

# GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO

## Efeitos secundários dos fármacos usados no tratamento das doenças da tiróide, sobre o feto e o recém-nascido

L.MATOS, A. AFONSO

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Curry Cabral. Lisboa

### RESUMO/SUMMARY

Os autores referem os efeitos secundários, sobre o feto e o recém-nascido, dos antitiroideos de síntese, dos bloqueadores  $\beta$ , dos iodetos, do iodoradioativo ( $^{131}\text{I}$ ), carbonato de lítio e tiroxina. Os fármacos mais frequentemente utilizados são os antitiroideos de síntese e a tiroxina. Os riscos dos antitiroideos estão relacionados com o facto de atravessarem a barreira placentar e poderem provocar bócio e hipotiroidismo fetais. As hormonas tiroideias maternas, que atravessam a placenta, são muito importantes para o normal desenvolvimento neuronal de feto durante o primeiro trimestre.

*Palavras-chave: gravidez, amamentação, antitiroideos de síntese, tiroxina,  $\beta$  bloqueantes, lítio*

### PREGNANCY AND BREAST-FEEDING ANTITHYROID DRUGS SIDE EFFECTS ON THE FETUS AND NEW-BORN BABIES

The authors allude to the composed anti-thyroid drugs, blocking drugs, iodides, radioactive iodine, lithium carbonate and tyrosine side effects. The most common are composed anti-thyroid drugs and tyrosine. Anti-thyroid drugs risks are related to the trespassing of the placenta barrier which can induce in goitre and hypothyroidism. Thyroid hormones are also very important for the fetus neural development during the first quarter when they cross the placenta.

*Key words: pregnancy, breast-feeding, composed anti thyroid drugs, blocking drugs, Lithium*

### ANTITIROIDEOS DE SÍNTESE (ATS)

#### a) Gravidez

Os ATS - propiltiouracilo (PTU), metimazol (MTZ) e carbimazol (que se transforma em metimazol no fígado) - são os fármacos de primeira linha no tratamento do hipertiroidismo na grávida. O seu uso não está isento de riscos, mas são bastante seguros se forem tomadas as devidas precauções.

Os riscos dos ATS estão relacionados, em primeiro lugar, com o facto de atravessarem a barreira placentária e

poderem provocar bócio e hipotiroidismo fetais.

O único estudo que avalia a permeabilidade da barreira placentária *in vivo* mostra que a placenta é mais permeável ao MTZ<sup>1</sup>, o que não foi confirmado por um estudo *in vitro* mais recente<sup>2</sup>. Por outro lado, os níveis de PTU no cordão umbilical são idênticos ou mesmo mais elevados que os maternos<sup>3</sup>. Apesar da controvérsia quanto à permeabilidade da barreira placentária aos ATS, os estudos epidemiológicos concluem que ambos os fármacos são seguros e eficazes<sup>4-6</sup>.

Mais importante que a escolha do ATS é a dosagem utilizada; o bócio e o hipotiroidismo fetais estão, em geral, associados a doses elevadas de ATS, mas também podem ser provocados por doses mais baixas<sup>4,6,7</sup>.

Os níveis das hormonas tiroideias no feto têm uma relação muito estreita com os níveis maternos; são raros os casos de hipotiroidismo no RN quando os valores maternos de T4L se mantêm no 1/3 superior do normal, ao contrário do que sucede quando estes valores se situam nos 2/3 inferiores do normal<sup>4,6</sup>. O objectivo da terapêutica é, portanto, a manutenção do T4L materno no 1/3 superior do normal ou mesmo ligeiramente elevado<sup>8</sup>. A função tiroideia da grávida deve ser monitorizada mensalmente e a dose de ATS ajustada para a dose mínima necessária.

Por uma questão de segurança, quando são necessárias continuamente doses superiores a 300-400 mg/dia de PTU ou a 20-30 mg/dia de MTZ, deve ser ponderada a hipótese de tireoidectomia no segundo trimestre da gravidez<sup>9</sup>.

Na eventualidade de surgir um bócio (diagnóstico ecográfico) ou um hipotiroidismo fetal (sugerido pela bradicardia e pelo atraso de crescimento intra-uterino) a atitude aconselhada é a suspensão do ATS<sup>7</sup>. Nestes casos poderá ser necessária uma atitude mais invasiva, incluindo a avaliação dos níveis de hormonas tiroideias no cordão umbilical para confirmação do hipotiroidismo fetal e o tratamento fetal com tiroxina intra-amniótica<sup>10,11</sup>.

Não foram encontradas diferenças significativas em relação ao desenvolvimento somático e intelectual entre as crianças expostas *in utero* a ATS e as não expostas<sup>12</sup>. Outro risco dos ATS são os efeitos teratogénicos<sup>13</sup>; embora raros, têm sido descritos casos de *aplasia cutis* associados à toma de MTZ<sup>14</sup>. Recentemente, também foram documentadas malformações congénitas complexas (incluindo a *aplasia cutis*, a atresia anal, a fístula traqueo-esofágica, a hipoplasia mamilar, as anomalias da face e o atraso psicomotor) em oito recém-nascidos expostos ao MTZ *in utero*<sup>15,16</sup>. Atendendo aos dados anteriores e à ausência de evidências da associação do PTU com malformações congénitas, justifica-se a sua preferência sobre outros ATS durante a gravidez, pelo menos durante o período da organogénese.

#### **b) Amamentação**

Até ao início da década de 80, a amamentação era desaconselhada em mães medicadas com ATS. Essa atitude veio a mudar, com base numa série de estudos em que foi utilizado o PTU (até 600-750 mg/dia) e o MTZ (até 20 mg/dia) durante a amamentação e que mostraram não haver uma interferência significativa destes fármacos com a

função tiroideia da criança<sup>17-21</sup>.

Considera-se actualmente seguro, o uso de ATS no período da amamentação. A dose máxima recomendada é de 20 mg/dia para o MTZ e de 450 mg/dia para o PTU<sup>22</sup>; a toma deve ser feita imediatamente após a mamada.

A excreção do MTZ é maior que a do PTU no leite materno, pelo que vários autores recomendam o uso preferencial do PTU nas mulheres que amamentam.

Quanto à monitorização da função tiroideia da criança, há autores que a consideram necessária e outros que a dispensam se o desenvolvimento psicomotor e estato-ponderal da criança forem normais<sup>22</sup>.

Embora não tenham sido descritos efeitos secundários dos ATS (rash cutâneo, urticária, febre, vasculite, agranulocitose ou disfunção hepática) em crianças amamentadas por mães tratadas com ATS, essa possibilidade existe.

#### **BLOQUEANTES BETA**

Os bloqueantes beta são úteis no hipertiroidismo grave, com sintomatologia adrenérgica associada (nomeadamente taquicardia sinusal). Pode utilizar-se o propranolol (20 a 40 mg de 6/6 ou 8/8 horas) ou o atenolol (50-100 mg, em toma única diária) para o controlo rápido desta sintomatologia<sup>8</sup>. Os bloqueantes beta atravessam a placenta e o seu uso prolongado não é recomendado devido às potenciais consequências sobre o feto e o RN (atraso de crescimento fetal, aborto, parto prematuro, bradicardia e hipoglicémia)<sup>23</sup>. Estes fármacos não estão contra-indicados durante a amamentação<sup>24</sup>.

#### **IODETOS**

Podem ser utilizados durante a gravidez em mulheres com hipertiroidismo mas somente em situações de maior risco de crise tirotóxica e na preparação para a cirurgia da tiróide. Podem aumentar o risco de bócio fetal e de atraso de crescimento intra-uterino<sup>14,15</sup>.

#### **IODO RADIOACTIVO (IODO 131)**

A utilização de iodo radioactivo durante a gravidez está totalmente contra-indicada, porque atravessa a placenta e os seus efeitos são potencialmente nefastos para o desenvolvimento fetal<sup>26</sup>.

A crescente utilização do iodo radioactivo na terapêutica da doença de Graves, aumentou o risco de administração accidental deste isótopo a mulheres que desconheçam estar grávidas; é prática corrente realizar um teste de gravidez 48 horas antes da administração do iodo radioactivo a mulheres em idade fértil<sup>27</sup>.

A tiroide fetal começa a concentrar iodo entre a 10<sup>a</sup> e a

12ª semanas de gestação e tem uma avidéz para o iodo 20 a 50 vezes maior que a tiroide materna. Não é só o tecido tiroideu fetal que está mais ávido de iodo mas todos os tecidos fetais são mais sensíveis ao iodo radioactivo. O risco de malformações congénitas é elevado com doses acima de 15 rad de iodo radioactivo<sup>28</sup>. Está bem documentado o risco fetal em mulheres grávidas expostas a outros tipos de radiação<sup>29</sup>.

A exposição fetal ao iodo radioactivo após a 12ª semana de gestação provoca um hipotiroidismo e um déficite cognitivo. As mulheres que inadvertidamente tenham feito terapêutica com iodo radioactivo após as 12 semanas de gestação, devem ser tratadas precocemente e durante alguns dias com iodetos e tionamidas, para bloquear a organificação e limitar a reciclagem do iodo radioactivo, reduzindo assim a exposição fetal à radiação<sup>30,31</sup>.

Durante o aleitamento está contra-indicada a administração de iodo radioactivo à mãe, porque este passa através do leite para o recém nascido<sup>27</sup>.

### CARBONATO DE LÍLIO

O carbonato de lítio é teratogénico quando administrado durante o primeiro trimestre de gravidez e pode provocar bócio e intoxicação neonatal quando usado no final da gravidez<sup>32</sup>. Não deve ser usado durante a gravidez, mesmo durante uma crise tireotóxica, excepto se houver reacções tóxicas a outros antitiroideus.

### TIROXINA

As hormonas tiroideias maternas atravessam a placenta e são muito importantes para o normal desenvolvimento neuronal do feto durante o primeiro trimestre, antes de se iniciar a função tiroideia fetal<sup>33</sup>.

Vários estudos confirmam, que as necessidades em tiroxina das mulheres com hipotiroidismo aumentam durante a gravidez. Esse aumento das necessidades em tiroxina ocorre nas primeiras cinco semanas de gestação e persiste durante toda a gravidez.

Pode haver interferência do sulfato ferroso, de utilização frequente na gravidez, na absorção da tiroxina<sup>34</sup>, pelo que os dois fármacos devem ser administrados separadamente e com um intervalo de pelo menos 6 horas.

O papel da hormona tiroideia na lactação é incerto. Foi sugerida a interferência da hormona tiroideia na produção do leite materno; a tri-iodotironina (T3) actua directamente no tecido mamário, no rato e *in vitro*, aumentando a sensibilidade à prolactina<sup>35</sup>.

As hormonas tiroideias existem habitualmente no leite humano. Durante o aleitamento a mãe com hipotiroidismo deve manter o tratamento com tiroxina por forma a manter uma situação de eutiroidismo.

### BIBLIOGRAFIA

- MARCHANT B, BROWNLIE BE, HORTON PH, ALEXANDERWD: The placental transfer of propylthiouracil, methimazole and carbimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:1187.
- MORTIMER RH, CANNELL GR, ADDISON RS, JOHNSON LP, ROBERTS MS, BERNUS I: Methimazole and propylthiouracil equally cross the perfused human term placental lobule. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3099
- GARDNER DF, CRUIKSHANK DP, HAYS PM, COOPER DS: Pharmacology of propylthiouracil (PTU) in pregnant hyperthyroid women: correlation of maternal PTU concentration with cord serum thyroid function tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:217
- MONOTANI N, NOH JY, OYANAGI H, ISHIKAWA N, ITO K: Antithyroid drug therapy for Graves's disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med* 1986;315:24
- WING DA, MILLAR LK, KOONIGS PP, MONTORO MN, MESTMAN JH: A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:90
- MONOTANI N, NOH JY, ISHIKAWA N, ITO K: Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3633
- OCHOA-MAYA MR, FRATES MC, LEE-PARRITZ A, SEELY EW: Resolution of fetal goiter after discontinuation of propylthiouracil in a pregnant woman with Graves' hypertyroidism. *Thyroid* 1999;9:1111
- MASIUKIEWICZ US, BURROW GN: Hyperthyroidism in Pregnancy: Diagnosis and Treatment. *Thyroid* 1999;9:647
- MESTMAN JH: Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:127
- DAVIDSON KM, RICHARDS DS, SCATZ DA: Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1991;324:543
- VAN LOON AJ, DERKSEN JTM, BOS AF: In utero diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism caused by maternal use of PTU. *Atal Diagn* 1995;15:599
- MESSER MP, HAUFFA BP, OLBRICHT T, et al: Antithyroid drugs and Graves' disease in pregnancy: Long term effects on somatic growth, intellectual development and thyroid function of the offspring. *Acta Endocrinol* 1990;123:311
- MOMOTANI N, ITO K, HAMADA N, BAN Y, NISHIKAWA Y, MIMURA T: Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin. Endocr (Oxf)* 1984;20:695
- MANDEL SJ, BRENT GA, LARSEN PR: Review of ATS use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid* 1994;4:129
- CLEMENTI M, DI GIANANTÓNIO E, PELO E, MAMMI I, BASILE RT, TENCONI R: Methimazole embryopathy: delineation of phenotype. *Am J Med Genet* 1999;83:43
- JOHNSON E, LARSSON G, LJUNGGREN M: Severe malformation in infant born to hyperthyroid woman on methimazole. *Lancet* 1997;350:1520
- LAMBERG BA, IKONEN E, OSTERLUND K, et al: Antithyroid treatment of maternal hyperthyroidism during lactation. *Clin Endocrinol* 1984;21:81
- MONOTANI N, YAMASHITA R, YOSHIMOTO M, NOH J, ISHIKAWA N, ITO K: Recovery from fetal hypothyroidism: Evi-

- dence for the safety of breastfeeding while taking propylthiouracil. *Clin Endocrinol* 1989;31:591
19. AZIZI F: Effet of methimazole treatment of maternal thyrotoxicosis on thyroid function in breast feeding infants. *J.Pediatr* 1996;128:855
20. AZIZI F, KHOSHNIAT M, BAHRAINIAN M, HEDAYATI M: Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3233
21. MONOTANI N, YAMASHITA R, MAKINO F, NOH J, ISHIKAWA N, ITO K: Thyroid function in wholly breast feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *Clin Endocrinol* 2000;53:177
22. MANDEL SJ, COOPER DS: The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2354
23. PRUYN SC, PHELAN JP, BUCHANAN GC: Long term propranolol therapy in pregnancy: Maternal and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1979;135:485
24. Committee on Drugs: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994;93:137
25. MOMOTANI N, HISAOKA T, NOH J et al: Effects of iodine in thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:738-739
26. URSZULA S: Masiukiewicz and Gerard N. Burrow: Hyperthyroidism in Pregnancy: diagnosis and treatment. *Thyroid* 1999;9(7):647-652
27. GORMAN CA: Radiodine and pregnancy. *Thyroid* 1999;9:721-6
28. National Council on Radiation Protection and Measurements 1977 Medical radiation exposure of pregnant women. NCRP report n° 54 Bethesda, MD
29. OTAKE M, SCHULL WJ: In utero exposure to a-bomb radiation and mental retardation: a reassessment. *Br J Radiol* 1984;57:409-414
30. Editorial: Dangers in iodides in pregnancy. *Lancet* 1970;1:1273-1274
31. MESTMAN JH, GOODWIN TM, MONTORO MM: Thyroid disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1995; 24:41-71
32. LINDEN S, RICH CL: The use of lithium during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry* 1983;44:358
33. MULDER JE: Thyroid disease in women. Women's health issue, part I. *Med Clin N Am* 1998;82:1103-1123
34. CAMPBELL NRC, HASINOFF BB, STATS et al: Ferrous sulphate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Inter Med* 1992;117:1010-1013
35. VONDERHAAR BK: Studies on the mechanism by which thyroid hormones enhance lactalbumin activity in explants from mouse mamary glands. *Endocrinology* 1997;150:1423