



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

SÓNIA JOÃO TEIXEIRA MARQUES DA COSTA

**Disfunção tiroideia e risco de pré-eclâmpsia:
diagnóstico e tratamento**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ MIGUEL LOURENÇO AVIZ MIRANDA DE MELO

DOUTORA JOANA CARINA DE PINHO MARQUES SARAIVA

DEZEMBRO/2023

Disfunção tiroideia e risco de pré-eclâmpsia: diagnóstico e tratamento

Sónia João Teixeira Marques da Costa¹

Professor Doutor José Miguel Lourenço Aviz Miranda de Melo, MD, PhD^{1,2}

Doutora Joana Carina de Pinho Marques Saraiva, MD^{1,2}

¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

² Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE, Coimbra, Portugal.

E-mail: soniajtmcosta@gmail.com

Índice

Lista de acrónimos e abreviaturas	4
Lista de figuras	5
Lista de tabelas	5
Resumo	6
Palavras-chave	6
<i>Abstract</i>	7
<i>Keywords</i>	7
Introdução	8
Metodologia	9
Resultados	10
I. Alterações da função tiroideia durante a gestação	10
1. Adaptação fisiológica materna	10
2. Avaliação da função tiroideia na gravidez	12
II. Disfunção tiroideia na gravidez	14
1. Hipotireoidismo	14
1.1. Diagnóstico laboratorial	16
1.2. Terapêutica e vigilância	17
2. Hipertireoidismo	19
2.1. Diagnóstico laboratorial	20
2.2. Terapêutica e vigilância	20
III. Doenças hipertensivas na gravidez	23
1. Classificação da hipertensão arterial na gravidez	23
2. Pré-eclâmpsia	23
3. Mecanismos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia	26
3.1. O contributo da disfunção tiroideia materna na fisiopatologia	26
IV. Associação entre disfunção tiroideia materna e risco de pré-eclâmpsia	29
V. Rastreio da função tiroideia	34
Discussão	36
Conclusão	38
Agradecimentos	39
Referências bibliográficas	40

Lista de acrónimos e abreviaturas

ACOG – *American College of Obstetricians and Gynecologists*

Anti-TPO – Anticorpo anti-tiroperoxidase

ATA – *American Thyroid Association*

DGS – Direção-Geral da Saúde

FT4 – tiroxina livre

hCG – *human chorionic gonadotropin*

ISSHP – *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy*

LT4 – Levotiroxina

sFlt-1 – tirosina-quinase *fms-like* solúvel tipo 1

TBG – *Thyroxine-binding globulin*

TRAb – *Thyrotropin Receptor Antibodies*

TSH – *Thyroid-stimulating hormone*

T3 – Triiodotironina

T4 – Tiroxina

Lista de figuras

Figura 1 – Adaptações fisiológicas da função tiroideia na gravidez	11
Figura 2 – Algoritmo de abordagem ao hipotireoidismo na gravidez.....	17
Figura 3 – Fisiopatologia e implicações clínicas da pré-eclâmpsia	28

Lista de tabelas

Tabela 1 – Classificação das doenças hipertensivas na gravidez	25
Tabela 2 – Descrição e principais resultados da associação entre disfunção tiroideia e pré-eclâmpsia	32

Resumo

As hormonas tiroideias são responsáveis pela regulação de vários processos metabólicos durante a gravidez. Após a nidação, a placenta assegura o crescimento e desenvolvimento embrionário, sendo que alterações na sua formação e fisiologia estão associadas a complicações obstétricas como o aborto espontâneo, pré-eclâmpsia e restrição do crescimento intrauterino. A evidência atual reconhece o papel das hormonas tiroideias na regulação placentar, mostrando que a sua disponibilidade, em défice ou excesso, pode afetar a vascularização e condicionar hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia. Mundialmente, a pré-eclâmpsia é uma das principais causas de morbimortalidade materna e neonatal.

Uma apropriada abordagem clínica durante a gravidez ao hipertiroidismo, maioritariamente causado pela doença de Graves, e do hipotiroidismo, causado frequentemente pela tiroidite de Hashimoto, em países com adequado aporte de iodo, é primordial para a saúde materna e do feto. Enquanto o tratamento do hipertiroidismo e hipotiroidismo clínicos apresentam claro benefício, o impacto de outras entidades clínicas permanece controverso. Os estudos reunidos nesta revisão indicaram, na sua maioria, um aumento do risco de pré-eclâmpsia associado ao hipotiroidismo subclínico. Porém, vários estudos não demonstraram o benefício do tratamento com levotiroxina, pelo que a indicação para o seu uso na terapêutica é ainda díspar entre as diferentes sociedades. Similarmente, o tratamento do eutiroidismo associado a autoimunidade e da hipotiroxinémia isolada não apresentou benefício, sendo que os resultados encontrados nos estudos presentes nesta revisão não foram consistentes quanto à sua associação à pré-eclâmpsia.

Esta revisão reúne ainda os valores de referência mais recentemente utilizados, os determinantes na disfunção tiroideia, a sua associação ao risco de pré-eclâmpsia e as opções terapêuticas tendo em conta a sua segurança e eficácia. Integra a adaptação fisiológica da tiróide durante a gravidez, o papel da disfunção na fisiopatologia da pré-eclâmpsia e recomendações quanto à sua avaliação laboratorial e abordagem. Perceber quem beneficia de rastreio da função tiroideia e terapêutica e qual o seu impacto nos resultados obstétricos, é fundamental para uma melhor abordagem ao tratamento da disfunção tiroideia no futuro.

Palavras-chave

Complicações na Gravidez; Doenças da Tiróide; Hipertensão Induzida pela Gravidez; Pré-Eclâmpsia.

Abstract

Thyroid hormones play a crucial role in overseeing several metabolic processes throughout pregnancy. After implantation, the placenta takes charge of ensuring the proper growth and embryonic development. Any changes in its formation and physiology are often associated with obstetric complications, such as spontaneous abortion, pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. Current evidence acknowledges the role of thyroid hormones in placental regulation, indicating that their availability, whether in deficit or excess, can impact vascularization, potentially leading to gestational hypertension or pre-eclampsia. Globally, pre-eclampsia stands as a major contributor to both maternal and neonatal morbidity and mortality.

Ensuring a proper clinical approach to hyperthyroidism, mostly caused by Graves' disease, and hypothyroidism, often caused by Hashimoto's thyroiditis, in regions with sufficient iodine intake, is essential for maternal and fetal health. Although treating clinical hyperthyroidism and hypothyroidism has clear benefits, the impact on other clinical entities remains a subject of controversy. The studies gathered in this review mostly suggested an increased risk of pre-eclampsia linked to subclinical hypothyroidism. However, several studies failed to illustrate the advantages of levothyroxine treatment, leading to divergent recommendations for its therapeutic use across different medical societies. Similarly, managing euthyroidism in the presence of autoimmunity and isolated hypothyroxinemia did not show discernible benefits. The findings in the studies revealed inconsistency regarding their association with pre-eclampsia.

Additionally, this review consolidates the latest reference values, explores the factors that influence thyroid dysfunction, examines its correlation with the pre-eclampsia risk and assesses therapeutic options considering both safety and effectiveness. It incorporates an understanding of the thyroid physiological adjustments during pregnancy, the involvement of thyroid dysfunction in the pathophysiology of pre-eclampsia and provides recommendations regarding its laboratory assessment and management. Identifying who benefits from thyroid function screening and therapy, as well as comprehending its impact on obstetric outcomes, is vital to assess the approach to treatment of thyroid dysfunction in the future.

Keywords

Pregnancy outcomes; Thyroid diseases; Hypertension, Pregnancy-Induced; Pre-Eclampsia.

Introdução

As hormonas tiroideias são essenciais na gestação e desenvolvimento fetal. Na primeira metade da gravidez, o desenvolvimento placentar e fetal dependem, fundamentalmente, das reservas tiroideias maternas, uma vez que a glândula tiróide fetal só se encontra funcional próximo das 18-20 semanas de gestação.⁽¹⁾ Consequentemente, a disfunção tiroideia na grávida não está unicamente associada a complicações obstétricas, mas também fetais e neonatais, podendo comprometer o neurodesenvolvimento da criança.⁽²⁾

As doenças hipertensivas da gravidez são a segunda maior causa de morte materna, fetal e perinatal em todo o mundo.⁽³⁾ O grupo de doenças hipertensivas induzidas pela gravidez inclui a hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia (*de novo* ou sobreposta à hipertensão crónica) e eclâmpsia, sendo caracterizadas por um aumento da pressão arterial com envolvimento multiorgânico.⁽⁴⁾ As doenças hipertensivas gestacionais afetam 10-15% das gestações e destas, cerca de 10-25% progredirem para o diagnóstico de pré-eclâmpsia.^(5, 6) A pré-eclâmpsia é um fator de risco *major* para restrição de crescimento intrauterino, descolamento prematuro da placenta (*abruptio placentae*) e parto pré-termo.^(3, 7) Adicionalmente, é responsável por cerca de 15% das causas de mortalidade materna. No entanto, apesar da sua elevada incidência e associação a complicações severas, a sua fisiopatologia ainda não é completamente compreendida.⁽⁷⁾

Tanto o hipertiroidismo como o hipotiroidismo foram associados a complicações obstétricas importantes como o aborto, restrição do crescimento intrauterino, parto pré-termo e pré-eclâmpsia ^(6, 8, 9). É conhecido o envolvimento das hormonas tiroideias na regulação do desenvolvimento da placenta, da função endotelial e regulação da pressão arterial. De tal forma que, colocou-se a hipótese de que alterações na disponibilidade de hormonas tiroideias pudessem condicionar o desenvolvimento de doenças hipertensivas durante a gravidez.⁽⁶⁾

De facto, a gravidez é um exigente desafio para a tiróide, estimulando-a a adaptar-se às novas necessidades. Devido à elevada complexidade associada à função tiroideia nesta fase, ainda persistem dificuldades, nomeadamente, como e quando avaliar e como tratar a doença tiroideia. Este trabalho pretende reunir o resultado dos estudos disponíveis na área da disfunção tiroideia e gravidez e a sua relação causal com as doenças hipertensivas, discutindo como os resultados podem impactar a decisão clínica.

Metodologia

Foi realizada uma revisão da literatura sobre disfunção tiroideia na gravidez e a sua associação ao risco de pré-eclâmpsia. Para a realização da presente revisão foi feita uma pesquisa a partir de livros sobre medicina materno-fetal e bases de dados de referência – *Pubmed, Web of Science, Cochrane Library* e *Índex Revistas Médicas Portuguesas* – efetuada entre maio e novembro do ano de 2023.

No que concerne à pesquisa eletrónica foram pesquisados artigos publicados nas últimas duas décadas, utilizando as seguintes equações de pesquisa: “*Thyroid diseases AND Hypertension, pregnancy induced*”; “*Thyroid dysfunction AND (pre-eclampsia OR preeclampsia)*”; “*Thyroid dysfunction AND pregnancy outcomes*”. Foram obtidas 277 entradas após pesquisa inicial. Os *abstract* foram selecionados de acordo com a língua de publicação (inglês ou português) e adequação do título para o trabalho em questão. Os artigos excluídos integravam-se nos seguintes critérios de exclusão: artigos sem versão completa disponível, informação irrelevante para o estudo ou informação duplicada e redação em idiomas para além da língua portuguesa e inglesa.

Após revisão de toda a bibliografia, foram adicionados mais 8 artigos que se encontravam referenciados nos artigos previamente selecionados, e ainda um capítulo de um livro, considerando a sua relevância para o trabalho, perfazendo-se um total de 61 publicações que possibilitaram a elaboração deste trabalho.

Resultados

I. Alterações da função tiroideia durante a gestação

1. Adaptação fisiológica materna

O eixo hipotálamo-hipófise-tiroideu fetal inicia o seu desenvolvimento por volta das 5 semanas de gestação. Embora haja produção de hormonas tiroideias fetais por volta das 12 semanas, só a partir das 18-20 semanas é que a sua síntese se torna relevante, aumentando gradualmente até ao termo. Assim, o feto é totalmente dependente das reservas maternas durante a primeira metade da gravidez.⁽¹⁰⁾

Na gravidez, as elevadas concentrações séricas da hormona *human chorionic gonadotropin* (hCG), um fraco agonista do recetor da *thyroid-stimulating hormone* (TSH), levam à estimulação da glândula tiróide materna (Figura 1).⁽¹¹⁾ A produção de hCG atinge o pico de concentração máxima por volta das 9-10 semanas de gestação e diminui posteriormente. Assim, os níveis crescentes de hCG durante o primeiro trimestre condicionam uma estimulação dos recetores de TSH, com aumento da produção de hormonas tiroideias e subsequente supressão dos níveis de TSH através do mecanismo de *feedback* negativo.⁽¹²⁾ Deste modo, verifica-se que quando os valores de hCG atingem concentrações máximas, os níveis de TSH serão mínimos, tendendo a aumentar com o decorrer da gravidez.

De igual forma, os valores de tiroxina livre (FT4) elevam-se inicialmente no primeiro trimestre com diminuição posterior ao declínio da concentração da hCG.^(11, 13) Esta adaptação fisiológica assegura um adequado fornecimento de hormonas tiroideias ao feto durante o primeiro trimestre, período no qual são particularmente essenciais ao desenvolvimento do sistema nervoso central.⁽¹³⁾

Ocorrem ainda outras alterações com papel relevante nesta fase e que merecem descrição. Em primeiro lugar, o aumento dos estrogénios eleva a *thyroxine-binding globulin* (TBG), entre as 6-8 semanas de gestação, com um pico às 16 semanas e que se mantém elevada até ao parto, aumentando o nível total de hormonas tiroideias mas não a sua fração livre (biologicamente ativa).⁽¹⁴⁾ Em segundo lugar, um aumento da *clearance* renal de iodo, em 30-50%, secundário ao aumento da volémia materna com incremento da taxa de filtração glomerular.^(1, 12) Esta situação condiciona uma redução nos níveis circulantes de iodo, contribuindo para um desafio ainda maior no que respeita à produção de hormonas tiroideias.⁽¹²⁾ Por último, está descrito o aumento da atividade da iodotironina deiodinase tipo 3 pela placenta, responsável pela inativação da tiroxina (T4) em triiodotironina (T3) reversa.^{(13,}

15)

Todas estas alterações têm uma repercussão importante sobre a tiróide com um aumento da produção hormonal de forma a manter a disponibilidade em hormonas tiroideias adequada. A tiróide sofre um aumento de tamanho em cerca de 10%, podendo atingir valores entre 20 a 40% nas áreas geográficas deficientes em iodo, com a produção de T3 e T4 a atingir valores até 50% superiores.⁽¹⁴⁾ Por este motivo, perante situações patológicas de deficiência materna em hormonas tiroideias, a placenta não é capaz de otimizar a passagem materno-fetal, sendo que uma inadequada distribuição destas hormonas pode levar a níveis fetais deficitários e contribuir para o atraso do neurodesenvolvimento. Assim, manter os níveis de hormonas tiroideias maternas dentro dos parâmetros da normalidade parece ser o fator primordial para garantir uma adequada disponibilidade e passagem transplacentar de hormonas e iodo para o feto.⁽¹³⁾

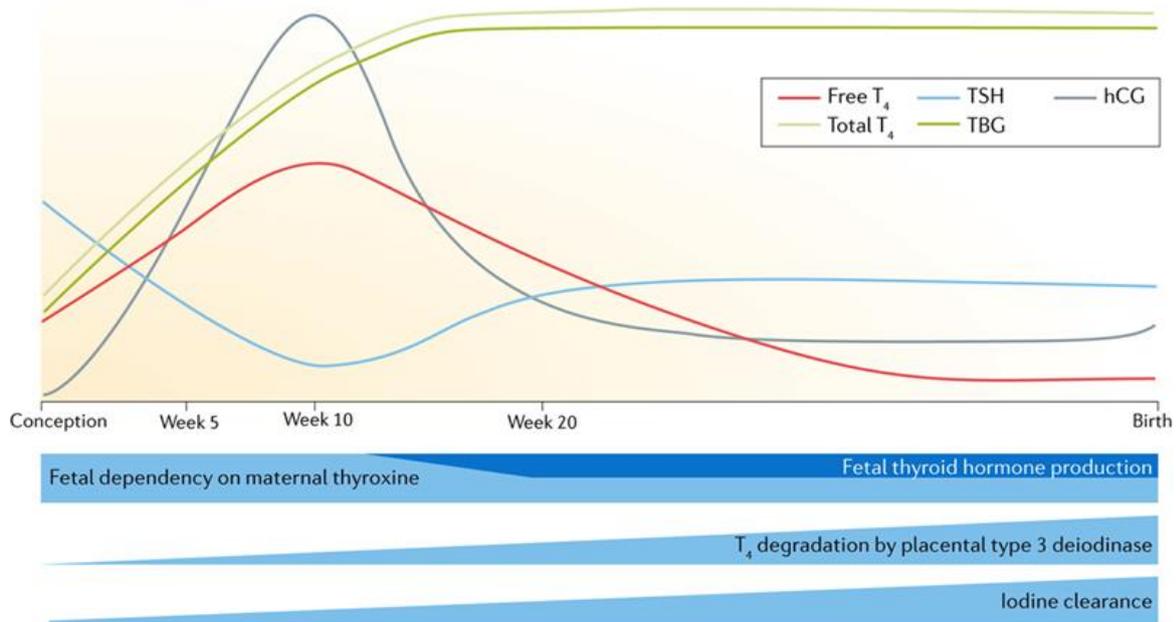


Figura 1 - Adaptações fisiológicas da função tiroideia na gravidez. Adaptado de *Korevaar, T. I. M. et al. (2017) Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management Nat. Rev. Endocrinol. (11)*

2. Avaliação da função tiroideia na gravidez

As adaptações acima descritas influenciam largamente a função tiroideia. Durante o primeiro trimestre são esperados níveis de T4 e T3 totais aumentados, com níveis de T4 e T3 livres dentro dos valores de referência (ou ligeiramente aumentados) e adicionalmente, uma TSH suprimida.⁽¹²⁾ Estes achados são adaptações fisiológicas, devendo por isso, ser ponderados nos testes laboratoriais, justificando uma avaliação e interpretação laboratoriais mais rigorosas em comparação com a população geral, onde os valores limite de referência a considerar são diferentes.

Devido a estas especificidades durante a gravidez, a *American Thyroid Association* (ATA) e a *American College of Obstetricians and Gynecologists* (AGOG) defendem a necessidade de definir curvas com especificidade populacional e trimestral.^(8, 14) Idealmente, de acordo com a ATA, os limites da função tiroideia na gravidez deveriam ser estabelecidos localmente tendo como base a população grávida sem doença tiroideia, com anticorpos anti-tiroperoxidase (anti-TPO) negativos e um adequado consumo de iodo.⁽¹⁴⁾

Na indisponibilidade destas curvas ajustadas, a ATA sugere a utilização dos valores de referência para a população geral (0,5 mU/L – 4,5 mU/L), reduzindo o limite superior do normal em 0,5 mU/L e o limite inferior em 0,4 mU/L. Logo, podemos considerar de forma generalizada valores de TSH entre um limite máximo de 4,0mU/L e inferior de 0,1mU/L,^(14, 16) podendo estes valores variar entre populações de diferentes regiões geográficas. Depois do primeiro trimestre, a TSH tende a normalizar e ir de encontro aos valores de referência para a população geral.⁽¹⁴⁾

Os valores atuais apresentados pelas *guidelines* da ATA vêm substituir os anteriormente divulgados em 2011 pela mesma sociedade. Os *cut-offs* recomendados para os valores de TSH de 2,5 mU/L no primeiro trimestre e 3,0 mU/L no segundo e terceiro trimestres,⁽¹⁷⁾ foram criticados por alguns autores como sendo demasiado restritivos, com consequente sobrediagnóstico e sobretratamento da doença tiroideia.⁽¹¹⁾ Contudo, a norma nº 039/2011 da Direção-Geral da Saúde (DGS), atualizada a 26/12/2012, ainda reconhece os valores definidos pela ATA em 2011 como valores de referência a ter em conta na população grávida em Portugal.⁽¹⁸⁾

Do mesmo modo, o limite superior de T4 e T3 total pode aumentar em aproximadamente 50%, após as 16 semanas de gestação. Este ajuste nos valores de referência é necessário, de forma a ter em consideração o aumento fisiológico da TBG e diminuição da albumina circulante.^(14, 19) Na maioria dos laboratórios, utilizam-se imunoensaios para a determinação indireta dos valores de T4 e T3 livres. Ora, este método é afetado pelos

níveis de TBG aumentados durante a gravidez, não constituindo o método mais fidedigno a recorrer nesta fase.⁽²⁰⁾ A quantificação da FT4 por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa em tandem no ultrafiltrado seria o método de eleição durante a gravidez, no entanto, o seu custo não só é mais elevado como também ainda pouco disponível. De forma a ultrapassar esta questão, o uso de valores de referência de base populacional e trimestre-específica continua a ser o melhor método atualmente.⁽¹⁴⁾

II. Disfunção tiroideia na gravidez

1. Hipotiroidismo

A gravidez é um teste de stress biológico em que a tiróide sem doença tiroideia de base (definida como eutiroidismo e ausência de anticorpos antitiroideus) consegue compensar perfeitamente as necessidades aumentadas. Por oposição, as mulheres que apresentem uma reserva tiroideia diminuída, em particular doença de Hashimoto em eutiroidismo prévia à gravidez (definida pela presença de uma TSH normal e anticorpos antitiroideus positivos), podem ser incapazes de produzir hormonas tiroideias nas quantidades requeridas durante a gravidez, resultando quer em hipotiroidismo subclínico como em hipotiroidismo clínico. De forma similar, mulheres sob terapêutica com levotiroxina (LT4) prévia à gravidez, frequentemente requerem um aumento da dose para manter o estado eutiroides.⁽¹⁶⁾

Como se compreende pela fisiopatologia associada, o hipotiroidismo é a apresentação mais comum da disfunção tiroideia na gravidez. Mundialmente, a deficiência de iodo é a principal causa de hipotiroidismo, em comparação com regiões geográficas onde o aporte de iodo é adequado, sendo a tiroidite crónica auto-imune (Tiroidite de Hashimoto) mais prevalente.⁽²¹⁾ Outras causas de hipotiroidismo na gravidez incluem antecedentes de tireoidectomia subtotal ou total, terapêutica com iodo radioativo, radioterapia da cabeça e pescoço, inadequada reposição no tratamento de hipotiroidismo e disgenesia tiroideia.⁽²²⁾ As manifestações clínicas do hipotiroidismo podem apresentar-se como inespecíficas, sendo facilmente confundidas com sinais e sintomas comuns da gravidez, entre os quais, fadiga, obstipação, intolerância ao frio e ganho de peso.⁽⁸⁾

Na gravidez, o hipotiroidismo primário define-se pela elevação dos níveis de TSH acima dos valores de referência específicos para a população e trimestre.⁽¹²⁾ O hipotiroidismo pode ainda classificar-se como clínico (presença de um doseamento sérico de TSH acima do limite de referência, acompanhado de um valor de FT4 abaixo do normal) ou subclínico (valor de TSH acima do normal, não associado à diminuição de FT4). A prevalência do hipotiroidismo gestacional ronda os 2-5%, sendo o hipotiroidismo subclínico (3-5%) superior quando comparado com o hipotiroidismo clínico (inferior a 1%).⁽²¹⁻²³⁾ Para além destas apresentações, uma outra condição tem vindo a ser reportada no contexto da gravidez, a hipotiroxinémia isolada, definida pela diminuição dos valores de FT4, abaixo dos limites de referência, não associada ao aumento da TSH sérica.⁽²⁾

Uma vez que, o limite superior de referência da TSH sérica é desviado inferiormente pelos efeitos indiretos da hCG sobre a tiróide, um número significativo de grávidas que apresentassem apenas um ligeiro aumento de TSH sérica poderiam não ser diagnosticadas

caso fossem utilizados os valores de referência para a população geral.⁽²⁾ Assim, a interpretação dos testes de função tiroideia e o diagnóstico de hipotireoidismo devem ter em conta as curvas de referência da população grávida e específica por trimestre. Na ausência destes intervalos, podem ser utilizados os limites considerados pela ATA.

Embora em eutireoidismo, 5-10% das mulheres apresentam anticorpos anti-TPO positivos.⁽²³⁾ Este conhecimento é importante, uma vez que a autoimunidade tiroideia materna parece ter um efeito sinérgico ao aumentar o risco de aborto e prematuridade quando em combinação com o hipotireoidismo subclínico. Inclusive, a autoimunidade por si só apresenta também efeitos obstétricos adversos, mesmo na ausência de disfunção tiroideia, em parte explicados pelo risco de hipotireoidismo à medida que a gestação avança.⁽¹⁾

Existem várias hipóteses que tentam explicar a causalidade entre autoimunidade tiroideia e complicações obstétricas. A primeira hipótese colocada refere-se exatamente ao risco aumentado de hipotireoidismo, devido à tireoidite linfocítica crónica se relacionar com a presença de anticorpos antitiroideus. Nestas situações a tireóide pode falhar na resposta à demanda mais exigente durante a gravidez para a produção hormonal. A segunda hipótese relaciona a presença de anticorpos antitiroideus como uma expressão da autoimunidade em geral no organismo, sendo as complicações obstétricas possivelmente causadas por outras doenças autoimunes subjacentes (por exemplo, anticorpos anticardiolipina). A terceira hipótese está relacionada com a idade materna, já que, a presença de anticorpos aumenta com a idade, sendo a idade por si só um fator de risco para complicações obstétricas.⁽²⁴⁾

Contudo, a escassez de estudos que comprovem a eficácia e benefício da terapêutica com LT4 no hipotireoidismo subclínico, eutireoidismo com anticorpos antitiroideus positivos e na hipotiroxinémia isolada, em várias complicações obstétricas para além das doenças hipertensivas, faz com que ainda persista discordância sobre o tratamento nestes casos.⁽²⁵⁻²⁸⁾

1.1 Diagnóstico laboratorial

Devido às alterações fisiológicas decorrentes da gravidez, o doseamento de TSH sérica corresponde ao teste mais sensível para o diagnóstico de hipotireoidismo na grávida, devendo ser o primeiro teste a realizar.^(1, 29) A ATA recomenda o doseamento da TSH sérica, assim que se confirme a gravidez, nas mulheres com elevado risco de doença tiroideia e desenvolvimento de hipotireoidismo:⁽¹⁴⁾

1. Idade materna > 30 anos;
2. História pessoal ou familiar de doença da tiróide;
3. Clínica sugestiva de disfunção tiroideia;
4. Presença de anticorpos antitiroideus ou presença de bócio;
5. Diabetes tipo 1 ou outra doença autoimune;
6. Obesidade mórbida (definida por um IMC ≥ 40 kg/m²);
7. História de aborto, parto pré-termo ou infertilidade;
8. Multíparas (≥ 2 gestações);
9. História de irradiação cabeça/pescoço ou cirurgia à tiróide;
10. Sob medicação suscetível de alterar a função tiroideia: amiodarona, lítio ou administração de contraste iodado nos últimos 6 meses;
11. Residentes em áreas geográficas com insuficiência moderada a severa em iodo.

Se após a realização de testes da função tiroideia o valor de TSH sérica for superior a 2,5 mU/L, deve associar-se o doseamento de anti-TPO. A Figura 2 representa o algoritmo de intervenção clínica sugerido pela ATA divulgado nas *guidelines* de 2017 e resume a quem está indicada a terapêutica com LT4.⁽¹⁴⁾

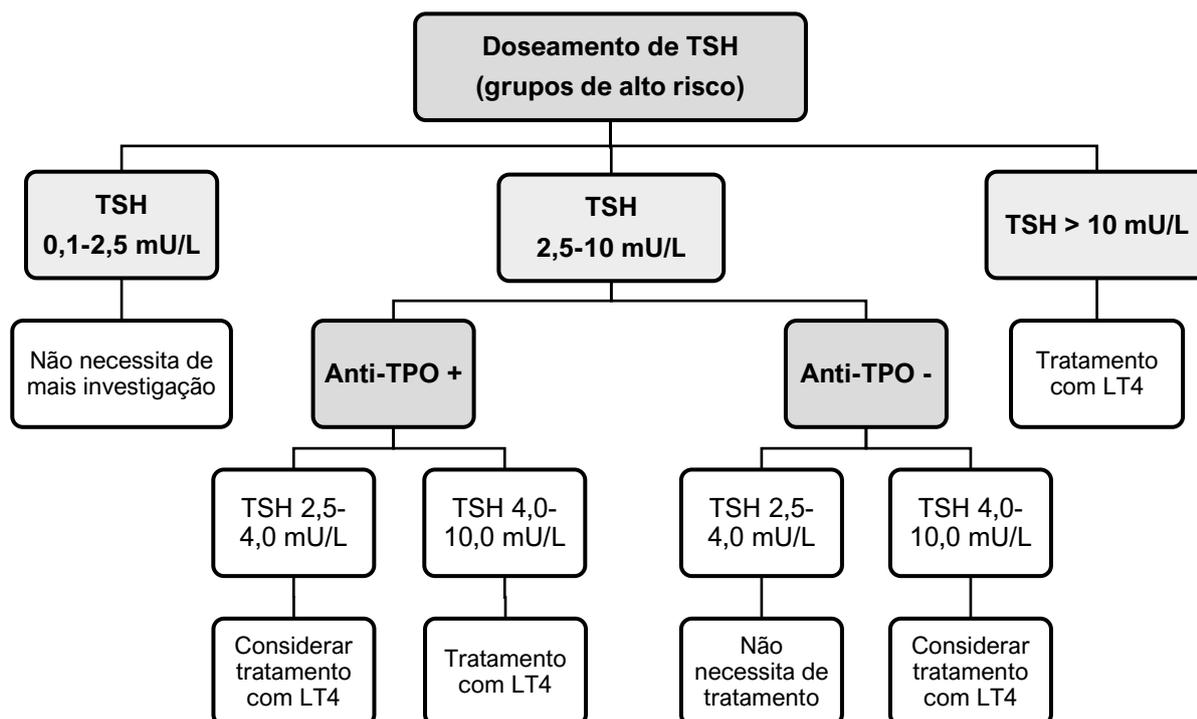


Figura 2 - Algoritmo de abordagem ao hipotiroidismo na gravidez. Adaptado *American Thyroid Association*, 2017. (14) e Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal. Norma Clínica: Doença tiroideia na gravidez, 2022. (12)

1.2 Terapêutica e Vigilância

A maior dúvida sobre o tratamento do hipotiroidismo prende-se quanto à terapêutica do hipotiroidismo subclínico, em que as recomendações diferem entre sociedades. De facto, as *guidelines* lançadas em 2020 pela ACOG não recomendam o tratamento do hipotiroidismo subclínico na gravidez, apoiando a sua decisão em dois estudos randomizados e controlados. O primeiro publicado em 2012, o *Controlled Antenatal Thyroid Screening* (conhecido como *CATS trial*)⁽³⁰⁾ e o segundo, publicado pelo *Institute of Child Health and Human Development Maternal–Fetal Medicine Units Network* em 2017.⁽²⁵⁾ Ambos não demonstraram diferenças significativas no neurodesenvolvimento (*follow-up* de 5 anos) das crianças nascidas após tratamento da grávida com hipotiroidismo subclínico ou hipotiroxinémia isolada.

Por contraste, a ATA recomenda o tratamento do hipotiroidismo subclínico com LT4, especialmente na presença de anticorpos antitiroideos.⁽¹⁴⁾ Baseia esta recomendação nos estudos observacionais que evidenciam o aumento do risco de complicações obstétricas em

mulheres com hipotireoidismo subclínico e, ainda, em ensaios clínicos com amostras mais reduzidas, afirmando que em conjunto os seus dados parecem sugerir um benefício quanto ao tratamento, principalmente no que diz respeito à diminuição do risco de aborto espontâneo em mulheres anti-TPO positivas. Os autores concordam com o tratamento das mulheres que apresentem um doseamento de TSH sérica superior ao limite superior de referência específica para a gravidez (ou quando não disponível, superior a 4 mU/L), independentemente do estado anti-TPO.⁽¹⁴⁾

Nos casos de hipotireoidismo subclínico uma dose inicial de 50 µg/dia é geralmente suficiente. Na grávida com o diagnóstico de hipotireoidismo e/ou sob terapêutica com LT4, a avaliação da TSH deverá ser repetida a cada 4 semanas até às 20 semanas, e pelo menos uma vez próximo das 30 semanas de gestação.⁽¹⁴⁾ A ATA não recomenda o tratamento da hipotireoxinemia isolada na gravidez, uma vez que não há evidência científica sobre o benefício do tratamento com LT4 nos efeitos obstétricos e neonatais.

Devido ao risco acrescido de hipotireoidismo durante a gravidez em mulheres com autoimunidade tiroideia positiva, as *guidelines* da ATA recomendam o seu acompanhamento com doseamentos seriados de TSH no momento da confirmação da gravidez e a cada 4 semanas até meio da gestação. Por contrário, a ACOG recomenda contra o rastreio de anti-TPO de forma rotineira, assim como, o tratamento de mulheres anti-TPO positivas e eutiroideias (sem história prévia de doença tiroideia e teste de função tiroideia normal).⁽⁸⁾ Porém, alguns estudos parecem associar a positividade a anti-TPO ao risco de perda fetal,⁽⁹⁾ embora exista pouca evidência para concluir o efeito benéfico da terapêutica com LT4 nestas mulheres.^(27, 31) Assim, a ATA recomenda, embora com baixa evidência, a administração de LT4 a mulheres eutiroideias anti-TPO positivas e história prévia de aborto, devido aos seus potenciais benefícios^(9, 28) em comparação com o risco mínimo associado à terapêutica. Nestes casos, a prescrição de uma dose inicial de 25-50 µg de LT4 deve ser considerada.⁽¹⁴⁾

Na mulher com hipotireoidismo diagnosticado previamente à gravidez e sob terapêutica de substituição com LT4, recomenda-se aumentar a dose de LT4 assim que seja confirmada a gravidez. A maioria das mulheres irá requerer um aumento de 25-30% da sua dose habitual prévia.⁽¹⁴⁾ Uma alternativa útil, será passar de 7 tomas semanais a um total de 9 tomas, mantendo a dose diária habitual, até à primeira consulta e avaliação laboratorial.⁽³²⁾ No caso de mulheres com diagnóstico de hipotireoidismo durante a gravidez, a dose inicial deve ser superior à dose inicial recomendada a mulheres não grávidas, de forma a que haja uma normalização mais rápida dos níveis de hormonas tiroideias.⁽²⁹⁾

A dose de LT4 deve ser ajustada de acordo com um alvo de TSH entre o limite inferior do intervalo de referência e 2,5 mU/L. A monitorização do valor de TSH deve ser realizada a

cada 4-6 semanas, enquanto se procede ao ajuste da terapêutica até meio da gestação.⁽⁸⁾ A dose de LT4 deve ser incrementada sempre que o valor de TSH esteja acima do objetivo e confirmada a aderência à terapêutica.

Após o parto, as necessidades de LT4 voltam a diminuir já que os efeitos da gravidez deixam de estar presentes. Assim, a dose de LT4 deve ser reduzida para a dose pré-concepcional nas mulheres com hipotireoidismo diagnosticado antes da gravidez e controlado. Quando o diagnóstico foi realizado na gravidez, a terapêutica com LT4 pode ser descontinuada na maioria dos casos, especialmente nas mulheres que realizavam uma dose inferior a 50 µg/d. Em ambas as situações, a função tiroideia deve ser avaliada, aproximadamente, 6 semanas pós-parto.

2. Hipertireoidismo

O hipertireoidismo na gravidez é raro quando comparado com o hipotireoidismo, com uma prevalência estimada de 0,1 a 1%, entre os quais, 0,4% hipertireoidismo clínico e 0,6% subclínico. A causa mais comum é a doença de Graves, justificando 85% das causas na mulher grávida. A segunda etiologia mais comum é a tireotoxicose transitória gestacional, mais comum na primeira metade da gravidez e tipicamente associada à *hyperemesis gravidarum*.⁽²⁾ O diagnóstico diferencial entre estas duas entidades é muitas vezes necessário, uma vez que delas advêm um prognóstico e abordagens terapêuticas diferentes. Enquanto na doença de Graves, o elemento central da sua fisiopatologia é auto-imune, com presença de *thyrotropin receptor antibodies* (TRAb),⁽³³⁾ a tireotoxicose transitória gestacional é mediada pelas elevadas concentrações de hCG, encontrando-se presentes valores de FT4 aumentados, mas com valores de T3 livre normais ou ligeiramente aumentados e com TSH suprimida, na ausência de auto-imunidade.⁽²³⁾ Esta última entidade, resolve espontaneamente com a descida dos valores de hCG circulantes e não está associada a complicações obstétricas.⁽¹⁾

A *hyperemesis gravidarum* é caracterizada pelas náuseas e vômitos severos (com início às 4-6 semanas de gestação), desidratação e cetonúria, podendo em algumas situações requerer hospitalização. Os testes de função tiroideia mostram uma normalização espontânea de FT4 perto das 15 semanas com a resolução dos vômitos, embora os níveis de TSH possam manter-se suprimidos durante várias semanas, não necessitando de terapêutica com antitiroideos.^(21, 23) O tratamento baseia-se na correção dos vômitos, desidratação e desequilíbrios hidro-eletrolíticos.⁽³²⁾

Outras etiologias, mais raras, compreendem entidades como o adenoma tóxico e o bócio multinodular tóxico, representando menos de 5% de todas as causas de hipertireoidismo na gravidez.⁽²⁾

As manifestações clínicas do hipertireoidismo são, em parte, sobreponíveis à gravidez. A presença de bócio, sinais de orbitopatia de Graves, taquicardia, sudorese, intolerância ao calor, perda inapropriada de peso ou ansiedade devem levar à avaliação da função tireoideia.⁽³³⁾

O hipertireoidismo clínico não tratado na gravidez está associado a complicações maternas e fetais, incluindo pré-eclâmpsia, aborto espontâneo, insuficiência cardíaca congestiva materna e fetal, tempestade tireoideia materna, parto pré-termo, restrição de crescimento intrauterino, baixo peso ao nascimento e hipertireoidismo fetal/neonatal. Por oposição, o hipertireoidismo subclínico, não está associado a complicações obstétricas.^(1, 33, 34)

2.1. Diagnóstico laboratorial

Como descrito anteriormente, a TSH responde fisiologicamente à hCG, decrescendo no primeiro trimestre. Em particular, um valor sérico de TSH inferior a 0,1mU/L (em alguns casos podendo mesmo ser indetectável), pode estar presente em aproximadamente 5% das grávidas perto das 10 semanas de gestação. Assim, um valor abaixo do normal de TSH deve ser avaliado em conjunto com os valores de T4 (FT4) e T3, sendo um diagnóstico de hipertireoidismo confirmado laboratorialmente pela presença de TSH suprimida ou indetectável e T3 e T4 total (FT4) inapropriadamente aumentadas.⁽¹⁴⁾

No diagnóstico diferencial entre doença de Graves e tireotoxicose gestacional, caso persistam dúvidas após uma cuidada história clínica e exame físico, pode ser necessário proceder-se à determinação dos TRAbs, T3 livre e T3 total de forma a esclarecer a etiologia da tireotoxicose.⁽¹⁴⁾

2.2. Terapêutica e Vigilância

A abordagem clínica à doença de Graves é desafiante, não só pela presença de anticorpos maternos, mas também pela medicação frequentemente utilizada, com diferente impacto sob a função tireoideia materna e fetal. As mulheres com hipertireoidismo devem ser instruídas a adiar a concepção até que o eutireoidismo seja atingido.⁽³²⁾

Por outro lado, a tolerância imunológica associada à gravidez modifica o curso natural da doença de Graves, que tem tendência a melhorar progressivamente ao longo da gestação, após um ligeiro aumento no primeiro trimestre.^(1, 35) No entanto, pode haver uma exacerbação da doença pós-parto ou o desenvolvimento de tiroidite.⁽²³⁾

Devido à capacidade dos TRAbs atravessarem a barreira hemato-placentar, podem induzir hipertiroidismo fetal. Apesar dos seus níveis tendencialmente diminuírem durante a gravidez, valores 3 vezes superiores ao normal no final do 2º trimestre são um fator de risco importante para hipertiroidismo neonatal. Assim, deve ser realizado o doseamento de TRAbs em todas as mulheres com doença de Graves, atual ou prévia sujeita a tiroidectomia ou ablação com iodo, no 1º trimestre. Caso os TRAbs se encontrem elevados, com valores três vezes superiores ao limite superior do valor de referência, deve ser repetida a análise entre as 18-22 semanas de gestação, quando a glândula tiroideia fetal atinge capacidade funcional. Se permanecerem elevados ou caso a grávida se encontre a realizar terapêutica médica com antitiroideos no 3º trimestre, deve repetir-se novamente o doseamento entre as 30-34 semanas, de forma a avaliar a necessidade de vigilância neonatal.^(14, 32)

Os dois antitiroideos de síntese comumente utilizados têm um potencial efeito teratogénico que deve ser considerado na escolha terapêutica logo em período pré-concepcional. Foram reportadas malformações congénitas com o uso de metimazol (3-4%) e com o propiltiouracilo (2-3%, embora menos severas).⁽¹⁴⁾ Os defeitos associados ao metimazol incluem *aplasia cutis*, atresia esofágica e das coanas, defeitos do septo ventricular e fâcies dismórfico.⁽³³⁾ Já a exposição ao propiltiouracilo está associada a malformações císticas na face e pescoço, hidronefrose e lesões quísticas do sistema urinário.⁽¹⁾ Assim, deve ser discutido os riscos e benefícios de cada opção terapêutica, ponderando o eventual tratamento definitivo (cirurgia ou ¹³¹Iodo), principalmente nas mulheres que apresentem doença de difícil controlo.^(14, 32) Caso a doente opte pela terapêutica com antitiroideos e devido aos efeitos teratogénicos associados, a função tiroideia deve ser imediatamente avaliada assim que se confirme a gravidez e a terapêutica revista.

Embora ocorra uma evolução positiva da doença de Graves na maioria das mulheres durante a gestação, outras serão consideradas de alto risco, nomeadamente as que se apresentem em hipertiroidismo e aquelas que requerem terapêutica para atingir o eutiroidismo com doses superiores a 5-10 mg/d de metimazol e 100-200 mg/d de propiltiouracilo, tratamento há menos de 6 meses, presença de oftalmopatia de Graves e doseamentos elevados de TRAbs. Nestes casos, a manutenção e ajuste da terapêutica antitiroideia será necessária.⁽¹⁴⁾

A ATA e a *Endocrine Society* recomendam que seja utilizada a menor dose possível, sendo o propiltiouracilo o fármaco de eleição durante o primeiro trimestre, evitando o uso de metimazol durante a fase crítica de organogénese que ocorre neste período.^(14, 21) A dose a administrar deve ter como alvo terapêutico um valor sérico materno de FT4 ou T4 total no limite superior do normal ou ligeiramente acima.⁽¹⁴⁾

Por último, deve considerar-se a troca para o metimazol após as primeiras 16 semanas de gestação, devido ao risco de falência hepática materna associada à terapêutica com propiltiouracilo.⁽¹⁴⁾

Tal como ocorre com os TRAbs, os antiroideus são também capazes de atravessar a placenta e afetar a produção de hormonas tiroideias fetais, assim que a tiróide se encontra funcional a meio da gestação. Consequentemente, o sobretratamento deve ser evitado, uma vez que pode induzir bócio e hipotiroidismo fetal.⁽¹⁴⁾

No contexto de hipertiroidismo durante a gravidez, a determinação sérica de TSH e FT4 ou T4 total (e T3 em casos de hipertiroidismo severo) deve ser realizada, aproximadamente, a cada 2-4 semanas após o início da terapêutica e a cada 4-6 semanas após atingir os valores de referência recomendados. Quando os valores de FT4 não estiverem disponíveis é recomendado o uso de valores de referência da população geral. No caso de T4 total, pode considerar-se um valor de 1,5 vezes superior ao da população geral no segundo e terceiro trimestre.⁽¹⁴⁾

Nas gestantes com hipertiroidismo severo que não conseguem tolerar a medicação com antitiroideus ou quando inadequadamente controladas mesmo sob terapêutica otimizada, a tiroidectomia deve ser ponderada. O segundo trimestre é o mais seguro, devido ao risco teratogénico da anestesia durante o primeiro trimestre e o risco aumentado de parto pré-termo no terceiro trimestre.⁽¹⁴⁾

III. Doenças hipertensivas na gravidez

1. Classificação da hipertensão arterial na gravidez

A gravidez pode induzir hipertensão arterial em mulheres anteriormente normotensas ou agravá-la em grávidas com hipertensão preexistente à gestação. A hipertensão é a complicação médica da gravidez mais comum, afetando aproximadamente 10-15% das gestações.⁽⁵⁾ A sua classificação e diferentes formas de apresentação estão representadas na tabela 1, tendo em conta a classificação da *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP).⁽⁴⁾

A hipertensão associada à gravidez, juntamente com as causas hemorrágicas e infecciosas, é um dos três principais fatores causais de morbidade e mortalidade maternas e perinatais.⁽³⁶⁾ O grupo de doenças hipertensivas induzidas pela gravidez inclui a hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia (*de novo* ou sobreposta à hipertensão crónica) e eclâmpsia, sendo todas caracterizadas por um aumento da pressão arterial levando a diferentes graus de compromisso multiorgânico. Considera-se hipertensão na gravidez a presença de uma pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 90 mmHg, sendo uma pressão arterial sistólica ≥ 160 mmHg e/ou pressão arterial diastólica ≥ 110 mmHg definida como hipertensão severa.⁽⁴⁾

2. Pré-eclâmpsia

A pré-eclâmpsia traduz uma hipertensão induzida pela gravidez, pelo que a sua manifestação implica a presença, atual ou recente, da placenta no organismo materno. Uma adequada função placentar é essencial na gravidez para o desenvolvimento fetal, com implicações na saúde materna e do feto. Além disso, a placenta é produtora de hormonas fundamentais à gravidez, como a hCG, progesterona, estrogénios e prostaglandinas. Assim, uma função inadequada da placenta está associada a complicações obstétricas, nas quais se inclui a pré-eclâmpsia, restrição do crescimento fetal e parto pré-termo, que correspondem a causas *major* de morbidade e mortalidade maternas e perinatais.

Particularmente, a pré-eclâmpsia, é a mais perigosa das doenças hipertensivas na gravidez e contribui com 14% das causas de mortalidade materna e em 10-25% de mortalidade perinatal.⁽³⁷⁾ Globalmente, é responsável por mais de 500 000 mortes fetais e neonatais e mais de 70 000 mortes maternas.⁽⁴⁾ A pré-eclâmpsia sobreposta pode desenvolver-se em, aproximadamente, 25% das mulheres com hipertensão crónica,

agravando esta percentagem quando associada a doença renal subjacente,⁽⁴⁾ o que tendo em conta o aumento da prevalência da hipertensão em faixas etárias mais jovens torna esta entidade cada vez mais comum.

Vários fatores de risco estão associados a esta entidade clínica, sendo que as *guidelines* da ISSHP, ACOG e *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), incluem antecedentes obstétricos e maternos como fatores de alto risco. Uma pré-eclâmpsia prévia numa gravidez anterior é, sem dúvida, o maior fator de risco preditor de uma nova pré-eclâmpsia, aumentando o risco de recorrência em sete a dez vezes numa gravidez subsequente.⁽³⁾

Relativamente ao diagnóstico e contrariamente, ao que era anteriormente pensado, a presença de proteinúria não é mandatória, embora esteja comumente presente, em cerca de 75% dos casos.⁽⁴⁾ Outras manifestações comuns incluem as cefaleias severas, que no contexto de hipertensão *de novo* deve considerar-se como pré-eclâmpsia e proceder-se de acordo. A pré-eclâmpsia está também associada a outras complicações como as complicações neurológicas (eclâmpsia), AVC hemorrágico, síndrome HELLP (caracterizado por hemólise, enzimas hepáticas elevadas e trombocitopenia), insuficiência renal aguda e edema pulmonar. Todas as mulheres com pré-eclâmpsia estão em risco de uma rápida deterioração e de doença severa, independentemente do tempo de início, pelo que a ISSHP não recomenda a classificação de pré-eclâmpsia não severa ou severa,^(3, 4) embora alguns estudos ainda utilizem esta nomenclatura para definir uma pré-eclâmpsia complicada a presença de uma pressão arterial acima de 160/110 mmHg associada a pelo menos mais uma condição acima descrita.⁽³⁾

A longo prazo a pré-eclâmpsia está também associada à redução da esperança média de vida materna, com risco aumentado de doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e doenças metabólicas como a diabetes mellitus. Do mesmo modo, as crianças cujas mães desenvolveram esta situação clínica, apresentam um risco aumentado de parto pré-termo, morte perinatal, atraso no neurodesenvolvimento e uma maior predisposição para doenças cardiovasculares e metabólicas na idade adulta.⁽³⁾

Tabela 1 - Classificação das doenças hipertensivas na gravidez

Classificação	Definição
Prévia à gravidez ou < 20 semanas de gestação	
Hipertensão Crónica	Hipertensão com diagnóstico prévio à gravidez ou antes das 20 semanas de gestação.
Hipertensão da bata branca	PA sistólica ≥ 140 e/ou PA diastólica ≥ 90 mmHg com medição realizada em consultório médico, e PA < 140/90 mmHg com MAPA ou AMPA.
Hipertensão mascarada	PA < 135/85 mmHg em visita médica mas $\geq 135/85$ mmHg em ocasiões externas ao consultório médico.
≥ 20 semanas de gestação	
Hipertensão gestacional	Hipertensão <i>de novo</i> às ≥ 20 semanas de gestação na ausência de proteinúria ou outros critérios sugestivos de pré-eclâmpsia.
Hipertensão gestacional transitória	Hipertensão que resolve após várias medições da PA.
Pré-eclâmpsia	
1. De novo	Hipertensão induzida pela gravidez acompanhada do aparecimento súbito de um ou mais dos seguintes: <ol style="list-style-type: none">1. Proteinúria;2. Outra disfunção orgânica materna, incluindo:<ul style="list-style-type: none">• Complicações neurológicas (eclâmpsia, alteração do estado de consciência, perda de visão, AVC, clónus, cefaleias severas ou escotoma visual persistente);• Edema pulmonar;• Complicações hematológicas (contagem plaquetas < 150,000/μL, CID, hemólise);• Lesão renal aguda (creatinina > 1 mg/dL);• Lesão hepática (elevação das transaminases ALT ou AST > 40 IU/L), podendo associar-se a dor no quadrante superior direito ou região epigástrica;3. Disfunção uteroplacentar (descolamento da placenta, desequilíbrio angiogénico, RCF, pulsatibilidade anormal da AU ou morte fetal <i>in útero</i>).
2. Sobreposta à hipertensão crónica	Na grávida com hipertensão crónica em que ocorre o desenvolvimento de proteinúria <i>de novo</i> , ou outra disfunção orgânica materna, ou evidência de disfunção uteroplacentar (como descrito acima).

Adaptado de ISSHP (4). Abreviaturas: PA (pressão arterial), MAPA (medição ambulatória da pressão arterial), AMPA (auto-medição da pressão arterial), AVC (acidente vascular cerebral), CID (coagulação intravascular disseminada), RCF (restrição do crescimento fetal), AU (artéria umbilical).

3. Mecanismos fisiopatológicos da pré-eclâmpsia

A ISSHP classifica a pré-eclâmpsia como pré-termo (parto < 37 semanas de gestação), termo (parto ≥ 37 semanas) e pós-parto.⁽⁴⁾ Classificações como pré-eclâmpsia precoce (< 34 semanas) e tardia (≥ 34 semanas) também podem ser utilizadas. Assim, o tempo em que se estabelece o início da pré-eclâmpsia parece refletir uma etiologia subjacente diferente. Esta teoria é suportada pelas diferenças encontradas na eficácia dos testes de prognóstico de pré-eclâmpsia precoce, assim como, na eficácia da prevenção com aspirina profilática diária em baixa dose, cujos resultados demonstraram utilidade na pré-eclâmpsia pré-termo, porém não acontecendo o mesmo quando aplicados à pré-eclâmpsia de termo.⁽³⁾

Apesar da etiologia da pré-eclâmpsia ainda não ser completamente compreendida, sabe-se que existe uma imperfeita e incompleta invasão das artérias espiraladas pelo trofoblasto durante o processo de placentação – em vez do trofoblasto invadir a porção miometrial das artérias, a invasão não se estende para além da porção decidual, o que, ao contrário do que sucede numa gestação normal, mantém o segmento terminal das artérias espiraladas muito estreito, com grande resistência ao fluxo sanguíneo e grande sensibilidade aos estímulos constritores. Esta inadequada adaptação vascular irá refletir-se numa perfusão uteroplacentária diminuída com hipóxia relativa do trofoblasto e do feto e compromisso funcional das células endoteliais.⁽³⁶⁾

O endotélio materno é um alvo importante para os fatores libertados pela placenta que se encontram alterados na pré-eclâmpsia – há aumento da produção de fatores anti-angiogénicos, como a forma solúvel da tirosina-quinase *fms-like* tipo 1 (sFlt-1), e de citocinas pro-inflamatórias, em contraste com o compromisso na produção de prostaglandinas com atividade vasodilatadora, como as prostaciclina. A disfunção endotelial generalizada pode também explicar a lesão orgânica sistémica, uma vez que leva à redução do débito cardíaco que chega aos órgãos como o fígado e rim e à diminuição do retorno venoso, com consequente congestão venosa. Tudo isto contribui para a disfunção orgânica e induz uma resposta compensatória de vasoconstrição arterial. No seu conjunto, a disfunção endotelial causada pelos fatores libertados pela placenta parece iniciar e impulsionar o fenómeno hipertensivo na pré-eclâmpsia.⁽³⁶⁾

3.1. O contributo da disfunção tiroideia materna na fisiopatologia

Alterações na função metabólica materna parecem estar também associadas à pré-eclâmpsia, levando a adaptações inadequadas às necessidades da gravidez. Contribuem para esta entidade clínica ao causar redução da remodelação das artérias espiraladas na pré-

eclâmpsia pré-termo e por alterações da função metabólica placentar na pré-eclâmpsia pré-termo e termo.⁽³⁾

De facto, os transportadores e recetores de hormonas tiroideias são expressos nas células do trofoblasto e uma concentração adequada de hormonas tiroideias é necessária para assegurar uma apropriada morfofisiologia placentar. A desregulação destes recetores e transportadores foi observada em complicações obstétricas, sugerindo o seu envolvimento na sua patogenicidade. Uma sinalização normal pelas hormonas tiroideias aumenta a expressão de fatores envolvidos na invasão trofoblástica e na angiogénese decidual materna, enquanto que, uma sinalização anormal tem sido observada na perturbação da expressão desses fatores.⁽³⁸⁾ Esta associação coloca a hipótese do envolvimento das hormonas tiroideias no processo de invasão pelo trofoblasto e que a disfunção tiroideia interfira com o processo de placentação, originando distúrbios da vascularização da placenta e daí resulte, consequentemente, as suas potenciais complicações obstétricas (Figura 3).^(38, 39) Adicionalmente, a TSH opera também sobre recetores endoteliais, com diminuição do óxido nítrico e oposto efeito sobre a produção de endotelina, o que poderá potenciar a disfunção endotelial e vasoconstrição sistémica.

Em condições de hipotiroidismo, parece existir um compromisso no ambiente anti-inflamatório da placenta, evidenciado pela diminuição das interleucinas 4 e 10, leptina e óxido nítrico sintase 2, mas também da diminuição do fator angiogénico - *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Pressupõe-se que o facto de o hipertiroidismo estar também associado à pré-eclâmpsia pode estar, em parte, relacionado com a desregulação das deiodinases placentares, mais especificamente da deiodinase tipo 3, que quando ativada é responsável por regular a concentração de hormonas tiroideias no interior da placenta. Ainda, o hipertiroidismo parece contribuir para a disfunção endotelial por comprometimento da produção de fatores protetores enquanto que as elevadas concentrações de FT4 no início da gravidez foram também associadas a altas resistências vasculares da placenta.⁽³⁹⁾ Independentemente das hipóteses colocadas, se tanto o hipotiroidismo como o hipertiroidismo podem levar à pré-eclâmpsia, isto implica apenas a possível existência de mecanismos moleculares divergentes na pré-eclâmpsia, pelo menos no que diz respeito à concentração em hormonas tiroideias.⁽³⁸⁾

A compreensão da fisiopatologia é complexa. É possível que a associação entre hipotiroidismo subclínico e pré-eclâmpsia possa igualmente dever-se a causalidade reversa. Um dos principais mecanismos fisiopatológicos descritos na pré-eclâmpsia é a libertação de proteínas antiangiogénicas como o sFlt-1, como descrito anteriormente, por parte da placenta para a circulação materna. Um estudo caso-controlo mostrou que o aumento da concentração

sérica de sFlt-1 pré-parto estava associado ao aumento sérico de TSH e ao risco de hipotireoidismo subclínico durante a gravidez.⁽⁴⁰⁾ Estes resultados colocam a hipótese de que no lugar de o hipotireoidismo subclínico aumentar o risco de pré-eclâmpsia, é possível que seja antes o perfil angiogénico que se origina nas fases iniciais da gravidez a afetar a glândula tireóide. Ainda neste estudo, concentrações mais elevadas de TSH sérica não estavam associadas a positividade anti-TPO, sugerindo uma hipofunção tireoideia na ausência de um processo autoimune.

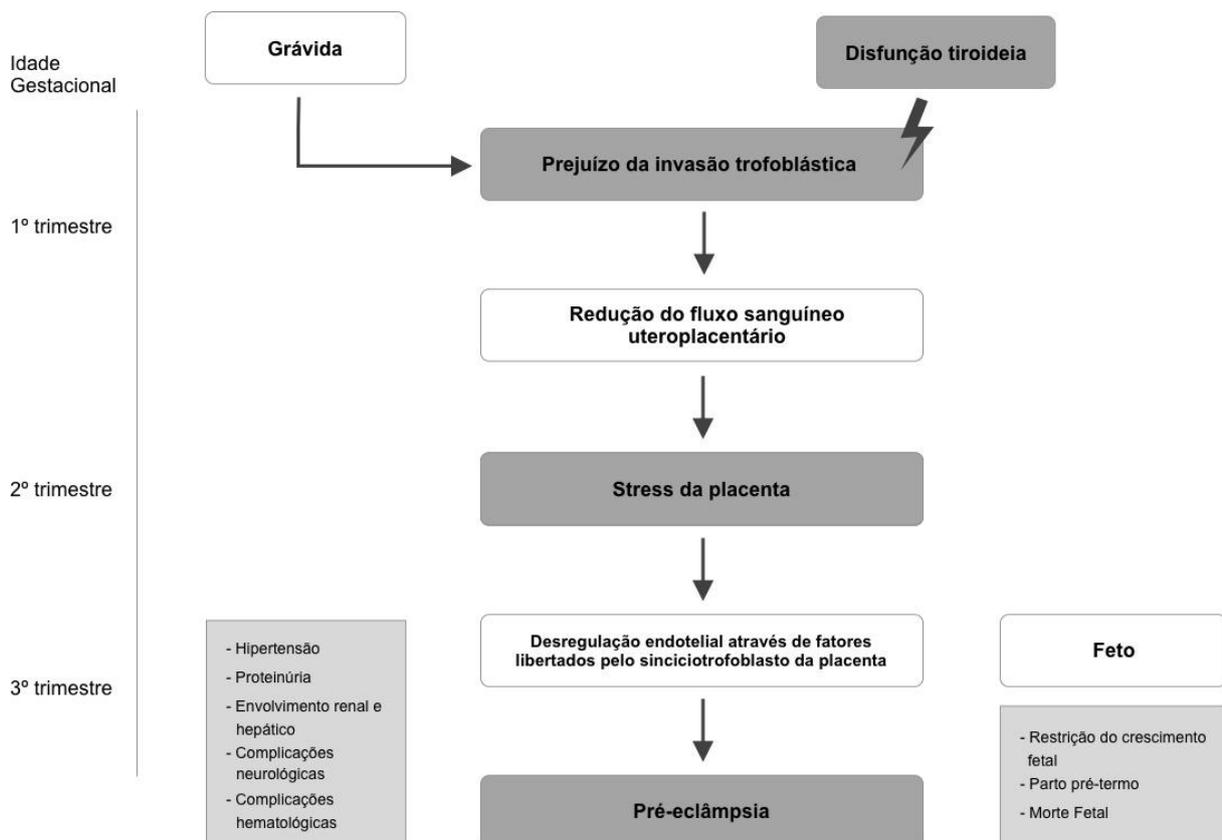


Figura 3 - Fisiopatologia e implicações clínicas da pré-eclâmpsia. Uma inadequada invasão do trofoblasto durante o primeiro trimestre origina uma resposta de *stress* por parte da placenta. O desenvolvimento da vascularização que constitui a árvore vilositária da placenta fica prejudicado, afetando a transferência de oxigénio e nutrientes para o feto. O *stress* do sinciotrofoblasto conduz à libertação de fatores para a circulação sistémica causando uma resposta inflamatória por lesão endotelial materna. Adaptado de Burton, GJ, et al. *Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications* BMJ 2019, vol.366: l2381. (7)

IV. Associação entre disfunção tiroideia materna e risco de pré-eclâmpsia

Como visto anteriormente, vários são os estudos que relacionam a disfunção tiroideia com complicações obstétricas, sugerindo que uma adequada função tiroideia durante a gravidez é essencial. Quer o hipertiroidismo devido a doença de Graves, quer o hipotiroidismo clínico, foram ambos largamente associados a complicações obstétricas, entre elas, o aborto, restrição do crescimento intrauterino, parto pré-termo e doença hipertensiva, nomeadamente, pré-eclâmpsia.^(2, 41-45) Além disso, alguns estudos estendem as consequências da disfunção tiroideia ao comprometimento do neurodesenvolvimento da criança.⁽⁴⁶⁾

Efetivamente, a evidência experimental disponível apontou para o papel da sinalização das hormonas tiroideias na regulação do processo de placentação e demonstrou como alterações na disponibilidade de hormonas tiroideias, quer em défice ou em excesso, podem condicionar a vascularização da placenta e, eventualmente, culminar em doenças hipertensivas induzidas pela gravidez.

Tendo por base esta evidência, Toloza *et al.*, exploraram a associação entre alterações na função tiroideia materna e o risco de hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, como entidades separadas ou como um resultado composto. Nesta meta-análise, os autores incluíram dados de 19 estudos de coorte prospetivos. A amostra inicial de 46 528 grávidas foi reduzida a 39 826 (85,6%) que apresentavam informação suficiente nos testes de função tiroideia realizados – doseamentos da concentração de TSH, FT4 e estado anti-TPO – posteriormente foram classificadas consoante a respetiva função tiroideia. Foram avaliadas as seguintes disfunções – hipotiroidismo subclínico, hipertiroidismo clínico, hipertiroidismo subclínico e hipotiroxinémia isolada. A associação com o hipotiroidismo clínico não foi investigada, sendo justificada pelos autores pelo facto da implementação de terapêutica com LT4 nesta entidade clínica não ser controversa. Foram excluídas do estudo as participantes que se encontravam a realizar terapêutica para a sua doença tiroideia.

Esta meta-análise mostrou que alterações na função tiroideia materna em ambos os extremos do espectro – hipotiroidismo subclínico e hipertiroidismo clínico – foram significativamente associados a um aumento do risco de pré-eclâmpsia ou resultado composto. Estes resultados foram corroborados pela evidência de uma associação em forma de U entre a concentração de TSH, como uma variável contínua, e pré-eclâmpsia. Assim, os resultados encontrados indicaram que mulheres com um valor de TSH sérica próxima do meio dos limites de referência considerados normais para a gravidez, apresentavam o menor risco associado à pré-eclâmpsia. Adicionalmente, o hipertiroidismo subclínico e hipotiroxinémia isolada não foram associados a hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia.

Igualmente, a positividade para anti-TPO, de forma isolada ou em simultâneo com insuficiência tiroideia materna, não se associou ao risco de doenças hipertensivas na gravidez. Este resultado contrasta com outros estudos que reportam outras complicações obstétricas para as quais a positividade para anti-TPO em combinação com concentrações normais a elevadas de TSH estão associadas, nomeadamente, ao risco aumentado de aborto e de parto pré-termo.^(9, 28, 47) Similarmente, uma revisão sistemática de Van Den Boogard *et al.*⁽²⁴⁾, não mostrou associação entre presença de anti-TPO em mulheres eutiroideias e pré-eclâmpsia, o que corrobora a ineficácia do tratamento com LT4 nestas mulheres na diminuição das taxas de pré-eclâmpsia, num estudo anterior realizado por Negro *et al.*⁽²⁸⁾

O estudo controlado e randomizado de Negro *et al.* de 2006, dividiu um grupo de 115 mulheres grávidas eutiroideias e anti-TPO positivas em dois grupos de forma a comparar a eficácia do tratamento com LT4 nos *outcomes* obstétricos – um grupo sujeito a terapêutica com LT4 (grupo A, n = 57) e um segundo grupo sem tratamento (grupo B, n = 58). O grupo controlo foi representado pelas mulheres sem anticorpos anti-TPO (grupo C, n = 869). A administração de LT4 teve início 3 a 7 dias após a primeira consulta, que correspondeu em média às 10 semanas de gestação. Os resultados demonstraram que o tratamento com LT4 esteve associado a um efeito benéfico na redução do risco de abortos e parto pré-termo, no entanto, noutras complicações (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e descolamento da placenta) não se observaram diferenças entre os diferentes grupos.⁽²⁸⁾

Ainda, a revisão de Van Den Boogard *et al.* também demonstrou a associação entre o hipotiroidismo subclínico com o risco de desenvolver pré-eclâmpsia, com um *odds ratio* de 1,7 e um aumento do risco de mortalidade perinatal, o que parece ser similar com outros artigos que demonstraram a associação do hipotiroidismo subclínico ao risco de complicações obstétricas – incluindo, aborto espontâneo, hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, parto pré-termo e diminuição do quociente de inteligência na criança.^(9, 26, 48)

Igualmente, um estudo de coorte retrospectivo de Männistö *et al.* analisou a associação entre complicações obstétricas e doença tiroideia – doenças hipertensivas induzidas pela gravidez, diabetes gestacional, parto pré-termo, admissão nos cuidados intensivos neonatais, entre outras. Neste estudo, o hipotiroidismo esteve associado a uma probabilidade de desenvolver pré-eclâmpsia de 1,5 vezes e ainda a 2,3 vezes de pré-eclâmpsia sobreposta, em comparação com o grupo controlo sem doença tiroideia. O hipertiroidismo também foi associado a 1,8 vezes maior probabilidade de desenvolver pré-eclâmpsia e a 3,6 vezes de pré-eclâmpsia sobreposta.⁽⁴⁵⁾ Outros estudos investigaram a associação entre disfunção tiroideia e pré-eclâmpsia, os seus dados e respetivos resultados são apresentados na tabela 2.

Por último, apesar do hipotireoidismo subclínico parecer ser um importante contributo para o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, a relação entre deficiência em iodo, como uma das principais causas de hipotireoidismo, e pré-eclâmpsia continua incerta. Uma revisão sistemática de Businge *et al.*,⁽⁴⁹⁾ avaliou se o estado nutricional em iodo na grávida poderia ter impacto no risco de pré-eclâmpsia. Neste estudo, foi observado uma concentração urinária de iodo inferior em mulheres com pré-eclâmpsia (< 150 µg) comparativamente com mulheres normotensas no 3º trimestre, no entanto, a amostra reduzida nesta meta-análise não permite concluir com certeza esta associação, com resultados não estatisticamente significativos.

Tabela 2 – Descrição e principais resultados da associação entre disfunção tiroideia e pré-eclâmpsia.

Artigo	Tipo de estudo	Amostra e Grupos de estudo	Resultados obstétricos
Wilson <i>et al.</i> 2012 (50)	Coorte prospetivo	<p>n = 24 883</p> <p>3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eutiroidismo (n = 23 771); - Hipertiroidismo subclínico (n = 584); - Hipotiroidismo subclínico (n = 528). 	<p>O grupo de mulheres com hipotiroidismo subclínico apresentou maior risco associado a PE (OR 1,6; com IC 1,1-2,4). A menor incidência de doença hipertensiva observou-se no grupo de hipertiroidismo subclínico.</p>
Larijani <i>et al.</i> 2004 (51)	Caso-controlo	<p>n = 81</p> <p>3 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Controlo (n = 42) - PE moderada (n = 17) - PE severa (n = 22) 	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo PE moderada: ↑ FT4 e TSH (comparado com controlo). • Grupo PE severa: ↑ TSH, ↓ FT4 e FT3 (comparado com controlo). • Os autores sugerem a relação entre a hipofunção tiroideia encontrada nos casos de PE moderada e o seu contributo na patogenicidade da doença.
Hajifoghaha <i>et al.</i> 2022 (52)	Revisão sistemática e meta-análise	<p>63 estudos observacionais</p> <p>n = 21 528</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Concentrações ↑ TSH, ↓ TT4, TT3 e FT3 nas mulheres com PE. • FT4 - não houve diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos.
Su <i>et al.</i> 2021 (53)	Coorte retrospectivo	<p>n = 59 463</p> <p>2 grupos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 52 907 eutiroidismo – 6556 hipotiroxinémia isolada <p>(Excluídas todas as outras disfunções e mulheres com hipertensão crónica)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A hipotiroxinémia foi associada ao aumento do risco de PE (RR = 1,16), com um risco superior quanto maior a severidade da hipotiroxinémia. • A hipotiroxinémia persistente severa (FT4 11,35–12,57 pmol/L) no 1º e 2º trimestre associou-se a um RR = 1,70.

Lee <i>et al.</i> 2020 (43)	Coorte retrospectivo	<p>n = 8 413 Média TSH 1,06 (0,62–1,60) mU/L - 130 com TSH > 4 mU/L (1,6%); - 16 com TSH > 10 mU/L (0,2%); (Excluídas as mulheres com doença tireoideia conhecida ou sob tratamento)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Concentrações de TSH > 4 mU/L na gravidez aumentou em, aproximadamente, 2 vezes o risco de prematuridade (RR 2,17) e SDR neonatal (RR 2,83); • Embora não estatisticamente significativo, TSH > 4 mU/L esteve associado ao aumento do risco de perda fetal, pré-eclâmpsia (6,3%) e baixo peso ao nascimento, com RR ajustado de 1,62, 1,44 e 2,14, respetivamente.
Wang <i>et al.</i> 2021 (54)	Coorte retrospectivo	<p>n = 41 647 Prevalência de 7,9% anti-TPO e 2,0% TRAbs. - Hipotiroxinémia isolada n = 1790 - Hipotiroidismo subclínico n = 1808 - Hipotiroidismo clínico n = 184 - Hipertiroidismo n = 868</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O hipotiroidismo clínico e hipotiroxinémia isolada, foram ambos associados ao aumento do risco de PE, apresentando um OR de 2,59 e 1,32, respetivamente. • A associação entre disfunção tireoideia e risco de PE foi maior nas mulheres com autoimunidade negativa. • O hipotiroidismo subclínico não se associou de forma significativa ao aumento do risco. • Prevalência de PE foi de 5,7%.
Turunen <i>et al.</i> 2019 (55)	Coorte de base populacional	<p>n controlo = 550 860 n = 16 364 grávidas com hipotiroidismo, das quais 37,5% com toma consistente de LT4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • O hipotiroidismo materno foi associado a DM gestacional (OR = 1,19), hipertensão gestacional (OR = 1,20), pré-eclâmpsia (OR = 1,38) e parto pré-termo (OR = 1,25), embora estes resultados não tenham sido estatisticamente significativos para a hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia quando restringidos ao grupo de mulheres com toma consistente de LT4.
Millar, et al. 1994 (34)	Coorte retrospectivo	<p>n total = 181 com hipertiroidismo 3 grupos: - 34 com doença controlada (eutiroidismo durante toda a gravidez); - 90 hipertiroidismo no início da gravidez e controlada posteriormente; - 57 com doença não controlada.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Risco de baixo peso ao nascimento de 0,74 nas mulheres com doença controlada durante toda a gravidez desde a concepção ao parto, 2,36 no grupo com hipertiroidismo à apresentação e 9,24 nas mulheres com doença não controlada. • O risco de PE foi significativamente superior (OR 4,74) na doença não controlada em comparação com os outros dois grupos.

Abreviaturas: OR: *odds ratio*; RR: *risk ratio*; PE: pré-eclâmpsia; TT4: tiroxina total; TT3: Triiodotironina total. SDR: Síndrome de dificuldade respiratória.

V. Rastreio da função tiroideia

A doença tiroideia apresenta múltiplos impactos deletérios na gravidez e no desenvolvimento fetal. O conhecimento destas complicações associadas ao baixo custo do doseamento isolado de TSH, continua a criar discordância entre as diferentes sociedades internacionais sobre o rastreio universal da disfunção tiroideia.⁽⁵⁶⁾ O principal fator em oposição ao rastreio universal é o atual desconhecimento e respetivas conclusões contraditórias dos diferentes estudos sobre o impacto do tratamento da disfunção tiroideia nos *outcomes* maternos e fetais.

Adicionalmente, em 2013, a DGS introduziu em Portugal a suplementação universal de iodo para todas as mulheres em pré-conceção, grávidas ou a amamentar. No entanto, esta medida levanta questões relativamente às mulheres com patologia tiroideia desconhecida. Na ausência de conhecimento prévio sobre a função tiroideia, a suplementação com iodo pode induzir ou agravar a sua função.

Em 2007, a *Endocrine Society* publicou as *guidelines* sobre a prática clínica dirigida à disfunção tiroideia durante a gravidez e pós-parto. Neste documento, a *Endocrine Society* recomenda o rastreio dirigido à mulher grávida com elevado risco de doença tiroideia.⁽²¹⁾ No mesmo ano, Vaidya *et al.*⁽⁵⁷⁾ demonstrou através de um estudo de coorte com 1560 grávidas que o rastreio dirigido apenas a mulheres de elevado risco iria perder a possibilidade de detetar cerca de um terço dos casos de hipotiroidismo (incluindo o subclínico).

Mais tarde, em 2010, Negro *et al.* conduziu um estudo desenhado com o objetivo de avaliar o impacto do tratamento da disfunção tiroideia durante a gravidez através da incidência de complicações maternas e neonatais sobre duas condições distintas: rastreio universal e rastreio individualizado. Embora o tratamento do hipotiroidismo e hipertiroidismo identificado com o rastreio de mulheres em baixo risco tenha demonstrado uma menor taxa de eventos adversos, o rastreio universal não mostrou diferenças significativas nos *outcomes* adversos quando comparado com o rastreio dirigido.⁽⁵⁸⁾

Dosiou *et al.*⁽⁵⁹⁾ publicou em 2012 um estudo de custo-efetividade, comparando três abordagens – sem rastreio, rastreio a mulheres com fatores de elevado risco para desenvolver disfunção tiroideia e rastreio universal. O rastreio universal foi realizado através do doseamento de TSH e anti-TPO, com o tratamento de todas as mulheres com um valor de TSH superior a 5 mU/L ou entre 2,5 e 5 mU/L com anti-TPO positivos. Neste estudo, não só o rastreio universal mostrou ser custo-efetivo quando comparado com a ausência de rastreio, mas também com o rastreio dirigido às mulheres de alto risco. Concluiu-se também que mesmo num cenário onde a terapêutica do hipotiroidismo subclínico não apresente benefício, o rastreio universal permaneceu custo-efetivo.

Em 2012, a *Endocrine Society* atualizou as *guidelines* de 2007, dividindo a opinião dos autores quanto ao rastreio universal. Enquanto alguns membros recomendam o rastreio de todas as mulheres através do doseamento da TSH sérica próximo das 9 semanas de gestação ou na primeira consulta pré-natal, outros não recomendam nem a favor nem contra, justificando a sua posição por falta de evidência científica sobre este tema. Estes membros, apoiam fortemente o rastreio individualizado e a testagem de mulheres de alto risco, através do doseamento de TSH.⁽²¹⁾ De igual forma, não recomenda o rastreio universal de anti-TPO antes ou durante a gravidez. No entanto, uma vez identificadas concentrações elevadas de anti-TPO e devido à sua associação a complicações obstétricas (risco aumentado de aborto, parto pré-termo, progressão do hipotireoidismo e tireoidite pós-parto), deve ser rastreado o valor de TSH sérico antes da gravidez, assim como no primeiro e segundo trimestres.⁽²¹⁾

Nas recentes *guidelines* da ATA, publicadas em 2017, a ATA reafirmou a sua posição por falta de evidência, não assumindo uma posição relativamente ao rastreio universal.⁽¹⁴⁾

Por fim, em 2014, a *European Thyroid Association* nas “*Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children*” assume que o rastreio universal de grávidas assintomáticas no primeiro trimestre é controverso. No entanto, a maioria dos autores recomenda a favor do rastreio universal para o hipotireoidismo clínico, justificando a sua posição devido aos efeitos benéficos da LT4 no hipotireoidismo clínico, nos resultados obstétricos e pelo facto do rastreio dirigido deixar escapar uma percentagem significativa de mulheres em hipotireoidismo subclínico, especialmente em áreas geográficas com deficiência ligeira em iodo.⁽⁶⁰⁾

Pensa-se que, caso exista evidência científica suficiente que comprove o benefício do tratamento do hipotireoidismo subclínico nos resultados obstétricos e neonatais, o rastreio universal será ainda mais custo-efetivo, podendo vir a ser uma realidade no futuro. O rastreio inicial deverá consistir no doseamento da TSH sérica.⁽¹⁶⁾

Discussão

As hormonas tiroideias estão envolvidas na regulação do desenvolvimento da placenta, função endotelial e regulação da pressão arterial, por isso, alterações na função tiroideia podem desempenhar um papel relevante no desenvolvimento de doenças hipertensivas durante a gravidez. Ao longo das últimas três décadas o estudo entre disfunção tiroideia e complicações obstétricas tomou maior relevância, principalmente no que se refere às doenças hipertensivas na gravidez pela sua elevada morbimortalidade. A associação entre disfunção tiroideia e o aumento do risco de pré-eclâmpsia está atualmente estabelecido e têm sido feitos esforços no sentido de compreender o seu papel na fisiopatologia desta entidade clínica.

A maior controvérsia prende-se com a questão da autoimunidade, não existindo atualmente evidência robusta que apoie a associação entre autoimunidade tiroideia e doença hipertensiva na grávida em eutiroidismo, sendo o tratamento com LT4 ainda controverso quanto aos seus benefícios nesta e noutras complicações obstétricas^(9, 27, 31, 61), levando a ATA e a ACOG a assumir posições opostas quanto ao tratamento desta entidade clínica.^(8, 14) De facto, dois grandes estudos randomizados e duplamente cegos foram realizados em mulheres eutiroides anti-TPO positivas e com história prévia de aborto, com o objetivo de avaliar o potencial benefício da LT4 no risco de complicações obstétricas – conhecidos como *TABLET trial* (2019)⁽²⁷⁾ e *T4LIFE trial* (2022)⁽⁶¹⁾ – não demonstraram diferenças significativas entre o grupo com LT4 e o grupo sujeito a placebo. Os autores destes estudos concluem que não deve ser recomendado o tratamento com LT4 nestas mulheres. Tendo em conta que as recomendações atuais da ATA de 2017 recomendam a pesquisa de anti-TPO quando o doseamento de TSH se encontra superior a 2,5 mU/L e consoante resultado positivo consideram terapêutica com LT4, a evidência sobre os seus potenciais efeitos nos *outcomes* maternos e neonatais devem ser esclarecidos para uma melhor decisão terapêutica na grávida.

Outro ponto controverso entre as duas sociedades diz respeito às indicações para tratamento do hipotiroidismo subclínico. De facto, apesar de alguns estudos associarem esta entidade ao aumento da incidência em possíveis complicações, entre elas a pré-eclâmpsia,⁽⁵⁰⁾ outros não demonstraram a sua associação.⁽⁵⁴⁾ Adicionalmente, também a eficácia do tratamento no hipotiroidismo subclínico é colocada em causa. O estudo realizado em 2017 por Casey *et al.*⁽²⁵⁾ avaliou a eficácia de tratamento em 677 mulheres com hipotiroidismo subclínico e 526 com hipotiroxinémia isolada. O objetivo primário deste estudo consistiu em averiguar o potencial benefício do tratamento com LT4 no neurodesenvolvimento em crianças aos 5 anos de idade. As participantes de cada entidade clínica foram divididas em dois grupos,

os dois grupos de hipotireoidismo subclínico iniciaram tratamento com uma dose de 100 µg de LT4 ou o equivalente em placebo e os grupos de hipotiroxinémia com 50 µg ou o equivalente em placebo. O objetivo para os grupos de hipotireoidismo subclínico seria uma TSH entre 0,1 e 2,5 mU/L e para a hipotiroxinémia um valor de FT4 entre 0,86 e 1,90 ng/dL, com uma dose máxima de 200 µg para ambos. As mulheres sujeitas a tratamento com LT4 atingiram os valores padrão recomendados neste estudo em média até às 24 semanas. Neste estudo, não houve diferenças significativas no neurodesenvolvimento nem nas complicações obstétricas, entre as quais a pré-eclâmpsia. Uma limitação apontada pelos autores foi a introdução tardia da LT4, com uma média de idade gestacional de 16,7 semanas para o grupo com hipotireoidismo subclínico e 17,8 nas mulheres com hipotiroxinémia.

Outra questão colocada refere-se ao rastreio da função tiroideia e o potencial benefício em realizá-lo de forma universal. De acordo com DGS (2012) e pela ATA (2017), apenas mulheres com elevado risco para doença tiroideia devem ser rastreadas, sendo a avaliação da função tiroideia realizada pelo doseamento de TSH juntamente com a FT4. No entanto, uma importante percentagem de mulheres irá escapar a esta avaliação seriada, principalmente as mulheres que pelas necessidades aumentadas durante a gravidez de produção de hormonas tiroideias, tendem a desenvolver uma insuficiência tiroideia, com consequente impacto na saúde materna e fetal. Investigar a possibilidade de um rastreio universal custo-eficiente através do doseamento de TSH é necessário de forma a garantir no futuro uma melhor monitorização da função tiroideia em mulheres em risco.

Conclusão

A disfunção tiroideia prévia ou durante a gravidez está associada ao risco acrescido de pré-eclâmpsia. De facto, o hipotiroidismo e o hipertiroidismo clínico, indevidamente acompanhados apresentam um maior risco de pré-eclâmpsia, podendo ser reduzidos pelo tratamento com LT4 ou antitiroideus, respetivamente. A sua associação a complicações obstétricas está bem definida e o seu acompanhamento é essencial para o decorrer de uma gravidez e nascimento de uma criança saudável. Por oposição, apesar da sua maior prevalência na gravidez, o tratamento do hipotiroidismo subclínico é ainda controverso e não parece estar associado à redução da pré-eclâmpsia. Do mesmo modo, o tratamento de mulheres eutiroideias com autoimunidade tiroideia não parece ter benefício quanto a eventuais complicações durante a gravidez, pondo em causa se o tratamento com LT4 deverá ser considerado nestas situações. Porém, poucos estudos mostram relação entre autoimunidade e risco de doenças hipertensivas, estando mais relacionados com outras complicações, como o aborto espontâneo e o parto pré-termo. Os resultados entre hipotiroxinémia isolada e pré-eclâmpsia foram díspares entre os estudos apresentados, no entanto, o tratamento com LT4 não demonstrou resultados promissores na diminuição do seu risco nem impacto benéfico no neurodesenvolvimento da criança. Por último, o hipertiroidismo subclínico não está associado a complicações obstétricas, não sendo alvo de tratamento.

Em suma, devem ser realizados mais estudos que avaliem a associação entre disfunção tiroideia e as doenças hipertensivas na gravidez, com controlo de possíveis fatores de risco e variáveis confundidoras como a autoimunidade tiroideia, o estado nutricional em iodo e história prévia de doença hipertensiva, de forma a avaliar o efeito causal entre a função tiroideia materna e as doenças hipertensivas gestacionais. Além disso, poucos são os estudos que avaliam o impacto do tratamento com LT4 na redução do risco de pré-eclâmpsia. O tratamento das mulheres com hipotiroidismo subclínico, autoimunidade tiroideia e hipotiroxinémia isolada permanece controverso, implicando a necessidade de se esclarecer quais as mulheres que beneficiam de terapêutica e quando o melhor momento para a iniciar. Só posteriormente, enquadrando os dados entre disfunção tiroideia e complicações obstétricas com o benefício da terapêutica demonstrada, será possível ponderar a realização de um rastreio universal a todas as mulheres grávidas, preferencialmente na fase pré-concepcional e pelo menos no primeiro trimestre, para adaptação da suplementação com iodo e eventual necessidade de reposição em hormonas tiroideias na fase mais crítica do desenvolvimento do sistema nervoso fetal.

Agradecimentos

Na reta final desta importante etapa, gostaria de deixar o meu sincero agradecimento às pessoas que contribuíram para a realização desta revisão e do meu percurso acadêmico.

À Doutora Joana Saraiva, pela orientação prestada e disponibilidade que sempre demonstrou. Agradeço todo o apoio e o profissionalismo com que encarou este projeto. Os seus conhecimentos e experiência clínica foram uma mais-valia na realização deste trabalho.

Aos meus pais, pelo exemplo e apoio incondicional. Por me recordarem que com tempo e resiliência, os meus objetivos serão sempre alcançáveis.

Ao Tiago, pelo companheirismo, paciência e compreensão ao longo deste caminho. Estou grata pela motivação e serenidade nos momentos de maior adversidade.

Aos meus amigos, pelo incentivo e amizade ao longo destes 6 anos. Tornaram este percurso mais leve, memorável e imensamente feliz.

Referências bibliográficas

1. Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(3):158-71.
2. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev.* 2010;31(5):702-55.
3. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):8.
4. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2022;27:148-69.
5. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011;25(4):391-403.
6. Toloza FJK, Derakhshan A, Männistö T, Bliddal S, Popova PV, Carty DM, et al. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(4):243-52.
7. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:l2381.
8. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol.* 2020;135(6):e261-e74.
9. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *Bmj.* 2011;342:d2616.
10. Landers K, Richard K. Traversing barriers - How thyroid hormones pass placental, blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. *Mol Cell Endocrinol.* 2017;458:22-8.
11. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(10):610-22.
12. Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal. Normas de Orientação Clínica SPOMMF:Doença Tiroideia na Gravidez. 2022. p. 12.

13. Chan SY, Vasilopoulou E, Kilby MD. The role of the placenta in thyroid hormone delivery to the fetus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009;5(1):45-54.
14. 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. *Thyroid.* 2017;27(3):315-89.
15. Delitala AP, Capobianco G, Cherchi PL, Dessole S, Delitala G. Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(2):327-38.
16. Stagnaro-Green A, Dong A, Stephenson MD. Universal screening for thyroid disease during pregnancy should be performed. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(4):101320.
17. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21(10):1081-125.
18. Direção Geral da Saúde. Norma 039/2011:Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação e Monitorização da Função Tiroideia, 039/2011 (30/09/2011 atualizada em 26/12/2012).
19. Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(11):650-8.
20. Andersen SL, Knøsgaard L. Management of thyrotoxicosis during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(4):101414.
21. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2543-65.
22. Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(3):228-37.
23. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(6):927-43.
24. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):605-19.
25. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2017;376(9):815-25.

26. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ*. 2014;349:g4929.
27. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al. Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception. *N Engl J Med*. 2019;380(14):1316-25.
28. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2587-91.
29. Marques AP, Santos AP, Oliveira MJ. [Hypothyroidism and pregnancy]. *Acta Med Port*. 2003;16(5):332-3.
30. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradice R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med*. 2012;366(6):493-501.
31. Lau L, Benham JL, Lemieux P, Yamamoto J, Donovan LE. Impact of levothyroxine in women with positive thyroid antibodies on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021;11(2):e043751.
32. Livro de Endocrinologia e Gravidez. Janeiro, 2018 ed: Sociedade Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo; 2018. 13 p.
33. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):238-49.
34. Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol*. 1994;84(6):946-9.
35. De Castro JJ, Borges F. [Hyperthyroidism and pregnancy]. *Acta Med Port*. 2003;16(5):334-6.
36. Graça LM. *Medicina Materno-Fetal*. 5th ed: lidel; 2017. p. 424-43.
37. Bokuda K, Ichihara A. Preeclampsia up to date-What's going on? *Hypertens Res*. 2023;46(8):1900-7.
38. Adu-Gyamfi EA, Wang YX, Ding YB. The interplay between thyroid hormones and the placenta: a comprehensive review†. *Biol Reprod*. 2020;102(1):8-17.
39. Barjaktarovic M, Korevaar TIM, Chaker L, Jaddoe VVW, De Rijke YB, Visser TJ, et al. The association of maternal thyroid function with placental hemodynamics. *Human Reproduction*. 2017.

40. Levine RJ, Vatten LJ, Horowitz GL, Qian C, Romundstad PR, Yu KF, et al. Pre-eclampsia, soluble fms-like tyrosine kinase 1, and the risk of reduced thyroid function: nested case-control and population based study. *BMJ*. 2009;339:b4336.
41. Gui J, Xu W, Zhang J. Association between thyroid dysfunction and perinatal outcomes in women with gestational hypertension: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):119.
42. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(5):560-5.
43. Lee SY, Cabral HJ, Aschengrau A, Pearce EN. Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(5):e2015-23.
44. Mahadik K, Choudhary P, Roy PK. Study of thyroid function in pregnancy, its fetomaternal outcome; a prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):769.
45. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(7):2725-33.
46. Ge GM, Leung MTY, Man KKC, Leung WC, Ip P, Li GHY, et al. Maternal Thyroid Dysfunction During Pregnancy and the Risk of Adverse Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12).
47. De Leo S, Pearce EN. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(7):575-86.
48. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5):CD007752.
49. Businge CB, Usenbo A, Longo-Mbenza B, Kengne AP. Insufficient iodine nutrition status and the risk of pre-eclampsia: a systemic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(2):e043505.
50. Wilson KL, Casey BM, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningham FG. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2012;119(2 Pt 1):315-20.
51. Larijani B, Marsoosi V, Aghakhani S, Moradi A, Hashemipour S. Thyroid hormone alteration in pre-eclamptic women. *Gynecol Endocrinol*. 2004;18(2):97-100.

52. Hajifoghaha M, Teshnizi SH, Forouhari S, Dabbaghmanesh MH. Association of thyroid function test abnormalities with preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):240.
53. Su X, Liu Y, Li G, Liu X, Huang S, Duan T, et al. Associations of Hypothyroxinemia With Risk of Preeclampsia-Eclampsia and Gestational Hypertension. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:777152.
54. Wang J, Gong XH, Peng T, Wu JN. Association of Thyroid Function During Pregnancy With the Risk of Pre-eclampsia and Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Pract.* 2021;27(8):819-25.
55. Turunen S, Väärasmäki M, Männistö T, Hartikainen AL, Lahesmaa-Korpinen AM, Gissler M, et al. Pregnancy and Perinatal Outcome Among Hypothyroid Mothers: A Population-Based Cohort Study. *Thyroid.* 2019;29(1):135-41.
56. Hipólito dos Santos N, Santos MJ. Revisão Baseada na Evidência: Rastreio Universal de Disfunção Tiroideia na Pré-conceção e na Gravidez *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.* 2019;14.
57. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy: Universal Screening or Targeted High-Risk Case Finding? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2007;92(1):203-7.
58. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1699-707.
59. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1536-46.
60. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76-94.
61. van Dijk MM, Vissenberg R, Fliers E, van der Post JAM, van der Hoorn MP, de Weerd S, et al. Levothyroxine in euthyroid thyroid peroxidase antibody positive women with recurrent pregnancy loss (T4LIFE trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(5):322-9.