



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA LUÍS DA SILVA CARREIRA

***Abordagem do hipotireoidismo subclínico na gravidez: mecanismos
fisiopatológicos***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL AREIA
PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

NOVEMBRO/2017



MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

***Abordagem do hipotiroidismo subclínico na gravidez: mecanismos
fisiopatológicos***

ANA LUÍS DA SILVA CARREIRA¹

DOUTORA ANA LUÍSA FIALHO AMARAL AREIA²

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO³

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
ana_luis3@hotmail.com

²Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
ana.areia@uc.pt

³Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
apinto@uc.pt

NOVEMBRO/2017

Índice

Resumo.....	3
Palavras-Chave.....	4
Abstract	5
Keywords	6
Materiais e Métodos	8
Discussão.....	9
1. Hipofunção tiroideia – destaque para o hipotiroidismo subclínico.....	9
1.1. Definições e causas	9
1.2. Intervalos de referência e suas condicionantes	11
1.3. Prevalência na mulher em idade reprodutiva e na grávida	13
2. Fisiopatologia da glândula tiroideia	14
2.1. Mecanismos básicos do funcionamento tiroideu	14
2.2. Relevância da função tiroideia na mulher em idade fértil	19
2.3. Modificações da função tiroideia na gravidez e sua importância	22
2.4. A influência do iodo.....	25
3. Repercussões do hipotiroidismo subclínico	28
3.1. Infertilidade.....	28
3.1.1. Generalidades	28
3.1.2. A relevância da autoimunidade tiroideia.....	30

3.1.3. Abordagem relativa às Técnicas de Reprodução Medicamente Assistida (TRMA).....	32
3.2. Complicações obstétricas	34
3.3. Desenvolvimento fetal anormal	40
4. Interpretação fisiopatológica do hipotiroidismo subclínico	44
5. Progressão de hipotiroidismo subclínico para clínico	46
6. Rastreio	47
6.1. Definição e princípios	47
6.2. Recomendações.....	49
6.3. Considerações	51
7. Tratamento.....	52
Conclusão	57
Agradecimentos.....	59
Referências Bibliográficas	60

Resumo

Apesar do avanço recente no conhecimento do hipotireoidismo subclínico na gravidez, muito continua por esclarecer, o que suscita uma divergência de opiniões e de abordagem destas doentes.

Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica do tema nos últimos 10 anos na Embase e Pubmed, pelo método "Pull", sendo daí selecionados 32 artigos. Adicionalmente foram consultadas as guidelines de 2017 da *American Thyroid Association*.

O hipotireoidismo subclínico é uma condição muito prevalente na gravidez, cuja definição é bioquímica. Na grávida os valores de referência utilizados são trimestrais e inferiores à população não grávida, devido a um conjunto de alterações fisiológicas que estimulam adicionalmente a tiroide: aumento dos níveis de gonadotrofina coriônica humana e de estrogénios, expansão do volume circulatório e transporte transplacentário de hormonas tiroideias. Também as necessidades de iodo aumentam na gravidez, sendo a sua suplementação muitas vezes requerida, embora com algumas ressalvas, pois o seu excesso potencia também uma disfunção tiroideia subjacente. A concentração sanguínea de hormonas tiroideias é regulada por mecanismos complexos e influencia a expressão génica em vários órgãos, sendo relevante para a função reprodutiva (esteroidogénese) e para a gravidez (placentação e regulação imunológica). As hormonas tiroideias fetais têm uma origem exclusivamente materna durante as primeiras 12 semanas de gestação e predominantemente materna após esse período, pelo que o equilíbrio dos valores hormonais da progenitora é essencial para o neurodesenvolvimento fetal. Por este motivo é que o hipotireoidismo subclínico, interpretado como um estágio primordial e não compensado de hipotireoidismo, se associa a um risco aumentado de infertilidade e de repercussões nefastas obstétricas e fetais. A sua principal etiologia, a autoimunidade tiroideia, potencia estes riscos e constitui o maior fator de risco para a progressão do hipotireoidismo subclínico para clínico. No entanto, apesar

de reconhecidas estas repercussões, apenas se recomenda um rastreio dirigido a grupos de risco e não a toda a população grávida, dado não haver evidência robusta a suportar o benefício do seu tratamento no desenvolvimento intelectual da descendência. Ainda assim, o tratamento é recomendado em todas as grávidas e mulheres inférteis em que seja detetada esta condição, pois melhora os *outcomes* reprodutivos e obstétricos.

Assim, novos estudos randomizados são necessários para melhor compreender a magnitude das repercussões do hipotiroidismo subclínico não tratado na grávida, de modo a obter recomendações internacionais com grau elevado de evidência científica e maior uniformidade na prática clínica.

Palavras-Chave

Hipotiroidismo, subclínico, gravidez, complicações, fisiopatologia.

Abstract

Despite the recent enhancement on the knowledge of subclinical hypothyroidism in pregnancy, many answers remain unanswered, leading to different opinions and approaches.

A bibliographic research on the current topic throughout the last ten years was made by using the method "Pull" in Pubmed and Embase databases. From that research, 32 articles were selected. Additionally, the American Thyroid Association 2017 guidelines were consulted.

Subclinical hypothyroidism is very prevalent in pregnancy and its definition is purely biochemical. Pregnant women have specific cut off values that are trimestral and inferior to the ones used for the common population. This is caused by the physiological changes that occur in pregnancy which contribute to additionally stimulate the thyroid gland: human chorionic gonadotrophin hormone and estrogen increase, plasma volume expansion and thyroid hormone transport through the placenta. The needs for iodine are also increased in pregnancy, often demanding its supplementation, that must be done with some caution because iodine excess can also enhance an underlying thyroid dysfunction. Thyroid hormones' blood levels are regulated by complex mechanisms and influence gene expression in many organs, displaying a relevant role in reproductive function (steroid hormone synthesis) and in pregnancy (placentation and immunologic regulation). Fetal thyroid hormones are exclusively from maternal source during the first twelve weeks of pregnancy and are predominantly maternal afterwards; therefore, maternal hormone balance is essential for fetal neurodevelopment. This explains why subclinical hypothyroidism, that is interpreted as a primordial and uncompensated state of hypothyroidism, is associated with an increased risk of infertility and negative obstetric and fetal outcomes. It's primordial etiology, thyroid autoimmunity, enhances these risks and is the main risk factor for the progression from subclinical to clinical hypothyroidism. Nevertheless, despite knowing these possible

complications, only a selective screening is recommended targeting the high risk for thyroid dysfunction women and not all pregnant women, because there is no strong evidence supporting the benefits of the treatment on children's intellectual development. Still, treatment is recommended in all infertile or pregnant women diagnosed with subclinical hypothyroidism, because it improves reproductive and obstetric outcomes.

New randomized trials are needed to better understand the magnitude of the non-treated subclinical hypothyroidism consequences in pregnancy. This will allow obtaining international recommendations with a high scientific evidence level, leading to a more uniform clinical practice worldwide.

Keywords

Hypothyroidism, subclinical, pregnancy, complications, physiopathology.

Introdução

A hipofunção tiroideia na gravidez é um achado cada vez mais frequente ao nível dos cuidados de saúde materna. O hipotiroidismo subclínico, particularmente, é um tema que continua a suscitar inúmeras discussões a nível internacional. De facto, apesar do grande avanço na compreensão desta patologia nos últimos 20 anos,¹ mantêm-se incertezas acerca das suas repercussões a nível materno, fetal e até na mulher em idade fértil. Embora genericamente se opte por oferecer uma terapêutica a estas grávidas, atualmente não há indicação formal para o rastreio pré-natal sistemático de patologia tiroideia, encontrando-se em debate as consequências materno-fetais derivadas da ausência do reconhecimento e tratamento desta entidade clínica. Esta incerteza permanente justifica que, na prática clínica, cada vez mais médicos de países desenvolvidos optem por rastrear todas as suas pacientes, apesar de as *guidelines* internacionais não o recomendarem.²

Por este motivo proponho-me a efetuar uma revisão sistemática sobre o tema em questão, com os seguintes objetivos: 1) definir conceitos relativos à hipofunção tiroideia; 2) estimar a prevalência do hipotiroidismo subclínico na grávida; 3) analisar os intervalos de referência utilizados e suas variáveis; 4) estudar os mecanismos fisiopatológicos do funcionamento tiroideu na gravidez e na mulher em idade fértil; 5) identificar as repercussões para a grávida, o feto e a mulher em idade fértil; 6) interpretar o conceito de hipotiroidismo subclínico de acordo com a sua fisiopatologia; 7) concluir acerca de necessidade de rastreio universal ou para grupos de risco e 8) conhecer a evolução estatisticamente mais provável da doença e rever a sua abordagem terapêutica.

Materiais e Métodos

Com o intuito de recolher, organizar e discutir o conhecimento atual acerca do tema proposto para esta revisão sistemática, procedi a uma pesquisa bibliográfica de artigos originais e artigos de revisão publicados entre 16 de maio de 2007 e 12 de maio de 2017.

Para isto utilizei o método “Pull”, com pesquisa direta nas bases de dados da literatura Embase e PubMed. A redação das palavras chave consistiu numa combinação de texto livre e termos *Mesh*, incluindo os termos: “hipotiroidismo subclínico”, “gravidez”, “complicações da gravidez” e “fisiopatologia”.

Toda a pesquisa foi efetuada com os seguintes filtros: data de publicação (últimos 10 anos), espécie (humanos) e linguagem (inglês).

Das múltiplas combinações das palavras-chave supracitadas resultou um conjunto de 36 artigos, dos quais foram selecionados 32, com base na especificidade dos subtemas que se pretendem abordar nesta revisão. Adicionalmente, incluí na minha pesquisa as *guidelines* atualizadas da *American Thyroid Association* (ATA) sobre a abordagem da patologia tiroideia na gravidez e no pós-parto, adquiridas no seu *website*.

Discussão

1. Hipofunção tiroideia – destaque para o hipotiroidismo subclínico

1.1. Definições e causas

O hipofuncionamento tiroideu é amplamente conhecido e reconhecido pelos seus sintomas sugestivos, que variam de ligeiros a severos, e que podem incluir: cansaço, intolerância ao frio, aumento de peso, labilidade emocional, entre muitos outros. Contudo estes sintomas têm baixa sensibilidade e especificidade³ e, no caso específico da gravidez, são muito semelhantes às alterações fisiológicas vivenciadas pela mulher,² o que dificulta ainda mais o seu diagnóstico neste subgrupo populacional.

Deste modo, este conjunto de patologias carece sempre de uma confirmação laboratorial para estabelecer o seu diagnóstico.^{2,4} Assim, o hipotiroidismo dito clínico define-se como uma diminuição da concentração de tiroxina (T4) livre em conjunto com um aumento dos níveis de tireotrofina ou hormona estimulante da tiróide (TSH), enquanto a diminuição de apenas de um dos anteriores terá outra designação. Se unicamente os valores de T4 livre estiverem diminuídos (nomeadamente inferiores ao percentil 5 ou 10)⁵⁻⁷, esta condição designa-se por hipotiroxinémia. Acresce ainda a diferença de que no hipotiroidismo propriamente dito há um decréscimo de ambas as hormonas tiroideias – T4 e triiodotironina (T3), enquanto que na hipotiroxinémia apenas a T4 se encontra diminuída. Por sua vez, se apenas houver um decréscimo do valor de TSH, trata-se de um hipotiroidismo subclínico.

Desta forma depreendemos que, embora na sua nomenclatura apareça a referência a “clínico” ou “subclínico”, estes termos são enganadores na medida em que a definição destas patologias não se relaciona com a presença ou ausência de sintomas, tendo um cariz puramente bioquímico.^{3,8,9} De facto, embora o termo subclínico inicialmente depreendesse que se tratava de uma patologia assintomática, há dados que sugerem que até o hipotiroidismo subclínico pode apresentar já sintomas ligeiros, como ansiedade e outras alterações

psicológicas.³ Da mesma forma, o hipotiroidismo “clínico”, na verdade, apenas apresenta sinais ou sintomas em cerca de 30% dos casos.¹

Quanto à etiologia do hipotiroidismo primário, uma anomalia da própria glândula tiroideia cujo resultado é a produção deficiente de hormonas tiroideias,¹⁰ a causa mais prevalente a nível mundial continua a ser a deficiência de iodo, enquanto que em zonas com aporte suficiente de iodo a causa principal é a tiroidite crónica autoimune ou linfocítica ou tiroidite de Hashimoto,^{2,3,11} em que anticorpos antiperoxidase (TPO Ac) vão lesar as células tiroideias. Outras causas possíveis de hipotiroidismo clínico ou subclínico são a tireoidectomia parcial, os tratamentos com iodo radioativo, tratamento inadequado do hipotiroidismo, disgenesia tiroideia, alguns fármacos (lítio, amiodarona, interferão) e doenças de depósito com infiltração da tiróide.^{2,3,8} Também a patologia hipotalâmica ou hipofisária pode causar hipotiroidismo, neste caso terciário ou secundário, respetivamente.

A hipotiroxinémia também tem maior expressão em áreas com deficiência de iodo, sendo a deficiência nutricional de iodo a sua causa mais comum.¹ No entanto, ao contrário do hipotiroidismo clínico e subclínico não tem relação com patologia tiroideia autoimune.¹¹

No caso específico do hipotiroidismo subclínico, a tiroidite de Hashimoto é identificada em cerca de 60 a 80% dos casos.^{3,8,12} No entanto, se o diagnóstico for efetuado muito precocemente esta etiologia pode passar despercebida dado que por vezes os níveis de anticorpos são apenas detetáveis posteriormente à deteção da disfunção tiroideia em si.¹³ Adicionalmente e, ao contrário das anteriores, o hipotiroidismo subclínico é também mais prevalente em países com consumo adequado ou exagerado de iodo, podendo a suplementação dietética deste aumentar a sua incidência.³

Quanto à evolução temporal desta patologia, sabe-se que as doentes com hipotiroidismo subclínico podem posteriormente evoluir para um hipotiroidismo pleno, sendo

que a presença de TPO Ac e valores elevados de TSH são fatores de risco para essa progressão.^{2,3,8,10}

1.2. Intervalos de referência e suas condicionantes

Por definição, o limite superior da normalidade da concentração de TSH é de 4,5 mIU/L para a população em geral.^{14,15}

No entanto, no decorrer da gravidez, os valores de TSH sofrem flutuações motivadas por alterações fisiológicas próprias da gravidez, pelo que se impõe a necessidade de utilizar valores de *cut-off* de TSH específicos para cada trimestre, inferiores aos da população comum. Caso contrário, seria negligenciado um grande número de casos de hipotireoidismo na grávida, com consequentes repercussões no desenvolvimento fetal, e, simultaneamente, identificados falsos casos de hipertireoidismo, ou seja, falsas diminuições de TSH, no primeiro trimestre de gravidez.^{2,16}

Por este motivo, foram estabelecidos os seguintes valores de limite superior de TSH no decorrer da gestação: 2,5 mIU/L no primeiro trimestre, 3 mIU/L no segundo e 3,5 mIU/L no terceiro^{2,4,13,14} (Tabela 1). Os valores do primeiro trimestre podem também ser utilizados para a mulher que planeia engravidar, como forma de prevenir um hipotireoidismo subclínico no início da gestação.^{14,17}

Tabela 1: Limites de referência de TSH no período pré-concepcional e na gravidez. Adaptado de^{2,4,13,14,17}.

<i>Período</i>	Pré-concepcional	1º Trimestre	2º Trimestre	3º Trimestre
Valores de TSH (mIU/l)	<2,5	<2,5	<3	<3,5

Os valores de TSH gestacionais de referência variam ainda com outras condicionantes, como é o caso da etnia,^{2,3,7,8,18-20} aporte nutricional de iodo,^{2,3,7,19,20} método de doseamento laboratorial,^{2,19,20} idade,^{3,8,18,19} índice de massa corporal (IMC)^{2,3,7,19,21} e presença de TPO Ac^{2,7,16,19}. No entanto, é importante ter em conta que a prevalência de TPO Ac também aumenta com a idade.^{8,18} Pelo contrário, indivíduos de raça negra tendem a apresentar concentrações de TSH inferiores aos de raça caucasiana.³

Torna-se claro, deste modo, que embora os valores de referência trimestrais tenham constituído um grande avanço na abordagem da patologia tiroideia na gravidez, é de momento necessário ter em conta vários outros fatores, de forma a mais precisamente distinguir o patológico do puramente fisiológico. Assim, torna-se importante não olvidar o possível efeito de confundimento destas variáveis, sendo relevante distinguir, por exemplo, uma elevação da TSH por excesso de peso de um hipotiroidismo subclínico. No entanto esta distinção não é fácil, dado que, de acordo com múltiplos estudos, indivíduos obesos têm uma probabilidade superior de disfunção tiroideia.²¹ Adicionalmente, no caso específico do IMC já foi proposta uma explicação para a sua relação com o aumento de TSH. Esta baseia-se na visão do tecido adiposo como um órgão endócrino, propondo que a leptina, uma hormona produzida em maior quantidade em indivíduos obesos, seja capaz de interferir com o eixo hipotálamo-hipófise-tiroide através da via JAK-2/STAT-3, aumentando assim a sinalização para produção de TSH.²¹

Há ainda autores individuais e sociedades internacionais que reforçam este parecer ao sugerirem que algumas variáveis adicionais deveriam ser incluídas no cálculo dos intervalos de referência trimestrais, apoiando que cada população de sua região geográfica beneficiaria de valores próprios.^{2,7,9} Deste modo seria possível suavizar a discrepância observada entre diferentes etnias. Alguns países já começaram a adotar este procedimento, sendo que, a título de exemplo, em Espanha já se desenvolveram vários estudos regionais.⁹ Por este motivo a

indicação para a utilização dos valores trimestrais fixos mantém-se apenas quando não há valores de referência derivados da mesma população ou de uma população com ascendência semelhante.^{2,7,11} Ao mesmo tempo, para eliminar divergências associadas aos diferentes laboratórios utilizados para a medição, foi proposta a utilização de valores múltiplos da mediana (MoM), que já foram testados e melhoraram a standardização entre valores laboratoriais obtidos em Itália e no Reino Unido.²

1.3. Prevalência na mulher em idade reprodutiva e na grávida

A patologia tiroideia é reconhecida internacionalmente pela sua frequência elevada na gravidez e no pós-parto.² À exceção da positividade para TPO Ac em estado eutiroideu, a alteração tiroideia mais comum na gravidez é o hipotiroidismo subclínico.⁹

Vários estudos foram efetuados até ao momento, que permitiram estimar a prevalência do hipotiroidismo clínico e subclínico nas mulheres em idade reprodutiva e na grávida. Como foi referido anteriormente, a prevalência vai variar de acordo com os valores de referência utilizados e com os métodos laboratoriais de avaliação utilizados.^{2,16,22} Tendo isto em mente e de modo a possibilitar uma discussão fidedigna e comparação de diferentes estudos, a prevalência do hipotiroidismo clínico e subclínico na grávida deve utilizar os valores referentes ao trimestre no qual se encontram as grávidas em questão, enquanto que nas mulheres em idade reprodutiva vigoram os valores para a população em geral nesta análise estatística.

A prevalência obtida para as mulheres em idade fértil não variou muito nos diferentes estudos, encontrando-se entre 4 a 8%¹⁴ e sendo o valor mais frequente o de 5%^{3,4,6,22} para a prevalência de hipotiroidismo subclínico neste grupo.

Quanto à população grávida, vários resultados foram obtidos, que vão desde uma prevalência de 3%^{6,11}, ou um intervalo mais alargado, nomeadamente de 4 a 8%² ou mesmo

de 4,6 a 11,8%^{1,9} durante toda a gravidez, números que refletem a junção de resultados derivados de vários países. Em outros artigos a prevalência é estimada apenas no primeiro trimestre, registrando valores de 3,6%²³ até 6%^{16,24} em diferentes estudos. Registos de prevalências ainda superiores foram reportados, como é o caso de um estudo efetuado no Reino Unido em que no conjunto de 523 grávidas sem patologia conhecida foi identificado hipotiroidismo subclínico em 12,4% às 28 semanas de gestação.¹⁵

Por fim, foram também avaliadas as prevalências em mulheres grávidas consideradas de baixo risco para patologia tiroideia, tendo *Murphy et al.*²⁵ obtido valores na ordem dos 4% e *Rosario & Purisch*²² na ordem dos 5,5%. Provavelmente estes valores são já suficientemente significativos para refletir a imprevisibilidade do hipotiroidismo subclínico na gravidez.

A contrastar com os números anteriores temos as prevalências estimadas de hipotiroidismo clínico, que variam entre 0,4 e 2,5%,^{1,2,9,11,23} sendo em todos os estudos inferiores à prevalência do hipotiroidismo subclínico na mesma população alvo.

Deste modo, facilmente depreendemos que o hipotiroidismo subclínico é uma entidade bastante prevalente na atualidade e em especial na população grávida, o que realça a importância da sua revisão e discussão crítica.

2. Fisiopatologia da glândula tiroideia

2.1. Mecanismos básicos do funcionamento tiroideu

A tiroide, uma glândula endócrina de extrema importância para o normal desenvolvimento e funcionamento do corpo humano, tem uma embriogénese muito precoce, iniciando o seu desenvolvimento pela terceira semana de gestação. Tem a sua origem na

faringe primitiva, migrando posteriormente para a sua localização definitiva – a região cervical anterior.²⁶

A função endócrina desta glândula é exercida pelas hormonas tiroideias, que atuam através de mecanismos diversos e complexos, exercendo ações genómicas e não genómicas ao nível intracelular, nomeadamente no núcleo, citoplasma, mitocôndrias e membrana citoplasmática.⁵

As hormonas tiroideias são sintetizadas e armazenadas ao nível dos folículos tiroideus, a partir dos seguintes substratos: tiroglobulina (Tg), uma proteína, e iodo, um microelemento. Enquanto a tiroglobulina é sintetizada nas células foliculares, o iodo tem uma proveniência externa, sendo absorvido na forma de iodeto e necessitando de ser transportado ativamente até aos folículos. Este processo ocorre através de dois transportadores: o primeiro, simportador sódio-iodeto (NIS), encontra-se na membrana basal e efetua a passagem do iodeto da corrente sanguínea para o meio intracelular; o segundo, pendrina, presente na membrana apical do folículo, liberta o iodeto para o interior do folículo. O iodeto é oxidado por ação da tireoperoxidase (TPO), enzima localizada na membrana apical que é responsável também por fazer a junção das moléculas de iodo à tiroglobulina de modo a formar as hormonas tiroideias – 3,5,3'-triiidotironina (T3), com 3 moléculas de iodo acopladas à Tg e 3,5,3',5'-tetraiodotironina (T4), com 4 moléculas de iodo (Figura 1). A expressão da glicoproteína membranar NIS é aumentada pelo estímulo da TSH, por via do aumento da expressão do fator de transcrição Pax8, enquanto a pendrina, um trocador aniónico, é ativada por altas concentrações de iodo a nível intracelular²⁷ (Figura 1).

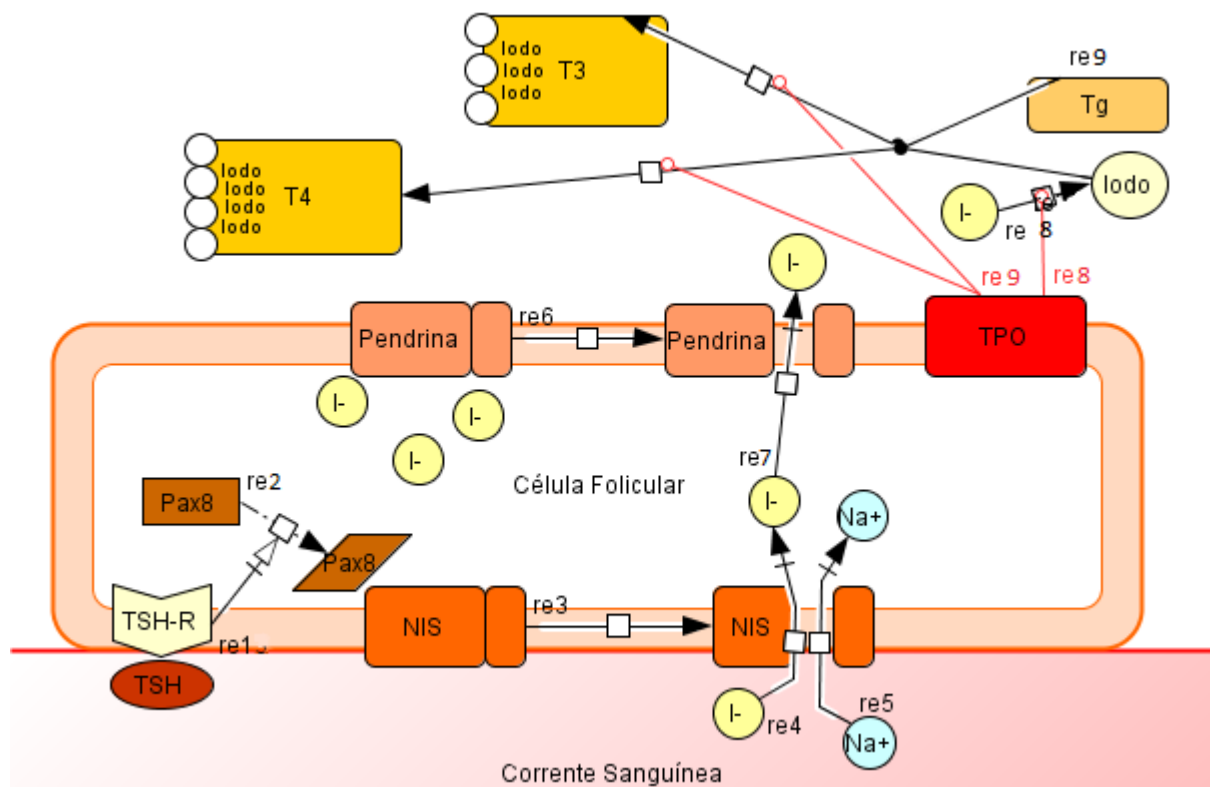


Figura 1: Mecanismo de síntese de hormonas tiroideias. Adaptado de *Colicchia et al.*²⁷

A principal hormona sintetizada e secretada é a T4, também designada por tiroxina, que é precursora de cerca de 80% da T3,¹⁰ a forma bioativa ou metabolicamente mais ativa,⁸ por desiodinação do seu anel externo pelas iodotironina desiodinases tipo 1 (D1) e 2 (D2).⁵ A D1 origina a maior parte da T3 sérica, enquanto que a D2 gera T3 a nível intracelular.²⁷ Por outro lado, a desiodinação do anel interno de T4 e T3 pelas iodotironina desiodinases tipo 3 (D3) vai originar a forma inativa da hormona tiroideia,¹⁷ designada por T3 reversa (rT3).^{8,27} A rT3 pode ainda funcionar como inibidora da atividade da T3 a nível celular.⁸ Esta metabolização ou desiodinação das hormonas tiroideias ocorre a nível hepático, sendo os seus metabolitos posteriormente excretados a nível renal.² Dado o papel relevante de D2 como enzima responsável pela disponibilidade de T3 nuclear, esta sofre um rigoroso processo de regulação, que é efetuado maioritariamente através da via da ubiquitina-proteossoma, embora influenciado por vários outros fatores (Figura 2). Adicionalmente, D2 possui um tempo de

semivida relativamente curto (40 minutos) e um mecanismo de feedback negativo minucioso aquando da elevação da concentração das hormonas tiroideias²⁷ (Figura 2).

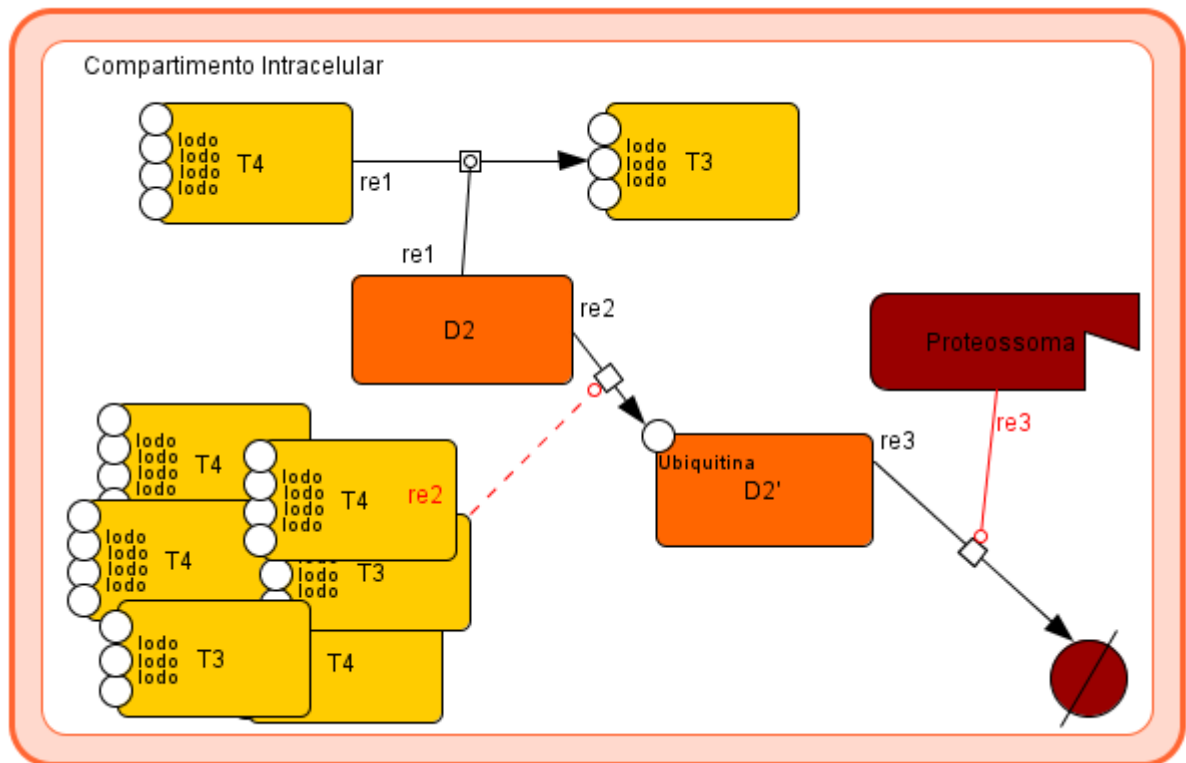


Figura 2: Mecanismo de atividade e regulação de D2. Adaptado de *Colicchia et al.*²⁷

Em termos da sua estrutura química, as hormonas tiroideias são hidrofóbicas, pelo que necessitam de ser transportadas no sangue até aos tecidos alvo. Este transporte é efetuado pelas proteínas de ligação às hormonas tiroideias, que são três: a *thyroxine-binding globulin* (TBG), a transtirretina (TTR) e a albumina, todas sintetizadas no fígado.² Estas ligam-se às hormonas tiroideias T3 e T4, com maior afinidade para a última.²⁷

No entanto, embora as concentrações séricas de T3 sejam fundamentais para ativar as vias de sinalização intracelular, há vários outros fatores que podem interferir com estas e que têm de estar em perfeito equilíbrio para se atingir o efeito biológico pretendido.²⁷ Os mecanismos de regulação deste efeito biológico têm sido muito explorados, sendo que estudos recentes revelam por exemplo que a T4 não é uma mera precursora de T3, podendo

esta intervir na regulação da ação nuclear de T3 através da fosforilação dos seus recetores.⁵ Este efeito é exercido por T4 através de vias mais rápidas, não genómicas, por ligação a um recetor da membrana celular. Esta ligação ativa a via de sinalização MAPK/ERK1/2, com consequente estabilização dos recetores nucleares para T3.²⁷ Também a expressão das desidinases pode influenciar a atividade das hormonas tiroideias, independentemente dos seus níveis séricos, ao interferir na concentração de T3 nuclear e citoplasmática e na saturação dos recetores.²⁷

Atualmente são conhecidas várias centenas de genes cuja expressão é regulada por T3 ao nível da transcrição, estando alguns envolvidos em patologias de foro neurológico, como o autismo.⁵ Esta ação genómica da T3 é mediada pelos recetores das hormonas tiroideias (TR) a nível nuclear.²⁷ Por sua vez, os genes codificadores destes recetores, maioritariamente expressos nas células do sistema nervoso central, são dois: TR α e TR β , subdivididos em quatro isoformas distintas, nomeadamente TR α 1, TR α 2, TR β 1 e TR β 2. Estes recetores estão implicados no neurodesenvolvimento fetal normal, sendo que o TR α tem maior expressão na fase inicial e o TR β na fase final do neurodesenvolvimento.⁵ Acresce ainda que a heterodimerização destes recetores pode constituir outro meio de regulação da atividade biológica das hormonas tiroideias.²⁷

As hormonas tiroideias são ainda amplamente reconhecidas pela sua importância na ontogénese e em especial no neurodesenvolvimento, sabendo-se que estas são cruciais nos processos de crescimento axonal, ramificação dendrítica, diferenciação e proliferação neuronal e construção sináptica.⁵ Assim, depreende-se a relevância de aprofundarmos o nosso conhecimento acerca da função tiroideia no período fetal. É do conhecimento geral que, apesar do desenvolvimento embriológico da tiróide se iniciar muito precocemente, esta glândula apenas adquire capacidade funcional por volta das 10 a 12 semanas^{6,26} de idade gestacional, altura em que começa a produzir hormonas tiroideias de forma autónoma.

Aliando este conhecimento à evidência da presença de T3 no encéfalo fetal por volta da sétima semana de gestação *Kyriazopoulou et al.*⁶ sugerem uma origem materna desta hormona a partir da desiodinação intracelular de T4 materna transferida por via transplacentária. Outros dados a favor são apresentados por *Gyamfi et al.*,²⁶ que fazem referência a uma relação de dependência entre os valores de T3 e T4 cerebrais do feto e a concentração sérica materna de T4, em contraste com uma relação de independência entre os valores de T3 sérica do feto e da progenitora. Como segundo argumento, os mesmos utilizam a evidência de que a meio da gestação os níveis de T3 no cérebro fetal são muito elevados em comparação com a concentração de T3 sérica fetal, havendo uma melhor correlação com a concentração sérica do adulto.

De facto, a T3 gerada pela desionização da T4 materna tem isoformas de recetores nucleares específicos ao nível do córtex do cérebro fetal, atingindo os níveis hormonais da progenitora a meio da gestação, ao passo que a concentração de T3 sérica fetal se mantém baixa durante toda a gestação. Posteriormente, mesmo após a glândula tiroideia fetal adquirir capacidade secretora, a T4 de origem materna continua a ser a predominante, pelo que o seu papel se mantém relevante até ao nascimento.⁶

Assim, há evidências de que o défice de T4 materna, e interessantemente não o de T3, vai alterar a expressão génica no cérebro fetal primitivo, aumentando a expressão da sintetase do óxido nítrico, com conseqüente diminuição da produção e sobrevivência dos neurónios corticais, mecanismo que é ativamente revertido pela administração de tiroxina.⁵

2.2. Relevância da função tiroideia na mulher em idade fértil

A ação e o metabolismo das hormonas tiroideias são também importantes para a função reprodutiva da mulher, pois influenciam a disponibilidade e ação das hormonas esteroides e a sinalização hormonal do eixo gonadal, relevantes na fertilidade feminina.

Estudos prévios já elucidaram a presença de T3 e T4 no líquido folicular, bem como a presença de RT nas células da granulosa e no estroma ovárico, evidenciando um papel potencial das hormonas tiroideias sobre os folículos ováricos. Sabe-se que estas hormonas amplificam a ação da FSH sobre as células da granulosa, aumentando a sua proliferação.²⁷ Adicionalmente, a T3 e T4 livres no líquido folicular magnificam a resposta à hCG e, a par da FSH, contribuem também para aumentar a produção de progesterona e aumentar o número de recetores de LH.²⁷

Em termos bioquímicos, mulheres com hipofunção tiroideia apresentam uma diminuição da síntese de glicoproteínas transportadoras de hormonas sexuais a nível hepático, e, conseqüentemente, níveis inferiores de estrogénio e testosterona totais, bem como uma diminuição da clearance de androstenediona e estrona, uma aromatização periférica aumentada das hormonas esteroides e um aumento da excreção de estrogénios 2-oxigenados^{11,27} (Figura 3). Acresce que o hipotiroidismo diminui a resposta do endométrio aos estrogénios (Figura 3), o que pode ser explicado por uma interação cruzada entre os RT e os recetores de estrogénios e que resulta num endométrio de espessura inferior ao normal.²⁷

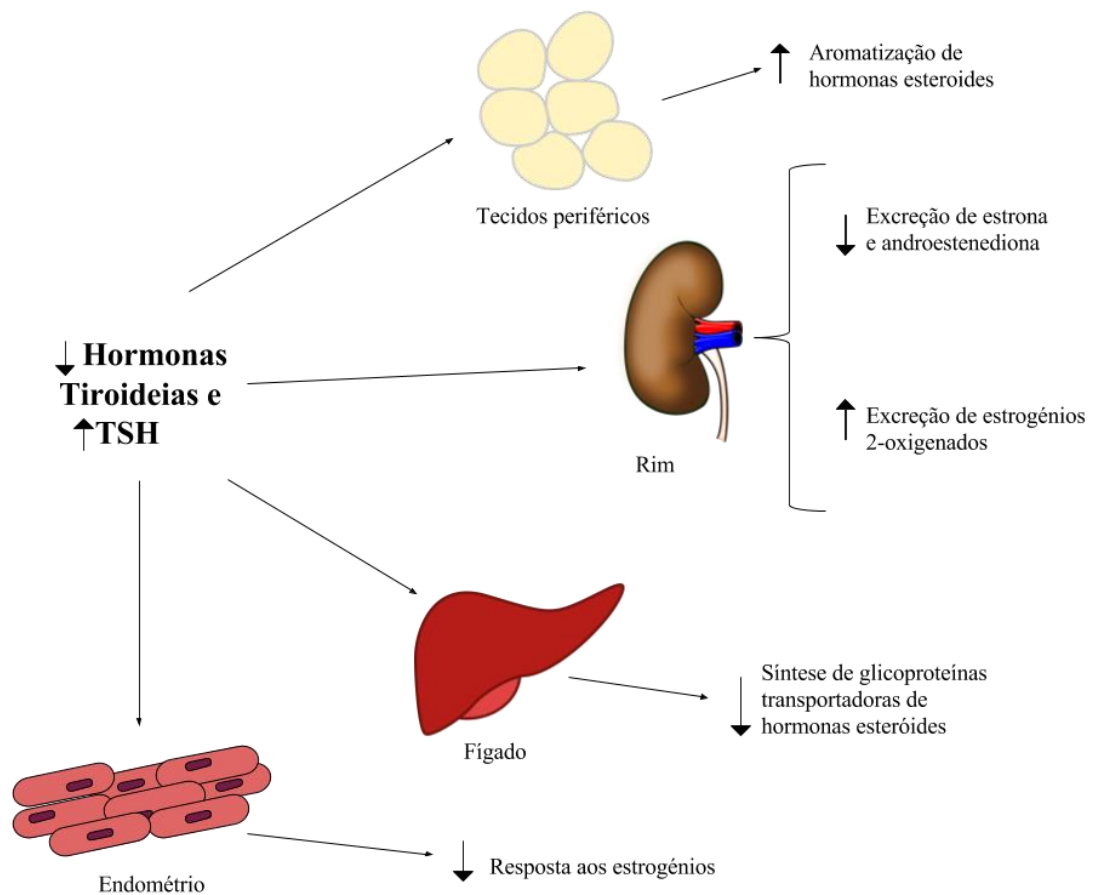


Figura 3: Alterações da ação, transporte e metabolismo das hormonas sexuais na mulher hipotiroide. Adaptado de *Krassas et al.*¹¹ e *Colicchia et al.*²⁷, (com recurso ao website <https://pixabay.com>)²⁸.

*Yoshioka et al.*¹² defendem que o aumento dos níveis de TSH possa influenciar o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, causando anormalidades no ciclo menstrual, anovulação e hiperprolactinémia, entre outras condições que são ativamente reversíveis com a administração de T4. Outros estudos favorecem esta hipótese ao reportarem uma resposta atrasada ou atenuada da hormona luteinizante (LH) à hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) em algumas mulheres com hipotiroidismo, ainda que não na maioria.¹¹ Quando há este atraso, é possível verificar um aumento da concentração de prolactina (PRL), que se pode dever à estimulação simultânea da secreção de TSH e de PRL pela hormona libertadora de

tirotrófina (TRH).¹¹ Também a presença de TSH foi detetada no fluido folicular ovárico, numa concentração proporcional aos níveis séricos, pelo que se acredita que esta hormona possa intervir na síntese das hormonas esteroides, formação folicular e maturação oocitária.²⁷

Embora o papel dos RT e de TSH identificados ainda não esteja completamente esclarecido, o dogma atual é que estas hormonas têm um papel relevante na sobrevivência das células da granulosa e na esteroidogénese,²⁷ pelo que um normal funcionamento tiroideu é de extrema importância para a manutenção da capacidade reprodutiva.¹¹

2.3. Modificações da função tiroideia na gravidez e sua importância

Na gravidez ocorrem várias alterações fisiológicas que vão permitir a implantação e desenvolvimento de um novo ser.

Alguns destes mecanismos vão culminar num aumento da necessidade de tiroxina, incluindo as alterações hormonais, o aumento da concentração sérica de TBG, a expansão do volume circulatório, o aumento da degradação das hormonas tiroideias por desidinases placentárias e o transporte de T4 transplacentária.² No entanto, para contrabalançar este aumento das necessidades, outros mecanismos vão influenciar o metabolismo hormonal da grávida, duplicando a produção de T3 e T4 e assegurando, deste modo, um correto aporte de hormonas tiroideias ao feto durante toda a gestação.⁷

A importância deste aporte otimizado prende-se com o papel biológico das hormonas tiroideias, que é essencial desde o período pré-concepcional até ao nascimento. De facto, concentrações normais destas hormonas são relevantes na maturação dos oócitos,¹⁷ na implantação,²⁷ na regulação da proliferação e funcionamento do trofoblasto e no desenvolvimento fetal.²⁹

Para iniciar a gestação é imperativo que ocorra a implantação do blastocisto no período oportuno, designado por janela de implantação (aproximadamente quatro dias), e para

isto o endométrio tem de reunir as condições necessárias, o que é conseguido através de um processo de decidualização, mediado pela progesterona. Neste período há uma expressão aumentada de recetores de hormonas tiroideias e de TSH tanto ao nível do endométrio como ao nível do embrião, o que reflete a sua relevância neste processo.²⁷ Para além disso, e como já foi mencionado, as hormonas T3 e T4 livres no líquido folicular ovárico aumentam a síntese de progesterona e esta, por sua vez, vai regular a produção de RT. Outros estudos moleculares consideram ainda plausível a hipótese de que a TSH circulante possa induzir a secreção de hormonas tiroideias também no endométrio e não apenas na tiróide.²⁷

Seguidamente, ainda numa fase precoce da gestação, ocorre um aumento da produção placentária de gonadotrofina coriónica humana (hCG), uma hormona que é estruturalmente muito similar à TSH.^{2,17} Devido a esta homologia, a hCG tem uma afinidade relevante, embora fraca, pelo recetor de TSH,⁴ exercendo portanto uma atividade tireotrófica fraca,¹⁷ mas suficiente para suprir as necessidades aumentadas de hormona tiroideia numa grávida sem patologia tiroideia.¹¹ A β -hCG atinge o seu pico no fim do primeiro trimestre,⁵ pelo que durante este período há um decréscimo dos níveis de TSH sérica, por um mecanismo de *feedback* negativo.¹⁷

Para além do aumento da β -hCG, desde o início da gravidez ocorre também um aumento da concentração sérica de estrogénios, que vai ser responsável pelo aumento na concentração de TBG^{2,5,11,17,30}, através da diminuição da sua *clearance* hepática,¹⁷ aumento da sua produção e libertação hepática e aumento do seu tempo de semivida³⁰. Assim, vai haver uma maior fração de hormonas tiroideias ligadas à proteína de transporte TBG, com uma redução da concentração sanguínea de hormonas livres de cerca de 10 a 15%,⁵ e portanto uma maior estimulação da sua produção.¹⁷ Acresce ainda um aumento da depuração de tiroxina na gravidez, devido ao aumento do volume plasmático circulante e conseqüente aumento da taxa de filtração glomerular.¹⁷ No entanto, paradoxalmente, estes mecanismos contribuem também

para uma diminuição dos níveis de TSH no primeiro trimestre, pois potenciam, juntamente com os restantes, um incremento substancial na concentração de hormonas tiroideias séricas (com T4 aumentada cerca de 1,5 vezes em relação à população não grávida^{5,17}), o que acaba por suprimir a secreção de TSH por retrocontrolo negativo.²

As hormonas tiroideias funcionam ainda como mediadoras do sistema imunológico, regulando a concentração de células *natural killer* (NK) no endométrio, tendo sido demonstrado que a TSH amplifica a proliferação destas células, o que pode explicar em parte o maior nível de abortos espontâneos no hipotiroidismo primário. Está também demonstrado o seu efeito pró-angiogénico, que é relevante no processo de placentação. Deste modo, T3 e T4 estão intimamente envolvidas na proliferação, estabilização, sobrevivência e capacidade invasiva das células do trofoblasto, o que explica o aumento da taxa de complicações obstétricas em grávidas com hipotiroidismo.²⁷

Numa fase mais avançada da gestação, com o crescimento e desenvolvimento da placenta, há um aumento da conversão de T4 para T3 reversa, provocado pelo incremento de D3 placentária,^{6,17} predominantemente na segunda metade da gestação. Isto vai diminuir a disponibilidade periférica de hormonas bioativas, num mecanismo que se julga ser protetor para o feto contra concentrações elevadas de hormonas tiroideias.¹⁷

Assim, as concentrações sanguíneas de TSH atingem o seu valor mínimo por volta das 10 a 12 semanas de gestação, aumentando depois gradualmente no segundo e terceiro trimestres, embora mantendo valores inferiores ao da população não grávida.⁷ Inversamente, os níveis de T4 vão aumentando até atingirem o seu pico máximo entre as 16 semanas e o meio da gestação, mantendo níveis relativamente elevados até ao parto.^{2,7,16} Acresce que os imunoensaios utilizados rotineiramente para doseamento da T4 livre perdem credibilidade na

gravidez, pois são influenciados pelo aumento dos níveis de TBG e pela diminuição da concentração da albumina.⁷

É relevante ainda mencionar que em gestações múltiplas, devido à maior concentração de hCG, o decréscimo inicial da TSH é mais proeminente, podendo esta ser indoseável sem que isso tenha qualquer significado patológico.^{7,8}

2.4. A influência do iodo

O iodo é um micronutriente essencial que o organismo humano é incapaz de sintetizar, pelo que tem de o adquirir através da dieta. Nos alimentos, o iodo encontra-se maioritariamente na sua forma iónica, o anião iodeto, que é absorvido no trato gastrointestinal e transportado na sua maioria para a glândula tiroideia.

Durante a gravidez vai haver uma maior exigência de iodo, pois o aumento da taxa de filtração glomerular leva a uma maior *clearance* de hormonas tiroideias e de iodeto, que é um substrato essencial à formação destas. Esta necessidade acrescida mantém-se durante a lactação, pelo facto de o iodo ser secretado no leite materno.⁷ Por este motivo as grávidas e as mulheres que estão a amamentar necessitam de duplicar a ingestão diária de iodo, de forma a obter cerca de 250 µg/dia (valor estabelecido pela *World Health Organization*),^{1,6,31,32} para comportar uma síntese suficiente de hormonas tiroideias.^{7,17}

A deficiência de iodo é uma preocupação crescente de saúde pública,¹⁹ já com mais de dois biliões de pessoas afetadas a nível mundial.¹⁷ Este problema existe não só em zonas conhecidamente insuficientes em iodo, mas cada vez mais também em países que tiveram níveis suficientes de iodo durante décadas,^{26,32} incluindo em Portugal.¹⁹ Esta condição é definida como uma concentração de iodo urinário inferior a 100 µg/L.¹⁷

Em zonas suficientes em iodo o consumo de leite e de sal iodinado pode suprir as necessidades acrescidas deste oligoelemento, no entanto em zonas com um aporte deficiente

torna-se necessário efetuar a suplementação da população grávida com 150-200 µg de iodo por dia, na forma de iodeto de potássio.^{1,7} Esta suplementação deve ser iniciada preferencialmente antes da concepção, de forma a que haja uma reserva adequada de iodo no início da gestação, o que diminui o risco de disfunção tiroideia durante a gravidez,^{1,17} e deve ser mantida durante a gravidez e lactação.¹⁹ Efetivamente, o que se pretende obter são níveis corporais de iodo estáveis ao longo da gestação, pelo que o ideal será iniciar esta suplementação 3 meses antes da concepção.⁷ Se tal não for possível, deve iniciar-se o mais precocemente possível na gestação, pois o seu efeito protetor no neurodesenvolvimento fetal é perdido após as 10 a 20 semanas de idade gestacional.⁷

Estas medidas são de extrema importância pois valores inferiores de iodo podem ter repercussões graves para a progenitora e o feto. De facto o défice de iodo é a causa mais frequente de atraso cognitivo e lesão cerebral irreversível a nível mundial,¹⁹ sendo que uma medida tão simples como a sua suplementação é o suficiente para prevenir essa condição, designada por cretinismo.^{7,26}

Adicionalmente sabe-se que o défice de iodo é uma causa frequente de hipotiroxinémia e que até uma deficiência ligeira de iodo é o suficiente para afetar o quociente de inteligência (QI) da descendência, estando um atraso na sua suplementação associado a piores resultados em testes de inteligência.⁵

Por outro lado, começa a verificar-se o aparecimento de um novo problema, antagónico ao anterior, nomeadamente o excesso de iodo. Tal como um medicamento prescrito para determinada patologia se pode tornar tóxico em concentrações indevidas, também o iodo excessivo pode ser nocivo para o organismo humano, podendo induzir doença tiroideia autoimune e hipotiroidismo.¹⁷ Uma possível explicação para esta associação é o efeito de *Wolff-Chaikoff*, em que níveis elevados de iodo vão produzir um mecanismo de

feedback negativo, inibindo a formação de hormonas tiroideias, com conseqüente aumento da TSH, efeito que geralmente é transitório, mas que pode não o ser em determinadas pessoas.^{7,31} Outro dado favorecedor de patologia tiroideia é o aumento da infiltração linfocítica verificada nesta glândula aquando do consumo excessivo e prolongado de iodo.¹⁷ Alguns estudos sugerem que este efeito inibitório tem um impacto superior na tiroide fetal, o que pode ser ainda amplificado pelo facto de o iodo se acumular no líquido amniótico e ser facilmente absorvido pelo feto a nível cutâneo e/ou gastrointestinal, para além da sua transferência materna por via placentária.³² Efetivamente, a placenta também possui NIS, aumentando a sua expressão ao longo da gestação, num mecanismo que contribui para concentrar o iodo na interface fetal.⁷

Quanto a este tema, há relatos de casos de hipotiroidismo neonatal induzido por iodo em descendentes de mulheres grávidas a consumir fármacos contendo iodo.⁶ Adicionalmente, com o incremento de medidas para aumentar o teor de iodo nos alimentos já foi registado um aumento da frequência do hipotiroidismo clínico e, especialmente, do subclínico em algumas regiões da China, derivados de um consumo excessivo de iodo.^{20,31} Assim, uma iodúria média de 150 a 249 µg/L é considerada adequada, enquanto que valores de 250 a 499 µg/L já são excessivos e potencialmente propiciadores de disfunção tiroideia.³¹ Acresce que a disfunção tiroideia mais evidenciada em associação ao excesso de iodo nesta coorte populacional foi o hipotiroidismo subclínico. Este problema já se revela em algumas recomendações internacionais, que recomendam a suplementação supracitada, mas com a condicionante de não exceder o consumo diário de 500 µg de iodo.^{7,32} Não obstante, há evidência de que, em algumas mulheres, basta uma pequena suplementação de iodo para desencadear um mecanismo tiroideu autoimune.⁷

Ainda assim, os riscos inerentes ao défice de iodo são visivelmente mais preocupantes do que os supracitados, pelo que essa continua a ser a maior preocupação atualmente.¹⁷ O

ideal seria atingir um maior equilíbrio na ingestão de iodo, o que poderia ser conseguido através de uma monitorização do iodo urinário e da função tiroideia, efetuando os ajustes necessários em conformidade com os resultados obtidos.³¹

3. Repercussões do hipotiroidismo subclínico

3.1. Infertilidade

3.1.1. Generalidades

A mulher com hipotiroidismo apresenta um risco aumentado de um espectro que vai desde distúrbios menstruais até infertilidade. Estes distúrbios menstruais devem-se a uma disfunção ovulatória,¹³ podendo ser traduzidos por amenorreia, oligomenorreia, metrorragias ou menorragias. Estas anomalias devem-se maioritariamente a anovulação, sendo que as menorragias são potenciadas por uma diminuição concomitante da produção de alguns fatores de coagulação (VII, VIII, IX e XI).^{11,17}

Vários mecanismos são responsáveis por estas repercussões, de entre os quais se salientam a libertação pulsátil anormal de LH, a hiperprolactinemia e a alteração do metabolismo dos estrogénios periféricos.^{11,33} Este último deve-se à diminuição das proteínas transportadoras de hormonas sexuais, mencionada anteriormente.

Diversos estudos suportam uma relação entre hipotiroidismo subclínico e infertilidade. Infertilidade é definida como a incapacidade de engravidar ou levar uma gestação a termo, tendo relações sexuais desprotegidas regularmente num intervalo de tempo superior ou igual a um ano.⁷ Esta relação dita que mulheres com hipotiroidismo, clínico ou subclínico, têm uma diminuição da fertilidade, mas que esta não é uma condição impeditiva da conceção, havendo uma grande percentagem de casos de grávidas com hipotiroidismo.^{1,9}

De acordo com o trabalho de *Feldthusen et al.*,¹⁸ é possível extrapolar uma relação entre o hipotireoidismo subclínico e o risco de não engravidar, de não levar as gestações a termo e de ter uma idade superior aquando do nascimento do primeiro filho, ao contrário do hipotireoidismo pleno, que não demonstrou associação nenhuma na coorte populacional em estudo.

Acresce que, estatisticamente, o hipotireoidismo subclínico é mais prevalente em mulheres inférteis, nomeadamente em alguns casos de infertilidade inexplicada e, maioritariamente, em mulheres com infertilidade devida a distúrbios ovulatórios. O mesmo não se verifica em outras etiologias de infertilidade, como é o caso da disfunção tubar, que não apresenta relação significativa com o hipotireoidismo subclínico.¹⁴ Este facto é compreensível tendo em consideração a importância das hormonas tiroideias na maturação oocitária.¹⁷ Adicionalmente, foi sugerida também uma relação entre o aumento dos níveis de TSH e uma reserva ovárica diminuída.¹³ Para além desta importância na fertilização em si, as hormonas tiroideias, tal como as gonadotrofinas, vão ser relevantes também no desenvolvimento do blastocisto e na implantação.¹¹

Por este motivo, a Sociedade Americana de Endocrinologia e a ATA redigiram a recomendação de rastrear os níveis de TSH em mulheres inférteis e iniciar o tratamento com tiroxina em baixas doses se os níveis de TSH forem superiores a 2,5 mIU/L. A mesma recomendação de tratamento foi expandida para as mulheres que planeiam iniciar uma gravidez, incluindo através de técnicas de reprodução medicamente assistida.¹²

O efeito desse tratamento em mulheres inférteis foi alvo de alguns estudos até à data, com resultados diversos. No seu conjunto, a maioria dos dados recolhidos é favorecedora do benefício do tratamento do hipotireoidismo, clínico e subclínico, embora poucos estudos existam sobre o hipotireoidismo subclínico especificamente. Assim, para melhor esclarecer os

efeitos da tiroxina no tratamento da infertilidade em mulheres com hipotireoidismo subclínico, *Yoshioka et al.* desenharam um estudo prospetivo em 69 mulheres japonesas, tendo o tratamento sido eficaz em 84,1% destas e contribuído não só para o aumento da sua taxa de conceção, como também para a diminuição do intervalo de tempo de infertilidade, correspondendo este a menos de um ano em 75,8% dos casos.¹² O mecanismo através do qual a terapêutica com tiroxina parece melhorar a fertilidade é ainda desconhecido, mas uma hipótese plausível é a de que esta influencia positivamente o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, suavizando as condições supracitadas que contribuem para a génese da infertilidade. Efetivamente há evidência de que este tratamento contribui para normalizar o padrão menstrual e a libertação de LH e prolactina.³³

3.1.2. A relevância da autoimunidade tiroideia

A tiroidite autoimune é uma das causas principais de hipotireoidismo, clínico e subclínico, que corresponde a uma inflamação da tiroide provocada por autoanticorpos órgão-específicos, nomeadamente anti-tiroglobulina e anti-TPO, com maior prevalência do último.¹⁷

Outro tópico bastante debatido atualmente prende-se com a influência da autoimunidade tiroideia na fertilidade, sendo sugerida uma relação entre estes dois fatores dada a maior prevalência da autoimunidade na população infértil. De facto, na população infértil feminina há um risco acrescido de patologia tiroideia autoimune concomitante, risco que se torna ainda superior se a causa da infertilidade for endometriose ou síndrome do ovário poliquístico.¹¹

Perante esta noção surge a seguinte questão: há efetivamente alguma relação entre autoimunidade tiroideia e infertilidade?

A complexidade desta análise prende-se com o fato de que a grande maioria dos casos de hipotireoidismo subclínico tem como causa a autoimunidade tiroideia, sendo ambas as

condições mais prevalentes nas mulheres inférteis, o que, por sua vez, dificulta a tarefa de dissociá-las. Acresce que a disfunção tiroideia pode surgir antes da identificação dos TPO Ac na sua gênese, pelo que a TSH continua a ser a medida padrão para avaliar a função tiroideia em mulheres inférteis.¹³

Recentemente foi efetuada uma análise de uma coorte de mulheres dinamarquesas que veio sustentar esta associação, tendo revelado, por regressão linear, uma associação negativa entre os valores de TSH e de TPO Ac isoladamente e o número de gravidezes e de descendentes nascidos. A este nível verificou-se ainda que a influência dos níveis de TSH foi superior à da autoimunidade.¹⁸

Adicionalmente foi estabelecido que a autoimunidade se relaciona com o aumento do número de abortos espontâneos, podendo duplicar a sua incidência no primeiro trimestre¹⁷ e possivelmente até ter mais impacto a este nível do que o próprio hipotiroidismo subclínico.⁴ Não obstante, sabe-se que esta não afeta a implantação do embrião em si, o que leva alguns estudos originais a defenderem a tese de que a presença de TPO Ac não é um fator decisivo na infertilidade.¹²

Assim, a minha interpretação pessoal desta evidência é que existe um papel preponderante tanto do hipotiroidismo subclínico como da autoimunidade tiroideia na fertilidade feminina, sendo que o primeiro tem uma relevância maior, na medida em que afeta a capacidade de conceção e posteriormente o equilíbrio que permite levar a gravidez a termo, enquanto o segundo parece ter maior impacto apenas na segunda fase, após a implantação. Desta forma, a autoimunidade afeta a capacidade reprodutiva da mulher ao interferir na interface materno-fetal e na regulação imunológica, potenciando abortamentos espontâneos que nem sempre são identificados. No entanto, a necessidade de estudos adicionais é imperativa para melhor entender o verdadeiro impacto de cada fator na fertilidade feminina.

Adicionalmente, outra questão pode ser colocada: a autoimunidade tiroideia tem uma função de causa ou consequência da infertilidade?

Esta interrogação provém da evidência de associação entre tiroidite autoimune e endometriose, uma causa relativamente comum de infertilidade que cursa também com alterações imunológicas.^{11,17} Baseada neste facto, surgiu a hipótese de que os autoanticorpos contra antigénios do endométrio podem atuar contra as células tiroideias, estando na génese da patologia tiroideia autoimune nestas doentes.¹⁷ No entanto isto não passa de uma especulação, pelo que são necessários novos estudos para comprovar ou negar esta hipótese e analisar a sua prevalência e relevância.

3.1.3. Abordagem relativa às Técnicas de Reprodução Medicamente Assistida (TRMA)

Nas mulheres propostas para TRMA, faz-se uma medição de TSH por rotina, para rastreio de anomalias funcionais tiroideias.⁷ Esta medida é relevante pois, de entre as participantes destes tratamentos que não obtêm resultados favoráveis, aproximadamente metade terá disfunção tiroideia.¹³ A tiroidite autoimune é uma das disfunções tiroideias que diminui a eficácia das técnicas de reprodução medicamente assistida, o que pode dever-se à sua relação com endometriose e falência ovárica.^{1,9}

No âmbito deste tratamento para a infertilidade permanecem ainda dúvidas em relação não só ao impacto da função tiroideia nos seus *outcomes*, como também das repercussões do próprio tratamento da infertilidade na função tiroideia.

Quanto ao primeiro tópico, a TSH em níveis normais é vista cada vez mais como um preditor de sucesso na Fertilização In Vitro (FIV) e na Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóides (ICSI), contribuindo o tratamento com T4 para a qualidade dos embriões obtidos.¹² Segundo *Busnelli et al.*, o tratamento com levotiroxina e consequente obtenção de um nível de TSH inferior a 2,5 mIU/L potencia melhores resultados nas técnicas supracitadas,

permitindo a obtenção de taxas de gravidez, implantação e parto similares a mulheres sem disfunção tiroideia.³³

Relativamente ao segundo ponto de interesse, sabe-se que a hiperestimulação ovárica controlada, efetuada previamente às TRMA, vai afetar o balanço hormonal tiroideu, levando a um aumento da necessidade de hormonas tiroideias e conseqüentemente dos níveis de TSH devido ao aumento exponencial do *pool* de estrogénios, muito superior ao decorrente de um ciclo ovárico normal,³⁰ através de um mecanismo semelhante ao previamente descrito para a gravidez. Efetivamente estima-se que cerca de 35 a 44% das mulheres eutiroideias sujeitas a este tratamento atinjam níveis de TSH superiores ao recomendado para o início de uma gestação.³⁰ No entanto, estas mulheres, na ausência de disfunção tiroideia e na presença de um aporte suficiente de iodo, conseguem geralmente aumentar a produção de hormonas tiroideias de forma a colmatar o aumento da sua exigência.¹¹

Por sua vez, o mesmo fenómeno pode ocorrer com expressão igual ou superior em mulheres com função tiroideia controlada terapêuticamente até ao momento, com a agravante destas terem uma menor capacidade de adaptação ao aumento da demanda. Acresce que o aumento da TSH é ainda superior em mulheres com evidência de TPO Ac.⁷ Portanto, este procedimento pode, assim, interferir com o tratamento do hipotiroidismo nestas grávidas. Isto torna-se mais evidente no caso de ocorrência de uma síndrome de hiperestimulação ovárica, um efeito adverso grave da estimulação ovárica controlada, em que se atingem níveis séricos elevadíssimos de estrogénio. Em relação a este efeito adverso há inclusive o registo do caso de uma mulher com tiroidite autoimune e níveis de TSH normais para a população em geral, mas superiores a 2,5 mIU/l, que efetuou uma estimulação ovárica controlada e sofreu esta reação, o que se traduziu no desenvolvimento de um hipotiroidismo marcado,¹¹ ilustrando hiperbolicamente o efeito do aumento dos estrogénios na função tiroideia.

Assim, as novas evidências implicam uma possível necessidade de monitorização adicional dos níveis de TSH e consequentes ajustes terapêuticos no decorrer deste tratamento para a infertilidade. As recomendações atuais defendem a realização de testes de função tiroideia antes ou até uma a duas semanas depois da hiperestimulação ovárica.⁷ Em determinados estudos foi já aconselhado um incremento de 32% da dose diária de levotiroxina às suas participantes após estes tratamentos.¹¹ Outra alternativa defendida por alguns autores passa por ajustar a terapêutica para limiares inferiores previamente ao início dos ciclos terapêuticos, o que se torna ainda mais plausível tendo em conta o longo tempo de semivida da tiroxina (7 a 10 dias),¹⁹ demorando cerca de 3 a 5 semanas para obter os níveis terapêuticos desejados. Contudo esta última estratégia apresenta o inconveniente de ter de se estabelecer esses níveis empiricamente, sendo que em alguns casos poderia não ser necessário efetuar qualquer ajuste.³⁰ Adicionalmente, a relevância dos níveis de TSH pré-concepcionais nas doentes inférteis sujeitas a TRMA ainda não é bem compreendida, havendo inclusive estudos que não mostram diferenças significativas nos *outcomes* de grupos de mulheres com níveis pré-concepcionais normais e moderadamente elevados de TSH.¹³

Deste modo, subentende-se que há falta de evidência para optar por qualquer uma das recomendações anteriores, sendo crucial o surgimento de novos ensaios e estudos que possam influenciar uma nova abordagem destas doentes.

3.2. Complicações obstétricas

O hipotiroidismo subclínico, tal como o clínico, encontra-se associado a uma série de complicações para a saúde materna, aumentando o risco de patologia cardiovascular, disfunção cardíaca e metabolismo lipídico anormal.^{3,12} Direta ou indiretamente esta condição vai potenciar também várias complicações obstétricas, apresentando estas grávidas um aumento da incidência de abortos espontâneos^{1-3,9,11,13,14,20,33,34} e recorrentes,^{9,13} diabetes gestacional,³⁴ hipertensão gestacional,^{3,6,9,11,13,33,34} pré-eclâmpsia/eclâmpsia,^{1,9,11,13,18,33,34}

abruptio placentae,^{2,3,6,13,14,18,25,33,34} rotura prematura de membranas,^{1,14} restrição de crescimento fetal (RCF),^{1,9,29} parto pré-termo,^{1-3,6,11,13,14,18,20,34} morte fetal *in utero*^{1,2,9,11,13,14,20,34} e hemorragia pós-parto^{11,13,34}. Acresce ainda um aumento da incidência de apresentação pélvica fetal na gestação de termo, o que contribui, juntamente com algumas das condições supracitadas, para o aumento do número de partos efetuados por cesariana.^{2,6,20,34}

Vários estudos corroboram este risco aumentado de complicações obstétricas no hipotireoidismo subclínico (enumeradas na Tabela 2), embora não se encontrem todos em concordância.

Tabela 2: Riscos obstétricos associados ao hipotireoidismo subclínico. Adaptado de ^{1-3,9,11,13,14,20,33,34}.

<i>Complicações obstétricas</i>
Abortos espontâneos e recorrentes
Diabetes gestacional
Hipertensão gestacional
Pré-eclâmpsia/Eclâmpsia
<i>Abruptio Placentae</i>
Rotura prematura de membranas
Restrição de crescimento fetal
Parto pré-termo
Morte fetal in útero
Apresentação fetal pélvica
Hemorragia pós-parto
Necessidade de parto por cesariana

Em relação à associação com o abortamento, um estudo de coorte efetuado a um subgrupo de 2497 grávidas verificou que a incidência de abortos espontâneos, que por definição ocorrem até às 20 semanas de gestação,⁷ aumentava cerca de 60% a cada duplicação dos valores de TSH sérica.^{2,14} Também outros autores favorecem esta hipótese, como é o caso de *Benhadi et al.*, que concluiu que o risco de abortamento apresenta uma relação com os níveis maternos de TSH e não de T4 livre.^{18,20}

A autoimunidade tiroideia também se associa ao risco de abortos espontâneos, sendo este risco superior em grávidas com hipotiroidismo subclínico e positividade para TPO Ac, em comparação com as grávidas com apenas uma destas condições.¹⁸

Efetivamente, a autoimunidade tiroideia encontra-se em cerca de 10%^{1,9} de todas as grávidas e está intimamente relacionada com o risco de abortamento espontâneo e recorrente, sendo este último definido como a presença de 2 abortos espontâneos sucessivos ou de um número superior ou igual a três abortos espontâneos no total.⁷ Isto pode dever-se diretamente ao efeito prejudicial exercido pelos anticorpos circulantes no desenrolar da gestação, tendo já sido demonstrado um aumento da reabsorção fetal em modelos animais,⁷ ou indiretamente ao decréscimo da reserva tiroideia que a impossibilita de responder às necessidades aumentadas da gravidez.^{9,33} Outras propostas foram também efetuadas, nomeadamente a existência de uma reatividade cruzada entre os TPO Ac e os recetores de hCG na zona pelúcida,⁹ a presença simultânea de autoimunidade não específica de órgão ou um aumento das citocinas endometriais em mulheres com tiroidite autoimune.⁷

De forma a separar o efeito dos níveis de TSH e da autoimunidade, um estudo italiano de grandes dimensões avaliou minuciosamente a relação previamente estabelecida entre os níveis elevados de TSH e o aumento do risco de abortamento, desta vez com um critério de inclusão adicional: testes negativos para autoimunidade tiroideia. Embora nem todos os

estudos demonstrem uma associação significativa, do estudo supracitado retirou-se a conclusão de que o hipotireoidismo subclínico constitui um fator de risco independente para esta complicação obstétrica, pois níveis de TSH de 2,5 a 5 mIU/l relacionaram-se com maior incidência de abortos espontâneos do que níveis normais de TSH.²

Com base no conhecimento da fisiopatologia da função tiroideia na concepção, é possível propor vários mecanismos explicativos do aumento da taxa de abortos no hipotireoidismo clínico e subclínico. Deste modo, as seguintes etiologias parecem plausíveis: 1) anomalias do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal com incapacidade de manter níveis hormonais estáveis aquando da diminuição do teor de hormonas tiroideias na gravidez e défice de alguns fatores da coagulação, contribuindo para uma metrorragia do primeiro trimestre indicativa de aborto espontâneo; 2) a existência de uma decidualização deficitária do endométrio, dada a relevância da TSH e das hormonas tiroideias neste processo; 3) um aumento da concentração de células NK no endométrio, por ação do aumento da TSH, com reconhecimento imunológico anómalo e propiciador da expulsão fetal.

Quanto ao risco aumentado de *abruptio placentae* ou descolamento prematuro de placenta normalmente inserida, uma complicação cuja etiologia é maioritariamente devida a um défice vascular da decídua, o aumento da sua incidência no hipotireoidismo parece razoável, dada a relevância das hormonas tiroideias no processo de decidualização e placentação, exercendo estas um efeito pró-angiogénico importante. Simultaneamente, o aumento da hipertensão gestacional constitui um fator de risco para esta complicação.

A rotura prematura de membranas também foi relacionada com autoimunidade tiroideia, nomeadamente com anticorpos anti-tiroglobulina e anti-TPO, o que pode ser explicado pelo processo inflamatório subjacente.^{14,34} Esta condição constitui um dos fatores de risco para parto pré-termo, definido como um parto que ocorre previamente às 37 semanas

de gestação,⁷ e que, por sua vez, também parece relacionar-se com a presença de TPO Ac.^{7,34} Estas condições poderão ainda estar conectadas a uma hipotética placentação anómala originada pelo hipotiroidismo.

Quanto à hipertensão gestacional, esta associação é credível tendo em consideração o aumento do risco cardiovascular evidenciado no hipotiroidismo subclínico. Efetivamente as doentes com esta condição apresentam um risco acrescido para patologia cardíaca, como é o caso de disfunção ventricular sistólica, e para patologia vascular, nomeadamente disfunção endotelial (por diminuição dos níveis de óxido nítrico) e aumento da resistência vascular sistémica e do índice de rigidez arterial, fatores que contribuem para o desenvolvimento de hipertensão arterial, cuja incidência é também comprovadamente superior no hipotiroidismo subclínico.³ Estas alterações de foro vascular e as anomalias do metabolismo lipídico estão também relacionadas com o aumento da incidência de diabetes gestacional.³⁴ Foi ainda descoberta uma relação entre os valores de TSH e os níveis de endotelinas na grávida, o que se coaduna igualmente com a sua associação a hipertensão gestacional e a pré-eclâmpsia/eclâmpsia, complicações graves que também incluem hipertensão arterial.^{1,9}

Adicionalmente, estudos recentes revelam a associação entre o hipotiroidismo subclínico e a RCF, uma condição que potencia em si diversos outros distúrbios, o que se traduz por um aumento da mortalidade e morbidade fetal.^{1,29} Em termos da fisiopatologia, a disfunção tiroideia materna pode gerar RCF por via materna, na medida em que a carência de hormonas tiroideias maternas leva a uma diminuição da sua passagem através da placenta para o feto, afetando o seu desenvolvimento, ou por uma via placentária, em que a diminuição das hormonas tiroideias vai influenciar negativamente a proliferação e diferenciação das células do trofoblasto.²⁹

Por sua vez a morte fetal *in útero* na gravidez avançada apresenta um risco relativo muito superior, na ordem de 4,4, em grávidas com níveis de TSH aumentados, mais especificamente quando superiores a 6 mIU/l,^{1,2,9,20} o que poderá ser potenciado pelas condições supracitadas que, por sua vez, se associam a um risco aumentado de mortalidade fetal.

Por fim, o risco de hemorragia no pós-parto poderá também dever-se, pelo menos em parte, ao déficit de fatores da coagulação verificado no hipotiroidismo subclínico.

No primeiro ano após o parto, acresce ainda um risco aumentado de tiroidite pós-parto em grávidas com positividade para TPO Ac. Isto deve-se a um restabelecimento imunológico exagerado após o término de um longo período de supressão, marcado pela expulsão fetal. Apresenta-se geralmente na forma de hipotiroidismo transiente ou na forma bifásica, com hipertiroidismo seguido de hipotiroidismo, ambos temporários, mas levando a um risco acrescido de cerca de 30 a 50% de desenvolvimento de um hipotiroidismo permanente nos 10 anos consequentes.¹¹

É importante relembrar que estas complicações na saúde materno-fetal, vão ser influenciadas pela gravidade da doença e pela terapêutica efetuada para a mesma.⁶ Assim, sabemos que mesmo pequenas alterações da TSH podem ter consequências tão negativas como as supracitadas e que o tratamento precoce e otimizado da disfunção tiroideia minimiza comprovadamente o risco destas complicações.³⁴

Efetivamente, está bem estabelecido o benefício do tratamento do hipotiroidismo pleno, mas os resultados obtidos para o hipotiroidismo subclínico são díspares. No entanto, os estudos que afirmam não haver uma diferença significativa no *outcome* de mulheres com hipotiroidismo subclínico tratado e não tratado apresentam algumas limitações no seu desenho, nomeadamente no facto de iniciarem a terapêutica tardiamente.² Assim, os estudos

que afirmam o benefício do tratamento do hipotireoidismo subclínico não devem ser negligenciados, sendo relevante identificar e oferecer prontamente uma terapêutica a estas grávidas. Não obstante, ensaios adicionais são necessários para tornar estes resultados mais reprodutíveis e genericamente aceites.

3.3. Desenvolvimento fetal anormal

A noção de que a função tiroideia normal durante a gestação tem um papel essencial no normal desenvolvimento neurocognitivo e crescimento fetal já existe há vários anos.

Efetivamente a relação entre o hipotireoidismo clínico e piores resultados em testes neuropsicológicos, nomeadamente no domínio da inteligência, atenção, linguagem, leitura e coordenação motora, já foi bem estabelecida em crianças com 9 anos.⁹ No entanto o impacto do hipotireoidismo subclínico e de outras disfunções tiroideias ligeiras nestes parâmetros não é tão claro, pelo que tem sido alvo de vários estudos. A maioria destes suporta a associação do hipotireoidismo subclínico e da hipotiroxinémia a um neurodesenvolvimento fetal deficitário.

Para além do impacto supracitado, há ainda outro risco a longo prazo que se prende com a possibilidade de disfunção tiroideia na descendência. No entanto, a evidência é ainda insuficiente para se estabelecer uma conclusão.⁹ Adicionalmente, a disfunção tiroideia associa-se também ao risco de complicações a curto prazo na descendência, nomeadamente de malformações congénitas, sépsis, sofrimento fetal que pode culminar em morte, prematuridade, baixo peso para a idade gestacional ao nascimento, anomalias no desenvolvimento visual e distúrbios respiratórios neonatais (síndrome de dificuldade respiratória, taquipneia transitória do recém-nascido e apneia)^{3,9,17,20} (Tabela 3). Por sua vez, estas complicações podem também exercer um efeito deletério no sistema nervoso fetal em desenvolvimento.

Tabela 3: Riscos para a descendência de progenitoras com hipotireoidismo subclínico. Adaptado de *Cooper & Biondi*³, *Vila et al.*⁹, *Budenhofer et al.*¹⁷ e *Su et al.*²⁰

<i>Complicações fetais</i>
Malformações congénitas
Desenvolvimento visual anómalo
Neurodesenvolvimento deficitário
Sépsis
Sofrimento fetal
Prematuridade
Baixo peso ao nascimento
Síndrome de dificuldade respiratória
Taquipneia transitória do recém-nascido
Apneia

Regressando ao tópico do impacto neurocognitivo da disfunção tiroideia, a relevância das hormonas tiroideias no desenvolvimento neuronal fetal e as consequências da sua diminuição no cérebro fetal são consensuais entre os vários estudos. Primordialmente esta relevância foi estudada em animais, tendo sido admitido que a descendência de ratos com uma dieta deficiente em iodo apresentava uma migração neuronal anormal e uma desorganização da sua citoarquitetura.²⁶

A afirmação prévia é ainda sustentada por vários estudos relativos à hipotiroxinémia, que ditam que a diminuição constante ou transiente dos níveis de T4 no primeiro trimestre, independentemente dos valores de TSH, se associa a um neurodesenvolvimento deficitário.^{5,9} De facto, já foi registado um atraso significativo nas capacidades mentais e motoras de

crianças com idade compreendida entre 1 e 2 anos, descendentes de progenitoras com hipotiroxinemia no primeiro trimestre de gestação, o que não se verificou no caso da descendência de grávidas com hipotiroxinemia posteriormente ao primeiro trimestre.⁶ Esta relação foi explanada pela noção de que a tireoide fetal apenas adquire autonomia às 12 semanas de gestação, correspondendo esse intervalo ao período crítico em que o feto está totalmente dependente das hormonas tiroideias maternas.²⁶ Estudos efetuados em crianças mais velhas, com idade entre os 5 e os 6 anos, refletiram os mesmos resultados, sendo que o atraso nas capacidades cognitivas se traduziu por um aumento do tempo de reação e uma diminuição da velocidade de processamento da informação e da capacidade de concluir tarefas.⁵

Em modelos animais a hipotiroxinemia gestacional resultou numa limitação do crescimento dendrítico-axonal, localização neuronal anómala e distúrbios sinápticos na descendência, sendo as áreas encefálicas mais afetadas o hipocampo e cerebelo.⁵ Assim, e relembrando de forma redutora que o hipocampo é a zona cerebral responsável pela memória e aprendizagem e que o cerebelo tem uma grande relevância na coordenação e atividade motora, é fácil de compreender que a afetação destas áreas esteja na génese de défices no desenvolvimento cognitivo e motor.

Analisando ao pormenor as consequências da hipotiroxinemia na grávida para a sua descendência, encontra-se uma associação com vários distúrbios, nomeadamente: défices na função motora, cognitiva e social, perturbação da linguagem verbal e não verbal, Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (esta com um risco relativo de 2,34)²⁶ e provavelmente também perturbações do espetro do autismo.⁵

No entanto, no que concerne ao hipotiroidismo subclínico, condição em que as hormonas tiroideias estão dentro dos limites de referência, as dúvidas mantêm-se, não

havendo ainda uma compreensão plena da sua fisiopatologia. Atualmente, vigoram duas possíveis hipóteses explicativas desta diminuição de QI observada em descendentes de mulheres com hipotireoidismo subclínico: 1) deve-se a uma diminuição ligeira das hormonas tiroideias que não é suficiente para sair do intervalo de referência da normalidade; 2) é uma consequência das complicações obstétricas do hipotireoidismo subclínico e não deste diretamente.³

Neste tópico, um estudo retrospectivo de caso-controlo recente²⁵ veio fortalecer a associação entre o hipotireoidismo subclínico na grávida e a diminuição do QI na descendência, tendo efetuado a medição em crianças entre os 7 e os 8 anos de idade e obtido *scores* inferiores aos controlos em todos os parâmetros (compreensão verbal, velocidade de processamento, raciocínio perceptual e memória de trabalho). No entanto, o desenho do estudo supracitado apresenta limitações no que concerne à definição de hipotireoidismo subclínico, abarcando também possíveis casos de hipotiroxinémia no grupo de estudo, pelo que não é possível generalizar estes resultados ao hipotireoidismo subclínico.

Acresce, também recentemente, uma nova associação plausível, que dita que os níveis basais de TSH podem ser vistos como determinantes de cognição.¹⁴ De facto, no artigo em questão, os seguintes parâmetros – aumento da TSH, aumento dos títulos de TPO Ac e decréscimo de T4 – foram isoladamente associados a pontuações inferiores ao padrão de normalidade em testes de desenvolvimento motor e intelectual. Também em estudos anteriores esta associação foi estabelecida, sendo o hipotireoidismo subclínico, a autoimunidade tiroideia em eutiroidia e a hipotiroxinémia na grávida considerados como preditores de baixos *scores* de motricidade e cognição na sua descendência.^{7,24} Acresce que as três condições originaram pontuações uniformes nos testes efetuados, aparentando ter uma relevância semelhante no neurodesenvolvimento fetal. A associação da presença de TPO Ac em estado de eutiroidia com um distúrbio do neurodesenvolvimento da descendência carece

ainda de uma explicação, sendo apenas conhecido que os TPO Ac podem ser detetados no sangue fetal, o que revela a sua capacidade de atravessar a placenta.²⁴ Uma hipótese possível será então que estes anticorpos consigam afetar a tiroide fetal. Esta possibilidade é preocupante e determina a necessidade de conduzir novos estudos para melhor compreender esta relação e suas implicações no rastreio e tratamento das grávidas.

4. Interpretação fisiopatológica do hipotiroidismo subclínico

O hipotiroidismo subclínico é uma disfunção tiroideia investigada e debatida há várias décadas. Embora a sua definição esteja atualmente bem estabelecida, o seu conceito mantém-se parcialmente incompreendido, o que, dada a sua elevada prevalência a nível mundial, acarreta dificuldades na sua explicação e validação entre as diversas pacientes com este diagnóstico. Por este motivo, seria benéfico atingir um nível de compreensão superior não só acerca das suas possíveis repercussões, mas também acerca da sua fisiopatologia, de modo a melhor solucionar as dúvidas que possam vir a ser colocadas e, ao mesmo tempo, para promover uma abordagem integrada mais favorável desta condição.

No estado do conhecimento atual, a maioria dos autores defende que o hipotiroidismo subclínico não é uma entidade autónoma, mas sim uma fase primitiva, pré-clínica, de hipotiroidismo.⁴ De facto, a referência à possibilidade de progressão do hipotiroidismo subclínico para clínico descrita em vários artigos constitui um dos argumentos a favor desta hipótese.¹⁰ Deste modo, podemos entender a elevação da TSH que define o hipotiroidismo subclínico como caracterizando uma fase inicial de disfunção tiroideia, em que esta ainda é apenas ligeira.^{3,18} Os mesmos autores creem, portanto, que o hipotiroidismo subclínico não é uma entidade compensada, mas sim a evidência primordial de uma descompensação da função tiroideia.

Outros argumentos favoráveis podem ter uma base matemática. Efetivamente, os níveis séricos de TSH correlacionam-se logaritmicamente com os níveis de séricos T4,⁴ razão pela qual uma alteração mínima na concentração de T4 livre pode traduzir-se por uma elevação marcada do nível de TSH.¹³

Esta explicação torna-se ainda mais plausível considerando os inúmeros fatores envolvidos na regulação da ação das hormonas tiroideias, nomeadamente ao nível dos recetores, proteínas celulares e enzimas reguladoras. Deste modo depreende-se que a simples concentração sérica destas hormonas não é 100% fiável como marcador da sua disponibilidade celular ou atividade biológica.²⁷ De facto, embora os valores de T4 ainda se encontrem dentro dos limites normais, geralmente estão mais próximos do limite inferior,¹⁸ pelo que há quem defenda a interpretação de que estão diminuídos o suficiente para serem considerados anormais.¹¹ Este decréscimo de T4 livre pode ser explicado, por sua vez, por um aumento da desiodinação intracelular de T4 para T3 para prevenir a sua carência de hormona tiroideia biologicamente ativa,¹⁸ numa tentativa infrutífera de compensar a sua deficiência.

Simultaneamente este modelo explica também a maior prevalência do hipotiroidismo subclínico na população grávida. Efetivamente, é do conhecimento geral que as várias alterações fisiológicas que ocorrem na gravidez vão aumentar a demanda de hormonas tiroideias, num processo que culmina inevitavelmente numa alteração da função tiroideia com o intuito de colmatar estas necessidades. Essa alteração é puramente fisiológica, sendo geralmente reversível no pós-parto em mulheres sem disfunção tiroideia.⁶ No entanto, para as mulheres com disfunção tiroideia ligeira, ainda que não evidente, estas vão apresentar uma reserva tiroideia limitada, pelo que não serão capazes de responder eficazmente ao aumento da necessidade de hormonas tiroideias. Deste modo, a sua disfunção tiroideia primitiva torna-se evidente nestes casos, através de uma elevação dos níveis de TSH, o que se traduz numa maior prevalência do hipotiroidismo subclínico durante a gestação.

5. Progressão de hipotiroidismo subclínico para clínico

Os fatores preponderantes que influenciam a progressão do hipotiroidismo subclínico para clínico parecem ser dois: o valor basal de TSH sérica e a concentração de TPO Ac elevados.

Ambos contribuem isoladamente para potenciar essa evolução, sendo que uma grávida inicialmente eutiroidéia com evidência de autoimunidade tiroideia apresenta um risco superior de incorrer num hipotiroidismo no decorrer da gestação.¹⁸ Do mesmo modo, níveis elevados de TSH isolados também funcionam como preditores da não reversão para um estado eutiroidéu. No entanto, de forma independente, o efeito da presença de TPO Ac parece ser superior ao exercido pelos níveis elevados de TSH na gestação.¹⁵ Adicionalmente, nas doentes com TPO Ac o excesso de iodo dietético constitui um fator de risco adicional para evolução para hipotiroidismo.³

No entanto, quando combinadas estas variáveis apresentam um efeito cumulativo, sendo que um estudo efetuado em Inglaterra obteve uma taxa anual de progressão de 4,3% em mulheres com ambos os fatores, em comparação com 2,6% quando apenas apresentavam níveis elevados de TSH e 2,1% se demonstrassem apenas concentrações aumentadas de TPO Ac.^{8,10} Também um estudo prospetivo de 20 anos demonstrou valores semelhantes de progressão na presença dos dois fatores, nomeadamente superiores a 4%.¹⁸ Da mesma forma, para os doentes com patologia tiroideia autoimune, quanto maior for o seu valor de TSH, maior a probabilidade de estes desenvolverem um hipotiroidismo clínico.⁸ No entanto sabe-se que as grávidas com autoimunidade tiroideia geralmente apresentam níveis basais superiores de TSH *ab initio*, o que dificulta a determinação do seu efeito separadamente.¹⁸

Assim, é possível sumarizar que a regressão do hipotiroidismo subclínico após o parto será mais provável em mulheres que apresentem valores séricos de TSH inferiores a 10mIU/l,

cujos níveis de TPO Ac seja negativo e nos dois primeiros anos após o diagnóstico.⁸ Por esta razão há quem defenda a medição dos níveis de TPO Ac por rotina na avaliação dos doentes com hipotiroidismo subclínico, de forma a inferir sobre a sua probabilidade de progressão.¹⁰

Até ao momento vários autores estimaram a persistência do hipotiroidismo subclínico após o término da gestação. Anteriormente, um estudo prospetivo de 4 anos obteve taxas de persistência de 56%¹⁸ e outro de 63% após 32 meses, acreditando que a maior parte destas grávidas evoluíam para um hipotiroidismo clínico. No entanto, mais recentemente um estudo de *follow-up* robusto efetuado num período de 3 anos, revelou que a maioria dos casos retornava a apresentar uma função tiroideia normal, mais especificamente 75,4% dos casos, enquanto que apenas 24,6% mantinha níveis elevados de TSH.^{2,15} No mesmo estudo as grávidas com identificação sérica de TPO Ac demonstraram uma taxa muito superior, na ordem dos 86%, de manutenção de níveis elevados de TSH após a gravidez, tal como as grávidas com níveis de TSH superiores a 5 mIU/l, estas com uma taxa de 56%.

Deste modo, novas evidências sugerem que a maioria dos casos de hipotiroidismo subclínico gestacional são transitórios, o que, se confirmado, implicará uma revisão da função tiroideia e da necessidade de medicação após o término da gravidez.

6. Rastreio

6.1. Definição e princípios

Tal como foi demonstrado anteriormente, a disfunção tiroideia é uma condição muito prevalente na grávida e que acarreta consequências possivelmente graves para a saúde materno-fetal. Não obstante, a discussão acerca da necessidade de um rastreio dirigido à deteção de patologia tiroideia precocemente na gravidez mantém-se em aberto.

Para melhor compreender os argumentos utilizados nesta discussão é importante conhecer alguns conceitos. Primeiramente, um rastreio é, por definição, uma identificação sistemática de uma condição em indivíduos assintomáticos através de testes rápidos, determinando, se positivo, a necessidade de testes adicionais com finalidade diagnóstica. Deste modo, um rastreio constitui uma medida de prevenção secundária, que se baseia no princípio de que a detecção e terapêutica precoce serão benéficas para o indivíduo.^{1,9} Adicionalmente, para um rastreio ser recomendado, deve reunir vários critérios, definidos pela *World Health Organization*. Estes dizem respeito: 1) à condição, que deve ser prevalente e potencialmente severa, ter uma fase pré-clínica detetável, uma progressão temporal demorada e uma história natural bem conhecida; 2) ao teste de rastreio, que requer validade, credibilidade, facilidade de execução, segurança e baixo custo; 3) ao diagnóstico e tratamento, que devem ser seguros, eficazes, acessíveis e prontamente disponibilizados.^{1,7,9} Adicionalmente, o rastreio deve ser custo-efetivo para ser aceite.⁷

Em relação à disfunção tiroideia, este grupo de patologias preenche o primeiro requisito, pois é efetivamente prevalente e pode ter consequências obstétricas e fetais negativas, sendo o maior objetivo deste rastreio a identificação precoce de modo a instituir uma terapêutica em tempo útil e assim prevenir as sequelas no neurodesenvolvimento fetal.¹

O segundo critério está também presente, pois os testes de rastreio, nomeadamente o doseamento de TSH, T4 total, T4 livre e TPO Ac, são eficazes, rápidos, simples, de baixo custo e amplamente disponíveis.^{7,9} Acresce que a medição de TSH é o parâmetro mais fidedigno pois tem uma elevada sensibilidade como marcador de disfunção tiroideia na gravidez.⁹ O parâmetro de custo-efetividade do rastreio universal utilizando os níveis de TSH e de TPO Ac em grávidas do primeiro trimestre foi igualmente validado por vários autores, em comparação com o rastreio seletivo ou a ausência de rastreio, verificando-se a sua superioridade mesmo em relação à detecção do hipotiroidismo clínico.^{1,7,9}

Portanto, a questão que se coloca prende-se com o terceiro parâmetro, mais especificamente o tratamento. Efetivamente os benefícios do tratamento do hipotireoidismo clínico estão bem comprovados, mas para o hipotireoidismo subclínico as dúvidas mantêm-se.⁹ Os estudos retrospectivos efetuados até à data em grávidas com hipotireoidismo subclínico sugerem uma diminuição da taxa de abortamento com este tratamento e alguns defendem o seu benefício no QI da descendência, ainda que este último *endpoint* apresente resultados díspares.⁷ Embora estudos observacionais sugiram um benefício no neurodesenvolvimento da descendência, estes resultados não foram suportados por dois estudos prospetivos de maior nível de evidência, pelo que carecem de reprodutibilidade.² Assim, sendo o maior objetivo do rastreio universal a deteção dos casos de hipotireoidismo subclínico (por ser mais frequente e não identificado clinicamente, ao contrário do hipotireoidismo clínico), estes dados acabam por comprometer as justificações para implementar um rastreio universal.^{7,9} No entanto há quem defenda que um rastreio universal poderia ser, mesmo assim, considerado, de modo a identificar grávidas com hipotireoidismo clínico, dado ser um rastreio custo-efetivo e lembrando que, efetivamente, apenas 30% destas grávidas apresenta sintomas. Adicionalmente, os mesmos autores defendem que as grávidas com hipotireoidismo subclínico deveriam ser tratadas independentemente da ausência atual de evidência robusta a confirmar a sua eficácia, dada a segurança deste tratamento.⁹

6.2. Recomendações

A discórdia que envolve esta temática é universalmente reconhecida, havendo entidades que defendem apenas um rastreio seletivo, dirigido a grupos de risco,^{7,14,26} enquanto outras são mais generalistas e apoiam a necessidade de um rastreio universal,^{1,6,9,23} em larga escala, antes das 10 semanas de gestação.²³

Atualmente as recomendações da maioria das sociedades internacionais,² incluindo a ATA e a Sociedade de Endocrinologia, defendem um rastreio dirigido às grávidas com fatores

de risco para disfunção tiroideia, afirmando não haver ainda ensaios clínicos randomizados a fornecer a evidência necessária para implementar um rastreio universal.^{7,23} Outro argumento contra o rastreio generalizado refere que a maioria das doentes detetadas vão apresentar níveis de TSH entre 2,5 e 5 mIU/L, uma faixa em que não há ainda demonstração da eficácia do tratamento, pelo que isto poderia potenciar um início indevido de tratamentos de longa duração.⁷

O rastreio seletivo abrange apenas as mulheres que reúnam pelo menos um dos seguintes fatores de risco para patologia tiroideia, definidos pela ATA: história pessoal ou familiar de disfunção tiroideia ou de patologia autoimune, história pessoal de diabetes *mellitus* tipo 1, abortos espontâneos, parto pré-termo, infertilidade, irradiação cervical ou cirurgia tiroideia, uso recente de produtos ou fármacos contendo iodo (amiodarona, lítio ou produtos de contraste radiológico iodados), residência em área com défice de iodo moderado a severo, evidência de duas ou mais gravidezes prévias, obesidade mórbida, bócio ou outros sinais e sintomas de disfunção tiroideia, autoimunidade tiroideia conhecida e idade superior a 30 anos.⁷

O facto de a obesidade mórbida ter sido considerada como um critério para rastreio seletivo motivou novos estudos nesta área, sendo que resultados recentes ditam que um IMC superior ou igual a 30 kg/m² está associado a um risco aumentado de hipotiroxinémia, autoimunidade tiroideia e hipotiroidismo clínico e subclínico, embora não permitam ainda estabelecer uma relação de causalidade.²¹

Contrariamente, a idade superior a 30 anos como fator de risco tem sido também avaliada, mas não demonstrou nenhuma associação com um risco superior de disfunção tiroideia em estudos recentes.²³

Assim, as recomendações internacionais ditam que todas as grávidas e mulheres que pretendem engravidar devem ser sujeitas a uma avaliação clínica e as que apresentem alguma das condições de risco supracitadas devem efetuar adicionalmente uma medição da TSH sérica aquando da confirmação da gestação e, caso os níveis de TSH sejam superiores a 2,5 mIU/l, devem efetuar um doseamento de TPO Ac de seguida. Posteriormente devem ser reavaliadas a cada 4 semanas até cerca de metade da gestação e novamente por volta das 30 semanas, repetindo a medição de TSH.⁷

6.3. Considerações

Embora as recomendações internacionais sejam extremamente úteis para direcionar a atitude médica, estas não devem ser seguidas cegamente, estando abertas à crítica e requerendo uma avaliação integrada e ponderada por parte dos prestadores de cuidados de saúde.

De forma a sublinhar a marcada diferença de opiniões em relação a este tema entre os profissionais da área, foi realizado um questionário a vários endocrinologistas da Associação Tiroideia Europeia, que revelou que cerca de 43% opta por rastrear apenas as grávidas de risco, 42% rastreia todas as grávidas e 17% não rastreia nenhuma.^{2,9} Assim depreendemos que os cuidados de saúde materno-fetal carecem de uniformidade na abordagem da grávida com possível disfunção tiroideia, o que coloca em relevo a necessidade de criar recomendações com alto nível de evidência em relação ao rastreio universal, seja contra ou a favor, de forma a que todas as grávidas tenham acesso ao mesmo nível de cuidados de saúde, cumprindo o seu direito de igualdade.

Efetivamente, a estratégia de rastreio recomendada atualmente irá negligenciar um número substancial de mulheres com disfunção tiroideia. Até ao momento vários estudos foram já desenhados em mulheres com baixo risco para patologia tiroideia, evidenciando que

um rastreio dirigido apenas a grávidas de risco iria negligenciar aproximadamente entre um a dois terços das mulheres com hipotiroidismo subclínico⁹ e cerca de 30¹⁻³ a 80%^{2,19,22,23} das grávidas com disfunção tiroideia. Efetivamente mesmo níveis de TSH muito elevados (superiores a 10 mIU/l) podem ficar por diagnosticar em cerca de 25% das grávidas através deste método.²²

Acresce que a medição dos níveis de TPO Ac por rotina na avaliação dos doentes com hipotiroidismo subclínico poderia ser útil para inferir sobre a sua probabilidade de progressão e, ao mesmo tempo, para discutir o risco/benefício da suplementação com iodo. O excesso de iodo demonstrou associação também com hipotiroidismo subclínico. Por isso já foi recomendado que em zonas com excesso de iodo/grávidas com consumo excessivo de iodo se doseasse a iodúria, os TPO Ac e os parâmetros relacionados à função tiroideia.³¹

Desta forma, torna-se necessário proceder a novos ensaios clínicos randomizados para melhor avaliar este assunto e conseguir finalmente uniformizar e otimizar os cuidados de saúde prestados a estas grávidas.

7. Tratamento

Os objetivos principais do tratamento do hipotiroidismo subclínico na grávida são dois: diminuir as complicações obstétricas e prevenir um neurodesenvolvimento fetal anómalo. No entanto, adicionalmente esta terapêutica contribui ainda para melhorar os parâmetros cardiovasculares destas doentes, nomeadamente a função sistólica e diastólica e a espessura das camadas íntima e média dos vasos carotídeos.³

Em relação ao primeiro objetivo, a evidência suporta um benefício do tratamento com levotiroxina oral na grávida com hipotiroidismo subclínico na redução do número de abortos espontâneos, especialmente em mulheres com autoimunidade tiroideia.^{3,7,17} Para combater

isto as *guidelines* da ATA⁷ determinam que as grávidas com hipotireoidismo subclínico devem ser tratadas com levotiroxina se apresentarem: 1) níveis de TSH superiores aos valores de referência trimestrais e presença concomitante de TPO Ac, ou 2) níveis de TSH superiores a 10 mIU/l, mesmo que sem autoimunidade tiroideia; podendo ainda considerar-se para tratamento as grávidas apenas com valores de TSH superiores aos valores de referência. Por outras palavras, deve-se considerar o tratamento em todos os casos identificados de hipotireoidismo subclínico na grávida,⁸ ainda que o nível de evidência desta recomendação seja variável.

Na autoimunidade tiroideia há também a hipótese de recorrer a tratamentos adicionais para potenciar a diminuição da taxa de abortamento, com selénio ou aspirina, mas a sua utilidade ainda não foi demonstrada.¹⁷ De facto, vários estudos revelam que o tratamento com selénio ajuda a diminuir os níveis de TPO Ac, no entanto estes resultados não são uniformes, não permitindo concluir acerca do seu verdadeiro benefício. Este foi ainda estudado com o intuito de prevenir a tiroidite pós-parto em grávidas com TPO Ac, obtendo resultados promissores.¹¹ Por outro lado, a toma deste fármaco está associada a um risco acrescido para diabetes *mellitus* tipo 2. Deste modo, fazendo o balanço dos prós, que permanecem por comprovar, e dos contras, os peritos não recomendam atualmente o uso deste medicamento.⁷ Assim, para diminuir o risco de complicações obstétricas nas mulheres com autoimunidade tiroideia, o tratamento preconizado é com levotiroxina, pois esta apresenta resultados favoráveis em vários estudos, e, embora a sua eficácia não tenha sido ainda comprovada por ensaios randomizados, a sua ausência relativa de risco em baixa dose (25-50 µg) transforma-a numa boa candidata em pacientes com registos prévios de aborto.⁷ Similarmente, pode utilizar-se a mesma terapêutica em mulheres inférteis com hipotireoidismo subclínico que planeiam engravidar,⁷ pois o tratamento com tiroxina parece potenciar a fertilidade em mulheres com disfunção tiroideia ligeira e infertilidade,¹² embora a sua eficácia neste domínio

não tenha sido ainda comprovada. Pelo contrário, nas mulheres inférteis que recorrem a TRMA há evidência robusta do benefício deste tratamento, estando este formalmente recomendado, de forma a atingir níveis de TSH inferiores a 2,5 mIU/l.⁷

O facto de o excesso de iodo dietético nas doentes com TPO Ac constituir um fator de risco adicional para evolução para hipotiroidismo, obriga ainda a questionar o benefício da suplementação generalizada de iodo em zonas deficitárias em iodo sem efetuar um estudo prévio da função tiroideia.

Em relação ao segundo objetivo, os estudos acerca do benefício do tratamento das grávidas com hipotiroidismo subclínico no QI da descendência obtiveram resultados díspares.⁷ Isto pode dever-se a múltiplas variáveis, sendo uma das mais importantes o tempo em que se iniciou o tratamento, dado que se este não for realizado na sua janela terapêutica, não será eficaz.⁹ Assim, novos ensaios serão necessários para melhor esclarecer as dúvidas inerentes a este assunto.

Por sua vez, a hipotiroxinémia na gravidez também se associa a distúrbios do neurodesenvolvimento fetal, mas não há evidência de que o seu tratamento melhore o neurodesenvolvimento fetal, pelo que este não é recomendado por rotina.⁷ Ainda assim, um questionário recente revelou que cerca de 40% dos endocrinologistas europeus não seguem estas *guidelines* e optam por tratar estes casos.¹⁵ Adicionalmente, tendo em conta que a sua causa principal é a deficiência de iodo, devido ao aumento da razão T3/T4,^{1,9} geralmente consegue-se evitar esta condição através de uma correta suplementação de iodo da população grávida em zonas com deficiente aporte de iodo.²⁶

O tratamento padrão do hipotiroidismo clínico e subclínico na gravidez é a levotiroxina oral, um isómero sintético da tiroxina que possui uma atividade biológica idêntica a esta e que é naturalmente transformado em T3 nos tecidos periféricos, sendo, por

este motivo, seguro no decorrer da gestação e amamentação.^{2,10} O facto de ser um tratamento seguro torna-o uma escolha generalizada, sendo justificável o seu uso mesmo em situações em cuja a sua eficácia carece de evidência,¹⁴ como é o caso do hipotiroidismo subclínico com elevações discretas da TSH e sem autoimunidade tiroideia.

Embora a levotiroxina seja comprovadamente segura em baixas doses, esta apresenta um intervalo terapêutico relativamente estreito,¹⁰ pelo que existe um risco de sobretratamento, que foi demonstrado no estudo CATS em 10% das grávidas tratadas.² Assim, uma administração excessiva de levotiroxina pode provocar um hipertiroidismo, subclínico ou clínico, que por sua vez se associa também a um risco aumentado de morte fetal.¹⁰ Deste modo, torna-se importante a monitorização periódica dos níveis de TSH com consequentes ajustes da medicação, para evitar tanto o sub como o sobretratamento, dado que ambos se associam a pior prognóstico fetal.²

A disponibilidade sanguínea deste fármaco depende da sua absorção a nível gastrointestinal, pelo que deve ser ingerido idealmente de manhã, em jejum e 30 minutos antes da refeição, sem consumo concomitante de outros fármacos ou água.^{2,10} Adicionalmente, se a grávida consumir fármacos ou suplementos contendo ferro ou cálcio, deve fazê-lo com 4 horas de intervalo da toma de levotiroxina.⁶ O objetivo desta terapêutica é obter níveis de TSH inferiores a 2,5 mIU/L o mais precocemente possível, de preferência até previamente à gestação, e mantê-los dentro dos valores de referência no resto da gravidez.⁸ Este objetivo é idêntico no hipotiroidismo clínico e subclínico, no entanto nas grávidas com hipotiroidismo clínico diagnosticado previamente à gestação, para evitar a subida expectável dos níveis de TSH, logo após a confirmação da gravidez procede-se a um aumento da dose utilizada em 30 a 50% durante as primeiras 4 a 8 semanas de gravidez, de forma a corresponder ao aumento percentual das necessidades de tiroxina, efetuando reavaliações laboratoriais a cada 6 a 8 semanas.^{9,11,17,19} Após o parto estas grávidas retomam a sua dose

terapêutica habitual e são reavaliadas 6 semanas depois.^{8,10,17} Já em relação ao hipotireoidismo subclínico, uma condição suspeitada apenas pelos resultados laboratoriais e que surge mais frequentemente durante a gestação, a abordagem de tratamento não está tão bem definida, pelo que há quem opte por começar com uma dose de 1,5 µg/kg/dia, com ajustes a cada 4 semanas.¹⁷

Outro tópico atualmente em debate é o do tratamento do hipotireoidismo subclínico no pós-parto, dado que várias mulheres com este diagnóstico podem estar a incorrer numa terapêutica para toda a vida da qual não necessitam, o que acarreta uma sobrecarga económica e um risco de sobretratamento. Alguns autores defendem que apenas as grávidas com sintomas, níveis de TSH superiores a 10 mIU/l e/ou TPO Ac devem manter a terapêutica, sendo que todas as restantes devem cessar a mesma no pós-parto, pois na maioria esta condição reverte-se.^{10,15} No entanto idealmente deveria ser testada a função tiroideia no pós-parto, para confirmar a necessidade ou não de continuar o tratamento e, nas que o descontinuarem, é necessário reavaliar a novamente aquando da próxima intenção de gravidez, por apresentarem um risco aumentado de recorrência desta condição.¹⁵ Acresce ainda que as grávidas com positividade para TPO Ac devem ser monitorizadas durante pelo menos 6 meses após o parto, dado o seu risco acrescido de tiroidite pós-parto, com consequente necessidade de ajustar as doses de levotiroxina.¹¹

Conclusão

A disfunção tiroideia é muito prevalente na grávida e na mulher em idade fértil, sendo a sua abordagem uma questão causadora de discórdia entre os diferentes profissionais de saúde e entidades internacionais.

Os termos hipotiroidismo clínico e subclínico têm uma definição puramente laboratorial, sendo ambos mais frequentemente assintomáticos e, por este motivo, de difícil diagnóstico. Devido às alterações fisiológicas decorrentes na gravidez que fazem variar os níveis de TSH, os valores de referência para o hipotiroidismo subclínico na gravidez variam em cada trimestre. Adicionalmente, estes devem ser, sempre que possível, adaptados à população em questão.

Nos últimos anos, o conhecimento fisiopatológico da glândula tiroideia aumentou substancialmente, sendo já reconhecida a importância das hormonas tiroideias na função reprodutiva, no curso da gestação e no desenvolvimento fetal. Do mesmo modo foram identificadas as repercussões do hipotiroidismo subclínico, entendido como uma forma precoce de hipotiroidismo pleno, na mulher em idade fértil, na grávida e no feto. Essas consequências incluem distúrbios menstruais e/ou infertilidade, complicações obstétricas – aborto, diabetes gestacional, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, *abruptio placentae*, rotura prematura de membranas, RCF, apresentação fetal pélvica, parto pré-termo, morte fetal, necessidade de parto por cesariana e hemorragia pós-parto; e complicações fetais –malformações congénitas, desenvolvimento visual anómalo, sépsis, sofrimento fetal, prematuridade, baixo peso, distúrbios respiratórios ao nascimento e neurodesenvolvimento deficitário (resultando em funções motora e cognitiva reduzidas). No entanto, há ainda vários mecanismos por explicar, pelo que novos estudos direcionados à fisiopatologia destas complicações do hipotiroidismo subclínico poderão ser úteis não só para melhor compreender

a sua gênese, como também para possibilitar progressos no campo das suas opções terapêuticas, melhorando a sua abordagem.

Dadas estas repercussões potencialmente graves do hipotireoidismo subclínico, a maioria das sociedades internacionais recomenda que todas as mulheres inférteis ou grávidas diagnosticadas com esta condição sejam tratadas, pois está comprovado que o tratamento melhora os *outcomes* reprodutivos e obstétricos. Embora todas tenham indicação para tratamento, o mesmo não se verifica para o rastreio, o que se deve à ausência aparente de benefício do tratamento no desenvolvimento intelectual da descendência em estudos randomizados. No entanto, o facto de se optar por um rastreio seletivo, apenas dirigido às grávidas de risco, deixa uma percentagem considerável de grávidas por diagnosticar e por tratar. Tendo em conta que o rastreio é custo-efetivo e o tratamento é seguro, há vários autores a contestar este paradigma e a defender um rastreio universal. De forma semelhante, vários médicos optam por rastrear todas as suas pacientes grávidas, o que gera uma discrepância e desigualdade na abordagem da saúde materno-fetal das diferentes grávidas a nível regional e até internacional.

Assim, é necessário proceder a novos ensaios randomizados para estudar o efeito do tratamento do hipotireoidismo subclínico na função cognitiva da descendência e daí retirar conclusões com maior nível de evidência científica. Caso estes ditem que o tratamento é favorável, as novas recomendações passarão por um rastreio universal que revolucionará e uniformizará a abordagem das grávidas sem disfunção tiroideia aparente a nível mundial. De outra forma, novos estudos de foco bioquímico e molecular serão necessários para explicar a razão pela qual o tratamento não influencia este prognóstico e para preencher as restantes lacunas no conhecimento fisiopatológico do hipotireoidismo subclínico na gravidez.

Agradecimentos

Agradeço à Doutora Ana Areia e à Professora Doutora Anabela Mota Pinto pela sua dedicação e disponibilidade exímias na orientação da redação e edição técnica do presente artigo e aos meus pais pelo seu apoio constante e incondicional que sempre me reforçou e impulsionou.

Referências Bibliográficas

1. Vila L, Velasco I, Gonzalez S, Morales F, Sanchez E, Lailla JM, et al. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. *Endocrinol Nutr* 2012;**59**(9):547-60.
2. Khan I, Okosieme OE, Lazarus JH. Current challenges in the pharmacological management of thyroid dysfunction in pregnancy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;**10**(1):97-109.
3. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012;**379**(9821):1142-54.
4. De Geyter C, Steimann S, Muller B, Kranzlin ME, Meier C. Pattern of thyroid function during early pregnancy in women diagnosed with subclinical hypothyroidism and treated with l-thyroxine is similar to that in euthyroid controls. *Thyroid* 2009;**19**(1):53-9.
5. Min H, Dong J, Wang Y, Teng W, Xi Q, Chen J. Maternal Hypothyroxinemia-Induced Neurodevelopmental Impairments in the Progeny. *Mol Neurobiol* 2016;**53**(3):1613-1624.
6. Kyriazopoulou V, Michalaki M, Georgopoulos N, Vagenakis AG. Recommendations for thyroxine therapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother* 2008;**9**(3):421-7.
7. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. In. *THYROID: Mary Ann Liebert, Inc.; 2017, 75.*
8. Garg A, Vanderpump MP. Subclinical thyroid disease. *Br Med Bull* 2013;**107**:101-16.
9. Vila L, Velasco I, Gonzalez S, Morales F, Sanchez E, Torrejon S, et al. Controversies in endocrinology: On the need for universal thyroid screening in pregnant women. *Eur J Endocrinol* 2014;**170**(1):R17-30.
10. Khandelwal D, Tandon N. Overt and subclinical hypothyroidism: who to treat and how. *Drugs* 2012;**72**(1):17-33.
11. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;**31**(5):702-55.
12. Yoshioka W, Amino N, Ide A, Kang S, Kudo T, Nishihara E, et al. Thyroxine treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility. *Endocr J* 2015;**62**(1):87-92.
13. Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, Yu B, Richter KS, Levy M, et al. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril* 2011;**95**(8):2634-7.
14. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril* 2015;**104**(3):545-53.
15. Shields BM, Knight BA, Hill AV, Hattersley AT, Vaidya B. Five-year follow-up for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;**98**(12):E1941-5.
16. Shan ZY, Chen YY, Teng WP, Yu XH, Li CY, Zhou WW, et al. A study for maternal thyroid hormone deficiency during the first half of pregnancy in China. *Eur J Clin Invest* 2009;**39**(1):37-42.
17. Budenhofer BK, Ditsch N, Jeschke U, Gartner R, Toth B. Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2013;**287**(1):1-7.
18. Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J, Toft Kristensen T, Ellervik C, Kvetny J. Impaired Fertility Associated with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity: The Danish General Suburban Population Study. *J Pregnancy* 2015;**2015**:132718.
19. Milanesi A, Brent GA. Management of hypothyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;**18**(5):304-9.

20. Su PY, Huang K, Hao JH, Xu YQ, Yan SQ, Li T, et al. Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;**96**(10):3234-41.
21. Han C, Li C, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, et al. High Body Mass Index Is an Indicator of Maternal Hypothyroidism, Hypothyroxinemia, and Thyroid-Peroxidase Antibody Positivity during Early Pregnancy. *Biomed Res Int* 2015;**2015**:351831.
22. Rosario PW, Purisch S. Thyroid dysfunction in pregnancy: definition of TSH cut-off should precede the decision of screening in low-risk pregnant women. *Gynecol Endocrinol* 2011;**27**(3):205-8.
23. Dieguez M, Herrero A, Avello N, Suarez P, Delgado E, Menendez E. Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: does it increase with maternal age? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;**84**(1):121-6.
24. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Fan C, Teng X, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;**72**(6):825-9.
25. Murphy NC, Diviney MM, Donnelly JC, Cooley SM, Kirkham CH, Foran AM, et al. The effect of maternal subclinical hypothyroidism on IQ in 7- to 8-year-old children: A case-control review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;**55**(5):459-63.
26. Gyamfi C, Wapner RJ, D'Alton ME. Thyroid dysfunction in pregnancy: the basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management. *Obstet Gynecol* 2009;**113**(3):702-7.
27. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update* 2014;**20**(6):884-904.
28. Pixabay. Kidney, liver, fat cells [pictures on the internet]. Braxmier H, Steinberger AS. [cited 2017 November 16] Available from: <https://pixabay.com/pt/anatomia-rim-%C3%B3rg%C3%A3o-corpo-humano-158998/>, <https://pixabay.com/pt/f%C3%ADgado-medicina-%C3%B3rg%C3%A3o-anatomia-148108/> and <https://pixabay.com/pt/gordura-c%C3%A9lulas-medicina-anatomia-148109/>.
29. Tong Z, Xiaowen Z, Baomin C, Aihua L, Yingying Z, Weiping T, et al. The Effect of Subclinical Maternal Thyroid Dysfunction and Autoimmunity on Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**(19):e3677.
30. Busnelli A, Somigliana E, Benaglia L, Sarais V, Ragni G, Fedele L. Thyroid axis dysregulation during in vitro fertilization in hypothyroid-treated patients. *Thyroid* 2014;**24**(11):1650-5.
31. Sang Z, Wei W, Zhao N, Zhang G, Chen W, Liu H, et al. Thyroid dysfunction during late gestation is associated with excessive iodine intake in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**(8):E1363-9.
32. Chen W, Sang Z, Tan L, Zhang S, Dong F, Chu Z, et al. Neonatal thyroid function born to mothers living with long-term excessive iodine intake from drinking water. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015;**83**(3):399-404.
33. Busnelli A, Somigliana E, Benaglia L, Leonardi M, Ragni G, Fedele L. In vitro fertilization outcomes in treated hypothyroidism. *Thyroid* 2013;**23**(10):1319-25.
34. Mannisto T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;**98**(7):2725-33.