

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

**Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de
Curso**

Declaro que o trabalho intitulado **TIONAMIDAS E RECÉM-NASCIDOS: MECANISMOS E CONSEQUÊNCIAS** realizado pelo(s) aluno(s) **Nathália Valdujo Simões, Elian Jorge da Silva Leão E Murilo Garcia Bartoli** está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dr. Teresa Cristina Piscitelli Bonansea

Assinatura do Orientador do Trabalho

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
CURSO DE MEDICINA

Nathália Valdujo Simões
Elian Jorge da Silva Leão
Murilo Garcia Bartoli

TIONAMIDAS E RECÉM-NASCIDOS: MECANISMOS E
CONSEQUÊNCIAS

SÃO PAULO
2024

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
CURSO DE MEDICINA

Nathália Valdujo Simões

Elian Joge Da Silva Leão

Murilo Garcia Bartoli

**TIONAMIDAS E RECÉM-NASCIDOS: MECANISMOS E
CONSEQUÊNCIAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de medicina da Universidade Santo
Amaro- UNISA como requisito parcial para
obtenção do título Bacharel em Medicina.
Orientador: Teresa Cristina Piscitelli Bonansea

SÃO PAULO

2024

S612t

Simões, Nathália Valdujo

Tionamidas e recém-nascidos: mecanismos e consequências /
Nathália Valdujo Simões, Elian Jorge da Silva Leão, Murilo Garcia
Bartoli. – São Paulo, 2024.

16 p. : il., P&B.

Orientadora: Teresa Cristina Piscitelli Bonansea.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) - Universidade Santo
Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Tionamidas. 2. Recém-nascidos. 3. Malformações. I. Leão, Elian Jorge da Silva. II. Bartoli, Murilo Garcia. III. Bonansea, Teresa Cristina Piscitelli. IV. Universidade Santo Amaro. VI. Título.

CDD 618.92061

**Nathália Valdujo Simões, Elian Jorge da Silva Leão, Murilo
Garcia Bartoli**

**TIONAMIDAS E RECÉM-NASCIDOS: MECANISMOS E
CONSEQUÊNCIAS**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção
do título Bacharel em Medicina.**

Orientador: Prof. Dra. Teresa Cristina Piscitelli Bonansea

São Paulo, 21 de junho de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dr. Teresa Cristina Piscitelli Bonansea Orientador

Profa. Ma. Clara Rodrigues

Avaliador

Prof. Me. Lucas de Brito Costa

Avaliador

Conceito Final

Nathália Valdujo Simões, Elian Jorge da Silva Leão, Murilo Garcia Bartoli, Teresa Cristina Piscitelli Bonansea. *Tionamidas e Recém-nascidos: Mecanismos e Consequências*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: O hipertireoidismo é o aumento da função da tireoide, o tratamento de escolha é realizado com as tionamidas. São fármacos que atuam inibindo a enzima peroxidase das células foliculares da tireoide, sendo os representantes das tionamidas o metimazol (MMI) e propiltiouracil (PTU), elas são a primeira escolha de tratamento mesmo se a paciente for gestante, mesmo com o perigo dos efeitos teratogênicos por ela ultrapassar a barreira placentária, a PTU tem uma menor probabilidade de malformações. **METODOLOGIA:** Pesquisa de revisão literária do tipo narrativa. Serão consultadas bases e banco de dados, Pubmed e Scielo. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** As tionamidas podem causar aplasia cutis, atresia coanal, atresia esofágica e muitas outras malformações. Mas, os resultados obtidos são que o MMI e PTU são, ainda, os fármacos de primeira escolha para o tratamento de hipertireoidismo na gestação, sendo utilizados em doses mais baixas que o habitual para evitar a ocorrência de malformações congênitas. **CONCLUSÕES:** Ambas as tionamidas causam malformações congênitas e o uso delas no início da gestação deve ser feito em doses baixas. Porém as tionamidas ainda são o tratamento de escolha para hipertireoidismo em gestantes.

Palavras-Chaves: Tionamidas. Recém-nascidos. Gestantes. Malformações. Endocrinologia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hyperthyroidism is an increase in thyroid function; the treatment of choice is thionamides. These are drugs that act by inhibiting the peroxidase enzyme of thyroid follicular cells, the representatives of thionamides being methimazole (MMI) and propylthiouracil (PTU), they are the first choice of treatment, even if the patient is pregnant, even with the danger of teratogenic effects as it crosses the placental barrier, PTU has a lower probability of malformations. **METHODOLOGY:** Narrative-type literary review research. The databases, Pubmed and Scielo, will be consulted. **DISCUSSION:** Thionamides can cause aplasia cutis, choanal atresia, esophageal atresia and many other malformations. However, the results obtained are that MMI and PTU are still the drugs of first choice for the treatment of hyperthyroidism during pregnancy, being used in lower doses than usual to prevent the occurrence of congenital malformations. **CONCLUSIONS:** Both thionamides cause congenital malformations and their use at the beginning of pregnancy should be done in low doses. However, thionamides are still the treatment of choice for hyperthyroidism in pregnant women.

KEYWORDS: Thionamides. Newborns. Pregnant women. Malformations. Endocrinology.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. METODOLOGIA	10
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	11
4. CONCLUSÃO	12
REFERÊNCIAS	13

TIONAMIDAS E RECÉM-NASCIDOS: MECANISMOS E CONSEQUÊNCIAS

THIOAMIDES AND NEWBORNS: MECHANISMS AND CONSEQUENCES

SIMÕES, Nathália¹

LEÃO, Elian²

BARTOLI, Murilo³

BONANSEA, Teresa⁴

RESUMO

INTRODUÇÃO: O hipertireoidismo é o aumento da função da tireoide, o tratamento de escolha é realizado com as tionamidas. São fármacos que atuam inibindo a enzima peroxidase das células foliculares da tireoide, sendo os representantes das tionamidas o metimazol (MMI) e propiltiouracil (PTU), elas são a primeira escolha de tratamento mesmo se a paciente for gestante, mesmo com o perigo dos efeitos teratogênicos por ela ultrapassar a barreira placentária, a PTU tem uma menor probabilidade de malformações. **METODOLOGIA:** Pesquisa de revisão literária do tipo narrativa. Serão consultadas bases e banco de dados, Pubmed e Scielo. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** As tionamidas podem causar aplasia cutis, atresia coanal, atresia esofágica e muitas outras malformações. Mas, os resultados obtidos são que o MMI e PTU são, ainda, os fármacos de primeira escolha para o tratamento de hipertireoidismo na gestação, sendo utilizados em doses mais baixas que o habitual para evitar a ocorrência de malformações congênicas. **CONCLUSÕES:** Ambas as tionamidas causam malformações congênicas e o uso delas no início da gestação deve ser feito em doses baixas. Porém as tionamidas ainda são o tratamento de escolha para hipertireoidismo em gestantes.

Palavras-Chaves: Tionamidas. Recém-nascidos. Gestantes. Malformações. Endocrinologia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Hyperthyroidism is an increase in thyroid function; the treatment of choice is thionamides. These are drugs that act by inhibiting the peroxidase enzyme of thyroid follicular cells, the representatives of thionamides being methimazole (MMI) and propylthiouracil (PTU), they are the first choice of

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. nathaliavaldujo@hotmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. elian.jorge.leao@gmail.com

³ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. mubart7@gmail.com

⁴ Professor Orientador. Doutor, Universidade Santo Amaro. tebonansea@hotmail.com

treatment, even if the patient is pregnant, even with the danger of teratogenic effects as it crosses the placental barrier, PTU has a lower probability of malformations. **METHODOLOGY:** Narrative-type literary review research. The databases, Pubmed and Scielo, will be consulted. **DISCUSSION:** Thionamides can cause aplasia cutis, choanal atresia, esophageal atresia and many other malformations. However, the results obtained are that MMI and PTU are still the drugs of first choice for the treatment of hyperthyroidism during pregnancy, being used in lower doses than usual to prevent the occurrence of congenital malformations. **CONCLUSIONS:** Both thionamides cause congenital malformations and their use at the beginning of pregnancy should be done in low doses. However, thionamides are still the treatment of choice for hyperthyroidism in pregnant women.

KEYWORDS: Thionamides. Newborns. Pregnant women. Malformations. Endocrinolog

1. INTRODUÇÃO

A tireotoxicose é um distúrbio relacionado com o excesso de hormônios tireoidianos, enquanto o hipertireoidismo refere-se apenas ao aumento da função da tireoide. Sendo a causa mais comum de tireotoxicose e hipertireoidismo, a Doença de Graves, cujo tratamento de escolha são os agentes antitireoidianos, as tionamidas. (FRANKLYN; BOELAERT, 2012)

Almeida et al. (2005) identificaram uma série de complicações maternas e fetais relacionadas ao hipertireoidismo, apesar de constatarem de ser rara a prevalência de hipertireoidismo na gravidez que é confundida com o fenômeno de tireotoxicose transitória da gravidez, que é causada pelo pico de gonadotrofina coriônica humana (hCG). Dentre as complicações relatadas estão: Pré-eclâmpsia, eclâmpsia, malformações fetais, parto prematuro e recém-nascido pequeno para a idade gestacional. E o tratamento para hipertireoidismo e tireotoxicose na gravidez são as tionamidas, apesar de seu efeito teratogênico.

As tionamidas são fármacos que atuam inibindo a enzima peroxidase das células foliculares da tireoide, sendo os representantes das tionamidas o metimazol (MMI) e propiltiouracil (PTU). As tionamidas são a primeira escolha para o tratamento de hipertireoidismo e tireotoxicose, mesmo se a paciente for gestante (mesmo com perigo de efeitos teratogênicos). Ambas tionamidas atravessam a barreira placentária, porém o PTU possui uma probabilidade

menor de causar malformações congênitas (2% a 3%), sendo o fármaco de escolha para as gestantes. (KOBALY; MANDEL, 2019)

Estudos descreveram alguns dos componentes da embriopatia por MMI, como: Aplasia cutis, atresia coanal, atresia esofágica, hérnia umbilical, anomalias do ducto onfalomesentérico, defeitos no septo interventricular e dismorfismo facial. (NGUYEN; MESTMAN, 2019)

Os possíveis efeitos teratogênicos das tionamidas na tireoide do recém-nascido e da gestante ainda são desconhecidos pela grande maioria dos profissionais da saúde no Brasil, portanto caracterizar o mecanismo de ação transplacentário, a sintomatologia das alterações causadas pelo metimazol na glândula em questão (tanto da gestante quanto na do recém-nascido) e as consequências de uso na gestação são de extrema importância para a prescrição correta e melhora da qualidade de vida dos pacientes.

O objetivo deste trabalho é analisar o uso das tionamidas (Metimazol e Propiltiouracil) na gestação, identificar as suas consequências para o recém-nascido quando usada as tionamidas durante a gestação e caracterizar as malformações congênitas causadas pelas tionamidas no recém-nascido.

2. METODOLOGIA

Pesquisa de revisão literária do tipo narrativa, relacionando a temática do uso do metimazol e recém-nascido, bem como seus mecanismos e consequências. Foram consultadas bases e banco de dados, Pubmed e Scielo.

No período entre 2005 a 2023, nos idiomas português e inglês, foram utilizadas as palavras chaves/descriptores: Metimazol, propiltiouracil, gestante, recém-nascido.

Os critérios de inclusão foram artigos de revisão sistemática com e sem metanálise, com seres humanos, transversais, artigos do tipo coorte, livros didáticos e relatos de caso. Os critérios de exclusão foram artigos publicados fora do período temporal, revisões narrativas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Almeida et al.,(2005) obtiveram o resultado de que: com as médias das doses utilizadas dos medicamentos sendo de: antes da gravidez PTU 400 mg/dia (200 a 900) e MMI 45 mg/dia (20/60), no final da gestação PTU 200 mg/dia (0 a 400) e MMI 30 mg/dia (0 a 60), sendo que a média dos níveis de T4 Livre antes da gestação era 2,6 mg/dl e no final média de 1,4 ng/dl e de que nenhuma das pacientes chegou ao final da gestação com níveis anormais. Não ocorreu nenhuma intercorrência com as gestantes, mas uma delas apresentou parto prematuro (36 semanas), um recém – nato PIG (idade gestacional 38 semanas com 2.000g) e um Natimorto. Não ocorreu abortamentos ou malformações congênitas. E todos os recém-nascidos foram submetidos ao teste do pezinho que tem como finalidade o rastreio de diversas doenças, sendo entre elas o de diagnóstico de disfunção tireoidiana, sendo que todos os resultados deram negativo (figura 1).

Tabela 1 - Características das grávidas com doença de Graves, droga empregada e desfecho da gravidez.

Pacientes	Idade (anos)	Droga	Dose pré (mg)	Dose final (mg)	T ₄ l início (ng/dL)	T ₄ l final (ng/dL)	Parto	Peso ao nascer (gramas)
1	27	PTU	300	200	2,1	1,5	/AT	2.560
2	26	PTU	200	400	1,8	1,3	Natimorto	2.000
3	23	PTU	400	100	1,0	0,9	AT	3.480
4	34	PTU	300	400	3,7	1,5	AT	3.260
5	32	MMI	60	60	2,0	1,6	AT	2.000
6	31	MMI	0/40	40	1,9	1,6	AT	3.400
7	29	MMI	20	0	1,4	0,9	AT	3.800
8	35	MMI	40	15	3,9	1,8	AT	3.200
9	30	MMI	50	20	4,3	0,9	36 semanas	3.530
10	36	PTU/MMI	600	40	3,8	1,4	AT	3.210
11	34	PTU	100	200	2,9	1,6	AT	3.030
12	41	PTU	0/200	0	1,5	1,1	AT	2.450
13	26	PTU	900	400	3,0	1,8	AT	2.650

AT: a termo; PTU: propiltiouracil; MMI: metimazol.

Figura 1. Tabela ordenando as características das gestantes com doença de Graves, fármaco utilizado e desfecho da gestação

Fonte: ALMEIDA, C. A. D. et al. Hipertireoidismo por doença de Graves durante a gestação. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro - RJ, v. 27, n. 5, p. 263-267, abr./2005.

Cooper e Laurberg (2013) identificaram múltiplas causas de hipertireoidismo na gravidez e os sintetizou em grandes grupos, sendo: Estimulação excessiva dos receptores de TSH, secreção autônoma de hormônios tireoidianos, destruição dos folículos com liberação de hormônio, fontes de hormônios tireoidianos extra-tireoidianos. Essas origens causam efeitos na mãe e no feto, sendo o diagnóstico de hipertireoidismo na gestação sendo clínico e laboratorial. Ambas tionamidas atravessam a barreira placentária, porém em doses baixas podem ser usadas para controlar efetivamente o hipertireoidismo na gestação e ser seguro para o feto.

Franklyn e Boelaert (2012) obtiveram, após a revisão bibliográfica, que as tionamidas ainda seguem como primeira linha de tratamento para a doença de Graves e outras formas de hipertireoidismo, mesmo na gestação.

Mandelmd (2019) revelou em seu estudo que as tionamidas causam as seguintes malformações: Aplasia cutis, atresia coanal, atresia esofágica, hérnia umbilical, anomalias do ducto onfalomesentérico, defeitos no septo interventricular e dismorfismo facial. Porém as tionamidas podem ser seguras no primeiro trimestre para a gestante e o feto se forem usadas em doses baixas, o Trab sérico estiver indetectado/baixo, níveis de TSH normais e a ausência de oftalmopatia.

Nguyen e Mestman (2019) chegaram à conclusão de que a doença de Graves pode gerar complicações na gestante, no feto e futuramente no bebe, os medicamentos antitireoidianos devem ser evitados no início da gestação por conta da sua associação com as malformações congênitas, relatou também em seu estudo que temos algumas descobertas recente como que os anticorpos do receptor de TSH são essenciais para o manejo da doença de Graves na gravidez e na pré concepção e que o médico deve durante a gestação o, deve ser priorizar o aconselhamento às mulheres antes da concepção e importante para evitar o uso de anti tireoidianos durante a gravidez.

4. CONCLUSÃO

Concluimos que apesar do propiltiouracil (PTU) ter menor chance de atravessar a barreira placentária, ambas as tionamidas causam malformações congênitas, sendo elas: Aplasia cutis, atresia coanal, atresia esofágica, hérnia

umbilical, anomalias do ducto onfalomesentérico, defeitos no septo interventricular e dismorfismo facial. Os trabalhos revisados concluíram que o uso desses medicamentos no início da gestação deve ser evitado, porém se não houver como evitar, deve ser tratado com doses baixas, de PTU 200 mg/dia e MMI 30 mg/dia. Levando em conta todas as informações, as tionamidas ainda são a primeira linha de tratamento para hipertireoidismo em gestantes. Futuros trabalhos ainda nos auxiliarão a achar a melhor maneira de explorar as opções terapêuticas para o hipertireoidismo na gestação e como as malformações congênitas ocorrem.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, C. A. D. et al. Hipertireoidismo por doença de Graves durante a gestação. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro - RJ, v. 27, n. 5, p. 263-267, abr./2005.

COOPER, P. D. S; LAURBERG, M. P. P; MD. Hyperthyroidism in pregnancy. **The Lancet**, Seminar, v. 1, n. 3, p. 238-249, nov./2013.

FRANKLYN, Jayne A; BOELAERT, Kristien. Thyrotoxicosis. **The Lancet** , seminar, v. 379, n. 9821, p. 1155-1166, mar./2012.

MD, Kristen Kobaly; J.MANDELMD, Susan. Hyperthyroidism and Pregnancy. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. **ScienceDirect** , University of Pennsylvania, v. 48, n. 3, p. 533-545, set./2019.

NGUYEN, Caroline T.; MESTMAN, Jorge H. Graves' hyperthyroidism in pregnancy. **Journals**, Department of Medicine and Obstetrics and Gynecology, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, California, USA, v. 26, n. 5, p. 232-240, out./2019.