



SPP

SOCIEDADE
PORTUGUESA
DE PEDIATRIA

SOCIEDADE DE ENDOCRINOLOGIA E DIABETOLOGIA PEDIÁTRICA

RECÉM-NASCIDO

FILHO DE MÃE

COM DOENÇA TIROIDEIA

GRUPO DE TRABALHO DE PATOLOGIA DA TIROIDE

Joana Serra Caetano - Coordenação

Ana Laura Fitas

Isabel Fernandes

Joana Freitas

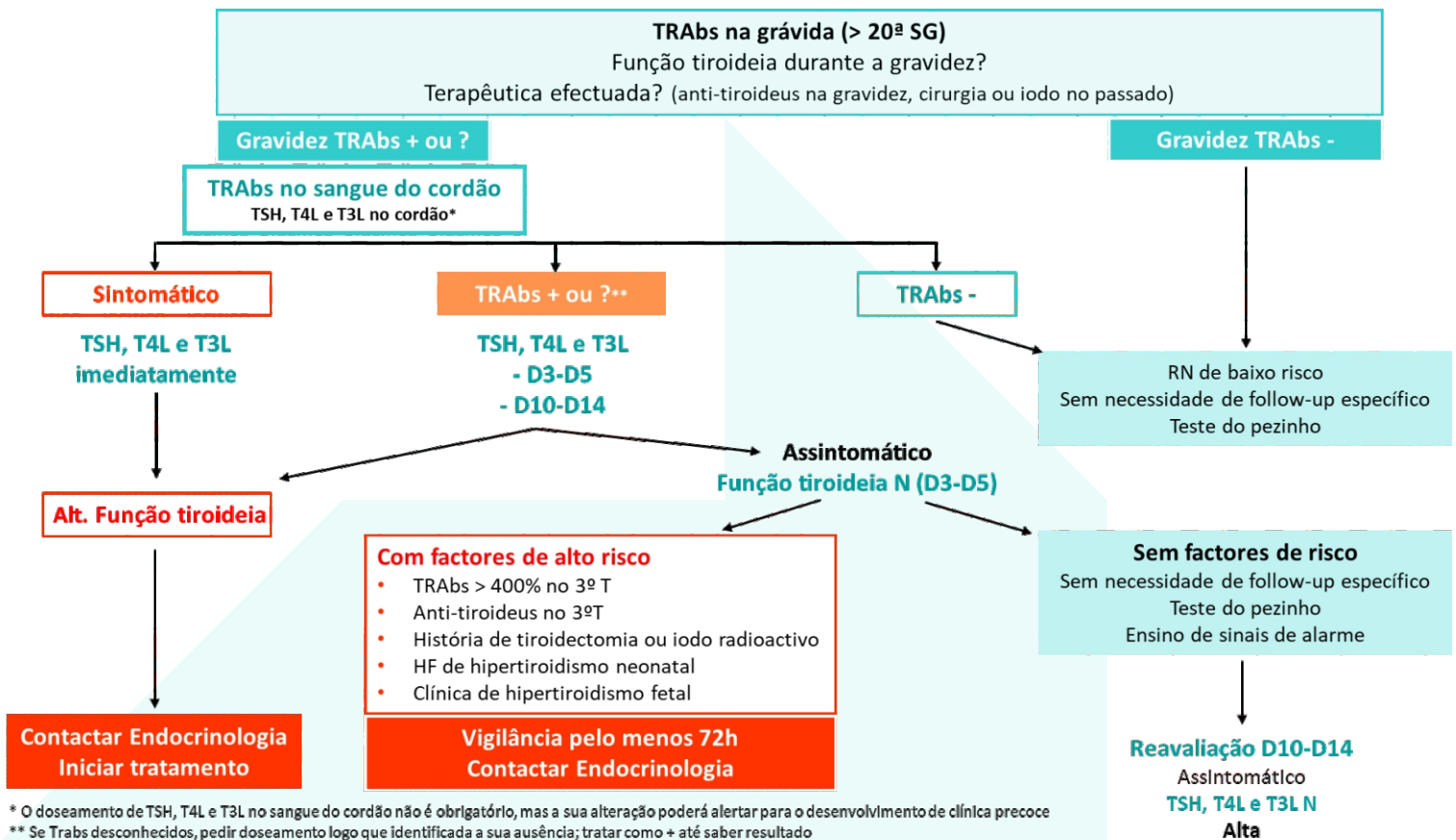
Lurdes Sampaio

Maria Adriana Rangel

Marisol Anselmo

Raquel Coelho

Rosa Arménia Campos



* O doseamento de TSH, T4L e T3L no sangue do cordão não é obrigatório, mas a sua alteração poderá alertar para o desenvolvimento de clínica precoce
** Se Trabs desconhecidos, pedir doseamento logo que identificada a sua ausência; tratar como + até saber resultado

INTRODUÇÃO

As alterações da função tiroideia são relativamente frequentes durante a gravidez e o seu diagnóstico pode ser prévio ou ocorrer durante a gestação.

Na ausência de tratamento adequado, a doença tiroideia na gravidez pode associar-se a complicações obstétricas (pré-eclâmpsia, descolamento da placenta, parto prematuro, baixo peso ao nascer) e fetais.

As hormonas tiroideias são essenciais para o normal desenvolvimento cerebral do feto.

FISIOLOGIA DA TIRÓIDE

Durante a gravidez

Rastreio de função tiroideia na grávida a partir da 9^a semana de gestação (SG) ou na 1^a consulta.

Doseamento de Trabs é efectuado entre 20-24^aSG, se história de Doença de Graves materna.

Atenção na interpretação de níveis de T4L durante a gravidez -> Intervalo-alvo específico para cada trimestre! Orientação da grávida pela Obstetrícia de acordo com os protocolos locais. Objectivo: TSH <2.5 mUI/L (<3 mUI/L a partir do 2^o trimestre)

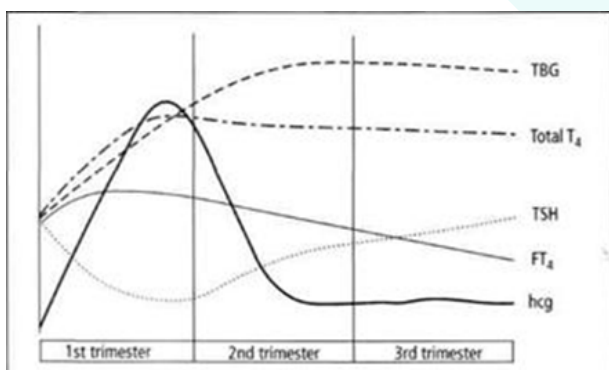


Figura 1: Variação fisiológica das hormonas tiroideias durante uma gravidez normal. (Fonte: Intranet.tdmu.edu.ua)

À jovem adolescente com patologia tiroideia deve ser ensinada a necessidade de preparação/ajuste de terapêutica durante a gravidez (ajuste de dose no hipotiroidismo; no hipertiroidismo substituição do anti-tiroideu no 1^o trimestre de gravidez - propiltiouracilo em vez de metibazol).

Durante o período fetal e neonatal

Durante o 1^o trimestre, a T4 em circulação é de origem materna (produção T4 fetal insignificante até à 2^a metade da gravidez)

Embriogénese da tiróide fetal

- > **8-10SG**: captação de iodo
- > **12SG**: síntese crescente de T4L, T3L e TSH;
- > **25SG**: tiróide fetal funcional

Valores de hormonas tiroideias variáveis de acordo com o peso de nascimento e idade gestacional (consultar Anexos 1 e 2).

Parto (frio e clampagem do cordão) = ↑ abrupto de TSH
(30-60 min: 60-80 um/L)

24-36h = Pico de T4 e T3 (secreção tiroideia + conversão periférica T4 > T3)

- T4 total: 10-22 mcg/dL (129-283 nmol/L)
- T4L: 2-5 ng/dL (25-64 pmol/L)
- T3L: até 250 ng/dL (3.8 nmol/L)

↓ rápida de TSH (20 um/L) >> gradual até 6-10 um/L aos 7 dias de vida

Descida gradual até às 4 semanas (28 dias)

Valores superiores aos do adulto:

- T4 total 7-16 mcg/dL (90-206 nmol/L)
- T4L 0.8-2 ng/dL (10-26 pmol/L)

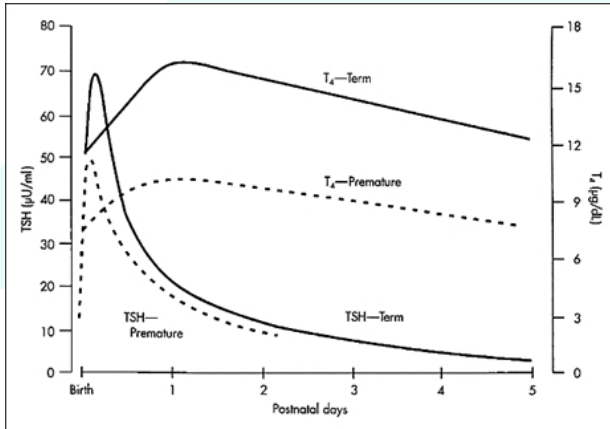


Figura 2: Variações de TSH e T4 no RN prematuro e de termo. Fonte: *Forghani N, Aye T. Hypothyroxinemia and Prematurity.*

FISIOPATOLOGIA

Tanto as hormonas tiroideias maternas como as terapêuticas anti-tiroideias atravessam a placenta. Isto implica que:

- Recém-nascido (RN) com hipotiroidismo congénito pode ser clinicamente pouco sintomático (hormonas tiroideias maternas atravessam a placenta e compensam)
- Hipertiroidismo materno não compensado pode provocar hipertiroidismo/tirotoxicose no RN
- Sobretratamento de hipertiroidismo materno pode resultar em hipotiroidismo do RN (iatrogénico)

A actuação no RN deve ser orientada de acordo com a **função tiroideia materna:**

A. Hipotiroidismo materno

Prevalência 0.3-0.5% (hipotiroidismo subclínico 2-3%)

Etiologia:

- Tiroidite de Hashimoto (mais frequente)
- Pós-tratamento de hipertiroidismo (iodo radioactivo ou cirurgia)
- Tireoidectomia (cancro da tiroide)
- Hipotiroidismo hipotalâmico/hipofisário (raro)
- Deficiência de iodo (causa mais frequente a nível mundial)

No RN filho de Mãe com tiroidite de Hashimoto:

- Baixo risco de hipotiroidismo transitório (1:180 000)
- Eventual | TSH é identificada no teste do pezinho
- **Não está recomendado o rastreio de anticorpos anti-TPO**

Não está indicada qualquer investigação ou referência no RN filho de Mãe com Tiroidite de Hashimoto

No hipotiroidismo materno apenas será necessário investigação do RN no caso de Mãe com história de Doença de Graves -> actuar de acordo com a orientação no hipertiroidismo; se etiologia desconhecida poderá ser útil esclarecer quais os tipos de tratamento anteriormente efectuados para a doença tiroideia materna.

B. Hipertiroidismo materno

Prevalência 0.1-2.7% das gravidezes

Etiologia:

- **Doença de Graves** (85%)
- Adenoma tóxico/bócio multinodular tóxico
- Tiroidite
- Hipertiroidismo gestacional
- Mutações activadoras do receptor TSH (raro)

A doença de Graves materna pode estimular ou inibir a tiroide fetal, de acordo com o tipo de anticorpos que atravessam a placenta:

. Anticorpos bloqueadores do receptor da TSH (TRAbs-I)

- Provocam **hipotiroidismo congénito transitório, sem bócio**
- Semi-vida dos anticorpos de 3-4 semanas, negativam aos 3-6 meses
- Lactentes podem necessitar apenas transitoriamente de terapêutica com L-tiroxina

. Anticorpos estimuladores do receptor da TSH (TRAbs)

- Provocam **hipertiroidismo neonatal/tirotoxicose e bócio**
- Raro (2% dos RN filhos de mães com doença de Graves)
- Transitório (semi-vida dos anticorpos 3-12 semanas, duração da doença 8- 20 semanas)
- Potencialmente grave (até 20% de mortalidade)
- Início dos sintomas alguns dias após o parto (2^o-10^o dia), devido à protecção conferida pelos anti-tiroideos maternos

Se a mãe estiver sob tratamento com anti-tiroideos, a sintomatologia inicial pode ser de hipotiroidismo, surgindo os sintomas de hipertiroidismo só ao fim de alguns dias (3-20 dias), à medida que o fármaco é metabolizado e excretado

RN devem ser classificados de acordo com o **risco de desenvolver hipertiroidismo neonatal:**

Alto risco

- TRAbs + no 3^o trimestre (> 400% normal) ou desconhecido
- Tratamento materno com anti-tiroideos no 3^o trimestre
- História materna recente de tireoidectomia ou iodo radioactivo
- História familiar de hipertiroidismo neonatal (mutação activadora receptor TSH)
- Clínica de hipertiroidismo fetal (taquicardia, insuficiência cardíaca ± hidrôpsia não imune, bócio, RCIU, aceleração da maturação óssea, craniossinostose)

Baixo risco

- História de doença de Graves materna controlada (TRAbs negativos e fora de tratamento no 3^o trimestre)

CLÍNICA

Sintomas e sinais **inespecíficos** no período neonatal -> manter alto nível de suspeição!

Sintomas	Sinais
Hipertiroidismo	
LIG / RCIU	Fácies triangular
Prematuridade	Bossa frontal
Irritabilidade, tremor, agitação	Microcefalia
Taquicardia, arritmia, insuficiência cardíaca (hidrôpsia não imune)	Fontanela anterior pequena
Hipertensão arterial e pulmonar	Craniossinostose
Hipermetabolismo: hiperfagia com fraco aumento ponderal, diarreia, pele húmida e quente, <i>flushing</i> , taquipneia	Aceleração da idade óssea
Hipertermia	Bócio
	Edema periorbitário, exoftalmia
	Hepatoesplenomegália
	Icterícia
Hipotiroidismo	
Adinamia	Fácies mixedematosa
Sonolência	Fontanelas grandes e alargamento das suturas
Dificuldades alimentares	Macroglossia
Obstipação	<i>Micrognatia</i>
Hipotermia	Distensão abdominal com hérnia umbilical e hipotonia
Icterícia prolongada	

Legenda: LIG = Leve para a Idade Gestacional; RCF = Restrição do Crescimento Fetal

DIAGNÓSTICO E ORIENTAÇÃO

(Consultar algoritmo e anexos)

É necessária a **investigação do RN quando TRABs maternos são positivos** (se TRABs maternos desconhecidos, orientar RN de modo semelhante a TRABs positivos até conhecimento do resultado)

Doseamento de TRABs no sangue do cordão ajuda a prever o risco de hipertiroidismo neonatal (necessária colheita de 2.5 ml em tubo seco); se TRABs negativos não é necessária mais investigação ou seguimento específico do RN

O doseamento de TSH, T4L e T3L no sangue do cordão não é obrigatório, uma vez que não prediz o risco de hipertiroidismo neonatal (valores normais não excluem doença) mas a sua alteração poderá alertar para o desenvolvimento de clínica precoce

Na presença de TRABs no cordão, a função tiroideia no RN deve ser avaliada entre **3º-5º dias** de vida e entre o **10º-14º dias**, e **sempre que haja sintomas de hipertiroidismo:**

Se sintomas de hipertiroidismo		ENDOCRINOLOGIA PEDIÁTRICA
Se alterações da função tiroideia		
↓TSH e ↑T4L ↑T3L	Hipertiroidismo neonatal	
↑TSH e ↓T4L ↓T3L	Hipotiroidismo Em D3-D5 pode ser transitório, não exige tratamento Persistente em D10-D14 = acs bloqueantes maternos → tratar	
↓TSH e ↓T4L	Hipotiroidismo central; surge à medida que o hipertiroidismo resolve, geralmente entre as 3-12 semanas; pode ser transitório	
Se factores de alto risco (mesmo se função tiroideia normal)		

Os RN com TRABs positivos, mas assintomáticos, com função tiroideia normal em D3-D5 e sem factores de alto risco, poderão ter alta da maternidade. Devem ser reavaliados em consulta de Endocrinologia / Pediatria aos 10-14 dias de vida e a função tiroideia deve ser repetida nessa altura. Se normal, não será necessário seguimento específico do RN. Na alta ensinar sinais de alarme (clínica de hipertiroidismo) aos Pais.

Critérios para referenciação à Endocrinologia Pediátrica

- . Clínica de **hipertiroidismo fetal ou neonatal** (RN sintomático)
- . RN com TRABs + e **alterações da função tiroideia** (híper/hipotiroidismo)
- . RN com TRABs + com **factores de alto risco** para hipertiroidismo, mesmo se função tiroideia normal

TRATAMENTO

Deve ser orientado pela equipa de Endocrinologia Pediátrica

A. Hipertiroidismo

1ª linha (antitiroideu + b-bloqueante)

. **Metimasol 0.25-1 mg/Kg/dia po de 8/8h** (anti-tiroideu)

. **Propranolol 2mg/Kg/dia po de 8/8h** - B-bloqueante (adjuvante: para controlo da hiperactividade simpática com manifestações cardiovasculares e/ou neuromusculares)

2ª linha

. **Propiltiouracilo 5-10mg/Kg/dia** (contra-indicado como 1ª linha pelo risco de hepatotoxicidade)

Se mau controlo com terapêutica de 1ª linha associar:

. **Iodo 1 gota (8 mg)** de solução de Lugol (126 mg de iodo/mL) de 8/8h, durante 1-2 semanas (inibe secreção de hormonas tiroideias)

. **Glucocorticoides (prednisolona 2mg/kg/dia)**, na criança gravemente doente (acção anti-inflamatória, inibe a secreção de hormonas tiroideias e inibe também a conversão periférica de T4 em T3)

Seguimento

- **Monitorização semanal** da função tiroideia em Consulta de Endocrinologia Pediátrica até estabilização clínica
- **Redução gradual da terapêutica**, de acordo com a melhoria clínica
- Resolução espontânea maioritariamente entre 3-12 semanas (embora possa persistir até 6 meses)
- No caso de persistência/recorrência dos sintomas, considerar outras causas de hipertiroidismo neonatal
- Vigiar sequelas (atraso de crescimento, craniossinostose, atraso de desenvolvimento psicomotor, hiperactividade)

B. Hipotiroidismo

. **Levotiroxina 10-15 mcg/Kg/dia, id, po**

Até T4 sérica > 10 mcg/dL ou T4L na metade superior do intervalo da normalidade para a idade e TSH < 5 mU/L (ideal 0,5-2 mU/L) após 4 semanas de terapêutica

O comprimido deve ser esmagado e adicionado a alguns mililitros de água. Não estão aprovadas suspensões de L-tiroxina.

Compatibilidade com aleitamento materno

Todas as medicações referidas são compatíveis com o aleitamento materno.

O propiltiouracilo e o tiamazol são detectados no leite materno, mas não interferem com a função tiroideia do RN se a dose de propiltiouracilo for < 300 mg/dia e a de tiamazol (metimazol) < 20-30 mg/dia.

No entanto, o IODO atinge concentrações no leite materno 20 vezes superiores às do sangue, com potencial risco de hipotiroidismo do RN. Por isso é compatível com aleitamento materno apenas em doses de suplementação nutricional e tratamento de défice de iodo na Mãe (até 250-300 mcg/dia).

MENSAGENS-CHAVE

O hipertiroidismo neonatal é raro (2% dos RN filhos de mães com doença de Graves), **transitório** (semi-vida dos anticorpos 3-12 semanas, duração da doença 8- 20 semanas) **mas potencialmente grave** (até 20% de mortalidade)

O início dos sintomas surge alguns dias após o parto (2^o-10^o dia), devido à protecção conferida pelos anti-tiroideus maternos

No período neonatal, os sintomas e sinais de hipertiroidismo/hipotiroidismo são **inespecíficos**, pelo que é essencial manter um **alto nível de suspeição!**

Só está indicado investigar o RN filho de Mãe com Doença de Graves (Acs maternos atravessam a placenta e podem estimular ou inibir a tiroide fetal)

Não está indicada qualquer investigação ou referenciação no RN filho de Mãe com Tiroidite de Hashimoto (pelo que não está recomendado o rastreio de acs anti-peroxidase ou ac anti-tireoglobulina)

No hipotiroidismo materno, só é necessário investigar o RN se Mãe com história de Doença de Graves (TRABs positivos e/ou medicação com antitiroideus e/ou história de tratamento definitivo com iodo radioactivo ou tiroidectomia)

São considerados RN de alto risco para desenvolver hipertiroidismo neonatal:

- Mãe com TRABs + no 3^o trimestre (> 400% normal) ou desconhecido
- Tratamento materno com anti-tiroideus no 3^o trimestre
- História materna recente de tiroidectomia ou iodo radioactivo
- História familiar de hipertiroidismo neonatal (mutação activadora receptor TSH)
- Clínica de hipertiroidismo fetal (taquicardia, insuficiência cardíaca ± hidrópsia não imune, bócio, RCIU, aceleração da maturação óssea, craniossinostose)

São critérios para referenciação à Endocrinologia Pediátrica:

- Clínica de hipertiroidismo fetal ou neonatal (RN sintomático)
- RN com TRABs + e alterações da função tiroideia (hiper/hipotiroidismo)
- RN com TRABs + com factores de alto risco para hipertiroidismo, mesmo se função tiroideia normal

BIBLIOGRAFIA

1. Burren C, Consultants N, West S, Network N, Working G. Guideline for the Management of Infant of Mother with Thyroid Disease. 2019;15.
2. Barr S. Wales Neonatal Network Guideline Wales Neonatal Network Guideline. 2016;2016(June 2013):24.
3. Douglas SR. Thyroid hormone synthesis and physiology [Internet]. Uptodate.com. 2016. p. 119. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/thyroid-hormone-synthesis-and-physiology>
4. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):254365.
5. Stagnaro-Green A. Postpartum Thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002;87(9):40427. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2002-020524>
6. Davies TF (2018). Pathogenesis of Graves Disease. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on November 26, 2018)
7. Davies TF (2018). Pathogenesis of Hashimoto Thyroiditis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on November 26, 2018) 9. Neonatal graves' disease. *Gynakologische Praxis* 2012 (72):573–85. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed11&NEWS=N&AN=352850747%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed14&NEWS=N&AN=365342630>
8. American Thyroid Association. Thyroid Disease and Pregnancy Thyroid Disease and Pregnancy. *Thyroid*. 2005;1–3.
9. Forghani N, Aye T. Hypothyroxinemia and Prematurity. *Neoreviews*. 2008;9(2):e66–71.
10. Rovelli R, Vigone MC, Giovanettoni C, Passoni A, Maina L, Corrias A, et al. Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Ital J Pediatr*. 2010;36:24.
11. Chung HR. Adrenal and thyroid function in the fetus and preterm infant. *Korean J Pediatr*. 2014;57(10):431–9.
12. Alemu A, Terefe B, Abebe M, Biadgo B. Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review. *Int J Reprod Biomed (Yazd, Iran)* [Internet]. 2016;14(11):677–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27981252%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5153572>

ANEXO

Tabela I - Concentrações de T4 livre, T4 e T3 total, e TSH no recém-nascido prematuro e de termo ao nascimento e aos 7, 14, e 28 dias de vida (média ± 1 SD)

Semanas de gestação (SG)	Idade	T4 livre (ng/dL)	T4 (mcg/dL)	T3 (ng/dL)	TSH (mU/L)
23-27 SG	Cordão	1.28 ± 0.4	5.4 ± 2.0	20 ± 15	6.8 ± 2.9
	7 dias	1.47 ± 0.6	4.0 ± 1.8	33 ± 20	3.5 ± 2.6
	14 dias	1.45 ± 0.5	4.7 ± 2.6	41 ± 25	3.9 ± 2.7
	28 dias	1.50 ± 0.4	6.1 ± 2.3	63 ± 27	3.8 ± 4.7
28-30 SG	Cordão	1.45 ± 0.4	6.3 ± 2.0	29 ± 21	7.0 ± 3.7
	7 dias	1.82 ± 0.7	6.3 ± 2.1	56 ± 24	3.6 ± 2.5
	14 dias	1.65 ± 0.4	6.6 ± 2.3	72 ± 28	4.9 ± 11.2
	28 dias	1.71 ± 0.4	7.5 ± 2.3	87 ± 31	3.6 ± 2.5
31-34 SG	Cordão	1.49 ± 0.3	7.6 ± 2.3	35 ± 23	7.9 ± 5.2
	7 dias	2.14 ± 0.6	9.4 ± 3.4	92 ± 36	3.6 ± 4.8
	14 dias	1.98 ± 0.4	9.1 ± 3.6	110 ± 41	3.8 ± 9.3
	28 dias	1.88 ± 0.5	8.9 ± 3.0	120 ± 40	3.5 ± 3.4
≥ 37 SG	Cordão	1.41 ± 0.3	9.2 ± 1.9	60 ± 35	6.7 ± 4.8
	7 dias	2.70 ± 0.6	12.7 ± 2.9	148 ± 50	2.6 ± 1.8
	14 dias	2.03 ± 0.3	10.7 ± 1.4	167 ± 31	2.5 ± 2.0
	28 dias	1.65 ± 0.3	9.7 ± 2.2	176 ± 32	1.8 ± 0.9

T4: Tiroxina; T3: Triiodotironina; TSH: Thyroid Stimulating Hormone; SD: standard deviation.

Fonte Uptodate - Adapted with permission from: Williams FL, Simpson J, Delahunty C, et al. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5314. Graphic 72215 Version 7.0