

# Patologia tiroideia na gravidez e pós-parto

Jacinta Santos<sup>1</sup>, Isabel Paiva<sup>2</sup>, Sandra Paiva<sup>3</sup>, Manuela Carvalheiro<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Interna Complementar de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia; <sup>2</sup> Assistente Graduada de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia; <sup>3</sup> Assistente de Endocrinologia do Serviço de Endocrinologia; <sup>4</sup> Directora do Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospitais da Universidade de Coimbra. Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

## Correspondência:

Dra. Jacinta Santos › Serviço de Endocrinologia, Hospitais da Universidade de Coimbra › Praceta Mota Pinto, 3000-175 Coimbra  
E-mail: ja.santos@iol.pt › Telefone: 239 400 632

## RESUMO

Durante a gravidez aumentam as necessidades de iodo, podendo eventualmente surgir bócio, mas os níveis hormonais (T3L, T4L e TSH) mantêm-se nos limites da normalidade. O eixo hipotálamo-hipófise-tiróide fetal é autónomo a partir das 20 semanas de gestação. As alterações da função tiroideia materna têm repercussões importantes no desenvolvimento da gravidez e do feto. As situações de hipotiroidismo, mesmo que subclínico, devem ser tratadas com levotiroxina, pelos potenciais danos no desenvolvimento neurológico fetal, aumento da incidência de aborto espontâneo e parto prematuro. O objectivo terapêutico é alcançar níveis de TSH abaixo de 2,5 mUI/L. Só o hipertiroidismo clínico necessita de tratamento, preferencialmente com propiltiouracilo, devendo a T4L ser mantida no limite superior da normalidade. Durante a gravidez e amamentação, a utilização de I<sup>131</sup>, quer para diagnóstico, quer para terapêutica está contra-indicada. Em caso de ineficácia farmacológica, a alternativa é a cirurgia, a realizar no segundo trimestre. Na patologia nodular tiroideia sem disfunção associada, pode verificar-se aumento do número e dimensões dos nódulos. O seu estudo deve basear-se sobretudo na citologia aspirativa com agulha fina, sendo geralmente possível adiar a cirurgia dos carcinomas de origem folicular para o pós-parto imediato.

A tiroidite pós-parto surge sobretudo em mulheres com história de autoimunidade. Evolui geralmente em duas fases sequenciais, de hiper e hipotiroidismo, podendo ser necessária terapêutica específica. Na maior parte dos casos é transitória, com normalização cerca de um ano após o parto. O rastreio das alterações tiroideias na gravidez só está estabelecido nas situações de risco: antecedentes de patologia tiroideia, auto-imunidade ou parto prematuro.

## PALAVRAS-CHAVE

Gravidez; Tiróide; Hipotiroidismo; Hipertiroidismo; Auto-imunidade; Nódulo; Carcinoma; Iodo; Tiroidite; Levotiroxina; Antitiroideus de síntese.

## SUMMARY

*During pregnancy, iodine necessity increase, eventually developing goitre, but thyroid hormone levels (free T3, free T4 and TSH) keep between limits of normality. Fetal hypothalamus-hypophysis-thyroid axle is autonomous since twenty weeks of pregnancy. Alterations in maternal thyroid function have important repercussion in the development of pregnancy and in the fetus. Situations of hypothyroidism, even if subclinical, should be treated with levothyroxine, because of the potential injury in fetal neurologic development and the increased incidence of spontaneous abortion and premature delivery. The purpose is to achieve TSH levels under 2,5 mUI/L. Only clinical hyperthyroidism requires treatment, preferably with propylthiouracil, and free T4 must be kept in the superior limit of normality. During pregnancy and lactation, radioactive iodine, for diagnosis or treatment is contraindicated.*

*ted. In case of inefficacy of medical treatment, the alternative is surgery, in the second trimester. In nodular thyroid pathology, without dysfunction, may occur increase in number and dimension of the nodules. Their study should be based on fine-needle aspiration cytology, and generally it is possible to postpone surgery of follicular origin carcinomas until after delivery.*

*Postpartum thyroiditis arises essentially in women with history of autoimmunity. It develops in two sequential phases, hyper and hypothyroidism, which may require specific treatment. In the majority of cases, is transitory, with normalization one year after delivery. Screening of thyroid dysfunction during pregnancy is indicated in situations of increased risk: history of thyroid pathology, autoimmunity or premature delivery.*

#### KEY-WORDS

*Pregnancy; Thyroid; Hypothyroidism; Hyperthyroidism; Auto-immunity; Nodule; Carcinoma; Iodine; Thyroiditis; Levothyroxine; Synthesis antithyroid drugs.*

## INTRODUÇÃO

A patologia tiroideia tem uma incidência quatro a cinco vezes superior no sexo feminino, particularmente na idade fértil<sup>1</sup>.

A gravidez acompanha-se de alterações profundas na fisiologia tiroideia, resultantes de um conjunto complexo de factores específicos desta fase da vida da mulher<sup>2</sup>. O eixo hipotálamo-hipófise-tiróide sofre adaptações, o feto desenvolve o seu próprio eixo a partir das vinte semanas, e a placenta desempenha um papel fundamental no transporte e metabolismo do iodo e das hormonas tiroideias maternas. É fundamental reconhecer estas alterações fisiológicas, no sentido de evitar exames complementares e tratamentos desnecessários, que poderão ser prejudiciais à mãe e ao feto<sup>3</sup>.

No primeiro trimestre, observa-se frequentemente um aumento do volume da glândula tiróide, sem significado patológico, podendo ser audível um sopro.

Na gravidez e na amamentação, ocorre um acréscimo de cerca de 50% na produção de hormonas tiroideias, motivando necessidades acrescidas de iodo (o aporte diário deve situar-se entre os 250 µg e os 500 µg). O acréscimo das necessidades, associado ao aumento da eliminação renal de iodo, condiciona um défice relativo deste ião. O melhor método para avaliar a adequação do aporte iodado é o doseamento da sua excreção urinária, que deverá situar-se entre 150 e 200 µg por dia<sup>1</sup>.

No caso de mulheres com reserva adequada de iodo, o seu défice relativo não tem reper-

cussões. No entanto, se a reserva tiroideia for insuficiente e o aporte inadequado, verifica-se hipotiroxinémia, elevação da TSH (“thyroid stimulating hormone”) e desenvolvimento de bócio na mãe e no feto. A persistência do défice associa-se a perturbações do desenvolvimento cerebral do feto e consequentemente a défices cognitivos na criança. Recomenda-se pois, a prevenção e o tratamento eficaz deste processo, através da administração precoce de iodo. Embora existam vários métodos disponíveis para a sua correcção, o mais utilizado é a adição de iodeto de potássio ao sal para consumo humano.

Durante a gestação, os níveis de tri-iodotironina (T3) e tiroxina total (T4) elevam-se como consequência do aumento da proteína de transporte, a “tiroxine-binding globulin” (TBG), induzido pelos estrogéneos. No entanto, as fracções livres – T3 L e T4 L – são normais.

No que se refere à hormona estimulante da tiróide (TSH), inicialmente há redução dos seus níveis para valores inferiores aos pré-concepcionais, ainda que dentro dos limites da normalidade. Esta variação resulta das elevadas concentrações de gonadotrofina coriónica humana, uma molécula com características semelhantes às da subunidade alfa da TSH, e que contribui para a estimulação da tiróide no início da gravidez<sup>4</sup>. Durante o segundo e terceiro trimestres os valores médios de TSH vão-se elevando progressivamente<sup>5</sup>. Mantém-se assim o eutiroidismo, com flutuações mínimas nos valores séricos de TSH. No entanto, nas mulheres com reserva tiroideia limitada, devido a

auto-imunidade ou défice de iodo, podem surgir alterações hormonais significativas<sup>3-5</sup>.

No feto, até ao meio da gestação, a presença das hormonas tiroideias apenas se deve à transferência materna através da barreira placentar. Só a partir das dez a doze semanas de gestação a tiróide fetal começa a concentrar iodo, e só a partir das vinte semanas se estabelece o controlo pelo eixo hipofisário. Os níveis séricos de TSH, TBG, T3 e T4 livres aumentam ao longo da gestação, alcançando um valor máximo às 36 semanas. A barreira placentar é permeável às hormonas tiroideias maternas, à TRH ("Thyrotropin – releasing hormone"), aos auto-anticorpos e aos fármacos antitiroideus, mas não à TSH<sup>1,3</sup>.

Diversos estudos realizados a partir de 1990 confirmaram haver uma relação entre a existência de auto-anticorpos tiroideus positivos e risco de abortamento, ao constatarem que mulheres com história de parto prematuro e abortamento espontâneo tinham frequentemente auto-anticorpos tiroideus positivos, mesmo estando em eutiroidismo<sup>1,6</sup>.

## HIPOTIROIDISMO

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E ETIOLÓGICOS

Durante a gravidez, a prevalência do hipotiroidismo clinicamente evidente é 0,3 a 0,5% e a do hipotiroidismo subclínico 2 a 3%. Na sua maior parte são devidos a disfunções tiroideias (hipotiroidismo primário), sendo raros os casos em que a etiologia é hipotálamo-hipofisária (hipotiroidismo secundário).

A presença de auto-anticorpos tiroideus em mais de 5% das mulheres em idade fértil torna a tiroidite auto-imune crónica a sua causa principal. No entanto, são também de considerar as consequências de terapêuticas prévias com iodo radioactivo, de tiroidectomias e do défice de ingestão de iodo (que continua a ser uma importante causa de hipotiroidismo a nível mundial)<sup>1</sup>.

### CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

A grávida pode manifestar sinais e sintomas típicos de hipotiroidismo (por exemplo: astenia, aumento excessivo de peso, pele seca, sensibilidade ao frio,...) ou pode estar perfeita-

mente assintomática, situação em que apenas os doseamentos hormonais confirmam o diagnóstico.

No hipotiroidismo primário verifica-se elevação da TSH, sendo fundamental o doseamento da T4 livre para proceder ao diagnóstico diferencial entre hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo clinicamente evidente. No primeiro caso, a T4 livre está dentro dos parâmetros normais, enquanto que no segundo se encontra abaixo do normal para a idade gestacional. Os títulos de auto-anticorpos tiroideus (antiperoxidase) confirmam ou não a etiologia auto-imune. No hipotiroidismo secundário, a T4 livre apresenta valores inferiores ao normal, enquanto que a TSH tem valores reduzidos ou dentro da normalidade<sup>1</sup>.

### TERAPÊUTICA DO HIPOTIROIDISMO

#### 1) Diagnosticado antes da gravidez

Durante a gravidez as necessidades de hormonas tiroideias aumentam em cerca de 30 a 50% em relação às doses substitutivas da pré-concepção. Este aumento das necessidades é explicado pelos seguintes factos: elevação rápida dos níveis de TBG, aumento do volume de distribuição das hormonas tiroideias, aumento do transporte placentar e do metabolismo da T4 materna<sup>1,7</sup>.

A necessidade de ajuste da dose surge a partir das quatro a seis semanas de gestação, sendo fundamental a administração de levotiroxina que assegure o eutiroidismo materno. O aumento da dose depende sobretudo da etiologia do hipotiroidismo. Habitualmente, as mulheres sem tecido tiroideu funcionante (devido a agenesia congénita, terapêutica ablativa com iodo ou tiroidectomia total) necessitam de um maior incremento na dose de levotiroxina comparativamente às mulheres com tiroidite de Hashimoto, que mantêm alguma secreção endógena<sup>1</sup>.

Durante a amamentação, a terapêutica com levotiroxina é segura, uma vez que a quantidade segregada para o leite materno é muito reduzida, insuficiente para desencadear hipertiroidismo ou inibição da secreção de TSH pelo lactente.

#### 2) Diagnosticado durante a gravidez

Quando o hipotiroidismo é diagnosticado na gravidez, a terapêutica deve ser iniciada de

imediatamente com levotiroxina numa dose diária de 100 a 150 µg. No entanto, nos casos de hipotireoidismo severo, deve-se iniciar o tratamento com o dobro da dose diária estimada, no sentido de normalizar rapidamente os seus níveis circulantes<sup>1,7</sup>.

Os doseamentos de T4 livre e TSH devem ser repetidos cerca de um mês após o início da terapêutica. O objectivo global é mantê-los dentro dos valores normais ao longo de toda a gestação, procurando que a TSH se situe abaixo de 2,5 mUI/L. A partir do momento em que o objectivo é atingido, os doseamentos passam a ser feitos cada seis a oito semanas; até lá mantêm-se as avaliações mensais com ajuste da dose de levotiroxina<sup>1,2</sup>.

### HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Dado que o hipotireoidismo subclínico se associa também a prognóstico adverso para a mãe e para o feto, e uma vez que os potenciais benefícios da administração de levotiroxina ultrapassam os riscos, a terapêutica hormonal é recomendada<sup>1,8</sup>.

### REPERCUSSÕES DO HIPOTIROIDISMO

#### 1) Aspectos maternos

Verifica-se uma associação entre hipotireoidismo e diminuição da fertilidade. Nos casos que engravidam, há um risco aumentado de complicações obstétricas precoces e tardias, nomeadamente maior prevalência de abortamento espontâneo, anemia, hipertensão arterial, placenta prévia e hemorragias pós-parto. Estas complicações são mais frequentes quando o hipotireoidismo é clinicamente evidente<sup>1,3,8</sup>.

Quando o hipotireoidismo surge durante a gravidez, as consequências são variáveis, dependendo da altura do seu início, da severidade do défice hormonal, da existência ou não de agravamento progressivo, e da adequação do tratamento<sup>1,4</sup>.

#### 2) Aspectos fetais

No que diz respeito ao feto, o hipotireoidismo materno não tratado associa-se a um prognóstico neonatal adverso, incluindo maior risco de prematuridade, baixo peso e dificuldade respiratória após o nascimento. Dado que as hormonas tiroideias têm uma acção primordial no desenvolvimento cerebral, compreende-se o risco acrescido de perturbações neuropsicológi-

cas, diminuição do quociente de inteligência e capacidade de aprendizagem escolar dos filhos de mães com hipotireoidismo<sup>1,4</sup>. Alguns estudos apontaram também para uma maior prevalência de mortes fetais e perinatais, o que não foi confirmado por outros<sup>1</sup>.

## HIPERTIROIDISMO

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E ETIOLÓGICOS

O hipertireoidismo na gravidez é relativamente raro, apresentando níveis de prevalência entre 0,1 a 0,4%<sup>1,5</sup>. A doença de Graves é a causa mais frequente, responsável por 85% dos casos. O adenoma tóxico, o bócio multinodular e as tiroidites são causas mais raras de hipertireoidismo primário, e as causas hipofisárias (hipertireoidismo secundário) são excepcionais.

Assim como nas outras patologias autoimunes, o nível de actividade da doença de Graves pode flutuar ao longo da gestação, habitualmente com exacerbação no primeiro trimestre e melhoria gradual na segunda metade da gravidez<sup>1,5</sup>. Em algumas doentes, também se observa exacerbação pouco tempo após o parto. Por vezes, nas situações de *stress* motivadas pelo parto, cesariana ou processos infecciosos intercorrentes, pode haver agravamento do hipertireoidismo, ou mesmo ser desencadeada uma tempestade tiroideia<sup>1</sup>.

### CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Todas as mulheres grávidas devem ser submetidas a um cuidadoso exame físico, uma vez que, sendo os sinais e sintomas de hipertireoidismo (por exemplo: taquicardia, pele quente e húmida, tremor, sopro sistólico,...) inespecíficos, podem ser interpretados como correspondendo a alterações fisiológicas da gravidez<sup>1,5</sup>.

Quando se suspeita de hipertireoidismo, deve-se proceder ao doseamento de TSH, T4 livre, T3 livre e anticorpos anti-receptores da TSH (TRAbs). A interpretação dos resultados deve ser feita tendo em conta a diminuição fisiológica da TSH, secundária à elevação da gonadotrofina coriónica humana (hCG). Assim, uma discreta diminuição dos níveis de TSH, mantendo-se normal para a idade gestacional, não deve ser interpretada como situação de hipertireoidismo<sup>1,5</sup>.



O hipertiroidismo pode ser clinicamente evidente ou subclínico. Neste caso, os valores de TSH são inferiores ao normal, mas a T4 livre mantém-se dentro dos parâmetros normais.

### TERAPÊUTICA DO HIPERTIROIDISMO

No hipertiroidismo clinicamente evidente, quer seja prévio à gravidez ou diagnosticado no decurso da mesma, o objectivo da terapêutica farmacológica é manter os níveis de T4 livre materna no limite superior da normalidade, procurando que a função tiroideia fetal seja minimamente afectada<sup>1,5</sup>.

#### 1) Antitiroideos de síntese (ATS)

Os ATS constituem a terapêutica de eleição no hipertiroidismo durante a gravidez. O propiltiuracilo, o metimazole e o carbimazole podem ser utilizados, sendo semelhantes em eficácia e rapidez de acção<sup>5,9</sup>.

O propiltiuracilo foi inicialmente recomendado para uso preferencial durante a gravidez, devido à maior capacidade de ligação à albumina, o que se pensou poder resultar numa menor passagem transplacentar<sup>1</sup>. No entanto, estudos recentes revelaram que esta passagem é semelhante nos dois primeiros fármacos, assim como são semelhantes os efeitos na função tiroideia do feto<sup>1,5,9</sup>.

Está claramente estabelecido que os ATS expõem o feto ao risco de hipotiroidismo, particularmente quando administrados em altas doses. Na realidade, 25% dos hipotiroidismos neonatais transitórios têm como causa a ingestão de propiltiuracilo pela mãe<sup>9</sup>. Os dados actuais indicam o estado tiroideu materno como principal factor indicativo do ajuste da dose de ATS, para evitar o hipotiroidismo fetal<sup>9</sup>. Se a concentração de T4 livre materna estiver ligeiramente elevada ou no terço superior da normalidade, os níveis de T4 livre do feto serão normais em mais de 90% dos casos<sup>1,5</sup>. Não se verifica correlação entre a dose de ATS administrada e a função tiroideia do feto, o que poderá reflectir a influência de factores maternos.

No que diz respeito aos possíveis efeitos teratogénicos, estão descritos casos associados ao uso de metimazole: aplasia cutânea (ausência congénita de pele, frequentemente afectando o couro cabeludo), atresia das choanas e atresia esofágica. Estas malformações podem fazer parte de uma embriopatia que inclui tam-

bém atraso de desenvolvimento, surdez e face dismórfica<sup>1,5</sup>. Nalguns países o metimazole e o carbimazole são os únicos ATS disponíveis, apesar das complicações citadas; no entanto, sempre que disponível, o propiltiuracilo deverá ser o fármaco de eleição, principalmente no primeiro trimestre.

A amamentação por mulheres medicadas com ATS foi desaconselhada no passado, com base no pressuposto que estes fármacos estariam presentes no leite materno em concentrações perniciosas para a tiróide do recém-nascido. No entanto, estudos recentes provaram o contrário, daí que estas mulheres possam amamentar, desde que a dose diária de propiltiuracilo seja inferior a 300 mg ou a de metimazole inferior a 20 mg. Como precaução, o fármaco deve ser ingerido após o período da mamada. Não estão descritas quaisquer alterações atribuíveis à ingestão de ATS nestes lactentes<sup>1</sup>.

#### 2) Beta bloqueantes

O propranolol pode ser utilizado para tratamento sintomático na fase aguda do hipertiroidismo e para preparação pré-operatória, não se tendo verificado efeitos teratogénicos significativos, quer em estudos realizados em animais quer em humanos. Reduz a perfusão placentar, existindo relatos, ainda que controversos, associando este fármaco a atraso de crescimento intra-uterino, pelo que se recomenda a monitorização do crescimento fetal no caso de terapêutica prolongada. O seu uso na fase final da gravidez tem sido associado a hipoglicémias neonatais ligeiras e transitórias, apneias e bradicardias, que habitualmente são de resolução espontânea. Assim, a administração de propranolol deverá ser feita após ponderação dos eventuais riscos e benefícios.

Não parece haver contra-indicações ao seu uso durante a amamentação<sup>1,5</sup>.

#### 3) Compostos iodados

O uso de compostos iodados (por exemplo: soluto de lugol) durante a gravidez pode condicionar o aparecimento de bócio e hipotiroidismo nos recém-nascidos. Estes compostos não devem ser utilizados como terapêutica de primeira linha do hipertiroidismo, estando reservados para utilização por curtos períodos em casos de preparação para tiroidectomia de urgência ou no controlo da tempestade tiroideia<sup>1,5</sup>.

#### 4) Iodo radioactivo

O iodo radioactivo está contra-indicado na gravidez e amamentação, tanto para a realização de exames complementares de diagnóstico, como para terapêutica.

Nas mulheres em idade fértil deve ser sempre excluída a existência de gravidez antes da sua administração, evitando-se assim a exposição do feto à radiação a partir do iodo<sup>131</sup> circulante na corrente sanguínea materna<sup>1,5</sup>.

Dado que a captação de iodo pela tiróide do feto se inicia só às doze semanas, a exposição ao iodo antes dessa altura não se associa a disfunção tiroideia fetal, mas aumenta os riscos de abortamento e de malformações, atrasos de crescimento e desenvolvimento. A partir das doze semanas, para além de destruição da tiróide e hipotiroidismo, há ainda a possibilidade de lesões neurológicas fetais<sup>1,5</sup>.

#### 5) Cirurgia

A terapêutica cirúrgica (habitualmente tireoidectomia subtotal) durante a gravidez deverá ser equacionada em casos de efeitos adversos graves com os ATS, necessidades de doses elevadas destes fármacos (mais de 450 mg de propiltiuracilo ou 30 mg de metimazole diariamente), incapacidade de controlo do hipertiroidismo ou falta de aderência à terapêutica. Globalmente, a cirurgia acarreta mais riscos do que a terapêutica médica. Porém, deverá ser considerada sempre que os benefícios ultrapassem os riscos, com a decisão a ser tomada por uma equipa multidisciplinar<sup>1,5</sup>.

As intervenções cirúrgicas são mais seguras se levadas a cabo no segundo trimestre, quando a organogénese está completa. Nesse período, os riscos de teratogenicidade pelos anestésicos são mínimos, e o útero é relativamente resistente aos eventos que poderão estimular contrações. Além disso, após as doze semanas, a probabilidade de aborto espontâneo é baixa.

#### HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

No caso de hipertiroidismo materno subclínico, o tratamento não demonstrou melhorar o prognóstico da gravidez, podendo expor desnecessariamente o feto aos riscos dos fármacos administrados, daí que não se recomende na prática clínica<sup>1,5</sup>.

#### REPERCUSSÕES DO HIPERTIROIDISMO

O hipertiroidismo subclínico não afecta negativamente o prognóstico da gravidez, contrariamente ao hipertiroidismo clinicamente evidente que pode acarretar consequências graves para a mãe e para o feto.

##### 1) Aspectos maternos

O hipertiroidismo durante a gravidez associa-se a aumento do risco de complicações maternas, nomeadamente pré-eclampsia e parto prematuro. O risco destas complicações está dependente da duração e intensidade do hipertiroidismo, o que se relaciona com a própria patologia e com a eficácia da terapêutica instituída<sup>1,4,5</sup>.

##### 2) Aspectos fetais e neonatais

O hipertiroidismo materno não controlado acarreta um maior risco de atraso de crescimento intra-uterino, insuficiência cardíaca congestiva fetal, baixo peso ao nascer e morte *in utero*. Pode também induzir situações de disfunção tiroideia (hiper e hipotiroidismo)<sup>1,4,5</sup>.

#### HIPERTIROIDISMO FETAL

As grávidas com doença de Graves possuem auto-anticorpos circulantes dirigidos aos receptores da TSH (TRAbs), que ao alcançarem a tiróide fetal podem ter um efeito estimulador ou inibidor<sup>1,10</sup>. No caso da doença se encontrar activa e em tratamento com ATS, a função tiroideia fetal resultará do balanço entre o efeito destes fármacos e dos TRAbs maternos, dado que ambos atravessam a barreira placentar<sup>1,5</sup>.

Com o objectivo de avaliar o risco de hipertiroidismo do feto, deve ser realizado um doseamento de TRAbs maternos entre as 26 e 28 semanas de gestação, quer a doença esteja activa ou em remissão; se estiverem elevados, deverá ser feita pesquisa dos sinais sugestivos de hipertiroidismo (atraso de crescimento intra-uterino, arritmias, taquicardia, insuficiência cardíaca, hidrósia e idade óssea avançada) e às 32 semanas realizada ecografia tiroideia fetal (para o rastreio de alterações morfológicas)<sup>1,5,10</sup>.

Embora o hipertiroidismo fetal com necessidade de tratamento seja raro, esta possibilidade deverá ser sempre considerada perante uma mulher com história de doença de Graves. Na terapêutica do hipertiroidismo fetal está descrita

a administração de ATS à mãe, sendo a adaptação das doses feita através dos doseamentos hormonais realizados no sangue colhido do cordão umbilical *in utero*, procedimento que acarreta riscos significativos<sup>1,10</sup>.

### HIPERTIROIDISMO NEONATAL

O hipertiroidismo neonatal habitualmente surge como consequência da passagem transplacentar de TRAbs maternos estimuladores, no contexto da doença de Graves. No entanto, menos de 5% dos recém-nascidos o desenvolvem, devido ao balanço entre o efeito dos auto-anticorpos e dos ATS utilizados no tratamento.

Causas ainda mais raras, são a doença de Graves de novo do recém-nascido e a existência de mutações activadoras dos receptores da TSH.

Há a referir que os filhos de mulheres previamente submetidas a terapêutica cirúrgica ou com iodo<sup>131</sup> antes da gravidez, e que não necessitaram de antitiroideus têm maior risco de Graves neonatal, devido à ausência do efeito supressivo das tionamidas e à potencial persistência de TRAbs estimuladores. Nestes casos deve ser feita a determinação da TSH e T4 livre no sangue do cordão umbilical, logo após o parto<sup>1,5,10</sup>.

Quando surge, o hipertiroidismo neonatal deverá ser considerado uma emergência e adequadamente tratado com antitiroideus de síntese.

### HIPOTIROIDISMO FETAL E NEONATAL

No contexto de hipertiroidismo materno, o hipotiroidismo fetal pode constituir um desafio diagnóstico, tendo sido sugerido o atraso da idade óssea como principal sinal ecográfico de alarme<sup>5</sup>.

As duas principais causas são o tratamento excessivo do hipertiroidismo materno com ATS e a transferência transplacentar de TRAbs maternos inibitórios. Em ambos os casos, a disfunção pode ser transitória ou definitiva. No hipotiroidismo associado ao uso de antitiroideus poderá ser suficiente a redução ou suspensão destes fármacos, se a doente estiver em eutiroidia, ou a administração intra-amniótica de levotiroxina, caso não esteja. Em qualquer das situações, dependendo da idade gestacional e da gravidade dos sintomas fetais, a indução do parto pode ser considerada<sup>1</sup>.

No caso de hipotiroidismo neonatal, a terapêutica consiste na substituição hormonal com levotiroxina.

## EUTIROIDISMO – NÓDULOS E CARCINOMA DA TIRÓIDE

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E ETIOLÓGICOS

A prevalência de nódulos da tiróide é significativamente maior em múltiparas, principalmente naquelas que estiveram grávidas três ou mais vezes, considerando os mesmos grupos etários<sup>1,9,11</sup>. Nas regiões geográficas com défice de iodo, verifica-se tendência para o crescimento de nódulos pré-existentes durante a gravidez, sendo detectados novos nódulos em cerca de 15% das mulheres<sup>1,11</sup>.

As razões que justificam este aumento do número e dimensões dos nódulos não estão claramente definidas, sendo uma das causas apontadas o agravamento do défice relativo de iodo, dada a elevação da sua excreção renal durante a gravidez. A consequente elevação da TSH constitui o principal estímulo para a proliferação celular e formação de bócio. Quaisquer situações que conduzam à estimulação crónica do receptor da TSH aumentam a tendência para a formação de nódulos<sup>11</sup>.

Estudos populacionais permitiram concluir que cerca de 10% dos carcinomas da tiróide diagnosticados em idade fértil são detectados na gravidez ou no primeiro ano após o parto<sup>1,12,13</sup>. Esta neoplasia maligna é a segunda mais frequente na gravidez (incidência de um caso em cada mil grávidas), com uma prevalência global de 14 em cada 100.000 mulheres<sup>12</sup>. Um estudo realizado nos EUA constatou que o diagnóstico é feito em 30% dos casos no primeiro trimestre, em 43% no segundo e em 28% no terceiro<sup>12-14</sup>.

### DIAGNÓSTICO

O estudo complementar dos nódulos da tiróide detectados na gravidez é semelhante ao da restante população. Este estudo inclui os doseamentos das hormonas tiroideias e da TSH, e eventualmente dos auto-anticorpos tiroideus e da calcitonina (situações de suspeita de carcinoma medular da tiróide). O cintigrama da tiróide com iodo radioactivo está absolutamente contra-in-



dicado. A ecografia tiroideia é segura e bastante útil na caracterização de nódulos, identificação de nódulos não palpáveis, monitorização do seu crescimento, detecção de adenopatias e na execução de citologias aspirativas com agulha fina. A citologia deve ser realizada sempre que se detecte um nódulo com dimensões superiores a dez milímetros, ou um nódulo de dimensões inferiores mas clinicamente suspeito<sup>1,12-14</sup>. A gestação em curso levanta questões no que diz respeito à programação da terapêutica dos nódulos, quando esta se justifica.

### TERAPÊUTICA DO CARCINOMA DA TIRÓIDE DIAGNOSTICADO NA GRAVIDEZ

A estratégia terapêutica subsequente depende dos exames complementares de diagnóstico, particularmente do resultado citológico do nódulo. Na maior parte dos casos, os nódulos são benignos, necessitando apenas de vigilância regular.

Se o resultado citológico for nódulo suspeito ou carcinoma, os factores a ter em consideração para a decisão terapêutica são a idade gestacional, o estadio do tumor e as próprias opções da grávida. O tipo histológico, as dimensões e o estadio tumoral são semelhantes aos da população geral<sup>1,12</sup>.

O carcinoma bem diferenciado da tiróide, de origem folicular, habitualmente tem bom prognóstico, não existindo quaisquer evidências de que a gravidez o agrave. Não há assim justificação para que esta seja interrompida<sup>1,13</sup>. Como já foi referido, a cirurgia da tiróide é segura, embora esteja associada a aumento do risco de morte fetal no caso de cirurgias mais invasivas, nomeadamente quando é necessário proceder a dissecação cervical extensa<sup>1,13</sup>. No caso de estudo sugestivo de carcinoma papilar, a cirurgia pode ser planeada para pouco tempo após o parto. Tratando-se de neoplasia folicular, sabe-se que há probabilidade de malignidade entre 10 a 15%, sendo que a maioria dos carcinomas foliculares são minimamente invasivos e bem capsulados. Assim, a cirurgia pode também ser adiada para após o parto<sup>1,14</sup>. As exceções ao diferimento da cirurgia são os tumores de crescimento rápido, os carcinomas anaplásicos e medulares da tiróide, assim como os casos em que a ansiedade materna põe em causa a atitude expectante.

Quando se opta por operar a doente após o parto, recomenda-se a administração de levotiroxina durante a gestação, com o objetivo de manter a TSH abaixo dos valores da normalidade, mas doseável. Nos casos em que se opta por submeter a doente a tiroidectomia durante a gravidez, a intervenção deverá ser evitada no primeiro e no terceiro trimestre. No primeiro trimestre, porque há um risco significativo de efeitos teratogénicos no feto, e qualquer cirurgia está associada a aumento do risco de abortamento; no terceiro trimestre, porque qualquer tipo de cirurgia acarreta o risco de parto prematuro. Quando o carcinoma da tiróide é diagnosticado no início da gravidez, a cirurgia no segundo trimestre parece ser segura para a mãe e para o feto<sup>1,13</sup>.

No caso de a doente ser operada após o parto, e se verificar a necessidade de terapêutica ablativa com iodo, a amamentação está contraindicada pelo facto de o isótopo se concentrar no leite materno, sendo transferido para a criança<sup>1,14</sup>.

### SEGUIMENTO DE GRÁVIDAS COM ANTECEDENTES DE CARCINOMA DA TIRÓIDE

No que diz respeito ao seguimento de grávidas com antecedentes de carcinoma da tiróide, não há evidências de que a gravidez afecte o curso da doença<sup>1</sup>. Quando estão previamente medicadas com doses supressivas de levotiroxina, os níveis de T4 livre não deverão ultrapassar o limite superior do normal.

Nos casos em que houve terapêuticas prévias com iodo radioactivo, não há registos de aumento significativo do risco de malformações congénitas ou de influência no prognóstico da gravidez<sup>1,13</sup>. No entanto, nestes casos recomenda-se que só devem engravidar após a remissão da patologia e a estabilização dos níveis hormonais, o que habitualmente requer cerca de um ano após terapêutica com Iodo<sup>131</sup> <sup>1</sup>.

### TIROIDITE PÓS-PARTO

A actividade auto-imune encontra-se suprimida durante a gestação, para que não ocorra rejeição do feto, intensificando-se após o parto. Estes factos justificam a melhoria espontânea de algumas patologias tiroideias do foro auto-imu-



ne, tais como a doença de Graves e a tiroidite de Hashimoto, assim como o seu agravamento após o parto<sup>15</sup>.

A prevalência da tiroidite pós-parto é extremamente variável, na ordem dos 3,3 a 8,7% na Europa, 5,5 a 6,5% no Japão e 10,3% na Austrália<sup>1</sup>.

Nesta forma de tiroidite, mulheres frequentemente sem antecedentes de patologia tiroideia antes da gravidez desenvolvem um quadro clínico de hipotiroidismo e/ou hipertiroidismo no primeiro ano após o parto (ou após um aborto).

Esta patologia surge quase exclusivamente em mulheres com auto-anticorpos positivos, sendo o nível dos anticorpos anti-peroxidase o marcador preditivo mais importante para tiroidite pós-parto. Verifica-se que cerca de 40 a 60% das mulheres com positividade para estes anticorpos a desenvolvem. Nas doentes diabéticas tipo 1, a incidência de anticorpos anti-peroxidase é 26,6% e a incidência de tiroidite pós-parto é de cerca de 18 a 25%, três vezes superior à população geral.

### CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Frequentemente, a tiroidite pós-parto evolui em duas fases sequenciais, que nalguns casos podem ocorrer isoladamente.

A *fase de hipertiroidismo* inicia-se habitualmente um a seis meses após o nascimento da criança, prolongando-se por um a dois meses. Impõe-se o diagnóstico diferencial com a doença de Graves de novo, em que a clínica de hipertiroidismo (fadiga, palpitações, perda de peso, intolerância ao calor, ansiedade, nervosismo,...) é mais exuberante e existem TRAbs positivos em 95% dos casos.

A *fase de hipotiroidismo* surge mais tarde, entre os três e os oito meses, condicionada pela destruição auto-imune da tiróide. Esta fase ocorre mais precocemente quando é precedida de hipertiroidismo do que quando surge isoladamente, e dura cerca de quatro a seis meses.

As grávidas com patologia tiroideia auto-imune prévia têm um risco acrescido de virem a desenvolver tiroidite pós-parto. Como forma de rastreio, deverá ser feita uma determinação da TSH três a seis meses após o parto.

Diversos autores procuraram determinar a possível associação entre depressão pós-parto, tiroidite pós-parto e auto-imunidade tiroideia.

Os resultados foram contraditórios, não se podendo afirmar inequivocamente a existência desta associação. No entanto, como a depressão pode ser resultante de hipotiroidismo, recomendam-se os doseamentos de hormonas tiroideias nestes casos<sup>1</sup>.

### TRATAMENTO

Na fase de hipertiroidismo, devem ser utilizados os antitiroideus de síntese e o propranolol, sendo este para controlo da sintomatologia decorrente da activação do sistema nervoso simpático (nervosismo, palpitações).

Na fase de hipotiroidismo, a terapêutica depende da gravidade da disfunção e do facto de a doente pretender, ou não, engravidar novamente a curto prazo. Deve ser administrada levotiroxina a todas as mulheres com TSH superior a 10 mUI/L e àquelas que têm TSH entre 4 e 10 e que estão sintomáticas ou pretendem nova gravidez.

### PROGNÓSTICO

Na maior parte dos casos, a tiroidite pós-parto é transitória, regressando a uma situação de eutiroidismo cerca de um ano após o parto. No entanto, podem persistir alterações ecográficas, traduzindo a tiroidite auto-imune crónica subjacente. Numa reduzida percentagem dos casos, não há recuperação da função tiroideia, daí que seja fundamental a vigilância periódica<sup>1</sup>.

As mulheres com história de tiroidite pós-parto têm risco acrescido de desenvolver hipotiroidismo entre os cinco e os dez anos após o episódio, recomendando-se uma determinação anual da TSH<sup>1</sup>.

### RASTREIO DE DISFUNÇÃO TIROIDEIA NA GRAVIDEZ

As disfunções da glândula tiróide durante a gravidez influenciam claramente o prognóstico da mãe e do feto, do mesmo modo que interferem com a fertilidade. Tendo em conta os importantes efeitos adversos associados a estas patologias, e os benefícios que advêm do seu tratamento, diversos autores recomendaram o seu rastreio por rotina<sup>1,3,16</sup>.

Vadya realizou um estudo em 1560 mulheres grávidas, das quais 413 (26,5%) seriam

consideradas de alto risco para patologia da tiróide. Realizou doseamentos hormonais em todas elas, constatando que, se apenas tivessem sido estudadas as grávidas de alto risco, um terço das mulheres com disfunção tiroideia subclínica não teria sido diagnosticado. Na sua opinião, este facto justificaria a instituição de um rastreio universal<sup>17</sup>. Outros autores opõem-se a esta estratégia, alegando a escassez de estudos intervencionais, os custos associados, e a falta de um protocolo adequado.

Assim, actualmente recomendam-se os doseamentos tiroideus em mulheres consideradas de alto risco, isto é, nos grupos em que a incidência de patologia tiroideia é elevada e os benefícios da terapêutica são evidentes<sup>1</sup>:

1. Antecedentes de hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroidite pós-parto ou cirurgia tiroideia
2. Antecedentes familiares de disfunção tiroideia
3. Bócio
4. Auto-anticorpos tiroideus positivos sem disfunção tiroideia (conhecimento prévio)
5. Sinais e sintomas sugestivos de disfunção tiroideia
6. Diabetes mellitus tipo 1
7. Outros distúrbios auto-imunes
8. Antecedentes de infertilidade
9. História de irradiação terapêutica da cabeça e/ou pescoço
10. Antecedentes de parto prematuro

O rastreio deverá consistir num doseamento da TSH antes da gravidez, sempre que possível, ou na primeira consulta após a concepção. Se este não for normal, dever-se-á proceder aos restantes doseamentos hormonais. Alguns autores aconselham o doseamento de anticorpos anti-peroxidase, devido à sua relação com o prognóstico da gravidez, permitindo também identificar as mulheres com risco de tiroidite pós-parto<sup>16</sup>.

## CONCLUSÕES

Na gravidez verifica-se um conjunto importante de alterações fisiológicas da tiróide, que não deverão ser consideradas como patológicas.

A patologia tiroideia na gravidez é frequente, devendo as disfunções deste órgão ser diagnosticadas e tratadas precoce e adequadamente. Assim:

- O hipotiroidismo, independentemente de ser subclínico ou clinicamente evidente, deverá ser corrigido com levotiroxina, com o objectivo de alcançar o eutiroidismo e procurando que a TSH se mantenha em níveis inferiores a 2,5 mUI/L.
- O hipertiroidismo aumenta significativamente a taxa de complicações da gravidez, sendo fundamental o seu tratamento. No caso de hipertiroidismo clinicamente evidente devem utilizar-se os antitiroideus de síntese e o propranolol (como adjuvante no controlo da sintomatologia decorrente da activação do sistema nervoso simpático). Relativamente ao hipertiroidismo subclínico, não se preconiza a sua terapêutica, pois os potenciais riscos para o feto ultrapassam os benefícios.

A estratégia para diagnóstico dos nódulos tiroideus é semelhante à da população geral. A terapêutica a instituir dependerá sobretudo do resultado do estudo citológico do nódulo. No caso de tumores diferenciados de origem folicular, habitualmente opta-se por submeter a doente à intervenção cirúrgica após o parto, uma vez que são neoplasias de evolução lenta e bom prognóstico e que a gravidez não afecta negativamente o seu curso. Em alternativa, a cirurgia pode ser efectuada no segundo trimestre, quando há menor risco de efeitos teratogénicos e de indução de abortamento. Os procedimentos de diagnóstico e terapêutica com recurso ao iodo radioactivo estão contra-indicados.

A tiroidite pós-parto é frequente, surgindo habitualmente em mulheres sem antecedentes de patologia tiroideia, mas com auto-anticorpos tiroideus positivos. Nestes casos, recomenda-se o doseamento da TSH três a seis meses após o parto.

Relativamente ao rastreio de patologia tiroideia na gravidez, apenas se recomenda em mulheres pertencentes a grupos de risco, não se justificando o estudo sistemático da população geral.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abalovich M et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrin Metab* 2007; 92(8): S1-47.
2. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18(3): 404-433.
3. Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrin Metab* 2001; 86(6): 2349-2353.
4. Greenspan FS and Gardner DG. The Endocrinology of pregnancy. *Lange – Basic & Clinical Endocrinology* 2001; 637-657.
5. Chan GW, Mandel SJ. Therapy insight: management of Graves' disease during pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol & Metab* 2007; 3(6): 470-478.
6. Glinoe D, et al. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrin Metab* 1994; 79(1): 197-204.
7. Neto LV, et al. Prospective evaluation of pregnant women with hypothyroidism: implications for treatment. *Gynec Endocrin* 2007; 23(3): 138-141.
8. Negro R, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrin Metab* 2006; 91(7): 2587-2591.
9. Momotani N, et al. Effects of propylthiouracil and methimazole on fetal thyroid status in mothers with Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrin Metab* 1997; 82(11): 3633-3636.
10. Luton D, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrin Metab* 2005; 90(11): 6093-6098.
11. Kung AWC, et al. The effect of pregnancy on thyroid nodule formation. *J Clin Endocrin Metab* 2002; 87(3): 1010-1014.
12. Yasmeen S, et al. Thyroid cancer in pregnancy. *Intern J Gynec Obst* 2005; 91(1): 15-20.
13. Vini L, et al. Management of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy. *European J Endocrin* 1999; 140: 404-406.
14. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrin Metab* 1997; 82(9): 2862-2866.
15. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid* 1999; 9(7): 705-713.
16. Brent G. Editorial: diagnosing thyroid dysfunction in pregnant women: is case finding enough? *J Clin Endocrin Metab* 2007; 92(1): 39-41.
17. Vaidya B, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrin Metab* 2007; 92(1): 203-207.
18. Anselmo J, et al. Resistance to thyroid hormone does not abrogate the transient thyrotoxicosis associated with gestation: report of a case. *J Clin Endocrin Metab* 2001; 86(9): 4273-4275.
19. Stagnaro-Green A. Can a high-risk case-finding approach identify all women with thyroid dysfunction during pregnancy? *Nat Clin Pract Endocrinol & Metab* 2007; 3(3): 216-217.
20. Casey BM, Leveno KJ. Thyroid disease in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2006; 108(5): 1283-1292.