

TIREOIDITE PÓS-PARTO

Celestino NEVES, Marta ALVES, Luís DELGADO, J. Luís MEDINA

RESUMO

No período pós-parto as alterações imunes favorecem a recidiva de várias doenças auto-imunes.

Após o parto, as alterações de imuno-tolerância induzidas pelo ambiente hormonal da gestação desaparecem lentamente e há um retorno ao estado normal – depois de um período de exacerbação – da reactividade auto-imune, durante o qual há um aumento acentuado das células T e dos auto-anticorpos. É neste período – 3 a 9 meses depois do parto – que a doença auto-imune da tireóide recidiva ou surge de novo. A reactivação do sistema imune no período pós-parto desencadeia uma fase de destruição celular aguda, que caracteriza a tireoidite pós-parto (TPP).

SUMMARY

POST-PARTUM THYROIDITIS

In the post-partum period the immune alterations are associated with the multiple autoimmune diseases relapse.

After birth, immune-tolerance variation slowly disappear, and is observed a return to a normal state – after an exacerbation period – of autoimmune reactivity, during which a great increase in T cells and autoantibodies is observed. In this period – 3 to 9 months after birth – the thyroid autoimmune disease relapses or reappears. The reactivation of the immune system in the post-partum period unchains an acute phase of cellular destruction which characterizes the post-partum thyroiditis.

C.N., M.A., J.L.M.: Serviço de Endocrinologia. Hospital de São João/Faculdade de Medicina do Porto. Porto
L.D.: Serviço e Laboratório de Imunologia. Hospital de São João/Faculdade de Medicina do Porto. Porto

© 2009 CELOM

EPIDEMIOLOGIA DA TIREOIDITE PÓS-PARTO

A Tireoidite Pós-Parto (TPP) é uma das doenças da tireóide mais comuns, originando sequelas clínicas importantes¹⁻⁴. A prevalência da TPP é variável, oscilando entre 1,1% e 16,7%, o que pode estar relacionado com diferenças nos critérios de diagnóstico, frequência e disponibilidade de rastreio, factores ambientais e genéticos que podem contribuir para o risco de desenvolvimento de doença tireoideia auto-imune⁵⁻⁹. Nas regiões sem deficiência de iodo, a prevalência da TPP é de 5 – 7%¹⁰⁻¹². A TPP é mais comum nas mulheres com títulos elevados de anticorpos anti-TPO (peroxidase) no primeiro trimestre da gravidez, ou imediatamente após o parto, e no caso da existência de outras doenças auto-imunes, como a diabetes tipo 1^{13,14}. A positividade anti-TPO no primeiro trimestre associa-se a TPP em mais de 80 % dos casos¹⁵. Numa percentagem significativa de doentes com TPP há história pessoal ou familiar de doença auto-imune^{12,16}.

A TPP é caracterizada pelo desenvolvimento de disfunção da tireóide – hipertireoidismo, hipotireoidismo, ou ambos – no período pós-parto, em mais de 50% das 10% de mulheres que têm anticorpos anti-TPO no início da gravidez^{17,18}. As restantes 50% de mulheres com anticorpos anti-TPO permanecem eutireoideias no pós-parto¹⁹.

Mecanismos Imunológicos da TPP

A identificação da TPP como uma entidade clínica importante permitiu ter um exemplo de doença imune da tireóide com início e fim previsíveis^{20,21}. As características da TPP incluem a presença de anticorpos anti-TPO e, menos frequentemente, anti-tireoglobulina (anti-Tg), anomalias nas células T circulantes e bócio com infiltração linfocítica^{22,23}.

Na TPP há uma série de eventos, que engloba a lise celular – que causa libertação de hormonas tireoideias (fase de tireotoxicose) – seguida de perda significativa de células (fase de hipotireoidismo); posteriormente há crescimento celular e recuperação da função tireoideia^{2,21}. Não se sabe como é que o sistema imune readquire este equilíbrio, permitindo à tireóide recuperar a função após a TPP^{2,21}.

A destruição das células da tireóide (via apoptose) ou a activação (via indução do auto-anticorpo do receptor da TSH) parece ser similar à doença tireoideia não relacionada com a gravidez^{2,7,21}.

Apesar das evidências epidemiológicas, as causas da exacerbação das doenças auto-imunes no período pós-parto são incertas, sendo objecto de intensa investigação. Dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da TPP

são de realçar as alterações tireoideias induzidas pela gravidez, o aumento da prolactina (PRL), em consequência da amamentação, e o *fenómeno de microquimerismo* – a passagem de células fetais para mãe durante a gestação pode ter um papel importante na disfunção da tireóide no período pós-parto^{24,25}. Durante a gravidez há tráfego de células entre o feto e a mãe; o parto é um momento particularmente importante para este processo de passagem de células fetais para a circulação materna²⁶. Poderão surgir mecanismos de tolerância imune a estas células microquiméricas, similar aos observados durante a gravidez, que atenuarão a autosensibilização da tireóide²⁷.

Mecanismos Fisiopatológicos Implicados na Transitoriedade da TPP

Na TPP a destruição rápida dos folículos da tireóide é, frequentemente, seguida pela recuperação da função tireoideia^{2,26}. Embora não sejam claros os mecanismos pelos quais o sistema imune readquire o equilíbrio após activação na TPP, são de salientar a apoptose clonal das células T envolvidas na tireoidite – induzida pela exposição a grandes quantidades de antigénios tireoideus libertados para a circulação, quando os tireócitos perdem a sua integridade – e a indução de antigénios específicos para a regulação das células T supressoras².

A indução da secreção da PRL pela amamentação também é um factor que pode desempenhar um papel importante no carácter transitório da TPP²⁸. Foi demonstrado que os linfócitos T e B humanos contêm receptores para a PRL e que os anticorpos anti-PRL podem inibir a proliferação linfocitária^{29,30}. Todavia, ainda não foram elucidados convenientemente os efeitos da hiperprolactinemia na função imune.

Foi demonstrado que na TPP há redução da concentração sérica de TGF (Transforming Growth Factor)-β1 na fase tireotóxica e na fase de hipotireoidismo, aumentando para níveis superiores aos da gravidez, com a evolução para o eutireoidismo³¹.

O TGFβ1 é segregado como uma molécula precursora inerte, que é convertida na forma biologicamente activa no meio extracelular³². A forma activa do TGFβ1 é um homodímero de 25-kDa associada de modo não covalente a uma molécula precursora [latency-associated peptide (LAP)] para formar um complexo inactivo de 75-kDa. O TGFβ1 total é separado do complexo latente para se tornar biologicamente activo³². A clivagem proteolítica do LAP pode libertar o TGFβ1 activo do complexo latente; esta activação pode ser mediada pelos macrófagos nos sítios inflamatórios²⁹. No sangue estão presentes ambas as formas, o TGFβ1 activo e o complexo TGFβ1-LAP inactivo³⁴.

As células linfóides produzem TGFβ1, uma isoforma que também está presente nas plaquetas e no soro³⁵.

Embora não seja possível determinar a contribuição relativa das células linfóides e não linfóides na produção de TGFβ, é provável que a maior proporção do TGFβ1 activo provenha da lesão e reparação das células tireoideais durante a fase tireotóxica da TPP, pois, foi demonstrado que os tireócitos podem produzir TGFβ1³⁶.

Geralmente, nas doenças auto-imunes a expressão de TGFβ1 correlaciona-se com a remissão da doença, não havendo produção de TGFβ1 na fase activa da inflamação³⁷⁻⁴⁰.

Deste modo, os níveis aumentados de TGFβ1 na fase de tireoidite transitória parecem contribuir para o complexo mecanismo anti-inflamatório endógeno, que protege a tireóide de lesão imunológica permanente durante o primeiro ano do período pós-parto³¹. Para confirmar esta hipótese são necessários mais estudos que avaliem os níveis de TGFβ1 em mulheres com hipotireoidismo permanente no período pós-parto.

Importância dos Anticorpos Anti-tireoideus

A TPP está associada, geralmente, a um aumento do nível de anticorpos anti-tireoideus, com início na sexta semana do período pós-parto, atingindo um pico máximo na 20ª semana^{41,42}. Os anticorpos anti-TPO são mais prevalentes que os anticorpos anti-Tg (tireoglobulina). É rara a presença exclusiva de anticorpos anti-Tg. Quando os dois tipos de anticorpos estão presentes os títulos são significativamente superiores⁴³.

As mulheres com anticorpos anti-TPO na gravidez podem desenvolver TPP ou permanecer eutireoideias. O início e a progressão da disfunção tireoideia em mulheres com anticorpos anti-TPO, não dependem somente do título de anticorpos, mas também da sua capacidade para activar o sistema do complemento⁴⁴.

A IL (interleucina)-4 pode ter um papel determinante como factor estimulador na regulação da produção de IgG, após activação das células B por antígenos. Esta citocina parece ser relevante para a promoção da síntese de anticorpos da subclasse IgG4⁴⁵. Isto é importante, porque os anticorpos desta subclasse não activam a via clássica do complemento e podem actuar como anticorpos bloqueadores⁴³. Por isso, há uma proporção significativamente maior destes anticorpos nas mulheres com TPP e eutireoidismo, relativamente às que desenvolvem hipotireoidismo associado à TPP⁴⁶.

As grávidas predispostas a desenvolver TPP apresentam menor imuno-supressão na fase final da gravidez, tendo concentrações relativamente baixas de cortisol plasmático e níveis elevados de citocinas^{47,48}.

Os determinantes imunológicos da TPP podem ocorrer no período pré-natal. O aumento da expressão de interferão γ [T helper 1 (Th1)] e IL-4 (Th2) pelos linfócitos CD4 na 36ª semana de gestação é um factor de risco para o desenvolvimento de TPP, o que sugere que estas grávidas com propensão para TPP têm uma maior estimulação imune na fase final da gravidez⁴³. As mulheres que desenvolvem TPP apresentam títulos superiores de anticorpos anti-TPO na 36ª semana da gravidez, em consequência, provavelmente, da menor supressão imunológica causada pelo hipocortisolismo⁴⁷.

Nas grávidas com anticorpos anti-TPO positivos há um aumento da percentagem de células T activadas (CD4+DR+) no segundo trimestre da gravidez, com um pico no terceiro mês do período pós-parto⁴⁹.

Importância da Imunidade Celular

Características Histológicas e Citológicas da TPP

As características histológicas da TPP são consistentes com a sua etiologia auto-imune, havendo infiltrados com linfócitos T CD4+ e CD8+, macrófagos, células NK (Natural Killer) e linfócitos B⁴⁶. Estas células são encontradas em áreas de tireócitos destruídos, com positividade CD95 e CD95L⁵¹.

Há poucos estudos sobre a função das células T na TPP. Todavia, a realização de biópsias aspirativas em doentes com TPP demonstrou que os linfócitos B e T acumulam-se na tireóide e que há diminuição dos linfócitos CD8+ intra-tireoideus, com aumento da razão CD4+/CD8+ para cerca de três no aspirado, relativamente ao sangue periférico^{52,53}.

Nas doentes com hipotireoidismo por TPP, foi demonstrado que há acumulação de linfócitos B na tireóide, devido aos diferentes padrões de migração das células imunes para os sítios da inflamação crónica, estando implicadas várias quimiocinas e moléculas de adesão⁵⁴.

Linfócitos T

A gravidez normal é caracterizada pelo decréscimo das células T CD4+ e aumento das células TCD8+, havendo uma diminuição significativa da razão CD4+/CD8+ no fim da gravidez e no período pós-parto. Nas mulheres que desenvolvem TPP há activação das células T, aumento da razão CD4+/CD8+ e títulos significativamente elevados de anticorpos anti-TPO e anti-Tg, em comparação com controlos com anticorpos negativos²⁰.

Estão bem documentadas as alterações da imunidade humoral na TPP, mas permanecem por esclarecer cabalmente os fenómenos imunológicos que acompanham a transformação do estado Th2 da gravidez para o estado Th1 no pós-parto⁵⁵.

A TPP é caracterizada por activação e alteração do subtipo de linfócitos, em consequência da rápida passagem para o estado Th1 imediatamente após o parto⁵⁰. A mudança para o estado Th1 no pós-parto é mais acelerada nas mulheres com TPP, havendo uma diminuição mais rápida da secreção de IL-4 e alteração da razão Th2/Th1^{21,26}.

As doentes na fase de tireotoxicose têm uma proporção significativamente aumentada de linfócitos periféricos activados, relativamente às doentes nas fases de hipotireoidismo ou de eutireoidismo^{47,48}. A quantificação dos subtipos CD4 e CD8 demonstrou que as doentes nas fases de hipotireoidismo, ou de eutireoidismo, têm percentagens significativamente superiores de CD4+ e inferiores de CD8+, originando aumento da razão CD4/CD8, relativamente às doentes com tireotoxicose⁵².

Nas grávidas com anticorpos anti-TPO positivos, que desenvolvem TPP, as percentagens de células T activadas (MHC-class II+ CD3+) são significativamente superiores nas 12^a e 32^a semanas de gestação e na quarta semana do pós-parto, relativamente às mulheres com anticorpos anti-TPO positivos, que não desenvolvem TPP⁵².

Células NK (Natural Killer)

Na fase precoce da gravidez, há acumulação de células NK (CD56+ CD16+) e macrófagos na decídua; estas células desempenham um papel importante na aceitação precoce do embrião e na regulação local da resposta imune^{56,57}. Estas modificações locais estão associadas a várias alterações dos leucócitos periféricos, havendo diminuição significativa do número e actividade das células NK na 12^a semana de gestação^{3,51}. Nas grávidas com anticorpos anti-TPO negativos há um retorno gradual para níveis normais; nos casos com anticorpos anti-TPO positivos a percentagem de células NK permanece diminuída¹¹.

A actividade das células NK está associada à exacerbação da doença auto-imune da tireóide⁵⁴. A actividade NK na tireotoxicose pós-parto, por doença de Graves ou por tireoidite linfocítica, está significativamente aumentada relativamente às mulheres com eutireoidismo, havendo níveis elevados de IL-12 – uma citocina activadora das células NK⁵⁹.

As células NK estão envolvidas na lise das células alvo e também na regulação do crescimento e da activação das células B e T⁶⁰. As alterações do número e actividade das células NK podem servir como mecanismos de defesa e como factores de regulação do sistema imune. Deste modo, foi demonstrado que as mulheres com anticorpos anti-TPO positivos no período pós-parto têm diminuição da percentagem de células NK circulantes, independentemente do facto de desenvolverem ou não TPP¹¹.

Interessantemente, as células NK também estão diminuídas em estados depressivos, o que pode reflectir alteração do limiar de activação do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal, que ocorre nos doentes severamente deprimidos^{29,30}.

Em conclusão, têm sido encontradas alterações no número e actividade das células NK na TPP, mas o seu papel no desenvolvimento da tireoidite permanece incerto. Por isso, são necessários mais estudos para esclarecer a função destas células na patogénia da TPP.

A combinação dos dados sobre anticorpos anti-TPO, complemento, células T activadas, apoptose e histologia da TPP traçam um quadro fisiopatológico, que demonstra, pelo menos em parte, que os casos de TPP correspondem a um agravamento do processo de auto-sensibilização tireoideia, com lesão da integridade dos tireócitos.

Evolução Clínica da TPP

A clínica desenvolve-se de uma forma característica, com uma fase de hipotireoidismo, que se resolve espontaneamente, e que é precedida por uma fase de hipertireoidismo^{7,12}. O hipotireoidismo pós-parto ocorre em 10% das mulheres com TPP^{15,61}. Na maioria das doentes com TPP há remissão completa, mas pode surgir hipotireoidismo persistente, sintomático e que requer tratamento com LT4 (levotiroxina)^{2,3,17,62,63}.

As doentes que recuperam a normalidade da função tireoideia devem ser avisadas, que, após um primeiro episódio de TPP, há uma probabilidade de 70% de recorrência numa gravidez subsequente^{64,65}. Estudos de longo prazo demonstraram que, em aproximadamente 25-50% das mulheres com TPP, pode surgir hipotireoidismo permanente no intervalo de cinco a 10 anos após o parto^{63,66-69}. O nível sérico de TSH deverá ser doseado anualmente nestas mulheres⁶⁶.

Os factores associados ao desenvolvimento de hipotireoidismo crónico são, sobretudo, a presença de títulos elevados de anticorpos anti-TPO na fase inicial da gravidez, a gravidade do hipotireoidismo pós-parto, a multiparidade e a história prévia de abortamentos espontâneos^{17,70}.

Em cerca de um terço das doentes com TPP surge o padrão trifásico clássico de disfunção tireoideia – tireotoxicose, hipotireoidismo e recuperação⁷¹. A tireotoxicose começa, tipicamente, um a seis meses após o parto e dura um a dois meses⁷³. Esta fase pode ser seguida por hipotireoidismo, com início quatro a oito meses após o parto, tendo uma duração de quatro a seis meses⁷¹. Cerca de 80% das mulheres recuperam a função tireoideia no período de um ano⁷³.

Na maioria dos casos de TPP há um bócio pequeno, não doloroso e de consistência dura. Estão presentes altas concentrações de anticorpos anti-TPO e/ou anti-tireoglobulina². A velocidade de sedimentação é normal. A curva de captação às 24 horas do Iodo123 pode ser usada – se a mulher não estiver a amamentar – para distinguir a TPP da doença de Graves pós-parto; a captação está diminuída – geralmente inferior a 5% – na TPP e elevada na doença de Graves^{72,73}. O cintilograma tireoideu, com curva de captação do radiofármaco, é útil nas doenças tireotóxicas, quando não há sinais claros de doença de Graves, como o bócio difuso ou oftalmopatia⁷³. O aumento da disponibilidade de iodo associado ao uso de produtos iodados tópicos na ocasião do parto pode originar a inibição da organificação do iodo, efeito designado de Wolff-Chaikoff, que pode durar apenas alguns dias, mas em indivíduos com tireoidite auto-imune, história de TPP ou doença de Graves, previamente tratada com iodo, cirurgia ou anti-tiroideus de síntese, ser irreversível, sobretudo se houve exposição a grandes quantidades de iodo. Este efeito pode condicionar os resultados de exames auxiliares de diagnóstico como o cintilograma tireoideu.

A tireotoxicose da TPP é, geralmente, ligeira e, por isso, raramente requer terapêutica, mas quando a doença é severa, deve ser tratada com beta-bloqueadores^{17,73}. O tratamento com fármacos anti-tiroideus está contra-indicado, porque não há excesso de produção de hormonas tireoideias. O tratamento da fase hipotireoideia pode não ser necessário. Na doente assintomática, com TSH < 10 µU/ml, o tratamento pode ser dispensado. Deverá ser feita uma reavaliação do TSH em quatro a oito semanas. Se esta fase for prolongada, ou se a doente estiver sintomática, deve ser prescrita LT4. Posteriormente (6 a 10 meses após o início do tratamento) a LT4 deve ser suspensa, para determinar se a função tireoideia normalizou^{17,73}.

Consequências Adversas da Tireoidite Auto-imune na Gravidez e no Pós-Parto

Nalguns estudos, todas as mulheres com tireoidite auto-imune subclínica e títulos de anticorpos anti-TPO superiores a 1:5120 antes da gravidez desenvolveram TPP⁷³. Além disso, a presença de anticorpos anti-tiroideus no primeiro trimestre da gravidez está associada a um aumento da taxa de abortamentos espontâneos⁷⁴. Embora haja uma associação positiva entre a presença de anticorpos anti-tiroideus e abortamento, o rastreio universal de anticorpos anti-tiroideus e o tratamento desta situação não podem, por enquanto, ser recomendados⁶⁶. Até hoje apenas um estudo de intervenção adequadamente desenhado mostrou uma diminuição na taxa de abortamentos

em mulheres eutireoideias com anticorpos anti-TPO positivos⁷⁴.

Não há dados suficientes que suportem o rastreio da TPP a todas as mulheres. Quando se conhece a positividade dos anticorpos anti-TPO durante a gravidez, deverá ser realizado um doseamento de TSH aos três e seis meses do período pós-parto^{17,66}. A prevalência da TPP é três vezes maior em mulheres diabéticas tipo 1 relativamente à população geral. O rastreio da TPP (determinação da TSH) está também recomendado aos 3 e 6 meses do período pós-parto^{66,75}.

A TPP parece estar associada a uma maior incidência de depressão pós-parto – nalguns estudos 38-53% das mulheres com TPP tiveram depressão não psicótica⁷⁶. Relativamente aos mecanismos subjacentes a esta associação, é de salientar que o hipotireoidismo influencia os neurotransmissores envolvidos nas alterações afectivas, tais como a redução da 5-hidroxitriptamina⁷⁷, que reverte com o tratamento com LT4⁷⁸. A libertação de citocinas durante a reacção auto-imune da tireoide, como a IL-1 e a IL-6, pode interferir com a neurotransmissão central, iniciando a depressão⁴².

Contudo, não há evidência suficiente desta associação entre depressão pós-parto e TPP ou auto-imunidade tireoideia. Apesar disso, e porque o hipotireoidismo é uma causa de depressão reversível, deve fazer-se o rastreio de hipotireoidismo na presença de depressão neste período⁶⁶.

Rastreio de Hipotireoidismo durante a Gravidez – Quem e Quando?

Como foi anteriormente salientado, o diagnóstico de tireoidite auto-imune é de grande importância clínica, porque, para níveis idênticos de TSH, a presença de anticorpos anti-TPO positivos é um factor predictivo de disfunção tireoideia⁷⁹, aumentando o risco de TPP e de abortamentos espontâneos precoces⁸⁰⁻⁸². Mulheres com tireoidite auto-imune e eutireoidismo no início da gravidez estão em risco de desenvolver hipotireoidismo durante este período, pelo que os valores de TSH devem ser monitorizados^{17,66}.

É importante realçar que somente 24% das grávidas com hipotireoidismo subclínico têm conhecimento da sua doença. Das restantes, 64% permanecem hipotireoideias durante períodos superiores a 11 anos, não apresentando sintomatologia significativa^{83,84}.

Vários estudos sugerem que o rastreio de hipotireoidismo deve ser efectuado por rotina, em todas as grávidas no primeiro trimestre⁸⁵⁻⁸⁷. Recentemente, foram publicadas pela Endocrine Society⁶⁶, directrizes para a disfunção tireoideia na gravidez e pós parto. São sugeridas as seguintes indicações para o rastreio de disfunção tireoideia na

gravidez: história pessoal de hipotireoidismo, hipertireoidismo, bócio, anticorpos anti-tiroideus positivos, tireoidite pós-parto e tireoidectomia parcial; história familiar de doença tiroideia; sinais ou sintomas sugestivos de hipo ou hiperfunção, incluindo anemia, hipercolesterolemia e hiponatremia; diabetes tipo 1 ou outras doenças auto-imunes, história de irradiação da cabeça ou pescoço e história de abortamento espontâneo ou parto pré-termo^{66,88-92}. A identificação destas grávidas de alto risco deve realizar-se preferencialmente antes da gravidez, ou então na primeira visita pré-natal ou aquando do diagnóstico de gravidez^{66,93}. Neste grupo de alto risco de TPP, duas populações específicas beneficiam claramente com o rastreio da TPP: as mulheres com história prévia de TPP – cuja prevalência de tireoidite recorrente é de 69% – e as diabéticas tipo 1, que apresentam taxas de prevalência de TPP da ordem dos 25%^{94,95}.

Na prática clínica o diagnóstico de tireoidite auto-imune é baseado na presença de anticorpos anti-TPO^{96,97}. Esta estratégia, contudo, pode não identificar os casos, que se apresentem com hipotireoidismo subclínico, sem anticorpos anti-tiroideus⁷³. Além disso, foram descritas formas não auto-imunes de TPP, caracterizadas por anticorpos anti-tiroideus negativos e pela ausência alterações da imunidade celular¹¹. Estes casos de TPP não auto-imune são diferentes na sua sintomatologia, cursando com uma fase de tireotoxicose transitória e moderada, cuja etiologia parece estar relacionada com tireoidites subagudas na sequência de infecções virais¹¹.

Neste contexto, a ecografia pode ser importante para diagnosticar a destruição auto-imune nas doentes com TPP⁹⁸, pois a hipocogenicidade da tireóide correlaciona-se com a infiltração linfocítica e com a disfunção tiroideia⁷⁰⁻⁹⁹.

Assim, dada a disponibilidade generalizada da ecografia, a identificação do padrão hipocogénico típico pode ajudar a diagnosticar mais precocemente a tireoidite auto-imune¹⁰⁰⁻¹⁰¹. Todavia, a ecogenicidade é variável, podendo haver calcificações e regiões císticas. A biópsia destas lesões é, muitas vezes, necessária para permitir diferenciar a tireoidite de outras lesões¹⁰².

Consequências Adversas da TPP nos Descendentes

Há uma associação entre a hipotiroxinemia materna e o desenvolvimento neuropsicológico em populações sem deficiência de iodo, tendo sido demonstrado que o hipotireoidismo ligeiro a moderado afecta adversamente o desenvolvimento neuropsicológico do recém-nascido^{15,86,87,103-105}.

O estudo de Pop (106) demonstrou uma associação significativa entre os níveis de anticorpos anti-TPO na 32ª

semana de gestação e a diminuição de 10 pontos no QI dos filhos aos cinco anos. Neste estudo, mesmo nos casos com níveis normais de TSH, as concentrações de T4 livre inferiores a 10% da concentração normal surgiram associadas a um risco elevado de perturbação do desenvolvimento neuropsicológico do feto¹⁰⁷.

O tratamento com levotiroxina mostrou minorar as consequências obstétricas, nomeadamente a taxa de abortamentos espontâneos e de parto pré-termo, mas não provou modificar o desenvolvimento neurológico a longo-prazo da descendência. Contudo, dado que os benefícios potenciais superam os eventuais riscos, recomenda-se o tratamento do hipotireoidismo subclínico⁶⁶.

CONCLUSÃO

Depois do parto, as alterações imunológicas desaparecem lentamente havendo um retorno ao estado normal. Esta reactivação do sistema imune no período pós-parto desencadeia uma fase de destruição celular aguda, que caracteriza a TPP. São vários os mecanismos de imunidade humoral e celular implicados no desenvolvimento da doença auto-imune tiroideia na gravidez e no pós-parto. Alterações hormonais parecem também concorrer para o desenvolvimento deste processo. Contudo, as causas da exacerbação das doenças auto-imunes no período pós-parto e os mecanismos pelos quais o sistema imune readquire o equilíbrio após activação na TPP são ainda incertos, sendo necessária mais investigação nesta área.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. ELENKOV IJ, HOFFMAN J, WILDER RF: Does differential neuroendocrine control of cytokine production govern the expression of autoimmune diseases in pregnancy and the postpartum period? *Mol Med Today* 1997;3:379-383
2. DAVIES TF: The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid* 1999;9:675-684
3. HARRIS B, OTHMAN S, DAVIES JA et al: Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *BMJ* 1992;305:152-6
4. MEDINA JL, NEVES C, MAGALHÃES A, PEREIRA-MONTEIRO L, MARQUES L. Doenças da tireóide na grávida. *Acta Med Port* 2002;15:211-220
5. LAZARUS JH, HALL R, OTHMAN S et al: The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *Q J Med* 1996;89:429-435

6. WALFISH PG, MEYERSON J, PROVIAS JP, VARGAS MT, PAPSIN FR: Prevalence and characteristics of post-partum thyroid dysfunction: results of a survey from Toronto, Canada. *J Endocrinol Invest* 1992;15:265-272
7. LUCAS A, PIZARRO E, GRANADA ML, SALINAS I, FOZ M, SANMARTI A: Postpartum thyroiditis: epidemiology and clinical evolution in a nonselected population. *Thyroid* 2000;10:71-7
8. BARCA MF, KNOBEL M, TOMIMORI E, CARDIA MS, MEDEIROS-NETO G: Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in Sao Paulo, Brazil. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53:21-31
9. POP VJ, DE ROOY HA, VADER HL, VAN DER HD, VAN SON MM, KOMPROE IH: Microsomal antibodies during gestation in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993;129:26-30
10. KUIJPENS JL, HAAN-MEULMAN M, VADER HL, POP VJ, WIERSINGA WM, DREXHAGE HA: Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1959-66
11. NIKOLAI TF, TURNEY SL, ROBERTS RC: Postpartum lymphocytic thyroiditis. Prevalence, clinical course, and long-term follow-up. *Arch Intern Med* 1987;147:221-4
12. LAZARUS JH, OTHMAN S: Thyroid disease in relation to pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:91-8
13. GERSTEIN HC: How common is postpartum thyroiditis? A methodologic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1990;150:1397-1400
14. LAZARUS JH, PREMAWARDHANA LDKE, PARKES AB: Postpartum thyroiditis. *Autoimmunity* 2002;35:169-173
15. SMALLRIDGE RC: Postpartum thyroid disease. A model of immunological dysfunction. *Clin Appl Immunol Rev* 2000;1:89-103
16. AMINO N, TADA H, HIDAKA Y, CRAPO LM, STAGNARO-GREEN A: Therapeutic controversy: screening for postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1813-21
17. LARSEN PR, DAVIES TF: Hypothyroidism and Thyroiditis. *In* Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*; 10th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company 2003;pp 423-445
18. FELDT-RASMUSSEN U, HOIER-MADSEN M, RASMUSSEN NG, HEGEDUS L, HORNNES P: Anti-thyroid peroxidase antibodies during pregnancy and postpartum. Relation to postpartum thyroiditis. *Autoimmunity* 1990;6:211-4
19. STAGNARO-GREEN A: Postpartum Thyroiditis: The Case For Selective Screening. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1819-21
20. IMAIZUMI M, PRITSKER A, UNGER P, DAVIES TF: Intrathyroidal fetal microchimerism in pregnancy and postpartum. *Endocrinol* 2002;143:247-253
21. NELSON JL: Microchimerism: incidental byproduct of pregnancy or active participant in human health? *Trends Mol Med* 2002;8:109-113
22. WEETMAN AP: The immunology of pregnancy. *Thyroid* 1999;9:643-6
23. KLINTSCHAR M, SCHWAIGER P, MANNWEILER S, REGAUER S, KLEIBER M: Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2494-8
24. REBER PM: Prolactin and immunomodulation. *Am J Med* 1993;95:637-644
25. DARDENNE M, SAVINO W, GAGNERAULT MC, ITOH T, BACH JF: Neuroendocrine control of thymic hormonal production. I. Prolactin stimulates *in vivo* and *in vitro* the production of thymulin by human and murine thymic epithelial cells. *Endocrinol* 1989;125:3-12
26. REICHLIN S: Neuroendocrinology. *In* Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*, 9th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1998; pp 165-248
27. OLIVIERI A, DE ANGELIS S, VACCARI V et al: Postpartum thyroiditis is associated with fluctuations in transforming growth factor- β 1 serum levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1280-4
28. FLAUMENHAFT R, KOJIMA S, ABE M, RIFKIN DB: Activation of latent transforming growth factor β . *Adv Pharmacol* 1993;24:51-76
29. WALLICK SC, FIGARI IS, MORRIS RE, LEVINSON AD, PALLADINO MA: Immunoregulatory role of transforming growth factor β (TGF- β) in development of killer cells: comparison of active and latent TGF- β 1. *J Exp Med* 1990;172:1777-84
30. CHEN W, FRANK ME, JIN W, WAHL SM: TGF- β released by apoptotic T cells contributes to an immunosuppressive milieu. *Immunity* 2001;14:715-725
31. LETTERIO JJ, ROBERTS AB: Regulation of immune responses by TGF- β . *Annu Rev Immunol* 1998;16:137-161
32. BRALEY-MULLEN H, CHEN K, WEI Y, YU S: Role of TGFB in development of spontaneous autoimmune thyroiditis in NOD.H-2h4 mice. *J Immunol* 2001;167:7111-8
33. O'GARRA A, STEINMAN L, GIJBELS K. CD4+ T-cell subsets in autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 1997;9:872-883
34. LIBLAU RS, SINGER SM, MCDEVITT HO: Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunol Today* 1995;1:34-8
35. CARRIERI PB, PROVITERA V, BRUNO R et al: Possible role of transforming growth factor- β in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Res* 1997;19:599-600
36. BECK J, RONDOT P, JULLIEN P, WIETZERBIN J, LAWRENCE DA: TGFB-like activity produced during regression of exacerbations in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1991; 84:452-5
37. HAYSLIP CC, FEIN HG, O'DONNELL VM, FRIEDMAN DS, KLEIN TS, SMALLRIDGE RC: The value of serum antimicrobial antibody testing in screening for symptomatic postpartum thyroid dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:203-209
38. HALL R: Pregnancy and autoimmune endocrine disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1995;9:137-155
39. BEEVER K, BRADBURY J, PHILLIPS D et al: Highly sensitive assays of autoantibodies to thyroglobulin and to thyroid peroxidase. *Clin Chem* 1989;35:1949-54
40. PARKES AB, OTHMAN S, HALL R, JOHN R, RICHARDS CJ, LAZARUS JH: The role of complement in the pathogenesis of postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:395-400
41. DE VRIES JE, PUNNONEN J, COCKS BG, DE WAAL MALEFYT R, AVERSA G: Regulation of the human IgE response by IL-4 and IL-13. *Res Immunol* 1993;144:597-601
42. BRIONES-URBINA R, PARKES AB, BOGNER U, MARIOTTI S, WALFISH PG: Increase in microsomal antibody related IgG1, IgG2 and IgG3 titres and antithyroid peroxidase antibodies but not antibody dependent cell mediated cytotoxicity in post-partum thyroiditis with transient hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 1990;13:879-886
43. KOKANDI AA, PARKES AB, PREMAWARDHANA LDKE, JOHN R, LAZARUS JH: Association of postpartum thyroid dys-

- function with antepartum hormonal and immunological changes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1126-32
44. MAGIAKOU MA, MASTORAKOS G, RABIN D et al: The maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the third trimester of human pregnancy. *Clin Endocrinol* 1996;44:419-428
 45. STAGNARO-GREEN A, ROMAN SH, COBIN RH, EL-HARAZY E, WALLENSTEIN S, DAVIES TF: A prospective study of lymphocyte-initiated immunosuppression in normal pregnancy: evidence of a T cell etiology for postpartum thyroid dysfunction. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:197-204
 46. RICCI M, ROSSI O, ROMAGNANI S, DEL PRETE GF: Etiologic factors and pathogenetic aspects of organ-specific autoimmune diseases. Essential role of autoreactive T cells and lymphokine network in the activation of effector systems responsible for tissue lesions. *Autoimmunity* 1989;2:331-4
 47. MOOIJ P, DREXHAGE HA: Autoimmune thyroid disease. *Clin Lab Med* 1993;13:683-697
 48. JANSSON R, TOTTERMAN TH, SALLSTROM J, DAHLBERG PA: Intrathyroidal and circulating lymphocyte subsets in different stages of autoimmune postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:942-6
 49. CHAN JYC, WALFISH PG: Activated (Ia) T-lymphocytes and their subsets in autoimmune thyroid diseases: analysis by dual laser flow microfluorocytometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:403-9
 50. JANSSON R, BERNANDER S, KARLSSON A, LEVIN K, NILSSON G: Autoimmune thyroid dysfunction in the postpartum period. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:681-7
 51. WEGMANN TG, LIN H, GUILBERT L, MOSMANN TR: Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today* 1993;14:353-6
 52. CAIXAS A, ALBAREDA M, GARCIA-PATTERSON A, RODRIGUEZ-ESPINOSA J, DE LEIVA A, CORCOY R: Postpartum thyroiditis in women with hypothyroidism antedating pregnancy? *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4000-5
 53. MOMOTANI N, NOH J, ISHIKAWA N, ITO K: Relationship between silent thyroiditis and recurrent Graves' disease in the postpartum period. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:285-9
 54. HIDAKA Y, AMINO N, IWATANI Y et al: Increase in peripheral natural killer cell activity in patients with autoimmune thyroid disease. *Autoimmunity* 1992;11:239-246
 55. TAMARU M, MATSUURA B, ONJI M: Increased levels of serum interleukin-12 in Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 1999;141:111-6
 56. SEAMAN WE: Natural killer cells and natural killer T cells. *Arthritis Rheum* 2000;43:1204-17
 57. MULLER AF, DREXHAGE HA, BERGHOUT A: Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care. *Endocr Rev* 2001;22:605-630
 58. OTHMAN S, PHILLIPS DI, PARKES AB et al: A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:559-564
 59. AMINO N, TADA H, HIDAKA Y: Autoimmune thyroid disease and pregnancy. *J Endocrinol Invest* 1996;19:59
 60. AMINO N, MORI H, IWATANI Y et al: High prevalence of transient postpartum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1982;306:849-852
 61. ROTI E, EMERSON CH: Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:3-5
 62. LAZARUS JH, AMMARI F, ORETTI R, PARKES AB, RICHARDS CJ, HARRIS B: Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract* 1997;47:305-8
 63. BURROW GN: Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev* 1993;14:194-202
 64. WEETMAN AP: Prediction of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:7-8
 65. PREMAWARDHANA LD, PARKES AB, AMMARI F et al: Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:71-5
 66. BROWNE-MARTIN K, EMERSON CH: Postpartum thyroid dysfunction. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:90-101
 67. PEARCE EN, FARWELL AP, BRAVERMAN LE: Thyroiditis. *N Engl J Med* 2003;348:2646-55
 68. AMINO N, TADA H, HIDAKA Y: Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. *Thyroid* 1999;9:705-713
 69. ROCHESTER DB, DAVIES TF: Increased risk of Graves' disease after pregnancy. *Thyroid* 2005;15:1287-90
 70. LARSEN PR, DAVIES TF: Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. In Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS (eds). *Williams Textbook of Endocrinology*; 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2003; pp 331-373
 71. LEAROID DL, FUNG HYM, MCGREGOR AM: Postpartum thyroid dysfunction. *Thyroid* 1992;2:73-8
 72. CLEARE AJ, MCGREGOR A, O'KEANE V: Neuroendocrine evidence for an association between hypothyroidism, reduced central 5-HT activity and depression. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:713-9
 73. CLEARE AJ, MCGREGOR A, CHAMBERS SM, DAWLING S, O'KEANE V: Thyroxine replacement increases central 5-hydroxytryptamine activity and reduces depressive symptoms in hypothyroidism. *Neuroendocrinol* 1996;64:65-9
 74. WEETMAN AP, MCGREGOR AM: Autoimmune thyroid disease: Further developments in our understanding. *Endocr Rev* 1994;15:788-830
 75. NICHOLSON WK: Prevalence of postpartum thyroid dysfunction: a quantitative review. *Thyroid* 2006;16:573-582
 76. STAGNARO-GREEN A, ROMAN SH, COBIN RH, EL-HARAZY E, ALVAREZ-MARFANY M, DAVIES TF: Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid antibodies. *JAMA* 1990;264:1422-5
 77. GLINOER D, FERNANDEZ-SOTO M, BOURDOUX P et al: Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:421-7
 78. GLINOER D, RIAHI M, GRÜN J-P, KINTHART J: Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:197-204
 79. FUKUSHI M, HONMA K, FUJITA K: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:2016
 80. KLEIN RZ, HADDOW JE, FAIX JD et al: Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;35:41-6

81. HADDOW JE, PALOMAKI GE, ALLAN WC et al: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-555
82. UTIGER RD: Maternal hypothyroidism and fetal development [editorial]. *N Engl J Med* 1999;341:601-2
83. CAMPBELL NRC, HASINOFF BB, STALTS H, RAO B, WONG NC: Ferrous sulphate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1992;117:1010-13
84. ALEXANDER EK, MARQUSEE E, LAWRENCE J, JAROLIM P, FISCHER GA, LARSEN PR: Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-9
85. JANSEN A, VAN HAGEN M, DREXHAGE HA: Defective maturation and function of antigen presenting cells in type 1 diabetes. *Lancet* 1995;345:491-2
86. GLINOER D: The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* 1998;10:403-411
87. DAYAN CM, DANIELS GH: Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107
88. SMYTH PA, WIJAYARATNE CN, KALUARACHI WN et al: Sequential studies on thyroid antibodies during pregnancy. *Thyroid* 2005;15:474-7
89. PREMAWARDHANA L, PARKES AB, JOHN R, HARRIS B, LAZARUS JH: Thyroid peroxidase antibodies in early pregnancy: utility for prediction of postpartum thyroid dysfunction and implications for screening. *Thyroid* 2004;14:610-5
90. ADAMS H, JONES M, OTHMAN S, LAZARUS JH, PARKES AB, HALL R: The sonographic appearances in postpartum thyroiditis. *Clin Radiol*. 1992;45:311-5
91. HAYASHI N, TAMAKI N, KONISHI J et al: Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Ultrasound* 1986;14:123-6
92. MARCOCCI C, VITTI P, CETANI F, CATALANO F, CONCETTI R, PINCHERA A: Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:209-213
93. RABER W, GESSL A, NOWOTNY P, VIERHAPPER H: Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. *Thyroid* 2002;12:725-731
94. LANGER JE, KHAN A, NISENBAUM HL et al: Sonographic appearance of focal thyroiditis. *Am J Roentgenol* 2001;176:751-4
95. MORREALE DE ESCOBAR G, OBREGON MJ, ESCOBAR DEL REY F: Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3975-87
96. MANDEL SJ, SPENCER CA, HOLLOWELL JG: Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid* 2005;15:44-53
97. REDMOND GP: Thyroid dysfunction and women's reproductive health. *Thyroid* 2004;14:5-15
98. POP VJ, DE VRIES E, VAN BAAR AL et al: Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3561-6
99. POP VJ, KUIJPENS JL, VAN BAAR AL et al: Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149-155
100. GLINOER D, DELANGE F: The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000;10:871-887
101. HEINDEL JJ, ZOELLER RT: Thyroid hormone and brain development: translating molecular mechanisms to population risk. *Thyroid* 2003;13:1001-4
102. HOLLOWELL JG, LAFRANCHI S, SMALLRIDGE RC, SPONG CY, HADDOW JE, BOYLE CA: Where do we go from here?—Summary of working group discussions on thyroid function and gestational outcomes. *Thyroid* 2005;15:72-76
103. MANDEL SJ, SPENCER CA, HOLLOWELL JG: Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible? *Thyroid* 2005;15:44-53
104. LAFRANCHI SH, HADDOW JE, JOSEPH G, HOLLOWELL JG: Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 2005;15:60-71
105. REDMOND GP: Thyroid dysfunction and women's reproductive health. *Thyroid* 2004;14:5-15
106. POP VJ, DE VRIES E, VAN BAAR AL et al: Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3561-6
107. POP VJ, KUIJPENS JL, VAN BAAR AL et al: Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:149-155

