantes hipotireoideas.¹

Alguns estudos relacionam o controle do hipertireoidismo e o tempo de duração do eutiroidismo na mulher gestante ao prognóstico do binômio mãe-feto.⁵ Também há associação de melhor desfecho gravídico em mulheres com diagnóstico prévio de hipertireoidismo em comparação àquelas com diagnóstico da doença durante o período gestacional, devido ao aconselhamento pré-natal e tratamento imediato.⁵

Uma pesquisa comparando um grupo de gestantes com doença de Graves, em controle adequado da função tireoidiana previamente à concepção, e um grupo controle de gestantes saudáveis demonstrou que o controle adequado da função tireoidiana resultou em taxa de pré-termos semelhante ao grupo controle, indicando que o tratamento representa menor risco de complicações do hipertireoidismo na gravidez.¹¹

A terapia de primeira linha para doença de Graves gestacional envolve as drogas Proptiouracil (PTU), Carbimazol (CMZ) e Metimazol (MMI). Historicamente, o uso de PTU é preferencial, enquanto MMI é usado como segunda opção, devido ao risco de malformações fetais, descritos como “Embriopatia por Metimazol”. Autores descreveram aumento da incidência de malformações de couro cabeludo em recém-nascidos de gestantes submetidas a tratamento com MMI durante a gravidez.⁸ A

malformação foi descrita isolada ou acompanhada de outras características, como ânus imperfurado, atresia de coana ou esôfago, malformações faciais e atraso neuropsicológico.⁸

Atualmente, a complicação é descrita em estudos como rara e sem evidências de mecanismo causal direto.^{3,5}

Alguns autores sugerem que o hipertireoidismo materno é responsável pela ocorrência de malformações congênitas e que o benefício terapêutico de MMI supera seus riscos de teratogenicidade, indicando que o medicamento é tão seguro quanto PTU.^{3,5}

Desde 2010, estudos alarmam sobre a ação hepatotóxica materno-fetal de PTU, considerando preferência ao uso de MMI como primeira linha terapêutica.^{3,8,9}

Em uma coorte, hepatotoxicidade associada ao uso de drogas antitireoideas foi rara, com um total de 15 casos em 586 gestações. Nas mulheres acometidas, foi identificada doença hepática e/ou elevação de transaminases. Apenas um caso foi relacionado ao uso de PTU, com quadro clínico de icterícia, sintomas gastrointestinais e exames laboratoriais (bilirrubina e transaminases hepáticas) elevados, com valor 5 vezes maior que o limite superior da normalidade, e resolução dos sinais e sintomas com o cessar do uso do medicamento, que era administrado em 450 mg ao dia.³

A Associação Americana de Tireoide (2011) e a Sociedade de Endocrinologia (2012) recomendam uso de PTU no primeiro trimestre e de MMI no segundo e terceiro trimestres. Sugere-se que com tal esquema terapêutico, há redução de riscos de teratogenicidade por MMI no primeiro trimestre gestacional, e de ocorrência de hepatotoxicidade por PTU nos últimos trimestres.^{3,8,9}

Os possíveis riscos relacionados a terapia são descritos em literatura como uso de MMI/CMZ/PTU associados a ocorrência de malformações do trato urinário, PTU relacionado a malformações de cabeça e pescoço em fetos e necrose hepática materno-fetal, e MMI/CMZ a atresia de coanas, atresia esofágica, onfalocele, anormalidade de ducto onfalomesentérico e aplasia cutânea em fetos, e agranulocitose e insuficiência hepática em gestantes. A ocorrência das complicações descritas é rara.^{3,4,6,9}

Por fim, em um dos estudos recomenda-se administração de PTU de 100 mg/dia (dose média) a 600 mg/dia (dose máxima), e uso de MMI em dose de 10 mg/dia (dose média) a 60 mg/dia (dose máxima). Segundo os autores, o tratamento com

doses excessivas pode levar a bócio e hipotireoidismo fetais, consequências semelhantes a ação do hipertireoidismo gestacional sem tratamento.¹

5. CONCLUSÃO

Conclui-se que o hipertireoidismo está associado a complicações graves no binômio materno-fetal, como prematuridade, abortamento, hipotireoidismo fetal, doença cardíaca materna e diabetes mellitus gestacional, que podem ser evitadas com tratamento precoce adequado. A terapia medicamentosa é relacionada malformações congênitas de trato geniturinário, pele, trato gastrointestinal e respiratório e hepatotoxicidade materno-fetal, porém observados infreqüentemente.

Órgãos de saúde americanos sugerem atualmente o uso de Proptiouracil no primeiro trimestre gestacional e Metimazol no segundo e terceiro trimestres, a fim de minimizar os riscos de acometimento materno-fetal.

Devido ao possível mal prognóstico gestacional relacionado a terapia antitireoidiana e aos efeitos indesejados do hipertireoidismo no organismo materno e fetal, o acompanhamento médico freqüente e adequado pré-natal é essencial para o seguimento da gravidez, com aconselhamento, diagnóstico e tratamento precoce de enfermidades tireoidianas, conferindo repercussão positiva no desfecho deste período tão especial para as mulheres.

6. REFERÊNCIAS

1. Almeida CA, Vieira Neto L, Costa SM, Buescu A, Vaisman M. Hipertireoidismo por doença de Graves durante a gestação. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005;27(5):263-7.
2. Khalid BAE, Sami AT. Thyroid dysfunction in pregnancy. International Journal of General Medicine. 2012; 227–230.
3. LO, Joan C. et al. Gestational Thyrotoxicosis, Antithyroid Drug Use and Neonatal Outcomes Within an Integrated Healthcare Delivery System. Thyroid, [s.l.], v. 25, n. 6, p.698-705, jun. 2015. Mary Ann Liebert Inc.

4. ANDERSEN, Stine Linding et al. Severity of Birth Defects After Propylthiouracil Exposure in Early Pregnancy. *Thyroid*, [s.l.], v. 24, n. 10, p.1533-1540, out. 2014. Mary Ann Liebert Inc.
5. AGGARAWAL, Neelam et al. Pregnancy Outcome in Hyperthyroidism: A Case Control Study. *Gynecologic And Obstetric Investigation*, [s.l.], v. 77, n. 2, p.94-99, 2014. S. Karger AG.
6. ANDERSEN, Stine Linding et al. Birth Defects After Early Pregnancy Use of Antithyroid Drugs: A Danish Nationwide Study. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 98, n. 11, p.4373-4381, nov. 2013. The Endocrine Society.
7. OHRLING, Hans et al. Decreased Birth Weight, Length, and Head Circumference in Children Born by Women Years After Treatment for Hyperthyroidism. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 99, n. 9, p.3217-3223, set. 2014. The Endocrine Society.
8. GIANETTI, E. et al. Pregnancy outcome in women treated with methimazole or propylthiouracil during pregnancy. *Journal Of Endocrinological Investigation*, [s.l.], v. 38, n. 9, p.977-985, 4 abr. 2015. Springer Nature.
9. ANDERSEN, Stine Linding; OLSEN, Jørn; LAURBERG, Peter. Antithyroid Drug Side Effects in the Population and in Pregnancy. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [s.l.], v. 101, n. 4, p.1606-1614, abr. 2016. The Endocrine Society.
10. HAWKEN, Claire et al. Management of Graves' disease during pregnancy in the Poitou-Charentes Region. *Annales D'endocrinologie*, [s.l.], v. 77, n. 5, p.570-577, out. 2016. Elsevier BV.
11. ZHANG, Li-hua et al. Follow-up and evaluation of the pregnancy outcome in women of reproductive age with Graves' disease after 131 Iodine treatment. *Journal Of Radiation Research*, [s.l.], v. 57, n. 6, p.702-708, 12 set. 2016. Oxford University Press (OUP).