

REPERCUSSÕES DE PATOLOGIAS TIREOI- DIANAS NA GESTA- ÇÃO

REPERCUSSIONS OF THYROID PATHOLO-
GIES DURING PREGNANCY

Luiza Viza Fonseca¹

1. Discente de Graduação em Medicina da Unifeso
luizavfonseca@gmail.com

Marcus Jose do A. Vasconcelos²

2. Professor Titular em Medicina da UNIFESO

RESUMO

Introdução: Mesmo que tenha uma baixa prevalência na população rastreada, as patologias tireoidianas apresentam um grau de gravidade durante a gestação que deve ser valorizado. A pré-eclâmpsia, o abortamento e a prematuridade têm no hipo e no hipertireoidismo uma causalidade importante. Em nosso país, a glândula é negligenciada durante o pré-natal, e este trabalho procura resgatar esta importância. Cabe ressaltar que não nos ocupamos das patologias imunológicas, pois estas merecem um trabalho a parte.

Objetivo: Procurar entre ensaios clínicos recentes a possibilidade de novos protocolos e/ou propostas terapêuticas que possam exercer impacto positivo na rotina obstétrica.

Método: Pesquisa nos principais sítios de busca em Medicina, usando como descritores: hipotireoidismo, hipertireoidismo, prematuridade, complicações na gravidez e gestação de alto risco. Aceitos artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, com critério de tempo nos últimos dez anos.

Resultados: A revisão mostrou que poucas novidades foram acrescentadas aos protocolos vigentes, e aceitou como ponto final o consenso americano publicado este ano.

Conclusões: O hipotireoidismo subclínico deve ser valorizado em sua forma terapêutica; o acréscimo de iodo ao sal ainda é a melhor forma preventiva do hipotireoidismo; a levotiroxina e o propiltiuracil são

as melhores opções para o tratamento, respectivamente, do hipo e do hipertireoidismo; o TSH é a melhor forma de acompanhamento destas pacientes.

Descritores: Hipertireoidismo; Hipotireoidismo; Complicações da gestação.

ABSTRACT

Introduction: although it has a low prevalence in the population traced, the thyroid pathologies present a degree of gravity during gestation, which should be valued. Pre-eclampsia, abortion, and prematurity have an important causality in hypo and hyperthyroidism. In our country the gland is neglected during prenatal care, this work seeks to rescue this importance. It should be noted that we do not deal with immunological pathologies, because they deserve a separate job.

Aims: To seek among recent clinical trials the possibility of new protocols and / or therapeutic proposals that may have a positive impact on the obstetric routine.

Method: search in the main search sites in Medicine, using as descriptors hypothyroidism, hyperthyroidism, prematurity, complications in pregnancy, high risk gestation. Accepted articles in English, Portuguese and Spanish, with time criterion in the last 10 years.

Results: the review showed that few new additions were added to the current protocols and accepted as an end point the American consensus published this year.

Conclusion: sub-clinical hypothyroidism should be evaluated in its therapeutic form; the addition of iodine to salt is still a better preventive way of hypothyroidism; levothyroxine and propylthiouracil are the best for the treatment, respectively, of hypo and hyperthyroidism; TSH is the best way to follow up these patients.

Keywords: Hyperthyroidism; Hypothyroidism; Pregnancy complications.

INTRODUÇÃO

No período da gravidez, as mudanças fisiológicas na gestação acabam interferindo no funcionamento da tireoide. Além disso, as patologias tireoidianas maternas podem ter efeitos adversos relevantes no desenvolvimento fetal. Avaliar e tratar mulheres com estas doenças no período da gestação requer observação cuidadosa para garantir resultados favoráveis durante esse momento. ⁽¹⁾

Como dito anteriormente, as alterações fisiológicas afetam os níveis dos hormônios tireoidianos na gravidez. A produção aumentada de estrogênio materno resulta em elevação dos níveis da Globulina Carreadora da Tireoide (TBG) que conseqüentemente leva a um aumento nos níveis de Tiroxina total (T4) em 50%. Com esse aumento, mais T4 será ligada e dessa forma, tem-se menores níveis livres desse hormônio circulando na gestante. ⁽¹⁾

Alterações dos níveis hormonais da tireoide nesse período também se relacionam com o aumento dos níveis circulantes de gonadotrofina coriônica (hCG). Em altas concentrações, a hCG liga-se ao receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH), levando à produção do hormônio tireoidiano. ^(1,2)

Assim, durante a fase da gravidez precoce, a quantidade aumentada de hCG relaciona-se com uma redução recíproca da quantidade de TSH. Diante disso, quando o hCG atinge seu pico em aproximadamente dez semanas, os níveis de TSH tem seu nadir concomitante. ⁽¹⁾

De dez a 20 semanas de gestação, os níveis de hCG diminuem progressivamente, correspondendo a aumentos recíprocos nas concentrações circulantes de TSH. Considerando as alterações nos níveis circulantes de hormônios tireoidianos durante esse período, os níveis específicos de cada estágio de gestação para T4, T4 livre estimado e TSH devem ser usados na interpretação dos níveis dos hormônios tireoidianos durante a gravidez. ^(1,2)

Prematuridade e doenças como hipertensão, diabetes e, com menor frequência, cardiopatias, nefropatias e lúpus, são as principais preocupações dos obstetras quando se referem às gestações de alto risco. As patologias tireoidianas, por sua vez, são muitas vezes esquecidas, nem mesmo sendo rastreadas em um pré-natal cuidadoso. Desse modo, esse trabalho tenta resgatar a importância de tais, e acautelar aos profissionais de saúde sobre como, nos dias atuais, conduzir e lidar com esses transtornos endocrinológicos. ⁽³⁾

Os distúrbios tireoidianos são comuns em mulheres adultas em fase reprodutiva e se devem, principalmente, à deficiência de iodo, que ainda ocorre em extensas áreas do planeta, ou a alterações imunológicas em áreas suficientes deste elemento. Tendo em vista as profundas alterações hormonais e imunológicas que ocorrem neste período, bem como a dependência fetal dos hormônios tireoidianos e do iodo maternos, as repercussões da disfunção da tireoide são ainda maiores durante a gestação. ⁽³⁾

A gravidez está associada com a necessidade aumentada de secreção hormonal pela tireoide desde as primeiras semanas após a concepção. Para que esta maior demanda ocorra, a gestação induz

uma série de alterações fisiológicas que afetam a função deste órgão e, portanto, os testes de avaliação da função glandular. ⁽³⁾

Em mulheres grávidas com função tireoidiana normal e que vivem em áreas suficientes de iodo, o desafio em ajustar a liberação hormonal dessa glândula para um novo estado de equilíbrio até o fim da gestação ocorre, geralmente, sem dificuldades. Entretanto, em mulheres com capacidade funcional da tireoide prejudicada por doença de base ou por insuficiência iódica, esse equilíbrio não acontece. ⁽³⁾

O manejo de disfunções tireoidianas durante a gestação requer considerações especiais, pois, tanto o hipotireoidismo quanto o hipertireoidismo podem levar a complicações maternas e fetais. Outro ponto importante é que com certa frequência, nódulos tireoidianos são detectados em gestantes, o que pode levar à necessidade de diagnóstico diferencial entre benignos e malignos ainda durante a prenhez. ⁽³⁾

Como citado anteriormente, a fase gestacional tem um impacto profundo na glândula tireoide e sua função. Nesse período, essa glândula aumenta em 10% em países onde a reposição de iodo é feita, e de 20% a 40% em áreas de deficiência desse elemento. A produção dos hormônios tireoidianos, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), aumenta em quase 50%. Estas mudanças fisiológicas acontecem em mulheres saudáveis. No entanto, outras alterações tireoidianas podem ocorrer em mulheres grávidas devido a processos patológicos. ⁽²⁾

Por motivos como esses, a função da tireoide é frequentemente avaliada na gravidez. Entretanto, uma avaliação precisa dessa função materna e fetal é difícil durante esse período, e a interpretação dos testes laboratoriais difere da mulher não grávida, já que a gonadotrofina coriônica (hCG) estimula a secreção do hormônio tireoidiano, com consequente diminuição das concentrações de tirotropina materna (TSH), especialmente no início da gravidez. Porém, os limites de anormalidade são controversos. Além disso, se tratando de doença tireoidiana auto-imune, até 18% de todas as mulheres grávidas apresentam o anticorpo da peroxidase (TPOAb) ou o anticorpo de tireoglobulina (TgAb) positivos. Cada vez mais, os dados sugerem que a positividade da TPOAb modula negativamente o impacto do estado da tireoide materna (especialmente hipotireoidismo) na gravidez e no desenvolvimento do feto. ⁽²⁾

Os distúrbios da tireoide na gestação relacionam-se a efeitos obstétricos e fetais. Como complicações no campo obstétrico, temos principalmente abortamento, pré-eclâmpsia, descolamento de placenta, e parto prematuro. Já as complicações fetais incluem prematuridade, baixo peso ao nascer e morte perinatal. Há um aumento na incidência de internações em Unidades Terciárias e síndrome de angústia respiratória. Hipotireoidismo materno no primeiro trimestre pode ser prejudicial para o desenvolvimento do cérebro fetal e levar ao seu retardo e cretinismo, englobando comprometimento mental, de crescimento físico e prejuízo no desenvolvimento, com impacto negativo na maioria dos sistemas e órgãos. ⁽⁴⁾

O conhecimento sobre a fisiopatologia das patologias tireoidianas na gestação vem avançando, e no artigo de Korevaar et al. ⁽⁵⁾ fica demonstrado que a autoimunidade tireoidiana é um importante fator de risco para doença tireoidiana gestacional, além de outros fatores identificados, como idade materna,

índice de massa corporal (IMC) e paridade. Sendo a gonadotrofina coriônica (hCG) um importante determinante da função dessa glândula na gestação, a positividade do anticorpo para tireoperoxidase prejudica a resposta da tireoide à estimulação com hCG, o que pode sugerir que esse é o mecanismo pelo qual a autoimunidade tireoidiana atua como fator de risco.

Para comprovar esta hipótese, os autores realizaram coorte prospectivo onde dosaram a gonadotrofina coriônica humana, a tirotropina (TSH) e a tiroxina livre (FT4) em 5.435 gestantes. Os resultados mostraram que concentrações mais altas de hCG foram associadas a um maior risco de hipertireoidismo subclínico e evidentemente, concentrações menores de hCG foram associadas a um maior risco de hipotiroxinemia. Em contraste, concentrações de hCG não foram associadas com hipotireoidismo subclínico. Análises posteriores mostraram que em mulheres com hipotiroxinemia, altas concentrações de hCG ainda suprimiam o TSH. No entanto, em mulheres com hipotireoidismo subclínico, altas concentrações de hCG não foram associadas com maior T4L. Em continuidade com os resultados, maiores valores de índice de massa corpórea, sexo fetal masculino e paridade materna > 2 foram associados a uma menor resposta da tireoide à estimulação com hCG. ⁽⁵⁾

Podemos resumir na sequência a seguir apresentada por Halcomb ⁽⁶⁾ as causas das doenças tireoidianas e seus principais sinais e sintomas. Causas de hipertireoidismo: doença de Graves (autoimune), adenoma tóxico, bócio multinodular tóxico, tireoidite subaguda silenciosa (pós-parto e linfocítica), excesso de ingestão de iodo, excesso de ingestão de hormônio tireoidiano; Sinais e sintomas: perda de peso, nervosismo, exoftalmia, garganta seca, tremores, edema pré-tibial, sudorese, onicólise (irregular separação da placa ungueal do leito ungueal distal), angina, taquicardia, fibrilação atrial, hipotensão, peristalse exacerbada, diarreia, infertilidade, abortamento (maior no primeiro trimestre). Causas de hipotireoidismo: tireoidite de Hashimoto, amiloidose ou esclerodermia, iodo radioativo após ablação de tireoide, radiação externa, tireoidectomia parcial ou total, defeito na síntese do hormônio tireoidiano, déficit ingestão de iodo e medicações como lítio e glicocorticoides; Sinais e sintomas: ganho de peso, depressão, insônia, fadiga, dificuldade de concentração, língua aumentada, dificuldade auditiva, secura, dificuldade de deglutição, fraqueza muscular, câimbras, mialgia, hiporreflexia, ataxia, pele seca, perda de pelos, pele amarelada, mixedema, bradicardia, hipertensão, aumento do colesterol e triglicérides, derrame pleural, ascite, constipação, infertilidade, irregularidades menstruais, hemorragias.

Os tratamentos para as afecções de tireoide são classicamente definidas por Halcomb ⁽⁷⁾ desde 2002. Os pacientes com hipotireoidismo necessitam da levotiroxina, um hormônio tireoidiano sintético. Sua dosagem é baseada na idade, peso, e estado cardíaco, com posologia variável. Importante que seja ingerida em horário constante para que o nível do hormônio não sofra variações, e sua administração é vitalícia.

O hipertireoidismo, por sua vez, envolve medicamento anti tireoidismo, terapia de ablação ou cirurgia. A cirurgia caiu em desuso devido a possíveis sérias complicações como paralisia do nervo recorrente, hemorragia e hipoparatiroidismo. A terapia por ablação é realizada com iodo radioativo e a

dosagem varia com as dosagens hormonais e o estado clínico do paciente, porém, este tratamento é contraindicado durante a gravidez e amamentação. ⁽⁷⁾

As principais drogas antitireoidianas são o metimazol (Tapazol) e propiltiouracil (PTU), mas infelizmente, as recidivas são frequentes. Essas drogas diminuem as chances de efeitos cardíacos como taquicardia, palpitações, fibrilação atrial, fadiga e fraqueza. ⁽⁷⁾

Uma forma de alteração tireoidiana que pode interferir na gestação é a doença auto-imune (DAT) que mostra predominância na mulher, com maior incidência nos anos após o parto. O microquimerismo fetal tem sido sugerido para desempenhar um papel na patogênese da DAT. Contudo, apenas a presença de células microcímicas fetais no sangue e na glândula tireoide dessas pacientes foi comprovada, mas não o papel ativo real na modificação imunológica. O microquimerismo fetal é prejudicial para a glândula tireoide, iniciando uma reação *Graft versus Host (GvHR)* ou sendo o alvo de uma reação hospedeiro *versus* enxerto (HvGR). ⁽⁸⁾

Lepez et al., ⁽⁸⁾ exploram esta hipótese sobre o papel do microquimerismo fetal na AIT, com enfoque principal na causalidade maior da prematuridade, e concluíram que a hipótese tinha confirmação. Entretanto, não abordaremos estas tireoideopatias nesta revisão, pois entendemos que merecem um trabalho a parte.

Rodriguez & Zeron ⁽⁹⁾ afirmam que a doença autoimune da tireoide (AIT) é uma doença multifatorial com predisposição genética. Compararam o RNA mensageiro (mRNA) entre pessoas saudáveis e pacientes com hipotireoidismo e com seus familiares afetados. Com um estudo transversal, prospectivo e descritivo concluíram que não há diferença clara na expressão do mRNA, e que os genes ideais para uma triagem sistemática para os familiares AIT ainda estão para ser encontrados.

Apenas como ilustração da questão autoimune, relatamos o caso de Ayyagari ⁽¹⁰⁾, que apresenta um caso de hipotireoidismo de longa data associado a desenvolvimento da doença de Graves no pós-parto e com recém-nascido apresentando hipotireoidismo congênito transitório: Uma mulher de 27 anos com hipotireoidismo nos últimos três anos e diabetes mellitus gestacional sem intercorrências. Testes da função tireoidiana do recém-nascido apresentaram hipotireoidismo congênito que foi transitório e foi resolvido aos três meses de idade. O diagnóstico do recém-nascido é hipotireoidismo congênito transitório, provavelmente devido ao bloqueio do receptor do hormônio estimulante da tireoide. A mãe, que apresentou hipotireoidismo nos últimos três anos era estável com eutireoidismo e estava em uso de levotiroxina (100 ug por dia). Sete meses após o parto, ela apresentava atraso na pálpebra e proptose do olho esquerdo. Seus TFTs revelaram tireotoxicose e foram aconselhados a interromper o tratamento com LT4. As imagens das órbitas na ressonância magnética estavam normais e os seus TBAb estavam elevados a 4,65 IU / L (<1,22). Os anticorpos antimicrosossomais e os anticorpos antitireoidianos peroxidases negativos. Com a suspensão do tratamento, a orbitopatia foi resolvida por seis semanas e a mãe permanece eutireoidea sem LT4 em um período de seguimento de oito meses. ⁽¹⁰⁾

A partir dessa questão ilustrada, o estudo demonstra que o monitoramento de perto e doença autoimune da tireoide (DAIT) na gravidez e no pós-parto é necessário devido à troca imune neste período e pode indicar a necessidade de terapia com LT4. Além disso, a suspeita de hipotireoidismo congênito transitório devido ao TRAb (anticorpo antirreceptor de TAH) deve ser alta em neonatos nascidos de mães com DAIT. ⁽¹⁰⁾

Nos últimos 15 anos, o conhecimento da fisiologia tireoidiana gestacional, as definições, a estratificação de risco e consequências clínicas da doença tireoidiana gestacional, expandiram-se rapidamente. Isto é ilustrado, por exemplo, pelo número de artigos no PubMed que quase dobraram nos últimos 15 anos (de 166 acessos em 2001 para 316 em 2016), além de incluir 1700 novos acessos desde a publicação pela Associação Americana de Tireoide (2011) das diretrizes (303-356 acessos por ano). Este fato demonstra uma procura constante de atualização sobre o tema obstétrico e endocrinológico. ⁽¹¹⁾

OBJETIVOS PRIMÁRIOS

Fazer uma revisão sobre possíveis novas formas diagnósticas e terapêuticas nas patologias tireoidianas durante a gestação.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Na possibilidade de encontrarmos modificações mais recentes nesta rotina obstétrica, incorporá-la ao Protocolo da Maternidade do Hospital das Clínicas de Teresópolis.

MÉTODOS

Foi realizada revisão da literatura nos principais sistemas de busca na área médica como MedLine, PubMed, LILACS, Biblioteca Cochrane, e periódicos CAPES, em artigos dos últimos dez anos, em língua inglesa, espanhola ou portuguesa, usando os seguintes descritores: hipotireoidismo; hipertireoidismo; gestação de alto risco; tireoide e gravidez.

O interesse maior da revisão foram artigos que se relacionassem à explicação da estratégia adotada, sua finalidade e os conjuntos de casos apresentados.

RESULTADOS

Há muito tempo que a literatura vem apresentando farto material relacionado com o diagnóstico subclínico do hipotireoidismo. Andrade et al., ⁽¹²⁾ estudaram 75 gestantes, voluntárias, residentes na cidade de Itabuna, Bahia. No protocolo constaram os seguintes critérios de inclusão: gestante sem história prévia de doença tireoidiana e diabetes mellitus, com menos de 40 anos, em qualquer idade gestacional. Nestas pacientes foi feita avaliação laboratorial com dosagem de TSH, T4 livre, anticorpos anti-TPO, perfil lipídico (colesterol total, HDL-colesterol e triglicérides); avaliação ultrassonográfica da ti-

reioide. Os resultados mostraram TSH elevado com T4 livre normal em três gestantes (4,0%). A positividade de anticorpos anti-TPO foi de 8,0%. Foram encontradas 5,4% de alterações ultrassonográficas tireoidianas. Os autores concluíram por uma prevalência de 4,0% de hipotireoidismo subclínico na amostra, e com base neste resultado os autores consideraram de grande importância a inclusão da avaliação tireoidiana na rotina do exame pré-natal.

Este é somente um exemplo nacional que já em 2005 indicava a rotina da avaliação laboratorial da tireoide no pré-natal. ⁽¹²⁾

Uma amostra bem interessante pelas informações contidas nos resultados, foi publicada por Saraladevi et al. ⁽⁴⁾ que partindo da ideia que as patologias da tireoide constituem um dos distúrbios endócrinos mais comuns na gravidez, realizaram estudo clínico prospectivo em grávidas durante o primeiro trimestre. Os resultados mostraram a prevalência de distúrbio tireoidiano de 11,6% (IC 95% - 9,64 a 13,54), e concordaram com outras partes da Ásia. O hipotireoidismo subclínico e hipotireoidismo foi de 6,4% e 2,8%, respectivamente. Já o hipertireoidismo subclínico e aberto foi de 1,8% e 0,6%, respectivamente.

As principais complicações perinatais observadas no hipotireoidismo subclínico foram: 9,3% de pré-eclâmpsia; 1,56% de descolamento prematuro de placenta; 7,81% de parto prematuro; 4,68% de abortamento; 6,25% de crescimento restrito; 4,68% de baixo peso ao nascer; e 1,56% de morte perinatal. Quando os autores analisaram o grupo de hipotireoidismo clínico estas cifras aumentaram para 14,2%, 3,57%, 10,71%, 7,14%, 10,71% e 3,57%, respectivamente. Portanto, o diagnóstico precoce certamente colabora para proteção da gestação. ⁽⁴⁾

Em relação ao hipertireoidismo podemos citar artigo de Parkers et al. ⁽¹³⁾ que afirma que a afecção materna manifesta, não controlada ou mal controlada, está associada a taxas mais altas de pré-eclâmpsia e, menos comumente, insuficiência cardíaca materna. A “tempestade” tireoidiana, um aumento agudo da função da glândula, com risco de vida pela tireotoxicose, embora não comum na gravidez, pode ser precipitada pelo estresse do trabalho de parto, cesariana ou infecção. Como complicações fetais, o hipertireoidismo mostrou causar abortamento espontâneo, parto prematuro, crescimento intrauterino restrito e natimortos. Tais complicações podem ser reduzidas com o controle precoce do hipertireoidismo manifesto, que desse modo, demonstrou ser extremamente necessário.

As complicações que o descontrole da tireoide pode causar à gestação são ratificadas, no artigo de Stagnaro-Stein et al. ⁽¹⁴⁾ que aborda a questão do lúpus eritematoso difuso (LES). As hipóteses do estudo são que mulheres grávidas com LES terão uma alta prevalência de hipotireoidismo não diagnosticado. Além disso, o trabalho demonstra que há uma alta prevalência de trabalho de parto prematuro quando associada ao hipotireoidismo, muito maior que em mulheres com LES e que não possuem alterações tireoidianas. Este foi um estudo retrospectivo do *Hopkins Lupus Cohort*, e 63 grávidas com LES foram testadas em seus anticorpos hormonais e tireoidianos testados em soros congelados. Cerca de 13% das mulheres tomavam hormônio tireoidiano antes de engravidar, 11% foram diagnosticadas com hipotireoidismo durante a gravidez, e 14% desenvolveram trabalho de parto prematuro. A prevalência

de parto prematuro foi de 67% em mulheres lúpicas com doença da tireoide e de 18% em mulheres livres de doença da tireoide ($p = 0,002$). Portanto, esta é mais uma preocupação na gestação em portadoras de doenças do colágeno.

Um importante fator interveniente nas patologias tireoidianas na gestação é o meio ambiente. Um exemplo emblemático para este fato, é artigo de Orvat et al. ⁽¹⁵⁾ que estudaram esta variável na Sérvia em momentos de guerra e objetivaram precisar a tendência de utilização de drogas no tratamento da tireoide durante a gravidez. A radiação de urânio empobrecido e poluição com bifenilos policlorados resultantes de bombardeios nos territórios sérvios, bem como o estresse adicional a longo prazo pode ter afetado a função dessa glândula. Mulheres que deram à luz no Departamento de Ginecologia em 1989, 1999, 2007 e 2011 foram entrevistadas durante um mês sobre doenças da tireoide na gravidez, e também sobre as drogas utilizadas por elas. Os resultados mostraram que nenhuma mulher grávida foi notificada com distúrbio da tireoide em 1989 e 1999, enquanto em 2007 quatro mulheres foram diagnosticadas com uma disfunção nessa glândula. Em 2011, quatorze de 18 mulheres com disfunção tireoidiana estavam em uso de levotiroxina e na maioria dos casos, o hipotireoidismo foi diagnosticado como auto-imune. A conclusão dos autores sugere a necessidade de realizar análises mais detalhadas da correlação entre a frequência da disfunção da glândula tireoide e os efeitos da poluição ambiental na Sérvia.

Outro enfoque bem atual sobre a repercussão do hipotireoidismo sobre o feto está explicitado no trabalho de Hu et al. ⁽¹⁶⁾, que, parte da hipótese que tanto a hipotiroxinemia perinatal como a deficiência de ferro estão associadas ao neurodesenvolvimento fetal. O ferro é um componente importante da peroxidase tireoidiana, uma enzima chave na síntese do hormônio tireoidiano. Os autores criaram dois grupos de cobaias e mostraram que a anemia materna levava ao hipotireoidismo materno e a alterações no desenvolvimento do cérebro fetal dos animais. Mesmo a deficiência leve de ferro pré-gestacional, diminuiu o nível de triiodotironina total no cérebro neonatal em algumas cobaias, levando a redução da expressão de RNAm de alguns hormônios tireoidianos. Além disso, houve retardo nas habilidades sensorio-motoras. O estudo demonstrou então, que a hipotiroxinemia associada à deficiência de ferro perinatal é suficiente para prejudicar o desenvolvimento precoce cerebral, ainda que esse elemento esteja em níveis normais no cérebro neonatal. Concluiu-se dessa forma, que é de importante valia monitorar o nível de hormônio tireoidiano em mulheres com deficiência perinatal de ferro.

DISCUSSÃO

Começamos nosso capítulo de discussão exemplificando, com artigo de Kanková et al. ⁽¹⁷⁾, como o desequilíbrio da função tireoidiana tem importante repercussão durante a gestação. As doenças autoimunes da tireoide (DAIT) pertencem a fatores de risco bem definidos para desfechos adversos na gravidez. Estes autores investigaram se existia alguma ligação entre a toxoplasmose latente e DAIT materna durante a gravidez.

Foi realizado um estudo transversal em 1248 gestantes consecutivas durante as 9-12^a semanas de gestação, onde avaliaram o hormônio tireotrófico (TSH), anticorpos contra tireoperoxidase (TPOAb) e tiroxina livre (FT4) com quimioluminescência, enquanto o Toxoplasma foi detectado pelo teste de fixação do complemento (CFT) e anti-Toxoplasma IgG (ELISA). Os resultados mostraram que 22,5% das mulheres foram positivas para toxoplasmose latente e 14,7% foram positivas para AITD. As mulheres com toxoplasmose latente apresentaram TPOAb altamente elevada ($p = 0,004$), e esta toxoplasmose latente foi também associada a queda nos níveis séricos de TSH ($p = 0,049$). Nesse estudo, foi encontrada também uma correlação entre o T4L e o índice de positividade para anticorpos IgG anti-Toxoplasma ($p = 0,033$), que foi ainda mais acentuado nas mulheres positivas para TPOAb positivas para Toxoplasma, ($p = 0,014$).⁽¹⁷⁾

As principais conclusões foram que a toxoplasmose latente está associada a um leve aumento na produção de hormônio tireoidiano na gravidez, e que alterações associadas ao Toxoplasma observadas nos parâmetros da DAIT são leves e não parecem ser clinicamente relevantes. No entanto, eles poderiam fornecer novas pistas para a patogênese das doenças autoimunes da tireoide.⁽¹⁷⁾

Com a finalidade de mostrar que as formas de conduzir as tireoideopatias durante a gestação ainda é controversa, Koren et al⁽¹⁸⁾ realizaram inquérito entre profissionais de saúde. O estudo envolveu obstetras e endocrinologistas de Israel, e o tema foi como diagnosticar e tratar o hipotireoidismo subclínico (HSC) e nódulos tireoidianos durante a gravidez.

Um questionário eletrônico foi enviado por e-mail para todos os membros da Sociedade Israelita de Endocrinologia e de Obstetrícia e Ginecologia, e incluíram dados demográficos e cenários clínicos com perguntas sobre o rastreio e gestão de mulheres grávidas com HSC, hipotiroxinemia e nódulo tireoidiano palpável. Foram recebidas 90 respostas de endocrinologistas e 42 respostas de obstetras. Entre os endocrinologistas, 39% repetiriam o teste de hormônio estimulante da tireoide (TSH) de 2,9 mU / L com tiroxina livre normal e tratariam com tiroxina se o segundo resultado foi acima de 2,5 mU / l. Entre obstetras, 73% acompanhariam a paciente com HSC no início da gravidez e apenas 22% começariam tiroxina após um primeiro resultado de TSH acima de 2,5 mU / L.⁽¹⁸⁾

No que diz respeito ao rastreio, 57% endocrinologistas e 71% obstetras recomendariam triagem para disfunção tireoidiana para todas as mulheres no início da gravidez. Entre os endocrinologistas, 54% pediriam um ultrassom para um nódulo tireoidiano palpável e fariam uma aspiração por agulha fina apenas para lesões suspeitas. Os autores concluem que esta abordagem necessita de protocolos bem definidos e que possam ser seguidos por todos.⁽¹⁸⁾

Uma questão muito importante que cabe no capítulo dessa discussão é apontada no artigo de Yamamoto & Donovan⁽¹⁹⁾ que responde questões pré-concepcionais para pacientes sabidamente portadoras de doenças tireoidianas. Podemos sistematizar a seguir estas demandas: Mulheres em pré-concepção e nível hormonal (TSH) <1,2 mUI / L geralmente não devem aumentar a levotiroxina, devendo manter a dose de levotiroxina pré-concepcional, mantendo-o em torno deste valor, com ajustes se indicado por monitorização do TSH; evitar ingerir levotiroxina junto com ferro ou suplementos

contendo cálcio, pois interferem com absorção do hormônio tireoidiano (intervalo de quatro horas); as taxas de concepção e de nascimento não são influenciadas por disfunção tireoidiana menor como o hipotireoidismo subclínico, por exemplo; ensaio clínico randomizado da terapia com levotiroxina em mulheres com anticorpos anti-peroxidase não mostrou diferença no aborto espontâneo ou nas taxas de parto prematuro; mulheres com doença ativa de Graves ou adenoma tóxico devem retardar a gravidez até que a função tireoidiana seja reestabelecida. O risco materno-fetal e os benefícios da terapêutica disponível (drogas antitireoidianas, iodo radioativo, tireoidectomia) deve ser discutido se a gravidez for planejada. Mulheres que recebem iodo radioativo devem ser liberadas da radiação seis meses antes de conceber; Propiltiouracil é a droga preferida no tratamento antes da concepção em pacientes com hipertireoidismo. Ainda que existam estudos que o associem com pequeno aumento das más formações congênitas, essa droga é recomendada para mulheres que necessitam de tratamento para o hipertireoidismo e recusam iodo radioativo ou tireoidectomia. A embriopatia secundária à utilização de metimazol no primeiro trimestre está bem estabelecida em vários estudos.

Este capítulo termina com o último consenso americano sobre patologias da tireoide durante a gestação publicado por Korevaar ⁽¹¹⁾ em 2017. Devido às alterações específicas da gestação na fisiologia tireoideana e a interação materno-placentária-fetal o cuidado da tireoide durante a gravidez é complicado.

A edição de julho de 2017 inclui as Diretrizes da *American Thyroid Association* para o Diagnóstico e Tratamento da Doença da Tiróide durante gravidez e pós-parto, um novo documento de orientação que inclui 97 recomendações com base em 621 referências, constituindo-se em um grande aumento desde 2011 (76 baseadas em 321 referências). Essa é uma importante colaboração completa da literatura realizada por especialistas no campo que permitirá aos médicos uma atualização eficiente da literatura atual.⁽¹¹⁾

A incorporação de novas evidências nas antigas diretrizes levaram a várias novas e/ou diferentes recomendações que terão impacto no atendimento clínico. Quando as evidências disponíveis são fortes, as recomendações permitem que os médicos adotem decisões mais específicas para seus pacientes (incorporação estratificação de risco). Ao mesmo tempo, quando as evidências forem de fraco impacto, recomendações de tratamento são feitas com cautela (por exemplo, uma levotiroxina de baixa dosagem inicial para doença tireoidiana leve). ⁽¹¹⁾

Uma das mudanças mais influentes nas diretrizes atuais é a nova recomendação sobre a definição de um intervalo de referência para o TSH. Sempre foi recomendado que cada instituição determinasse seu próprio ponto de corte. O limite de TSH de 2,5 ou 3,0 mUI / L foi recomendado para o primeiro e segundo/terceiro trimestres, respectivamente. Apesar muitos centros começarem a usar esses pontos de corte fixos, estudos relataram que seu uso levou a uma proporção muito alta de hipertirotropinemia (7,4 a 27,8%), e na maioria dos casos, os limites superiores de TSH baseados na população estavam bem acima de 2,5 e 3,0 mUI / L. ⁽¹¹⁾

Além de uma base populacional ou corte fixo para TSH, a disponibilidade de estudos recentes sobre intervalos de referência facilitam uma nova abordagem, que é adotar intervalos de referência de TSH específicos para a gravidez, que foram obtidos usando um ensaio similar de TSH e de uma população similar. Se a adoção de uma referência específica do ensaio intervalo não for possível, recomenda-se a utilização de um limite superior do TSH de 4,0 mUI / L. ⁽¹¹⁾

Isso está de acordo com limites de TSH de grandes estudos populacionais em iodo insuficiência em certas áreas do mundo. Além disso, também é consistente com os resultados de um recente estudo americano, demonstrando que a levotiroxina pode reduzir o risco de aborto em mulheres com TSH entre 4,1 e 10 mUI / L, enquanto a levotiroxina pode aumentar o risco de resultados adversos se o TSH é de 2,5 a 4,0 mUI / L. ⁽¹¹⁾

Outro novo aspecto das diretrizes atuais é a recomendação que a terapia com levotiroxina pode ser considerada para mulheres com concentrações de TSH > 2,5 mIU / L se a tiróide anticorpos peroxidase (TPOAb) forem positivos. Esta recomendação baseia-se em recentes estudos que identificaram maior risco de gravidez adversa em mulheres positivas para TPOAb com concentração de TSH alta. Tal consideração de tratamento é marcada como uma recomendação fraca, uma vez que os estudos ainda são escassos e precisam ser replicados. ⁽¹¹⁾

No entanto, também há boas evidências circunstanciais que apoiam esta recomendação, já que as mulheres positivas para TPOAb apresentaram resposta anormal a estimulação da gonadotropina coriônica humana (hCG), e dois ensaios clínicos randomizados demonstraram que tratamento com levotiroxina em mulheres positivas para TPOAb é benéfico. ⁽¹¹⁾

Existem também estudos importantes demonstrando que há uma associação entre metimazol (MMI) ou propiltiouracil (PTU) e efeitos teratogênicos adversos. As recomendações para o hipertireoidismo de Graves, em 2011, era o PTU durante primeiro trimestre. No entanto, novos estudos já identificaram associação do uso de PTU com maior risco de anomalias fetais. Como sua associação é com malformações pouco graves, ainda é a abordagem preferida, sendo que sua utilização foi agora alargada às primeiras 16 semanas. ⁽¹¹⁾

Ainda sobre o hipertireoidismo, no artigo de Bartholo et al. ⁽²⁰⁾ fica demonstrado que o PTU deve ser utilizado no primeiro trimestre de gestação devido aos efeitos do MMI em nível embrionário. Entretanto, o PTU deverá ser substituído pelo MMI após esse período devido sua hepatotoxicidade materna e fetal.

A partir da avaliação bibliográfica apresentada nas novas diretrizes, torna-se claro que ainda há insuficiente evidência para recomendar o rastreamento universal. A falta de evidências adequadas sobre como identificar mulheres em risco de forma otimizada (ou seja, usando pontos de corte fixos ou de população ou usando um perfil de risco) e a escassez de dados sobre os benefícios e/ou danos do tratamento com levotiroxina são os dois mais importantes elementos em falta. Para essas duas lacunas de conhecimento, evidências recém-disponíveis agora sugerem que algumas das recomendações, padrões de prática e desenhos de estudo que precedem essas novas diretrizes podem ter sido prematuros

e muito progressivos. Em retrospecto, parece provável que muitos médicos que seguiram rigorosamente os critérios diagnósticos, estabelecidos pelas diretrizes anteriores, diagnosticaram precocemente e excessivamente o hipotireoidismo subclínico, levando a um tratamento precoce e exagerado. Da mesma forma, ensaios clínicos randomizados foram montados no passado sem o conhecimento adequado do tamanho do efeito esperado no desfecho de interesse ou dosagem do tratamento. Segundo o autor, infelizmente, a prevalência combinada de hipotireoidismo subclínico e hipotiroxemia excede a prevalência de hipotireoidismo manifesto por um fator > 20. Essa relação, combinada com as atuais lacunas de conhecimento no campo, torna o rastreamento universal propenso a causar danos em vez de beneficiar a população como um todo. O autor acredita que a discussão deva se concentrar na criação de um teste de triagem clínica binária para o hipotireoidismo evidente, até que evidências adequadas apoiem ou refutem a implementação da triagem para a disfunção tireoidiana. Cabe aos médicos e pesquisadores da área preencher lacunas de dados relevantes com estudos sólidos, fornecendo assim as ferramentas necessárias para refinar as recomendações no futuro.⁽¹⁾

Esta nova diretriz, publicada este ano por Alexander et al.⁽²⁾ aborda várias questões e respostas que resumiremos nos parágrafos a seguir.

Os testes de função tireoidiana mudam durante a gravidez de modo que a gestação normal está associada a um aumento de excreção de iodo, um aumento nas proteínas de ligação à tiroxina e aumento na produção de hormônios tireoidianos. Assim, o uso de referências específicas por trimestre e baseadas na população estudada, continua sendo a melhor maneira de lidar com esse problema.⁽²⁾

Segundo estudos com grávidas nos Estados Unidos e na Europa, os valores de referência para concentrações séricas de TSH em cada trimestre de gravidez incluem um limite superior de TSH de 2,5 mU / L no primeiro trimestre e 3,0 mU / L no segundo e terceiro trimestres. Quando possível, devemos criar valores de referência de cada trimestre baseados na população local. A determinação do intervalo de referência deve incluir apenas mulheres grávidas sem doença tireoidiana conhecida, ingestão ótima de iodo e status negativo de TPOAb.⁽²⁾

Sobre o método ideal para avaliar concentração sérica de T4 durante a gravidez, a diretriz diz que a precisão da medição de FT4 no soro pelo método indireto de radioimunoensaio analógico é influenciada pela gravidez e também varia significativamente de acordo com o fabricante. Se medido em mulheres grávidas, os intervalos de referência específicos do método do ensaio e do trimestre específico da gravidez devem ser aplicados.⁽²⁾

O impacto da deficiência grave de iodo na mãe, feto e criança ocorre de modo que a deficiência de iodo na dieta materna resulta em síntese de hormônios tireoidianos materna e fetal prejudicada. Valores baixos do hormônio tireoidiano estimulam o aumento da produção de TSH hipofisário, e o aumento do TSH leva ao crescimento da tireoide, resultando em bócio materno e fetal. Em áreas de deficiência severa de iodo, os nódulos da tireoide podem estar presentes em até 30% das mulheres grávidas. Deficiência severa de iodo em mulheres grávidas tem sido associada a taxas crescentes de perda de gestação, natimortos e aumento de idade perinatal e infantilmortalidade. Os níveis normais do

hormônio tireoidiano são essenciais para a migração, mielinização e outras mudanças estruturais do cérebro fetal. Tal fato também está demonstrado no trabalho de Hu et al ⁽¹⁶⁾. A iodização universal do sal é a maneira mais econômica de melhorar esta deficiência.⁽²⁾

A disfunção tireoidiana é associada à infertilidade em mulheres de modo que, apesar dos dados imperfeitos, a maioria das evidências parece apoiar uma associação entre disfunção tireoidiana e aumento do risco de infertilidade. O tratamento da disfunção é geralmente seguro e pode exercer um efeito positivo na fertilidade. Assim, é prudente tratar os distúrbios da tireoide em mulheres inférteis, com o objetivo de normalizar a função da glândula.⁽²⁾

Sobre o hipotireoidismo subclínico e sua associação à infertilidade em mulheres, diferentes definições de hipotireoidismo subclínico têm sido usadas em diferentes estudos. Examinando esta questão, os resultados foram inconsistentes. No entanto, o tratamento com levotiroxina mostrou resultados positivos.⁽²⁾

Não existem evidências que comprovam a ideia de que o tratamento do hipotireoidismo leva a maiores taxas de abortamento.⁽²⁾

As recomendações para o tratamento de hipotireoidismo clínico na gestação são definitivas.⁽²⁾

As mulheres com hipotireoidismo ou risco de hipotireoidismo devem ser monitoradas durante a gravidez através do TSH mensal.⁽²⁾

A levotiroxina deve ser ajustada no pós-parto da seguinte maneira: nas mulheres que começaram a utilizar a medicação durante a gravidez para autoimunidade tireoidiana na ausência elevação do TSH, a levotiroxina pode ser interrompida no parto, com avaliação do TSH sérico em seis semanas depois.⁽²⁾

CONCLUSÕES

A melhor forma de prevenir o hipotireoidismo é a adição de iodo ao sal ingerido.

O rastreamento universal da função tireoidiana deve ser incentivado utilizando-se o hormônio estimulante da tireoide.

A levotiroxina é a droga de escolha para o hipotireoidismo clínico e subclínico na gestação. Deve ser ajustada de acordo com a dosagem de TSH.

Para o hipertireoidismo devemos usar preferencialmente o propiltiuracil nos primeiros três meses e após esse período, deve ser substituído pelo metimazol.

As complicações mais prevalentes decorrentes da doença tireoidiana na gestação são a pré-eclâmpsia, o abortamento, o parto prematuro e o crescimento restrito. No hipotireoidismo, em especial, são mais comuns o desenvolvimento intelectual debilitado e o abortamento espontâneo, já no hipertireoidismo, são mais frequentes o CIUR e RN natimortos.

REFERÊNCIAS

1. Rivkees AS, Mandel SJ. Thyroid Disease in Pregnancy. Hormone Reserch. In Paediatrics.

2011;76(suppl 1):91–96.

2. Alexander CD, Pearce EM, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *THYROID*. 2017;27(3):315-389.

3. Maciel LMZ, Magalhães PKR. Tireoide e gravidez. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2008;52(7):1084-1095.

4. Saraladevi R, Nirmala Kumari T, Shreen B, Usha Rani V. Prevalence of thyroid disorder in pregnancy and pregnancy outcome. *IAIM*.2016;3(3):1-11.

5. Korevaar TIM, Rijke YB, Chaker L, Medici M, Jaddoe VWV, Steegers EAP et al. Stimulation of Thyroid Function by Human Chorionic Gonadotropin During Pregnancy: A Risk Factor for Thyroid Disease and a Mechanism for Known Risk Factors. *THYROID*.2017;27(3):440-450.

6. Holcomb SS. Detecting thyroid disease, part 1: Thyroid dysfunction can mimic signs and symptoms of aging. Find out how to recognize problems early. *Nursing*. 2003;33(8):32cc1-4.

7. Holcomb SS. Detecting thyroid disease, part 2: Learn about treatment and how to help your patient manage symptoms. *Nursing*. 2003;33(9):32cc1-4.

8. Lepez T, Vandewoestyne M, Deforce D. Fetal microchimeric cells in autoimmune thyroid diseases harmful, beneficial or innocent for the thyroid gland?. *Chimerism*. 2013;4(3):111–118.

9. Rodriguez GC, Zeron HM. Familial autoimmune thyroid disease and *PTPN-22*. *Med Glas(Zenica)*.2015;12(2):151-156.

10. Ayyagari M. A rare presentation of autoimmune thyroid disease in mother and neonate postpartum. *Thyroid Res Pract*.2017;14(2):86-88.

11. Korevaar TIM. Evidence-Based Tightrope Walking: The 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *TYROID*.2017;27(3): 309-311.

12. Andrade LJO, Cruz T, Daltro C, França CS, Nascimento AOS. Detecção do Hipotireoidismo Subclínico em Gestantes Com Diferentes Idades Gestacionais. *Arq BrasEndocrinol Metab*.2005;49(6):923-929.

13. Parkers IL, Schenker JG, Shufaro Y. Thyroid disorders during pregnancy *Gynecol Endocrinol*.2012;28(12):993–998.

14. Stagnaro-Green A, Akhter E, Yim C, Davies TF, Magder LS, Petris M. Thyroid disease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery. *Lupus*.2011;20:690–699.

15. Horvat O, Tomic Z, Mijatovic Y, Sabo A. Drug utilization in treatment of thyroid disorder during pregnancy in Serbia. *Med Pregl*. 2016;69(1-2):11-15.

16. Hu X, Wang R, Shan Z, Dong Y, Zheng H, Jesse FF et al. Perinatal Iron Deficiency-Induced Hypothyroxinemia Impairs Early Brain Development Regardless of Normal Iron Levels in the Neonatal Brain. *THYROID*.2016; 26(7):891-900

17. Kanikova S, Zkova LP, Flegr J, Calda P, Springer D, Potlukova E. Effects of Latent Toxoplasmosis on Autoimmune Thyroid Diseases in Pregnancy. *PLOS NE*.2014;9(10):1-7

18. Koren R, Wiener Y, Or K, Benbassat CA, Koren S. Thyroid Disease in Pregnancy: A Clinical Survey among Endocrinologists, Gynecologists, and Obstetricians in Israel. *IMAJ*.2018;20:167–171.

19. Yamamoto J, Donovan LE. Managing thyroid disease in women planning pregnancy. *CMAJ*.2017;189(28):E940

20. Bartholo B, Monteiro D, Trajano A. Hipertireoidismo na gestação, *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto*. 2014;13(3):73-8