



TIREOIDOPATIAS NA GESTAÇÃO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

THYROID DISEASE IN PREGNANCY: A BIBLIOGRAPHIC REVIEW

Giovanna Raposo Quiregatto Pinto¹

Giulia Bertolini Prado²

Juliana Gonçalves Pavan³

Leonardo Perego Cavalcante⁴

Letícia Venturino Alves⁵

Vitória de Sousa Santos⁶

Eliane Marta Quinones⁷

Christiane Nicolau Coimbra⁸

Ricardo Diniz⁹

Paulo Henrique Galeti Maccagnan¹⁰

Resumo

Ocorrem, durante a gravidez, alterações naturais da função tireoidiana necessárias para a gestação. Porém, quando há a presença de distúrbios tireoidianos não fisiológicos, decorrem diversas complicações tanto para a mulher quanto para o feto. O artigo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica da literatura médico-científica. Tendo como bases de dados o PubMed, MedLine, Cochrane e Scielo. Os artigos utilizados não tiveram delimitação de data

¹ Acadêmico(a) de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

² Acadêmico(a) de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

³ Acadêmico(a) de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

⁴ Acadêmico(a) de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

⁵ Acadêmico(a) de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

⁶ Acadêmico(a) de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

⁷ Docente do curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

⁸ Docente do curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

⁹ Docente do curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

¹⁰ Docente do curso de Medicina da Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

e a sua maioria foram na língua inglesa e outros na língua portuguesa. Os artigos elegidos indicam que durante a gestação normal os valores dos hormônios da tireoide aumentam na sua fração total e os valores de tireoglobulina acompanham o aumento da glândula. Além disso, uma pequena quantidade de hormônio tireoidiano materno é transferido para o feto, tendo um papel fundamental no seu neurodesenvolvimento. Foi observado que os quadros clínicos das tireoidopatias são muito semelhantes aos sintomas de uma mulher grávida sem doença. Dentre as doenças da glândula tireoide observadas nos estudos, o hipotireoidismo é a alteração endócrina mais comum; sendo a causa autoimune a mais frequente. Quando relacionadas a hipertireoidismo, ocorre por indução da gonadotrofina coriônica (HCG), nódulos com função autônoma, e principalmente pela Doença de Graves. Na gestação, os nódulos de tireoide podem ocorrer na maioria das vezes de caráter benigno e não-funcionantes. As drogas antitireoidianas que atravessam a barreira placentária são propiltiouracil e metimazol (sendo o último menos indicado devido a possibilidade de interferência no desenvolvimento embrionário). Quando o diagnóstico é feito durante a gestação deve-se fazer o tratamento imediato, já que quanto mais precoce o tratamento, menor é o risco de complicações e mortalidade materna-fetal.

As tireoidopatias na gestação configuram doenças de grandes repercussões para o binômio mãe-bebê, sendo tema que deve ser exposto nas discussões clínicas.

Palavras-chave: Tireoidopatia; Gravidez; Glândula tireóide; Hormônios da tireóide; Hipotireoidismo; Hipertireoidismo

Abstract

During pregnancy, there are natural changes in thyroid function necessary for pregnancy. However, when there is the presence of non-physiological thyroid disorders, several complications arise for both the woman and the fetus. The objective of this article was to carry out a bibliographic review of the medical-scientific literature. Having PubMed, MedLine,



Cochrane and Scielo as databases. The articles used were not dated and most were in English and others in Portuguese. The selected articles indicate that during normal pregnancy the values of thyroid hormones increase in their total fraction and the levels of thyroglobulin accompany the increase in the gland. In addition, a small amount of maternal thyroid hormone is transferred to the fetus, playing a key role in its neurodevelopment. It has been observed that the clinical pictures of thyroid diseases are very similar to the symptoms of a pregnant woman without the disease. Among the thyroid gland diseases observed in the studies, hypothyroidism is the most common endocrine alteration; being the autoimmune cause the most frequent. When related to hyperthyroidism, it occurs by induction of chorionic gonadotropin (HCG), nodules with autonomous function, and mainly by Graves' disease. During pregnancy, thyroid nodules may be benign and non-functioning in most cases. Antithyroid drugs that cross the placental barrier are propylthiouracil and methimazole (the latter being less indicated due to the possibility of interfering with embryonic development). When the diagnosis is made during pregnancy, immediate treatment should be carried out, since the earlier the treatment, the lower the risk of complications and maternal-fetal mortality. Thyroid diseases during pregnancy are diseases with great repercussions for the mother-baby binomial, being a topic that should be exposed in clinical discussions.

Keywords: Thyroid gland diseases; Pregnancy; Thyroid Gland; Thyroid Hormones; Hypothyroidism; Hyperthyroidism

Introdução

No período gestacional, grandes mudanças ocorrem no corpo da mulher, inclusive quanto à função tireoidiana. Dessa maneira, a relação entre a gravidez e a tireoide se dá pela necessidade aumentada de secreção dos hormônios tireoidianos, desde as primeiras semanas gestacionais até o parto.¹ Tanto o hipotireoidismo quanto o hipertireoidismo, podem ser contribuintes para infertilidade, assim, torna-se fundamental o rastreamento pré-gestacional.²

Os distúrbios tireoidianos promovem complicações importantes no período da gravidez.¹ Podem ser decorrentes da deficiência de iodo ou de alterações imunológicas.² Mulheres com essas alterações, como o hipertireoidismo ou hipotireoidismo, apresentam maior

risco para abortos, natimortos, parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino do feto, pré-eclampsia ou ruptura precoce placentária. Por esse motivo, é importante identificar e tratar precocemente a gestante para minimizar as intercorrências.³

Nos primeiros três meses de gestação, a tireóide materna é estimulada diretamente pela concentração alta de gonadotrofina coriônica humana (HCG) produzida pela placenta. O aumento do HCG é concomitante ao bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise, por uma reação cruzada pela similaridade molecular entre hormônio tireoestimulante (TSH) e o HCG. Como consequência, há elevação dos níveis da tetraiodotironina (T4) livre.²

O hipotireoidismo é definido pela diminuição da atividade da tireóide, ou seja, redução dos valores de T4 e triiodotironina (T3) e aumento dos níveis de TSH.⁴ Em áreas suficientes em iodo, a causa mais comum de hipotireoidismo na gestação é a doença autoimune tireoidiana descrita como Tireoidite de Hashimoto. Outras etiologias compreendem o tratamento prévio de hipertireoidismo com iodo radioativo, cirurgia para a doença de Graves ou tireoidectomia por carcinoma ou bócio nodular benigno.²

Já no hipertireoidismo, que é definido pela hiperatividade da tireóide, há o aumento dos níveis de T4 e T3 e redução da concentração de TSH. A prevalência do hipertireoidismo é menor comparado ao hipotireoidismo na gravidez. O diagnóstico pode ser difícil, pois a sintomatologia é semelhante entre gestante com ou sem alteração da função da tireoide. Por outro lado, alguns sintomas específicos de acordo com a variação hormonal podem auxiliar no diagnóstico.²

O hormônio da tireoide tem função essencial de estimulação do desenvolvimento do sistema nervoso no feto. Ele influencia a migração de neurônios, diferenciação celular, mielinização dos axônios e crescimento de dendritos. O cérebro fetal apresenta inúmeros receptores para o hormônio tireoidiano que regridem após produção autônoma pelo feto.^{1,5}

O presente trabalho tem por objetivo trazer uma revisão bibliográfica com o tema tireoideopatias na gestação, devido sua complexidade metabólica e ao mesmo tempo delicadeza na abordagem terapêutica.

Métodos e Critérios de Inclusão/ Exclusão

Foi realizada uma revisão da literatura médico-científica nas bases de dados do PubMed, MedLine, Cochrane e Scielo, utilizando como palavras-chave: “Tireoidopatia - Gravidez - Glândula tireóide - Hormônios da tireóide - Hipotireoidismo - Hipertireoidismo”. Os artigos utilizados não tiveram delimitação de data e a sua maioria foram na língua inglesa e outros na língua portuguesa. Foram incluídos os estudos que abordaram as seguintes dimensões: tireoidopatias na gestação, hipotireoidismo na gravidez, hipertireoidismo na gravidez, doença autoimune da tireoide na gestação. E, foram excluídos, os textos que só apresentaram as complicações no desenvolvimento do neonato.

Desenvolvimento

Fisiologia da tireoide na gestação

Na gestação, a tireóide sofre mudanças adaptativas necessárias para o suprimento adequado de hormônios tireoidianos para mãe e para o feto. Ocorre um aumento da proteína transportadora de tiroxina (TBG) mediado pelo aumento do estrogênio, com pico entre a 20^a a 24^a semana gestacional e depois se mantém constante. Como consequência, os valores dos hormônios da tireóide aumentam na sua fração total e permanecem normais na forma livre. Os valores de TSH são normais.^{2,6}

Além disso, a placenta produz HCG que estimula a produção dos hormônios tireoidianos pela verossimilhança estrutural entre TSH e HCG no primeiro trimestre de gestação. A adaptação da glândula tireoide acontece normalmente em áreas de oferta suficiente de iodo, porém em regiões com deficiência para o nutriente a compensação metabólica fica prejudicada.⁷

O iodo é um micronutriente indispensável para a produção T3 e T4. Na gestação, ocorre um aumento do *clearance* de iodo, o que reduz sua concentração na circulação e consequentemente eleva a necessidade diária materna. Além disso, o aumento da necessidade de produção hormonal estimula o aumento da glândula por incremento da captação de iodo. Os valores de tireoglobulina acompanham o aumento da glândula.⁶

Na placenta, a enzima deiodinase inativa a T4 e forma T3 reverso, esse sem função orgânica. Isso possibilita a não ocorrência de doenças fetais pela produção materna. Contudo,

antes do desenvolvimento da função tireoidiana fetal, uma pequena quantidade de hormônio materno é transferido para o feto e permite o desenvolvimento do mesmo, principalmente o sistema nervoso. O TSH não passa pela barreira placentária.⁶

Hipotireoidismo na gestação

Dentre as doenças da glândula tireoide, o hipotireoidismo é a alteração endócrina mais comum. A prevalência do hipotireoidismo na mulher é oito vezes maior do que a população geral.⁴ Das causas de hipotireoidismo materno, a mais frequente é autoimune, pelo desenvolvimento da Doença de Hashimoto. Esta condição está frequentemente associada a infertilidade.⁶ A tireoidectomia ou a ablação da tireoide com iodo radioativo usado em tratamento prévio, como na Doença de Graves, também é causa de hipotireoidismo na gestação.⁷

A gestante com hipotireoidismo clinicamente declarado apresenta maior chance de anemia, pré-eclâmpsia, descolamento de placenta, hemorragia pós-parto e disfunção cardíaca.^{4,6} O hormônio da tireoide tem papel fundamental no neurodesenvolvimento do feto. Esses motivos justificam a importância do rastreamento para disfunção tireoidiana.^{1,5,8}

O hipotireoidismo subclínico está associado ao aborto espontâneo, diabetes gestacional, hipertensão específica da gestação, pré-eclâmpsia, parto prematuro, ruptura prematura de membrana e restrição de crescimento intra-uterino. Naquelas com diagnóstico subclínico, os valores de TSH são elevados e T4 livre normal, e por isso possuem melhor prognóstico quando comparadas às clinicamente declaradas.^{6,8,9,10}

O quadro clínico é muito semelhante aos sintomas de uma mulher grávida sem doença, como por exemplo fadiga, perda de cabelo, pele seca, obstipação intestinal e intolerância ao frio. Além disso, 20% das mulheres gestantes com hipotireoidismo são assintomáticas.⁶

O diagnóstico é feito pela dosagem de TSH e T4 livre, sendo T4 livre baixo no hipotireoidismo declarado e T4 livre normal no subclínico.¹⁰ A presença de anticorpo anti-tireoglobulina (anti-Tg) e anti-peroxidase (anti-TPO), que sugere Doença de Hashimoto, está relacionado ao aborto espontâneo. apesar do eutireoidismo clínico e bioquímico.⁷

É recomendado repetir o TSH entre a 28^a e 32^a semana gestacional, pelo risco de desestabilização hormonal pela progressão da gestação. Quando o diagnóstico é feito durante a gestação, é necessário o tratamento imediato. No pós parto, as mulheres com anticorpo positivo devem refazer os testes e seguir acompanhamento rigoroso no primeiro ano do puerpério.⁶

Para o tratamento, é recomendado repor o hormônio da tireoide com levotiroxina, se não houver contra-indicação, iniciar a dose com 150 microgramas por dia em jejum.⁹ Conforme avança a gestação, é preciso aumentar a dose de reposição do hormônio, que deve ser reajustado pelos níveis de TSH. É desestimulado o consumo do hormônio juntamente com suplementos oferecidos na gestação, como ferro e cálcio, devido interação entre eles e redução da ação da levotiroxina, por isso, deve ser ingerido com duas horas de intervalo entre os mesmos.²

No início da gestação, as mulheres que apresentam hipotireoidismo prévio, devem aumentar a dose de levotiroxina em 25 a 50%. Entre a 4^a e a 8^a semana deve ser realizado as dosagens de TSH e T4 livre e fazer controle bimestral. A meta é manter o TSH menor que 2,5 μ UI/mL no primeiro trimestre e menor que 3 μ UI/mL no segundo e terceiro trimestres. Das pacientes que realizaram a tireoidectomia, essas devem manter o TSH suprimido.^{2,7}

As necessidades aumentam conforme a gestação evolui, pois a placenta degrada T4, há o *clearance* materno aumentado de iodo e inicialmente pequenas quantidades de T4 são transmitidas para o feto.⁶

Hipertireoidismo na gestação

A maioria das gestantes com hipertireoidismo apresentam Doença de Graves, em média 85% dos casos. Outras causas se devem ao hipertireoidismo induzido por gonadotrofina coriônica (HCG) ou nódulos com função autônoma.⁶ A hiperfunção da tireóide predis põem ao descolamento prematuro de placenta, pré-eclâmpsia, abortamentos, parto prematuro e restrição de crescimento intra uterino.^{3,11}

Os sintomas da gestante com hipertireoidismo é semelhante à gestante sem doença, como intolerância ao calor, hiperfagia, palpitações e dispneia de esforço.¹¹ O quadro clínico específico é descrito quando a gestante apresenta perda de peso, fraqueza muscular, aumento

do peristaltismo intestinal e bócio. A cintilografia é contra-indicada e o diagnóstico é feito pela história clínica, exame físico e laboratorial.⁶

O hipertireoidismo induzido por HCG ocorre devido à similaridade entre hormônio HCG e TSH, pois compartilham a subunidade alfa. Portanto, é na gestação que os níveis aumentados de HCG, estimulam a produção dos hormônios tireoidianos. Quando o HCG atinge valores superiores a 300 mil UI/mL, pode estar relacionado ao hipertireoidismo transitório e a resolução é espontânea no primeiro trimestre de gestação.⁶

Outras causas de hipertireoidismo induzido por HCG são doença trofoblástica e coriocarcinoma.² O diagnóstico diferencial é com a Doença de Graves, pois os sintomas e o perfil laboratorial são similares, contudo, na Doença de Graves há presença de anticorpo anti-receptor de TSH (anti-TRAb). Quando não ocorre resolução do hipertireoidismo por HCG, entre a 16^a a 20^a semana gestacional, é necessário o uso de antitireoidiano.⁶

Na gestação, os nódulos de tireoide podem ocorrer e na maioria das vezes é de caráter benigno e não-funcionantes. Os nódulos devem ser puncionados para identificar benignidade ou malignidade celular. Além da dosagem do TSH, é indicado a realização do ultrassonografia da glândula para avaliar o tipo de nódulo, presença de microcalcificações e linfonodos suspeitos.²

Para os nódulos benignos, a conduta é expectante, porém se houver o aumento do nódulo indica nova punção. Em nódulos suspeitos ou malignos, a conduta é cirúrgica e deve ser realizada no segundo trimestre gestacional. Caso o diagnóstico seja feito no terceiro trimestre, a conduta é expectante até o final da gestação pelo risco do parto prematuro. Quando existe nódulo ou bócio multinodular, o tratamento é semelhante a Doença de Graves.^{2,6}

A Doença de Graves é descrita pela presença de bócio, oftalmopatia e tireotoxicose. Durante a gestação, a autoimunidade permanece controlada pela redução da resposta imunológica. Para o tratamento é preciso usar antitireoidiano ou cirurgia, pois a ablação com iodo é contra-indicado^{7,11}, uma vez que destrói a tireoide fetal já formada, que resulta hipotireoidismo permanente no neonato.³



As drogas antitireoidianas que atravessam a barreira placentária são propiltiouracil e metimazol. Todavia, o metimazol é o menos indicado devido a possibilidade de interferência no desenvolvimento embrionário.^{3,11} Já o propiltiouracil é o mais usado devido menor transferência a placenta e conseqüentemente ao feto, menor risco de malformação fetal, menor excreção no leite materno e maior capacidade de inibir a transformação de T4 em T3. A meta é manter TSH em valores reduzidos ou indetectáveis e T4 livre no limite superior de normalidade. Para tanto, o propiltiuracil pode ser usado em pequena quantidade e os valores de T4 para ajuste de dose.^{2,6}

Quanto mais precoce o tratamento, menor é o risco de complicações e mortalidade materna-fetal. Para aquelas que não respondem à terapêutica ou com complicações como toxemia, atraso de crescimento intrauterino ou disritmia fetal, deve ser considerada a hospitalização. A dose inicial de propiltiuracil é de 50 a 100 mg em três doses por dia.⁶

A melhora clínica e normalização da função tireoideana ocorre entre seis a oito semanas após início do tratamento. O controle é feito principalmente pela dosagem de T4 livre a cada duas a quatro semanas a depender da situação clínica da paciente. Visto a possibilidade de ocorrer a amenização do hipertireoidismo, em alguns casos o uso do propiltiuracil pode ser reduzido ou suspenso a partir da 32ª semana de gestação pelo risco de recorrência.²

O uso de beta-bloqueadores como o propranolol faz parte do escopo dos medicamentos utilizados no tratamento do hipertireoidismo. Porém, o uso indiscriminado durante a gestação pode provocar bradicardia fetal, hipoglicemia e restrição de crescimento intra-uterino.²

O uso do anti tireoidiano pode provocar efeitos adversos como prurido, erupção cutânea, urticária, dor, edema de articulações, febre, sensação de paladar alterado, náusea e vômito, sendo 15% das mulheres afetadas.^{3,6}

Considerações finais

As tireoidopatias na gestação configuram doenças de grandes repercussões para o binômio mãe-bebê. A predisposição para parto prematuro, restrição de crescimento intra-uterino e déficit no neurodesenvolvimento da criança é um tema que deve ser pautado nas discussões clínicas, visto a irreversibilidade dos efeitos adversos. Visto isso, o médico clínico

deve estar atento ao atendimento da gestante mesmo que não haja queixa específica devido a alta incidência da doença.

Referências Bibliográficas

1- Aynadis A, Betelíhem T, Molla A, Belete B. Thyroid hormone dysfunction during pregnancy: A review. *International Journal of Reproductive Biomedicine* [Internet]. 2016 Nov [cited 2022 May 25];14 (11):677–686. DOI PMC5153572. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27981252/>.

2- Zanini MLM, Magalhães PKR. Tireoide e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2008 [cited 2022 May 25];(52/7):1084-1095. DOI 10.1590/S0004-27302008000700004. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302008000700004>.

3- Earl R, Middleton P, Crowther CA. Interventions for preventing and treating hyperthyroidism in pregnancy (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2010 Sep 08 [cited 2022 May 25]:9. DOI 10.1002/14651858.CD008633.pub2. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4175534/>.

4- Oliveira LF, Mendes SFV, Silva DA, Moreira MEL. Do Thyroid Diseases during Pregnancy and Lactation Affect the Nutritional Composition of Human Milk?. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* [Internet]. 2020 Nov 30 [cited 2022 May 25];(42(11):752-758. DOI 10.1055/s-0040-1718449. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0040-1718449.pdf>

5- Drover SS.M., Villanger GD, Aase HSTS et al. Maternal Thyroid Function During Pregnancy or Neonatal Thyroid Function and Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Systematic Review. *Epidemiology* [Internet]. 2019 Jan [cited 2022 May 25];(30(1):130–144. DOI 10.1097/EDE.0000000000000937. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359926/>.

6- Medina JL, Neves C, Magalhães Â et al. DOENÇAS DA TIREÓIDE NA GRÁVIDA. *ACTA MÉDICA PORTUGUESA* [Internet]. 2002 [cited 2022 May 25];(15):211-220. Available from: <http://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/download/1925/1493>

7- Vilar L. *Endocrinologia Clínica*. 7ª ed: Guanabara; 2021. 1-1036 p.

8- Yamamoto JM, Benham JL, Nerenberg KA et al. Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* [Internet]. 2018 Sep 08 [cited 2022 May 25];(8(9) DOI 10.1136/bmjopen-2018-022837. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6129097/>.

9- Ding Z, Liu Y, Maraka S et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A



HIGEIA@
ISSN - 2525-5827

REVISTA CIENTÍFICA DAS FACULDADES
DE MEDICINA, ENFERMAGEM, ODONTOLOGIA,
VETERINÁRIA E EDUCAÇÃO FÍSICA.



Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2021 Dec 10 [cited 2022 May 25];(12) DOI 10.3389/fendo.2021.797423. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8703220/>.

10- Maraka S, Ospina NMS, O'Keeffe DT et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid* [Internet]. 2016 Apr 01 [cited 2022 May 25];(26(4):580–590. DOI 10.1089/thy.2015.0418. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4827301/>.

11- Nygaard B. Hyperthyroidism in pregnancy. *BMJ clinical evidence* [Internet]. 2015 Jan 21 [cited 2022 May 25]; DOI PMC4303927. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4303927/>.