

Revisão

Thais de Mesquita Barros
Flávia Dias Mariano Alves
Rômulo Augusto dos Santos

Acadêmicas do 10º período de Medicina da
Faculdade de Medicina Ceres (FACERES), São
José do Rio Preto, SP, Brasil; Endocrinologista e
Metabologista, Professor e Orientador do trabalho.

RESUMO

Este artigo representa um estudo na área de Endocrinologia e Metabologia sobre as eventuais alterações da glândula tireoide que podem ocorrer durante a gestação. Serão abordadas tanto alterações de hiperfunção (hipertireoidismo) quanto hipofunção (hipotireoidismo) tireoidianas, bem como a presença de fatores que possam influenciar no seu desenvolvimento. A elaboração da tese parte de referências bibliográficas atualizadas sobre o assunto, revisando e esclarecendo o fisiológico e o patológico. Os resultados esperados baseiam-se na necessidade do conhecimento sobre o manejo clínico dessas disfunções, já que podem causar complicações não só maternas, mas também fetais. A atualização terapêutica será abordada detalhadamente, visto que possui grande impacto na sobrevivência e qualidade de vida dessas pacientes.

Descritores: Tireoide; gestação; Hipotireoidismo; Hipertireoidismo; conduta.

ABSTRACT

Thyroid dysfunction during pregnancy

This article represent an study in Endocrinology and Metabology area about some thyroid dysfunction that can occur during pregnancy. They will be addressed both changes of hyperfunction (hyperthyroidism) as of hypofunction (hypothyroidism) thyroid, as well as the presence of factors that may influence in it's development. The preparation of the thesis came from updated bibliographic references on the subject, reviewing and clarifying the physiological and pathological. The expected results are based on the need of knowledge about the clinical management of these disorders, as they can cause complications not only maternal but also fetal. The therapeutic update will be discussed in detail, as it has great impact on survival and quality of life of these patients.

Keywords: Thyroid; gestation; hypothyroidism; hyperthyroidism; conduct.

INTRODUÇÃO

As doenças tireoidianas tem elevada prevalência em mulheres em idade fértil, portanto, não é incomum o seu aparecimento durante o período gestacional, quando o diagnóstico precoce e o tratamento adequado podem prevenir complicações maternas e fetais. ⁴

A deficiência de iodo na dieta alimentar e a elevada incidência de doença auto-imune da tireoide, associada a adaptações fisiológicas do período gestacional, justificam a dificuldade na interpretação dos testes laboratoriais que objetivam separar a gestação normal do estado de doença. ⁶

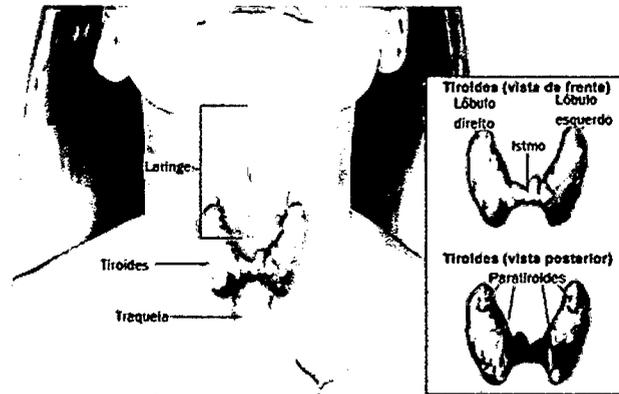
ANATOMIA E HISTOLOGIA

A tireoide é a maior glândula endócrina do corpo humano, sendo responsável pela produção dos hormônios tireoidianos (T3 e T4), envolvidos com diversos componentes da homeostase (função cerebral, cardiovascular, intestinal, metabolismo celular, produção de calor, entre outros). ¹

Na embriologia, sua origem está no assoalho da faringe primitiva, migrando a partir do forame cego, no assoalho da língua, formando em seu trajeto o ducto tireoglossal, e por fim atingindo sua posição permanente: a região cervical. ¹

Apresenta uma relação anatômica posterior importante com a traqueia, nervos laringeos recorrentes e esôfago. ¹

É formada por dois lobos piriformes, direito e esquerdo, ligadas por um istmo. O peso da glândula varia entre 10-20g, com cada lobo medindo aproximadamente 4 cm de comprimento, 2 cm de largura e 1,5/2,0 cm de profundidade – informação importante na descrição de hipertrofia glandular em algumas patologias. ²

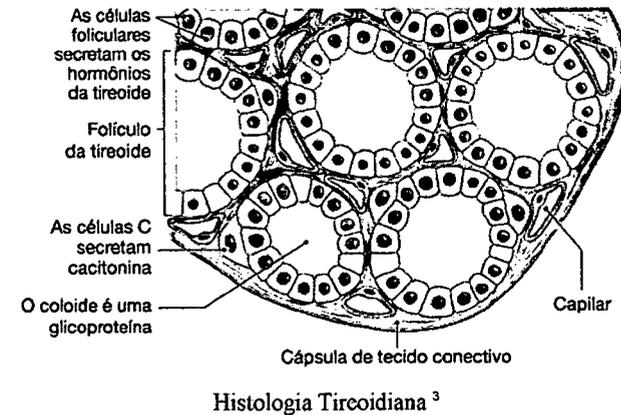


Anatomia da Glândula Tireoide ²

A porção posterior possui duas glândulas paratireóides, produtoras de paratormônio (PTH) e, em algumas pessoas, um terceiro lobo, chamado de piramidal, encontrado fixado ao istmo. ¹

Possui seu suprimento sanguíneo proveniente da artéria tireóidea superior – ramo da carótida externa – e da artéria tireóidea inferior – ramo do tronco tireocervical da artéria subclávia. A drenagem venosa se faz pelas veias tireóideas superior, lateral e inferior, conduzindo todo o sangue para as veias jugulares internas ou troncos braquiocefálicos. ¹

Histologicamente, é formada por folículos esféricos, com as células foliculares tireóideas especializadas em produzir os hormônios tireoidianos. No interior de cada folículo há o coloide, e estes estão embebidos no estroma glandular, que contém a microvasculatura e as células intersticiais, entre elas as parafoliculares (ou células medulares C), secretoras da calcitonina, relacionada ao metabolismo do cálcio e fósforo. ²



Histologia Tireoidiana ³

FISIOLOGIA TIREOIDIANA

As células que compõem os folículos tireoidianos são especializadas em sintetizar, secretar e armazenar os hormônios, derivados do aminoácido tirosina, contendo de 60-65% de iodo em sua composição. ³

A) Síntese e secreção dos hormônios metabólicos tireoidianos:

- Bomba de Iodeto : O Simporte de Sódio-Iodeto (Captação de Iodo)

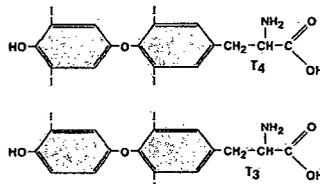
O primeiro estágio na formação dos hormônios tireoidianos, é o transporte de iodeto do sangue para as células e folículos glandulares da tireoide. A membrana basal das células tireoidianas tem a capacidade específica de bombear, ativamente, iodeto para o interior da célula. Isso é realizado pela ação de SIMPORTE DE SÓDIO-IODETO, que co-transporta um íon iodeto junto com dois íons sódio, através de membrana basolateral para a célula. A energia para transportar iodeto contra o gradiente de concentração vem da bomba de sódio-potássio-ATPase, que bombeia sódio para fora da célula, instituindo desse modo baixa concentração de sódio intracelular e gradiente de difusão facilitada para dentro da célula. ¹

- Tireoglobulina e a Bioquímica da Formação de Tiroxina e Triiodotironina:

Formação e secreção de Tireoglobulina pelas células Tireoidianas.

As células da tireoide são típicas células glandulares secretoras de proteínas. O retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi sintetizam e secretam para os folículos grande glicoproteína chamada TIREOGLOBULINA. ¹

Cada molécula de tiroglobulina contém aminoácidos tirosina que são os principais substratos que se combinam com o iodo para formar no interior da molécula de tiroglobulina. Isto é os hormônios tiroxina e triiodotironina são formados a partir da molécula de tiroglobulina durante a síntese dos hormônios tireoidianos, até mesmo enquanto estão armazenados no coloide folicular. ¹



Moléculas de T3 e T4 ³

**- Iodização da Tirosina e Formação dos Hormônios Tireoidianos :
Organificação da Tireoglobulina**

A ligação do iodo com a molécula de tiroglobulina é chamado de organificação da tiroglobulina, que se liga diretamente de forma lenta ao aminoácido tirosina. Nas células da tireoide entretanto, o iodo oxidado está associado a enzima peroxidase tireoidiana, que reduz a duração desse processo. Levando a formação final dos dois hormônios tireoidianos, a tiroxina e a tri-iodotironina. ¹

A tirosina é inicialmente iodada para monoiodotirosina e então diiodotirosina e cada vez mais resíduos de iodotirosina se acoplam uns aos outros. ¹

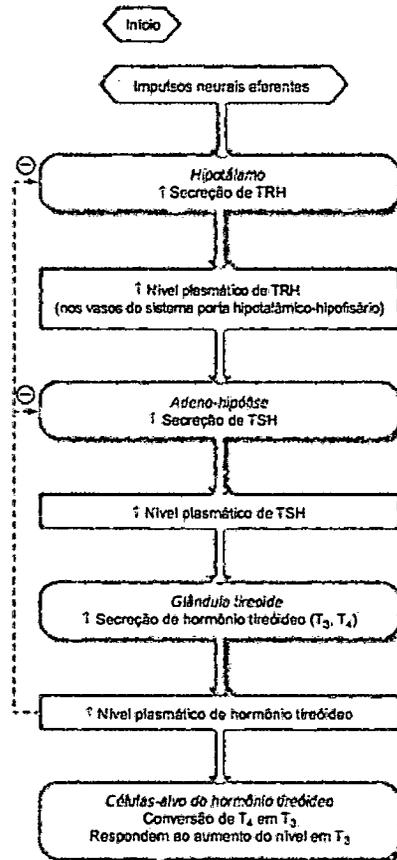
O principal produto hormonal da reação de acoplamento é a molécula tiroxina (T4), formada quando duas moléculas de diiodotirosina se unem; a tiroxina permanece como parte da molécula de tiroglobulina. Outra possibilidade é o acoplamento de molécula de monoiodotironina com a de diiodotironina, formando

a triiodotironina (T3) que representa cerca 1/15 do total de hormônios, porém é a forma ativa dos hormônios, sendo o T4 convertido em T3 periféricamente pela ação das deiodinases 1 (maioria dos tecidos) e 2 (SNC e tecido adiposo marrom). Quando em excesso, são desativados pela deiodinase 3, formando o T3 reverso (T3r), podendo também ser encontrado na placenta durante a gestação. ¹

- Regulação da fisiologia tireoidiana (Eixo – hipotálamo – hipofisário)

Os neurônios hipotalâmicos sintetizam e liberam um peptídeo denominado TRH (hormônio liberador de tireotrofina), a qual é liberada na circulação porta hipofisária, irrigando as células da adeno-hipófise, entre elas os tireotrofos, responsáveis por secretar o TSH (tireotrofina). Ao se ligar em seu receptor na membrana do tireotrofo, o TRH estimula a liberação e síntese do TSH, por um mecanismo proteína G/fosfolipaseC/fosfatidilinositol – dependente. ¹

O TSH é liberado na corrente sanguínea de forma pulsátil (a cada 2 horas), respeitando um ciclo circadiano com níveis séricos máximos no início da madrugada (entre 0 e 4 horas). Os níveis séricos de TSH oscilam na faixa de 0,5-5,0 mU/L. O TSH se liga a seu receptor de membrana na célula folicular, estimulando o sistema proteínaG/adenilciclase/AMPC. Além de estimular a produção e liberação dos hormônios tireoidianos, estimula também a proliferação celular da glândula. ¹



Regulação Hipotálamo Hipofisária da liberação Hormonal³

Armazenamento da Tireoglobulina

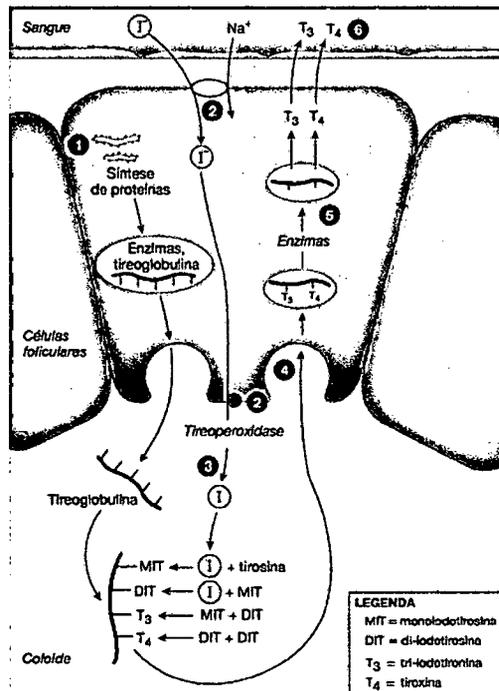
A tireoide tem a capacidade incomum entre as glândulas endócrinas de armazenar grande quantidade de hormônios. Após o final da síntese dos hormônios tireoidianos, cada molécula de tireoglobulina contém cerca de 30 moléculas de tiroxina e algumas de triiodotironina. Nessa forma, os hormônios tireoidianos são armazenados nos folículos em quantidade suficiente para suprir as necessidades normais do organismo por 2 a 3 meses. Portanto, quando a síntese de hormônios tireoidianos é interrompida, os efeitos fisiológicos de sua deficiência só são observados vários meses depois.²

Liberação de Tiroxina e Triiodotironina pela Tireoide

A própria tireoglobulina não é liberada para a circulação em quantidades mensuráveis; ela é primeiro clivada formando tiroxina e triiodotironina e esses hormônios livres são liberados.¹

Esse processo ocorre da seguinte forma: a superfície apical das células da tireoide emite pseudópodes que cercam pequenas porções do coloide, formando vesículas pinocíticas que penetram pelo ápice da célula. Lisossomos no citoplasma celular imediatamente se fundem com as vesículas, formando vesículas digestivas que contêm as enzimas digestivas dos lisossomos misturadas com o coloide. Múltiplas proteases entre as enzimas digerem as moléculas de tireoglobulina e liberam tiroxina e triiodotironina, em sua forma livre. Estas se difundem pela base da célula tireoidiana, para os capilares adjacentes. Assim, os hormônios tireoidianos são liberados no sangue.²

Cerca de três quartos da tirosina iodada na tireoglobulina jamais se tornam hormônios, permanecendo como monoiodotirosina e diiodotirosina. Durante a digestão da molécula de tireoglobulina, o que causa a liberação de tiroxina e triiodotironina, essas tirosinas iodadas também são liberadas das moléculas de tireoglobulina. Entretanto, não são secretadas para o sangue. Ao contrário, seu iodo é clivado pela enzima deiodinase 1, que disponibiliza praticamente todo o iodo para a reciclagem na glândula e a formação de novas moléculas de hormônios tireoidianos. Na ausência congênita da deiodinase 1, muitas pessoas podem apresentar deficiência de iodo devido a falha desse processo de reciclagem.²



1 A célula folicular sintetiza enzimas e tireoglobulina e libera para o colóide.

2 O simporte Na⁺ - I⁻ leva o I⁻ para dentro da célula. O transportador pendrina leva o I⁻ para o colóide.

3 Enzimas adicionam iodo à tirosina para sintetizar T₃ e T₄.

4 A tireoglobulina é capturada de volta para dentro da célula em vesículas.

5 As enzimas intracelulares separam T₃ e T₄ da proteína (tireoglobulina).

6 T₃ e T₄ livres entram na circulação.

Síntese dos Hormônios tireoidianos e sua liberação na corrente sanguínea ³

Intensidade Diária de secreção de Tiroxina e Triiodotironina

Cerca de 93% dos hormônios secretados pela tireoide são formados por tiroxina e apenas 7% por triiodotironina. Entretanto, após poucos dias, cerca da metade da tiroxina é lentamente desiodada, formando mais triiodotironina. Portanto, o hormônio finalmente transportado e utilizado pelos tecidos consiste, em sua maior parte, na triiodotironina, perfazendo o total de 35 microgramas diários desse hormônio. ²

Transporte de Tiroxina e Triiodotironina para os tecidos

A Tiroxina e a Triiodotironina estão ligadas a proteínas plasmáticas.

Ao serem liberadas no sangue, mais de 99% da tiroxina e triiodotironina se combinam imediatamente com diversas proteínas plasmáticas sintetizadas pelo fígado. Elas se combinam, principalmente, com a globulina ligadora de tiroxina e muito menos com a pré-albumina ligadora de tiroxina, e a albumina. ¹

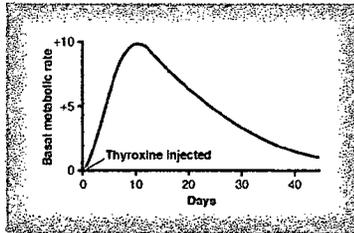
A Tiroxina e a Triiodotironina são liberadas lentamente para as células teciduais.

Devido à alta afinidade das proteínas plasmáticas de ligação dos hormônios tireoidianos, essas substâncias, em particular a tiroxina, só são liberadas de forma lenta para as células teciduais. Metade da tiroxina sanguínea é liberada, aproximadamente, a cada 6 dias, enquanto a metade da triiodotironina devido à sua menor afinidade pelas proteínas transportadoras, é liberada para as células em cerca de 1 dia. ¹

Ao penetrar as células, a tiroxina e a triiodotironina se ligam, novamente, a proteínas intracelulares; a ligação da tiroxina é mais forte que a da triiodotironina. ¹

Portanto, são de novo armazenadas, mas dessa vez nas próprias células-alvo e são usadas, lentamente, ao longo de dias ou semanas. ¹

A ação dos hormônios tireoidianos tem início lento e longa duração



Após a injeção de grande quantidade de tiroxina no ser humano, praticamente não se

detectam efeitos sobre o metabolismo durante 2 a 3 dias, o que demonstra seu longo período de latência, antes do início da atividade da tiroxina. Uma vez que a atividade se inicia, ela aumenta progressivamente, até atingir um máximo em 10 a 12 dias. Depois disso declina com meia-vida de cerca de 15 dias. Parte da atividade persiste por até 6 semanas a 2 meses. As ações da triiodotironina ocorrem cerca de quatro vezes mais rápidas que as da tiroxina, com período de latência de apenas 6 a 12 horas e atividade celular máxima ocorrendo em 2 a 3 dias. ²

A maior parte da latência e o prolongado período de ação desses hormônios se devem a suas ligações com proteínas, tanto no plasma quanto nas células, seguidas por sua lenta liberação. Parte do período de latência também resulta do modo como esses hormônios realizam suas funções nas próprias células. ²

- Retroalimentação negativa

Conforme a glândula secreta os hormônios, o T4 penetra nos neurônios hipotalâmicos e nos tireotrofos, convertendo-se em T3, por ação da deiodinase 2. Este tem a capacidade de inibir a liberação hipotalâmica de TRH e hipofisária de TSH. Com isso, os próprios hormônios tireoidianos são responsáveis por regular sua síntese e secreção. ³

ADAPTAÇÕES FISIOLÓGICAS NA GESTAÇÃO

As adaptações fisiológicas da tireoide no decurso da gestação podem dificultar a interpretação dos testes para detecção de doença tireoidiana. Por tal motivo, o entendimento dessas adaptações possibilita o diagnóstico precoce e o tratamento racional. ⁸

A gonadotrofina coriônica humana (hCG) e o estrógeno são os principais hormônios que influenciam a função da tireoide no período gestacional. A

produção de hCG é elevada durante a gestação, particularmente no final do primeiro trimestre, e por sua semelhança com o TSH, o hCG atua como hormônio tireotrófico – apesar de ter fraca ação neste receptor – estimulando a tireoide materna, com aumento da produção hormonal e, conseqüente aumento do volume da glândula. ⁸

Na primeira metade da gravidez ocorre aumento da concentração sérica da globulina ligadora de tiroxina (TBG), em decorrência das maiores concentrações de estrógeno; este determina tanto um aumento na produção como diminuição do *clearance* hepático desta globulina. Uma das conseqüências destas alterações é o aumento das frações totais dos hormônios tireoidianos T3 e T4, com valores normais das frações livres. ⁹

No início da gestação, a elevação das frações totais de T3 e T4 é mais acentuada; elas alcançam um pico no início do segundo trimestre, com valores cerca de 30-100% maiores que os das mulheres normais não gestantes. Para manter estável a fração livre desses hormônios, o mecanismo de *feedback* estimula a liberação do TSH; este atua estimulando a tireoide, no sentido de restabelecer a homeostase. Assim, as concentrações das frações livres do T3 e T4 tendem a diminuir e a do TSH sofre ligeiro aumento. ⁸

Ainda no primeiro trimestre, por estímulo direto da hCG sobre a tireoide materna, aumentando a produção de T3 e T4, ocorre inibição parcial do eixo hipófise-tireoide, com diminuição transitória da concentração do TSH, que coincide com os maiores valores de hCG.

Em algumas gestantes com valores de TSH no limite inferior da normalidade (<0,20 mU/L) as concentrações de hCG são maiores que aquelas observadas em gestantes com TSH normal. ⁸

Em situações em que os valores do hCG são anormalmente elevados e associados com hiperêmese gravídica pode-se encontrar valores elevados de T4 livre e suprimidos de TSH. ¹⁰

Para que o quadro clínico seja aparente, os valores de hCG geralmente são maiores que 50.000 a 75.000 UI/L no primeiro trimestre (valor de referência : ?) e devem permanecer elevados por período prolongado, enquanto na maioria das gestantes o pico de hCG dura poucos dias, determinando um efeito estimulador fugaz e sem diagnóstico, na maioria das vezes. ⁹

Nos casos incomuns, nos quais as concentrações séricas de hCG permanecem elevadas por períodos maiores, fica difícil diferenciar no primeiro trimestre este quadro daquele da doença de Graves. Deve-se estar atento para o fato de que esta alteração é transitória, enquanto a tireotoxicose da doença de Graves geralmente apresenta-se com sintomas mais floridos e persistentes. Nas situações de dúvida, as mulheres que persistem com tireotoxicose na segunda metade da gestação podem se beneficiar com o uso de agentes anti-tireoidianos.⁸

A segunda metade da gestação é acompanhada por modificações no metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos maternos, já que a placenta produz desidrodinase do tipo 3, que converte T4 em T3 reverso e T3 em T2. Por sua elevada atividade enzimática, a enzima D3 pode explicar concentrações baixas de T3 e elevadas de T3 reverso, característicos do metabolismo hormonal do feto.¹⁰

Em decorrência dessas adaptações fisiológicas transitórias da gestação há necessidade de um aumento da produção hormonal pela tireóide materna, até que um novo equilíbrio seja alcançado. Esse equilíbrio pode ser atingido se a gestante não for portadora de doença tireoidianas prévia e se tiver aporte adequado de iodo na alimentação.⁹

FUNÇÃO DA TIREOIDE NO FETO

Antes de desenvolver sua própria tireoide, este depende dos hormônios maternos para o desenvolvimento neural inicial. Por volta da décima primeira semana de gestação, no entanto, o sistema porta-hipofisário desenvolveu-se, e são encontrados níveis mensuráveis de TSH e TRH. Nesse período, inicia-se a captação de iodo pelo feto. A secreção dos hormônios tireóideos iniciam no meio da gestação, por volta da 18-20 semanas. O TSH aumenta rapidamente, com níveis máximos entre 24 e 28 semanas, e os níveis de T4 tem seu pico por volta da 35 a 40 semana. Os níveis de T3 permanecem baixos durante a gestação; o T4 é convertido em T3r pela D3 durante o desenvolvimento fetal. Ao nascimento, ocorre um aumento súbito e acentuado do TSH estimulado pela exposição ao ambiente externo mais frio, com elevação do T4, aumento do T3 e redução do T3 redutase. Estes parâmetros estabilizam-se gradualmente durante os primeiros meses de vida.⁶

ALTERAÇÕES SÉRICAS DE TSH DURANTE A GESTAÇÃO	
Primeiro Trimestre	0,1-2,5 mIU/L
Segundo Trimestre	0,2-3,0 mIU/L
Terceiro Trimestre	0,3-3,0 mIU/L

DISTURBIOS DA GLANDULA TIREOIDE DURANTE A GESTAÇÃO

Hipotireoidismo

Incidência

A incidência de hipotireoidismo na mulher grávida é de 0,3-0,7% enquanto na população geral é maior, variando de 0,6-1,4%. Para alguns autores essa diferença explica-se pela maior taxa de infertilidade observada nesta situação.⁵

Etiologia

A doença auto-imune da tireóide, é representada pela tireoidite de Hashimoto, sendo a principal causa de hipotireoidismo em países sem deficiência de iodo na alimentação. Nas áreas com deficiência de iodo na dieta, as gestantes apresentam maiores riscos de hipotireoidismo, por aumento da necessidade da produção hormonal e por aumento do *clearance* urinário de iodo, decorrente da elevada taxa de filtração glomerular.

Justifica-se, portanto, a implementação de iodo na dieta no período gestacional para aproximadamente 200 mcg/dia, enquanto para a população geral recomenda-se de 100-150 mcg/dia. Esta elevação visa suprir a necessidade de iodo da gestante e do feto, principalmente na segunda metade da gestação, quando a tireoide fetal já necessita de iodo para a biossíntese hormonal.⁵

Quadro clínico

Cerca de 1/3 das pacientes não apresentam sintomas. Porém quando presentes, se resumem em: cansaço, ganho de peso, apesar de apetite diminuído, e queda de própria gestação. Outros sintomas incluem: queda de

cabelos, constipação intestinal, intolerância ao frio (pouco comum na gestante), frequência cardíaca diminuída quando comparada a uma gestante eutireoideia. Na anamnese particularmente menorragia. ⁶

Diagnóstico

A identificação de hipotireoidismo em gestantes é fundamental. O diagnóstico baseia-se no quadro clínico e em exames de laboratório, nos quais são encontrados valor elevado de TSH e baixo de T4 livre. A presença de anticorpos anti-TPO (anti-tireoperoxidase) ou anti-Tg (anti-tireoglobulina) sugere o diagnóstico de doença auto-imune; mesmo com função tireoidianas normal, indica a necessidade de reavaliação desta função em intervalos mais curtos. ⁶

Complicações

COMPLICAÇÕES HIPOTIREOIDISMO NA GESTAÇÃO	
MATERNAS	FETAIS
Hipertensão Gestacional	Prematuridade
Pré - eclampsia	Baixo peso
Placenta prévia	Natimorto
Anemia	Sofrimento Fetal
Hemorragia pós parto	

Além destas complicações, tem sido descrita a associação de hipotireoidismo na gravidez com diminuição de coeficiente intelectual (QI) das crianças nascidas de mães com essa doença. ⁸

Forma subclínica

Etiologia, Quadro clínico e Diagnóstico

Também tem como causa mais frequente a tireoidite de Hashimoto. Caracteriza-se por quadro clínico assintomático ou com sintomas leves, valores normais de T4 livre e elevação discreta do TSH, variando até 10mUI do limite superior da normalidade para o método. ⁶

Tratamento Hipotireoidismo em suas duas apresentações

O tratamento adequado, tanto do hipotireoidismo declarado como do subclínico, é importante, uma vez que atenua ou elimina o risco de complicações maternas e fetais.

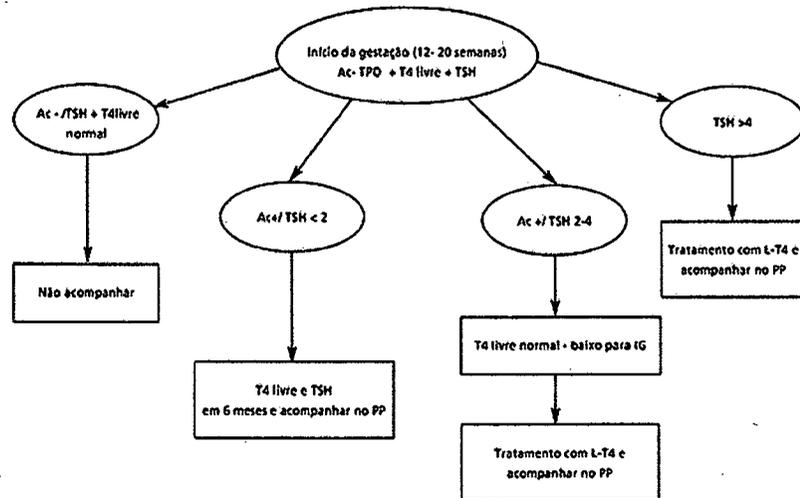
O objetivo do tratamento é manter valores de T4 dentro da normalidade e do TSH entre 0,5-2 mUI, por meio da reposição com levotiroxina.

Em decorrência do aumento das necessidades de hormônio tireoidiano na gestação deve-se aumentar a reposição hormonal em cerca de 40-50% em pacientes com hipotireoidismo em tratamento prévio. ⁴

DOSAGENS DE LEVOTIROXINA BASEADO NOS VALORES DE TSH	
Dose inicial	150 µg/dia ou 1,2-1,7 µg/kg/dia
RESULTADOS	
Sr TSH > 4 e dose ≤ 10µU/mL	Adicionar 50µg/dia
Sr TSH > 10 e dose ≤ 20µU/mL	Adicionar 75µg/dia
Sr TSH > 20	Adicionar 100 µg/dia

Mulheres com diagnóstico anterior de hipotireoidismo subclínico devem tomar doses pequenas entre 25-50mcg/dia, com ajustes a cada 6 semanas, objetivando o TSH dentro da normalidade. ⁴

Em regiões com deficiência alimentar de iodo, justifica-se sua implementação da dieta para, aproximadamente, 200 mcg/dia, objetivando suprir a sua necessidade na gestante e no feto. ⁴



Ac - TPO = Anticorpo peroxidase tireoidiana; Ac = Anticorpo negativo; Ac+ = Anticorpo positivo; IG = Idade gestacional; L-T4 = Levotiroxina; PP = Pós-parto

Algoritmo de rastreamento para disfunção tireoidiana na gestação e pós-parto ⁵

Hipertireoidismo

Incidência

O hipertireoidismo ocorre em aproximadamente 1:500 gestações, sendo suplantado em frequência apenas pelo diabetes melito, entre as doenças endócrinas da gravidez. ⁶

Etiologia

A causa mais frequente de tireotoxicose na gestação é a doença de Graves, que corresponde a mais da metade da incidência de hipertireoidismo neste período. Deve-se estar atento para este diagnóstico, pois a morbidade e mortalidade materna e neonatal são significativamente maiores nas mulheres com hipertireoidismo não controlado. A tireotoxicose não tratada está associada com incidência elevada de abortamento espontâneo, morte neonatal, parto pré-termo, recém nascido de baixo peso (risco 2-3 vezes maior). ⁵

Quadro clínico

Apresenta evolução natural alterada na gestação, com piora no seu primeiro trimestre, pelo aumento da atividade glandular, melhora na segunda metade, pela imunossupressão e, por fim, piora após o parto, que pode ser explicada pelo rebote imune que ocorre nesta fase. ⁶

A doença de Graves caracteriza-se clinicamente por:

- Diminuição de peso
- Ganho impróprio de peso para a idade gestacional
- Bócio
- Retração palpebral
- Fraqueza muscular
- Taquicardia (FC > 100 bpm)
- Onicólise (separação da unha e leito ungueal, usualmente distal ou lateral)

Diagnóstico

O diagnóstico de tireotoxicose baseia-se no quadro clínico e em exames de laboratório. Estes revelam valores de TSH abaixo da faixa da normalidade (suprimido) e valores de T4 livre elevados.

Deve-se considerar que, em condições fisiológicas, no primeiro trimestre da gestação, a concentração de TSH sérico pode apresentar-se nos limites inferiores, ou até mesmo abaixo da normalidade, enquanto as frações totais de T3 e T4 costumam estar elevadas, por aumento da TBG, não conferindo a importância

diagnóstica. A fração livre do T4, por outro lado, deve manter-se dentro da faixa da normalidade durante todo o período gestacional normal.⁵

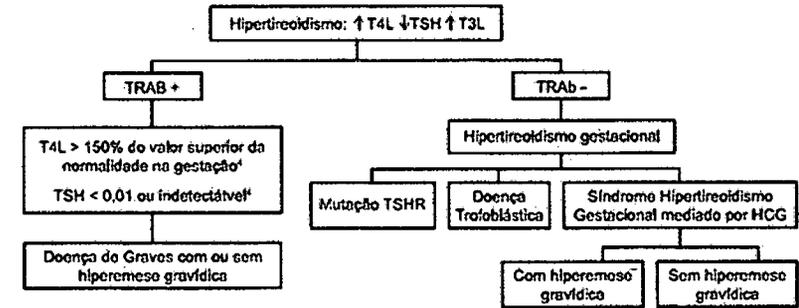
Na tireotoxicose da doença de Graves os valores de TSH ficam baixos de forma persistente, independentemente da fase da gestação, com concentração de T4 livre acima dos valores de referência. Apesar das frações totais de T3 e T4 estarem elevadas, mesmo em gestantes normais, na doença de Graves esses valores costumam estar muito maiores.⁵

Os anticorpos anti-TPO e anti-Tg estão elevados na maioria das gestantes com doença de Graves e sua presença favorece a suspeita de doença auto-imune da tireóide.⁵

O anticorpo anti-receptor de TSH (TRAb) é específico para diagnóstico de doença de Graves e está presente em mais de 80% dos casos desta complicação.

O TRAb pode cruzar a placenta e estimular a tireóide fetal; altos títulos de TRAb no soro materno, no terceiro trimestre da gestação, são preditivos de disfunção fetal ou neonatal. O TRAb serve como marcador de hipertireoidismo intra-útero, em especial se associado a frequência alta e persistente dos batimentos cardíacos fetais.⁴

DIFERENÇAS CLÍNICAS ENTRE TIREOTOXICOSE GESTACIONAL X DOENÇA DE GRAVES		
SINTOMAS	TIREOTOXICOSE	GRAVES
Pré gestacional	Ausente	Presente
Durante a gestação	Leves ou ausentes	Leves a graves
Náuseas/vômitos	Moderado	Leve ou ausente
Bócio/oftalmopatia	Ausente	Presente
Atc anti-TPO	Ausente	Presente
TRAb	Ausente	Presente



Algoritmo diagnóstico do Hipertireoidismo⁴

Complicações

Uma grave complicação do hipertireoidismo gestacional é a tempestade tireotóxica – situação rara que configura emergência e coloca a gestante em risco de morte – além do quadro de tireotoxicose, podemos observar confusão mental, desorientação e taquicardia desproporcional ao estado de hipertermia. O quadro é desencadeado, na maioria das vezes, por situações de estresse, como cirurgia, trauma e trabalho de parto.⁷

A hiperemese gravídica é a complicação específica da gestação que pode estar acompanhada de hipertireoidismo. A maioria das gestantes acometidas por vômitos incoercíveis apresentam tireotoxicose, sem história de doença tireoidianas prévia, geralmente sem bócio e sem anticorpos contra tireóide. A severidade do quadro clínico está relacionada com concentrações mais elevadas de hCG.⁷

A doença trofoblástica gestacional é outra complicação que pode levar ao hipertireoidismo. Neste caso, a etiologia do hipertireoidismo pode estar relacionada com concentrações elevadas de hCG, em até 1000 vezes os valores de referência.⁷

Alterações Tireoidianas na Gestação
Mesquita & Dias

Alterações Tireoidianas na Gestação
Mesquita & Dias

COMPLICAÇÕES DA TIREOTOXICOSE NA GESTAÇÃO	
MATERNAS	FETAIS
Abortos	Prematuridade
Hipertensão na gestação	PIG
Parto prematuro	Bócio
ICC	Hipotireoidismo
Crise tireotóxica	Hipertireoidismo
Descolamento prematuro de placenta	Hipotireoidismo central
	Morte fetal

Tratamento

Baseia-se no uso dos medicamentos anti-tireoidianos metimazol (MMZ) e propiltiuracil (PTU), em doses suficientes para manter a T4 livre dentro do normal. Geralmente, as doses necessárias não costumam ser elevadas. Existe preferência ao uso de PTU, pois foram descritos casos de aplasia de cútis com metimazol.⁵

O objetivo do tratamento é levar a gestante ao estado de eutireoidismo; deve-se manter os valores da fração livre de T4 dentro da normalidade, já que a concentração de TSH no primeiro trimestre não é bom parâmetro, pois pode estar baixa ou suprimida em decorrência de adaptações fisiológicas já mencionadas.⁵

Deve-se manter monitorização dos batimentos cardíacos fetais; quando a frequência for persistentemente maior que 160 bpm, é fortemente sugestiva de hipertireoidismo fetal.⁷

A dose de PTU deve ser iniciada entre 300-600 mg/dia, de 2 a 3 vezes ao dia, e reduzida gradativamente de acordo com o alvo do T4L ou T4T. Sua manutenção é de 100-200 mg/dia. Age inibindo a conversão periférica de T4 em T3 e não possui restrições na gestação.⁸

A dose inicial do MMZ é de 30-40 mg/dia uma vez ao dia, sendo mantida por doses de 10-20 mg/dia. Não inibe a conversão periférica de T3 em T4. Não deve ser usada no primeiro trimestre, por risco de aplasia de cutis (ausência de pele na região parietal) e atresia coanal.⁸

Ambas podem causar alguns efeitos colaterais classificados em:

- Reações Leves: alergia, rash, intolerância gástrica, prurido, mialgia, astenia, queda e/ou pigmentação anormal do cabelo, anemia.
 - Nesses casos, apenas trocar a DAT se possível e/ou administrar anti-histamínico.⁵
- Reações graves: alterações hematológicas (agranulocitose, trombocitopenia, aplasia medular), necrose hepatocelular (principalmente PTU), colestase (principalmente MMZ), glomerulonefrite, vasculite, síndrome lupus-like, poliartrite, hipoglicemia.
 - Nesses casos, suspender imediatamente o uso da DAP e não usar outro composto do mesmo grupo medicamentoso.⁵

Devido a taquicardia apresentada em alguns casos, pode ser necessário associar betabloqueadores como propranolol 80-320 mg/dia via oral – também são responsáveis por inibir a conversão de T4 em T3 nos tecidos periféricos.⁸

Algumas gestantes têm condições clínicas de descontinuar a terapia medicamentosa, exceto aquelas que se encontram com altos títulos de TRAb, em que a terapia deve ser continuada até o parto, onde os sintomas frequentemente se agravam.⁸

MMZ de 20 a 30 mg/dia é considerada a droga antitireoidiana de primeira linha a ser utilizada na amamentação. O PTU também pode ser usado, pois não causa alterações na função tireoidiana nem no desenvolvimento físico e psíquico do recém-nascido, porém deve ser lembrado o risco de hepatotoxicidade.⁴

A tireoidectomia deve ser considerada em caso de alergia, contraindicações às drogas antitireoidianas, em pacientes que requerem altas doses das medicações (MMZ 30 mg/dia e PTU 450 mg/dia) ou quando não há resposta ao tratamento medicamentoso. O segundo trimestre é o melhor momento para realização da cirurgia, pois este é um alto fator de risco para parto prematuro.⁸

O acompanhamento do tratamento deve ser baseado na dosagem sérica mensal dos hormônios tireoidianos. O T4L deve permanecer no limite superior da normalidade e o T4T até 1,5 vezes do valor normal para gestantes.

O TSH não é solicitado na monitorização do tratamento porque se mantém baixo. Pode-se avaliar a suspensão da medicação anti-tireoidiana após a paciente manter-se eutireoideia próxima ao nascimento.⁸

Fetos de mães em uso de drogas antitireoidianas devem ser avaliados quanto aos sinais de hipotireoidismo por exame clínico para crescimento e cardiotocografia para avaliação de bradicardia fetal. A USG deverá ser solicitada para avaliação de biometria fetal e avaliação de sinais de bócio fetal: presença de massa paratraqueal simétrica e hiperextensão do pescoço.⁸

CONCLUSÕES

Concluímos que, por se tratarem de afecções com grande impacto na vida materno/fetal, devem ser assistidas de perto, visando menores impactos na vida extra-uterino e pós parto, de ambos os lados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 – GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. Tratado de fisiologia médica. 11 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- 2 – Fox, Stuart Ira. Fisiologia Humana, 7 ed, 2007
- 3 – Brunaldi K. Fisiologia do sistema endócrino: hormônios da tireoide. Departamento de ciências fisiológicas: Universidade Estadual de Maringá.
- 4 – SANTOS R.A., MARINO E.C., CAMPOS R.G. Manual de Condutas práticas em Endocrinologia e Metabologia. Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, FAMERP.
- 5 – Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *thyroid*. 1992;2:147-52.
- 6 – McKenzie JM, Zakarija M. Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal tsH receptor anti-bodies. *thyroid*. 1992;2:155-9.
- 7 – Kempers MJ, van tijn dA, van trotsenburg As, de vijlder JJ, Wiedijk BM, vulsma t. central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism: detection where prevention failed. *J clin endocrinol Metab*. 2003;88:5851-7.
- 8 - PIATO, Sebastião. Complicações em obstetrícia. 1.ed. São Paulo: Manole, 2009. 912p.
- 9 - GARDNER, David G.; SHOBACK, Dolores. Endocrinologia básica e clínica de Greenspan. 9.ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. 880p.
- 10 - VILAR, Lucio. Endocrinologia clínica. 5ª Ed. São Paulo: Guanabara Koogan, 2013.