



Gabriela Fernanda de Oliveira¹
Marli Gerenutti²

Hipertireoidismo e hipotireoidismo na gravidez: uso racional de medicamentos

¹ Farmacêutica formada pelo Curso de Farmácia da Universidade de Sorocaba - Uniso

² Professora Doutora formada pela Faculdade de Medicina Veterinária da USP. Professora do Curso de Farmácia da Uniso. E-mail: marli.gerenutti@uniso.br

RESUMO

O presente estudo é uma revisão sobre o uso de drogas utilizadas em distúrbios da tireóide durante a gravidez, focalizando as alterações bioquímicas decorrentes da utilização desses medicamentos. Consideramos que este trabalho pode auxiliar durante a prescrição médica e contribuir com o profissional farmacêutico, no auxílio à gestante.

Palavras-chave: distúrbios da tireóide na gestação; hipertireoidismo; hipotireoidismo.

ABSTRACT

The present study is a wide revision regarding the use of drugs in thyroid disorders pregnancy, considering their biochemistry alterations. It also intends to assist the physician during prescription and to give information to the pharmacists to help pregnant women.

Keywords: thyroid disorders pregnancy; hyperthyroidism; hypothyroidism

1. INTRODUÇÃO

1.1. Alterações fisiológicas durante a gestação

As modificações hemodinâmicas e cardíacas que ocorrem durante a gestação guardam íntima relação com o resultado perinatal. A hipervolemia fisiológica da gravidez garante o suporte de oxigênio e nutrientes para o feto e protege a mãe contra os efeitos danosos da diminuição do retorno venoso, decorrente da compressão uterina durante a gestação e da perda sanguínea no parto (BORGES, 2001; SONG et al., 2004; JONES et al., 2004).

Durante a gravidez, tanto a pressão arterial quanto a frequência cardíaca apresentam ritmo circadiano com significativa queda dos níveis pressóricos e da frequência cardíaca, durante a noite, e tendência a aumentar com o evoluir da gravidez. (MACHADO et al., 2003; ELVAN-TASPINAR et al., 2004)

Nas gestantes, as alterações nas funções do trato gastrointestinal, promovidas pelo estrógeno, podem causar dispepsia, náuseas, vômitos. (TOSAL HERRERO et al., 2001). O período final da gravidez é acompanhado por alterações fisiológicas nos compartimentos hídricos do organismo, com um aumento 40% no volume de sangue, alteração no volume de distribuição sanguínea, aumento da atividade hepática e redução da filtração glomerular, podendo ocorrer aumento da eliminação urinária, ao lado de eventuais déficits e excessos nutricionais. (MORAIS, 1997; HEDSTROM; MARTENS, 1993; NIEBYL, 2003)

As mudanças farmacocinéticas durante a gestação são significantes e o uso de medicamentos, durante esse período e o período de lactação, exige avaliação crítica quanto ao tempo e duração da exposição, dosagem e suscetibilidade fetal. (IQBAL et al., 2001; MANTOVANI; CALAMANDREI, 2001)

1.2. Importância do estudo sobre a exposição materna a medicamentos e o desenvolvimento infantil.

As patologias crônicas não-transmissíveis, causas importantes de morbidade (número de casos de uma doença), a mortalidade (número de mortes num determinado período) e a invalidez no Brasil compõem um grupo de enfermidades que se caracterizam por apresentar longo período de latência, tempo de evolução prolongado, etiologia não totalmente elucidada,

lesões irreversíveis e complicações que acarretam graus variáveis de incapacidade ou óbito. Embora existam para essas patologias vários fatores de risco relacionados entre si, sua prevenção pode reduzir o aparecimento de novos casos, atenuar o surgimento de lesões irreversíveis ou de complicações que podem levar a graus variáveis de incapacidade e à invalidez permanente (CVE, 2004). A politerapia, exposição múltipla a medicamentos, é muito comum no tratamento dessas patologias. Entretanto, o uso concomitante e continuado de diversos medicamentos pode induzir às anormalidades anatômicas e/ou bioquímicas, em especial quando se particulariza o grupo de gestantes, o qual requer uma atenção especial. (PENNEL, 2003; DEVILAT et al., 2004; DI PAOLO et al., 1999)

Os estudos sobre exposição medicamentosa materna, durante o período de gestação sempre se destacaram, especialmente ao considerar-se que, muitas vezes, as gestantes desconhecem os potenciais riscos dessa exposição. Embora exista uma vasta literatura nacional e internacional relacionada à temática do uso de medicamentos por gestantes, dirigida ao estudo de prevalência e aos efeitos deletérios sobre o feto, as gestantes que vivem em países em desenvolvimento estão expostas, mais freqüentemente, a vários riscos, entre os quais o de apresentarem gestações desfavoráveis e/ou incompletas e o de viverem em condições socioeconômicas adversas, fazendo com que as crianças tenham maior chance de apresentar atrasos em seu potencial de crescimento e desenvolvimento. (GOMES et al., 1999; IAROSLAVTSEV, 2003). Por essa razão, o impacto de fatores biológicos, psicossociais (individuais e familiares) e ambientais no desenvolvimento infantil tem sido objeto de inúmeros estudos nas últimas décadas. Devido à importância e ao impacto dos atrasos no desenvolvimento, no que se refere à morbidade infantil, é fundamental que se possa, o mais precocemente possível, identificar as crianças de maior risco, a fim de minimizar os efeitos daí decorrentes. Existem evidências suficientes de que quanto mais precoces forem o diagnóstico do atraso no desenvolvimento e a intervenção, menor será o impacto desses problemas na vida futura da criança. (HALPERN et al., 2002)

As malformações podem ser causadas pela ação direta da droga sobre o feto ou, secundariamente, através da mesma sobre o organismo materno, podendo interferir nas diversas etapas da reprodução. (SILVANY FILHO, 1998). A ação teratogênica de uma droga depende do estágio do desenvolvimento do conceito, no momento da exposição, e da relação entre o embrião e o organismo materno. (BEDRAN, 1988)

O estudo das ações das drogas sobre as diversas fases do processo reprodutivo visa a detectar os efeitos sobre a fertilidade, transporte e implantação do ovo, embriogênese e organogênese, parto, recém-nascido, lactação, desmame e cuidados com o bebê, anormalidades pós-natais retardadas, comportamento sexual, ciclo menstrual, ritmos de concepções e funções placentária e uterina. (GERENUTTI et al., 1991)

O aumento da exposição à droga representa fator significativo na determinação de defeitos congênitos; daí a relevância dos estudos que envolvam exposição prolongada a medicamentos, em especial, para o tratamento de patologias crônicas não-transmissíveis.

2. RISCOS DAS ALTERAÇÕES DA FUNÇÃO DA TIREÓIDE PARA A GESTANTE E PARA O CONCEPTO

Uma gravidez normal mantém-se por mudanças complexas na estrutura e na função da glândula tireóide. Anatomicamente, há um aumento moderado da tireóide, por consequência da hiperplasia glandular e vascularidade aumentada. (KARABINAS, 1998)

O hormônio da tireóide é responsável pela regulação e produção de energia e calor, facilitando o desenvolvimento saudável do sistema nervoso central, do crescimento somático e da puberdade, além de regular a síntese das proteínas importantes para o desenvolvimento das funções dos sistemas hepático, cardíaco, neurológico e muscular. (COOPER, 2003). Embora o iodo seja a matéria-prima para a síntese dos hormônios da tireóide, sua ingestão excessiva, na gestação, pode produzir bócios fetais, induzindo ao hipotireoidismo congênito passageiro, retardo mental ou mesmo a morte fetal. (RESTREPO, 1998)

A tireóide constitui a fonte de dois tipos de hormônios fundamentalmente diferentes. Os hormônios da iodotironina incluem a tiroxina (T4) e a 3, 5, 3' — triiodotironina (T3); são essenciais para o crescimento e desenvolvimento normais e desempenham papel importante no metabolismo energético. Os hormônios tireoidianos têm ação cardioestimuladora, provocando aumento da frequência cardíaca, pressão arterial sistólica (1/3 dos casos) e da massa e contração ventricular esquerda. Circulam na corrente sanguínea quase que totalmente ligados às proteínas plasmáticas, e apenas 0,02% do T4 e 0,2% do T3 circulam na forma livre. (ANDRADE et al., 2001; GRAF; CARVALHO, 2002)

Os hormônios tireoidianos maternos têm papel preponderante no desenvolvimento neurológico fetal até a 18ª semana de gestação, quando, então, a tireóide fetal inicia sua produção hormonal (MAGANHA et al., 2003). O sistema hipotálamo-hipófise fetal é capaz de sintetizar o TRH e TSH, desde a 8ª e a 10ª semana de gestação; igualmente, as comunicações vasculares entre o hipotálamo e a hipófise aparecem entre a 11ª e 12ª semanas de gestação. A placenta é permeável ao hormônio de liberação da tireotropina (TRH), a imunoglobulinas IgG, a drogas antitiroidianas, como o PTU e o metimazol, ao iodo e a pequenas quantidades de T4, sendo impermeável ao hormônio tireoestimulante (TSH) e ao T3. (RESTREPO, 1998)

Os T3 e T4 maternos, que atravessam a barreira placentária, são inativados pela 3,5-desiodinase, presente em grande quantidade na placenta. O desenvolvimento cerebral e a maturação esquelética do feto são altamente dependentes da ação dos hormônios tireoidianos; o hipotireoidismo congênito é a principal causa reversível de retardo mental. (SILVANY FILHO, 1998)

A incidência de abortos espontâneos é maior nas mulheres que apresentam hipotireoidismo ou hipertireoidismo crônicos. (KARABINAS, 1998)

2.1. Hipotireoidismo e gestação

Embora a presença de hipotireoidismo seja associada à infertilidade, estudos realizados por Roti, em 1992, sugerem que a gravidez em mulheres hipotireóidicas não é tão incomum, como já se pensou.

A incidência de hipotireoidismo subclínico, durante a gravidez, é de 2% a 2,5%, e as exigências de reposição dos hormônios da tireóide nessa condição diminuem, na maioria das pacientes, imediatamente após o parto. (KARABINAS, 1998)

Há, pelo menos, três décadas, a literatura mundial vem mostrando que o hipotireoidismo materno na gestação é causa de déficit do desenvolvimento neuropsicológico do conceito, com repercussões sobre o quociente de inteligência (QI) de crianças em idade pré-escolar e escolar. (MAGANHA et al., 2003) Contudo, Haddow et al. em 1999, levantaram uma polêmica maior: a de que o hipotireoidismo subclínico não tratado na gestação também influenciaria no desenvolvimento intelectual dessas crianças.

2.2. Hipertireoidismo e gestação

O hipertireoidismo é uma síndrome patológica durante a qual o organismo é exposto a quantidades excessivas de hormônios da tireóide circulante e provenientes de uma síntese e secreção excessiva desses hormônios. Normalmente, mulheres hipertireóidicas sofrem de infertilidade, mas isso pode ser revertido com o início da terapia com medicamentos antitiroídicos, pois os hormônios da tireóide são essenciais ao desenvolvimento e à função normal de quase todos os órgãos, especialmente o sistema nervoso central. (ATKINS et al., 2000)

O termo tirotoxicose é utilizado em toda situação em que houver uma quantidade circulante excessiva de hormônios da tireóide, sejam eles secretados pela glândula (doença de Graves), sejam provenientes de uma disfunção da glândula em armazená-los (tireoiditis) ou exógenos. A doença de Graves é muito importante na gestação, pois está associada a altos índices de abortos espontâneos, eclampsia, partos prematuros e crianças com baixo peso ao nascer; se não tratada, pode afetar o bebê, causando a doença de Graves neonatal, que é devida à passagem transplacentar de imunoglobulinas estimuladoras da tireóide. (COOPER, 2003)

A expressão hipertireoidismo subclínico é definida pela presença de poucos sintomas ou nenhum, com baixos níveis séricos de TSH e concentrações normais de T3 e T4. (ANDRADE et al., 2001)

Assim como pacientes que apresentam hipertireoidismo subclínico, antes do início da gravidez, pacientes sem qualquer histórico da patologia, em alguns casos, podem apresentar sintomas de hipertireoidismo, logo no início da gestação. O diagnóstico não é óbvio, uma vez que os sintomas de hipertireoidismo, tais como intolerância ao calor e palpitações, são comuns na gravidez. A severidade do hipertireoidismo tende a diminuir no decorrer da gestação, mas pode aumentar no período que antecede o parto. (COOPER, 2003; KARABINAS, 1998)

O desenvolvimento da doença da tireóide pós-parto pode ser atribuído à supressão do sistema imune, durante a gravidez, com um aumento subsequente da imunodepressão, após o parto. O curso trifásico clássico: hipertireoidismo, seguido pelo hipotireoidismo e pela recuperação, não é padrão, mas é o mais observado nas gestantes. (COOPER, 2003)

De modo geral, a gestação deve ser evitada em mulheres com hipertireoidismo não-controlado, em razão do risco elevado de abortos espontâ-

neos, geração de crianças de baixo peso ao nascimento e morte neonatal. (ANDRADE et al., 2001)

3. USO DE MEDICAMENTOS EM GESTANTES COM ALTERAÇÃO DA TIREÓIDE

O uso de medicamentos para o tratamento de alterações da tireóide varia conforme a patologia apresentada. No caso de hipotireoidismo, faz-se necessária a reposição dos hormônios da tireóide, enquanto no hipertireoidismo é necessária a administração de medicamentos que inibam a conversão de T4 a T3 ou que controlem a síntese hormonal da tireóide.

3.1. *Hormônios tireoidianos*

Existem preparações sintéticas de sais de sódio dos isômeros naturais dos hormônios tireoidianos, que são amplamente utilizadas na terapia com hormônios tireoidianos. O T3 é a forma metabolicamente ativa que regula a síntese e a secreção de TSH, mas a terapia com T3 não é indicada, pois pode causar mal iatrogênico, devido a sua rápida absorção, e a sua forma exógena parece ser menos eficiente na regulação do eixo hipófise-hipotálamo. A tiroxina (levotiroxina sódica) é, então, o hormônio de escolha para terapia de reposição com hormônios tireoidianos, em virtude da sua potência uniforme e da duração de ação prolongada. A absorção da tiroxina, que ocorre no intestino delgado, é variável e incompleta, com absorção de 50 – 80% da dose. (RESTREPO, 1998)

A levotiroxina é o tratamento de eleição das gestantes hipotireóidicas, porém deve-se considerar que muitas mulheres necessitam de concentrações plasmáticas ainda maiores de tiroxina, durante a gravidez, em virtude do aumento das concentrações séricas de globulina de ligação da tiroxina (TBG) induzido pelo estrogênio, sendo necessário o controle da função da tireóide durante toda a gestação, com a finalidade de estabelecer os ajustes de dose. (COOPER, 2003, BURROW et al., 1994)

A terapia com a reposição de hormônios da tireóide é necessária nos casos de hipotireoidismo, e a reposição com T4 na gestação é altamente eficaz e segura. (ROBERTS, 2004)

3.2. Medicamentos antitireoidianos

O tratamento do hipertireoidismo inclui tioaminas, propiltiouracil (PTU), o metimazol (ME) e o carbimazol (CA). O PTU emergiu como o agente de escolha na gestação, porque ultrapassa pouco a barreira placentária, encontra-se ionizado no líquido fisiológico, tem ligação a proteínas plasmáticas de 80% e inibe a conversão periférica de T4 ao T3. (COOPER, 2003)

As drogas antitireoidianas (DAT) disponíveis (propiltiouracil, metimazol) pertencem à classe das tionamidas e têm sido utilizadas no tratamento da doença de Graves, há mais de 50 anos. O mecanismo de ação primário das DAT consiste na redução da síntese de T3 e T4 nas células foliculares. (ANDRADE et al., 2001). Embora seja uma questão ainda controversa, postula-se que as DAT também apresentem uma ação na auto-imunidade, mediada através de efeito imunossupressor direto ou através de efeito primário na célula tireoidiana, com efeitos secundários no sistema imune. O propiltiouracil (PTU) apresenta um mecanismo de ação adicional que consiste na redução da conversão de T4 para T3, através da inibição da deiodinase tipo I, presente nos tecidos periféricos e na tireóide. (ANDRADE et al., 2001)

O hipotireoidismo neonatal, devido ao uso de medicamentos antitireoidianos, foi observado tanto no uso de PTU ou metimazol. Em casos raros, o metimazol foi associado a malformações congênitas; por isso, a maioria dos clínicos prefere optar pelo PTU. (COOPER, 2003)

Alguns autores sugerem que o PTU deve ser a droga de escolha na gravidez e na lactação, porque atravessa menos a barreira placentária e é encontrada em menor quantidade que o ME no leite materno. Outros autores, no entanto, questionam as restrições ao uso do ME, porque estudos não têm demonstrado efeitos indesejáveis para o feto, exceto, talvez, a aplasia cútis. (ANDRADE et al., 2001). O PTU deve ser a droga de escolha no tratamento do hipertireoidismo grave, visto que em altas doses inibe a conversão de T4 para T3. Pacientes que utilizam doses mais elevadas apresentam resposta mais rápida ao tratamento. Esses autores indicam que, praticamente, todos os pacientes evoluem para eutireoidismo, dentro de 6 a 12 semanas após início do tratamento com metimazol (30mg/dia).

A dose do antitireoidiano deve ser minimizada para manter o índice de tiroxina sérica livre na metade superior da faixa normal ou ligeiramente elevado. Com a progressão da gravidez, observa-se frequentemente uma melhora da doença de Graves. É comum a utilização de doses muito peque-

nas ou a interrupção por completo do uso de antitireoidianos no final da gestação. Por conseguinte, a dose de antitireoidiano deve ser reduzida, devendo-se efetuar uma monitoração freqüente da função tireoidiana materna para reduzir as probabilidades de desenvolvimento de hipotireoidismo fetal. (FARWELL et al., 2003)

O tratamento de escolha do hipertireoidismo é o propiltioracil, pois este ultrapassa a barreira placentária em menor quantidade que os outros medicamentos, além de inibir a conversão periférica do T4 em T3. (KARABINAS, 1998)

4. ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS EM GESTANTES COM ALTERAÇÃO DA TIREÓIDE DECORRENTES DA UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS

Durante a gravidez, há trocas importantes, porém reversíveis, que se detectam nas provas de função da tireóide; igualmente durante a gestação, há alterações na circulação e distribuição dos hormônios da tireóide. Anatomicamente, ocorrem mudanças complexas na estrutura e na função da glândula tireóide, isto é, ocorre uma ampliação moderada da tireóide, em consequência da hiperplasia glandular e de um aumento na vascularização da glândula. (KARABINAS, 1998; BURROW et al., 1994)

Na gestação, a depuração renal do iodo aumenta temporariamente, permanecendo elevada até o término da gravidez e se normaliza até seis semanas, após o parto. Há um aumento no uptake de iodo e na excreção renal, situação que pode conduzir a paciente a apresentar deficiência de iodo, principalmente se ela viver em áreas onde a taxa de iodo dietético é baixa. (ATKINS et al., 2000; RESTREPO, 1998)

O hormônio tireoestimulante (TSH) é um hormônio pertencente à família dos hormônios glicoprotéicos que inclui o hormônio luteinizante (LH), o folículo-estimulante (FSH) e a gonadotrofina coriônica humana (HCG). A secreção hipofisária de TSH regula a secreção de T3 e T4, que, por sua vez, exercem "feed-back" negativo no tireótrofo hipofisário. O T4 é convertido a T3 nos tireótrofos hipofisários, sob ação da 5'-desiodase tipo II, após o T3 se ligar a seu receptor nuclear, inibindo a transcrição de TSH. Dessa forma, quando a função hipotálamo-hipofisária está intacta, pequenas alterações nas concentrações dos hormônios tireoideanos livres resultam em grandes

alterações nas concentrações séricas de TSH, tornando o TSH o melhor indicador de alterações discretas da produção tireoidiana. A secreção do TSH é pulsátil e possui um ritmo circadiano com os pulsos de secreção que ocorrem entre 22h e 4h da madrugada, sendo seus níveis médios entre cerca de 1,3 e 1,4mU/L, com limites inferiores entre 0,3 e 0,5mU/L e limites superiores entre 3,9 e 5,5mU/L. Variações na concentração sérica de TSH podem ser atribuídas a essa secreção pulsátil e à liberação noturna do TSH. A dosagem do TSH é o teste mais útil na avaliação da função tireoideana. (GRAF; CARVALHO, 2002; MACEDO, 1998)

A maior parte da T3 é derivada da conversão periférica de T4 em T3, pela ação da deiodinase do tipo I, encontrada em maior concentração no fígado, rins e tireóide. No hipotireoidismo, essa enzima encontra-se diminuída. A deiodinase tipo II é encontrada principalmente na hipófise, sistema nervoso central e placenta, tendo maior afinidade com a T4 do que com a T3. (RESTREPO, 1998)

Bioquimicamente, para a realização de um diagnóstico de alterações da tireóide, realizam-se dosagens de T3, T4 e TSH. Para a avaliação da função da tireóide materna durante a gestação, utilizam-se técnicas que mensuram os níveis de T3 e de T4 livres. (ATKINS, 2002). Na doença de Graves, observamos T3 e T4 aumentados, enquanto o TSH encontra-se diminuído. (KARABINAS, 1998). Na gravidez normal, a elevação da TGB ocorre nas primeiras semanas, aumenta linearmente nas primeiras vinte semanas e permanece em níveis altos até o parto, retornando aos níveis normais, em até seis semanas após o parto. A concentração sérica de TSH fica significativamente menor, enquanto a concentração sérica da T4 fica mais elevada no primeiro trimestre, quando comparada com os níveis dos outros trimestres. Na gestação de uma mulher hipotireóidica, a primeira alteração e a mais notável é o aumento das proteínas transportadoras induzidas pela maior produção de estrógenos, durante a gravidez, e por uma redução periférica da degradação da tiroglobulina (TGB). (RESTREPO, 1998)

A mensuração do TSH tem sido utilizada como triagem no diagnóstico de disfunção tireoidiana, especialmente do hipotireoidismo não-suspeitado. Em função do hipotireoidismo não detectado na gravidez, que pode afetar o desenvolvimento neuropsicomotor e a sobrevivência do feto, além de se acompanhar de hipertensão e toxemia, também tem sido advogada a dosagem de rotina do TSH em mulheres grávidas. (GRAF; CARVALHO, 2002)

As concentrações de T4 e T3 livres são, pelo menos teoricamente, mais relevantes do que as do hormônio total. O TSH e o T4 livre são utilizados na rotina para a avaliação da função tireoidiana. O T4 livre não é suscetível às alterações nas proteínas transportadoras de hormônio tireoidiano e possui uma variação intra-individual muito pequena, mesmo em estudos de até um ano de duração. Além disso, o TSH apresenta uma relação log-linear com as alterações do T4 livre e também possui ensaios de alta sensibilidade. Atualmente, os métodos de análise permitem uma utilização conveniente e econômica do TSH e do T4 livre. (GRAF; CARVALHO, 2002; MACEDO, 1998)

Os achados de hipotireoidismo materno, causando efeitos adversos no desenvolvimento psicomotor fetal, chamam a atenção para a importância de se fazer uma avaliação correta da função tireoidiana na gestação. A interpretação do T4 livre, durante a gestação, é complicada devido às diferenças metodológicas. O T3 e o T4 livre diminuem, no segundo e terceiro trimestres para cerca de 20 a 40% abaixo do valor médio normal. Os métodos dependentes de albumina podem fornecer resultados até 50% menores, por causa da diminuição da albumina sérica nas gestantes. (GRAF; CARVALHO, 2002)

Vários estudos demonstraram que pacientes em tratamento com tiroxina exógena apresentam níveis séricos aumentados de T4 livre e total em relação aos níveis séricos de TSH e T3, quando comparados com controles eutireoidianos e sem tratamento. A ausência de secreção de T3 pela tireóide pode explicar parcialmente essa diferença. (GRAF; CARVALHO, 2002)

Da quarta à sexta semana de gestação, o TBG encontra-se aumentado, devido à estimulação de sua síntese hepática, estimulação que é feita pelo estrógeno. Conseqüentemente, há um aumento de T4 total no soro, enquanto o T4 livre permanece dentro da escala normal na gravidez. Na gestação, os níveis de T4 total, T4 livre, do T3 total e T3 livre encontram-se na escala de alto a normal, mas, no último trimestre de gestação, esses índices tendem a diminuir. O hipertireoidismo está confirmado, quando se têm níveis de tirotropina baixos e níveis de T3 e de T4 livres aumentados. (ATKINS, 2002). As reações mais comuns, que as drogas antitiroídicas podem causar, variam desde *rash* cutâneo, urticária a leucopenia transitória. A complicação mais séria observada em quem faz uso de medicamentos para o tratamento do hipertireoidismo é agranulocitose; portanto, faz-se necessário um acompanhamento de contagem celular durante o tratamento com o medicamento. (KARABINAS, 1998). Há poucas evidências que sugerem que

as drogas antitiroídicas estão associadas a malformações congênitas. (ATKINS, 2002) Algumas mulheres podem apresentar disfunção da tireóide pós-parto, que pode ser relacionada com uma reação auto-imune, seguida de imunossupressão natural na gestação. (KARABINAS, 1998)

O hipotireoidismo neonatal é comum, quando o hipertireoidismo materno não foi bem controlado no decorrer da gestação. (ATKINS, 2002)

5. DISCUSSÃO

O hipotireoidismo materno é responsável pela alta incidência de abortos espontâneos no primeiro trimestre de gestação, morte intra-uterina, retardo mental, malformações congênitas e parto prematuro. Segundo Restrepo (1998), não se sabe bem por que algumas mulheres hipotireóidicas, não-submetidas a tratamento durante a gestação, dão à luz a crianças aparentemente normais, uma vez que o estado tireóideo da mãe e as pequenas quantidades de hormônios da tireóide, que atravessam a placenta, são de grande importância para a maturação do cérebro fetal. Sabe-se que o feto é dependente de sua própria produção dos hormônios da tireóide, mas observa-se que os autores não entram em consenso quanto ao período da gestação em que essa produção se inicia, pois, segundo Restrepo (1998), essa produção inicia-se entre a 1ª e a 12ª semana de gestação. Já Atkins (2002), diz que o eixo hipotálamo-hipófise fetal começa a concentrar iodo na 10ª semana de gestação, enquanto Maganha et al., (2003), relatam que o feto inicia sua própria produção de hormônios em torno da 11ª semana de gestação.

Não se sabe bem o por que algumas mulheres hipotireóidicas, que não foram submetidas a tratamento durante a gestação, podem dar à luz a lactentes aparentemente normais. (RESTREPO, 2002)

Em relação ao uso do melhor medicamento para o tratamento do hipertireoidismo na gestação, o de primeira escolha é o PTU, pois é o único que age na enzima desidase tipo I, apesar de atravessar a placenta em pouca quantidade.

Alguns estudos salientam que o papel dos hormônios maternos mantém-se até o final da gravidez, apesar de exercer menor influência nessa fase e determinar um desenvolvimento neurológico adequado. (MAGANHA et al., 2003)

6. CONCLUSÃO

O tratamento e o acompanhamento das gestantes com disfunção da glândula tireóide são necessários para assegurar a normalização contínua da função da tireóide e, conseqüentemente, a prevenção e diminuição significativas das complicações perinatais. A reposição hormonal ou a utilização de medicamentos antitiroidianos são indicadas, quando há alterações nessa glândula; entretanto, devem ser realizados periodicamente exames da função da tireóide, para que seja feito o ajuste da dose. É muito importante para a mãe e para o feto que os hormônios maternos estejam na concentração certa, pois pequenas alterações de concentração podem prejudicar o desenvolvimento do concepto. Do mesmo modo, a deficiência de iodo pode produzir hipotireoidismo materno e fetal, enquanto seu excesso pode causar bóciós fetais, podendo provocar alterações neurológicas graves no bebê.

O diagnóstico precoce do hipotireoidismo congênito é de grande importância pois se o tratamento for iniciado logo que a criança nasce, pode-se evitar que ela desenvolva retardo mental irreversível.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, V. A.; GROSS, J. L.; MAIA, A. L. Tratamento do hipertireoidismo da doença de graves. *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.*, São Paulo, v. 45, n. 6, p. 609-618, 2001.
- ATKINS, P; COHEN, S. B.; PHILLIPS, B. J. Drug therapy for hyperthyroidism in pregnancy safety issues for mother and fetus. *New Zealand, Drug Saf*, v. 23, p. 229-44, 2000.
- BEDRAN, J. N. *O uso de drogas na gravidez e na lactação*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.
- BORGES, V. T. M. Influência das alterações hemodinâmicas maternas sobre o desenvolvimento fetal. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.*, Rio de Janeiro, v. 23, n. 3, p. 147-151, 2001.
- BURROW, G. N.; FISHER, D. A.; LARSEN, R. P. Maternal and fetal thyroid function. *The New England Journal the Medicine*, United States, v. 331 p. 1072-1078, 1994.
- CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA (CVE) "Prof. Alexandre Vranjac". Divisão de Doenças Crônicas Não Transmissíveis. *Conceito*. Disponível em: <dcconce.htmhttp://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/dcconce.htm>. Acesso em: 20 abr. 2004.
- COOPER, D. S. Hyperthyroidism. *Lancet.*, United States, v. 362, p. 459-68, 2003.

- DEVILAT, B. M. et al., Mortality in children with epilepsy. A clinical prospective study. *Revista de neurologia*, Espanha, v. 38, n. 7, p. 607-14, 2004.
- DI PAOLO, A. et al., Antiepileptic drugs in pregnancy and malformations. *Pediatr. Med. Chir.*, Italy, v. 21, n. 6, p. 285-7, 1999.
- EIVAN-TASPINAR, A. et al., Central hemodynamics of hypertensive disorders in pregnancy. *Am. J. Hypertens.*, United States, v. 17, n. 10, p. 941-6, 2004.
- FARWELL, A. P., BRAVERMAN, L. E. Tireóide e antitireoidianos. In: GILMAN, A. G. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2003. p. 1175-1199.
- GERENUTTI, M.; SPINOSA H. S.; BERNARD, M. M. Algumas considerações sobre a toxicologia do desenvolvimento. *Com. Cient. da Fac. Méd. Vet. e Zoot. da Universidade de São Paulo*, São Paulo, v. 1, p. 27-29, 1991.
- GOMES, K. R. O. et al.; Prevalência do uso de medicamentos na gravidez e relações com as características maternas. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 246-54, 1999.
- GRAF, H.; CARVALHO, G. A. Fatores Interferentes na Interpretação de Dosagens Laboratoriais no Diagnóstico de hiper e hipotireoidismo. *Arq. Bras. Endocrinol. & Metabol.*, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 51-64, 2002.
- HADDOW, J. E.; et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy subsequent neuropsychological development of the child. *N. Engl. J. Med.*, United States, v. 341, p. 549-555, 1999.
- HALPERN, R.; GIUGLIANI, E. R. J.; VICTORA, C. G. Risk factors for suspicion of developmental delays at 12 months of age. *Rev. Chil. Pediatr.*, Chile, v. 73, n. 5, p. 529-539, 2002.
- HEDSTROM, S.; MARTENS, M. G. Antibiotics in pregnancy. *Clin. Obstet. Gynecol.* v. 36, n. 4, p. 886-892, 1993.
- IAROSLAVTSEV, A. S. The influence of some medical and social factors on the reproductive health of women. *Probl. Sotsialnoi Gig. Istor. Med.*, Russian, v. 5, p. 14-6, 2003.
- IQBAL, M. M.; SOHHAN, T.; MAHMUD, S. Z. The effects of lithium, valproic acid, and carbamazepine during pregnancy and lactation. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* United States, v. 39, n. 4, p. 381-92, 2001.
- JONES, E. A.; BARON, M. H.; FRASER, S. E.; DICKINSON, M. E. Measuring hemodynamic changes during mammalian development. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* United States, v. 287, n. 4, p. H1561-9, 2004.
- KARABINAS, C. D.; TOLIS, G. J. Thyroid disorders pregnancy. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*, India, v. 18, n. 6, p. 509-15, 1998.

- MACEDO, J. M. S. Tireóide e Drogas Antitireoidianas. In: SILVA, P. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 726-736.
- MACHADO, A. V.; MELO, V. H.; NASCIMENTO NETO, R. M. Monitorização ambulatorial da pressão arterial em gestantes normotensas: estudo longitudinal da pressão arterial e da frequência cardíaca materna nos três trimestres da gestação. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 3, p. 163-167, 2003.
- MAGANHA, C. A.; SAPIENZA, A. D.; ZUGAIB, M. Qual é a importância do rastreamento e do tratamento do hipotireoidismo subclínico na gravidez? *Rev. Assoc. Med. Bras.* São Paulo, v. 49, n. 3, p. 231-232, 2003.
- MANTOVANI, A.; CALAMANDREI, G. Delayed developmental effects following prenatal exposure to drugs. *Curr. Pharm. Des.*, Netherlands, v. 7, p. 859-880, 2001.
- MORAIS, A. A. C. Avaliação da composição corporal em gestantes de termo. *Rev. Assoc. Med. Bras.* São Paulo, v. 43, n. 2, p. 109-113, 1997.
- NIEBYL JR. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. *Am. J. Perinatol.*, United States, v. 20, n. 8, p. 405-414, 2003.
- PENNELL, P. B. *The importance of monotherapy in pregnancy Neurology*. United States, v. 10, n. 60, p. S31-8, (11 Suppl 4) 2003.
- RESTREPO, O. Enfoque y manejo de la embarazada hipotiroidea. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol.*, Colombia, v. 49, n. 4, p. 207-16, 1998.
- ROBERTS, C. G. P.; LANDENSON, P. W. Hypothyroidism. *Lancet*, England, v. 363, p. 793-804, 2004.
- ROTI, E.; EMERSON, C. H. Clinical review 29: Postpartum thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* United States, v. 74, p. 3-5, 1992.
- SILVANY FILHO, A. M. Drogas na gravidez. Influência sobre o concepto. In: SILVA, Penildon. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, p. 151-156, 1998.
- SONG, J. et al., Predicting pregnancy-induced hypertension with dynamic hemodynamics. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, Ireland, v. 117, n. 2, p. 162-8, 2004.
- TOSAL HERRERO, B. et al. Gastrointestinal signs and symptoms during pregnancy and postpartum in a sample of Spanish women. *Aten Primaria*, Spain, v. 28, n. 1, p. 53-8, 2001.

Endereço das autoras:

Av. Eugênio Salerno, 140 – Centro
Sorocaba, SP – Brasil
CEP 18035-430