

Hipotireoidismo e gestação: diagnóstico e conduta

Juliana P. de Almeida,¹ Denise L. M. Monteiro,^{2,3*} Alexandre J. B. Trajano^{2,4}

Resumo

O objetivo desta revisão é destacar a importância da identificação precoce da presença de hipotireoidismo nas gestantes com fatores de risco para a doença, apresentar suas principais causas e o tratamento, visando evitar complicações maternas e neonatais como abortamento, parto prematuro, descolamento de placenta, restrição do crescimento intrauterino e comprometimento neurocognitivo fetal. O hipotireoidismo primário apresenta como principal causa a tireoidite de Hashimoto. O hipotireoidismo secundário pode ser resultado de dano hipotalâmico ou hipofisário por tumor, cirurgia ou radiação, Síndrome de Sheehan e hipofisite linfocítica. Nas gestantes que apresentam fatores de risco, deve-se solicitar dosagem do TSH, fração livre do T4 e, se necessário, do anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO). O hipotireoidismo é caracterizado pelo aumento do TSH e pela redução dos níveis de T4 livre. Quando o TSH está aumentado e o T4 livre está normal, configura-se o hipotireoidismo subclínico. Na hipotireoxinemia materna isolada, o T4 livre está diminuído ($< 0,86$ ng/dL) e o TSH permanece normal, geralmente com níveis baixos de anti-TPO. Os valores de TSH variam de acordo com a idade gestacional, sendo considerado normal no primeiro trimestre entre 0,1-2,5 mUI/L, no segundo trimestre de 0,2-3,0 mUI/L e no terceiro trimestre de 0,3-3,0 mUI/L. O hipotireoidismo subclínico está associado ao aumento do risco de complicações na gestação e déficit neurocognitivo, principalmente nos casos em que o anti-TPO é positivo. O alvo do tratamento é manter o TSH sérico dentro da faixa de normalidade conforme o trimestre específico. A opção terapêutica é a levotiroxina (LT) oral, devendo ser administrada em jejum em dose única diária de 1,0 mcg/kg/dia. Em pacientes com TSH maior que 10 mUI/L a dose é de 1,6 mcg/kg/dia. Não há evidência suficiente que justifique o tratamento no hipotireoidismo subclínico com anti-TPO ausente. Não é recomendado o rastreio de rotina no pré-natal e o tratamento nos casos de hipotireoxinemia.

Descritores: Hipotireoidismo; Gestação; Diagnóstico; Tratamento.

Abstract

Hypothyroidism and pregnancy: diagnosis and management

The aim of this review is to highlight the importance of early identification of hypothyroidism in pregnant women with risk factors for the disease, shows its main causes and treatment, to avoid maternal and neonatal complications such as miscarriage, preterm delivery, placental abruption, intrauterine growth restriction and neurocognitive impairment. The main cause of primary hypothyroidism is Hashimoto's

1. Serviço de Ginecologia. Programa de Residência Médica em Endoscopia Ginecológica. Hospital Federal de Ipanema. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Ciências Médicas. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
3. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Centro Universitário Serra dos Órgãos. Teresópolis, RJ, Brasil.
4. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Escola de Ciências da Saúde. Universidade do Grande Rio. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

*Endereço para correspondência:

Núcleo Perinatal, HUPE, UERJ
Av. Prof. Manuel de Abreu, 500, 1º andar
Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 20550-170.
E-mail: denimonteiro2@yahoo.com.br

Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2015;14(2):54-58
doi: 10.12957/rhupe.2015.18420
Recebido em 12/09/2014. Aprovado em 08/12/2014.

thyroiditis. Secondary hypothyroidism may result from hypothalamic or pituitary damage per tumor, surgery or radiation, Sheehan syndrome and lymphocytic hypophysitis. Pregnant women with risk factors should dose TSH, free thyroxine (FT4) fraction and, if necessary, the thyroid peroxidase (anti-TPO). Hypothyroidism is characterized by increased TSH levels and low FT4. When the TSH is high and FT4 is normal, configures subclinical hypothyroidism. In maternal hypotireoxinemia, FT4 is decreased ($< 0,86$ ng / dL) and TSH remains normal, usually with low levels of anti-TPO. TSH levels vary with gestational age, being considered normal in the first trimester between 0.1-2.5 mIU / L, in the second trimester of 0.2-3.0 mIU / L and third trimester of 0.3 to 3.0 mIU / L. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk of pregnancy complications and neurocognitive deficits, especially in cases of positive anti-TPO. The aim of treatment is to maintain a normal serum TSH according to the specific trimester. The therapeutic option is oral levothyroxine (LT) and must be administered under fasting, single daily dose of 1.0 mcg / kg / day. In patients with TSH > 10 mIU / L, the dose is 1.6 mg / kg / day. There isn't sufficient evidence to justify treatment in subclinical hypothyroidism with negative anti-TPO. It is not recommended routine screening in prenatal care and treatment in cases of hypotireoxinemia.

Keywords: Hypothyroidism; Pregnancy; Diagnosis; Treatment.

Resumen

El hipotireoidismo y embarazo: diagnóstico y tratamiento

El objetivo de esta revisión es destacar la importancia de la identificación temprana de la presencia de hipotireoidismo en las mujeres embarazadas con factores de riesgo para la enfermedad, presentar sus principales causas y tratamiento, con el fin de evitar complicaciones maternas y neonatales como aborto, parto prematuro, desprendimiento de placenta, restricción del crecimiento intrauterino y compromiso neurocognitivo fetal. El hipotireoidismo primario se presenta como la principal causa de la tiroiditis de Hashimoto. El hipotireoidismo secundario puede ser resultado de daño hipotalámico o hipofisario por tumor, cirugía o radiación, Síndrome de Sheehan e hipofisitis linfocítica. En las mujeres embarazadas que presentan factores de riesgo, se debe solicitar dosificación de TSH, fracción libre de T4 y, si necesario, del anticuerpo antitiroperoxidasa (anti-TPO). El hipotireoidismo se caracteriza por el aumento de TSH y por la disminución de los niveles de T4 libre. Cuando la TSH aumenta y la T4 libre

está normal, se configura el hipotireoidismo subclínico. En la hipotiroxinemia materna aislada, el T4 libre está reducido ($<0,86$ ng/dl) y la TSH se mantiene normal, por lo general con niveles bajos de anti-TPO. Los valores de TSH varían según la edad gestacional y se consideran normales en el 1° trimestre entre 0,1- 2,5 mUI/L, en el 2° trimestre de 0,2-3,0 mUI/L y en el 3° trimestre de 0,3-3,0 mUI/L. El hipotireoidismo subclínico está asociado al aumento del riesgo de complicaciones durante el embarazo y el déficit neurocognitivo, principalmente en los casos en los que el anti-TPO es positivo. El objetivo del tratamiento es mantener la TSH sérica dentro del rango de normalidad de acuerdo con el trimestre específico. La opción terapéutica es la levotiroxina (LT) por vía oral, debe administrarse en ayunas en una dosis diaria única de 1,0 mcg/kg/día. En pacientes con TSH > 10 mUI/L, la dosis es de 1,6 mcg/kg/día. No hay evidencia suficiente para justificar el tratamiento de hipotireoidismo subclínico con anti-TPO ausente. No se recomienda el rastreo de rutina en el prenatal y tratamiento en los casos de hipotiroxinemia.

Palabras clave: Hipotireoidismo; Embarazo; Diagnóstico; Tratamiento.

Introdução

No período gestacional, ocorrem diversas alterações na fisiologia e função tireoidiana, aumentando a produção hormonal em 50% para dar resposta às necessidades maternas e fetais. Isso ocorre por três fatores: aumento da globulina ligante de tiroxina (TBG) pelo efeito do estrogênio no fígado; semelhança molecular entre gonadotrofina coriônica (hCG); e o hormônio estimulador da tireoide (TSH), havendo efeito estimulador na glândula tireoidiana pelo hCG e o suplemento de iodo disponível por meio da dieta. A tiroxina (T4) e a tri-iodotironina (T3) sérica total estão aumentadas no início da gestação em resposta ao aumento da TBG, mas a fração livre dos hormônios se mantém dentro dos limites da normalidade.^{1,2}

A glândula tireoide normal é capaz de compensar a demanda de hormônio através do aumento da secreção, mantendo sua fração livre normal. No entanto, nos casos em que tal mudança não é alcançada, a mulher pode apresentar marcadores bioquímicos de hipotireoidismo, quadro que se configura com aumento do TSH e diminuição da fração livre de T4.^{1,2,3}

A secreção ativa de hormônio tireoidiano pelo feto inicia-se entre 14 e 18 semanas de gravidez, porém a reserva de iodo ocorre entre dez e 14 semanas. A transferência de T4 materno no primeiro trimestre é fundamental para o desenvolvimento neurofisiológico fetal.^{2,3}

O hipotireoidismo está presente em aproximada-

mente 3% das gestantes⁴ (destas, 2/3 apresentam hipotireoidismo subclínico), estando associado a complicações maternas e neonatais como abortamento, restrição do crescimento intrauterino e comprometimento neurocognitivo fetal, podendo acarretar *deficit* intelectual e retardo no desenvolvimento neuropsicológico.^{4,6}

O objetivo desta revisão é destacar a importância da identificação precoce do hipotireoidismo em gestantes com fatores de risco para a doença, apresentar suas principais causas e opções de tratamento, visando evitar o comprometimento do binômio maternofetal.

Rastreo tireoidiano e gestação

O rastreo deve ser feito em gestantes com fatores de risco para disfunção tireoidiana (Tabela 1).³ Nestas pacientes, devem ser solicitados TSH, fração livre do T4 e, se necessário, posterior dosagem do anticorpo antitiroperoxidase (anti-TPO).

Os sintomas do hipotireoidismo são vagos e semelhantes aos da gestação normal, sendo o diagnóstico confirmado com testes laboratoriais. O exame revela TSH aumentado, sendo importante a dosagem de T4 livre e anti-TPO para classificar a forma clínica e determinar sua causa. Os valores de TSH variam de acordo com a idade gestacional. Quando não especificado pelo laboratório, recomenda-se utilizar como referências: 1° trimestre = 0,1-2,5 mUI/L; 2° trimestre = 0,2-3,0 mUI/L e 3° trimestre = 0,3-3,0 mUI/L.⁴

Tabela 1. Fatores de risco para o hipotireoidismo.

FATORES DE RISCO:
Sinais e sintomas (fadiga, constipação, intolerância ao frio, ganho de peso)
Bócio
História de hipotireoidismo, tireoidite puerperal, cirurgia tireoidiana
Radioterapia cabeça e pescoço
Diabetes <i>mellitus</i> tipo 1 ou outras doenças autoimunes
História familiar de distúrbio da tireoide
Infertilidade
Perdas gestacionais ou parto prematuro
Anemia inexplicada e hiponatremia
Hipercolesterolemia

Causas de hipotireoidismo na gestação e seus aspectos clínicos

O hipotireoidismo é dividido em primário e secundário. No primeiro, são incluídos: tireoidite de Hashimoto, tireoidites subagudas, deficiência endêmica de iodo, tireoidite supurativa, história de tireoidectomia ou ablação por radioiodo e exposição a medicamentos. Já o hipotireoidismo secundário pode ser resultado de dano hipotalâmico ou hipofisário por tumor, cirurgia ou radiação, síndrome de Sheehan e hipofisite linfocítica.³

A tireoidite de Hashimoto é a causa mais comum em população sem deficiência de iodo. Trata-se de doença autoimune na qual o anticorpo anti-TPO destrói a glândula tireoide. Inicialmente, apresenta quadro transitório de hipertireoidismo, seguindo para hipotireoidismo insidioso. Cursa com bócio e mixedema.^{1,3}

A tireoidite subaguda é composta de duas formas com causas distintas, porém com curso semelhante. A forma granulomatosa possivelmente é causada por infecção viral e tem como característica o quadro súbito de febre, mialgia e dor no pescoço. O marcador característico ao exame clínico é o aumento doloroso da tireoide. A forma linfocítica não cursa com dor e

Tabela 2. Sinais e sintomas do hipotireoidismo.

SINAIS	SINTOMAS
Pele seca e fria	Letargia
Face, pé e mãos inchados (mixedema)	Fraqueza
Alopecia	Ganho exagerado de peso
Bradicardia	Intolerância ao frio
Síndrome do túnel do carpo	Queda de cabelo
Bócio	Pele seca
	Edema (mixedema)

inclui a tireoidite pós-parto, com alta recorrência em gestação subsequente, podendo ser mais comum em mulheres com anti-TPO positivo. O quadro clínico em ambas as formas se inicia com hipertireoidismo transitório, com posterior hipotireoidismo também transitório. O curso do distúrbio pode durar de quatro a seis semanas ou até nove meses, com recuperação em 90% dos casos.³

A síndrome de Sheehan se caracteriza por necrose pituitária por hipoperfusão vascular que ocorre após hemorragia ou hipotensão severa. A sua apresentação pode variar de insidiosa, com falha na lactação, e panhipopituitarismo agudo com alta morbidade. Na suspeita, solicitar testes laboratoriais e imagem intracraniana (sela túrcica vazia na ressonância magnética - RM). O tratamento é feito com a reposição de hormônio tireoidiano.^{1,3}

A hipofisite linfocítica ocorre no período periparto, com possível etiologia autoimune envolvendo a hipófise anterior. A apresentação mais comum é de massa gerando cefaleia, distúrbios visuais e desordens endócrinas variáveis (de panhipopituitarismo à deficiência hormonal isolada). A RM revela massa ocupando a sela túrcica indistinguível de macroadenoma de hipófise. O tratamento pode ser feito com corticoide, porém na ocorrência de sintomas compressivos, o tratamento é cirúrgico.^{1,3}

Além disso, existem os quadros de hipotireoidismo subclínico e hipotireoxinemia materna isolada. No caso subclínico, a paciente apresenta TSH baixo e T4 livre normal, porém é assintomática. Metade dos casos de hi-

potireoidismo subclínico evolui para hipotireoidismo clínico no período de até oito anos. Há maior associação com anti-TPO do que em mulheres eutireoideas.^{1,3}

Na hipotireoxinemia materna isolada, o T4 livre está diminuído (menor que 0,86 ng/dL), porém os níveis de TSH permanecem normais, havendo predominância de baixos índices de anti-TPO.^{1,2,5} Não há evidência de aumento nos desfechos perinatais adversos, não sendo recomendado o rastreamento de rotina no pré-natal e o tratamento na gestação.^{3,5}

Complicações

O hipotireoidismo está associado a complicações maternas e neonatais, tais como risco aumentado de abortamento, parto prematuro, descolamento de placenta, restrição do crescimento intrauterino, hipertensão gestacional, baixo peso ao nascer e *deficit* no desenvolvimento neurocognitivo fetal.⁶⁻⁸

Há evidência do aumento de perda fetal em pacientes com níveis de TSH elevados (entre 2,5-5,0 mUI/mL ou maiores) nas dosagens no primeiro trimestre.^{6,8} Isto faz redefinir os valores normais para esse hormônio.

O anti-TPO passa pela barreira placentária e pode ser responsável pelas complicações materno-fetais. Acredita-se que este anticorpo tenha ação diretamente sobre a tireoide fetal.^{9,10}

O hipotireoidismo subclínico está associado ao aumento do risco de complicações na gestação e *deficit* neurocognitivo, principalmente nos casos que o anti-TPO é positivo.^{4,7}

As pacientes tratadas adequadamente passam a ter o risco de desfechos desfavoráveis semelhantes ao da população geral.¹¹

Tratamento

Todas as gestantes com hipotireoidismo diagnosticado na gestação devem ser tratadas. As pacientes com hipotireoidismo subclínico que possuem dosagem de anti-TPO positivo também são candidatas ao tratamento. Não há evidência suficiente que justifique o tratamento nos casos subclínicos com anti-TPO ausente.^{4,7}

A opção terapêutica é a levotiroxina (LT) oral, devendo ser administrada em jejum em dose única diária. Pacientes com hipotireoidismo moderado a grave devem iniciar reposição na dose de 1,6 mcg/kg/dia, enquanto nos casos de TSH menor que 10 mUI/L a dose recomendada é 1,0 mcg/kg/dia.¹²⁻¹⁴ O alvo do tratamento é manter o TSH sérico dentro da faixa de normalidade, conforme o trimestre específico (Tabela 3).^{4,7}

Tabela 3. Alvo do TSH no período gestacional.

Primeiro trimestre	0,1-2,5 mUI/L
Segundo trimestre	0,2-3,0 mUI/L
Terceiro trimestre	0,3-3,0 mUI/L

Em pacientes portadoras de hipotireoidismo que estejam planejando gestar, deve-se otimizar a dose de LT na fase pré-concepcional, objetivando manter os níveis de TSH abaixo de 2,5 mUI/L. Cerca de 50% a 85% dessas gestantes necessitarão de aumento na dosagem durante a gestação.^{4,7} O aumento da dose é feito baseado no TSH sérico, que deve ser mensurado assim que gravidez for diagnosticada, quatro semanas após cada ajuste e pelo menos a cada trimestre.¹⁵

A dose de LT pode ser reduzida para níveis pré-gestacionais logo após o parto, mas o TSH deve ser avaliado após quatro a seis semanas para determinar se o ajuste foi adequado.¹⁵

Conclusão

As complicações obstétricas são reduzidas mediante o diagnóstico e tratamento precoces de pacientes com hipotireoidismo. Para isso, é importante estar atento às manifestações clínicas compatíveis com essa condição clínica, bem como a seus fatores de risco.

Referências

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Blomm SL, et al. Tireoide e outros distúrbios endócrinos. In: Cunningham FG et al. Obstetrícia de Williams. 23 ed. Porto Alegre: Artmed-McGraw-Hill, 2012, p.1126-44.
2. Mestman JH. Thyroid and Parathyroid Diseases in Pregnancy. In: Gabbe SG; Niebyl JR; Simpson JL; Landon MB; Galan HL; Jauniaux ERM et al. Obstetrics normal and problem pregnancies. 6th ed. Saunders Elsevier: Philadelphia, 2012, p.922-53.
3. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2010;37(2):173-93. doi: 10.1016/j.ogc.2010.02.007.
4. 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. Thyroid. 2011;21(10):1081-125. doi: 10.1089/thy.2011.0087. Epub 2011 Jul 25.
5. Casey BM, Dashe JS, Spong CY, et al. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. Obstet Gynecol. 2007; 109(5):1129-35.
6. Schneuer FJ, Nassar N, Tasevski V, et al. Association and predictive accuracy of high TSH serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97(9):3115-22. doi: 10.1210/jc.2012-1193. Epub 2012 Jun 20.

7. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(8):2543-65. doi: 10.1210/jc.2011-2803.
8. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9):E44-8. doi: 10.1210/jc.2010-0340. Epub 2010 Jun 9.
9. Seror J, Amand G, Guibourdenche J, et al. Anti-TPO antibodies diffusion through the placental barrier during pregnancy. *PLoS One.* 2014; 31:9(1):e84647. doi: 10.1371/journal.pone.0084647.
10. Nor Azlin MI, Bakin YD, Mustafa N, et al. Thyroid autoantibodies and associated complications during pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30(7):675-8. doi: 10.3109/01443615.2010.503908.
11. Hirsch D, Levy S, Nadler V, et al. Pregnancy outcomes in women with severe hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(3):313-20. doi: 10.1530/EJE-13-0228.
12. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, et al. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2004;351(3):241-9.
13. Vadeloo T, Mires GJ, Donnan PT, et al. Thyroid testing in pregnant women with thyroid dysfunction in Tayside, Scotland: the thyroid epidemiology, audit and research study (TEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 78(3):466-71. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04426.x.
14. Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, et al. The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism. *Thyroid* 2009; 19(3):269-75. doi: 10.1089/thy.2008.0413.
15. Kaplan MM. Management of thyroxine therapy during pregnancy. *Endocr Pract.* 1996; 2(4):281-6.