

# Disfunção tiroideia na gravidez

Marta Alves<sup>1</sup>, Celestino Neves<sup>1</sup>, José Luís Delgado<sup>2</sup>, José Luís Medina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Endocrinologia do Hospital de São João, EPE. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

<sup>2</sup> Serviço de Imunologia do Hospital de São João, EPE. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

## Correspondência:

Dra. Marta Alves · Serviço de Endocrinologia, Hospital de S. João · Alameda Prof. Hernâni Monteiro · 4200-319 Porto

E-mail: marta\_de@portugalmail.pt

## RESUMO

A doença tiroideia na gravidez é uma entidade clínica comum. Dez a 20% das mulheres grávidas apresentam anticorpos anti-tiroideus positivos, 2 a 3% hipotiroidismo não diagnosticado e 0,3 a 0,5%, hipertiroidismo. A doença auto-imune é a mais prevalente, associando-se ao aumento da incidência de abortamento, parto pré-termo e tiroidite pós-parto. O hipotiroidismo pode aumentar o risco de perda da gravidez; diminuições subtis das hormonas tiroideias correlacionam-se com a diminuição do quociente de inteligência da descendência.

A morbidade da doença tiroideia na gravidez é significativa tanto para a grávida como para o desenvolvimento neuropsicológico do feto. O tratamento adequado reduz o risco de complicações materno-fetais para valores próximos aos observados em grávidas sem disfunção tiroideia.

Os dados disponíveis não suportam o rastreio universal de patologia tiroideia na gravidez. O rastreio está, segundo directrizes recentes, indicado em situações específicas. Aguarda-se o resultado de estudos, actualmente em curso, para clarificar a necessidade de alargamento da população alvo desta investigação.

## PALAVRAS-CHAVE

Gravidez; Tiroidite auto-imune; Hipotiroidismo; Hipertiroidismo; Tiroidite pós-parto.

## SUMMARY

*Thyroid disease is common among pregnant women. Ten to 20% present with positive antibodies against thyroid antigens. There is hypothyroidism in 2 to 3% and hyperthyroidism account for 0.3 to 0.5% of thyroid disease in pregnancy. Autoimmune thyroid disease is the most prevalent and is associated with miscarriage, pre-term delivery and post-partum thyroiditis. Hypothyroidism ends in greater fetal loss; subtle hormonal changes correlate with newborn intelligence quotient.*

*Thyroid disease morbidity during pregnancy is significant both to mother and to the neuropsychological development of the fetus. Adequate treatment is associated with a reduction of maternal and fetus bad outcomes, similar to those observed among normal thyroid function pregnant women.*

*Available data does not support the universal screening of thyroid dysfunction, although it is advisable in specific conditions. We must wait new data from ongoing studies to clarify the need for this universal screening.*

## KEY-WORDS

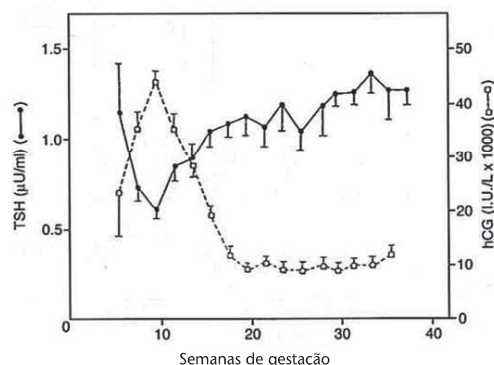
*Pregnancy; Autoimmune thyroid disease; Hypothyroidism; Post-partum thyroiditis.*

## FISIOLOGIA DA GRAVIDEZ

Durante a gravidez assiste-se a um conjunto de alterações fisiológicas, como o aumento do volume plasmático, o aumento da taxa de filtração glomerular e o hiperestrogenismo que vão condicionar mudanças adaptativas na função tiroideia e alterações importantes dos parâmetros bioquímicos tiroideus<sup>1,2</sup>. Assim, a gravidez é um estado eutiroides, mantido por complexas alterações na fisiologia tiroideia<sup>3</sup>.

As principais alterações na função tiroideia são precipitadas pelo aumento dos níveis de *thyroxine-binding globulin* (TBG) e pelo aumento da gonadotrofina coriônica humana (hCG). O hiperestrogenismo progressivo ao longo da gravidez, induz o aumento da produção hepática da TBG e a diminuição da sua *clearance* o que faz com que sejam observados níveis 2 a 3 vezes superiores no decorrer da gravidez, com um pico entre as 16 e as 20 semanas de gestação. A elevação destas proteínas plasmáticas leva ao aumento dos níveis de T3 e T4 totais<sup>1,2</sup>, com diminuição das fracções livres em 10 a 15% o que, juntamente com o aumento da actividade da desidrodinase tipo III placentária desencadeia a activação do eixo hipotálamo-hipofisário-tiroideu. A elevação consequente da hormona tireotrófica (TSH) estimula a síntese das hormonas tiroideias, com um aumento da produção de T4 em 30 a 50%. O seu papel trófico contribui ainda para o aumento do volume da tiróide em 10 a 30% dos casos<sup>4</sup>. Paralelamente, observa-se um aumento progressivo da hCG desde a concepção até ao fim do primeiro trimestre, com um pico entre as 10 e 12 semanas. A sua analogia estrutural com a TSH (entre as sub-unidades  $\beta$ ), explica, na qualidade de agonista fraco, a estimulação do receptor da TSH, o aumento das fracções livres de T3 e T4, mas geralmente no intervalo normal, e a consequente diminuição dos níveis da TSH, geralmente também dentro dos limites da normalidade. Contudo, em 10 a 20% das mulheres observam-se, transitoriamente, níveis de T4 livre ligeiramente acima do intervalo normal e/ou TSH suprimida<sup>5</sup> com normalização durante a restante gravidez. Este efeito pode ser mais marcado em algumas situações que se acompanham de níveis elevados de hCG, tais como a hiperemese gravídica, a gravidez gemelar, a mola hidatiforme e o coriocarcinoma<sup>4</sup>.

FIGURA 1: TSH e hCG séricas em função da idade gestacional na gravidez normal.



Adaptado de Gilnoer D et al. Regulação da tiróide materna durante a gravidez.

## HIPOTIROIDISMO E GRAVIDEZ

A prevalência de hipotiroidismo durante a gravidez é de 0,3 a 0,5% para o hipotiroidismo clínico e 2 a 3% para o hipotiroidismo subclínico<sup>11</sup>. As principais causas de hipotiroidismo na idade fértil são a tiroidite crónica auto-imune, o défice de aporte de iodo, o tratamento prévio com iodo radioactivo e a cirurgia tiroideia<sup>7</sup>. Destaca-se a primeira entre os países desenvolvidos e a segunda à escala mundial, afectando mais de 1,2 biliões de pessoas. Raramente, a hipofisite linfocítica é causa de hipotiroidismo, na gravidez ou no pós-parto.

Em áreas com défice de iodo verifica-se uma maior incidência da doença tiroideia na gravidez. As reservas tiroideias estão habitualmente diminuídas, a produção hormonal é insuficiente e a gravidez pode, assim, precipitar o aparecimento do hipotiroidismo. Nestas condições pode observar-se uma diminuição mais acentuada das fracções livres das hormonas tiroideias e ainda um aumento da razão T3/T4 a nível da secreção tiroideia<sup>8</sup>. A TSH poderá encontrar-se mais elevada e provocar, por estimulação prolongada, um aumento de volume da tiróide em 20 a 35% dos casos, podendo atingir em muitas mulheres, o dobro do volume pré-concepcional<sup>9</sup>. Verifica-se simultaneamente um aumento da tireoglobulina (Tg) circulante, que poderá ter utilidade como marcador da carência de iodo. O aumento da prevalência do bócio hipotiroideu da mãe e, por vezes, do feto, correlaciona-se positivamente com o aporte diminuído de iodo, que se traduz por uma iodúria baixa e um au-

mento da Tg. O défice moderado de iodo poderá induzir alterações cognitivas e a carência grave pode ainda estar associada a cretinismo, atraso do desenvolvimento e a patologia auditiva<sup>10</sup>.

As recomendações mais actuais preconizam a ingestão de 150 µg/dia de iodo na idade fértil e, durante a gravidez e aleitamento uma ingestão de 250 µg/dia. Para se aferir se é ou não adequada a ingestão de iodo durante a gravidez numa determinada população, a concentração urinária de iodo deve ser medida num estudo cohort da população. Uma ingestão adequada deverá resultar numa concentração urinária de iodo entre 150 e 250 µg/L<sup>11,12</sup>.

## HIPOTIROIDISMO E DESENVOLVIMENTO FETAL

A tiróide fetal inicia a captação de iodo à 10<sup>a</sup> semana de gestação. Na 20<sup>a</sup> semana, a secreção de hormonas tiroideias é detectável, iniciando-se assim o funcionamento do eixo hipotálamo-hipofisário-tiroideu do feto. Até então, o feto dependia totalmente da passagem transplacentária de T4 para assegurar um ambiente hormonal adequado ao normal desenvolvimento do seu sistema nervoso central<sup>13</sup>. Os níveis séricos fetais de TSH, TBG, T4 livre e T3 livre vão aumentando ao longo da gestação, atingindo os níveis do adulto às 36 semanas.

A presença de hormonas tiroideias é, de facto, crítica para o desenvolvimento cerebral fetal normal. A multiplicação e a migração neuronais e a organização estrutural ocorrem predominantemente no 2<sup>o</sup> trimestre, altura em que o feto está primariamente dependente das hormonas tiroideias maternas<sup>14</sup>. A multiplicação, migração e mielinização das células gliais ocorre no 3<sup>o</sup> trimestre e depende primariamente das hormonas tiroideias fetais. Há boa evidência de que a transferência de hormonas tiroideias maternas para o feto desempenhe um papel crucial antes, mas também após o início da função tiroideia fetal; nesta fase, 30% dos níveis de T4 no sangue do cordão umbilical são de origem materna<sup>15</sup>.

O hipotiroidismo não tratado ou inadequadamente tratado durante a gravidez associa-se a complicações tanto maternas como fetais, tais como, hipertensão arterial, pré-eclampsia, placenta abrupta, parto pré-termo, baixo peso

ao nascer, abortamento e défices neuropsicológicos<sup>16,17</sup>.

Tanto o hipotiroidismo clínico como o subclínico se associam a efeitos adversos no decorrer da gravidez e no desenvolvimento fetal<sup>18,19</sup>. O risco de complicações é maior em caso de hipotiroidismo clínico do que de hipotiroidismo subclínico<sup>20-22</sup>.

Diferentes estudos encontraram associação entre hipotiroidismo subclínico materno, durante a gravidez, e alterações no desenvolvimento neuropsicológico dos descendentes<sup>21,22</sup>.

Haddow e colaboradores<sup>22</sup> avaliaram o QI de crianças entre os 7 e os 9 anos, descendentes de mães com hipotiroidismo subclínico durante a gravidez. Identificaram QI < 85 em 19% destas crianças em comparação com 5% no grupo controlo. Verificaram ainda que o QI das crianças cujas mães foram tratadas durante a gravidez, foi semelhante ao do grupo controlo.

Pop e colaboradores<sup>23</sup> verificaram alterações da função psicomotora em crianças com 10 meses de idade cujas mães apresentaram, às 12 semanas de gestação, níveis de T4 livre inferior ao percentil 10, com TSH normal.

Foram também observadas alterações comportamentais em recém-nascidos de 3 semanas através de escalas de avaliação do comportamento neonatal, nascidos de mães com T4 livre inferior ao percentil 10, às 12 semanas de gestação<sup>20</sup>.

## TRATAMENTO DO HIPOTIROIDISMO

O tratamento adequado do hipotiroidismo com levotiroxina reduz o risco de complicações materno-fetais para valores próximos aos observados em grávidas sem disfunção<sup>7</sup>.

O tratamento do hipotiroidismo subclínico mostrou ser eficaz na redução das consequências obstétricas, mas não está provado que modifique o desenvolvimento neurológico a longo prazo. Contudo, dado que os benefícios potenciais superam os potenciais riscos, está recomendado o tratamento do hipotiroidismo subclínico materno<sup>11</sup>.

Quando o diagnóstico já é conhecido antes da gravidez, deve fazer-se o ajuste pré-concepcional da dose de levotiroxina de modo a obter-se um valor de TSH ≤ 2,5 µU/ml. É previsível um

aumento em 30 a 50% da dose entre as 4 e as 6 semanas de gestação, o que corresponde, na maioria dos casos, a uma dose de levotiroxina entre 2 e 2,4  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dia}$ . Alguns autores preferem antecipar a elevação da dose de levotiroxina, antes da concepção ou no momento em que é conhecida a gravidez, de modo a prevenir o aumento previsível da TSH<sup>11</sup>.

Quando o hipotireoidismo é detectado durante a gravidez, deve procurar-se a normalização, o mais precocemente possível, da função tiroideia. A titulação da dose de levotiroxina deve fazer-se tendo em conta que durante o 1º trimestre o valor de TSH deve ser inferior a 2,5  $\mu\text{U}/\text{ml}$  e, durante o 2º e 3º trimestres, inferior a 3  $\mu\text{U}/\text{ml}$ . Os níveis de T4 total devem situar-se, no 2º e 3º trimestres, entre os valores de referência obtidos pela multiplicação dos limites de referência para a mulher não grávida pelo factor 1,5<sup>24</sup>. Os níveis de TSH e T4 livre devem ser determinados 4 semanas após o início da terapêutica.

O hipotireoidismo subclínico deve ser tratado de igual modo.

Quando os objectivos terapêuticos são atingidos, o controlo analítico deve ser realizado a cada 6 a 8 semanas. Quando é necessário o ajuste terapêutico, a reavaliação deve ocorrer 4 semanas depois<sup>11</sup>.

No pós-parto, a maioria necessita de uma redução da dose de levotiroxina que deve fazer-se ao longo de 4 semanas<sup>11</sup>.

## HIPERTIROIDISMO E GRAVIDEZ

O hipertireoidismo durante a gravidez não é uma entidade rara. Verifica-se uma prevalência entre 0,1 a 0,4%, sendo a doença de Graves responsável por 85% destes casos<sup>25</sup>. Outras causas importantes são o adenoma tóxico, o bócio multinodular tóxico e as tiroidites.

O diagnóstico do hipertireoidismo pode ser difícil na gravidez, dado que a clínica pode sobrepor-se à de uma gravidez normal. Taquicardia, palpitações, intolerância ao calor, hiper sudorese, fadiga, ansiedade e a identificação de um sopro cardíaco sistólico são alguns dos sinais e sintomas que podem estar presentes em ambas situações.

O diagnóstico de hipertireoidismo na gravidez implica um valor de TSH  $< 0,1\mu\text{U}/\text{ml}$  e

um dos seguintes: T4 livre acima do intervalo de referência ou T4 total  $>150\%$  (relativamente ao limite superior do intervalo normal na gravidez)<sup>11</sup>.

Um valor de TSH suprimido implica, contudo, o diagnóstico diferencial do hipertireoidismo com alteração fisiológica normal e hiperemese gravídica, uma vez que apenas a situação de hipertireoidismo provoca, potencialmente, efeitos adversos na mãe e no feto, e porque as necessidades terapêuticas são diferentes nessas situações<sup>11</sup>.

A Hiperemese gravídica (ou hipertireoidismo gestacional transitório) complica 1 a 1,5% das gravidezes. Associa-se a níveis mais elevados e a alterações qualitativas da hCG, com uma elevação mais pronunciada das hormonas tiroideias, podendo conduzir a um hipertireoidismo subclínico ou franco transitório. Perante uma clínica sugestiva de hiperemese gravídica deve ser aferida a função tiroideia. Ocorre hipertireoidismo franco em 26 a 76% dos casos. Vômitos severos, associadamente a perda de peso de 5%, desidratação e cetonúria definem hiperemese gravídica<sup>7</sup>. O hipertireoidismo é transitório e reverte espontaneamente, ao longo de várias semanas, acompanhando o declínio dos níveis de hCG. Uma minoria precisará de tratamento com antitiroideus; essa decisão é determinada pela clínica.

## DOENÇA DE GRAVES E GRAVIDEZ

A tolerância imunológica associada à gravidez modifica habitualmente o curso da doença de Graves, que apresenta tendência a melhorar ao longo da gravidez. Esta melhoria está associada à diminuição dos anticorpos anti-receptor da TSH (TRAb), ao favorecimento da actividade bloqueante dos TRAb e ao aumento da TBG com diminuição das fracções livres das hormonas tiroideias. A carência relativa de iodo relacionada com o aumento das perdas renais, pode também interferir com a produção hormonal<sup>7</sup>. No entanto, pode observar-se a exacerbação da doença durante o primeiro trimestre, uma melhoria gradual ao longo da segunda metade da gravidez e o agravamento no pós-parto.

Relativamente ao desenvolvimento de sintomatologia durante a gravidez, favorecem o diag-

nóstico de doença de Graves a ausência de vômitos, o emagrecimento com apetite conservado, a positividade para TRAb ou outros anticorpos antitiroideus, a presença de bócio, exoftalmia e, embora raramente, a dermatopatia.

As complicações gestacionais e fetais associadas ao hipertiroidismo não tratado são: insuficiência cardíaca, crise tireotóxica, pré-eclampsia, abortamento, placenta abrupta, parto pré-termo, hipertiroidismo fetal e neonatal, atraso de crescimento intra-uterino, malformações fetais e morte fetal<sup>26</sup>.

Na doença de Graves materna, os TRAb que atravessam livremente a placenta podem estimular a tiróide fetal e induzir hipertiroidismo fetal. O uso de antitiroideus no tratamento da doença de Graves materna pode conduzir ao hipotiroidismo fetal. Assim, na presença de TRAb e durante o tratamento com antitiroideus, o feto deve ser submetido a ecografia fetal para avaliar sinais de disfunção tiroideia fetal<sup>27,28,29</sup>.

Um a 5% dos descendentes de mães com doença de Graves desenvolvem hipertiroidismo que se manifesta por frequência cardíaca fetal elevada (>160 bpm), insuficiência cardíaca, hidrúpsia fetal, bócio fetal, aceleração da maturação óssea, atraso do crescimento e crânio-sinostoses<sup>11,30</sup>.

Os TRAb devem ser doseados antes da gravidez ou no final do 2º trimestre quando há história prévia de doença de Graves, tratamento com iodo radioactivo, tireoidectomia ou doença de Graves neonatal<sup>11</sup>.

Uma concentração elevada de TRAb às 36 semanas está associada a um elevado risco de tireotoxicose neonatal que, embora transitória, pode causar morbidade neonatal considerável se não for reconhecida<sup>31</sup>.

## TRATAMENTO DO HIPERTIROIDISMO

Quando o tratamento do hipertiroidismo é instituído com precocidade, o prognóstico é bastante favorável tanto para a grávida como para o feto.

O hipertiroidismo associado a DG deve ser tratado com antitiroideus. O propiltiouracilo (PTU) apresenta extensa ligação às proteínas plasmáticas em comparação com o metimazol, o que poderá resultar numa maior transferên-

cia placentar do segundo. O efeito na função tiroideia fetal/neonatal parece ser semelhante com os dois fármacos<sup>11</sup>. O propranolol é usado para o tratamento sintomático. Não lhe são conhecidos efeitos teratogénicos. O seu uso na gravidez tardia foi associado a hipoglicemia neonatal ligeira e transitória, apneia e bradicardia. Os níveis de T4 livre devem ser mantidos próximo do limite superior do intervalo para não grávidas. Alternativamente, os mesmos limites de referência podem ser multiplicados por 1,5 para a correcta interpretação dos níveis de T4 total<sup>32</sup>.

O hipertiroidismo subclínico geralmente não requer tratamento<sup>11</sup>. Num estudo com 433 mulheres com hipertiroidismo subclínico, não foram mostradas consequências adversas<sup>30</sup>. De facto, não há evidência de que o tratamento do hipertiroidismo subclínico altere o curso da gravidez e o tratamento poderia afectar negativamente o feto<sup>11</sup>.

## AUTO-IMUNIDADE TIROIDEIA

Os anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) são detectáveis em 10 a 20% das mulheres grávidas. Na maioria das situações, a sua positividade associa-se a função tiroideia normal; numa minoria, ocorre hipotiroidismo subclínico<sup>33</sup>.

Vários estudos mostraram uma associação estatisticamente significativa entre positividade para anti-TPO e número de abortamentos. O aumento da taxa de perda fetal foi descrita em mulheres eutiroideias com concentrações elevadas de anti-TPO<sup>34</sup>. Amino e colaboradores<sup>35</sup> mostraram que a presença de anticorpos antitiroideus no primeiro trimestre da gravidez está associada a um aumento da taxa de abortamentos espontâneos. Negro e colaboradores mostraram uma diminuição marcada do número de abortamentos e partos pré-termo em grávidas eutiroideias com anticorpos anti-TPO positivos, tratadas com levotiroxina. De 115 grávidas anti-TPO positivas, 50% foram tratadas com levotiroxina e 50% não sofreram qualquer tratamento. Este grupo foi ainda comparado com um grupo controlo de 869 grávidas anti-TPO negativas. Verificou-se uma maior percentagem de abortamentos (13,8%) no grupo de grávidas anti-TPO positivas não

tratadas, que contrastou com um número de abortamentos muito inferior e semelhante entre grávidas anti-TPO negativas (2,4%) e grávidas anti-TPO positivas tratadas (3,5%). Além disso, ocorreram 22,4% de partos pré-termo entre o grupo anti-TPO positivo não tratado e 8,2% e 7% nos grupos anti-TPO negativo e anti-TPO positivo tratado, respectivamente. Observou-se ainda uma evolução para hipotiroidismo subclínico em cerca de 20% das mulheres anti-TPO positivas.

Vários estudos encontram também uma maior prevalência, estatisticamente significativa, de complicações obstétricas e fetais associadas a positividade para anticorpos anti-TPO.

Pop e colaboradores<sup>37</sup> demonstraram uma associação significativa entre os níveis elevados de anticorpos anti-TPO à 32ª semana de gestação, com função tiroideia normal, e alterações no desenvolvimento intelectual dos descendentes aos cinco anos.

A positividade para anticorpos anti-TPO, associa-se a um maior risco de desenvolvimento de hipotiroidismo. A TSH deverá ser avaliada ao longo da gravidez. Estas grávidas têm ainda um risco elevado de tiroidite pós-parto (TPP).

## TIROIDITE PÓS-PARTO

A TPP ocorre em 3,3 a 8,7% na Europa; tem-se verificado uma maior incidência no Reino Unido, ocorrendo em até 16% dos casos<sup>11</sup>.

Depois do parto, as alterações imunológicas desaparecem lentamente (na maioria dos casos ao longo dos 12 meses após o parto) e há um retorno ao estado normal. A reativação do sistema imune no período pós-parto desencadeia uma fase de destruição celular aguda, que caracteriza a tiroidite pós-parto (TPP). É durante os 3 a 9 meses depois do parto que a doença auto-imune da tiróide recidiva ou surge de novo<sup>38,39</sup>.

A TPP caracteriza-se ainda pela presença de um bócio com infiltração linfocítica e anomalias nas células T circulantes<sup>38,39</sup>.

Existe uma elevada correlação com a presença de anti-TPO na gravidez: grávidas anti-TPO positivas no 1º trimestre da gravidez apresentam um risco de TPP de cerca de 50%. Quando os anti-TPO ainda são positivos no 3º

trimestre, o risco de TPP aumenta para mais de 80%<sup>40</sup>.

O aumento dos anticorpos antitiroideus inicia-se na 6ª semana do período pós-parto, com um pico máximo na 20ª semana. Os anti-TPO são mais prevalentes que os anticorpos anti-Tg. É rara a presença exclusiva de anticorpos anti-Tg<sup>41,42</sup>.

Em cerca de um terço das doentes com TPP observa-se um padrão trifásico clássico de disfunção tiroideia. A lise celular inicial, com libertação de hormonas tiroideias (fase de tireotoxicose) dá lugar a uma fase de perda significativa de células (fase de hipotiroidismo) e, seguidamente ao crescimento celular e recuperação da função tiroideia. A fase de tireotoxicose inicia-se 1 a 6 meses após o parto e tem a duração de 1 a 2 meses. A fase de hipotiroidismo tem início 4 a 8 meses após o parto e dura 4 a 6 meses. Cerca de 80% das mulheres recuperam a função tiroideia no período de 1 ano<sup>43</sup>. Não se sabe como é que o sistema imune readquire este equilíbrio, permitindo à tiróide recuperar a função após a TPP.

A tireotoxicose da TPP é, geralmente, ligeira e, por isso, raramente requer terapêutica, mas quando a doença é severa, deve tratar-se com beta-bloqueadores. O uso de antitiroideus está contra-indicado uma vez que não há excesso de produção de hormonas tiroideias. A curva de captação às 24 horas do Iodo<sup>123</sup> pode ser usada, se a mulher não estiver a amamentar, para distinguir a TPP da doença de Graves pós-parto; a captação está diminuída (geralmente inferior a 5%) na TPP e elevada na doença de Graves<sup>43</sup>.

O tratamento da fase hipotiroideia pode não ser necessário. Na doente assintomática, com TSH < 10 µU/ml, o tratamento pode ser dispensado. Deverá ser feita uma reavaliação da TSH em 4 a 8 semanas. Na doença sintomática está indicado o tratamento com levotiroxina<sup>11</sup>. Seis a 10 meses após o início do tratamento, a levotiroxina deve ser suspensa, para verificar se a função tiroideia normalizou<sup>43</sup>.

A probabilidade de recorrência em gravidezes subsequentes é muito elevada, rondando os 70%<sup>44,45</sup>.

Estudos a longo prazo demonstram que, em aproximadamente 25 a 50% das mulheres com TPP, pode surgir hipotiroidismo permanente no intervalo de 5 a 7 anos após o parto<sup>44,45</sup>.

Deste modo, deve ser feito o rastreio anual com doseamento da TSH. Os factores associados ao desenvolvimento de hipotiroidismo crónico são a presença de títulos elevados de anticorpos anti-TPO na fase inicial da gravidez, a gravidade do hipotiroidismo pós-parto, a multiparidade e a história prévia de abortamentos espontâneos<sup>46</sup>.

A TPP parece estar associada a uma maior incidência de depressão pós-parto: 38 a 53% das mulheres com TPP podem ter depressão não psicótica *versus* 10%, numa população não seleccionada<sup>38,47</sup>. Contudo, não há evidência suficiente de associação entre depressão pós-parto e TPP ou auto-imunidade tiroideia. No entanto, e porque o hipotiroidismo é uma causa de depressão reversível, deve fazer-se o rastreio de hipotiroidismo na presença de depressão pós-parto<sup>11</sup>.

Actualmente não há dados suficientes que suportem o rastreio universal da TPP. No entanto, além de estar indicado quando há antecedentes de TPP, deve ainda realizar-se quando há história de anti-TPO positivos na gravidez e em diabéticas tipo 1, população em que a prevalência da TPP é três vezes maior que na população geral. Nas duas últimas situações a TSH deve ser doseada 3-6 meses após o parto.

## RASTREIO

Foram recentemente publicadas pela Endocrine Society, directrizes para a disfunção tiroideia durante a gravidez e no pós-parto<sup>11</sup>. Segundo estas directrizes, constituem indicações para o rastreio de disfunção tiroideia na gravidez as situações de alto risco descritas na tabela 1.

TABELA 1 – Indicações para o rastreio de disfunção tiroideia na gravidez

História pessoal de hipotiroidismo, hipertiroidismo, TPP ou lobectomia
História familiar de doença tiroideia
Bócio
Anticorpos antitiroideus positivos
Sinais ou sintomas sugestivos de disfunção, incluindo anemia, colesterol elevado e hiponatremia
Diabetes tipo 1 ou outras doenças auto-imunes
História de irradiação da cabeça ou pescoço
História de infertilidade, abortamentos ou parto pré-termo

*Adaptado de Abalovich e colaboradores. Disfunção tiroideia na gravidez e pós-parto: Directrizes para a prática clínica da Endocrine Society.*

A identificação de grávidas de alto risco deve realizar-se: antes da gravidez (quando possível), na 1ª visita pré-natal ou assim que se conheça o diagnóstico de gravidez.

Os principais candidatos para testes de rastreio são a TSH e os anti-TPO. O momento ideal para se fazer o rastreio não está determinado. As alterações do título de anti-TPO durante a gravidez, a supressão fisiológica normal da TSH em 20% das mulheres grávidas no final do primeiro trimestre e o facto de o cérebro fetal ser dependente da T4 materna desde a concepção contribuem para a existência dessa incerteza; na altura em que o teste é geralmente possível (1ª visita: ~14 semanas de gestação), já pode ter ocorrido dano cerebral<sup>11,33</sup>.

Embora se reconheça uma associação positiva entre a presença de anticorpos antitiroideus e abortamento e parto pré-termo, não há evidência suficiente que justifique o rastreio universal de auto-imunidade, nem do tratamento desta situação. Até à data, apenas um estudo prospectivo randomizado de intervenção demonstrou a diminuição no número de perdas fetais em grávidas com anticorpos positivos tratadas<sup>36</sup>.

O *Controlled Antenatal Thyroid Screening*<sup>33</sup> é um estudo prospectivo randomizado, duplamente cego e de larga escala, que ainda está em desenvolvimento e que tem como objectivo determinar se se justifica o rastreio precoce da disfunção tiroideia na gravidez. Dados preliminares sugerem que a utilização de dois parâmetros (T4 livre e TSH) resulta em dois grupos de anormalidades que se pensa estarem associados a fenómenos etiológicos distintos. Cerca de 50% apresentam elevação da TSH, com muito poucos casos associados a diminuição da T4 livre; neste grupo a presença de anticorpos antitiroideus é a anormalidade predominante. A outra metade apresenta diminuição da T4 livre, com níveis de TSH normais; neste grupo a etiologia não é clara, mas pode estar relacionada com défice de iodo. Prevê-se que os resultados serão de grande importância no desenvolvimento de directrizes de rastreio.

## CONCLUSÕES

Durante a gravidez assistimos a um conjunto de alterações bioquímicas adaptativas que exigem precaução na interpretação dos

níveis hormonais. Cada laboratório deverá apresentar valores de referência específicos para cada trimestre. A doença auto-imune e o hipotireoidismo são as intercorrências mais frequentes. A clínica e os dados bioquímicos permitem, geralmente, clarificar o diagnóstico.

A frequência da doença tiroideia na gravidez e as morbidades/sequelas significativas que se lhe associam justificam, certamente, um rastreio mais alargado desta população. Espera-se que novos resultados contribuam para o esclarecimento da importância do tratamento da patologia auto-imune eutiroideia na gravidez, assim como, da necessidade de um rastreio universal de disfunção tiroideia nesta condição.

## BIBLIOGRAFIA

1. Medina JL, Neves C, Magalhães A, Pereira-Monteiro L, Marques L. Doenças da tireóide na grávida. *Acta Med Port* 2002; 15: 211-220.
2. Pereiras C, Horta C. Gravidez e tireóide. *Acta Médica Portuguesa* 2003; 16: 329-331.
3. Becks GP, Burrow GN. Thyroid disease and pregnancy. *Med Clin N Am* 1991; 75: 121.
4. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obst and Gynec* 1997; 40(1): 3-15.
5. Glinoe D, DeNayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 276-287.
6. Hershman J. Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumours. *Thyroid* 1999; 9(7): 653-657.
7. Glinoe D. Thyroid disease during pregnancy. In Braverman L, Utiger R, eds. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text* 8<sup>th</sup> edition.
8. Glinoe D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? *Thyroid* 1999; 9(7): 631-635.
9. Romano R, Janini EA, Pepe M, et al. The effects of iodo profilaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 482.
10. Glinoe D. Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. In *The Thyroid and its Diseases*, Cap 14, versão online, ver 2001.
11. Abalovich M, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8): s1-s47.
12. Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Miranda A, Ribeiro M, Jácome de Castro J, Carrilho F, Reguengo H, Borges F. Iodine intake in portuguese pregnant women. Preliminary results. *European Thyroid Association Abstracts* 2007; P128.
13. Fisher DA. fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obst and Gynec* 1997; 40(1): 6-31.
14. Glinoe D. Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. In *thyroid disease manager* (chap. 14), October 2004.
15. Clinical controversies in screening women for thyroid disorders during pregnancy. *J Midwifery Womens Health*, 2006.
16. LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 2005; 15: 60.
17. Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD, et al. The thyroid and pregnancy: A novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005; 15: 351.
18. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 349-35.
19. Wasserstrum N, Anania CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 353-358.
20. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, et al. Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 2006; 117: 161.
21. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 149.
22. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555.
23. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol* 2003; 59: 282-288.
24. Soldin OP, et al. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid* 2004; 14: 1084-1090.
25. Glinoe D. Thyroid hyperfunction during pregnancy. *Thyroid* 1998; 8: 859-864.



26. Mandel SJ, Cooper DS. The use of antithyroid drugs in pregnancy and lactation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2354-2359.
27. Burrow GN, Golden LH. Maternal thyrotoxicosis. *Endotext.com* 2002, Chapter 1 Section 5: 1-15.
28. Peleg D, Cada S, Peleg A, Ben-Ami M. The relationship between maternal serum thyroid-stimulating immunoglobulin and fetal and neonatal thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 1040-1043.
29. Weetman AP. Graves' disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1236-1248.
30. Mckenzie JM, Zakarija M. fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1992; 2: 155-159.
31. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 387.
32. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999; 9: 727-33.
33. Demers LM, Spencer CA.
34. Lazarus JH, Premawardhana LDKE. Screening for thyroid disease in pregnancy. *Journal of Clinical Pathology* 2005; 58: 449-452.
35. Prummel, MF, Wiersinga, WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 751.
36. Amino N, et al. *Thyroid* 1999; 9: 705-713.
37. Negro, R, Formoso, G, Mangueri, T, et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: Effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587.
38. Pop VJ, de Vries E, van Baar AL, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3561-3566.
39. Adams KM, Nelson JL. *JAMA* 2004; 291: 1127-1131.
40. Ando T, Davies TF. *JCEM* 2003; 88: 2965-2971.
41. Muller AF, et al. *Endocrine Review* 2001; 22(5): 605-630.
42. Hayslip CC, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 203-209.
43. Hall R. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995; 9: 137-155.
44. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003; 348: 2646-2655.
45. Premawardhana LD, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 71-75.
46. Lazarus JH, et al. *Br J Gen Pract* 1997; 47: 305-308.
47. Browne-Martin K, Emerson CH. Postpartum thyroid dysfunction. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 90-101.
48. Ando T, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3315-3320.