

# GRAVIDEZ E TIRÓIDE

CÁSTOR PEREIRAS, CLÁUDIA HORTA

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Geral Sto António. Porto

## RESUMO / SUMMARY

Os aa. fazem uma descrição as alterações que ocorrem, durante a gravidez normal, no eixo hipotálamo-hipófise-tiróide. Referem as diversas fases no desenvolvimento da tiróide fetal e na secreção, pelo feto, das hormonas tiroideias. Fazem referência especial às características da gravidez que ocorre em áreas com deficiência de iodo e o tratamento deve ser efectuado.

*Palavras-chave:* tiróide, gravidez

## PREGNANCY AND THYROID

The author points out the changes occurred in the axis hypothalamus/hypofysis/thyroid during normal pregnancy. They mention fetus thyroid development different stages, as well as the thyroid hormone secretion through the fetus. They also give special attention to those pregnancies and its special features occurring in places where the amount of iodine isn't enough and how treatment must be carried out.

*Key words:* thyroid, pregnancy

## FUNÇÃO TIROIDEIA MATERNA

Para compreender as alterações da função tiroideia próprias da gravidez, é útil rever algumas noções fisiológicas.

A secreção das hormonas tiroideias, tri-iodotironina (T3) e tetra-iodotironina ou tiroxina (T4), é estimulada por acção directa da hormona tirotrófica hipofisária (TSH) que por sua vez é regulada pela hormona libertadora da tirotrófina hipotalâmica (TRH). A T3 inibe a produção de TSH e regula a sua resposta ao TRH, por um mecanismo de retroalimentação negativa, com a consequente diminuição da secreção de hormonas tiroideias.

Para a síntese de T3 e T4 é indispensável a presença de iodo, que é parte integrante destas hormonas.

Em condições fisiológicas, a tiróide segrega preferencialmente T4. A maior parte da T3, a hormona metabolicamente mais activa, provém da desiodação periférica da T4, por acção das enzimas desiodases tipos I e II. Mais de 99% da T3 e da T4 circulam no plasma ligadas a proteínas de transporte, das quais a TBG (*thyroxine bind-*

*ing globulin*) é a mais importante. No entanto, são as formas livres destas hormonas que actuam sobre os tecidos alvo, onde exercem os diferentes efeitos metabólicos.

Durante a gravidez, o aumento do volume plasmático e da taxa de filtração glomerular, as exigências metabólicas acrescidas e o hiperestrogenismo produzem alterações importantes nos parâmetros bioquímicos tiroideus.

O acréscimo progressivo dos estrogénios circulantes condiciona, não só um aumento da produção hepática da TBG, mas também, e principalmente, a diminuição da sua depuração (por acréscimo da sialação), que se traduz por um aumento progressivo da TBG até níveis duas a três vezes superiores aos observados fora da gravidez.

A elevação da TBG e do volume plasmático, justificam o aumento de T3 e T4 totais. Em contrapartida o aumento da ligação às proteínas plasmáticas durante a gestação, diminui a fracção livre das hormonas tiroideias em 10-15%<sup>1,2</sup>; daqui resulta uma diminuição da retroalimentação negativa e a consequente activação do eixo hipotálamo-hipofisário que se traduz pelo aumento da TSH circulante.

A TSH, para além de estimular a síntese das hormonas tiroideias (a produção de T4 aumenta 30-50%), tem uma acção trófica, contribuindo para o aumento do volume da tiróide em 10 a 30% dos casos<sup>2,4</sup>.

A placenta possui desiodases tipos II e III. A desiodase tipo II é, provavelmente, responsável pela manutenção de níveis locais adequadas de T3 e a tipo III transforma a T3 e a T4 em metabolitos inactivos, fornecendo iodo para a síntese fetal das hormonas tiroideias. O acréscimo de actividade da desiodase tipo III durante a gravidez, é mais um factor que contribui para a activação do eixo hipotálamo-hipofisário e conseqüente aumento da secreção de TSH<sup>2,4</sup>.

Paralelamente, desde o momento da concepção e até ao fim do primeiro trimestre, há um aumento progressivo dos níveis sanguíneos da gonadotrofina coriónica humana (hCG). Esta hormona apresenta alguma analogia estrutural com a TSH, que explica a estimulação do receptor da TSH e o conseqüente aumento da secreção das hormonas tiroideias; assim, no fim do primeiro trimestre, assiste-se habitualmente a um aumento da T3 e da T4 acompanhado de uma diminuição da TSH. Este efeito pode ser mais marcado em algumas situações que se acompanham de níveis elevados de hCG – a hiperemese gravídica, a gravidez gemelar, a mola hidatiforme e o coriocarcinoma<sup>2,5,6</sup>.

Em resumo, numa gravidez normal apesar do aumento progressivo da T4 e da T3 totais, há uma diminuição das fracções livres; paralelamente aumenta a TSH. Esta tendência só é alterada transitoriamente no final do primeiro trimestre, altura em que o quadro é invertido por acção da hCG.

### **FUNÇÃO TIROIDEIA FETAL**

No final da terceira semana de gestação surge o primórdio da tiróide fetal na base da língua, que posteriormente migra em direcção caudal. Pelas quatro semanas desenvolve-se a estrutura tipicamente lobulada da glândula. Na oitava semana as células ainda apresentam uma organização tubular, mas já são capazes de produzir tiroglobulina (Tg), a proteína que depois de iodada serve de base para a síntese das hormonas tiroideias. Duas semanas mais tarde são visíveis folículos fetais e pouco tempo depois, estes já contêm colóide. Na décima semana, a tiróide capta iodo e por volta da 20ª semana a secreção de T3 e T4 é detectável iniciando-se assim o funcionamento do eixo hipotálamo-hipofisário-tiroideu<sup>1,7,8</sup>.

Da 20ª semana em diante, a satisfação das necessidades de hormonas tiroideias é assegurado pelo feto<sup>1,8</sup>. Até então, o feto dependia totalmente da passagem de hormonas tiroideias maternas através da placenta, mecanismo fundamental para assegurar um ambiente hormonal adequado

para um normal desenvolvimento do seu sistema nervoso central.

A barreira placentária é permeável ao iodo, às hormonas tiroideias, aos anticorpos anti-tiroideus (nomeadamente os TRAb) e aos fármacos anti-tiroideus de síntese. Pelo contrário, é impermeável à TSH<sup>1,8</sup>.

### **GRAVIDEZE E FUNÇÃO TIROIDEIA EM ÁREAS COM CARÊNCIA DE IODO**

A presença de iodo em quantidade suficiente é fundamental para a síntese de hormonas tiroideias.

As necessidades de iodo estão aumentadas na gravidez porque, para além da estimulação tiroideia, as perdas de iodo para o feto e o aumento da depuração renal, tornam o balanço negativo<sup>2,3</sup>.

Estima-se que a grávida necessite de um aporte de cerca de 200 mg de iodo inorgânico por dia, que corresponde a um acréscimo de 25% em relação às necessidades da população em geral<sup>2,3</sup>.

Em áreas com carência de iodo, as reservas tiroideias estão habitualmente diminuídas e a produção hormonal é insuficiente para satisfazer as necessidades. Nestas circunstâncias pode haver uma diminuição mais acentuada das fracções livres da T3 e da T4, que se associa por vezes a um aumento da razão T3/T4 a nível da secreção tiroideia<sup>2,3</sup>. A TSH, nestas situações, poderá estar mais elevada e provocar por estimulação prolongada um aumento de volume da tiróide em 20-35% dos casos, podendo atingir em muitas mulheres o dobro do volume pré-concepcional<sup>9,10</sup>. Há um aumento, em paralelo, da Tg circulante, que poderá ter utilidade como marcador da carência de iodo<sup>2</sup>.

O resultado final da carência de iodo durante a gravidez é o aumento da prevalência do bócio hipotiroideu da mãe e por vezes do feto, que apresenta uma correlação positiva com o aporte diminuído de iodo, traduzido por uma iodúria baixa e um aumento da Tg plasmática<sup>2,3</sup>. A carência grave de iodo pode ainda estar associada com o cretinismo, atraso do desenvolvimento e patologia auditiva<sup>2</sup>. A carência moderada poderá induzir alterações cognitivas.

Estima-se que em todo o mundo, vivam em áreas com carência de iodo um bilião de pessoas, sem exclusão dos países desenvolvidos<sup>11</sup>. Em Portugal, a única zona de bócio endémico definida por disposição legal é o concelho de Oleiros<sup>11-14</sup>. Apesar da profilaxia com sal iodado iniciada em 1969 (20 mg/Kg de iodeto de potássio) se ter revelado eficaz, trabalhos posteriores revelaram que a região não deixou de ser deficitária em iodo<sup>15-17</sup>. Também no sul do país as regiões de Odemira e da Serra Monchique bem como as regiões de Paredes de Coura e Lousada no norte, foram consideradas carentes em iodo<sup>18-20</sup>.

Os suplementos habitualmente utilizados sob a forma de polivitamínicos e minerais, administrados com precocidade na gravidez e mantidos até ao fim da gestação, corrigem e previnem quase por completo as alterações descritas<sup>2,3</sup>. No entanto, a situação ideal será aquela em que a reserva tiroideia esteja repleta antes de ter tido início a gravidez<sup>2,3</sup>, pelo que se infere da importância da existência de medidas de profilaxia eficazes.

### GRAVIDEZE AUTOIMUNIDADE TIROIDEIA

Um factor não menos importante da fisiologia da gravidez, prende-se com o estado de *tolerância imunológica*. Durante a gravidez, a resposta imunológica está diminuída de forma a tolerar a presença dos antigénios fetais, protegendo a mãe e o feto de uma potencial destruição mútua<sup>22</sup>. As alterações imunológicas da gravidez são iniciadas pela placenta e pela passagem transplacentária de células fetais que são capazes de modular as respostas imunológicas maternas locais e sistémicas<sup>21,22</sup>. Durante a gravidez a resposta imune está dependente sobretudo dos linfócitos T, que sofrem alterações na dependência de variações hormonais e das citocinas<sup>21,22</sup>. Se as alterações descritas ajudam a explicar a melhoria das doenças autoimunes da tiróide durante a gravidez, não podem contudo justificar a diminuição da produção de autoanticorpos; este efeito parece ser dependente do hiperestrogenismo da gravidez que pode interferir com a linfopoiese das células B.

A maioria das alterações imunológicas regressa à normalidade ao longo dos 12 meses após o parto. Porém, a presença de células fetais no organismo materno pode persistir durante anos; alguns autores defendem que a sua persistência para além do período de *tolerância imunológica* pode constituir um estímulo imunológico e contribuir para a preponderância das doenças autoimunes, nomeadamente da tiróide, no sexo feminino<sup>22</sup>.

Como veremos nos capítulos respectivos, estas alterações têm uma importância fundamental na compreensão das doenças autoimunes da tiróide durante a gravidez e após o parto.

### BIBLIOGRAFIA

- LARSEN PR, INGBAR SH: The thyroid gland. In Williams Textbook of Endocrinology 8<sup>th</sup> edition, WB Saunders Company, 1995: 357-487
- GLINOER D: Thyroid regulation and dysfunction in the pregnant patient. In The Thyroid and its Diseases, Cap.14, versão online, rev. 2001
- GLINOER D: What happens to the normal thyroid during pregnancy?. *Thyroid* 1999;9(7):631-5
- BRENT GA: Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obst and Gynec* 1997;40(1):3-15
- HERSHMAN J: Human chorionic gonadotropin and the thyroid: hyperemesis gravidarum and trophoblastic tumors. *Thyroid* 1999;9(7):653-7
- GOODWIN TM, HERSHMAN J: Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin. *Clin Obst and Gynec* 1997;40(1):32-44
- DUMONT JE: The phylogeny, ontogeny, anatomy and metabolic regulation of the thyroid. In *The Thyroid and its Diseases*, Cap.1, versão online, rev. 2000
- FISHER DA: Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obst and Gynec* 1997;40(1): 6-31
- PEDERSEN KM, LAURBERG P, IVERSEN E et al: Amelioration of some pregnancy-associated variations in thyroid function induced by iodine supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1078-1083
- ROMANO R, JANNINI EA, PEPE M et al: The effects of iodo profilaxis on thyroid size during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:482
- MENDES H, ZAGALO-CARDOSO JA: Bócio endêmico em saúde pública. *Act Méd Port* 2002;15:29-35
- DIAS JL, CARVALHO FD: Endemia de bócio no concelho de Oleiros e terras limítrofes do distrito de Castelo Branco. Relatório da Delegação de Saúde de Castelo Branco, 1968
- Decreto-lei nº 49271 de 26 de Setembro. *Diário do Governo* (1ª série) 1969; 226:1318
- Portaria 338/70 de 4 de Julho. *Diário do Governo* (1ª série) 1970;154:860
- CARVALHO FD: Endemia de bócio no concelho de Oleiros e terras limítrofes do distrito de Castelo Branco. Avaliação dos resultados da profilaxia. Castelo Branco: Delegação de Saúde de Castelo Branco, 1973
- CARVALHO FD: Endemia de bócio no concelho de Oleiros e terras limítrofes do distrito de Castelo Branco. Avaliação dos resultados da profilaxia. Castelo Branco: Delegação de Saúde de Castelo Branco, 1977
- OLIVEIRA AL, OLIVEIRA RA, SOBRINHO LG, GONÇALVES MJ, BOTELHO LS, ANTUNES MT: Bócio endêmico em Portugal (Beira Interior). *Revista de Medicina & Cirurgia* 1988;8:475-89
- LOPES AO, SOBRINHO LG, BOTELHO LS, OLIVEIRA RA, GONÇALVES MJ, ANTUNES MT: Bócio endêmico no sul de Portugal. *Separata do Jornal de Sociedade de Ciências Médicas de Lisboa* 1983;4:203-8
- MEDINA AM, RAMOS MI, MEDINA JL et al: Bócio no Concelho de Paredes de Coura. *O Médico* 1986;1775:206-213
- TORRES I, BARBOSA AP, MARQUES L et al: Rastreamento de bócio e cancro da tireóide no concelho de Lousada. *Arq Med* 1996;10(2):92-95
- WEETMAN A: The immunology of pregnancy. *Thyroid* 1999;9(7):643-6
- DAVIES TF: The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid* 1999;9(7):675-684