

TIROIDITE PÓS-PARTO

Joana Filipa Barreira¹, Celestino Neves², César Esteves², Luís Delgado³, José Luís Medina², Davide Carvalho²

RESUMO

A gravidez e o período pós-parto exercem um papel importante nas doenças autoimunes da tireoide. A tiroidite pós-parto constitui uma condição autoimune que ocorre no primeiro ano pós-parto, com uma prevalência de 5,2 a 16,7% e uma incidência de 3,9 a 8%, manifestando-se por tirotoxicose e/ou hipotireoidismo. A sua prevalência está aumentada em mulheres com diabetes mellitus tipo 1 e outras doenças autoimunes. A etiopatogenia não está ainda esclarecida, pensando-se que se desenvolve como resultado da suspensão do estado de tolerância imunológica da gravidez, embora possa haver contribuição de fatores genéticos e ambientais, como o iodo, o tabaco e o stresse. Na fase de hipotireoidismo pode ser necessário tratamento com levotiroxina. É na maioria das vezes transitória, apesar de uma percentagem poder desenvolver hipotireoidismo permanente, pelo que se recomenda o seguimento a longo prazo. O rastreio universal não está atualmente recomendado.

O presente artigo de revisão pretende sistematizar a principal disfunção tiroideia do pós-parto, a tiroidite pós-parto, com destaque para as diretrizes mais recentes relativas à abordagem da patologia.

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed com os descritores 'postpartum thyroiditis' OR 'post-partum thyroiditis', incluindo-se artigos publicados entre 1980 e 2012, em Português e Inglês. Foi ainda referenciado um livro de texto de Endocrinologia.

PALAVRAS-CHAVE: TIROIDITE PÓS-PARTO, GRAVIDEZ, PERÍODO PÓS-PARTO, TIROIDITE AUTOIMUNE, TIROIDE, DOENÇA AUTOIMUNE TIROIDEIA

POSTPARTUM THYROIDITIS

ABSTRACT

Pregnancy and the postpartum period have an important role in autoimmune thyroid diseases. The postpartum thyroiditis is an autoimmune condition that occurs in the first year postpartum, with a prevalence of 5.2 to 16.7% and an incidence of 3.9 to 8%. It can manifest itself as thyrotoxicosis and /or hypothyroidism. The prevalence is increased in patients with type 1 diabetes mellitus and other autoimmune diseases. The pathogenesis is not clarified yet, but it is believed that it develops as a result of the loss of immunological tolerance state of pregnancy, although it may be influenced by genetic and environmental factors such as iodine, tobacco and stress. In the hypothyroid phase it may need treatment with levothyroxine. It is most often transient, although a percentage can develop permanent hypothyroidism, so it is recommended the long term follow up. Nowadays universal screening is not recommended.

This review article aims to systematize the main thyroid dysfunction in the postpartum, the postpartum thyroiditis, with emphasis on the most recent guidelines for approach of the pathology.

It was made a research in the PubMed database with the keywords 'postpartum thyroiditis' OR 'post-partum thyroiditis', including articles published between 1980 and 2012, in Portuguese and English. It was also referenced a textbook of Endocrinology.

KEY-WORDS: POSTPARTUM THYROIDITIS, PREGNANCY, POSTPARTUM PERIOD, AUTOIMMUNE THYROIDITIS, THYROID, AUTOIMMUNE THYROID DISEASE

DATA DE RECEPÇÃO / RECEPTION DATE: 13/11/2013 - DATA DE APROVAÇÃO / APPROVAL DATE: 17/12/2013

1. FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DO PORTO

2. SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA,
DIABETES E METABOLISMO. CENTRO
HOSPITALAR DE SÃO JOÃO. FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO

3. SERVIÇO E LABORATÓRIO DE
IMUNOLOGIA. CENTRO HOSPITALAR DE
SÃO JOÃO. FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DO PORTO

INTRODUÇÃO

A gravidez está associada a alterações relevantes, mas reversíveis da função tiroideia¹. Durante este período, as mulheres estão expostas a aloantígenos fetais e estabelecem tolerância imunológica para prevenir a rejeição do feto², levando a alterações do sistema imune³. Pensa-se que as doenças autoimunes, como as da tireoide, atenuam durante a gravidez e sofrem uma exacerbação após o parto^{4,5}.

De entre as disfunções tiroideias que ocorrem no pós-parto, a TPP (tiroidite pós-parto) é a mais comum⁶ e a mais bem caracterizada⁷. Foi Robertson quem pela primeira vez em 1948 descreveu a disfunção transitória da tireoide no período pós-parto, através da ocorrência de cansaço, intolerância ao frio e cabelo quebradiço num grupo de mulheres da Nova Zelândia, que responderam ao tratamento empírico com extrato de tireoide⁸. Em 1963, Cooke foi o primeiro a referir o doseamento de anticorpos antitiroideus nas mulheres afetadas⁹. Em 1976, foi descrita a ocorrência de hipotireoidismo e um ano mais tarde a fase tirotóxica², tendo-se reconhecido também a sua natureza autoimune.

Desde então, é aceite a ocorrência de disfunção tiroideia no primeiro ano pós-parto, habitualmente transitória, a que se chamou TPP¹⁰ e que tem sido objeto de vários estudos originais e de revisão.

O presente artigo pretende sistematizar a principal disfunção tiroideia do pós-parto, a TPP, com destaque para as indicações mais recentes relativas à abordagem desta patologia.

MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed com os descritores 'postpartum thyroiditis' OR 'post-partum thyroiditis'. Foram incluídos artigos entre 1980 e 2012, escritos em Português e Inglês.

Desta pesquisa resultaram 356 artigos, cujos resumos foram lidos integralmente. Após leitura dos títulos e resumos, foram selecionados 210 artigos, cujos textos integrais foram pesquisados. Foram obtidos 81 artigos e após leitura dos mesmos foram selecionados 66. Adicionalmente foram incluídos 18 artigos através de referências bibliográficas de artigos de revisão, obtendo-se um total de

84 artigos. Dos artigos obtidos a partir de referências bibliográficas, dois são anteriores a 1980.

Foi ainda referenciado um livro de texto de Endocrinologia (Williams Textbook of Endocrinology) e uma norma clínica da DGS (Direção-Geral da Saúde).

1. TIROIDITE PÓS-PARTO

1.1. DEFINIÇÃO

A TPP, também chamada de tiroidite autoimune pós-parto ou tiroidite indolor pós-parto¹¹ é uma disfunção tiroideia que ocorre no primeiro ano pós-parto^{3,7,10}, em mulheres eutiroideas previamente à gravidez¹², manifestando-se por tirotoxicose e/ou hipotiroidismo^{10,13,14}. Há quem considere que se trata de uma variante da tiroidite de Hashimoto^{11,15}. Estão também descritos casos de tiroidite pós-abortamento, entre a 5ª e a 20ª semanas de gestação¹⁶.

1.2. EPIDEMIOLOGIA

A TPP é a causa mais comum de disfunção tiroideia pós-parto⁶. A prevalência varia de 5,2% a 16,7%¹⁷⁻²⁰ e a incidência de 3,9% a 8%^{21,22}. Estas diferenças podem ser explicadas pela variabilidade nos critérios diagnósticos usados^{10,13} e por fatores genéticos ou ambientais¹³. Quanto à tiroidite pós-abortamento não existem dados epidemiológicos²³.

Shahbazian e colaboradores não verificaram qualquer relação com a idade, sexo do filho, aleitamento materno, paridade, história pessoal ou familiar de doenças da tiroide²⁰, embora num estudo de Stagnaro-Green e colaboradores, as mulheres com história familiar de doença autoimune da tiroide, sinais ou sintomas de disfunção tiroideia, história pessoal de doença autoimune, irradiação do pescoço, parto pré-termo ou abortamento anterior tenham apresentado uma incidência 6 vezes superior²². A percentagem de mulheres com TPP que apresentam história familiar de doença autoimune da tiroide pode ir até 50%²⁴.

Pensa-se que os anticorpos anti-TPO (antiperoxidase) no 1º trimestre de gravidez constituem o melhor fator preditivo de TPP e que as mulheres com anti-TPO positivos apresentam um risco superior a 37% de desenvolver a doença²². Lazarus e colaboradores mostraram que 50% das mulheres com positividade anti-TPO às 16 semanas de gestação desenvolveram TPP²⁵. A positividade para anticorpos anti-TPO durante a gestação nos estudos analisados varia de 6,5 a 14,1%^{17,26-29}.

Jiskra e colaboradores mostraram que cerca de 50% das mulheres grávidas com positividade para anticorpos anti-TPO não apresentavam um padrão

de destruição autoimune na ecografia tiroideia, apesar de não ter sido esclarecido se tal se deve à baixa sensibilidade diagnóstica da ecografia nos estádios precoces da tiroidite autoimune ou à baixa especificidade do doseamento de anticorpos anti-TPO na gravidez²⁹.

Há quem considere que níveis elevados tanto de anticorpos anti-TPO como anti-Tg (antitiroglobulina), durante a gravidez, estão associados à ocorrência de disfunção tiroideia no pós-parto³⁰.

A hipoecogenicidade tiroideia ao ultrassom e a tiroglobulina sérica elevada aos 3 meses pós-parto também podem ser preditivas de TPP, assim como a ausência de diminuição fisiológica da molécula de CD (Cluster of Differentiation) 4 solúvel, produto dos linfócitos T CD4⁺, no terceiro trimestre de gravidez se mostrou preditiva nas mulheres com um episódio prévio de TPP¹³.

As mulheres com DM1 (Diabetes Mellitus tipo 1) apresentam um risco aumentado de desenvolver TPP^{31,32}, verificando-se num trabalho de Gonzalez-Jimenez e colaboradores uma prevalência elevada de anticorpos anti-TPO durante o primeiro trimestre de gravidez que são mantidos ao longo da gestação e uma diferença na prevalência de disfunção tiroideia no pós-parto (26% nas diabéticas tipo 1 e 4% nas mulheres saudáveis)³². Num estudo de Gerstein e colaboradores em diabéticas tipo 1, foi encontrada uma incidência de TPP, aos 6 meses pós-parto, de 22,5%³¹.

1.3. ETIOPATOGENIA

Um estudo antigo sugere que as alterações imunológicas no período pós-parto normal são comparáveis às das doentes com TPP e que a resposta imune exacerbada deverá ser uma condição necessária, mas não um fator causal direto, havendo contribuição de fatores genéticos, infeções víricas, ingestão de iodo, entre outros³³. Outro estudo de Jansson e colaboradores verificou uma elevação da Ig (Imunoglobulina) G total entre o 2º e o 5º mês após o parto tanto em mulheres com TPP como nas saudáveis, na mesma magnitude (15%), podendo dever-se a uma estimulação seletiva de certos clones de células B, que possivelmente estiveram suprimidos durante a gravidez e são dirigidos contra antígenos próprios e fetais apresentados ao sistema imune³⁴.

Atualmente, o mecanismo que leva à TPP ainda não é claro. Pensa-se que se desenvolve como resultado da suspensão do estado de tolerância imunológica da gravidez⁷, estando envolvidas tanto a imunidade humoral como a celular⁴.

O microquimerismo é uma explicação possível, pois as células imunes fetais que durante a gravidez

atravessam a placenta e se alojam na tireoide podem ser ativadas após o parto^{3,35} e iniciar ou modular uma resposta imune materna numa reação enxerto versus hospedeiro³⁵. Foi demonstrada uma diferença significativa no número de células fetais na circulação materna das mulheres com tireoidite de Hashimoto ou DG (Doença de Graves), comparativamente às mulheres saudáveis, mostrando uma associação clara entre o microquimerismo fetal as doenças autoimunes da tireoide³⁶.

Para além disto, durante o período pós-parto há uma diminuição abrupta dos níveis de glicocorticóides, estrogénios e progesterona, permitindo o retorno da resposta imune T_H 2 para T_H 1 e consequente desvio da diferenciação de células T_H 2 para células T_H 1, favorecendo a ocorrência de doenças T_H 1 mediadas, como a TPP³⁷. No entanto, Kokandi e colaboradores não verificaram uma alteração clara no perfil das citocinas T_H 1 ou T_H 2, apesar de se ter verificado uma queda mais rápida na secreção de IL (Interleucina) -4 nas mulheres com TPP, sugerindo que o desvio para o fenótipo T_H 1 do pós-parto está acelerado³⁸.

Foi também sugerido o envolvimento da leptina, pois verificou-se que as mulheres com TPP apresentam níveis superiores, que são mantidos nos 6 meses pós-parto. Pensa-se que a leptina desempenha um papel importante no desenvolvimento de doenças autoimunes T_H 1 mediadas³⁹.

Um outro mecanismo proposto é a presença de prolactina em altas concentrações, em consequência da amamentação. Esta hormona parece ser produzida pelas células imunitárias e agir localmente, estimulando, por exemplo, as células B a produzir IgG⁴⁰. As células B e T contêm recetores para a prolactina e os anticorpos antiprolactina podem inibir a proliferação dos linfócitos, pensando-se que a prolactina possa desempenhar um papel no carácter transitório da patologia⁴¹. No entanto, existem estudos prospetivos que não mostram relação entre a amamentação e a TPP⁴⁰.

As células T são cruciais na patogénese da tireoidite autoimune⁷. As células T_H 2, $CD4^+$, produzem as citocinas IL-4 e IL-5 estimuladoras da produção de anticorpos pelas células B. As células T_H 1, também $CD4^+$, estimulam a citotoxicidade e a atividade citolítica do sistema imune mediado por células, através, por exemplo, da ativação de macrófagos e células NK (Natural Killer) via $IFN\gamma$ (Intracellular Gamma-interferon). As células T $CD8^+$ são células citotóxicas que reconhecem autoantígenos diretamente nas células-alvo, através de moléculas MHC (Major Histocompatibility Complex) classe I e causam a sua morte via perforina ou outras moléculas citotóxicas⁷.

As mulheres que desenvolvem TPP apresentam uma relação de células $CD4^+/CD8^+$ aumentada no sangue periférico e na tireoide^{3,23}. Shi e colaboradores verificaram que, no período pós-parto precoce, ocorre uma redução da percentagem de células T reguladoras (que podem proteger as mulheres da exacerbação imunológica do pós-parto), um aumento relativo das células T supressoras, uma percentagem significativamente aumentada de células T ativadas, especialmente naquelas que apresentam anticorpos antitiroideus positivos, indicando que o defeito das células T reguladoras e o comprometimento da produção de citocinas participam no desenvolvimento da patologia⁴². Kokandi e colaboradores sugeriram que a patogénese da TPP começa no final da gestação com maior estimulação imune de natureza generalizada e com perda da imunossupressão da gravidez, que pode acontecer devido aos baixos níveis de cortisol plasmático nesta fase, nas mulheres destinadas a desenvolver TPP³⁸.

Verifica-se uma infiltração linfocítica da tireoide e síntese de anticorpos anti-TPO⁴³, particularmente IgG-1, ativadores do complemento⁴⁴, estando a gravidade da infiltração linfocítica associada, na maior parte das vezes, com níveis mais elevados de anticorpos antitiroideus circulantes⁴³. Apesar de não existir consenso quanto às classes de IgG ativadas, parece claro que os anticorpos anti-TPO associados à IgG-4, incapazes de ativar o complemento, permanecem inalterados^{7,44}. Jansson e colaboradores mostraram que os níveis de IgM, IgA e IgE mantêm-se constantes³⁴. O mecanismo envolvido na destruição da tireoide não é claro⁴⁴ e o desenvolvimento de disfunção tiroideia pode não ser uma consequência inevitável da infiltração linfocítica da glândula tiroideia⁴³ e da síntese de anticorpos anti-TPO ativadores do complemento^{43,45}, pois um número significativo de casos permanece eutiroides apesar destas alterações⁴³. Pode haver expressão de proteínas inibitórias no soro ou pode falhar a interação entre o antigénio TPO e o anticorpo anti-TPO necessária para ativar a cascata do complemento⁴⁵. A ativação do complemento, um mecanismo importante de lise celular⁷, pode não ser determinante na patogénese da TPP⁴⁵, apesar de haver quem considere que o grau de ativação do complemento se relaciona com a extensão e progressão da lesão tiroideia⁴⁶. A presença exclusiva de anticorpos anti-Ig é rara e estes não conseguem fixar o complemento⁷.

As células NK têm capacidade de destruir células sem necessidade de sensibilização prévia e de segregar citocinas como $IFN\gamma$, que promove a imunidade celular e recruta células T. Quando as células-alvo expressam abundantemente moléculas MHC clas-

se I, as células NK não são capazes de destruir estas células. Há alterações no número e na atividade das células NK na TPP, embora o seu papel permaneça por esclarecer⁷.

Verificou-se uma diminuição do TGF β (Transforming Growth Factor β) 1 total e um aumento do TGF β 1 ativado na fase tirotóxica da TPP, sugerindo que, durante a inflamação ativa, o TGF β 1 é consumido no local da inflamação. No final do 1º ano pós-parto verificou-se um aumento do TGF β 1 total para níveis semelhantes aos da gravidez. Pensa-se que um aumento da concentração sérica de TGF β 1 ativado pode contribuir para um mecanismo anti-inflamatório endógeno, com o objetivo de proteger a glândula tiroide de lesão imunológica permanente durante o primeiro ano pós-parto⁴⁷.

Genética

A TPP foi descrita mais frequentemente em mulheres com HLA (Human Leukocyte Antigen) -DR3, DR4 e DR5, de forma semelhante à tiroidite de Hashimoto^{13,23,48}. Pensa-se que estas moléculas MHC e as moléculas DQ associadas possuem uma capacidade aumentada de apresentar os antigénios TPO e Tg às células T⁷. Um estudo antigo, no entanto, sugere que o HLA DR3 está confinado às doentes que apresentam tirotoxicose e o DR4 às que apresentam hipotiroidismo⁴⁹.

Alguns autores não confirmam a associação entre a TPP e os polimorfismos do gene CTLA-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4), gene que codifica um recetor de células T para a família de ligandos B7⁵⁰. A suscetibilidade genética dos polimorfismos 49A/G e CT60 do gene CTLA-4 parece desempenhar um papel menor no desenvolvimento da resposta citotóxica (mediada por células), estando relacionada com a autoimunidade humoral (na DG)⁵¹. No entanto, Zaletel e colaboradores demonstraram uma forte contribuição do polimorfismo CT60 do gene CTLA-4 para a produção de anticorpos antitiroideus, verificando-se um aumento significativo na produção de anticorpos anti-TPO e maior tendência a desenvolver a fase de hipotiroidismo da TPP⁵².

Iodo

Othman e colaboradores verificaram um aumento da excreção urinária de iodo entre as 8 e as 16 semanas pós-parto nas diferentes apresentações clínicas da TPP¹⁹, embora Shahbazian e colaboradores não tenham verificado diferença na excreção urinária nas mulheres que desenvolveram TPP em relação aos controlos²⁰.

Uma baixa concentração urinária de iodo foi significativamente associada a TPP com manifestação

de hipotiroidismo aos 6 meses pós-parto, sugerindo uma tiroidite destrutiva pronunciada nos primeiros meses, com grande depleção das reservas de iodo intratiroideias. Não foi estabelecida relação com o aporte de iodo da dieta⁵³.

Não está ainda esclarecido se uma ingestão elevada de iodo na gravidez e no pós-parto é segura, mesmo em mulheres com positividade para anticorpos anti-TPO, ou se está associada com um risco aumentado de desenvolver TPP⁵⁴. Apesar de não haver evidência de citotoxicidade induzida pelo iodo, nas mulheres suscetíveis este pode acumular-se na tiroide, induzir a síntese de citocinas, estimular as células T supressoras com atividade citolítica e, por isso, levar a citotoxicidade com destruição autorreativa. Um conteúdo elevado de iodo na tiroide aquando da lesão inicial pode levar a uma destruição mais pronunciada e, conseqüentemente, a uma fase tirotóxica mais marcada⁴⁹.

Tabaco

Apesar da escassa informação nesta área, Galanti e colaboradores sugeriram que o consumo tabágico aumenta o risco de TPP e influencia a expressão clínica de tiroidites autoimunes geneticamente determinadas⁵⁵. Há quem sugira que um consumo tabágico superior a 20 cigarros/dia está significativamente relacionado com o desenvolvimento de TPP¹⁸, mas não com o desenvolvimento de hipotiroidismo permanente⁷.

Stresse

Existe pouca investigação sobre a relação entre o stresse e a TPP. A informação existente indica que o stresse não é um fator desencadeante, mas a recuperação de uma situação de stresse, pode favorecer o desenvolvimento de tiroidites autoimunes⁵⁶.

1.4. APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A TPP pode apresentar-se apenas com tirotoxicose, apenas com hipotiroidismo ou ter uma apresentação trifásica de tirotoxicose, hipotiroidismo e eutiroidismo (**Figura 1**)⁵⁷. Num estudo de Shahbazian e colaboradores, 35% das mulheres apresentaram apenas tirotoxicose, 57% apenas hipotiroidismo e 8% tirotoxicose seguida de hipotiroidismo²⁰, enquanto noutra de Lazarus e colaboradores as percentagens foram 19%, 49% e 32%, respetivamente²⁵. Noutra de Stagnaro-Green e colaboradores, 82% das doentes passaram por uma fase de hipotiroidismo e 32% por uma fase de tirotoxicose²². Os mecanismos de destruição da tiroide e excreção de iodo poderão ser os mesmos nas doentes que desenvolvem tirotoxicose seguida de hipotiroidismo

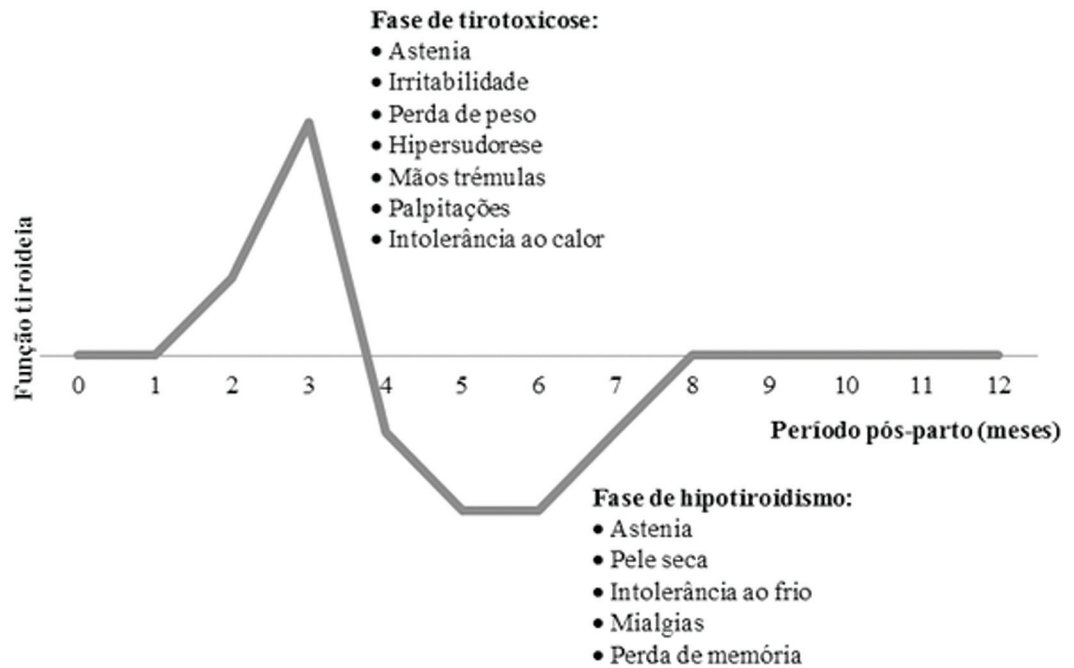


FIGURA 1 GRÁFICO REPRESENTATIVO DA APRESENTAÇÃO COM TIROTOXICOSE SEGUIDA DE HIPOTIROIDISMO.

e nas que desenvolvem apenas hipotiroidismo, podendo ter passado por uma fase tirotóxica de curta duração que não foi detetada¹⁹.

A fase de tirotoxicose ocorre entre o 2º e o 10º mês pós-parto²³, em média na 12ª semana⁴⁵ e resolve-se espontaneamente dentro de 2-3 meses. Os sintomas são muitas vezes subtis²³ e ignorados, pois são frequentes nas mulheres neste período^{5,18}, sendo os mais importantes astenia e irritabilidade. Outros sintomas podem ser perda de peso, hipersudorese, mãos trêmulas, palpitações e intolerância ao calor²⁵.

A fase de hipotiroidismo ocorre entre o 2º e o 12º mês pós-parto²³, em média na 20ª semana⁴⁵, e pode durar até 6 meses⁵. Manifesta-se por astenia, pele seca, intolerância ao frio, mialgias e alterações da memória²⁵.

Os sintomas de tirotoxicose ou de hipotiroidismo podem ocorrer previamente às alterações bioquímicas e a recuperação sintomática não é completa, mesmo quando a função tireoideia volta ao basal. As doentes com anticorpos positivos são mais sintomáticas e os sintomas podem ocorrer antes, durante e após a disfunção tireoideia²⁵.

Um bócio ligeiro indolor está presente em 50% dos casos^{24,58}. No entanto, existem casos descritos na literatura de TPP dolorosa e disfagia, provavelmente devido à distensão capsular por aumento rápido da tiroide⁵⁹. Está também descrita na literatura a apresentação da TPP através de um nódulo único transitório⁶⁰.

1.5. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

Os sintomas são muitas vezes ligeiros e inespecíficos, podendo dificultar o diagnóstico⁶.

Os anticorpos anti-TPO estão geralmente aumentados^{5,61}, embora há quem considere que os níveis de anticorpos no pós-parto não permitem fazer a distinção entre as mulheres que desenvolveram TPP e as saudáveis⁴⁵. Outros autores verificaram uma correlação negativa entre os anticorpos anti-TPO e os níveis séricos de T3 (Triiodotironina) e de T4 (Tiroxina)³³.

Quando se suspeita de TPP deve ser efetuado um doseamento da TSH (Thyroid Stimulating Hormone) e da T₄ livre⁶². A fase de tirotoxicose é diagnosticada por uma TSH suprimida e aumento da T₄ livre e/ou da T₃ livre¹⁴. Após a fase de tirotoxicose estar resolvida, deve proceder-se ao doseamento da TSH a cada 2 meses até 1 ano pós-parto, a fim de detetar a fase de hipotiroidismo (Tabela I)¹². Esta fase é definida por elevações séricas da TSH, podendo a T₄ livre estar diminuída (hipotiroidismo clínico) ou normal (hipotiroidismo subclínico)⁶³.

A velocidade de sedimentação^{24,48} e a contagem de leucócitos estão, habitualmente, dentro dos limites de referência²⁴.

A ecografia da tiroide mostra ecogenicidade difusa ou multifocal, refletindo a morfologia anormal e a infiltração linfocítica¹⁴, mas geralmente não é um exame de grande utilidade⁵. O ecodoppler pode ajudar no diagnóstico diferencial entre a DG e a fase tirotóxica das tiroidites destrutivas, verificando-se um fluxo sanguíneo superior nos doentes com DG⁶⁴.

O exame citológico obtido por punção aspirativa com agulha fina mostra uma infiltração linfocítica marcada⁶⁵, mas não costuma ser solicitado para diagnóstico de TPP^{13,57}, por não ajudar habitual-

TABELA 1 TABELA COMPARATIVA DAS RECOMENDAÇÕES PUBLICADAS PELA ENDOCRINE SOCIETY EM 2012 E PELA AMERICAN THYROID ASSOCIATION EM 2011 REFERENTES À ABORDAGEM DA TIROIDITE PÓS-PARTO.

ENDOCRINE SOCIETY (2012)
FASE DE HIPOTIROIDISMO: TSH acima do intervalo de referência e inferior a 10 mUI/L, assintomáticas, que não planeiam engravidar: não necessitam obrigatoriamente de tratamento. Se não medicadas, reavaliadas dentro de 4-8 semanas. TSH acima do intervalo de referência e inferior a 10 mUI/L, sintomáticas ou que planeiam engravidar: tratar com levotiroxina.
SEGUIMENTO A LONGO PRAZO: Doseamento anual da TSH.
RASTREIO DE TPP: Doseamento da TSH às 6-12 semanas de gestação e aos 6 meses pós-parto, se positividade para anticorpos anti-TPO. Doseamento da TSH aos 3 e 6 meses pós-parto, se DM1, DG em remissão e hepatite viral crônica.
AMERICAN THYROID ASSOCIATION (2011)
FASE DE TIROTOXICOSE: Mulheres sintomáticas: beta bloqueadores (propranolol). Dose inicial: habitualmente 10-20 mg, 4 vezes/dia. Mulheres assintomáticas: não está indicado tratamento; repetir doseamento da TSH 3-4 semanas depois ou no caso de se tornarem sintomáticas. Após a resolução da fase de tirototoxicose, doseamento da TSH a cada 2 meses até 1 ano após o parto.
FASE DE HIPOTIROIDISMO: Mulheres sintomáticas: levotiroxina (se sintomas marcados ou planeamento de nova gravidez) ou reavaliação passadas 4-8 semanas. Mulheres assintomáticas: não recebem tratamento; reavaliação passadas 4-8 semanas. 6-12 meses após início do tratamento iniciar suspensão da terapêutica e avaliação da função tiroideia. Não suspender terapêutica nas mulheres grávidas, que planeiam engravidar ou que amamentem.
SEGUIMENTO A LONGO PRAZO: Doseamento anual da TSH.

TSH - THYROID STIMULATING HORMONE, ANTICORPOS ANTI-TPO - ANTICORPOS ANTIPEROXIDASE, DM1 - DIABETES MELLITUS TIPO 1.

ADAPTADO DE 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 AUG;97(8):2543-65. E DE 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 OCT;21(10):1081-125.

mente no diagnóstico diferencial das tiroidites. Na cintigrafia da tiroide com iodo radioativo verifica-se uma marcada redução da captação dentro da glândula⁶⁵.

A TPP pode ocorrer em doentes com antecedentes de DG, sendo importante fazer o diagnóstico diferencial entre as duas patologias. A fase de tirototoxicose da TPP é habitualmente observada até aos 6 meses, enquanto a exacerbação da DG é frequente após o parto, mas pode ocorrer mais tardiamente. A relação T_3 livre/ T_4 livre elevada é a favor de DG e o título de anticorpos TRAb (Thyroid Stimulating Hormone Recetor Antibody) permite, geralmente, confirmar o diagnóstico de DG. Contudo, pode ocorrer elevação transitória dos anticorpos TRAb alguns meses após a tirototoxicose em certos casos de TPP, devido à exposição do antigénio do recetor da TSH na corrente sanguínea após a destruição tiroideia⁶⁶. Os sintomas são mais evidentes na DG¹⁴ e a presença de oftalmopatia sugere este diagnóstico⁵. Na cintigrafia, realizada se a mulher não estiver a amamentar⁴¹, a curva de captação do radiofármaco encontra-se elevada na DG^{18,41}, estando muito diminuída na fase tirotóxica da TPP^{24,61,67}.

A TPP pode também ocorrer em doentes com hipotiroidismo pré-existente, podendo levar a alterações das necessidades de levotiroxina durante o primeiro ano pós-parto⁶⁸.

1.6. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Na fase de tirototoxicose, as diretrizes da ATA (American Thyroid Association) consideram a intervenção com bloqueadores beta nas mulheres sintomáticas, sendo o de escolha o propranolol. A dose inicial é habitualmente 10-20 mg, 4 vezes por dia, e o tratamento geralmente é necessário por poucos meses¹². O uso de propranolol durante a amamentação é aceite pela FDA (Food and Drug Administration)²³. Os fármacos antitiroideus não estão indicados^{15,24,69} porque os sintomas são causados pela libertação de T_3 e T_4 pré-formadas da glândula destruída, não havendo aumento da síntese^{15,24}. O iodo radioativo também não está recomendado⁶⁹. Nas mulheres assintomáticas não está indicado tratamento, devendo repetir-se o doseamento da TSH 4-6 semanas depois ou no caso de se tornarem sintomáticas¹².

Na fase de hipotiroidismo e de acordo com a Endocrine Society, as mulheres com TSH acima do valor de referência, mas inferior a 10 mUI/L, assintomáticas e que não planeiam engravidar, não necessitam obrigatoriamente de tratamento; se não forem medicadas, devem ser reavaliadas dentro de 4-8 semanas. Se o valor da TSH permanecer acima do valor de referência, devem receber tratamento com levotiroxina. As mulheres com TSH superior ao valor de referência e inferior a 10 mUI/L, que são sintomáticas ou planeiam engravidar devem

ser tratadas com levotiroxina⁶³. Segundo a ATA, as mulheres sintomáticas na fase de hipotireoidismo podem ser avaliadas novamente passadas 4-8 semanas ou iniciar tratamento imediatamente, se houver sintomas acentuados ou planeamento de nova gravidez; as mulheres assintomáticas não devem receber tratamento e ser avaliadas 4-8 semanas depois¹². A dose inicial de levotiroxina é, geralmente, 50 µg/dia, sendo feito o ajuste com base nos sintomas e no nível de TSH²³. Entre 6 a 12 meses após o início do tratamento, a levotiroxina deve ser suspensa e deve verificar-se se a função tiroideia normalizou. Deve evitar-se a suspensão em mulheres que planeiam engravidar, que estão grávidas ou a amamentar¹².

1.7. EVOLUÇÃO A LONGO PRAZO

A TPP é, na maioria das vezes, transitória, apesar de algumas mulheres poderem desenvolver hipotireoidismo permanente (8%-54%)^{20,22,70}, pois uma percentagem significativa continua a ter lesão autoimune e declínio na função tiroideia, apesar de se encontrar eutiroideia no final do primeiro ano pós-parto⁷¹. Mesmo as formas subclínicas de TPP podem levar a disfunção tiroideia permanente⁷².

Num estudo de Sarvghadi e colaboradores, a gravidade da fase de hipotireoidismo (baseada na TSH) e os níveis de anticorpos antitiroideus durante o período de TPP foram fatores preditivos para a ocorrência de hipotireoidismo permanente, verificando-se que as mulheres que apresentavam hipotireoidismo ao fim de 5 anos de seguimento, haviam tido níveis de TSH e níveis de anticorpos superiores durante a fase de TPP⁷⁰. Noutro estudo de Stagnaro-Green e colaboradores, a gravidade da fase de hipotireoidismo aos 6 meses mostrou-se preditiva da ocorrência de hipotireoidismo permanente, o mesmo não acontecendo com o nível de anticorpos anti-TPO no 1º trimestre de gravidez²².

Um estudo prospetivo de Premawardhana e colaboradores concluiu que a manifestação da TPP sob a forma de hipotireoidismo e o nível de TSH superior a 20mUI/L são marcadores preditivos para a disfunção tiroideia a longo prazo, não tendo sido possível concluir quanto ao valor preditivo do nível de anticorpos anti-TPO⁷¹.

A baixa concentração urinária de iodo aos 6 meses pós-parto constituiu um fator preditivo de hipotireoidismo a longo prazo, independente da TSH e dos anticorpos, sendo um marcador de tiroidite destrutiva extensa na fase precoce da TPP⁵³.

Deste modo, recomenda-se seguimento a longo prazo de todas as mulheres com TPP para diagnóstico precoce e tratamento do hipotireoidismo permanente^{70,71}, com doseamento anual da TSH^{12,63}.

As mulheres que desenvolvem TPP têm um risco de desenvolver TPP numa próxima gravidez que vai de 25%⁵⁸ a 69%⁷³. Não se encontrou relação entre o nível de anticorpos ou o aumento do título após a gravidez e o desenvolvimento de TPP numa gravidez subsequente⁷³.

As mulheres que desenvolvem TPP também podem apresentar um risco aumentado de desenvolver outras doenças tiroideias⁶⁷, podendo vir a apresentar posteriormente DG⁷⁴.

Há quem considere que possam apresentar maior risco de desenvolver cancro da tiroide⁷⁵.

1.8. DOENÇAS ASSOCIADAS

A prevalência de TPP nas mulheres com DM1, DG em remissão e hepatite vírica crónica é superior à da população geral⁶³. Pode também existir associação entre a TPP e outras doenças autoimunes, como gastrite¹⁰, lúpus eritematoso sistémico⁷⁶, artrite reumatoide¹⁵ e síndrome de Sjögren¹⁰.

A evidência atual é insuficiente para mostrar uma associação entre a depressão pós-parto e a TPP⁶³. Pensa-se que o hipotireoidismo influencia alguns neurotransmissores, como a 5-hidroxitriptamina e que a libertação de citocinas como a IL-1 e a IL-6 também pode interferir com a neurotransmissão central, levando à depressão⁴¹. No entanto, num estudo de Lucas e colaboradores não se verificou aumento da incidência de depressão nas mulheres com TPP, nem relação entre o surgimento e a evolução das duas patologias²¹. Kuijpers e colaboradores verificaram uma relação entre a presença de anticorpos anti-TPO durante a gravidez e um risco 3 vezes aumentado de desenvolver depressão no período pós-parto, podendo constituir um fator de risco independente para a sua ocorrência²⁸. Não se verificou relação entre a função tiroideia e a ocorrência de depressão pós-parto numa gravidez subsequente⁷³. Uma vez que o hipotireoidismo constitui uma causa reversível de depressão⁶³, as mulheres com depressão pós-parto devem ter uma avaliação da função tiroideia^{12,63}.

Há autores que defendem que a TPP pode causar psicose pós-parto e défice cognitivo, através dos efeitos tóxicos diretos das hormonas tiroideias nos recetores tiroideus no cérebro, de uma resposta generalizada de stresse nas mulheres suscetíveis ou através de intermediários, como aminas biogénicas e citocinas. No entanto, a associação entre TPP e psicose pós-parto não é consensual¹⁷.

Os anticorpos anti-hipofisários tendem a aparecer no período pós-parto, com uma prevalência 5 vezes superior nas mulheres que desenvolvem TPP em relação às saudáveis. Pensa-se que a autoimunidade

tiroideia e a gravidez possam ter um efeito sinérgico na libertação destes anticorpos, mas não ficou esclarecido se a autoimunidade hipofisária nas doentes com TPP está associada a alteração da função hipofisária⁷⁸. Está descrito o desenvolvimento de TPP em doentes com síndrome de Sheehan, que consiste em hipopituitarismo pós-parto devido a necrose hipofisária causada pela hipoperfusão secundária a hemorragia massiva durante ou após o parto. No passado, pensou-se que a TPP surgia no contexto do hipopituitarismo do síndrome de Sheehan. A suspensão do estado de tolerância imunológica da gravidez ou as alterações imunológicas induzidas pelo hipoadrenalismo, ou combinação dos dois, pode ser responsável pelo desenvolvimento de tiroidite em alguns casos de síndrome de Sheehan¹¹.

1.9. PREVENÇÃO

No sentido de prevenir a ocorrência de TPP, administrou-se 100 µg/dia de levotiroxina ou 150 µg/dia de iodo durante as 40 primeiras semanas pós-parto nas mulheres com anticorpos anti-TPO positivos, mas nenhum dos tratamentos se mostrou eficaz¹³.

A tiroide é um dos órgãos com mais alto conteúdo de selénio e o efeito benéfico deste nas doenças autoimunes da tiroide parece promissor, apesar de ainda não existirem dados que sustentem a sua aplicação clínica⁷⁹. A suplementação com selénio parece melhorar a atividade inflamatória na tiroidite autoimune, diminuindo o título de anticorpos anti-TPO^{80,81}, sem interferir no metabolismo das hormonas tiroideias em populações com ingestão adequada de iodo e selénio⁸¹. Negro e colaboradores verificaram que, nas doentes com anticorpos anti-TPO positivos, a administração de 200µg/dia de selenometionina, durante a gravidez e no período pós-parto, exerce um efeito anti-inflamatório, reduzindo os títulos de anticorpos anti-TPO, melhorando a ecogenicidade tiroideia ao ultrassom e reduzindo a incidência de TPP e de hipotiroidismo. Desconhece-se se os efeitos benéficos do selénio são revertidos após parar a suplementação ou se podem ser mantidos a longo prazo⁸².

1.10. RASTREIO

Segundo as diretrizes da Endocrine Society, não está recomendada a triagem universal para a presença de anticorpos anti-TPO antes ou durante a gravidez. No entanto, se a positividade para anticorpos anti-TPO for conhecida, tais mulheres devem ser rastreadas para alterações séricas da TSH antes da gravidez, bem como durante os 1º e 2º trimestres de gestação⁶³.

O rastreio da TPP é um assunto controverso⁸³. A Endocrine Society recomenda que as mulheres com positividade para anticorpos anti-TPO devem ter uma avaliação da TSH entre as 6 e as 12 semanas de gestação e aos 6 meses pós-parto, ou caso seja clinicamente indicado. Nas mulheres com DM1, DG em remissão e hepatite vírica crónica, o rastreio está recomendado aos 3 e aos 6 meses pós-parto⁶³. Nas diretrizes da ATA não é indicada esta recomendação¹². O rastreio universal da TPP não está recomendado^{12,63}, uma vez que os anticorpos anti-TPO possuem um valor preditivo positivo limitado; há mulheres com anticorpos negativos que desenvolvem TPP e a eficácia da levotiroxina não está comprovada na prevenção de depressão pós-parto nem do hipotiroidismo a longo prazo⁸³. Contudo, todas as mulheres devem ser alertadas pelo seu médico quanto à possível presença de sintomas de TPP, como, por exemplo, astenia e irritabilidade, e não os atribuírem ao estado do pós-parto⁸³.

1.11. COMPLICAÇÕES

Há quem considere que a presença de anticorpos anti-TPO e anti-Tg, sem evidência de disfunção tiroideia, constitui um fator de risco para abortamento, sugerindo o envolvimento de rejeição imunológica⁸⁴. No entanto, um estudo prospetivo de Muller e colaboradores não mostrou associação entre a presença de anticorpos anti-TPO antes da gravidez e a ocorrência de abortamento espontâneo⁸⁵. Foi também sugerida a associação entre a positividade para anticorpos anti-TPO e a ocorrência de parto pré-termo, cuja frequência parece estar mais relacionada com a presença de um padrão autoimune na ecografia do que com o título de anticorpos anti-TPO, por si só. Deste modo, a ecografia tiroideia pode ser útil na identificação de mulheres com anticorpos anti-TPO positivos que correm maior risco de parto pré-termo²⁹.

Tem sido demonstrado que condições que resultam em hipotiroxinemia materna no 1º trimestre de gravidez prejudicam o desenvolvimento neurológico do feto⁸⁶.

CONCLUSÕES

Com a realização desta revisão concluiu-se que a TPP resulta da suspensão do estado de tolerância imunológica da gravidez, com vários mecanismos imunológicos e alterações hormonais envolvidos. Apesar dos vários estudos, a patogénese, bem como os mecanismos responsáveis pelo seu carácter transitório ainda não estão totalmente esclarecidos, sendo necessária mais investigação nesta área.

Trata-se de uma doença com uma prevalência considerável e muitas vezes subdiagnosticada, para a qual os profissionais de saúde devem estar atentos, sendo importante o diagnóstico diferencial com outras patologias, nomeadamente a DG.

Apesar de, habitualmente, apresentar um caráter transitório, algumas mulheres podem desenvolver hipotireoidismo permanente, estando descrita uma percentagem que pode ir até 54%²², pelo que está recomendado o seguimento a longo prazo de todas as mulheres com TPP.

As diretrizes publicadas pela Endocrine Society (2012)⁶³ e pela ATA (2011)¹² dão indicações mais precisas da abordagem das doenças da tiroide na gravidez e no pós-parto, embora não sejam consensuais em todas as recomendações.

A Endocrine Society recomenda que as mulheres com positividade para anticorpos anti-TPO devam ter uma avaliação da TSH às 6-12 semanas de gestação e aos 6 meses pós-parto. Nas mulheres com DMI, DG em remissão e hepatite vírica crónica, o rastreio está recomendado aos 3 e aos 6 meses pós-parto⁶³. O rastreio universal não está indicado, embora as mulheres devam ser alertadas para a possível presença de sintomas de tirotoxicose e/ou hipotireoidismo.

Atualmente não está comprovado que alguma terapêutica exerça efeitos preventivos, embora possa ser uma área a investigar no futuro, pois já existem estudos que parecem apresentar resultados promissores, nomeadamente a administração de selenometionina^{81,82}.

REFERÊNCIAS

- Lazarus JH, Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Sep;53(3):265-78.
- Weetman AP. Immunity, thyroid function and pregnancy: molecular mechanisms. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Jun;6(6):311-8.
- Landek-Salgado MA, Gutenberg A, Lupi I, Kimura H, Mariotti S, Rose NR, et al. Pregnancy, postpartum autoimmune thyroiditis, and autoimmune hypophysitis: intimate relationships. *Autoimmun Rev*. 2010 Jan;9(3):153-7.
- Okosieme OE, Marx H, Lazarus JH. Medical management of thyroid dysfunction in pregnancy and the postpartum. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Sep;9(13):2281-93.
- Rodrigues F. [Postpartum thyroiditis]. *Acta Med Port*. 2003 Sep-Oct;16(5):351-2.
- Fantz CR, Dagogo-Jack S, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy. *Clin Chem*. 1999 Dec;45(12):2250-8.
- 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 Oct;22(5):605-30.
- Robertson HE. Lassitude, coldness, and hair changes following pregnancy, and their response to treatment with thyroid extract. *Br Med J*. 1948 Aug 28;2(4573):93.
- Cooke RT. MYXOEDEMA IN YOUNG WOMEN. *J Coll Gen Pract*. 1963 Nov;6:626-30.
- Terry AJ, Hague WM. Postpartum thyroiditis. *Semin Perinatol*. 1998 Dec;22(6):497-502.
- Takasu N, Nakayama Y. A Patient with Postpartum Hypopituitarism (Sheehan's Syndrome) Developed Postpartum Autoimmune Thyroiditis (Transient Thyrotoxicosis and Hypothyroidism): A Case Report and Review of the Literature. *J Thyroid Res*. 2011;2011:413026.
- 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 Oct;21(10):1081-125.
- Roti E, Uberti E. Post-partum thyroiditis--a clinical update. *Eur J Endocrinol*. 2002 Mar;146(3):275-9.
- Lazarus JH. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. *Thyroid*. 1999 Jul;9(7):685-9.
- Heath GC. Postpartum thyroiditis. *J Natl Med Assoc*. 1988 Nov;80(11):1231-2, 5.
- Marqusee E, Hill JA, Mandel SJ. Thyroiditis after pregnancy loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Aug;82(8):2455-7.
- Kuijpers JL, De Hann-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 Jun;83(6):1959-66.
- Fung HY, Kologlu M, Collison K, John R, Richards CJ, Hall R, et al. Postpartum thyroid dysfunction in Mid Glamorgan. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Jan 23;296(6617):241-4.
- Othman S, Phillips DI, Lazarus JH, Parkes AB, Richards C, Hall R. Iodine metabolism in postpartum thyroiditis. *Thyroid*. 1992 Summer;2(2):107-11.
- Shahbazian HB, Sarvghadi F, Azizi F. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in Tehran. *Eur J Endocrinol*. 2001 Oct;145(4):397-401.
- Lucas A, Pizarro E, Granada ML, Salinas J, Sanmarti A. Postpartum thyroid dysfunction and postpartum depression: are they two linked disorders? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Dec;55(6):809-14.
- Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R. High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Mar;96(3):652-7.
- Stagnaro-Green A. Clinical review 152: Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Sep;87(9):4042-7.
- Slatosky J, Shipton B, Wahba H. Thyroiditis: differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2000 Feb 15;61(4):1047-52, 54.
- Lazarus JH, Hall R, Othman S, Parkes AB, Richards CJ, McCulloch B, et al. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *QJM*. 1996 Jun;89(6):429-35.
- Boas M, Forman JL, Juul A, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hilsted L, et al. Narrow intra-individual variation of maternal thyroid function in pregnancy based on a longitudinal study on 132 women. *Eur J Endocrinol*. 2009 Dec;161(6):903-10.
- Yu B, Wang QW, Huang RP, Cao F, Zhu ZQ, Sun DC, et al. Establishment of self-sequential longitudinal reference intervals of maternal thyroid function during pregnancy. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010 Oct;235(10):1212-5.
- Kuijpers JL, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM, van Son MJ, Pop VJ. Thyroid peroxidase antibodies during gestation are a marker for subsequent depression postpartum. *Eur J Endocrinol*. 2001 Nov;145(5):579-84.
- Jiskra J, Bartakova J, Holinka S, Limanova Z, Springer D, Fait T, et al. Low concordance between positive antibodies to thyroperoxidase and thyroid ultrasound autoimmune pattern in pregnant women. *Endocr J*. 2011;58(10):849-59.
- Sakaiharu M, Yamada H, Kato EH, Ebina Y, Shimada S, Kobashi G, et al. Postpartum thyroid dysfunction in women with normal thyroid function during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 Oct;53(4):487-92.
- Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type I diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1993 Mar 15;118(6):419-23.
- Gonzalez-Jimenez A, Fernandez-Soto ML, Lobon-Hernandez JA, Lopez-Medina JA, Navarrete L, Escobar-Jimenez F. Autoimmune thyroid disease and insulin-dependent diabetes mellitus during pregnancy and post partum. *Ann Ist Super Sanita*. 1997;33(3):437-9.
- Kim HM, Huh KB, Lee HC, Lim SK, Park K, Youn JK, et al. Immunological study on autoimmune postpartum thyroiditis. *Yonsei Med J*. 1986;27(4):276-82.
- Jansson R, Karlsson FA, Linde A, Sjoberg O. Postpartum activation of autoimmunity: transient increase of total IgG levels in normal women and in women with autoimmune thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 1987 Oct;70(1):68-73.
- Ando T, Davies TF. Clinical review 160: Postpartum autoimmune thyroid disease: the potential role of fetal microchimerism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jul;88(7):2965-71.
- Lopez T, Vandewoestyne M, Hussain S, Van Nieuwerburgh F, Poppe K, Velkeniers B, et al. Fetal microchimeric cells in blood of women with an autoimmune thyroid disease. *PLoS One*. 2011;6(12):e29646.
- Lichardopol C, Mota M. The thyroid and autoimmunity. *Rom J Intern Med*. 2009;47(3):207-15.
- Kokandi AA, Parkes AB, Premawardhana LD, John R, Lazarus JH. Association of postpartum thyroid dysfunction with antepartum hormonal and immunological changes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar;88(3):1126-32.
- Mazziotti G, Parkes AB, Lage M, Premawardhana LD, Casanueva FF, Lazarus JH. High leptin levels in women developing postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004 Feb;60(2):208-13.
- Davies TF. The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid*. 1999 Jul;9(7):675-84.
- Neves C, Alves M, Delgado L, Medina JL. [Post-partum thyroiditis]. *Acta Med Port*. 2009 Sep-Oct;22(5):599-608.

42. Shi X, Li C, Li Y, Guan H, Fan C, Teng Y, et al. Circulating lymphocyte subsets and regulatory T cells in patients with postpartum thyroiditis during the first postpartum year. *Clin Exp Med*. 2009 Dec;9(4):263-7.
43. Parkes AB, Adams H, Othman S, Hall R, John R, Lazarus JH. The role of complement in the pathogenesis of postpartum thyroiditis: ultrasound echogenicity and the degree of complement-induced thyroid damage. *Thyroid*. 1996 Jun;6(3):177-82.
44. Jansson R, Thompson PM, Clark F, McLachlan SM. Association between thyroid microsomal antibodies of subclass IgG-1 and hypothyroidism in autoimmune postpartum thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 1986 Jan;63(1):80-6.
45. Okosieme OE, Parkes AB, McCullough B, Doukidis D, Morgan BP, Richards CJ, et al. Complement activation in postpartum thyroiditis. *QJM*. 2002 Mar;95(3):173-9.
46. Sinclair D. Clinical and laboratory aspects of thyroid autoantibodies. *Ann Clin Biochem*. 2006 May;43(Pt 3):173-83.
47. Olivieri A, De Angelis S, Vaccari V, Valensise H, Magnani F, Stazi MA, et al. Postpartum thyroiditis is associated with fluctuations in transforming growth factor-beta1 serum levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Mar;88(3):1280-4.
48. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. *N Engl J Med*. 2003 Jun 26;348(26):2646-55.
49. Bech K. Importance of cytolytic activity and dietary iodine in the pathogenesis of postpartum thyroiditis. *Allergy*. 1989 Apr;44(3):161-6.
50. Waterman EA, Watson PF, Lazarus JH, Parkes AB, Darke C, Weetman AP. A study of the association between a polymorphism in the CTLA-4 gene and postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 Aug;49(2):251-5.
51. Bicek A, Zaletel K, Gaberscek S, Pirnat E, Krhin B, Stopar TG, et al. 49A/G and CT60 polymorphisms of the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 gene associated with autoimmune thyroid disease. *Hum Immunol*. 2009 Oct;70(10):820-4.
52. Zaletel K, Krhin B, Gaberscek S, Bicek A, Pajic T, Hojker S. Association of CT60 cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphism with thyroid autoantibody production in patients with Hashimoto's and postpartum thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 2010 Jul 1;161(1):41-7.
53. Stuckey BG, Kent GN, Allen JR, Ward LC, Brown SJ, Walsh JP. Low urinary iodine postpartum is associated with hypothyroid postpartum thyroid dysfunction and predicts long-term hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 May;74(5):631-5.
54. Gaberscek S, Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011 Sep;7(5):697-706; quiz 7.
55. Galanti MR, Cnattingius S, Granath F, Ekbohm-Schnell A, Ekbohm A. Smoking and environmental iodine as risk factors for thyroiditis among parous women. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(7):467-72.
56. Tsatsoulis A. The role of stress in the clinical expression of thyroid autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov;1088:382-95.
57. Melo M. [Autoimmune thyroiditis]. *Acta Med Port*. 2006 Sep-Oct;19(5):387-94.
58. Burrow GN. Thyroid dysfunction in the recently pregnant: postpartum thyroiditis. *Thyroid*. 1994 Fall;4(3):363-5.
59. Othman S, Parkes AB, Richards CJ, Hall R, Lazarus JH. Post-partum thyroiditis can be painful. *Postgrad Med J*. 1990 Feb;66(772):130-1.
60. Luboshitzky R, Qupti G, Ishai A, Dharan M. Transient cold nodule of the thyroid due to localized postpartum thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 1998 May;138(5):562-4.
61. Mandel SJ, Larsen PR, Davies TF. Thyrotoxicosis. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011; pp 396-399.
62. Direção-Geral da Saúde: Circular Normativa n.º 039/2011, de 26/12/2012: Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação e Monitorização da Função Tiroideia. (<http://www.dgs.pt>)
63. 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 Aug;97(8):2543-65.
64. Hari Kumar KV, Pasupuleti V, Jayaraman M, Abhyuday V, Rayudu BR, Modi KD. Role of thyroid Doppler in differential diagnosis of thyrotoxicosis. *Endocr Pract*. 2009 Jan-Feb;15(1):6-9.
65. Intenzo CM, Capuzzi DM, Jabbour S, Kim SM, dePapp AE. Scintigraphic features of autoimmune thyroiditis. *Radiographics*. 2001 Jul-Aug;21(4):957-64.
66. Tagami T, Hagiwara H, Kimura T, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2007 Aug;17(8):767-72.
67. Koutras DA. Thyroidopathies. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;900:77-88.
68. 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 Nov;84(11):4000-5.
69. Medina JL, Neves C, Magalhaes A, Pereira-Monteiro L, Marques L. [Thyroid diseases in pregnancy]. *Acta Med Port*. 2002 May-Jun;15(3):211-20.
70. Sarvghadi F, Hedayati M, Mehrabi Y, Azizi F. Follow up of patients with postpartum thyroiditis: a population-based study. *Endocrine*. 2005 Aug;27(3):279-82.
71. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, et al. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan;85(1):71-5.
72. Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical postpartum thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 2005 Sep;153(3):367-71.
73. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ, Harris B. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract*. 1997 May;47(418):305-8.
74. Shorey S, Badenhop K, Walfish PG. Graves' hyperthyroidism after postpartum thyroiditis. *Thyroid*. 1998 Dec;8(12):1117-22.
75. Memon A, Radovanovic Z, Suresh A. Epidemiological evidence for a link between postpartum thyroiditis and thyroid cancer. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(6):607-9.
76. Stagnaro-Green A, Akhter E, Yim C, Davies TF, Magder L, Petri M. Thyroid disease in pregnant women with systemic lupus erythematosus: increased preterm delivery. *Lupus*. 2011 Jun;20(7):690-9.
77. Bokhari R, Bhatara VS, Bandettini F, McMillin JM. Postpartum psychosis and postpartum thyroiditis. *Psychoneuroendocrinology*. 1998 Aug;23(6):643-50.
78. Manetti L, Parkes AB, Lupi I, Di Cianni G, Bogazzi F, Albertini S, et al. Serum pituitary antibodies in normal pregnancy and in patients with postpartum thyroiditis: a nested case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2008 Dec;159(6):805-9.
79. Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Oct 9.
80. Gartner R, Gasnier BC, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MW. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Apr;87(4):1687-91.
81. Duntas LH, Mantzou E, Koutras DA. Effects of a six month treatment with selenomethionine in patients with autoimmune thyroiditis. *Eur J Endocrinol*. 2003 Apr;148(4):389-93.
82. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1263-8.
83. Amino N, Tada H, Hidaka Y, Crapo LM, Stagnaro-Green A. Therapeutic controversy: Screening for postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jun;84(6):1813-21.
84. Ando T, Davies TF. Self-recognition and the role of fetal microchimerism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;18(2):197-211.
85. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1999 Jan;71(1):30-4.
86. 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 Nov;85(11):3975-87.

CORRESPONDÊNCIA:

JOANA FILIPA BARREIRA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO
AL. PROF. HERNANI MONTEIRO, 4200-319 PORTO
JOANA.F.BARREIRA@GMAIL.COM