

*“On the mountains of truth you can never climb in vain:
either you will reach a point higher up today,
or you will be training your powers
so that you will be able to climb higher tomorrow.”*

Friedrich Nietzsche

Dedicatória

Esta dissertação é dedicada às pessoas que me apoiaram em mais uma etapa do meu percurso e que comigo cruzaram mais uma meta.

Em especial, à minha mãe e três irmãos, aos meus avós e ao meu namorado, pelo seu apoio incondicional.

Índice

Resumo.....	4
Palavras-chave:.....	5
Abstract	6
Keywords:.....	7
Lista de Tabelas	8
Lista de Figuras.....	9
Lista de Abreviaturas.....	10
I – Introdução	12
II – Materiais e Métodos	14
III – Resultados	15
A – Alterações fisiológicas da função tiroideia durante a gravidez.....	15
A.1 – As proteínas transportadoras das hormonas tiroideias.....	15
A.2 – Aumento do volume plasmático	18
A.3 – As hormonas tiroideias	18
A.4 – O papel da hCG	22
A.5 – Concentração plasmática da Tiroglobulina (TG)	25
A.6 – O metabolismo do iodo durante a gravidez	26
A.7 – Alterações imunológicas.....	29
B – Distúrbios da glândula tiroideia durante a gravidez	31
B.1 – Hipotiroidismo	31
B.2 – Hipertiroidismo	37
B.3 – Doença nodular tiroideia.....	37
C – Hipertiroidismo e Gravidez	40
C.1 – Definição e prevalência	40
C.2 – Etiologia.....	43
C.3 – Diagnóstico laboratorial.....	57
C.4 – Impacto Materno e Fetal	60
C.5 – Tratamento.....	69
C.6 – Período pós-parto e lactação	80
IV – Conclusão	83
V - Agradecimentos	84
VI –Referências Bibliográficas	85

Resumo

A gravidez é uma condição fisiológica, durante a qual ocorrem profundas alterações na função tiróideia, tendo as hormonas tiróideas repercussões importantes no desenvolvimento da gravidez e no feto. A doença tiróideia na gravidez é uma entidade comum e acarreta consequências sérias, de tal forma que, durante as últimas três décadas, grandes avanços foram alcançados relativamente à fisio-imuno-patologia, diagnóstico e tratamento destas doenças.

Recentemente, a *American Thyroid Association* (2011) e *The Endocrine Society* (2012) publicaram novas *guidelines* que incluem o diagnóstico e tratamento do hipotiroidismo, hipertiroidismo e doença nodular durante a gravidez. Estes temas foram alvo de revisão nesta dissertação, em especial o hipertiroidismo.

O hipertiroidismo afecta 0,17-1,7% das gestantes e 85-90% dos casos estão relacionados com a Doença de Graves. A tirotoxicose transitória gestacional, a doença trofoblástica gestacional e a tiroxicose gestacional recorrente encontram-se entre as restantes etiologias possíveis, mas são muito menos comuns. Quando mal controlado, o hipertiroidismo na gravidez está associado a maus *outcomes* materno-fetais – como pré-eclampsia, insuficiência cardíaca, aborto, prematuridade, baixo peso ao nascimento e disfunção tiroideia fetal e neonatal. Só o hipertiroidismo clínico necessita de tratamento, com propiltiouracilo durante o primeiro trimestre e metimazol durante os restantes, devendo a T4 livre ser mantida no limite superior da normalidade. Durante a amamentação a utilização destes fármacos é permitida, contrariamente ao I^{131} que é contraindicado durante toda a gravidez e na amamentação. Em caso de não haver uma boa resposta ao tratamento farmacológico, pode ser feita tiroidectomia subtotal, durante o segundo trimestre.

Palavras-chave:

Gravidez; Tiróide; Hipertiroidismo; Doença de Graves; Tirotoxicose; Hiperemese Gravídica; Antitiroideos de síntese.

Abstract

Pregnancy is a physiological state, during which profound changes of the thyroid economy take place, influencing the course of pregnancy and fetal development to a great degree. Thyroid dysfunction during pregnancy is a common entity and serious consequences may arise, so much so that in the last three decades a great deal of effort went into understanding the physio-immuno-pathology, diagnosis and potential treatment of this group of disorders.

Recently, the American Thyroid Association (2011) and The Endocrine Society (2012) released new guidelines regarding the diagnosis and treatment of hypothyroidism, hyperthyroidism and thyroid nodules during pregnancy. These matters were the subject of revision in this work, particularly hyperthyroidism.

Hyperthyroidism affects 0,17-1,7% of pregnant women and 85-90% of cases are due to Graves' disease. Gestational transient thyrotoxicosis, trophoblastic gestational disease and recurrent gestational thyrotoxicosis are among the other possible causes, but are far less common. When poorly managed, hyperthyroidism is associated with unfavourable maternal and fetal outcomes – such as pre-eclampsia, heart failure, miscarriage, premature labour, low birth weight and fetal and neonatal thyroid dysfunction. Treatment is required only for clinical hyperthyroidism, during the first trimester propylthiouracil is recommended, followed by methimazol during the second and third, in order to maintain the maternal thyroid hormone levels for free T4 at or just above the upper limit of the nonpregnant reference range. The use of antithyroid drugs is allowed when breastfeeding, unlike I¹³¹ which is contraindicated throughout the pregnancy and when breastfeeding. Subtotal thyroidectomy can be performed in the absence of response to antithyroid drugs during the second trimester.

Keywords:

Pregnancy; Thyroid; Hyperthyroidism; Graves' disease; thyrotoxicosis; Hyperemesis gravidarium; Antithyroid drugs.

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Distribuição sérica das hormonas tiroideias.....	17
Tabela 2 – Recomendações acerca do aporte de iodo na gravidez e amamentação.....	30
Tabela 3 – Características imunológicas e hormonais da gravidez.....	31
Tabela 4 – Indicações para a doseamento de TSH em mulheres com maior risco para desenvolver hipotiroidismo, em consulta pré-concepcional ou durante a gravidez...33	
Tabela 5 – Etiologia e diagnóstico do hipotiroidismo na gravidez.....	34
Tabela 6 – Tratamento do hipotiroidismo na mulher gestante.....	36
Tabela 7 – Intervalos observados da concentração de TSH durante a gravidez.....	42
Tabela 8 – Prevalência de hipertiroidismo clínico na gravidez.....	43
Tabela 9 – Causas de hipertiroidismo durante a gravidez.....	45
Tabela 10 – Características clínicas que sugerem a possibilidade de hipertiroidismo devido à doença de Graves na paciente grávida.....	47
Tabela 11 – Diagnóstico diferencial entre a DG e a TTG.....	48
Tabela 12 – Etiologias possíveis para a TTG.....	51
Tabela 13 – <i>Guidelines</i> para o doseamento de TRAbs em grávidas com DG.....	60
Tabela 14 – Complicações maternas, obstétricas e neonatais do hipertiroidismo de Graves na gravidez.....	61
Tabela 15 – Medidas descritivas de parâmetros relacionados com as repercussões materno-fetais do hipertiroidismo em gestantes.....	63
Tabela 16 – Efeitos secundários das tioamidas.....	74
Tabela 17 – Recomendações acerca do tratamento de DG na gravidez.....	76
Tabela 18 – Monitorização durante o uso de tioamidas.....	77

Lista de Figuras

Figura 1 – Concentrações de TSH e hCG plasmática em função do tempo de gestação.....	25
Figura 2 – Esquema representativo do equilíbrio dinâmico do iodo.....	28
Figura 3 – Fluxograma do diagnóstico, tratamento e <i>follow-up</i> dos nódulos tiroideus durante a gestação.....	39
Figura 4 – Relação entre o pico de sintomas de náuseas e vômitos e os valores de hCG.....	50
Figura 5 – Relação dos sintomas com os marcadores hormonais nas mulheres com HG.....	53
Figura 6 e 7 – Mutação do recetor da TSH e gráfico demonstrando o ganho de função, na TGR.....	56
Figura 8 – Fluxograma acerca do diagnóstico de hipertiroidismo na gravidez.....	60
Figura 9 – Fluxograma relativo ao <i>follow-up</i> materno-fetal no período pós-parto.....	82

Lista de Abreviaturas

AMPc – Adenosina Monofosfato cíclica

ATA – American Thyroid Association (Associação Americana da Tiróide)

ATS – Antitiroideos de síntese

CA – Carcinoma

Células NK – Células “Natural-Killer”

Células Th1 – Células T helper tipo 1

Células Th2 – Células T helper tipo 2

CMH – Complexo Major de Histocompatibilidade

D_I – Desiodinase tipo I

D_{II} – Desiodinase tipo II

D_{III} – Desiodinase tipo III

DG – Doença de Graves

ECO – Ecografia

FDA – *Food and Drug Administration*

GHC – Gestantes com hipertiroidismo compensado

GHD – Gestantes com hipertiroidismo descompensado

hCG – Human chorionic gonadotropin (gonadotrofina coriônica humana)

HG – Hiperemese gravídica

HT – Hormonas tiroideias

LH – Hormona luteinizante

MMI – Metimazole

NT – Nódulos tiroideus

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAAF – Punção Aspirativa com Agulha Fina

PN – Peso ao nascimento

PTU – Propiltiouracilo

T – Trimestre

T₃ – Triiodotironina

T₄ – Tiroxina

T_{3l} – Triiodotironina livre

T_{4l} – Tiroxina livre

T_{3t} – triiodotironina total

T_{4t} – tiroxina total

T_{3r} – triiodotironina reversa

TBG – thyroxin-binding globulin (globulina fixadora da tiroxina)

TBPA – pré-albumina fixadora da tiroxina

TG – Tiroglobulina

TGR – Tirotoxicose Gestacional Recorrente

TPO – Thyroid peroxidase (peroxidase tiroideia)

TSH – Thyroid stimulation hormone (hormona estimuladora da tiróide)

TSHR – Recetor da hormona estimuladora da tiróide

TTG – Tirotoxicose Transitória Gestacional

TTR – Transterritina

TRAbs – Anticorpos anti-TSHR

TRH – Thyrotropin releasing hormone (Hormona libertadora da tirotropina)

VT – volume tiroideu

I – Introdução

Os estudos dos distúrbios associados à gravidez sofreram um crescimento importante nas passadas três décadas. A expansão foi de tal forma marcada, que neste curto período de tempo a comunidade científica passou não só a compreender os aspectos fisiológicos relacionados com a tiróide, que ocorrem durante a gravidez, como também foi possível desenvolver *guidelines* que visam a deteção de tais distúrbios e, mais importante, o controlo e terapêutica a que estas mulheres devem ser sujeitas.

A existência de graus variáveis de deficiência de iodo em alguns países dos quais Portugal faz parte, bem como a tomada de conhecimento da sua relação com o desenvolvimento mental do feto, fizeram com que o hipotiroidismo ligado à gravidez fosse um tema intensivamente investigado. No entanto, no espectro de distúrbios tiroideus, inclui-se também o *Hipertiroidismo durante a gravidez*. Apesar de ser uma patologia pouco comum, com uma prevalência entre 0,17% e 1,7%, sabe-se hoje que é decisiva no curso da gravidez – por estar associada a pré-eclâmpsia, insuficiência cardíaca, aborto, prematuridade e baixo peso ao nascimento – e no desenvolvimento tiroideu do feto – por passagem transplacentar de TRAbs e antitiroideus de síntese. Falar sobre hipertiroidismo torna-se relevante, não só devido à forma como afecta e é afectado pela gravidez, mas também porque apesar de poder causar potenciais efeitos adversos na mãe e feto quando não tratado, quando o é de forma atempada e correta e quando existe uma monitorização apropriada, o prognóstico é excelente.

Assim, com este trabalho, pretendo primeiramente explorar as alterações fisiológicas da função tiroideia durante a gravidez e enquadrar o hipertiroidismo no espectro dos distúrbios tiroideus que podem ocorrer durante a gestação. Numa segunda parte do trabalho, irei debruçar-me mais minuciosamente sobre o hipertiroidismo na gravidez, nas suas causas e manifestações clínicas, nos efeitos materno-fetais, no desafio diagnóstico e terapêutico e

follow-up no período pós-parto. Será também importante tentar verificar em que medida é que o novo consenso e as novas guidelines de 2011, publicadas pela *American Thyroid Association*, e em 2012, pela *Endocrine Society*, vieram alterar o panorama do manuseamento da disfunção tiroideia na paciente grávida.

II – Materiais e Métodos

Esta dissertação trata-se de uma revisão da literatura acerca do tema *Hipertiroidismo na Gravidez*. Foi feita uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed (US National Library of Medicine, National Institutes of Health) através do site www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed, usando as palavras, ou associação de palavras, seguintes: “hyperthyroidism”, “pregnancy”, “Thyroid dysfunction”, “Therapy of Hyperthyroidism in Pregnancy and Breastfeeding”, “Graves’ Disease in pregnancy”, “Etiology and Diagnosis of Hyperthyroidism in pregnancy”, “Hyperemesis Gravidarium” e “Thyroid regulation in pregnancy”. Foram também consultados os sites do Grupo de Estudo da Tiróide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM), *American Thyroid Association* (ATA), *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), *The Endocrine Society* e *Thyroid Disease Manager* (TDM). Os artigos foram extraídos das bases de dados respetivas, através da plataforma webvpn.uc.pt, posta ao dispor dos estudantes da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra (FMUC).

Foram colocadas restrições na data da pesquisa para os temas de diagnóstico, seguimento e tratamento das doenças tiroideias na gravidez – os artigos seleccionados foram publicados entre 2004 e 2013. Para os temas da fisiologia tiroideia, etiologia e epidemiologia das patologias abordadas não houve restrições quanto à data de publicação dos artigos, dada a natureza dos temas. Contudo, ao citar artigos anteriores a 2004, houve o cuidado de seleccionar aqueles que continuam a ter valor de impacto. Foram privilegiados os artigos escritos em idioma inglês, português e espanhol.

III – Resultados

A – Alterações fisiológicas da função tiroideia durante a gravidez

A gravidez é um estado fisiológico, prolongado no tempo, durante o qual ocorrem inúmeras alterações hormonais, com modificação das exigências metabólicas e consequentemente alterações complexas da função tiroideia.

A economia tiroideia altera-se profundamente, de tal forma que determinadas mudanças fisiológicas, em diferentes períodos, podem produzir efeitos que se mantêm até ao término da gestação ou ser transitórios, e que podem atuar independentemente, sinergicamente ou antagonicamente, mediante as necessidades da mãe e do feto. É importante saber quais são estas alterações para evitar exames complementares e tratamentos desnecessários, potencialmente prejudiciais para a mãe e o feto.

Neste capítulo tentarei abordar de forma sintética as alterações dos vários parâmetros tiroideus no decorrer da gestação.

A.1 – As proteínas transportadoras das hormonas tiroideias

A maioria das hormonas tiroideias (HT) que circulam na corrente sanguínea estão ligadas de forma não-covalente a proteínas transportadoras, sendo que apenas uma pequena parte circula de forma livre. As proteínas envolvidas neste transporte são três: a globulina fixadora de tiroxina (TBG), a albumina e a transterritina (TTR), antes denominada pré-albumina fixadora de tiroxina (TBPA). Consoante a afinidade e as concentrações das proteínas transportadoras, ocorre uma distribuição das HT de tal forma que, em condições normais, existe um equilíbrio entre a fração de hormonas ligadas e a fração livre (tabela 1) (1).

Tipo	Percentagem
HT ligada a TBG	70-75 %
HT ligada a albumina	15-20%
HT ligada a TTR	10-15%
T₄ livre (T₄l)	0,04%
T₃ livre (T₃l)	0,5%

Tabela 1. Distribuição sérica das hormonas tiroideias.

Numa situação normal, as mulheres não grávidas apresentam valores plasmáticos de T₄ de 100 nmol/L e concentrações de TBG de 260 nmol/L, sendo que, em equilíbrio, 70-75% da T₄ circulante está ligada à TBG e 35-40% da TBG está saturada com T₄. A TBG apresenta, portanto, uma alta afinidade para a T₄ (2). Durante a gravidez, o pool extracelular de TBG expande-se de 2,700 nmol/L até cerca de 7,400 nmol/L. Para o equilíbrio plasmático das hormonas tiroideias se manter, o pool extra-tiroideu total de tiroxina tem aumentar paralelamente à elevação de TBG, o que se atinge à custa de maior produção de hormonas pela glândula tiroideia durante a primeira metade da gestação. Deste facto podem ser retiradas a duas ilações. Por um lado, o aumento da T₄ e T₃ está intimamente relacionado com o aumento da TBG e, por outro lado, a TBG é a proteína transportadora major durante a gravidez. A corroborar esta afirmação, acontece ainda que as concentrações plasmáticas da albumina e da TTR se mantêm constantes durante a gestação, chegando mesmo a diminuir no final desta, muito devido à hemodiluição resultante do aumento do pool vascular (3).

A elevação da concentração de TBG deve-se em parte ao aumento da sua biossíntese, provocado pelos estrogénios que exercem um efeito estimulador, e ainda à redução da *clearance* da TBG. Estudos *in vitro* em que se expunham hepatócitos de macacos *Rhesus* a estrogénio e estudos *in vivo* em macacos *Rhesus* cronicamente estimulados com estrogénio, indicavam inicialmente que a elevação plasmática de TBG se deveria apenas à sua

hiperprodução (4). Dez anos mais tarde, Ain KB et al. denotaram que outras proteínas transportadoras estimuladas pelo estrogénio não aumentavam a sua concentração da mesma forma que a TBG, colocando a hipótese de outros mecanismos poderem também contribuir para a sua elevação (5). Através de dois estudos, Ain KB et al. provaram que, em paralelo com o aumento da produção, existe também um processo de sialização da TBG com redução da sua *clearance*. Foi analisado plasma proveniente de mulheres grávidas e de indivíduos expostos a estrogénios, que revelou uma TBG com conteúdo de ácido siálico aumentado, o que por sua vez faz com que esta proteína seja menos captada por recetores sialoglicoproteicos específicos no hepatócito, e tenha, portanto, uma maior semi-vida (5). Além disso, o facto de a T₄ estar proporcionalmente mais ligada à molécula de TBG, tem um efeito estabilizador desta proteína a nível plasmático e contribui, assim, para a *clearance* diminuída.

Os valores de TBG atingem um máximo de 30-40 mg/L, entre a 16^a-20^a semanas de gestação e mantêm-se inalterados até ao final, retornando para valores pré-concepcionais (cerca de 10-22 mg/L) após o parto (6). Contudo, a elevação do teor plasmático da TBG durante a primeira metade não ocorre de forma linear, segue antes uma curva que depende da concentração plasmática inicial, que é sujeita a variabilidade individual, e do atingimento de concentrações de estradiol na ordem de 500-1000 ng/L (que ocorre entre a 6^a-12^a semanas de gestação), somente a partir dos quais se sentem os efeitos do estrogénio sob a produção de TBG (2).

A.2 – Aumento do volume plasmático

A gravidez pressupõe alterações hemodinâmicas major, entre as quais o aumento do *output* cardíaco, o aumento da retenção de água e sódio e a diminuição da resistência vascular sistémica e da pressão arterial. A mulher acumula cerca de 900 a 1000 mEq de sódio e 6 a 8 litros de água, fatores estes que levam a que haja expansão do volume plasmático distribuído pelo feto, fluido amniótico e espaços intra e extracelulares (7). O volume plasmático aumenta 10 a 15% entre a 16^a-22^a semanas de gestação, atinge o pico máximo durante o segundo trimestre e depois da 30^a-34^a semanas de gestação permanece praticamente constante, até ao parto (8). Este aumento do volume plasmático, juntamente com o aumento da concentração plasmática da TBG discutido no anterior ponto, resultam num aumento correspondente do pool de T₄ total (2). Este pool cresce pois, por um lado, em estadios precoces da gravidez a degradação de T₄ encontra-se diminuída e, por outro lado, existe um aumento da taxa de produção de T₄, na ordem dos 50%, durante toda a gravidez (2). Estes dois fatores permitem que a concentração de T₄ livre se mantenha constante enquanto T₄ adicional se vai acumulando.

A.3 – As hormonas tiroideias

Quando se fala em função tiroideia durante a gravidez, a concentração das HT e a forma como esta concentração evolui nos diferentes estadios da gestação toma um papel central. Como já foi sendo abordado ao longo dos pontos anteriores, as HT circulam de duas maneiras distintas na corrente sanguínea, de forma livre ou ligadas a proteínas transportadoras. Assim sendo, é importante, senão mesmo essencial, avaliar separadamente o que acontece às HT livres e o que acontece às HT totais. De igual modo, é crucial olhar para o metabolismo periférico das HT, de que forma se altera com a gravidez e qual o papel da placenta neste mesmo metabolismo. Serão estes os temas focados nos próximos parágrafos.

Durante a primeira metade da gestação, até cerca das 20 semanas, a **T₄ e T₃ totais** aumentam e atingem um *plateau*, ainda que de forma distinta: a T₄ plasmática aumenta rapidamente entre a 6^a e a 12^a semanas e, depois, de forma mais lenta, enquanto que a T₃ aumenta de forma progressiva (9). A explicação avançada para a elevação de ambas as concentrações prende-se com o marcado aumento da concentração da TBG, já anteriormente apresentado. De facto, o aumento da TBG induz uma maior capacidade total de ligação às HT, fazendo com que a quantidade de HT que circulam de forma livre decresça e, como tal, induz uma adaptação tiroideia. Esta adaptação passa por mecanismos de *feedback* via eixo hipófise-tiroide, ou seja, estimulação tiroideia pela hormona estimuladora da tiroide (TSH) e consequente aumento da T₄ total para valores 1,5 vezes maiores que os do intervalo de referência para mulheres não grávidas (5-12µg/dl; 50-150nmol/L). Como a TBG apresenta uma afinidade 20 vezes maior pela T₄, as alterações verificadas para a T₄ seguem, de forma mais consistente, as alterações da TBG, e daí os diferentes padrões de elevação entre as concentrações de T₃ e T₄.

Durante toda a década de 80 e ainda no início da década de 90, existiu uma grande contradição relativamente à concentração das **HT livres** e a sua evolução ao longo da gravidez. Alguns estudos mostravam que a concentração plasmática de T₄ livre decrescia, outros mostravam ligeiros aumentos e havia outros ainda que descreviam manutenção dos valores ao longo de toda a gravidez. A justificação arranjada para tal disparidade prendia-se com a utilização de diferentes metodologias que, para além de diferentes entre si, eram também imprecisas e deficientes. Relativamente à concentração plasmática de T₄ livre, atualmente é aceite que existe um aumento transitório durante o primeiro trimestre (devido ao efeito tirotrófico da hCG) e uma tendência para a diminuição progressiva, cerca de 10%, durante a restante gestação, mantendo-se contudo no intervalo normal de referência (10). A alteração da T₃ livre é paralela à de T₄ livre, também entre valores normais.

Estudos mostram que o motivo pelo qual existe este declínio das HT livres no segundo e terceiro trimestre é multifatorial, tendo a hCG, os estrogénios e a TBG um papel importante. A hCG, como se poderá ver mais à frente, tem um efeito supressor da TSH, havendo uma relação inversa entre a concentração plasmática de hCG e a concentração de TSH, no final do primeiro trimestre (11). Alguns autores dizem também que a exposição prolongada a altos níveis de estrogénio pode modificar a regulação e libertação da TSH, quer a basal quer a dependente de TRH (12).

Por fim, importa abordar o metabolismo periférico das HT. As HT são activadas e desactivadas por três enzimas: a desiodinase tipo I (D_I), tipo II (D_{II}) e tipo III (D_{III}) (13). As desiodinases contêm selenocisteína e partinham algumas características estruturais, mas apenas 50% da sequência que as compõe é semelhante (14). A D_I é capaz de produzir T_3 , através da desiodização do anel externo de T_4 e existe principalmente no fígado e rim. Também pode desactivar T_4 , desiodizando o anel interno e dando origem à triiodotironina reversa (T_{3r}). A sua actividade durante a gravidez é semelhante à da mulher não grávida. Já a D_{II} , expressa-se no coração, músculo esquelético, sistema nervoso central, tecido adiposo, tiróide, hipófise e placenta, sendo apenas capaz de desiodizar o anel externo de T_4 (a T_{3r} é também degradada pela D_{II} , apesar de ser uma substância inactiva). A D_{II} é, por este motivo, considerada a enzima activadora major, tendo um papel importante na manutenção homeostática de valores de T_3 na placenta quando as concentrações de T_4 estão reduzidas, como no hipotiroidismo ou deficiência de iodo (15). Alguns estudos mostraram ainda que D_{II} tem um papel vital na termogénese do tecido adiposo multilocular, aumentando a degradação de ácidos gordos em situações de estimulação simpática ou diminuição da temperatura (16). Por último, a D_{III} encontra-se sobretudo na placenta e tecido fetal e é a enzima inactivadora por excelência, uma vez que é capaz de desiodar o anel interno de T_4 e T_3 (17).

A placenta é um órgão essencial para que as trocas entre feto e mãe possam ocorrer. Para além das trocas de nutrientes, a placenta permite regular a quantidade de hormonas tiroideias na circulação fetal, através da modulação da expressão das desidinases, transportadores de HT, proteínas ligadoras de HT, sulfotransferases e sulfatases (18). A placenta expressa D_{II} e D_{III} , mas D_{III} apresenta uma actividade 200 superior a D_{II} , daí que a maior parte da T_4 materna seja catabolisada a nível da placenta. Apesar disso, é transferida uma quantidade considerável de T_4 para a circulação fetal, que juntamente com a quantidade de proteínas transportadoras de HT e com a quantidade de HT na cavidade celómica (50% da concentração materna durante o primeiro trimestre) determinam a quantidade de T_4 livre disponível para os tecidos fetais (18). Assim, na circulação fetal as proporções de HT são diferentes das nos adultos: a concentração total de T_3 é cerca de 10 vezes menor que a de T_4 , graças à alta actividade da D_{III} , e existe maior percentagem de T_4 livre do que a ligada. A T_{3r} , por outro lado, encontra-se em altas concentrações no fluido amniótico, concentrações estas que aumentam de forma paralela à concentração de T_4 materna (19).

Estudos recentes relativos ao papel da placenta no metabolismo periférico das HT mostram que, em estadios precoces da gravidez, o trofoblasto expressa recetores de HT às quais responde, e que a T_3 promove a sua proliferação e invasão. Promove ainda a produção de fator epidermóide, suprime a apoptose e inibe a expressão de Fas e ligandos Fas (20). Mais tarde, o sinciciotrofoblasto expressa na membrana basolateral vários transportadores responsáveis pela transferência de HT, nomeadamente, transportadores monocarboxilatos (MCT) 8 e 10, os transportadores de amino-ácidos do sistema L (LAT1 e LAT2) e os polipeptídeos transportadores de aniões orgânicos (OATP) 1A2 e 4A1 (21). Daí que, mesmo antes de haver função tiroideia fetal, já pode ser detectada T_4 no fluido amniótico (22). As HT maternas nunca deixam de permear a placenta, nem durante o último trimestre da gestação

(23) e, mesmo que em concentrações muito reduzidas, representam uma fonte essencial de iodo que assegura um desenvolvimento placentar e fetal correto.

A.4 – O papel da hCG

A gonadotrofina coriônica humana (hCG) é uma hormona da gravidez, produzida pelos tecidos trofoblásticos sinciciais. Trata-se de um heterodímero, composto por uma subunidade α , ligada de modo não-covalente a uma subunidade β , formando tridimensionalmente um pequeno núcleo hidrofóbico e uma superfície externa mais hidrofílica (24). A subunidade α é composta por uma cadeia de 92 aminoácidos com duas ligações azotadas a cadeias laterais oligossacáridas, sendo por este motivo muito semelhante à subunidade α da TSH, que é composta por 112 aminoácidos com uma ligação azotada a uma cadeia lateral oligossacárida. Para além das subunidades α de ambas as hormonas possuírem 12 resíduos de cisteína em locais idênticos, apresentam ainda três ligações dissulfureto, dando origem a uma estrutura cisteínica em forma de nó que permite à TSH e à hCG ligarem-se ao mesmo recetor (25). Já a subunidade β , composta por uma cadeia de 145 aminoácidos com duas ligações azotadas e quatro ligações de oxigénio a cadeias laterais oligossacarídicas, é única da hCG conferindo-lhe assim especificidade (24).

Esta homologia estrutural entre as moléculas de hCG e TSH permite explicar a **ação tirotrófica da hCG**, principalmente no primeiro trimestre. A hCG é capaz de se ligar ao recetor da TSH das células tiroideias foliculares e estimulá-las, ativando mensageiros intracelulares como o AMPc. Assim, por volta do 2^o-3^o mês de gestação, no pico de concentração da hCG, ocorre um aumento transitório da T_4 e, paradoxalmente, uma supressão transitória da TSH.

A queda transitória da TSH plasmática no 1º trimestre foi pela primeira vez reportada em meados dos anos setenta e foi interpretada como consequência de uma actividade “TSH like” íntinseca da hCG, que atuaria juntamente com outros fatores, colocando-se a possibilidade de existir um produto placentário estimulador da tiróide, a TSH coriónica humana. Pela mesma altura, outros estudos vieram reforçar o papel tirotrófico da hCG, uma vez que associavam condições patológicas, como a gravidez molar (26,27), doenças trofoblásticas e carcinomas de várias origens, que cursavam com altos níveis de hCG e que se manifestavam clinicamente por sintomas tirotóxicos. No fim dos anos noventa, a hipótese de que a hCG atua de forma independente ganhou alguma força. Em 1990, Glinoe et al. realizaram um estudo prospetivo acerca da função tiroideia materna durante a gravidez, no qual foram determinados sistematicamente os valores da TSH e hCG em várias centenas de mulheres. A conclusão, ilustrada na Figura 1, é de que os perfis de TSH e hCG são imagens espelho, isto é, que a diminuição da TSH coincide simetricamente com o aumento da hCG, existindo ainda uma correlação linear entre as concentrações de hCG e T₄ durante o início da gestação (28).

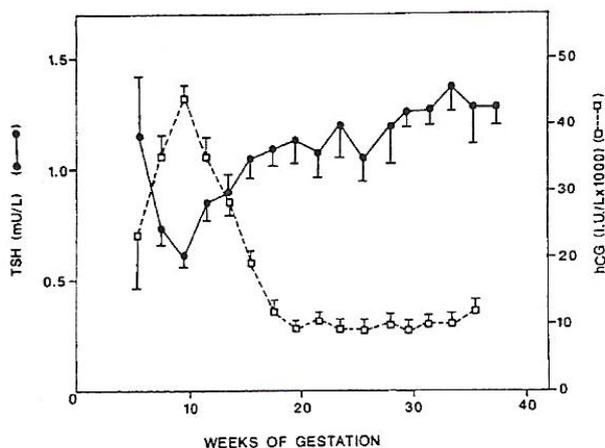
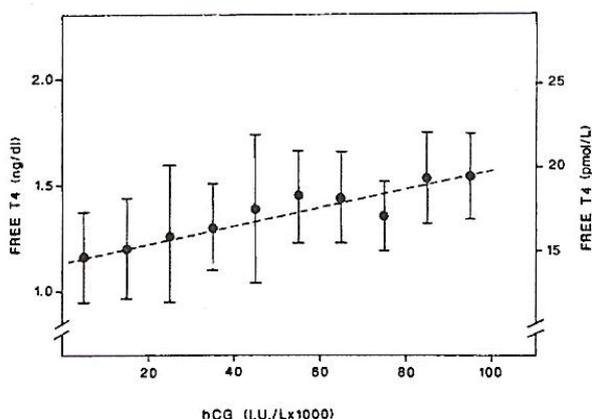


Fig 1. O gráfico de cima diz respeito às concentrações de TSH plasmática (●---●) e hCG (□---□) em função do tempo de gestação, medido em 606 grávidas saudáveis. Entre as 8 e as 14 semanas de gestação, as alterações da hCG e da TSH exprimem-se em imagens espelho, existindo uma correlação negativa significativa entre o nadir da TSH e o zénite da hCG ($p < 0.001$). O gráfico inferior mostra um gráfico de dispersão da T_4 l nas mesmas mulheres grávidas, em relação às concentrações de hCG circulante (intervalos de 10.000 IU/L) durante a primeira metade da gestação. Existe uma correlação directa entre a T_4 l e a hCG, com elevação progressiva dos níveis de T_4 l. (28).



Convém, contudo, fazer a ressalva de que a hCG é um estimulador tiroideu fraco, tendo 1/104 da potência da TSH. Daí que um incremento de 10.000 UI/L de hCG na circulação corresponda a um aumento médio de 0,6 $\mu\text{mol/L}$ (1ng/dl) de T_4 l e à diminuição de 0,1 mU/L da TSH plasmática. Assim, em gravidezes normais, o efeito tiroideu depende tanto da amplitude como da duração do pico de hCG, isto é, níveis altos de hCG (acima de 50.000-75.000 UI/L) devem ser mantidos por períodos suficientemente longos, para que haja alterações detetáveis. Na maioria das mulheres, o pico de hCG é mantido durante uma pequena janela temporal, cerca de uma semana e, portanto, os efeitos estimuladores sobre a glândula tiróide são difíceis de detetar. Em apenas 1/5 das gravidezes em mulheres eutiróides, a TSH plasmática é transitoriamente suprimida para valores abaixo do limite da normalidade, durante o 1º trimestre (28;61). Nas gravidezes gemelares, os valores da hCG são

significativamente maiores do que em gravidezes únicas (o dobro) e duram cerca de 6 semanas, pelo que se associam a diminuições mais profundas e frequentes da TSH (valores inferiores a 0,20 Um/L são 3 vezes mais frequentes), reforçando assim a necessidade de uma exposição integrada pela hCG para que hajam repercussões tiroideias detetáveis.

Após a queda transitória do 1º trimestre, na segunda metade da gestação a TSH plasmática mantém-se estável. Os valores avançados pela Endocrine Society relativamente à TSH são de 0,1-2,5mU/L no primeiro trimestre, de 0,2-3 mU/L no 2º trimestre e de 0,3-3 mU/L no 3º trimestres (29).

A.5 – Concentração plasmática da Tiroglobulina (TG)

A tiroglobulina (TG) é uma glicoproteína sintetizada nas células foliculares da tiróide sob influência da TSH e constitui o precursor das HT. Uma vez que a única fonte de TG é o tecido tiroideu, normal ou neoplásico, e que esta pró-hormona não tem ação periférica, os níveis séricos de TG reflectem de forma sensível a actividade da glândula tiroideia (2). Durante a gestação, a glândula tiroideia é estimulada a produzir mais T₄ e, por isso, a TG encontra-se frequentemente aumentada, especialmente durante o primeiro trimestre (30).

Em meados dos anos 90, Glinoer et al., num estudo efectuado em zonas com carência moderada de iodo, mostraram que a TG aumentava exponencialmente durante a gravidez e que 2/3 das mulheres apresentavam valores de TG supra-normais, na altura do parto. Este aumento exponencial correlacionava-se de forma positiva com o volume tiroideu (VT) e, por esse motivo, a TG constitui um bom marcador do potencial bociogénico (31). Anos mais tarde, Vermiglio et al. revelaram outros índices de estimulação tiroideia, que se relacionam com a TG, e que podem ser utilizados como biomarcadores: a hipotiroxinémia, com concentrações de T₄ livre infra-normais durante a gestação; secreção preferencial de T₃, com aumento do rácio molar de T₃/T₄; e o aumento progressivo de TSH, até atingir valores

superiores ao dobro (ou mais) dos valores pré-concepcionais (32). Atualmente, utiliza-se a iodúria para avaliar o *intake* recente de iodo, a TG para avaliar situações de carência de iodo com aumento da estimulação tiroideia a médio prazo (semanas a meses) e o VT para avaliar a nutrição de iodo de longo termo (anos), tendo os valores de TSH alguma importância neonatal (33).

A.6 – O metabolismo do iodo durante a gravidez

O iodo é um componente essencial das hormonas produzidas pela glândula tiróide. Encontra-se sobretudo em alimentos de origem marinha, porque as plantas e animais desse meio concentram iodo a partir da água do mar. Apesar disso, em países desenvolvidos como os Estados Unidos da América, as maiores fontes dietéticas de iodo são o pão e os produtos lácteos (34), representando o uso de sal iodado (na culinária e como sal de mesa) uma fonte secundária.

O seu metabolismo inicia-se com a redução do iodo e do iodato (sal iodado) numa forma química mais facilmente absorvida, o iodeto. O iodeto é rapidamente absorvido a nível do estômago e duodeno, estimando-se que em adultos saudáveis atinga percentagens superiores a 90%. A esta fonte junta-se o produto do catabolismo periférico das HT e outras iodotironinas para se formar um *pool* de iodo inorgânico, que se distribui pelo líquido extracelular. Este *pool* é sujeito a um equilíbrio dinâmico regulado pela tiróide e pelo rim. Apesar de a tiróide conter 70 a 80 % da quantidade total de iodo corporal (15 a 20 mg) (35), apenas é responsável por 35% da *clearance* do iodo circulante e, mesmo esta fração não é constante pois varia com o *intake* de iodo (36). Já a *clearance* renal é praticamente constante (cerca de 65%), depende sobretudo da filtração glomerular e constitui uma fonte de perdas irreversíveis.

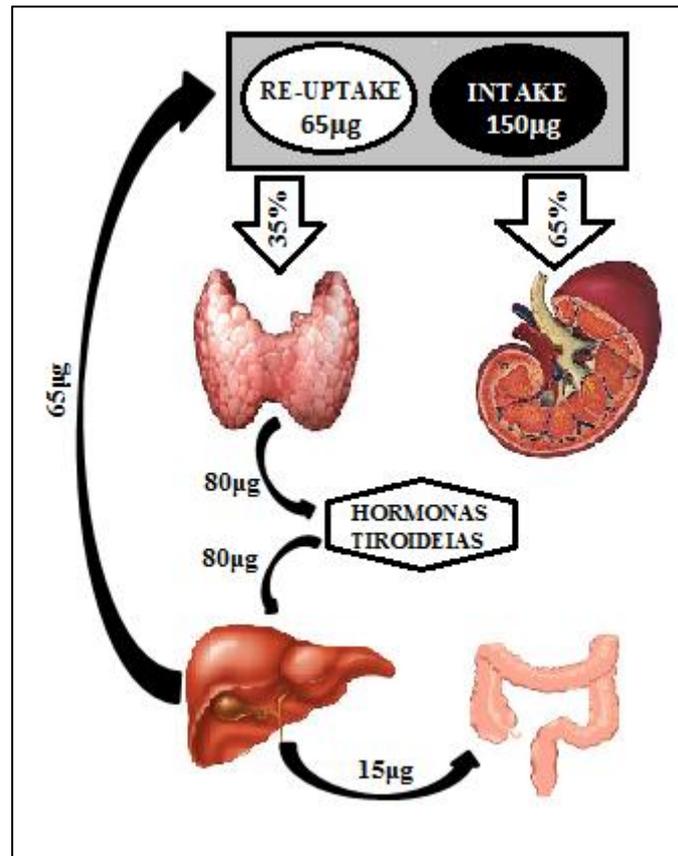


Fig 2. Esquema representativo do equilíbrio dinâmico do iodo.

Um indivíduo normal e saudável necessita de $80\mu\text{g}$ de iodo para a produção de HT, estando o metabolismo do iodo sujeito a um equilíbrio dinâmico. Do catabolismo periférico de HT resultam diariamente $80\mu\text{g}$ de iodo, dos quais $15\mu\text{g}$ se perdem através das fezes e $65\mu\text{g}$ retornam à circulação. Em adultos saudáveis existem ainda em circulação $150\mu\text{g}$, proveniente de um aporte dietético adequado, constituindo-se assim um *pool* extratiroideu de iodo inorgânico ($65+150\mu\text{g}$). Este *pool* é regulado pelo rim e tireóide. O rim é responsável por perdas irreversíveis na ordem dos 65% ($\sim 150\mu\text{g}$), sendo que 35% ($\sim 80\mu\text{g}$) do restante iodo fica disponível para a produção diária de HT (33).

Para além do aumento de produção de HT, já anteriormente explicado, a gravidez pressupõe ainda duas grandes alterações a nível do metabolismo do iodo: o aumento da *clearance* renal do iodo e a transferência de iodo através da placenta.

Nas primeiras semanas da gestação, o aumento do fluxo sanguíneo renal e o aumento da taxa de filtração glomerular conduzem a que a *clearance* de várias moléculas aumente e a do iodo, em particular, torna-se 1,3 a 1,5 maior, comparativamente ao estado pré-concepcional. Estas perdas “inevitáveis”, que se mantêm ao longo de toda a gestação e que se traduzem pela diminuição do *pool* extratiroideu de iodo inorgânico, induzem um aumento compensatório do *uptake* tiroideu até 60%. Este mecanismo pressupõe um aumento fisiológico da actividade tiroideia durante a gravidez.

Em fases mais avançadas da gestação, ocorre também passagem de iodo da circulação materna para a unidade feto-placentar, sendo este o segundo mecanismo de privação de iodo. Esta passagem dá-se a partir do momento em que a tiróide fetal começa a produzir HT, ou seja, a meio da gestação e é fundamental para o desenvolvimento do feto (37). A quantidade de iodo que é transferida da mãe para o feto ainda não foi estabelecida. Contudo, quando o aporte de iodo é restrito, verifica-se hipotiroxinémia e elevação da TSH, que condiciona um ciclo vicioso de estimulação glandular excessiva e desenvolvimento de bócio na mãe e no feto.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda um *intake* de 250µg/dia para mulheres grávidas e a amamentar, principalmente para as que residem em países nos quais a deficiência de iodo é um problema de saúde pública. Nos restantes países, um *intake* de 150-249µg/dia pode ser adequado. Apesar de não existirem estudos acerca de um limite máximo de iodo a ingerir, as recomendações atuais informam que não existe benefício adicional para as mulheres grávidas que ingeram mais do dobro da dose diária recomendada (> 500 µg/d).

Grupo populacional	Concentração média de iodo urinário	Categoria do intake de iodo
Mulher grávida	250µg/d	
Mulher a amamentar	250µg/d	
Mulher grávida	<150µg/L	Insuficiente
	150-249µg/L	Adequado
	250-499µg/L	Mais do que adequado
	>500µg/L	Excessivo
Mulher a amamentar	<100µg/L	Insuficiente
	>100µg/L	Adequado

Tab 2. Tabela referente às recomendações do aporte de iodo durante a gravidez e amamentação e categorização da adequação da nutrição de iodo baseada na excreção de iodo urinário (OMS).

A.7 – Alterações imunológicas

Durante a gravidez, ocorrem várias alterações que visam manter o sistema imunológico materno tolerante aos antigénios paternos de histocompatibilidade major expressos pelo feto (tabela 3). Apesar de não ocorrer uma imunossupressão geral na gravidez, as altas concentrações de esteróides sexuais que são produzidas têm um efeito inibitório na actividade das células B e, assim, contribuem para uma diminuição da produção de anticorpos. Daí que muitas gestantes reportem melhoria clínica relativamente a distúrbios imunológicos, como a artrite reumatóide, a artrite psoriática e a doença de Graves. Outras doenças podem contudo agravar, como o lúpus erimatoso sistémico. Apesar da redução na produção de anticorpos, o número de células B é normal durante a gravidez. Existe apenas um sinal inibitório provocado pelos estrogénios e que reverte lentamente no período pós-parto. Alguns meses após a gravidez, pode haver contudo um aumento da secreção de anticorpos e uma exacerbação das doenças, não só das doenças autoimunes tiroideias mas também da esclerose múltipla e artrite reumatóide, por exemplo (38).

Clínica	Melhoria da DG, AR, artrite psoriática e outras doenças autoimunes
Trofoblasto	Expressão de HLA-G Expressão do ligando Fas
Linfócitos	Resposta Th2 Produção de citocinas Th2 pela unidade feto-placentar
Hormonas	Aumento da progesterona – redução da actividade das células B Aumento do estrogénio – diminuição dos níveis de Ac Interferência do cortisol (hidrocortisona), 1,25-dihidroxi vitamina D e norepinefrina na resposta imunitária

Tabela 3. Características imunológicas e hormonais da gravidez. DG – doença de Graves; AR – artrite reumatóide; Ac – anticorpos (38)

Existe ainda um conjunto de mecanismos de tolerância materna ao feto, nos quais estão envolvidos o antígeno HLA-G, o ligando Fas, a 2,3-dioxigenase indolamina, as citocinas e os esteróides. Isto porque os tecidos fetal e placentar não expressam os complexos major de histocompatibilidade (CMH) Ia ou II, que são necessários à apresentação de antígenos às células citotóxicas e células T, respectivamente (39). O antígeno HLA-G é um membro do CMH da classe I e é expresso nas células trofoblásticas, inibindo a função das células NK e a maturação das células dendríticas. As células trofoblásticas podem também induzir apoptose, mediada pelo Fas, das células T maternas. Relativamente à resposta T, existe alguma controvérsia nos estudos. Apesar de não se conhecerem bem os mecanismos, é consensual que existe uma transformação importante, que ajuda a reduzir a atividade inflamatória: diminuição das células T helper tipo 1 (Th1), em favor das células imunes menos lesivas (células T helper tipo 2 [Th2]). O predomínio da resposta imune Th2 parece estar ligado à produção de citocinas pela unidade feto-placentar, citocinas estas que favorecem a resposta de Th2 e inibem a Th1. As citocinas das Th1 são perigosas para o feto, tendo o interferão um efeito abortivo (49). Tem sido dedicada também particular atenção às células NK, como agentes controladores do balanço Th1/Th2 na interface materno-fetal.

B – Distúrbios da glândula tiroideia durante a gravidez

O objetivo deste trabalho não se prende com a temática do hipotiroidismo ou da doença nodular durante a gravidez e, como tal, fará um breve enquadramento sucinto no que toca à apresentação e tratamento destas patologias.

B.1 – Hipotiroidismo

O hipotiroidismo é considerado incomum durante a gestação, uma vez que as mulheres com hipotiroidismo são geralmente menos férteis. Esta associação está relacionada sobretudo com distúrbios ovulatórios. A mulher com hipotiroidismo apresenta ainda um risco elevado de complicações obstétricas, como hipertensão gestacional, morte fetal intrauterina, descolamento da placenta e mau *outcome* perinatal.

Estima-se que a prevalência de hipotiroidismo clínico e subclínico seja de 0,3-0,5% e 2-3%, respectivamente (41), motivo pelo qual não existe um consenso acerca do rastreio universal desta disfunção tiroideia na mulher grávida ou na mulher na fase reprodutiva (42). Recomenda-se, no entanto, que sejam reconhecidos os grupos de maior risco para desenvolver hipotiroidismo (tabela 4), nos quais deverá ser feita dosagem de TSH na 1^a consulta pré-natal ou no momento do diagnóstico da gravidez e, quando indicado, iniciar terapia com levotiroxina (29).

Tabela 4. Indicações para a doseamento de TSH em mulheres com maior risco para desenvolver hipotiroidismo, em consulta pré-concepcional ou durante a gravidez (29).

Mulher com infertilidade

Mulher com mais de 30 anos

Mulher com hipotiroidismo estabelecido previamente à gestação, tratada com tiroxina.

Mulher com bócio.

Mulher com história de doença tiroidea auto-imune (auto-anticorpos tiroideus positivos, história de tiroidite pós-parto, doença de Graves em remissão).

Mulher com história familiar de doença tiroideia auto-imune.

Mulher com diabetes mellitus tipo 1 ou outra doença auto-imune (por exemplo vitíligo, artrite reumatóide, síndrome de Sjögren, etc).

Mulher com possível diminuição da reserva tiroideia (história prévia de irradiação do pescoço, tireoidectomia parcial).

Mulher com antecedentes de parto prematuro ou aborto.

Em geral, a etiologia do hipotiroidismo é primária, isto é, deve-se a disfunção tiroideia e apenas raramente é secundária, por envolvimento hipotalâmico-hipofisário. De facto, a nível mundial, a causa mais comum é a carência endémica de iodo. Em áreas com aporte suficiente de iodo, a causa mais comum passa a ser a tiroidite autoimune crónica, pois 5% das mulheres em idade fértil tem auto-anticorpos tiroideus positivos. Outras etiologias, menos comuns, incluem o tratamento prévio de hipertiroidismo com iodo radioactivo ou cirurgia para a doença de Graves, pós-tireoidectomia por carcinoma ou bócio nodular benigno, e ainda afecções hipofisárias ou hipotalâmicas, como a hipofisite linfocítica (43). É também necessário ter em conta se a mulher grávida toma medicação capaz de interferir com a síntese, libertação ou ação das HT, como o iodo, antiroideus, lítio ou amiodarona.

O diagnóstico clínico de hipotiroidismo na gestação é difícil de estabelecer, uma vez que esta condição se manifesta frequentemente de forma subtil (20 a 30% das mulheres não apresentam qualquer sintoma) e os sinais e sintomas clássicos podem ainda ser confundidos com os sinais e sintomas da gravidez (44). Assim, é preciso que haja uma suspeita elevada, como ocorre nas condições explicitadas na tabela 4, para que dessa forma possam ser

pesquisadas as concentrações de TSH e de T₄l, a presença de auto-anticorpos tiroideus ou proceder a metodologias diagnósticas dirigidas à causa mais provável (tabela 5).

Como já foi referido, o hipotiroidismo pode classificar-se como clínico ou subclínico, sendo a distinção feita com base nos parâmetros laboratoriais. Em ambos a TSH encontra-se elevada mas, no hipotiroidismo subclínico, a T₄l encontra-se dentro do intervalo de referência, enquanto que no hipotiroidismo clínico a T₄l se encontra abaixo do limite inferior desse intervalo. Caso a diminuição da T₄l esteja associada a uma TSH normal ou diminuída, isto significa que a causa é secundária, isto é, a nível do hipotálamo ou hipófise.

Causa	Critério diagnóstico
Tiroidite Autoimune	Anticorpos antiperoxidase (anti-TPO) e antitiroglobulina (anti-Tg) positivos Anticorpos bloqueadores do recetor da TSH
Deficiência de Iodo	Iodo urinário baixo
Bócio pós-cirúrgico	História de doença de Graves ou bócio tóxico nodular
Carcinoma tiroideu	Bócio benigno
Doença hipofisária	Crítérios de hipopituitarismo

Tabela 5. Etiologia e diagnóstico do hipotiroidismo na gravidez: alguns sinais e sintomas podem levantar suspeitas de hipotiroidismo durante a gravidez, nomeadamente, aumento exagerado de peso, intolerância ao frio e pele seca. Uma elevação de TSH plasmática sugere hipotiroidismo primário e a medição da T₄l permite distinguir entre hipotiroidismo clínico e subclínico. Como primeira abordagem, em países com carência de iodo, deve ser avaliada a iodúria, enquanto que em países suficientes em iodo deve ser determinados os anticorpos anti-TPO e anti-Tg, uma vez que apontam para uma condição autoimune (45).

Como já foi referido, o hipotiroidismo na gestação acarreta consequências, tanto para a mãe como para o feto. As mulheres com hipotiroidismo têm, antes de mais, dificuldade na conceção, apesar de férteis. Quando grávidas, têm ainda um maior risco de complicações comparativamente a mulheres sem doença tiroideia, nomeadamente de aborto espontâneo, eclâmpsia e pré-eclâmpsia, anemia, descolamento da placenta, morte fetal *in utero*, baixo peso e *stress* respiratório ao nascimento, e ainda subdesenvolvimento neuro-intelectual.

A literatura aponta para uma maior frequência de complicações no que toca ao

hipotiroidismo clínico, especialmente de aborto, pré-eclâmpsia e crianças com baixo peso, não sendo exato, contudo, se existe uma melhor correlação com as concentrações de TSH ou com as concentrações de TSH e T₄I (46, 47). A melhoria dos cuidados perinatais, incluindo o tratamento materno, monitorização fetal e o diagnóstico precoce de sofrimento fetal, fazem com que atualmente estas gestações tenham um melhor prognóstico e possam ser completadas com sucesso, mesmo que a doença seja declarada e avançada.

Um estudo feito por Abalovich et al., em 114 mulheres grávidas com hipotiroidismo primário, mostra que 34% das mulheres não necessitou de tratamento com tiroxina para que pudesse engravidar. Das 114, 16 mulheres tinham hipotiroidismo clínico e 35 hipotiroidismo subclínico (48). As mulheres com hipotiroidismo clínico, perante um tratamento inadequado, apresentavam 60% de abortos e 20% de partos prematuros, enquanto que, se a terapêutica com levotiroxina fosse feita corretamente, podiam atingir uma percentagem de partos a termo de 100%. Já nas mulheres com hipotiroidismo subclínico, verificou-se 71,4% de abortos e 7,2% de partos prematuros se o tratamento não fosse correto e 90,5% de partos a termo se fosse correto. Pode-se então concluir que a evolução da gestação correlaciona-se melhor com a realização de um tratamento adequado do que com o tipo de hipotiroidismo, clínico ou subclínico (48).

Quando o aporte de iodo é adequado, o tratamento de escolha nas mulheres com hipotiroidismo é a levotiroxina. O primeiro passo na abordagem das mulheres com hipotiroidismo, e que querem engravidar, é então otimizar o tratamento de forma a manter as concentrações de TSH em valores até 2,5 mUI/L (29). Como existem diferentes necessidades ao longo dos trimestres e, como além disso, diferentes etiologias correspondem a diferentes reservas tiroideias, as necessidades de levotiroxina diferem entre cada patologia e entre cada mulher. Estes motivos fazem com que entre os diversos autores exista grande controvérsia acerca de como se deve reajustar a dose nestas mulheres. Contudo, é consensual que devem

aumentar a dose pré-concepcional, em média 30 a 50%, e estudar a função tiroideia dentro de 30 a 40 dias e depois cada 4 a 6 semanas, uma vez que a dose pode variar durante o curso da gestação. Estudos recentes apontam para uma falha em manter os valores de TSH entre os valores recomendados e, como tal, o principal objetivo é garantir uma monitorização mais eficaz do tratamento para que os ajustes necessários sejam realizados (29).

O caso é diferente para as mulheres cujo diagnóstico de hipotiroidismo é feito durante a gestação. Acerca destas, a literatura parece ser mais consistente, na medida em que aconselha uma dose inicial de 150 µg/dia ou 2 µg/kg de peso atual/dia e um doseamento da TSH e da T₄ um mês após o início do tratamento (49). A meta é manter as concentrações de TSH em valores abaixo de 2,5 mUI/L, lembrando que a interpretação dos valores é difícil durante o primeiro trimestre devido às concentrações de hCG. Para as mulheres grávidas que têm hipotiroidismo, independentemente de quando o diagnóstico tenha sido estabelecido, o reajuste deve ser feito como explicado na tabela 6.

Reajuste da dose de L-T4	
TSH > 5 e ≤ 10 mU/L	Adicionar 25 a 50 µg/dia
TSH > 10 e ≤ 20 mU/L	Adicionar 50 a 75 µg/dia
TSH > 20 mU/L	Adicionar 75 a 100 µg/dia

Tabela 6. Tratamento do hipotiroidismo na mulher gestante (50).

Se o objetivo for alcançado, os doseamentos passam a ser feitos cada 4 a 6 semanas. É importante referir, ainda, que após o parto se deve tentar reduzir a dosagem de levotiroxina para valores pré-gestacionais, reavaliando a TSH passadas 6 semanas. Algumas mulheres com tiroidite de Hashimoto podem precisar de uma dose maior que o valor pré-concepcional devido à possível progressão pós-parto associada à tiroidite autoimune (51). Por outro lado, as mulheres com história de neoplasia tiroideia devem ser medicadas antes, durante e depois da gravidez com doses maiores de levotiroxina, e manter durante a gestação valores de TSH suprimidos (0,1 mU/L) sem induzir sinais e sintomas de hipotiroidismo.

Por fim, apesar de nas mulheres com hipotiroidismo subclínico a relação benefício/risco da introdução de levotiroxina ser inferior à das mulheres com hipotiroidismo clínico, a gravidez tem claramente um melhor prognóstico com terapia hormonal., já que se reduz a probabilidade de partos pré-termo e de aborto espontâneo (52).

B.2 – Hipertiroidismo

O tema do hipertiroidismo durante a gravidez é o assunto fulcral desta revisão, motivo pelo qual será abordado de forma mais extensa à frente neste trabalho.

B.3 – Doença nodular tiroideia

Até 10% do total de nódulos tiroideus (NT) é detectado em mulheres grávidas. Uma vez que é oferecida uma maior atenção médica a estas mulheres, e muitas vezes é a primeira vez em que são avaliadas por um médico, é difícil estabelecer até que ponto a gravidez promove ou protege o aparecimento de NT. Um estudo efectuado em 2002, por Kung et al, mostra que para a população chinesa existe uma correlação entre o estado gravídico e o aparecimento de NT, bem como o crescimento de nódulos pré-existentes (53), correlação esta que não se verifica em áreas com aporte insuficiente de iodo (54). Apesar de não haver certeza quanto ao papel que a gravidez desempenha nesta patologia, a maioria das vezes os nódulos são benignos e não funcionantes (55), sendo que os carcinomas papilares e foliculares afectam 1 em cada 1000 gestantes (56).

A abordagem dos NT na mulher grávida é semelhante à da mulher não grávida. Apoia-se, por isso, inicialmente no exame físico, ecografia e dosagem de TSH. Para os nódulos maiores que 1 a 1,5cm, envolve ainda a realização de uma punção aspirativa com agulha fina (PAAF) (57). As mulheres com nódulos entre os 5 mm e 1 cm devem ser sujeitas a PAAF se tiverem fatores de risco ou achados suspeitos na ecografia. Também as mulheres com nódulos complexos com diâmetro superior a 1,5 cm beneficiam desta técnica (29). A figura 3 representa um fluxograma do diagnóstico, tratamento e *follow-up* dos NT detectados durante a gestação.

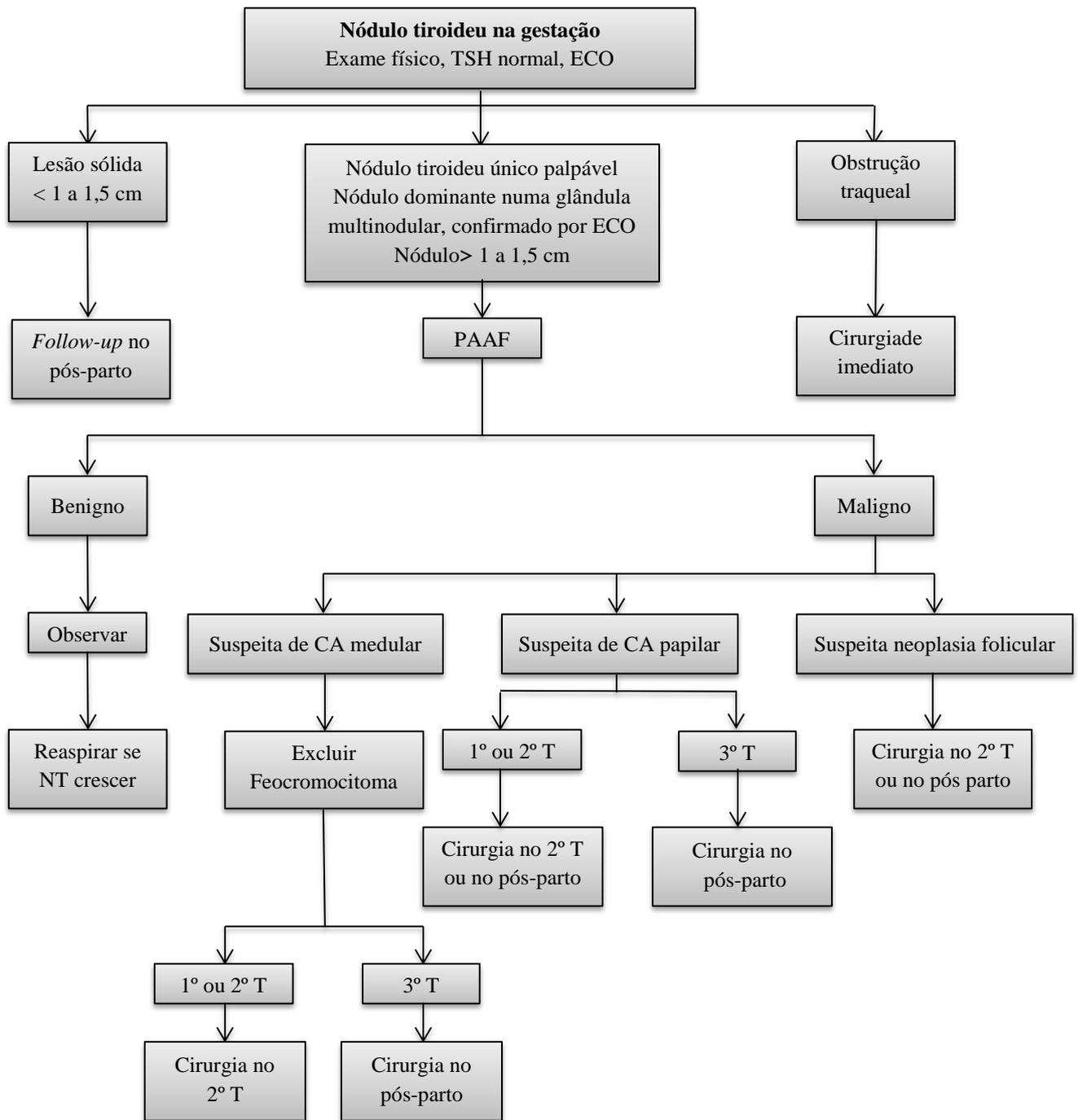


Figura 3. Fluxograma do diagnóstico, tratamento e follow-up dos NT detectados durante a gestação. TSH – Hormona estimuladora da tiroide, ECO – Ecografia tiroideia, PAAF – Punção aspirativa por agulha fina, CA – Carcinoma, T – trimestre.

A ecografia ajuda a caracterizar o nódulo, identifica microcalcificações, permite verificar se existem linfadenopatias e é usado na monitorização do crescimento nodular. Se o nódulo tiver características de lesão sólida, menos de 1 a 1,5 cm e a mulher não apresentar história sugestiva, deverá ser vigiado e aconselha-se *follow-up* pós-parto. Por outro lado, se o

nódulo for palpável, tiver mais do que 1-1,5cm à ecografia ou se for um nódulo dominante no contexto de uma glândula multinodular, está indicada a realização de PAAF. Se à citologia for benigno, deverá ser observado com avaliações clínicas periódicas para avaliar eventual crescimento – em 15% dos casos ocorre crescimento durante a gestação ou no pós-parto e, assim sendo, recomenda-se nova PAAF. Em 35% dos casos a citologia levanta a suspeita de malignidade (58). Contudo a cirurgia deve ser adiada para o período pós-parto uma vez que os estudos revelam que o tratamento e *outcome* não se alteram (59). Se houver metástases linfáticas, se a lesão primária for extensa, se à suspeita de CA medular se associar grande envolvimento linfático ou se a lesão tiver crescimento rápido, pode ser oferecida possibilidade de intervenção cirúrgica, a realizar durante o 2º trimestre, uma vez que é mais seguro. Intervenções cirúrgicas no 3º trimestre podem precipitar o trabalho de parto prematuro e, por isso, devem ser adiadas para o período pós-parto. Gestantes com lesões foliculares ou CA papilar em estádios precoces podem adiar a cirurgia para o pós-parto porque não é esperado que que progridam rapidamente.

As *guidelines* da *Endocrine Society* recomendam a administração de levotiroxina nas gestantes com história de neoplasia tiroideia previamente tratada, nas com PAAF positivo ou sugestivo de CA ou nas que optam por adiar a cirurgia para o período pós-parto. O objetivo é suprimir a TSH, de forma a manter níveis de T₄l ou T₄ total dentro dos valores de referência para a gravidez. As *guidelines* reforçam, ainda, que o I¹³¹ está contraindicado nas mulheres grávidas ou a amamentar e que, se necessária, a terapia com iodo radioativo deve ser adiada até, pelo menos, 4 semanas após a supressão da lactação (29).

C – Hipertiroidismo e Gravidez

A primeira parte deste trabalho visou, de forma geral, duas temáticas que foram alvo de intenso estudo durante as últimas três décadas: a fisiologia e imunologia da tiróide ao longo da gravidez e a ocorrência de distúrbios tireóideus na mulher gestante. Na segunda parte do trabalho, irá ser salientada a importância e aspectos fundamentais de um distúrbio tireóideu, o *hipertiroidismo na mulher grávida*.

C.1 – Definição e prevalência

O hipertiroidismo define-se como uma condição na qual a glândula tiroideia produz e segrega quantidades de HT maiores do que as esperadas para a estimulação a que é sujeita. Isto é, diz respeito a situações em que a tiróide se encontra “hiperreativa”, não devendo por isso ser confundida com a tirotoxicose. A tirotoxicose é um síndrome caracterizado pelo aumento da T_3 e/ou T_4 , mas sem que haja necessariamente um aumento da produção de HT pela tiróide, ocorrendo, por exemplo, após uma tiroidite ou com a toma excessiva de HT exógenas. O hipertiroidismo pressupõe uma TSH suprimida, enquanto a tirotoxicose não.

O hipertiroidismo pode apresentar-se como **hipertiroidismo clínico**, quando perante uma TSH plasmática baixa existe uma concentração sérica de T_4 acima do limite superior de referência, ou como **hipertiroidismo subclínico**, quando uma TSH plasmática baixa cursa com concentração sérica de T_4 entre os valores normais de referência.

Apesar de simples, estas definições são difíceis de aplicar, já que é necessário estabelecer a partir de que valor é que se considera, durante uma gravidez, que a concentração plasmática de TSH está suprimida. Para além do intervalo de valores normais da TSH diferir entre a gestante e a não gestante, altera-se também ao longo dos trimestres e, por esse motivo, a literatura não é consistente nos valores apresentados e mostra controvérsia entre autores.

A tabela 7 (60) diz respeito a treze estudos publicados na última década, acerca do estabelecimento de intervalos de referência específicos para as HT durante a gravidez em populações de diferentes países.

Autor	País	N	1º Trimestre	2º Trimestre	3º Trimestre
Panesar et al.	China	343	0.03-2.8	0.08-3.5	0.13-3.4
Dashe et al.	EUA	13,599	0.01-3.7	0.036-2.8	0.23-4.33
Stricker et al.	EUA	2272	0.07-2.8	0.33-2.9	0.33-2.9
Marwaha et al.	Índia	331	0.14-10.8	0.03-10.85	0.2-9.55
Haddow et al.	EUA	1126	0.10-3.06	0.39-3.17	NA
Kurioka et al.	Japão	522	0.04-3.39	0.17-3.72	0.04-3.30
Dhatt et al.	Emirados Árabes Unidos	401	0.06-8.3	0.17-5.9	0.21-6.9
McElduff and Morris	Austrália	257	0.02-2.14	NA	NA
Pearce et al.	EUA	585	<0.01-4.9	NA	NA
Gilbert et al.	Austrália	1817	0.02-2.15	NA	NA
Bocos-Terraz et al.	Espanha	1198	0.03-2.57	0.12-2.64	0.23-3.56
Mannisto et al.	Finlândia	5805	0.09-2.79	0.35-2.84	NA
Yan et al.	China	505	0.03-4.51	0.05-4.50	0.47-4.54

Tabela 7. Intervalos observados da concentração de TSH durante a gravidez (medições em mUI/l). N- número de elementos do estudo; NA- não aplicável.

Como explicado anteriormente, a hCG apresenta uma elevada homologia com a TSH e, ainda que de forma ligeira, estimula o recetor da mesma. Por esse motivo, durante o primeiro trimestre de gestação, a TSH é suprimida e aproxima-se do limite inferior do intervalo de referência para não gestantes, chegando a ultrapassá-lo em cerca de 1/5 das gestantes eutiróides (28). Nos estudos contemplados na tabela 6, foram também incluídas gravidezes múltiplas, que cursam portanto com níveis mais altos de hCG e, como tal, com valores muito baixos de TSH. De facto, se as concentrações da hCG atingirem valores superiores a 400,000 UI/l, 100% das mulheres terá valores inferiores a 0,02mUI/l (61). Mesmo incluindo estes viés, na maioria dos estudos, o limite inferior da normalidade é menor que 0,1mUI/l, sendo este o *cut-off* adequado a partir do qual as grávidas deverão efectuar o estudo do hipertiroidismo materno (60). Isto é, grávidas com TSH<0,1mUI/l têm maior probabilidade de apresentar um hipertiroidismo gestacional.

Cerca de 18% das mulheres grávidas têm concentrações de TSH baixas, mas nem todas terão hipertiroidismo e, então, é importante perguntar quão comum é esta patologia durante a gravidez.

Os estudos acerca da prevalência de hipertiroidismo materno começaram no início dos anos 80 e muitos serviam-se de testes de detecção da TSH com menor sensibilidade do que os atuais. Nessa altura, o diagnóstico definitivo apoiava-se mais na elevação da T₄/T₃ totais e/ou em testes com hormona libertadora da tirotropina (TRH), nos quais não havia elevação da concentração de TSH. Os casos de hipertiroidismo subclínicos passavam despercebidos e, como não haviam valores de referência fiáveis, alguns casos de hipertiroidismo eram também negligenciados. Nos últimos 20 anos, os testes de detecção da TSH tornaram-se muito mais precisos e vários estudos acerca da prevalência do hipertiroidismo na gravidez foram realizados. Os estudos incluíam populações de tamanho adequado (>500 elementos), utilizavam um *cut-off* de TSH apropriado e foram realizados em áreas geográficas diferentes (60). A tabela 8 compara 5 desses estudos.

Autor	N	País	Semana de gestação	TSH μ U/ml	T4 livre pmol/L	Hipertiroidismo Clínico
Casey (73)	25,765	EUA	< 20	< percentil 25	>1.75 ng/dl	0.4%
Vaidya	1560	Reino Unido	~ 9	<0.03	>23.0	0.7%
Lazarus (72)	1497	Reino Unido	9-15	<0.02	>23.1	0.17%
Sahu	633	Índia	~13	<0.5	NR	0.8%
Wang (74)	2899	China	1-12	<0.13	>23.34	1%

Tabela 8 Prevalência de Hipertiroidismo clínico durante a gravidez (60). N- número de elementos do estudo; NR- não reportado; Semana de gestação: semana de gestação na qual a amostra sanguínea foi colhida.

O intervalo de prevalência de hipertiroidismo, clínico e subclínico, varia entre 0,17% (62) e 1,7% (63). A maioria dos estudos advoga assim uma prevalência média de 0,5% para o hipertiroidismo clínico. Já no que toca ao hipertiroidismo subclínico, é difícil estimar uma médi. Alguns estudos apontam para uma prevalência na ordem dos 1,7%, outros revelam

prevalências mais baixas, na ordem dos 0,6% (64). A diferença entre os valores encontrados prende-se com a área geográfica e com a etnia dos elementos incluídos no estudo: o hipertiroidismo subclínico é mais comum em zonas com deficiência moderada em iodo e em mulheres afro-americanas e/ou multíparas (63).

Na população portuguesa, a prevalência de hipertiroidismo durante a gravidez deve aproximar-se mais da taxa estimada para os europeus a partir de estudos efetuados para a população do Reino Unido, ou seja, 0,2% (64).

C.2 – Etiologia

A causa mais comum de hipertiroidismo em mulheres em idade fértil é a Doença de Graves (DG). Na gravidez, esta etiologia é responsável por 85-90% dos casos de hipertiroidismo. Existem também outras causas possíveis, mas muito menos prevalentes, como o adenoma tóxico único, o bócio multinodular hiperfuncionante, a tiroidite subaguda ou silenciosa, o hipertiroidismo induzido por iodo e a tirotoxicose factícia. É necessário considerar ainda, principalmente em mulheres com história de bócio nodular e/ou autónomo, a possibilidade de se tratar de um caso de mola hidatiforme, especialmente porque pode induzir tirotoxicose severa. Se não complicada, esta patologia tem um diagnóstico clínico fácil, podendo ser detetada no início da gestação e evitados efeitos secundários importantes (25).

Para além das etiologias já referidas, existe uma patologia relacionada com a atividade estimuladora da hCG, durante o primeiro trimestre. Tem uma prevalência na ordem dos 2 a 3% nas grávidas europeias e ainda maior para populações sul asiáticas. Esta patologia, denominada *tirotoxicose transitória gestacional (TTG)*, ao contrário da DG, não tem uma natureza auto-imune e é clinicamente menos grave, razão pela qual comporta menos riscos maternos e fetais e tem um tratamento e *follow-up* diferentes da DG. A fisiopatogenia da

TTG, como irá ser abordado mais à frente, assenta na ação da hCG sobre o recetor da TSH (TSHR), relacionando esta entidade com a hiperemese gravídica e com a *tirotoxicose gestacional recorrente* (TGR).

Causas de hipertiroidismo durante a gravidez
Doença de Graves
Tiroxicose transitória gestacional (TTG)
Doença trofoblástica gestacional (mola hidatiforme, coriocarcinoma)
Tiroxicose gestacional recorrente (Mutação do TSHR)
Bócio multinodular tóxico
Adenoma tóxico
Tiroidite subaguda
Hipertiroidismo induzido pelo iodo
Struma ovarii

Tabela 9. Causas de hipertiroidismo durante a gravidez. TSHR – recetor da hormona estimuladora da tiróide.

C.2.1. Doença de Graves (DG)

A DG representa cerca de 85-90% dos casos de hipertiroidismo na gestação. Esta patologia caracteriza-se pela presença de anticorpos anti-recetores da TSH (TRAbs) estimuladores, para além do aumento das concentrações plasmáticas de HT e do quadro clínico que caracterizam o hipertiroidismo. Clinicamente, a DG manifesta-se por bócio difuso, com ou sem sopro, e por vezes oftalmopatia. O murmúrio sistólico, a diaforese, a taquicardia e outros sinais e sintomas de hipertiroidismo ligeiro a moderado podem ser mimetizados pelo estado hipermetabólico da gravidez normal. Por este motivo, se não houver razões para suspeitar desta patologia (Tabela 10), o diagnóstico clínico pode passar despercebido.

Uma das particularidades da DG na gravidez prende-se com o curso natural da doença: exacerbação dos sintomas no primeiro trimestre, devido à estimulação tiroideia pela hCG

(65), remissão durante a segunda metade da gestação e posterior agravamento durante o pós-parto (66).

A melhoria verificada no segundo e terceiro trimestre reflete sobretudo a imunossupressão associada ao estado gravídico, que se traduz pela diminuição progressiva dos títulos de TRAbs ao longo da gestação. Também o aumento da capacidade de ligação às HT, devido ao aumento da TBG, leva à diminuição da concentração de HT livres e pode contribuir para a atenuação da DG. Por fim, em áreas com restrição de iodo, a baixa disponibilidade desta molécula a nível do metabolismo materno melhora a progressão da doença (2).

A generalidade das gestantes com DG tem uma evolução “benevolente”, mas necessita de tratamento para normalizar a concentração de T_4I o mais rapidamente possível. Raros são os casos em que as manifestações são ligeiras, a detecção é precoce, existe ganho de peso adequado e boas condições obstétricas, requerendo apenas seguimento cuidadoso. É necessário ter em conta que a DG acarreta riscos elevados de complicações materno-fetais e que existem casos extremamente severos de hipertiroidismo. As *guidelines* acerca do tratamento das mulheres grávidas com DG estão bem estabelecidas e irão ser abordadas numa secção à frente.

História de:	
1.	Hipertiroidismo ou outra doença autoimune na paciente ou em familiares.
2.	Presença de sintomas típicos de hipertiroidismo, incluindo perda de peso (ou ausência de aumento de peso), palpitações, fraqueza muscular proximal ou labilidade emocional.
3.	Sintomas sugestivos de doença de Graves, como oftalmopatia ou mixedema pré-tibial.
4.	Aumento do volume da glândula tiroideia (bócio)
5.	Acentuação dos sintomas próprios da gravidez, como intolerância ao calor, diaforese ou fadiga
6.	Prurido
Exame Físico	
1.	Pulso > 100 bpm
2.	Pressão arterial divergente
3.	Sinais oculares da doença de Graves (sinal de von Graefe, por exemplo) ou mixedema pré-tibial
4.	Bócio, especialmente em áreas com aporte suficiente de iodo
5.	Onicólise

Tabela 10. Características clínicas que sugerem a possibilidade de hipertiroidismo devido a doença de Graves (DG) na paciente gestante. Tabela adaptada da referência 45. A correta colheita da história da paciente e o exame físico são de importância extrema, já que a esmagadora maioria dos casos de DG se manifesta antes da gravidez. Uma vez que os sinais e sintomas da DG podem ser confundidos com as manifestações típicas da gravidez, deve ser dada atenção especial a história de antecedentes, pessoais ou familiares, de doença tiroideia autoimune, presença de bócio e/ou sinais oculares, bem como a uma variedade de manifestações como intolerância de calor, pele quente e húmida, taquicardia, divergência da pressão arterial, perda de peso e vômito excessivo nos estádios iniciais da gestação.

No **período pós-parto** o caso muda de figura. Algumas mulheres com DG podem desenvolver, precocemente no período pós-parto, quadros de hipertiroidismo severo seguido de hipotiroidismo transtório, devido à co-existência de uma tiroidite autoimune destrutiva, apesar da existência de TRAbs estimuladores. Este fenómeno está relacionado com um fenómeno rebound do sistema imunitário – no 2º e 3º trimestres, como já foi explicado, o sistema imunitário pode encontrar-se menos reativo, de tal forma que no período pós-parto, a ausência dos fatores que freiam o sistema imunitário induzem um aumento exagerado da sua atividade, com elevação da concentração de anticorpos tiroideus (38).

As mulheres que apresentam um risco elevado de aparecimento de DG no pós-parto podem ser detetadas através da positividade para TRAbs numa fase precoce da gravidez, sendo estimado que cerca de 40% das mulheres em idade fértil terão tido o *onset* no período pós-parto (38). É importante distinguir esta entidade patológica da Tiroidite Pós-Parto (TPP).

A TPP ocorre em 5 a 9 % das mulheres e distingue-se da DG pós-parto, pois ocorre principalmente em mulheres com anticorpos antiperoxidase (anti-TPO) positivos no início da gestação, nas quais ocorre um pico de hipertiroidismo por volta da 13ª semana pós-parto, que não requer medicação e que resolve 1 a 4 semanas depois, podendo ser seguido por uma fase de hipotiroidismo.

A prevenção da DG no pós-parto pode ser alcançada pelo controlo adequado da DG pré-concepcionalmente, mesmo que isso implique intervenções agressivas.

C.2.2. Tiroxicose transitória gestacional (TTG)

A tiroxicose transitória gestacional (TTG) ou hipertiroidismo gestacional não-autoimune define-se como hipertiroidismo laboratorial diagnosticado pela primeira vez no início da gravidez, associado a clínica variável e sem evidências consistentes com DG, que resolve espontaneamente entre o final do 1ºT e início do 2ºT. Tende a surgir em mulheres saudáveis, sem aumento do volume tiroideu e sem presença de auto-anticorpos tiroideus (como TRAbs) e a clínica é predominantemente marcada por vômitos excessivos (67). Quanto à sua prevalência, existe uma alta variabilidade entre as populações mundiais: entre 2 a 3 % nas mulheres europeias, 0,3% nas mulheres japonesas e 11% nas chinesas (60).

Fisiopatologicamente, os mecanismos da TTG ainda não foram completamente estabelecidos, mas sabe-se estarem associados à estimulação da glândula tiroideia materna pelos elevados níveis de hCG (25), o que implica que esta síndrome seja carateristicamente transitório. Os valores elevados de T₄l revertem gradualmente para valores normais, paralelamente à diminuição das concentrações de hCG, apesar da TSH poder continuar parcial ou totalmente suprimida até meio da gestação. A TTG pode ser considerada como um síndrome de *spill-over* endócrino, conceito este que se baseia no mimetismo molecular entre hormonas (hCG e TSH) e os seus recetores (recetores da LH/hCG e TSH) (25). Quando este

síndrome se manifesta, cabe ao clínico a tarefa de o distinguir da DG com base, essencialmente, nos achados laboratoriais e clínicos (tabela 11).

	TTG	DG
Sintomas pré-gestacionais	Ausentes	Presentes
Sintomas na gestação	-/+	+ a +++
Naúseas/vômitos	+++	-/+
Bócio/oftalmopatia	Ausente	Presente
Anticorpos anti-TPO	Ausente	Presente
TRAb	Ausente	Presente
Ratio T_{3t}/T_{4t}	< 20	> 20

Tabela 11. Diagnóstico diferencial entre a Doença de Graves (DG) e a tirotoxicose transitória gestacional (TTG). -/+ : ausente ou pouco intenso; + a +++ : pouco intenso a muito intenso; +++ : muito intenso; T_{3t} – T₃ total; T_{4t} – T₄ total (67).

Por estar associada ao efeito da hCG, a TTG possui algumas particularidades clínicas e temporais que a permitem diferenciar da DG, nomeadamente: vômitos, náusea e perda de peso excessivos entre a 4^a e a 9^a semana, a condicionar hospitalização em caso de desidratação profunda. Os vômitos cedem após a 14^a-18^a semana e a T_{4t} que retorna a valores normais por volta da 15^a semana de gestação. Existe assim uma sobreposição temporal entre o pico de hCG e a sintomatologia típica da TTG (Figura4). Apesar disso, o clínico deve também fazer um estudo da função tiroideia e um estudo imunológico para excluir uma possível DG, especialmente em gestante em risco (tabela 10).

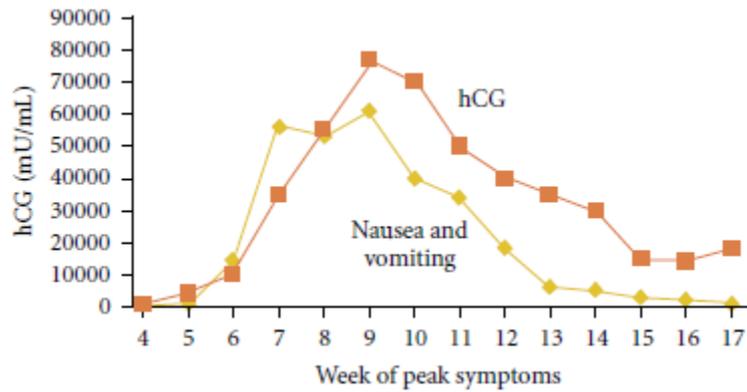


Figura 4. Relação entre o pico dos sintomas de náuseas e vômitos e os valores de hormona gonadotrofina coriônica (hCG) (67).

As etiologias da TTG são variadas e encontram-se sumarizadas na Tabela 12. A hiperemese gravídica e a gravidez múltipla são, de longe, as mais frequentes, mas a mutação do recetor da TSH e doenças trofoblásticas, que irão ser abordadas mais à frente neste trabalho. Independentemente da etiologia, o síndrome da TTG não está associado a maus *outcomes* da gravidez. Alguns autores, contudo, relatam baixo peso ao nascimento quando comparando a recém-nascidos de mães com TTG com recém-nascidos da mesma idade gestacional de mães que não apresentam esta doença. O baixo peso ao nascimento parece estar mais relacionado com a gravidade dos vômitos do que com a presença ou ausência de TTG. Por este motivo, na maioria dos casos, o **tratamento** é sintomático – rehidratação intravenosa e vitaminas do complexo B; por vezes, alimentação parenteral ou por sonda nasogástrica e administração de bloqueadores β durante um curto período de tempo.

A síndrome é transitória, motivo pelo qual não necessita de nenhum tipo de terapêutica específica, a não ser que a sintomatologia seja demasiado severa. Nesta situação, um número pequeno de publicações apontam para um benefício franco com propiltiouracilo (PTU) ou metamizole (MMI) durante algumas semanas. A maioria dos autores defende, contudo, que a administração de antitiroideus de síntese (ATS) não é benéfica e que deve ser evitada.

Etiologias da TTG

1. Gravidez Normal
2. Vômitos e náusea moderados
3. Hiperemese Gravídica
4. Gravidez Múltipla
5. Mutação no recetor da TSH (Tirotoxicose Gestacional Recorrente)
6. Mola Hidatiforme
7. Coriocarcinoma
8. *Hyperreactio luteinalis*
9. Hiperplacentose

Tabela 12. Etiologias possíveis para a Tirotoxicose Transitória Gestacional.

▪ **Hiperemese Gravídica (HG)**

A HG define-se com a existência de náusea e vômitos persistentes durante o primeiro trimestre da gestação, dos quais resulta uma perda de peso superior a 5% e, em casos severos, alterações electrolíticas – hipocaliémia, alcalose metabólica, hiponatremia e hipoclorémia – e atingimento hepático (68). A prevalência global desta patologia encontra-se entre os 0,3 a 1%, apesar de vários estudos já terem apontado para a existência de diferenças na incidência conforme a etnicidade das mulheres. Na Noruega, entre 1967 e 2005 a prevalência total foi de 0,9%, mas quando os casos foram separados por etnicidade, apenas 0,5% das mulheres norueguesas foram afectadas por esta patologia. Os restantes casos correspondiam a prevalências de 2,2% nas mulheres paquistanesas e 1,9% nas mulheres turcas (69). Acredita-se que as mulheres latinas e caucasóides tenham prevalências menores, enquanto que as mulheres sul asiáticas são as que têm um maior risco de desenvolver tirotoxicoses gestacionais. Para além da etnicidade, a existência de *clusters* familiares constitui uma forte evidência de que esta doença possa ter também um componente genético.

O aparecimento das náuseas e vômitos acontece entre a 4^a e a 6^a semana de gestação, piora por volta da 7^a-9^a semana e resolve no fim do primeiro trimestre em cerca de 60% dos casos, havendo resolução completa, na quase totalidade das mulheres, às 20 semanas. Esta sintomatologia, como já explicado para o espectro da TTG, está relacionada com a presença de altos níveis de hCG. Em 30 a 73% das gestantes com HG, existem também alterações nos testes da função tiroideia consistentes com hipertiroidismo – a concentração de T₄l e o índice de T₄l estão acima dos intervalo de referência, a TSH encontra-se suprimida, não existem marcadores de autoimunidade tiroideia (anti-TPO ou TRAbs) e em menos de 20% das mulheres a T₃t está ligeiramente aumentada (Figura 5). A existência ou ausência de hipertiroidismo laboratorial está relacionado com vários fatores, como a gravidade dos sintomas, *background* étnico, aporte diário de iodo e interpretação dos testes tiroideus, entre outros, o que significa que nem sempre acontece. Assim sendo o diagnóstico baseia-se na existência de um quadro de náuseas e vômitos como acima explicado e, concomitantemente, ausência de sintomas de hipertiroidismo prévios à gravidez, presença de sintomas iguais em gravidezes prévias e ausência de bócio e/ou oftalmopatia. Como resultado da desidratação, estas mulheres podem ainda apresentar taquicardia, que responde bem à reposição electrolítica e de fluidos, mas com manutenção de frequências cardíacas ≥ 100 bpm. Podem também ter tremor fino dos dedos, diminuição da força proximal, dispneia, intolerância ao calor e palpitações, especialmente se houver aumento das HT.

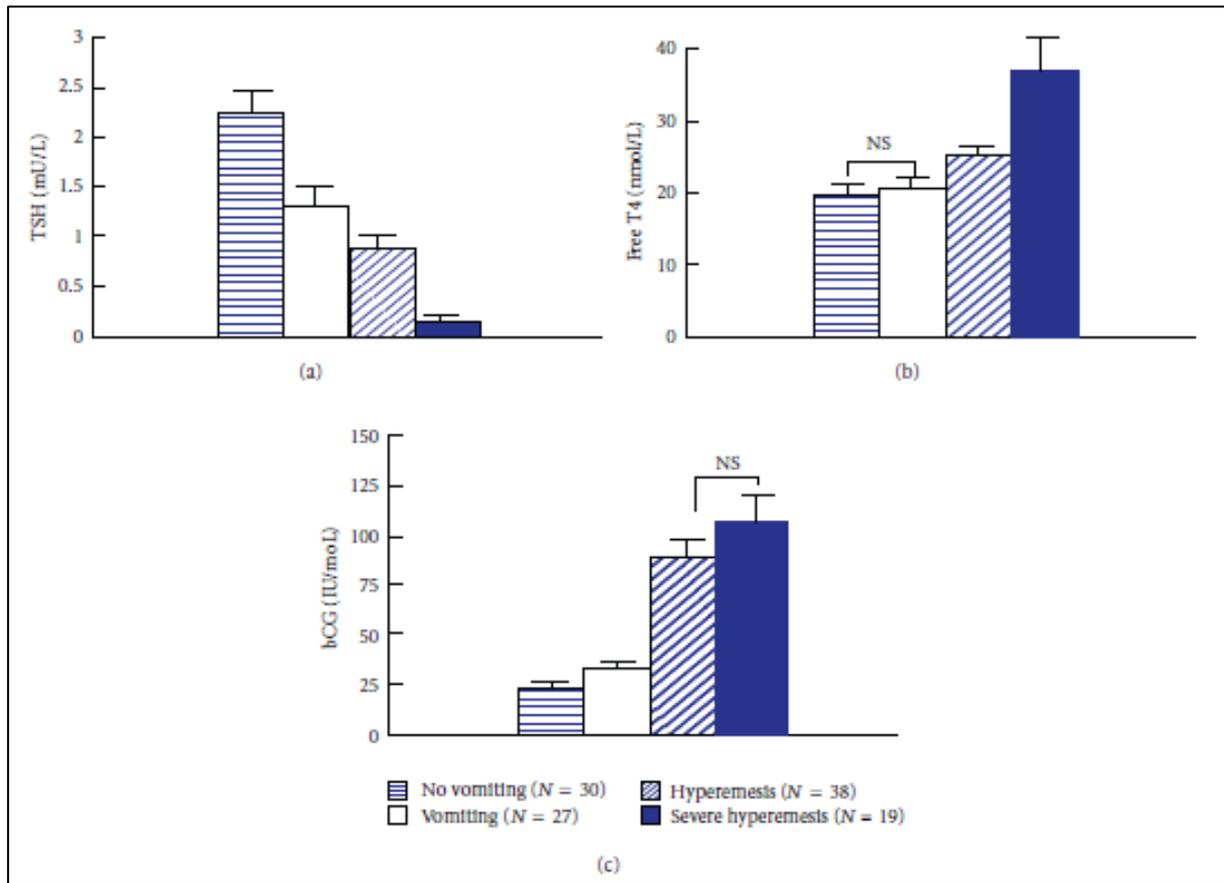


Figura 5. Relação entre os sintomas e os marcadores hormonais em mulheres com HG. Em 1992 foi publicado o maior estudo em mulheres com HG. O estudo continha 67 pacientes das quais 66% tinham hipertiroidismo bioquímico, definido por T_4 l superior ao limite máximo de referência (N=39) ou TSH menor que 0,4 mU/L (N=60): 42% das mulheres tinham função hepática anormal e 6% tinham elevação dos títulos plasmáticos de amilase. Alterações eletrolíticas foram encontradas em 28% das mulheres, relacionadas com o grau de desidratação devido aos vômitos. Este estudo serviu de base para o gráfico acima apresentado. 57 mulheres foram comparadas com 57 controlos e divididas em 4 grupos: Sem vômitos (N=30), com vômitos moderado (N=27), com hiperemese (N=38) e com Hiperemese severa (N=19). A média das concentrações plasmáticas de hCG, T_4 l, estradiol e prolactina estavam elevadas nos grupos com HG, sendo os vômitos mais severos associados a estimulação tiroideia mais acentuada e maiores concentrações de hCG. Estudos em células tiroideias em cultura foram posteriormente feitos e revelaram uma correlação significativa entre a concentração plasmática de hCG e o aporte de iodo (70)

A HG também pode ocorrer em mulheres com hipertiroidismo devido a DG ou com DG em remissão, como consequência do efeito da hCG e dos TRAbs sobre o recetor da TSH, ocorrendo mais frequentemente vômitos severos (71). O diagnóstico diferencial entre as duas entidades é difícil, pois as concentrações de hCG e a presença de TRAbs têm um peso relativo. Um rácio elevado de T_3/T_4 (>20) parece favorecer a DG, tendo sido também sugerida ecografia tiroideia com Doppler, já que as pacientes com DG ativa têm um maior volume tiroideu e maior vascularização do que as pacientes com TTG. Para além disso, nas

mulheres com HG, os níveis de T₄ normalizam pela 15^a semana de gestação e a TSH normaliza na 19^a semana.

À semelhança das outras TTG, a HG não requer tratamento específico e a terapêutica utilizada é simplesmente sintomática e de suporte, com vista à reposição hídrica e eletrolítica. Os *outcomes* são iguais entre mulheres com HG que tenham hipertiroidismo e as que têm eutiroidismo, com uma ligeira propensão para anemia ferropénica no grupo com tirotoxicose (67).

▪ **Gravidezes múltiplas**

As gravidezes múltiplas são situações naturais nas quais ocorrem concentrações elevadas e sustentadas de hCG. Como foi abordado anteriormente, nas mulheres com gémeos o pico de hCG é aproximadamente o dobro (>100,000UI/L) do de uma gravidez única e dura até 6 semanas, enquanto que numa gravidez única dura apenas uns dias. Por este motivo, é normal que em gravidezes múltiplas ocorram vômitos intensos. Para além de a clínica ser mais severa, também as alterações da função tiroideia são mais frequentes, já que para tal basta que a hCG se mantenha acima de 75000-100000UI/L durante tempo suficiente. A hCG atua como um agonista fraco do TSHR e aumenta a produção de AMPc, o transporte de iodo e o crescimento dos tirócitos. Também pode ser possível que seja produzida uma variante da hCG, uma isoforma mais acídica, que tenha por isso uma semivida maior e explique os níveis circulatórios altos e mantidos da hCG (25).

O tratamento oferecido às mulheres com gravidezes múltiplas e que apresentem TTG é semelhante ao já descrito para as TTG na generalidade.

▪ **Tirotoxicose gestacional recorrente (TGR)**

Ao contrário da HG e das gravidezes múltiplas, em que existe uma actividade tirotrófica anómala da hCG, existem casos de TTG que cursam com valores de hCG normais e não mantidos, como é o caso com recetores da TSH mais sensíveis.

Em 1998, foi publicado um caso de uma mulher de 27 anos com história de dois abortos espontâneos, que durante a 10^a semana da sua terceira gestação foi referenciada para avaliação e tratamento de hipertiroidismo (72). Apesar de ter concentrações normais de hCG, a jovem desenvolveu um quadro de náuseas e vômitos intensos, perda de peso, taquicardia persistente, diaforese e tremor fino das mãos. Ao exame físico apresentava ainda um pequeno e difuso bócio, mas sem presença de oftalmopatia. Os testes de função tiroideia revalaram uma concentração de T₄l plasmática acima do limite superior de referência, TSH indetectável e anticorpos anti-TPO e TRAbs negativos. Foi então medicada com PTU até à data do parto, pelas 38 semanas, sendo o recém-nascido saudável e com peso adequado. Dezoito meses mais tarde, a mesma mulher é referenciada novamente com nova gestação a condicionar quadro semelhante, pelo que o tratamento aplicado foi o mesmo. A mãe da paciente relatava uma história obstétrica idêntica, com uma gestação bem sucedida aos 27 anos, dois anos após um aborto espontâneo. Esta gestação foi complicada com náuseas, vômitos e perda de peso excessivos durante o primeiro trimestre, sem complicações pela altura do parto. Durante a gestação do segundo filho, a mãe da paciente foi medicada com carbimazole acreditando-se que seria um hipertiroidismo por DG, mesmo sem oftalmopatia e sem auto-anticorpos. O parto foi de termo e a medicação foi descontinuada 2 meses depois, permanecendo-se eutiróide desde então. Estas duas mulheres concordaram com a realização de um estudo genético, que revelou que mãe e filha eram heterozigotas para uma única mutação *missense* correspondente ao resíduo K183R, no domínio extracelular do recetor da TSH, tornando-o altamente sensível às ações tirotróficas na hCG e explicando a tirotoxicose recorrente durante

as suas gestações. Este achado único, apesar de não se verificar há mais de 20 anos, constitui um exemplo perfeito de como algumas mulheres podem ter anomalias a nível das células foliculares tiroideias e explica uma minoria dos casos em que não ocorrem níveis de hCG >100 000 UI/L nas mulheres com TTG.

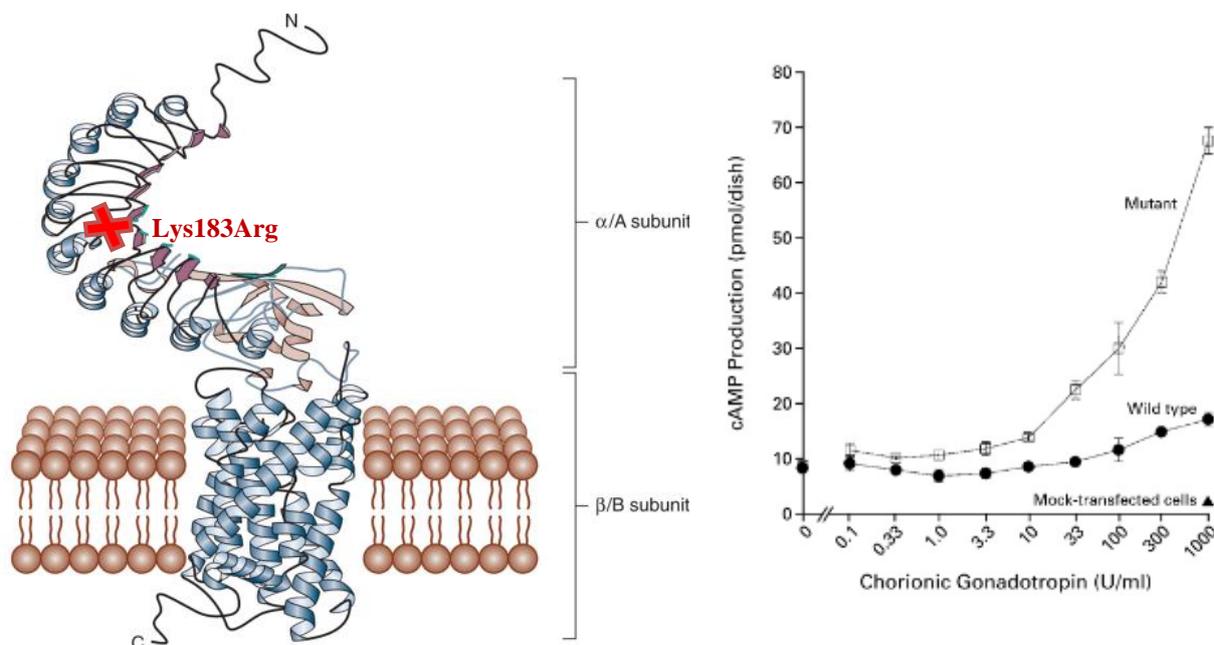


Figura 6 e 7. Mutação no recetor da TSH e gráfico demonstrando o ganho de função, na TGR. À esquerda – recetor da TSH com mutação na posição 183, passagem de uma lisina a arginina (figura adaptada do *Manual Willams Textbook of Endocrinology, 11ª Edição*); À direita – gráfico comparando a produção de AMPc provocado pela estimulação com hCG do recetor mutante e um recetor *wild type*, isto é, sem mutação. A mutação induz indubitavelmente um ganho de função (71).

▪ Doença trofoblástica gestacional

As doenças trofoblásticas gestacionais, como a mola hidatiforme e o coriocarcinoma, estão associadas a concentrações muito elevadas de hCG, sendo detectado hipertiroidismo bioquímico em 50% das mulheres. É importante referir estas doenças dado a sua incidência – em cada mil gestações, 0,5 a 2,5 podem corresponder a casos de mola hidatiforme (67). A apresentação clínica é variável, podendo as doentes ser assintomáticas ou, então, ter sintomatologia que varia desde a hiperemese (20%) até à insuficiência cardíaca congestiva.

O quadro mais comum é caracterizado pela existência de hemorragias vaginais semelhantes à ameaça de aborto, provocado pelo aumento exagerado de tecido placentário. O diagnóstico é feito por detecção de uma massa uterina, tipo *snowstorm*, e ausência de feto através da ecografia, juntamente com concentrações plasmáticas elevadas da subunidade β da hCG, que serve de marcador para estes tumores. A existência de *guidelines* para a realização de ecografias programadas durante a gestação permite evitar complicações como a evolução do tumor trofoblástico para coriocarcinoma, o que só ocorre em cerca de 3% das gravidezes molares. Ao contrário das restantes TTG, o tratamento das doenças trofoblásticas é cirúrgico, por remoção do tecido placentário anormal, sendo por vezes necessária quimioterapia no caso de ser um coriocarcinoma metastizado. Este tipo de intervenção normaliza os valores de hCG e, conseqüentemente, o hipertiroidismo. Em casos mais extremos, em que a sintomatologia persiste, pode ser administradas tioamidas, β -bloqueantes, iodo intravenoso e/ou solução de Lugol. A função tiroideia regressa ao normal após a abordagem do problema subjacente (67).

▪ ***Hiperreactio luteinalis* e Hiperplacentose**

O *hiperreactio luteinalis* é uma condição rara na qual existem quistos teco-luteínicos a nível ovárico, 30% dos casos bilateralmente e que, durante a gravidez, crescem e aumentam o volume ovárico. Esta patologia cursa com hipertiroidismo bioquímico e geralmente não existem sintomas. Pode, contudo, haver hiperemese severa com perda de peso, que responde à hiperalimentação. Pode existir também virilização materna, causada por altos níveis de androgénios, que se manifesta maioritariamente durante a segunda metade da gravidez, por acne facial e na região anterior e dorsal do tórax, bem como por crescimento piloso de distribuição andróide. Cerca de 50 a 60 % dos fetos apresentam também virilização através de fusão labial e hipertrofia clitoriana. Acredita-se que este tipo de pseudotumor ovariano ocorre mais em mulheres entre os 30 e 40 anos, de etnia africana e multíparas. O diagnóstico

de *hyperreactio luteinalis* é muitas vezes incidental, através de ecografia ou durante parto por cesariana (73).

A Hiperplacentose, por outro lado, é uma patologia associada à diabetes, eritroblastose, gravidez múltipla e talassémias. Caracteriza-se pela existência de uma placenta maior e mais pesada do que em gravidezes normais e níveis circulatórios de hCG mais elevados que o normal. Clinicamente, as pacientes apresentam taquicardia, intolerância ao calor, náuseas e vômitos e prurido. Apesar de poderem ser gravidezes de risco, devido à patologia materna de base, não requerem nenhum tratamento específico ou sintomático, para além de um seguimento personalizado por parte de um obstetra e planeamento do tipo de parto.

C.3 – Diagnóstico laboratorial

Quando se suspeita de hipertiroidismo numa gestante, devido à presença de sinais e sintomas característicos ou por antecedentes pessoais sugestivos, é necessário proceder aos doseamentos de TSH plasmática, T₄ e T₃ e TRAbs. Os testes usados atualmente são bastantes sensíveis, mas ainda não são suficientemente específicos para ultrapassar a interferência causada pelo aumento da TBG sob a T₄ e T₃ totais, de forma que os doseamentos de T₄l e T₃l são preferíveis. Na última década, várias *guidelines* internacionais foram publicadas no sentido de incentivar os laboratórios a criar intervalos de referência para a T₄l, T₃l e TSH, já que as concentrações destas hormonas variam ao longo da gestação – os valores avançados pela *Endocrine Society* relativamente à TSH são de 0,1-2,5mU/L no primeiro trimestre, de 0,2-3 mU/L no 2º trimestre e de 0,3-3 mU/L no 3º trimestres; relativamente aos valores de T₄l, são utilizados os valores de referência para as mulheres não gestantes multiplicados por 1,5 (29). Quando se interpretam os resultados dos doseamentos destas hormonas, é necessário ter em conta qual o estadió da gravidez correspondente à data da colheita e interpretar os resultados à

luz das mudanças fisiológicas sofridas pela tiroide na gravidez. A TSH isolada, por exemplo, não é um bom indicador da função tiroideia nos estadios precoces da gravidez, já que nesta fase se encontra suprimida pela hCG. No fim do primeiro trimestre, altura em que ocorre o pico de hCG, os níveis de TSH plasmática encontram-se abaixo de 0,4mU/L em pelo menos 20% das mulheres eutiróides (74). Contudo, é o grau e a duração da supressão da TSH, bem como os valores das concentrações de HT que fazem o diagnóstico durante o 1º T. As alterações sofridas pela T₄ e T₃ foram já abordadas. A ecografia tiroideia pode apresentar também alguma utilidade, já que permite analisar as características morfológicas e volume da tiróide e assim contribuir para o diagnóstico diferencial.

O diagnóstico da DG é feito clinicamente – pela presença de história familiar de doença autoimune da tiróide e/ou presença de bócio difuso juntamente com oftalmopatia ou dermopatia – e laboratorialmente, se necessário, pela presença de TRAbs. Devido às alterações imunológicas já referidas, os títulos de TRAbs podem diminuir a partir do 2ºT da gestação, assim com os títulos de outros anticorpos normalmente presentes nos doentes com DG (anti-tiroglobulina e antiperoxidase, anti-Tg e anti-TPO). Assim, pela 36ª semana, os títulos podem negativizar e, se não o fizerem, existe um risco considerável de passagem transplacentar e desenvolvimento de hipertiroidismo neonatal, bem como recorrência tardia de tirotoxicose durante o período pós-parto. Os TRAbs também devem ser doseados entre a 20ª-24ª semanas nas mulheres que foram submetidas a terapia ablativa previamente à gestação e que se encontram eutiróides, uma vez que nada garante que não ocorrerá transferência de mãe para filho. Por fim, as mulheres que realizaram cirurgia à tiróide e que, enquanto grávidas, recebiam terapia com tiroxina, devem também fazer a medição de TRAbs durante esse período (29, 38). A tabela 13 sumariza as situações nas quais os TRAbs devem ser doseados.

Status da paciente	Doseamento
Eutiróide – tratamento prévio com ATS	Não é necessário
Eutiróide ± terapia com T ₄	Dosear no 1º T: se TRAbs baixos ou ausentes, não são necessários mais doseamentos; se altos, avaliação fetal e novo doseamento entre a 20ª-24ª S
Terapia prévia com iodo radioactivo ou cirurgia	
A receber ATS durante a gravidez	Doseamento na 20ª-24ª S

Tabela 13. Guidelines para o doseamento de Anticorpos do recetor da TSH (TRAbs) em mulheres grávidas com doença de Graves. ATS – antitiroideos de síntese; TSH – hormona estimuladora da tiroide; T – trimestre. (29, 38).

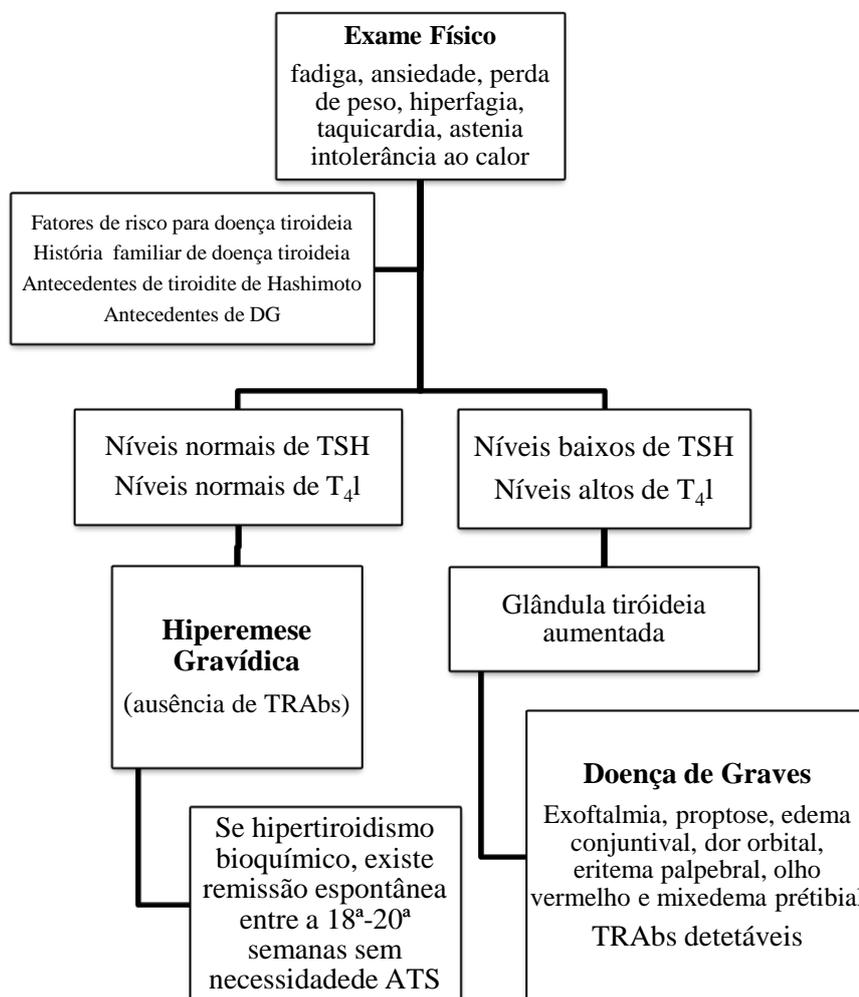


Figura 8. Fluxograma acerca do diagnóstico de hipertiroidismo na gravidez. Perante uma mulher com sinais e sintomas e uma história pessoal e familiar positiva, devem ser feitos doseamentos de TSH e T₄l. O diagnóstico de DG pode ser confundido com o de hiperemese gravídica, que se deve ao aumento das concentrações de hCG. A HG pode apresentar características clínicas semelhantes à DG (perda de peso, desidratação e cetonúria) e, cerca de 66% das pacientes podem apresentar ainda hipertiroidismo laboratorial. A HG distingue-se sobretudo pela ausência de TRAbs e pela brevidade da apresentação, já que cede pela 18ª-20ª semana sem necessidade de terapia médica (75).

C.4 – Impacto Materno e Fetal

Quando o hipertiroidismo não regride com o evoluir da gestação, existe um conjunto de complicações maternas e fetais que comprometem o 2º e 3º T e põem em risco o parto e o futuro recém-nascido. Essas complicações encontram-se sumarizadas na Tabela 14.

Complicações do Hipertiroidismo de Graves na gravidez	Maternas		Obstétricas	Neonatais primárias
	Reacções medicamentosas adversas	Antepartum	Aborto	Peso ao nascimento < 2500g
	Disfunção ventricular esquerda		Parto pré-termo	
	Diabetes mellitus Gestacional		Nado morto	Macrossomia > 4000g
			Hipertensão Gestacional	Baixo score de Apgar
	Preeclampsia	Intrapartum	Disfunção Tiroideia Fetal	Internamento na UCIN
			Sofrimento Fetal	Síndrome de Dificuldade Respiratória (SDR)
			Parto-pré-termo	
			Cesariana electiva	Defeitos congénitos
			Placenta Abrupta	Disfunção Tiroideia
	Postpartum	Hemorragia		

Tabela 14. Complicações maternas, obstétricas e neonatais do Hipertiroidismo de Graves na gravidez. UCIN – Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais.

Relativamente ao *outcome* das gestantes com hipertiroidismo, existem vários estudos de coorte realizados, mas cujos métodos de seleção e análise diferem e que, para além disso, se baseiam em diferentes definições de hipertiroidismo (devido a inexistência de testes de deteção da TSH eficazes). Para esta revisão foram usados 9 estudos, de diferentes países, com dados que vão desde 1974 até 2008 e com populações em estudo que variam entre 60 a 230 indivíduos. A relativa dificuldade em engravidar experimentada pelas doentes com hipertiroidismo, faz com que o número de casos em estudo seja pequeno e que a comparação entre gestantes compensadas e descompensadas seja difícil de encontrar, já que o diagnóstico e tratamento são feitos cada vez mais precocemente. Apesar disso, existe uma elevada

consistência entre os estudos, relativamente aos resultados, isto é, existe uma concordância entre o tipo e frequência de complicações maternas e neonatais encontradas.

Um dos primeiros estudos acerca dos efeitos do hipertiroidismo na gravidez foi publicado em 1989 e continha dados referentes a 60 gestantes com DG, seleccionadas de um grupo de 120 000 partos realizados entre 1974 e 1985, no Hospital de Parkland, Texas (76). Entre as mulheres com DG, apenas 8 não fizeram qualquer tipo de medicação, tendo conseqüentemente partos com idades gestacionais mais baixas que as mulheres com DG que permaneceram eutiróides (33,1 semanas vs 38,6 semanas). O peso ao nascimento (PN) dos recém-nascidos de mães mal controladas foi, em média, 764 gramas mais baixo que o PN dos recém-nascidos de mães controladas. Verificaram-se, ainda, outras complicações obstétricas, nomeadamente: 6 nados mortos e 1 aborto, em cinco mulheres sem tratamento e outras duas sem resposta ao tratamento. Das 60 gestantes, 12% desenvolveram insuficiência cardíaca.

Um estudo muito semelhante realizado no Hospital da Faculdade de Medicina de Botucatu, no Brasil, várias décadas depois (entre 1997 e 2005), obteve resultados espantosamente semelhantes, apesar das grandes evoluções nos métodos de diagnóstico e tratamento (77). O estudo analisou retrospectivamente 60 gestações, seleccionadas de um *pool* de 237 gestantes com patologia tiroideia, dividindo-as em dois grupos – gestantes com hipertiroidismo compensado, GHC (n=24), e gestantes com hipertiroidismo descompensado, GHD (n=36) – e foram comparadas características clínico-laboratorias e intercorrências (sumarizadas na tabela 15). Relativamente às características gerais investigadas, as únicas diferenças significativas ($p < 0,05$) entre os dois grupos correspondiam à etiologia auto-imune – claramente superior no grupo GHD (97,2%) – e à presença de sintomas, que era de 88,9 % nas GHD e 62,5% nas GHC. Por este motivo, 94% das GHD receberam tratamento com PTU e 42% das GHC também. Os resultados obtidos neste estudo revelaram que os partos ocorreram em idades gestacionais muito semelhantes aos estudo anterior, em que a

comparação era feita entre um grupo de gestantes tratadas e não tratadas. Para além disso, o tipo e percentagem de complicações maternas e fetais nas GHD foi também próximo ao do estudo anteriormente apresentado. Pode-se concluir, então, que o objetivo principal da abordagem destas doentes, é atingir a eutiroidemia durante a gestação. Caso contrário, o *outcome* da gravidez de uma mulher medicada mas mal controlada aproximar-se-á do de uma gestante não medicada. Para este efeito, o melhor indicador a utilizar é a concentração de T₄I no terceiro trimestre: quanto maior a concentração desta hormona, menor a idade gestacional ($p<0,05$) (77).

Parâmetro	Grupos	
	Hipertiroidismo compensado	Hipertiroidismo descompensado
Complicações maternas (%)	37,5	47,2
Complicações fetais (%)	20,8	44,4
Idade gestacional no parto (semanas)	37,0±2,5	34,4±4,6 [†]
Parto por cesariana (%)	35,5	54,5

Tabela 15. Medidas descritivas de parâmetros relacionados com as repercussões materno-fetais do hipertiroidismo em gestantes (77). Média±desvio padrão; nível de significância: [†] $p<0,05$.

Para além das complicações obstétricas já referidas, a literatura aponta ainda para um aumento do risco relativo de restrição de crescimento intra-uterino (RCIU), aborto e bócio fetal para as gestantes que não atingem o eutiroidismo (76, 77, 78). Uma alta incidência de partos por cesariana é também um achado comum em todos os estudos, intervenção justificada pela ocorrência de sofrimento fetal, descolamento da placenta, cesariana prévia, desproporção cefalopélvica e/ou apresentação pélvica. É interessante verificar que a maioria dos estudos relata que, embora não significativamente, as gestantes com hipertiroidismo tendem a ser mais velhas que as gestantes controladas e que apresentam maiores taxas de tabagismo. Estes fatores podem também contribuir para o aparecimento de complicações, para além das concentrações de T₄I no terceiro trimestre e do tipo de medicação escolhida, que são, à partida, os principais determinantes do *outcome*.

Relativamente às complicações maternas, uma das mais frisadas é a existência de disfunção ventricular esquerda (79). Nos estadios iniciais da gravidez pode ocorrer descompensação cardíaca devido ao agravamento típico da DG. Mais tarde, no 2/3ºT e no período pós-parto, este achado deve-se à sobreposição de um quadro de eclâmpsia (também típico nas gestantes não controladas) e/ou devido à existência de patologia subjacente, como anemia ou infeção. Por vezes, eventos obstétricos, como a sépsis severa, podem precipitar insuficiência cardíaca nas gestantes, patologia que em geral responde bem a terapia intensa e não provoca sequelas a longo prazo. As mulheres com hipertiroidismo apresentam também uma maior propensão para desenvolver diabetes gestacional (80), associação esta equiparável à correlação entre o hipertiroidismo e a diabetes mellitus tipo 1 que se verifica para a mulher não grávida.

Em geral, o risco de complicações maternas e fetais está relacionado com a duração do hipertiroidismo e com a qualidade do seu controlo durante a gestação, em especial no terceiro trimestre. Assim, nas pacientes cujo diagnóstico foi precoce e que iniciaram tratamento previamente à gestação, ou em estadios precoces desta, os *outcomes* são excelentes. Dois estudos – um de maiores dimensões, realizado no Japão, em 230 gestantes com DG controlada (81) e um realizado em Israel, com 189 gestantes com hipertiroidismo, controladas e seguidas desde a fase pré-concepcional (82) – suportam a conclusão acima expressa, isto é, que não existem *outcomes* perinatais adversos para as mulheres com hipertiroidismo que sejam adequadamente tratadas e seguidas.

C.4.1 Disfunção tiroideia Fetal e Neonatal

Como já foi referido, o risco de complicações fetais e neonatais está diretamente correlacionado com o controlo do hipertiroidismo materno. Se a doença se encontrar ativa e em tratamento com ATS, a função tiroideia do feto irá depender do balanço entre a passagem de TRAbs, estimuladores ou inibidores, e o efeito que os ATS produzem na tiróide fetal. Apesar de não existirem estudos controlados que indiquem quais os melhores exames obstétricos a realizar no seguimento destas gestantes, a maioria das revisões acerca do tema aconselha a realização de ecografias seriadas e de, pelo menos, um registo cardiotocográfico a partir das 32 semanas.

o Hipotiroidismo Fetal

Numa gestante sob ATS, uma ecografia a revelar bócio fetal deve fazer suspeitar de hipotiroidismo fetal. Esta patologia resulta principalmente do tratamento materno excessivo com ATS, que pode assim afetar o desenvolvimento cognitivo da futura criança. Neste caso, as doses de ATS devem ser reduzidas ou, se necessário, deve-se suspender a medicação. A melhor forma de evitar esta complicação, é manter as concentrações maternas de HT circulantes no quartil superior do intervalo de referência (74). A administração intra-amniótica de levotiroxina não é mais eficaz que a descontinuação dos ATS e comporta mais riscos.

Outras duas situações parecem estar também associadas a este *outcome*: a existência de TRAbs inibitórios em gestantes com DG (83) e a administração de iodo radioactivo em mulheres que desconheciam estar grávidas. Neste último caso, em particular, se a mulher desejar prosseguir com a gravidez, a realização de uma cordocentese pode ser útil para prever o *outcome* fetal.

○ **Hipertiroidismo Fetal**

O hipertiroidismo fetal tende a ocorrer em gestantes com antecedentes de DG tratada por terapia ablativa (cirurgia ou I¹³¹) e que apresentam títulos de TRAbs persistentemente elevados após a 24ª semana. Pode ocorrer também em gestantes que são submetidas a tireoidectomia no segundo trimestre de gravidez, razão pela qual esta abordagem é evitada.

O hipertiroidismo fetal é uma complicação grave, pois comporta consequências severas, como a morte fetal. O mecanismo responsável pelo seu desenvolvimento está relacionado com a estimulação dos recetores da TSH, na tiróide fetal, por imunoglobulinas estimuladoras da tiróide, a partir do segundo trimestre. No final deste trimestre, a transferência placentar de IgG acentua-se até por volta da 30ª semana, durante a qual se atinge um equilíbrio de concentrações de IgG entre a circulação materna e a fetal. Apenas a partir das 22ª à 26ª semanas é que surgem os primeiros sintomas de hipertiroidismo fetal, sendo aconselhado que durante este intervalo se realize uma determinação dos títulos de TRAbs. Se o valor destes títulos for 3 a 5 vezes superior ao valor esperado, está indicada uma avaliação ecográfica fetal para despistar uma potencial tirotoxicose fetal. Os sinais que apontam para esta complicação são: bócio fetal, taquicardia (frequência cardíaca fetal persistentemente superior a 160 bpm), restrição de crescimento, oligohidroâmnios ou hidrúpsia, motilidade fetal aumentada e maturação óssea acelerada (74). O registo cardiotocográfico tem uma importância crucial, já que um padrão base de 170 a 180 bpm com variabilidade moderada, com acelerações mas sem desacelerações, é patognomónico de tirotoxicose fetal (84). Quanto à maturação óssea acelerada, é um sinal com alto valor preditivo, mas difícil de avaliar – é diagnóstico desta condição a presença de um centro de ossificação no fémur distal antes da 31ª semana. A cordocentese é uma técnica invasiva e associada a alta morbi-mortalidade, pelo que a sua realização é questionável.

Quando é suspeitada a existência de hipertiroidismo fetal, a gestante deve iniciar metimazole (MMI), em doses iniciais de 10 a 20 mg/dia. A dose de MMI deve ser ajustada consoante a frequência cardíaca e o bócio fetal, cuidadosamente de forma a não induzir hipotiroidismo fetal. Se necessário, a gestante também pode tomar concomitantemente tiroxina, de forma a manter-se eutiróide (85).

○ **Bócio Fetal - Gestantes com Doença de Graves**

Como se pode verificar pelos temas subsequentes, existe um grande espectro relativamente à disfunção tiroideia fetal, numa gestação em contexto de hipertiroidismo. O bócio fetal, por exemplo, pode ser a manifestação de diferentes afeções – pode estar relacionado com o efeito estimulatório dos TRAbs maternos sob a tiróide fetal ou, por outro lado, resultar de um hipotiroidismo fetal provocado pelos ATS ou pela exposição a TRAbs inibitórios. A nível neonatal, o diagnóstico torna-se difícil, já que o recém-nascido apresenta a mesma variedade de quadros (86).

Um estudo prospetivo, relativo a 72 gestações de mulheres com DG, permitiu concluir que as mulheres sem TRAbs detetáveis e sem necessidade de ATS não tinham um risco acrescido no que toca à disfunção tiroideia fetal. Por outro lado, as mulheres com hipertiroidismo mal controlado e com títulos altos de TRAbs tinham maior tendência a ter fetos com hipertiroidismo, enquanto que as gestantes que estavam sob ATS ou que tinham níveis de T₄ abaixo do limite superior da normalidade, tinham maior tendência a ter fetos com hipotiroidismo. O hipertiroidismo e o hipotiroidismo fetal manifestaram-se em 11 gestações através de bócio fetal e foram distinguidos recorrendo a achados ecográficos, frequência cardíaca, medição dos anticorpos maternos e do *status* da medicação antitiroideia. O estudo mostra que é de extrema importância que seja feita uma medição dos níveis de TRAbs no início da gravidez em todas as mulheres com história recorrente ou presente de DG e

recomendam ainda que essas gestantes sejam submetidas a uma avaliação interdisciplinar minuciosa – por um lado, devem realizar ecografias mensalmente após a 20ª semana, por ecografista experiente e, por outro lado, devem ser seguidas por um obstetra e por um endocrinologista pediátrico, realizando medição dos níveis de TRAbs e ajuste da terapêutica antitiroideia de acordo com a necessidade (87).

- **Hipertiroidismo Neonatal**

A um hipertiroidismo fetal não detectado pode seguir-se um hipertiroidismo neonatal (DG neonatal). A incidência desta patologia é de 1 a 5 % dos recém-nascidos de mulheres com DG, sendo por isso considerada pouco comum. A baixa incidência está relacionada com o facto de existir um balanço entre os anticorpos estimuladores e inibitórios e com o tipo e dose de tratamento antitiroideu materno (85). O risco parece estar, novamente, associado a gestantes com DG mal controlada e com níveis altos de TRAbs (86), existindo ainda outros fatores que podem contribuir, nomeadamente antecedentes de outro recém-nascido com DG e tratamento ablativo prévio com iodo radioactivo.

A DG neonatal é geralmente diagnosticada logo após o nascimento, assim que a medicação antitiroideia materna tenha tido tempo para ser depurada do plasma e tiróide do recém-nascido. Os sinais desta patologia incluem insuficiência cardíaca congestiva, bócio, exoftalmia, icterícia, hiperirritabilidade, atraso no desenvolvimento e taquicardia (85). É aconselhado retirar uma amostra de sangue do cordão umbilical logo após o parto em mulheres de tenham DG, de forma a fazer doseamentos de T₄l e TSH. Se o diagnóstico for assim confirmado, é necessário iniciar de imediato um plano de tratamento, que pode incluir iodo, ATS, corticóides, digoxina e β-bloqueantes, dependendo do *status* cardiovascular materno. O hipertiroidismo neonatal pode ainda desenvolver-se mais tarde, entre 6ª e 8ª semana, devido à coexistência de anticorpos estimuladores e inibitórios. Deve ser suspeitado

caso hajam sintomas numa criança em que o doseamento do cordão umbilical foi normal e, especialmente, se a TSH estiver suprimida nesse doseamento (86).

Existem casos excepcionais de hipertiroidismo neonatal relacionados com mutações no recetor da TSH. Este é um traço dominante, que tem manifestação persistente, sendo necessária terapia ablativa a longo prazo e aconselhamento genético (88).

A abordagem desta patologia passa por um tratamento com ATS, nomeadamente 0,5-1 mg/kg de MMI ou 5-10 mg/kg de PTU diários e, adicionalmente, propranolol 2mg/kg uma vez por dia. Em casos mais severos podem ser administrados solução de Lugol ou glucocorticóides (107).

○ **Hipotiroidismo Central Neonatal**

Os recém-nascidos de mulheres com DG mal controlada podem ainda nascer com hipotiroidismo central neonatal (74). Esta patologia encontra-se maioritariamente associada a altos níveis de T₄ que, se persistirem durante um período de tempo suficiente, induzem uma supressão da TSH por *feedback* negativo hipofisário. O diagnóstico pode ser feito à nascença, ou pouco tempo depois, através da comprovação de níveis baixos de TSH e de T₄ total no plasma do recém-nascido. É, contudo, uma situação reversível já que a maioria das crianças atinge a eutiroidia algumas semanas ou meses depois. Caso o hipotiroidismo persista deve-se suspeitar de uma mutação do recetor da TSH (89) e ainda verificar se não se tratará de uma “desintegração tiroideia” provocada por um hipotiroidismo central prolongado. A “desintegração tiroideia” cursa com perda das características morfológicas normais da tiroide, bem como do seu volume, sendo aconselhado tratamento com levotiroxina e *follow-up* a longo prazo (85).

C.5 – Tratamento

C.5.1 Aconselhamento preconcepcional

Todas as mulheres com DG, que estejam em idade fértil, devem ser incentivadas a procurar aconselhamento pré-concepcional, de forma a evitar uma gravidez enquanto se encontram em hipertiroidemia (64). Antes de mais, é necessário educar as pacientes quanto aos efeitos da DG na saúde materna e fetal e explicar as dúvidas e medos que possam ter. O *status* tiroideu da paciente deve ser estabelecido e, consoante os resultados, deve ser ponderado o próximo passo: é necessário algum tipo de medicação ou intervenção? Qual a medicação mais adequada? A doente deve fazer doseamentos de TRAbs? Como deve ser o seguimento obstétrico? Quando estas perguntas são respondidas por um especialista, a probabilidade de um mau desfecho é minimizada.

A escolha do tratamento adequado é um dos passos mais importantes, podendo o clínico optar entre terapia ablativa – por I^{131} ou cirurgia – ou terapia médica. No caso de se optar por terapia ablativa, recomenda-se a realização prévia de um teste de gravidez, já que entre a realização da terapia e a conceção devem mediar 6 meses, durante os quais as doses de levotiroxina devem ser ajustadas para valores ótimos (a TSH deve encontrar-se entre 0,3-2,5 mU/L e a T_4 no limite superior da normalidade). Relativamente à presença de TRAbs, os títulos pós-tiroidectomia tendem a desaparecer gradualmente, contrariamente à terapia com I^{131} , em que os títulos se mantêm elevados nos primeiros 12 meses, diminuindo depois. Assim, se uma mulher com títulos de TRAbs elevados quiser engravidar, a cirurgia é aconselhada (90). Quantos aos doseamentos durante a gravidez, estão atrás explicitados Tabela 12.

Se uma mulher que já esteja a tomar ATS decidir engravidar, a abordagem do clínico deve ser dirigida à paciente e à sua família e deverá incluir (45):

- Se o tratamento com ATS for necessário por mais de 2 anos, a probabilidade de entrar em remissão durante a gravidez é baixa e, por esse motivo, terá de fazer medicação durante a gestação;
- O ATS de escolha é o MMI. O PTU provoca toxicidade hepática e, por vezes, leva a insuficiência hepática, devendo ser reservado para o caso da paciente ser alérgica ao MMI, para o tratamento da tempestade tiroideia e, ainda, para o tratamento durante o 1º T. Existem raros casos relatados de embriopatias em gestantes medicadas com MMI durante o 1º T. Assim, se a mulher estiver a tomar MMI, deve suspê-lo antes ou assim que se confirme a gravidez, tomar PTU durante o 1º T e depois retomar o MMI;
- Estas mulheres devem ser alvo de um *follow-up* cuidadoso para ajuste das doses de ATS;
- Existe a possibilidade de agravamento durante o 1ºT e recorrência no pós-parto, daí que sejam necessários cuidados adicionais no que toca à amamentação (C.6);
- Por fim, devem ser realizados doseamentos de TRAbs para prever o *outcome*, conforme a Tabela 12.

C.5.2 Tratamento do Hipertiroidismo na Gravidez

Como já foi sendo abordado, a terapia de 1º linha nas gestantes com DG são as tioamidas (PTU ou MMI). O iodo e os beta-bloqueantes podem ser usados como uma segunda escolha e a cirurgia é um recurso em casos excepcionais. Por outro lado, o tratamento com iodo radioactivo é contra-indicado na gravidez. Se uma gestante for inadvertidamente tratada com I^{131} , o feto irá ser exposto a radiação através do sangue materno (cerca de 0,5 a 1,0 Rad por mci administrado). Se esta exposição ocorrer antes da 10ª semana, não existe problema, pois o feto só começa a concentrar iodo e a produzir colóide a partir da 10-12ª semana. Depois desse período, a radiação provoca efeitos deletérios na função tiroideia e, conseqüentemente, em todo o desenvolvimento do feto, pelo que se deve aconselhar a interrupção médica da gravidez (38).

Tioamidas

As tioamidas são os fármacos de 1ª linha no hipertiroidismo da grávida. O metimazole (MMI), o carbimazole (CBZ) e o propiltiouracilo (PTU) inibem a peroxidase tiroideia responsável pela iodização dos resíduos de tirosina na tiroglobulina, levando assim à diminuição da produção de HT. A PTU inibe também a conversão de T_4 em T_3 a nível dos tecidos periféricos, pois bloqueia a ação da desionidase do tipo I (75). Ao utilizar estes fármacos, o objetivo é controlar a doença materna ao mantê-la no limite superior da eutiroidia ou mesmo hipertiroidia *borderline*, já que esta provou ser a melhor forma de minimizar a possibilidade do feto desenvolver hipo e hipertiroidismo. Outras complicações obstétricas como a RCIU, a prematuridade, o baixo PN e as malformações são também evitadas.

O PTU encontra-se mais extensivamente ligado à albumina, quando comparado com o MMI. Estudos realizados em gestantes medicadas com tioamidas provaram que a passagem

transplacentar de ambos os fármacos é idêntica e está associada à existência de efeitos secundários no feto. Desta forma, as *guidelines* atuais recomendam o uso da menor dose de antitiroideos possível, pois os efeitos secundários podem afetar negativamente a mãe e o feto (45). A dose inicial recomendada é de 100 a 450 mg/dia, divididos em 3 doses, no caso da PTU, e de 10 a 20 mg/dia, divididos em 2 doses, no caso do MMI. A divisão por doses permite que não ocorram picos plasmáticos, associados à passagem transplacentar do fármaco. Em pacientes com sintomas ligeiros, podem ser utilizadas doses mais baixas como 10 mg de MMI ou 50 mg de PTU, duas ou três vezes por dia, respetivamente. A maioria das gestantes mostra melhoria clínica e ganho de peso, 2 a 6 semanas após iniciar o tratamento, e os testes de função tiroideia normalizam ao fim de 3 a 8 semanas em cerca de 50% das mulheres (45). Posteriormente, a dose deve ser gradualmente reduzida para cerca de metade da dose inicial, de forma a que a concentração de T_4l fique próxima do limite superior do intervalo de referência das não-gestantes, mesmo que a TSH permaneça suprimida (o que ocorre durante praticamente toda a gravidez). Estes ajustes são feitos em monitorizações a cada 2 a 4 semanas, inicialmente, e, mais tarde, de 4 em 4 semanas. Se a T_4l materna se mantiver no terço mais elevado do intervalo de referência, mais de 90% dos recém-nascidos nasce com concentrações plasmáticas de T_4l normais. Contudo, se a T_4l materna se mantiver nos dois terços mais baixos do intervalo de referência, cerca de 36% dos recém-nascidos nasce com hipotiroidismo, e se a T_4L for abaixo do intervalo de referência, todos os recém-nascidos têm hipotiroidismo (91). Daí a importância da correta manipulação destes fármacos.

As tioamidas têm efeitos secundários *minor*, que afectam cerca de 1 a 5% das pacientes que tomam MMI ou PTU, e efeitos secundários *major*, que afectam entre 0,2 a 0,5%. Os efeitos secundários do MMI são dose-dependentes, isto é, quanto maior a dose mais efeitos secundários se manifestam. Esta correlação não foi estabelecida para o PTU.

Quanto aos efeitos secundários *minor*, incluem prurido, *rash* cutâneo, urticária, febre, artralgias, náuseas, mal-estar e distúrbios olfativos, especialmente em mulheres medicadas com MMI. Por outro lado, os efeitos secundários *major* mais importantes são a agranulocitose e a toxicidade hepática. Existem porém outros efeitos, como a anemia aplástica, *aplasia cutis*, embriopatias e a vasculite, que, juntamente com os anteriores, se manifestam em 0,2 a 0,5 % dos casos – tabela 16.

Efeitos secundários	PTU	MMI
Minor	1-5%	1-5% (dose-dependentes)
Major	0,2-0,5%	0,2-0,5%
Agranulocitose	Correlação mal estabelecida entre gravidade e dose	Dose-dependente
Toxicidade hepática	Hepatite aguda (~1%) Insuficiência hepática severa	Icterícia colestática

Tabela 16. Efeitos secundários das tioamidas. PTU – propiltiouracilo; MMI – metimazol.

A hepatotoxicidade aparece em cerca de 0,1 a 0,2% das mulheres, geralmente nos primeiros três meses de tratamento, e é mais grave no caso do PTU. As mulheres a tomar PTU podem desenvolver hepatite aguda, por vezes associada a necrose hepática. Nos últimos 20 anos, 22 casos de lesão hepática severa associados à PTU foram reportados pela *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Program*, tendo ocorrido 9 mortes e 5 transplantes (92). O MMI, por outro lado, apenas induz colestase moderada e não provoca insuficiência hepática. A agranulocitose é um efeito secundário menos severo, mas mais comum que a hepatotoxicidade (0,35 a 0,4%), já que a DG por si só justifica a presença de granulocitopenia (contagem de granulócitos inferior a 1500/mm³).

Entre os efeitos secundários raros encontra-se a vasculite, que mimetiza o padrão serológico do lúpus eritematoso, com presença de anticorpos antineutrófilo citoplasmático (ANCA). A vasculite associada a ANCA é cerca de 40 vezes mais frequente com o uso de PTU do que com o uso de MMI. Os efeitos teratogénicos também são relativamente raros,

mas têm uma importância crucial dado as suas consequências deletérias graves. Em especial, o uso de MMI pode estar associado a embriopatias como a atresia esofágica, atresia das choanas, atraso no crescimento, surdez e características dismórficas em espelho (*situs inversus*). Um estudo epidemiológico reporta um *odds ratio* (razão de probabilidade) de 18 relativamente a atresia das choanas para recém-nascidos de gestante medicadas com MMI durante o 1º trimestre, não se excluindo contudo o papel que o hipertiroidismo também possa ter tido (93). Quanto ao PTU, a associação a embriopatias é controversa. Existem estudos que apontam para a ausência de efeitos teratogénios do PTU e outros que o associam a *sinus inversus*±*dextrocardia*, rim único, agenesia renal e defeitos cardíacos (94,95).

A *aplasia cutis* (AC) é uma condição congénita, caracterizada pela ausência de pele em uma ou mais lesões “ulceradas”, com diâmetros que variam entre os 0,5 e os 3,0 cm e que se localizam entre o topo da cabeça e a área occipital. A incidência da AC na população geral é de 0,03% e estudos efectuados em animais mostram que o uso de MMI aumenta esta incidência. Contudo, os estudos realizados em humanos não verificam tal associação e frisam o facto de 50% dos casos de AC terem conotação familiar. Um estudo recente associa a AC à PTU, mas existe um longo percurso a fazer até se confirmar tal afirmação (96). Teoricamente, existe também a possibilidade do MMI e do PTU poderem causar toxicidade no desenvolvimento, apesar de não haver dados clínicos que suportem essa ideia (97).

O MMI e o PTU têm uma farmacocinética semelhante e eficácias equiparáveis e, embora apenas pequenas frações ultrapassem a barreira placentar, ambos os fármacos interferem com a função tiroideia, mesmo em baixas doses (PTU<100mg/d e MMI<10mg/d). As incidências da toxicidade hepática do PTU e das embriopatias do MMI são baixas e, se as gestantes forem adequadamente tratadas com tioamidas, parece não haver comprometimento do desenvolvimento intelectual e/ou somático do recém-nascido. Assim, a FDA e a *American Thyroid Association* (ATA) recomendam o uso de PTU durante o primeiro trimestre e MMI

durante a restante gravidez, nas doses mais baixas possíveis. A forma como estes fármacos devem ser administrados às gestantes encontra-se explicada no tabela 17, retirado das *guidelines* de 2011 da ATA.

Diagnóstico	Circunstâncias específicas	Recomendações
DG diagnosticada durante a gravidez	Diagnóstico durante o 1º trimestre	Inicia PTU. Doseamento de TRAbs aquando do diagnóstico e, se elevados, repetir entre a 22-26ª semanas de gestação.* Se a tiroidectomia for necessária, deve ser realizada durante o 2º trimestre.
	Diagnóstico depois do 1º trimestre	Inicia MMI.** Doseamento de TRAbs aquando do diagnóstico e, se elevados, repetir entre a 22-26ª semanas de gestação.* Se a tiroidectomia for necessária, deve ser realizada durante o 2º trimestre.
Dg diagnosticada e tratada antes da gravidez	Medicada com MMI	Mudar para PTU assim que o diagnóstico de gravidez seja confirmado. Doseamento de TRAbs ou apenas entre a 22ª e 26ª semana ou durante o 1º trimestre e, se elevados, novamente entre a 22ª-26ª semana de gestação.*
	Remissão após medicação antitiroideia Previamente tratada com I ¹³¹ ou cirurgia	Não é necessário medir TRAbs. Doseamento de TRAbs ou apenas entre a 22ª e 26ª semana ou durante o 1º trimestre e, se elevados, novamente entre a 22ª-26ª semana de gestação.*

Tabela17. Recomendações acerca do tratamento de Doença de Graves durante a gravidez.

* - Se uma mulher com títulos positivos negativizar durante a gravidez, pode ser um indicador de que a dose de fármaco deve reduzir ou parar os ATS, de forma a evitar hipotiroidismo fetal. Se a gestante apresentar títulos de TRAbs elevados no final da gravidez, estes podem ser indicativos de um hipertiroidismo neonatal tardio. Se uma mulher com história de terapia ablativa prévia tiver títulos elevados, o feto deve ser avaliado cuidadosamente para despistar hipertiroidismo fetal e a dose de ATS deve ser ajustada.

** - Evitar hipotiroidismo fetal, especialmente durante a segunda metade da gestação (98).

Monitorização do uso de Tioamidas

A monitorização do uso de tioamidas encontra-se resumida na Tabela 18.

Monitorização da função tiroideia	
TSH	4/4 semanas
T ₄ l	
TRAbs	Entre a 22 ^a e a 26 ^a semana de gestação
Monitorização de efeitos secundários	
Contagem total de células	
Aspartato aminotransferase (AST)	
Alanina aminotransferase (ALT)	Antes do tratamento e depois de 4/4 semanas
Gama-glutamiltransferase (GGT)	
Fosfatase alcalina (FA)	
Bilirrubina	
Ecografia	
Volume e vascularização da tiróide materna e fetal	Mensalmente após a 20 ^a semana de gestação
Crescimento fetal e malformações	
Período pós-parto	
T ₄ l, TSH no plasma fetal	Após o parto
T ₄ l, TSH e TRAbs no plasma materno	

Tabela 18. Monitorização durante o uso de tioamidas. TSH – hormona estimuladora da tiróide; TRAbs – anticorpos estimuladores do recetor da TSH (75).

A monitorização do uso de tioamidas deve começar antes da conceção, pela requisição de análises laboratoriais que incluem a contagem diferencial de células sanguíneas, doseamento plasmático de TSH e T₄l e parâmetros hepáticos, nomeadamente, aspartato aminotransferase, alanina aminotransferase, gama-glutariltransferase, fosfatase alcalina e bilirrubina. As medições iniciais permitem estabelecer uma comparação com resultados posteriores.

Também os TRAbs maternos devem ser doseados no primeiro trimestre e, posteriormente, entre a 22^a e 26^a semana, uma vez que a tiróide fetal responde à TSH a partir da 20^a semana. O doseamento de TRAbs e achados ecográficos relacionados com o volume e vascularização da tiróide materna e fetal são fundamentais para prever o *outcome* da gestação. A técnica ecográfica, com ou sem Doppler, é difícil de executar dado o volume normal de uma

tiróide fetal ($0,23 \pm 0,18 \text{cm}^3$). No caso do bócio, por outro lado, é fácil de avaliar a sua dimensão e a realização de Doppler é aconselhada – o padrão de vascularização periférica aponta para o hipotiroidismo como etiologia responsável, enquanto que uma vascularização central é a favor de hipertiroidismo (99). De facto, no hipertiroidismo fetal, a ecografia da tiróide fetal é o método mais importante e fiável, com uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 100%, à 32ª semana gestação (99). Outras monitorizações são também aconselhadas, como o registo cardiotocográfico, a medição do fluido amniótico e determinação da idade óssea, já que auxiliam o diagnóstico de hipertiroidismo fetal, como foi explicado atrás.

Betabloqueantes

Os betabloqueantes são fármacos de segunda linha no tratamento do hipertiroidismo na gravidez. O propranolol é usado para controlo sintomático em caso de hipertiroidismo agudo e no contexto de preparação pré-operatória, em geral durante curtos períodos de tempo. Não estão relatados efeitos teratogénicos com o uso de propranolol oral ou intravenoso, nem em humanos, nem em animais. Contudo, durante o estadio final da gravidez, os betabloqueantes podem provocar hipoglicémia neonatal transitória e moderada, apneia e bradicardia, efeitos secundários que desaparecem ao fim de 48 horas. Em pacientes que necessitam de terapia com propranolol a longo prazo, é aconselhado seguimento do crescimento fetal, devido à possível associação com RCIU (100).

Compostos iodados

O iodo não é um fármaco de 1ª linha na gravidez de uma mulher com DG, uma vez que existe pouca experiência no seu manuseamento. O iodo atravessa a placenta e, quando utilizado por longos períodos de tempo, pode induzir bócio fetal e hipotiroidismo no recém-

nascido. Assim, reserva-se a sua utilização para situações particulares, como preparação para a tiroidectomia ou tempestade tiroideia. Existe um estudo realizado num grupo de gestantes japonesas com hipertiroidismo moderado, às quais foram administradas baixas doses de iodo (6 a 40 mg/dia). Observou-se que, dos 35 recém-nascidos, dois tinham concentrações de TSH plasmática elevadas e que as mães eram ligeiramente hipertiroideias pela altura do parto (101). A utilização de baixas doses de iodo é, portanto, um tema pouco estudado, parecendo à partida que os riscos associados a um mau *outcome* superam os benefícios.

Quanto à tempestade tiroideia, esta corresponde a uma crise tirotóxica rara e ameaçadora da vida da mãe e do feto, que tende a ocorrer em mulheres mal controladas ou sem diagnóstico de hipertiroidismo (1 a 2%). O quadro clínico baseia-se na presença de sinais e sintomas de hipertiroidismo severo (taquicardia, tremores, intolerância ao calor, hipertermia, alterações do *status* mental), podendo ocorrer ainda episódios de taquiarritmia (fibrilhação ou flutter auricular), náuseas, vômitos e insuficiência hepática. O diagnóstico é, depois, confirmado pela presença de T₄ plasmática elevada e níveis de TSH muito baixos. O tratamento da tempestade tiroideia constitui uma emergência médica – a paciente deve ser internada numa unidade de cuidados intensivos, deve receber fluidoterapia com reposição electrolítica, deve haver monitorização cardíaca e respiratória e deve receber uma combinação agressiva de fármacos, nomeadamente:

- a) Propanolol, 40 a 80 mg a cada 6 horas (via oral) ou 1mg/min (via IV) – permite controlar os sintomas hiperadrenérgicos;
 - b) PTU, 150mg a cada 6 horas, para bloquear a conversão de T₄ em T₃;
 - c) Solução de Lugol (5% iodo e 10% iodato de potássio, *per os*) cerca de 10 a 20 gotas 3id;
- OU
- c) Solução de iodato de potássio hipertónica (via oral), 5gotas 2id;
 - d) Glucocorticóides;

e) Profilaxia com antibioterapia de largo espectro (via iv) – a infeção é um dos eventos precipitantes mais comuns.

A cesariana não deve ser induzida, pois pode agravar a tempestade tiroideia. A mortalidade materna e fetal ocorre em 20 a 30% destes casos (75).

Rituximab

Um estudo, propôs recentemente o rituximab (RTX) para o tratamento das mulheres com DG que são resistentes aos ATS (102). No estudo, a maioria das mulheres mostrava às 26 semanas uma redução da proporção de linfócitos com MS4A1, uma diminuição da concentração da T₄I e um aumento da TSH. A boa resposta das gestantes deve-se ao facto de a RTX ser um anticorpo monoclonal quimérico, dirigido ao CD20 humano e a um antigénio de superfície das células B maduras e imaturas, o MS4A1, que provoca assim a depleção de células B. Na literatura, contudo, apenas existem trabalhos preliminares relativos a outras doenças autoimunes (como a AR), não sendo para já indicada a utilização desta terapia biológica no contexto da DG bem ou mal controlada (103).

Tiroidectomia subtotal

As cirurgias durante a gravidez acarretam mais riscos que o tratamento médico, nomeadamente o risco de aborto espontâneo ou parto prematuro. Contudo, uma tiroidectomia subtotal é uma forma eficaz de controlar a doença materna e pode estar indicada nas gestantes intolerantes aos ATS, resistentes a estes fármacos, que tenham bócios volumosos, que necessitem doses altas de ATS (>450mg de PTU e >30 mg de MMI) ou caso prefiram esta abordagem às outras. A cirurgia deve ser realizada durante o segundo trimestre, quando a

organogénese está completa, o risco de teratogenicidade pelos anestésicos é baixo, o útero é mais resistente e, assim, a taxa de aborto é minimizada. É necessário ter em conta, que a preparação pré-cirúrgica inclui a estabilização hemodinâmica com β -bloqueantes e a redução da vascularização tiroideia com solução de Lugol ou iodato de potássio. A gestante deve ainda ser informada que a tiroidectomia não previne completamente a possibilidade de o feto desenvolver hipertiroidismo, já que os TRAbs maternos persistem na circulação materna durante algum tempo e podem ultrapassar a placenta e estimular a tiroide fetal. Por este motivo, é aconselhado o doseamento plasmático dos TRAbs no período pós-cirúrgico e a monitorização da função tiroideia fetal através de exame ecográfico (90).

Quando ao hipertiroidismo subclínico, os riscos do tratamento ultrapassam os benefícios, já que não estão descritas melhorias no *outcome* da gravidez. Não devem, portanto, ser administrados ATS ou levadas a cabo as intervenções cirúrgicas expostas anteriormente.

C.6 – Período pós-parto e lactação

A reatividade imunológica sofre uma exacerbação marcada 3 a 12 meses após o parto, razão pela qual podem ocorrer distúrbios da função tiroideia neste período. Durante o 1º ano, a maioria destes distúrbios corresponde a casos de tirotoxicose sob a forma de Doença de Graves ou tiroidite pós-parto, enquanto que a tempestade tiroideia constitui uma raridade (104). A tiroidite pós-parto caracteriza-se pela ausência de TRAbs e não requer tratamento médico – por isso, é fundamental distingui-la da DG (figura 9).

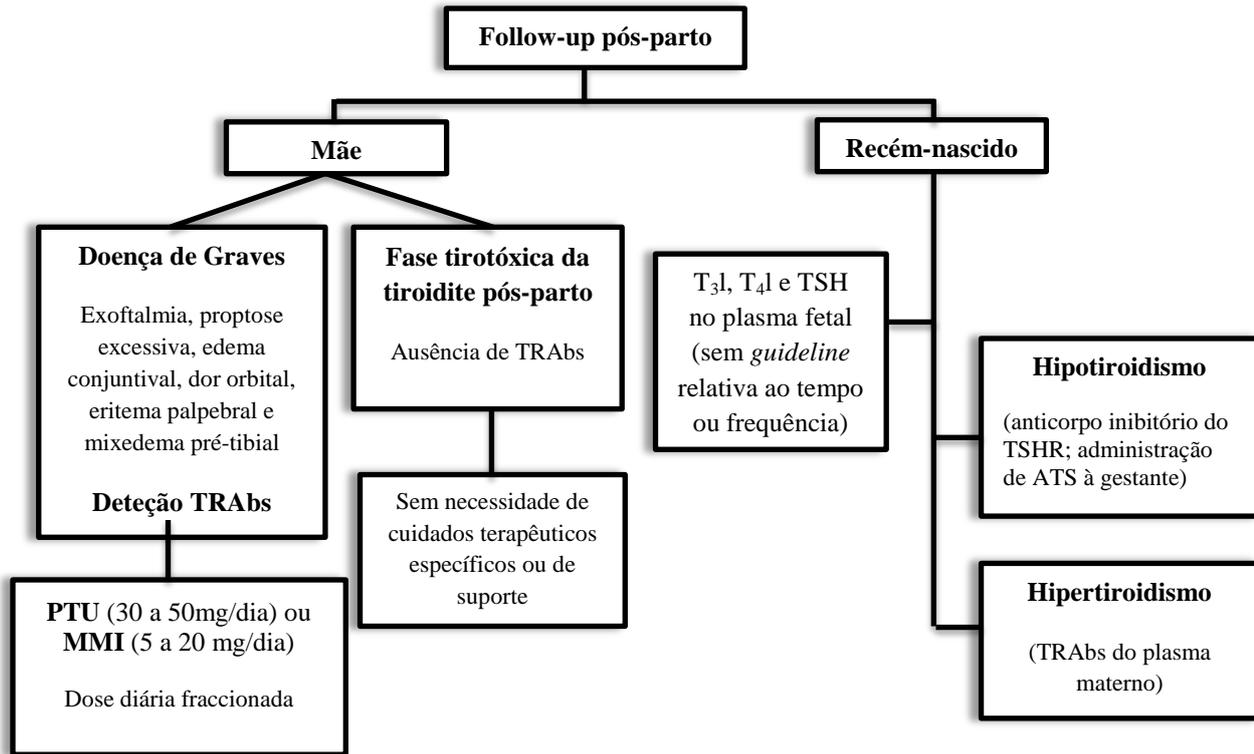


Figura 9. Fluxograma relativo ao *follow-up* materno e fetal no período pós-parto.

As mulheres com DG em remissão antes da gravidez e as mulheres com altos títulos de TRAbs durante a gestação têm uma maior probabilidade de desenvolver recorrência de DG no pós-parto, pelo que é aconselhável manter doses baixas de ATS até à altura do parto ou, pelo menos, até à 32ª semana de gestação (105). É ainda recomendado que, nos 3 meses que se seguem ao parto, sejam doseados a T₄I, a TSH e os TRAbs e que estes exames sejam repetidos, consoante o *status* tiroideu, até um ano após o parto. No caso de a mulher não amamentar, pode ser feito também o estudo da captação de iodo radioactivo, cuja mais valia é diferenciar a tiroidite pós-parto (baixa captação) da DG (captação normal a elevada).

O doseamento de T₄I e TSH deve ser feito no plasma do recém-nascido para verificar se existe alguma anomalia da função tiroideia, como as que já foram abordadas. O seguimento destas crianças depende do bom senso do clínico, já que não existem *guidelines* que definam a sua frequência ou *timing*.

Por fim, no que toca à **amamentação**, existe controvérsia relativamente à segurança deste ato, caso a mãe esteja medicada com ATS. Quer o PTU quer o MMI são segregados no leite materno, ainda que o rácio MMI-PTU seja de 4-7 para 1. Este facto é explicado pela ligação mais extensa e forte do PTU à albumina. O MMI continua a ser mais utilizado na prática devido aos potenciais efeitos hepatotóxicos graves que o PTU acarreta para a mãe e para o feto.

As *guidelines* da *Endocrine Society* dizem-nos que a toma destes fármacos não contra-indica a amamentação, de tal forma que se as doses de ATS forem moderadas – MMI entre 5 a 20 mg/dia e PTU entre 50 a 300mg/dia - e administradas de forma fracionada durante o dia, preferencialmente depois da mamada, o risco que a criança sofre é praticamente negligenciável (106). De qualquer forma, aconselha-se avaliação periódica da criança enquanto for amamentada, para excluir hipotiroidismo causado pelos antitiroideus ou alergia aos antitiroideus (agranulocitose e *rash*). A presença de títulos de TRAbs maternos elevados é também um tema controverso, pois os anticorpos podem surgir no leite materno, apesar de atualmente não terem sido publicadas recomendações que contra-indiquem a amamentação neste caso.

IV – Conclusão

Durante a gravidez, o organismo materno sofre várias alterações fisiológicas, entre as quais, modificação da função tiroideia. Em alguns casos, o balanço hormonal tiroideu foge dos limites da normalidade e ocorrem distúrbios tiroideus durante a gravidez. Um desses distúrbios é o hipertiroidismo, patologia que, se mal controlada, acarreta efeitos adversos potencialmente severos na mãe e feto – pré-eclâmpsia, aborto espontâneo, baixo peso ao nascimento, prematuridade, insuficiência cardíaca congestiva e disfunção tiroideia no feto e recém-nascido.

A doença de Graves é responsável por 85-90% destes casos e, idealmente, as mulheres com este diagnóstico devem ser seguidas pré-concepcionalmente. É recomendado um aumento da dose de antiroideus em mais de 30%, de forma a manter os níveis maternos de T₄l no limite superior da normalidade. Nestas e nas restantes mulheres, que desconheciam estar grávidas ou cujo diagnóstico foi feito após a concepção, recomenda-se a introdução de um antitiroideu de síntese logo que possível (durante o primeiro trimestre, o PTU, e no segundo e terceiro, o MMI), doseamento de T₄l e TSH cada 4 a 6 semanas e doseamento dos TRAbs entre a 20^a-24^a semanas. Estes parâmetros permitem prever o *outcome* da gravidez. As mulheres com hipertiroidismo subclínico não têm indicação para fazer terapêutica médica.

As *guidelines* da ATA de 2011 e as da *Endocrine Society* de 2012 não demonstraram grandes alterações relativamente às recomendações avançadas em 2007, sendo que a generalidade dos pilares do tratamento se mantem. Surgiram, contudo, limites de referência para a TSH durante a gravidez, específicos para cada trimestre. Estes intervalos de valores tornam mais fáceis a compreensão e interpretação dos resultados em mulheres pertencentes a grupos de risco. O rastreio sistemático da população geral não é ainda aconselhado.

V - Agradecimentos

Ao meu co-orientador, Dr. Francisco Manuel Carrilho, pela orientação e disponibilidade demonstrados durante a elaboração deste trabalho e pelo rigor que impôs.

À Professora Doutora Manuel Carvalheiro, orientadora desta dissertação, pela atitude dinâmica prestada durante a regência da cadeira de Endocrinologia e que, assim, motivou a elaboração deste trabalho.

À Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, que me proporcionou seis anos de aprendizado e que permitiu a minha formação profissional e humana.

À minha mãe e avós, pelo seu apoio, paciência e educação.

Ao meu namorado e melhor amigo pelo incentivo e compreensão incondicionais.

VI –Referências Bibliográficas

- (1) Robbins J Thyroxine transport and the free hormone hypothesis. *Endocrinology* 131:546-547, 1992.
- (2) Glinoeer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine Review*; 18:871-887.
- (3) Hassan MA, Miller NJ, Hamdi IM, El-Adawi SA, Al-Zaid M, Al-Awqati A Consideration on some hormone binding proteins patterns during pregnancy. *Horm Metab Res* 23:85-87, 1991.
- (4) GlinoeerD, Gershengorn MC, DuboisA, et al: Stimulation of Thyroxine-binding globulin synthesis by isolated rhesus monkey hepatocytes after in vivo estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 100:807, 1977.
- (5) Ain KB, Refetoff S: Relationship of oligosaccharide modification to the cause of serum thyroxine-binding globulin excess. *J Clin Endocrinol Metab* 66:1037, 1988.
- (6) Sköldebrand L, Brundin J, Carltröm A, Petterson T Thyroid associated components in serum during normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1000:504-511, 1982.
- (7) Foley Michael R, Brass A Vanessa: Maternal cardiovascular and hemodynamic adaptations to pregnancy.
- (8) Lund CJ, Donovan JC. Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1967; 98:394.
- (9) Hotelling DR, Sherwood LM 1971: The effects of pregnancy on circulating triiodothyronine. *J Chin Endocrinol* 33:738-786.
- (10) Soldin, O.P., D. Soldin, et al. (2007). Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulation hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit* 29(5): 553-9.
- (11) Hershman JM: Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid. In: *Best Practice&Research in Clinical Endocrinology and Metabolism: The thyroid and Pregnancy* (Editor: Glinoeer D) 18:249-264, 2004.

- (12) Franklyn JA, Wood DF, Balfour NJ, Ramsden DB, Docherty K, Sheppard MC 1987 Modulation by oestrogen of thyroid hormone effects on thyrotropin gene expression. *J Endocrinol* 115:53-59.
- (13) Larsen PR, Silva JE, Kaplan MM 1981 Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones: physiological and clinical implications. *Endocr Rev* 2:87-102.
- (14) Gereben B, Zavacki AM, Ribich S, Kim BW, Huang SA, Simonides WS, Zeöld A, Bianco AC 2008: Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling *Endocr Rev.* 29 (7): 898–938.
- (15) Hidal JT, Kaplan MM 1985 Characteristics of thyroxine 5'-deiodination in cultured human placental cells: regulation by iodothyronines. *J Clin Invest* 76:947-955.
- (16) De Jesus LA, Cavalho SD, Ribeiro MO, Schneider M, Kim SW, Harney JW, Larsen PR, Bianco AC. 2001: The type 2 iodothyronine deiodinase is essential for adaptive thermogenesis in brown adipose tissue. *J Clin Invest* 108(9): 1379-85.
- (17) Roti E, Fang SL, Emerson CH, Braverman LE 1981 Human placenta is an active site of thyroxine and 3, 3', 5'-triiodothyroxine tyrosyl ring deiodination. *J Clin Endocrinol Metab* 53:498501.
- (18) Patel J, Landers K, Li H, Mortimer RH, Richard K. Delivery of maternal thyroid hormones to the fetus. *Trends Endocrinol Metab.* 2011, 22:164-70.
- (19) Meionhold H, Dudenhausen JW, Wenzel KW, Saling E. 1979: Amniotic fluid concentrations of 3,3',5'-triiodothyronine (reverse T3), 3,3'-diiodothyronine,3,5,3'-triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) in normal and complicated pregnancy. *Clin Endocrinol* 10:355.
- (20) Laoag-Fernandez JB, Matsuo H, Murakoshi H, Hamada AL, Tsang BK, Maruo T. 2004: 3,5,3'-triiodothyronine down-regulates Fas and Fas ligand expression and suppresses caspase-3 and poly (adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase cleavage and apoptosis in early placental extravillous trophoblasts in vitro. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89:4069-77.

- (21) Loubiere LS, Vasilopoulou E, Bulmer JN, et al. Expression of thyroid hormone transporters in the human placenta and changes associated with intrauterine growth restriction. *Placenta* 2010; 31:295-304.
- (22) Contempre B, Jauniaux E, Calvo R, et al. 1993: Detection of thyroid hormones in human embryonic structures during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1719.
- (23) Chan SY, Vasilopoulou E, Kilby MD, 2009: The role of the placenta in thyroid hormone delivery fetus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 5:45-54.
- (24) Laphorn AJ, Harris DC, Littlejohn A, Lustbader JW, Canfield RE, Machin KJ, Morgan FJ, Isaacs NW, 1994: “Crystal structure of human chorionic gonadotropin”. *Nature* 369: 455-61.
- (25) Hershman JM: “Physiological and pathological aspects of the effect of human chorionic gonadotropin on the thyroid”. *Best Practice & Research in Clinical Endocrinology and Metabolism: The Thyroid and Pregnancy* (Editor: Glinoe D), 2004: 18:249-64.
- (26) Mann K, Hoermann R: “Thyroid stimulation by placental factors” 1972. *Mayo Clinic Proc* 41:913-918.
- (27) Hershman JM: “Editorial: role of human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator” 1992. *J Clin Endocrinol Metab* 74:258-259.
- (28) Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, Van Steirteghem A, Kinthaert J, Jejeune B: “Regulation of maternal thyroid during pregnancy”, 1990. *J Clin Endocrinol Metab* 71:276-287.
- (29) *Management of Thyroid Dysfunction during pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. 2012 *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
- (30) Rasmussen NG, Hornnes PJ, Hegedüs L, Feldt-Rasmussen U 1989: Serum Thyroglobulin during the menstrual cycle, during pregnancy, and post partum. *Acta Endocrinol (Copenh)* 121:168-173.

- (31) Glinoe D, De Nayer P, Delange F, et al: A randomized trial for the treatment of mild iodine deficiency during pregnancy: maternal and neonatal effects. *J Clin Endocrinol Metab* 80:258, 1995.
- (32) Vermiglio F, Lo Presti VP, Castagna MG, et al: Increased risk of maternal thyroid failure with pregnancy progression in an iodine deficient area with major iodine deficiency disorders. *Thyroid* 9:19, 1999.
- (33) Zimmermann Michael B, et al: Iodine Deficiency. *Endocrine Reviews*, 30 (4):376-408, 2009.
- (34) Pearce EN, Pino S, He X, Bazrafshan HR, Lee SL, Baverman LE: “Sources of dietary iodine: bread, cow’s milk, and infant formula in Boston area” 2004. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3421-3424.
- (35) Fisher DA, Oddie TH: “Thyroid iodine content and turnover in euthyroid subjects: validity of estimation of the thyroid iodine accumulation from short-term clearance studies” 1969. *J Clin Endocrinol Metab* 29:721-727.
- (36) De Groot LJ: “Kinetic analysis of iodine metabolism” 1966. *J Clin Endocrinol Metab* 26:149-173.
- (37) Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, Ruiz de Elvina MC, Ekins RP, Rodeck CH: “Maturation of thyroid function in normal human fetuses” 1989. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33:565-571.
- (38) Lazarus H, John: “Hyperthyroidism during pregnancy: etiology, diagnosis and management” 2005. *Women’s Health*; 97-104.
- (39) Neves C, Medina JL, Delgado JL: “Alterações Endócrinas e Imuno-modulação na gravidez” 2007. *Arquivos de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto*, 21(5/6):175-82.
- (40) Wang W, Teng W, Shan Z, et al.: “The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy” 2011. *Eur J Endocrinol*, 164:263-268.

- (41) Mandel SJ. “Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects.” 2004. *Best Pract Res Clin Endocrinol metab.* 18:213-224.
- (42) Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al: “ Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management”. 2004. *JAMA* 292:228-238.
- (43) Caturegli P, Newschaffer C, Olivi A, et al: “Autoimmune hypofisitis” 2005. *Endocrinol Rev* 26:599.
- (44) Davies LE, Leveno KJ, Cunningham FG: “Hypothyroidism complicating pregnancy”. 1988. *Obstet Gynecol*, 72:108-12.
- (45) Lazarus John: “Thyroid Regulation and Dysfunction in the Pregnant Patiente”. 2011. *Thyroid Disease Manager*, 29.
- (46) Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ: “Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death” 2009. *Eur J Endocrinol*, 160:985-991.
- (47) Ashoor G, Maiz N, Rotas M, Jawdat F, Nicolaidis KH: “Maternal thyroid function at 11 to 13 weeks of gestation and spontaneous preterm delivery” 2011. *Obstet Gynecol*, 117:293-298.
- (48) Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O.: “Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy”. 2002. *Thyroid*, 12:63.
- (49) Kaplan MM. : “Monitoring thyroxine treatment during pregnancy” 1992. *Thyroid*, 9:661-665.
- (50) Mandel SJ. Hypothyroidism and chronic autoimmune thyroiditis in the pregnant state: maternal aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18: 213-224.
- (51) Galofré JC, Haber RS, Mitchell AA, Pessah R, Davies TF. : “Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto’s thyroiditis”. *Thyroid.* 2010;20: 901-908.

- (52) Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein Jet al.: “The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism”. 2010. *Thyroid*, 20: 1175-1178.
- (53) Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC The effect of pregnancy on thyroid nodule formation”. 2002. *J Clin Endocrinol Metab*. 87(3):1010-1014.
- (54) Karger S, Schötz S, Stumvoll M, Berger F, Führer D. Impact of pregnancy on prevalence of goiter and nodular thyroid disease in women living in a region of borderline sufficient iodine supply. 2010. *Horm Metab Res*, 42: 137-142.
- (55) Rosen IB, Korman M, Walfish PG: “Thyroid nodule disease in pregnancy: current diagnosis and management” 1997. *Clin Obstet Gynecol*, 40:81-89.
- (56) Moosa M, Mazzafrre EL.: “Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women”. 1997. *J Clin Endocrinol Metab.*, 82:2862-2866.
- (57) Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, et al.: “Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline”. 2007. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(8 Suppl):S1-47.
- (58) Hay I. Nodular thyroid disease diagnosed during pregnancy: How and when to treat. *Thyroid* 1999;9: 667-670.
- (59) Moosa M, Mazzaferri EL Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women.*J Clin Endocrinol Metab*1997; 82:2862-2866.
- (60) Stagnaro-Green A: “Overt hyperthyroidism and Hypothyroidism During Pregnancy”. 2011. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 54(3):478-487.
- (61) Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM: “Serum chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations”. 2009. *Thyroid*, 19:863-868.
- (62) Lazarus JH, Kaklamanou M.: “Significance of low thyroid-stimulating hormone in pregnancy” 2007. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity*, 14:389-392.

- (63) Casey BM, Dashe JS, Wells CE, et al.: “Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes” 2006. *Obstet Gynecol.*, 107:337-341.
- (64) Marx H, Amin P, Lazarus JH: Hyperthyroidism and pregnancy. *Brit Med J* 336:663-667, 2008.
- (65) Tamaki H, Itoh E, Kaneda T, Asahi K, Mitsuda N, Tanizawa O, Amino N: “Crucial role of serum human chorionic gonadotropin for the aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy in Graves” *Thyroid* 1993;3:189-93.
- (66) Watanabe M, Iwatani Y, Kaneda T, Hidaka Y, Mitsuda N, Morimoto Y, Amino N: “Changes in T, B and NK lymphocytes subsets during and after normal pregnancy” 1997. *Am J Reprod Immunol*; 37:366-77.
- (67) Mestman J, Goldman A: “Transient Non-Autoimmune Hyperthyroidism of Early Pregnancy” 2011. *Journal of Thyroid Research*.
- (68) J. R. Niebyl, “Nausea and vomiting in pregnancy”. 2010; *The New England Journal of Medicine*, vol. 363: (16)1544–1550.
- (69) Grijbovski AM, Vikanes A; Stoltenberg C et al: “Consanguinity and the risk of hyperemesis gravidarum in Norway” 2007; *Acta Obstetr Gynecol Scan* (12):1-6.
- (70) T. M. Goodwin, M. Montoro, and J. H. Mestman, “Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 167, no. 3, pp. 648–652, 1992.
- (71) Tagami T, Hagiwara H, Kimura T, et al: The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves’ disease. *Thyroid* 2007; 17:787-772.
- (72) P. Rodien, C. Br´emont, M. L. R. Sanson et al., “Familial gestational hyperthyroidism caused by a mutant thyrotropin recetor hypersensitive to human chorionic gonadotropin” 1998; *The New England Journal of Medicine*, vol. 339, no. 25, pp. 1823–1826.
- (73) R. B. Gherman, J. H.Mestman, A. J. Satin, and T.M. Goodwin, “Intractable hyperemesis gravidarum, transient hyperthyroidism and intrauterine growth restriction associated with

- hyperreactio luteinalis: a case report,” *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist*, vol. 48, no. 7, pp. 553–556, 2003.
- (74) Mestman JH: Hyperthyroidism in pregnancy. In: *Best Practice & Research in Clinical Endocrinology and Metabolism: The Thyroid and Pregnancy* (Editor: Glinoe D) 18:267, 2004.
- (75) Fumarola A, Di Fiore A, Dainelle M, Grani G, Carbotta G, Calvanese A: “Therapy of Hyperthyroidism in Pregnancy and Breastfeeding” 2011; *CME Rev Article – Obstet and Gynecol Survey*, vol6: (6)378-385.
- (76) Davis LE, Lucas MJ, Hankins GDV, et al.: “Thyrotoxicosis complicating pregnancy” 1989; *Am J Obstet Gynecol*; 160:63-70.
- (77) Pinheiro AT, Costa RA, Abbade JF, et al.: “Hipertiroidismo na gravidez: repercussões materno-fetais” 2008; *Rev Bras Ginecol-Obstet* vol 30, (9):452-458.
- (78) Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T: “Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study”. 2011; *Arch Gynecol Obstet*; (283):243-247.
- (79) Sheffield JS, Cunningham FG: Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:211-217.
- (80) Sahu MT, Das V, Mittal S, Agarwal A, Sahu M: “Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome” 2010; *Arch Gynecol Obstet* (281):215-220.
- (81) Mitsuda N, Tamaki H, Amino N, et al: Risk factors for developmental disorders in infants born to women with Graves’ disease. *Obstet Gynecol* 80:359, 1992.
- (82) Pillar N, Levy A, Holcberg G, Sheiner Eyal: “Pregnancy and perinatal outcome in women with hyperthyroidism” 2010; *International Journal of Gynecol and Obstet*; (108):61-64.
- (83) Evans C, Jordan NJ, Owens G, Bradley D, Ludgate M, John R. Potent thyrotrophin receptor blocking antibodies: a cause of transient congenital hypothyroidism and delayed thyroid development. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150(3):265-8.

- (84) Towers CV, Thomas S, Steiger RM: The fetal heart monitor tracing in pregnancies complicated by fetal thyrotoxicosis. *Amer J Perinatal* 2009; 26:373-377.
- (85) Patil-Sisodia K, Mestman JH Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract.* 2010 ;16:118-29.
- (86) Polak M, Le Gac I, Vuillard E, et al.: “Fetal and neonatal thyroid function in relation to maternal Graves’ disease”. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004 (2):289-302.
- (87) Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al: Management of Graves’ disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6093, 2005.
- (88) Chester J, Rotenstein D, Ringkananont U, et al. Congenital neonatal hyperthyroidism caused by germline mutations in the TSH receptor gene. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008 ;21:479-86.
- (89) Baquedano MS, Ciaccio M, Dujovne N, Herzovich V, Longueira Y, Warman DM, Rivarola MA, Belgorosky A. Two novel mutations of the TSH-beta subunit gene underlying congenital central hypothyroidism undetectable in neonatal TSH screening. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Sep;95(9):E98-103.
- (90) Lauberg P, Bournaud C, Karmmisholt J, Orgiazzi J: Management of Graves’ hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *European Journal of Endocrinology* 2009; 160:1-8.
- (91) Monotani N, Noh J, Oyagani H, et al: “Antithyroid drug therapy for Graves’s disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status” 1986; *New ENGL J Med* (315): 24-28.
- (92) Bahn RS, Burch HS, Cooper DS, et al.: “The role of Propylthiouracil in the management of Graves’ disease in adults: report of a meeting jointly sponsored by the American Thyroid Association and the Food and Drug Administration” 2009; *Thyroid*; 19:673-675.
- (93) Barbero P, Valdez R, Rodriguez H, et al: Choanal atresia associated with maternal hyperthyroidism treated with methimazole: A case control study. *Am J Med Genet* 2008;146A: 2390-2395.

- (94) Rosenfeld H, Ornoy A, Shchtman S, Diav-Citrin O: Pregnancy outcome, thyroid dysfunction and fetal goiter after in utero exposure to PTU: a controlled cohort study. *B J Clin Pharmacol* 2008;68: 609-617.
- (95) Clementi M, Di Gianantonio E, Cassina M, Leoncini E, Botto LD, Mastroiacovo P; SAFE-Med Study Treatment of hyperthyroidism in pregnancy and birth defects.Group. *J Clin Endocrinol Metab*.2010 Nov;95(11):E337-41.
- (96) Lollgen RM, Calza AM, Schwitzgebel VM, Pfister RE. Aplasia cutis congenita in surviving cotwin after propylthiouracil exposure in utero. *J Pediatr Endocrinol Metab*.2011;24(3-4):215-8.
- (97) Cunningham AR, Carrasquer CA, Mattison DR: “A categorical structure-activity relationship analysis of the development toxicity of antithyroid drugs” 2009; *Int J Pediatric Endocrinol*; 936154.
- (98) Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, et al.: “Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum” 2011; *Thyroid* vol 21.
- (99) Huel C, Guibourdenche J, Vuillard E, et al: “Use of ultrasound to distinguish between fetal hypothyroidism and hypothyroidism on discovery of a goiter” 2009; *Ultrasound Obstet Gynecol*. 33:412-420.
- (100) Redmond GP: Propranolol and fetal growth retardation. *Semin Perinatol* 6:142, 1982.
- (101) Momotani N, Hisaoka T, Noh J, et al: Effects of iodine on thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves’ disease complicated by pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 75:738, 1992.
- (102) Heemstra KA, Toes RE, Sepers J, et al.: “Rituximab in relapsing Graves’ disease, a phase II study” *Eur J Endocrinol*. 2008; 159:609-615.
- (103) Pham T, Fautrel B, Gottenberg JE, et al.: “Rituximab (MabThera) therapy and safety management. Clinical tool Guide” *Joint Bone Spine*. 2008; 75(suppl 1):S1-S99.

- (104) Amino N, Tanizawa O, Mori H, Iwatani Y, Yamada T, Kurachi K, Kumahara Y & Miyai K.: "Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease" *Journal of clinical Endocrinol and Metab* 1982 (55) 108-112.
- (105) Patil-Sisodia K, Mestman JH: "Graves hyperthyroidismo and pregnancy: a clinical update" *Endocrinol Pract.* 2010; (16): 118-129.
- (106) Mestman JH: Hyperthyroidism in pregnancy. In: *Best Practice & Research in Clinical Endocrinology and Me tabolism: The Thyroid and Pregnancy* (Editor: Glinoe D) 18:267, 2004.
- (107) Radetti G, Zavallone A, Gentili L, Beck-Peccoz P, Bona G.: "Fetal and Neonatal thyroid disorders". *Minerva Pediatrica* 2002; (54): 383-400.