

TIROIDITES E GRAVIDEZ

LUÍS RAPOSO, DOLORES PASSOS

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Egas Moniz. Lisboa.
Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Garcia da Orta. Almada

RESUMO/SUMMARY

Os autores desenvolvem o conceito de tolerância imunológica e a importância que tem na ocorrência e evolução das tiroidites durante a gravidez e na patologia do pós-parto. Referem os mecanismos que podem contribuir para a modificação da resposta imunológica durante a gravidez com o envolvimento da citocinas com origem materna, placentária e fetal. É proposto o rastreio sistemático e precoce da disfunção tiroideia e dos anticorpos antitiroideus na mulher grávida pois é elevada a prevalência de positividade dos autoanticorpos e o risco associado de aborto.

Palavras-chave: tiroidite, gravidez

THYROIDITIS AND PREGNANCY

Authors develop the concept of immunity tolerance and its importance in thyroiditis occurrence and evolution during pregnancy as well post-partum pathology. They also refer the mechanisms that can induce to change the immunity response during pregnancy involving maternal, placental and fetal cytochemistry. It is also proposed a constant and precocious screening of the thyroid dysfunction in pregnant woman with thyroid antibodies, because their positivity prevalence is extremely high as far as the associated risk of abortion.

Key words: thyroiditis, pregnancy

TIROIDITES E TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA

A gravidez pode influenciar a evolução de várias doenças autoimunes, incluindo as da tiróide.

No decurso de uma gestação normal o sistema imunológico materno é forçado a adaptar-se ao feto, que transporta consigo 50 % de genes paternos; esta tolerância imunológica permite um regular desenvolvimento fetal. Por outro lado as células fetais poderão atravessar a barreira placentária e migrar através da circulação para a tiróide materna, condicionando uma microquimera do órgão e eventuais repercussões imunológicas¹.

O fenómeno de tolerância imunológica justifica a evolução favorável das doenças autoimunes da tiróide (nomeadamente a tiroidite autoimune e a doença de Graves) durante a gravidez e ajuda a explicar também a exacerbação das mesmas após o parto.

São vários os mecanismos que podem contribuir para a modificação da resposta imunológica no decurso da gravidez²⁻⁶; é possível o envolvimento de citocinas de origem materna, placentária ou fetal no processo.

Destacam-se algumas das alterações verificadas ao

nível das populações linfocitárias e da produção de anticorpos anti-tiroideus:

§ Redistribuição dos linfócitos T (imunidade celular) com diminuição dos CD4+ (helper) e aumento dos CD8+ (citotóxicos).

§ Diminuição dos anticorpos anti-tireoglobulina e anti-peroxidase tiroideia durante a gestação e aumento significativo dos mesmos após o parto.

TIROIDITES E DISFUNÇÃO TIROIDEIA

Os anticorpos anti-tiroideus têm uma prevalência elevada na mulher em idade fértil (6 a 10 %)^{7,8}.

O título de anticorpos anti-tiroideus diminui durante a gestação (50 a 60% no caso dos anti-peroxidase tiroideia). Porém, nas grávidas sem disfunção prévia e com autoanticorpos positivos, os parâmetros da função tiroideia sofrem uma deterioração gradual, com uma evolução frequente para o hipotireoidismo subclínico (níveis de TSH isoladamente elevados)^{9,10}. Os níveis de T4 livre, nomeadamente no final da gestação, também poderão estar ligeiramente diminuídos (em cerca de 30 % dos casos).

Nas grávidas com tiroidite crónica autoimune e com hipotiroidismo prévio as necessidades de T4 aumentam (25 a 50%) por causas diversas e que incluem o aumento da degradação placentária e da depuração materna de T4 e a sua transferência fetal.

A doença de Graves, provoca um hipertiroidismo; quando presente na gravidez deverá ser tratada.

TIROIDITES E RISCO DE ABORTO

Existe uma associação conhecida entre diversas doenças autoimunes e o risco de aborto espontâneo. O risco de aborto está também aumentado (2 a 4 vezes) na mulher grávida em eutiroidismo e com anticorpos anti-tiroideus positivos¹¹⁻¹⁴; este risco poderá ter uma maior expressão no primeiro trimestre de gestação¹⁵. Muitos estudos mostram também uma correlação entre a presença de anticorpos anti-tiroideus e o aborto de repetição¹⁶⁻²². O título absoluto dos anticorpos não parece influenciar o risco de aborto.

Os estudos de intervenção imunológica (com imunoglobulina endovenosa)²³⁻²⁵ ou com hormona tiroideia²⁶ em mulheres com aborto de repetição e anticorpos anti-tiroideus positivos são de difícil interpretação mas sugerem resultados positivos com estes tratamentos.

A disfunção tiroideia (incluindo o hipertiroidismo e o hipotiroidismo) também tem sido associada com o risco de aborto e infertilidade²⁷.

Várias hipóteses podem ajudar a explicar a associação entre a doença autoimune da tiróide e o aumento do risco de aborto:

§ Num primeiro modelo, a presença de anticorpos anti-tiroideus é interpretada apenas como marcador de uma doença imunológica subjacente, mal conhecida e responsável pelo aborto.

§ Uma segunda teoria considera que o aborto, na mulher com anticorpos anti-tiroideus positivos, é secundário a um déficite subtil de hormonas tiroideias.

§ Um terceiro modelo, mais polémico, responsabiliza directamente os anticorpos anti-tiroideus pelo risco aumentado de aborto.

§ Por fim, outra hipótese considera que o atraso na ocorrência de gestação (em média 3 a 4 anos) na mulher com doença autoimune da tiroide pode condicionar um acréscimo do risco fetal por aumento da idade materna.

TIROIDITES E REPERCUSSÕES SOBRE O DESENVOLVIMENTO FETAL

As doenças autoimunes da tiróide (incluindo as tiroidites crónicas autoimunes e a doença de Graves) podem

interferir com o desenvolvimento fetal e aumentar a morbidade perinatal quando há um excesso (tirotoxicose) ou um déficite (hipotiroidismo) de hormonas tiroideias. Estas hormonas e a TSH, atravessam com dificuldade a barreira placentária^{28,29}.

Por outro lado, as doenças autoimunes da tiróide estão associadas à produção de anticorpos anti-tiroideus que podem atravessar a barreira placentária e afectar a tiróide fetal. Destacam-se os anticorpos anti-receptor da TSH (TRAb) que podem ser dos tipos estimulante (na doença de Graves) e condicionar hipertiroidismo fetal³⁰ ou bloqueante (na tiroidite crónica autoimune) e provocar um hipotiroidismo congénito³¹⁻³⁴. Pode haver ainda, envolvimento de outros anticorpos anti-tiroideus na agressão da tiróide fetal, incluindo os anticorpos citotóxicos^{35,36}.

CONCLUSÃO

O rastreio sistemático da disfunção tiroideia e dos anticorpos anti-tiroideus deverá ser considerado precocemente na mulher grávida atendendo à elevada prevalência de positividade destes autoanticorpos e ao risco que lhes está associado de aborto e disfunção tiroideia (nomeadamente o hipotiroidismo). Merecem destaque ainda, as eventuais repercussões que a doença autoimune materna pode ter sobre o feto e o recém-nascido. Na mulher com história de abortos de repetição e que pretende engravidar deverá ser feito um rastreio prévio.

Na mulher grávida com antecedentes de doença autoimune da tiróide e/ou com auto-anticorpos positivos mas sem evidências de disfunção tiroideia deverá ser considerada uma vigilância hormonal regular, permitindo assim um diagnóstico e tratamento precoce da disfunção tiroideia (incluindo as formas subclínicas). Na mulher grávida com hipotiroidismo prévio as necessidades de hormona tiroideia aumentam ao longo da gestação obrigando a um ajuste das doses de L-tiroxina³⁷.

A pesquisa de TRAb no terceiro trimestre poderá ser útil na avaliação do risco de hipertiroidismo fetal e neonatal³⁸ em mulheres com história de doença de Graves.

BIBLIOGRAFIA

1. SRIVATSA B, SRIVATSA KLJ, SAMURA O, LEE SL, BIANCHI DW: Microchimerism of presumed fetal origin in thyroid specimens from women: a case-control study. *Lancet* 2001;358:2034
2. SRIDAMA V, PAGINI F, YANG SL et al: Decreased level of helper T cells: a possible cause of immunodeficiency in pregnancy. *N Engl J Med* 1982;307:352
3. STAGNARO-GREEN A, ROMAN SH, COBIN RH, EL-HARAZY E, WALLENSTEIN S, DAVIES TF: A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evi-

- dence of a T-cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:645
4. AMINO N, KURO R, TANIZAWA O et al: Changes of serum anti-thyroid antibodies during and after pregnancy in autoimmune thyroid diseases. *Clin Exp Immunol* 1978;31:30
 5. FROELICH CJ, GOODWIN JS, BANKHURST AD et al: Pregnancy, a temporary fetal graft of suppressor cells in autoimmune disease? *Am J Med* 1980;69:329
 6. MULDER JE: Thyroid disease in women. *Med Clin North America* 1998;82(1):103
 7. VANDERPUMP MP, TUNBRIDGE WN, FRENCH JM et al: The incidence of thyroid disorders in a community: a twenty-year follow-up of the Whickam survey. *Clin Endocrinol* 1995;43:55
 8. GLINOER D: The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 1998;9:403
 9. KLEIN RZ, HADDOW JE, FAIX JD et al: Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991;35:41
 10. GLINOER D, RIHAI M, GRÜN JP, KINTHAERT J: Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:197
 11. ABRAMSON J, STAGNARO-GREEN A: Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. *Thyroid* 2001;11(1):57
 12. GLINOER D, FERNANDEZ-SOTO M, BOURDOUX P, LEJEUNE B, DELANGE F, LEMONE M, KINTHAERT J, ROBIJN C, GRUN JP, DENAYER P: Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:421
 13. SINGH A, DANTAS ZN, STONE S, ASCH R: Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: biochemical versus clinical pregnancies. *Fertil Steril* 1995; 63:277
 14. IJIMA T, TADA H, HIDAKA Y, MITSUDA N, MURATA Y, AMINO N: Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997;90:364
 15. LEJEUNE B, GRUN JP, DENAYER PH, SERVVAIS G, GLINOER D: Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1993;100:669
 16. STAGNARO-GREEN A, ROMAN SH, COBIN RH et al: Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid antibodies. *JAMA* 1990;264:1422
 17. PRATT D, NOVOTNY M, KABERLEIN G, DUDKIEWICZ A, GLEICHER N: Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1993;163:837
 18. PRATT D, KABERLEIN G, DUDKIEWICZ A, KARANDE V, GLEICHER N: The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril* 1993; 60:1001
 19. BUSSEN S, STECK T: Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1995;10:2938
 20. BUSSEN S, STECK T: Thyroid antibodies and their relation to antithrombin antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in women with recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;74:139
 21. ESPLIN MS, BRANCH DW, SILVER R, STAGNARO-GREEN A: Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1583
 22. KUTTEH WH, YETMAN DL, CARR AC, BECK LA, SCOTT RT: Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999;71:843
 23. KIPROV DD, NACHTIGALL RD, WEAVER RC, JACOBSON A, MAIN EK, GAROVOY MR: The use of intravenous immunoglobulin in recurrent pregnancy loss associated with combined alloimmune and autoimmune abnormalities. *Am J Reprod Immunol* 1996;36:228
 24. SHER G, MAASSARANI G, ZOUVES C, FEINMAN M, SOHN S, MATZNER W, CHONG-CHING W: The use of combined heparin/aspirin and immunoglobulin G therapy in the treatment of in vitro fertilization patients with thyroid antibodies. *Am J Reprod Immunol* 1998;39:223
 25. STRICKER RB, STEINLEITNER A, BOOKOFF CN: Successful treatment of immunologic abortion with low dose intravenous immunoglobulin. *Fertil Steril* 2000;73:536
 26. VAQUERO E, LAZZARIN CD, VALENSISE H, MORETTI C, ROMANINI: Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. *Am J Reprod Immunol* 2000;43:204
 27. IMAIZUMI M, PRITSKER A, UNGER P, DAVIES TF: At risk pregnancy and the thyroid – thyroglobulin immunization leads to allogeneic fetal loss. 12th International Thyroid Congress, Kyoto, Japan 2000
 28. ROTI E, GNUDI A, BRAVERMAN LE: The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocr Rev* 1983;4:131
 29. BURROW GN, FISHER DA, LARSEN PR: Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994;331:1072
 30. TAMAKI H, AMINO N, AOZASA M et al: Universal predictive criteria for neonatal overt thyrotoxicosis requiring treatment. *Am J Perinatol* 1988;5:152
 31. GINSBERG J, WALFISH PG, RAFTER DJ et al: Thyrotrophin blocking antibodies in the sera of mothers with congenitally hypothyroid infants. *Clin Endocrinol* 1986; 25:189
 32. BROWN RS, KEATING P, MITCHELL E: Maternal thyroid-blocking immunoglobulins in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1341
 33. UETA Y, FUKUI H, MURAKAMI H, YAMANOUCHI Y et al: Development of primary hypothyroidism with the appearance of blocking-type antibody to thyrotropin receptor in Graves' disease in late pregnancy. *Thyroid* 1999;9:179
 34. PERELMAN AH, JOHNSON RL, CLEMONS RD et al: Intrauterine diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:3
 35. BOGNER U, GRÜTERS A, SIGLE B et al: Cytotoxic antibodies in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:671
 36. TAMAKI H, AMINI N, AOZASA M et al: Effective method for prediction of transient hypothyroidism in neonates born to mothers with chronic thyroiditis. *Am J Perinatol* 1989;6:296
 37. MANDEL SJ, LARSEN PR, SEELY EW et al: Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *N Engl J Med* 1990; 323:91
 38. MCKENZIE JM, ZAKARIJA M: The clinical use of thyrotropin receptor antibody measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1093