

Livro de  
**Endocrinologia  
e  
Gravidez**



© SPEDM

Grupo de Estudos de  
Endocrinologia e Gravidez



Livro de  
**Endocrinologia  
e  
Gravidez**

JANEIRO 2018



© SPEDM

Grupo de Estudos de  
Endocrinologia e Gravidez

## **Ficha técnica**

### **Título**

Livro de Endocrinologia e Gravidez

### **Editor**

Grupo de Estudos de Endocrinologia e Gravidez

### **Autores**

António Garrão, Ana Catarina Matos, Joana Menezes, Joana Mesquita, Joana Queirós, Joana Vilaverde, Luísa Ruas, Maria Carlos Cordeiro, Maria João Oliveira, Maria Lopes Pereira, Marta Alves, Ricardo Rangel, Sandra Belo, Sandra Paiva, Sara Monteiro, Sónia Pratas

### **Edição**

Janeiro, 2018

### **Tiragem**

500 exemplares

### **Design e Impressão**

Next Color – Soluções de digitais, Lda. – Porto

# Índice

Introdução .....	5
Joana Queirós	
1. Acromegalia .....	7
Sandra Belo	
2. Carcinoma da tiróide .....	10
António Garrão	
3. Cirurgia Bariátrica .....	13
Joana Menezes, Joana Queirós	
4. Diabetes Insípida .....	18
Maria Lopes Pereira	
5. Doença nodular da tiróide .....	22
Joana Vilaverde	
6. Hiperplasia Congénita da Suprarrenal .....	25
Luísa Ruas	
7. Hipertiroidismo .....	29
Ana Catarina Matos	
8. Hipotiroidismo .....	36
Maria Carlos Cordeiro	
9. Hipopituitarismo .....	42
Marta Alves	
10. Insuficiência Suprarrenal .....	48
Sandra Paiva	
11. Metabolismo do cálcio .....	51
Maria João Oliveira	
12. Obesidade .....	56
Ricardo Rangel, Joana Queirós	
13. Prolactinomas .....	61
Sónia Pratas	
14. Síndrome de Cushing .....	65
Joana Mesquita	
15. Síndrome de Ovário Poliquístico .....	68
Sara Monteiro	

## **Membros do Grupo de Estudos de Endocrinologia e Gravidez da SPEDM**

### **Coordenadora**

Joana Queirós                      Centro Hospitalar S. João

Ana Catarina Matos	H. Garcia de Orta, Almada
António Garrão	Hospital CUF Infante Santo, Lisboa
Joana Menezes	Hospital da Luz
Joana Mesquita	Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E.
Joana Vilaverde	Centro Hospitalar do Porto
Lúcia Ruas	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Maria Carlos Cordeiro	Garcia de Horta, Almada
Maria João Oliveira	Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
Maria Pereira	Hospital de Braga
Marta Alves	Hospital de Braga
Ricardo Rangel	Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, Penafiel
Sandra Belo	Centro Hospitalar S. João
Sandra Paiva	Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
Sara Monteiro	Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
Selma Souto	Hospital de Braga
Sónia Pratas	Hospital Beatriz Ângelo, Loures

# Introdução

**Joana Queirós**

Coordenadora Grupo de Estudos de Endocrinologia e Gravidez da SPEDM

Com a publicação deste livro, concretiza-se um objetivo do Grupo de Estudos de Endocrinologia e Gravidez. A intenção foi reunir, numa mesma publicação, um conjunto de orientações sobre diversas áreas da patologia endócrina no contexto específico da gravidez, que permitisse, simultaneamente, um acesso fácil e rápido de consulta e orientação aos profissionais que tratam este grupo de doentes devendo no entanto cada decisão ser tomada individualmente.

Estas recomendações são baseadas em vários documentos de orientação das sociedades científicas internacionais, que estão em constante debate e atualização face às novas evidências que vão surgindo.

Não posso deixar de agradecer o entusiasmo e o esforço dedicado a este projecto, por todos os membros do grupo de estudo que colaboraram neste livro.

Um agradecimento final à Dr<sup>a</sup> Ângela Magalhães, primeira coordenadora do Grupo, de quem partiu originalmente esta ideia, e a quem devo o carinho e dedicação pela Endocrinologia e Gravidez.





# 1. Acromegalia

Sandra Belo  
Centro Hospitalar S. João



## Introdução

A gravidez em mulheres com acromegalia é frequentemente dificultada pela presença de hipogonadismo, hiperprolactinemia concomitante, insulinoresistência e síndrome de ovário poliquístico <sup>(1)</sup>. Contudo, esta é cada vez mais frequente, fruto do sucesso da terapêutica cirúrgica e da terapêutica médica quando a primeira não permite cura da doença.

Por sua vez, na maioria dos casos, a gravidez não condiciona efeitos adversos, para mãe ou para o feto, e não parece estar associada a crescimento tumoral.

## Gravidez, hipófise e acromegalia

Na gravidez verifica-se um aumento das dimensões hipofisárias, cerca de 2-3 vezes, condicionado pelo aumento do número e tamanho dos lactotrófos secundário à elevação do nível de estrogénios. Por outro lado, verifica-se supressão dos somatotrófos mediada pelo aumento da produção de hormona de crescimento (HC) placentar.

No início da gravidez assiste-se ao aumento da resistência à HC a nível hepático, conseqüente à elevada concentração de estrogénios podendo verificar-se uma diminuição nos níveis de IGF-1 podendo justificar alguma melhoria clínica no 1º trimestre. No 2º trimestre a produção de HC placentar resulta no aumento dos níveis de IGF-1 que exerce, a nível hipofisário, feedback negativo pelo que, globalmente, os níveis de IGF-1 são relativamente estáveis no decurso da gravidez. Quanto ao tumor produtor de HC este pode crescer secundariamente ao efeito hormonal, hemorragia, enfarte, suspensão da terapêutica. Contudo, a maioria dos estudos não demonstra aumento tumoral a justificar reinício de terapêutica <sup>(2,3)</sup>.

## Efeitos da exposição terapêutica

A terapêutica com agonistas dopaminérgicos, análogos da somatostatina e antagonistas dos receptores da GH tem sido cada vez mais utilizada na gravidez sem evidência de efeitos adversos quer maternos, quer fetais. Estudos que avaliaram os efeitos da exposição precoce destes fármacos – que atravessam, em maior ou menos grau, a placenta – não reportaram eventos adversos major.

Ainda assim, atendendo ao reduzido número de estudos, mulheres a planearem gravidez devem suspender análogos de longa duração em detrimento de análogos de curta duração e suspender toda e qualquer terapêutica aquando da confirmação da gravidez <sup>(2,5)</sup>, podendo a mesma ser reiniciada se considerado necessário (ver *Seguimento*).

## Seguimento

Considerando as alterações associadas à gravidez já descritas, não está recomendado, nem apresenta utilidade clínica, o doseamento de GH/IGF 1.

Assim, em termos de seguimento:

- 1) Doentes com microadenoma (< 10 mm):** Avaliação clínica trimestral: cefaleias, sintomas visuais <sup>(2,4)</sup>.
- 2) Doentes com macroadenoma (> 10 mm) e/ou terapêutica médica < 1 ano pré-concepção:** vigilância mensal com avaliação de sintomas sugestivos de crescimento tumoral (cefaleias, alterações visuais) e avaliação de campos visuais <sup>(2,4)</sup>.

Em caso de alteração dos campos visuais, deve ser realizada RM, sem contraste, idealmente após o 1º trimestre, e reinstituída terapêutica médica caso se confirme crescimento tumoral, não existindo, até à data, evidência de diferenças no perfil de segurança, na gravidez, entre as diversas classes terapêuticas.

Se falência da terapêutica médica, se necessária, a cirurgia deve ser protelada para depois do 1º trimestre.

## Outcomes maternos

Complicações como diabetes gestacional e hipertensão estão apenas marginalmente aumentadas nas mulheres acromegálicas <sup>(2)</sup>.

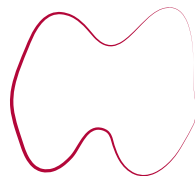
## Amamentação

A terapêutica com as diversas classes de fármacos também parece ser segura na amamentação e esta, por sua vez, não está associada a crescimento tumoral.

### Bibliografia

1. Grynberg, *et al.* Female gonadal function before and after treatment of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 95, 4518–4525 (2010).
2. Caron, P, *et al.* Acromegaly and pregnancy: a retrospective multicenter study of 59 pregnancies in 46 women. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4680–4687 (2010).
3. Dias M, *et al.* Acromegaly and pregnancy: a prospective study. *Eur J Endocrinol* 170(2): 301–310 (2014).
4. Laway, B. and Mir, S. Pregnancy and pituitary disorders: challenges in diagnosis and management. *Indian J Endocrinol Metab* 17: 996–1004 (2013).
5. Valassi, E. Acromegaly and pregnancy. *Endocrinol Nutr* 60: 1–3 (2013).

# 2. Carcinoma da Tiróide na Grávida



António Garrão

Hospital CUF Infante Santo, Lisboa

O carcinoma diferenciado da tiróide de origem folicular (CDT), mais especificamente o carcinoma papilar (CPT), é um dos tumores malignos mais frequentes na mulher em idade fértil. Na generalidade dos casos o CDT tem, neste grupo etário, uma excelente evolução e, embora possa ocorrer progressão tumoral em grávidas com persistência de doença prévia, o seu diagnóstico durante a gravidez não parece ter impacto significativo na sobrevida. Também no CDT diagnosticado durante a gravidez, a realização da tiroidectomia após o parto não parece agravar o prognóstico. Por outro lado, existem riscos associados tanto à cirurgia da tiroideia como à terapêutica com I-131, durante este período. O tratamento com I-131 está contraindicado na gravidez e a realização de tiroidectomia no primeiro e terceiro trimestres está associada a um risco acrescido de alterações da organogénese, aborto, parto pré-termo e complicações anestésicas e cirúrgicas, sobretudo se efetuada em centros de baixo volume cirúrgico. Neste contexto, sempre que possível, no CDT, o tratamento cirúrgico deverá ser protelado para o período pós-parto. Caso se verifique progressão significativa do tumor ou a presença de sintomatologia associada, este deverá ser realizado de preferência durante o segundo trimestre.

Relativamente aos carcinomas medular (CMT) e anaplásico da tiróide, não existem dados que permitam, com segurança, avaliar o impacto da gravidez no seu prognóstico.

Recomendações:

## **CPT diagnosticado citologicamente durante a gravidez**

### **1) CPT diagnosticado no início da gravidez:**

- a. O CPT da tiróide diagnosticado no início da gravidez deve ser monitorizado com recurso à ecografia do pescoço, com avaliação das cadeias ganglionares cervicais, todos os trimestres.

- b. Considerar cirurgia adequada ao estadio do tumor, preferencialmente no segundo trimestre, se antes das 24-26 semanas de gestação ocorrer crescimento significativo do tumor primário (superior a 50% do volume e a 20% em dois diâmetros) ou das metástases ganglionares, surgir extensão extra-tiroideia ou se o tumor for volumoso e condicionar queixas compressivas.
- c. Caso contrário, é recomendável protelar a cirurgia para o período pós-parto. Neste caso deve-se iniciar terapêutica com levotiroxina de forma a manter os níveis de TSH entre 0.3 e 2 mU/L, até ao final da gravidez.

## **2) CPT diagnosticado no segundo ou terceiro trimestres:**

- a. Se a grávida estiver assintomática e a análise retrospectiva/prospetiva da evolução do tumor não identificar uma progressão significativa da doença, a cirurgia deverá ser protelada para o período pós-parto.

## **CDT prévio à gravidez**

### **1) Pré-conceção:**

- a. Sempre que possível, realizar todos os tratamentos necessários antes da concepção.
- b. Deve haver um intervalo de tempo igual ou superior a 6 meses entre a realização de um tratamento com I-131 e a concepção.
- c. Os níveis pré-concepcionais de TSH devem ser adaptados ao risco associado ao tumor e ao estadio da doença e devem ser mantidos durante a gravidez, recorrendo ao ajuste da dosagem de levotiroxina (ver protocolo referente à abordagem do hipotiroidismo na gravidez).

### **2) Grávidas sem evidência bioquímica ou estrutural de doença, após o tratamento:**

- a. Manter os níveis de TSH entre 0.1 e 2 mU/ml.
- b. Vigilância clínica trimestral.
- c. Realizar ecografia do pescoço e doseamento da TSH, FT4/FT3, Ac. anti-tiroglobulina e tiroglobulina, 2 a 3 meses após o parto.

### 3) Grávidas com evidência bioquímica ou estrutural de doença, após o tratamento:

- a. Manter os níveis de TSH entre  $< 0.1$  e  $0.5$  mU/ml.
- b. Realizar avaliação clínica, ecografia do pescoço e doseamento da tiroglobulina trimestralmente. Ter em atenção que durante a gravidez pode ocorrer subida dos níveis de tiroglobulina sem progressão do tumor.
- c. Efetuar ecografia do pescoço, reavaliação imagiológica envolvendo os locais com doença estrutural reconhecida e doseamento da TSH, FT4/FT3, Ac. anti-tiroglobulina e tiroglobulina, 2 a 3 meses após o parto.

### CMT diagnosticado durante a gravidez

- 1) A cirurgia deve ser sempre equacionada, tendo em consideração a avaliação clínica global.

### CMT prévio à gravidez

- 1) A gravidez deve ser ponderada atendendo ao estadió da doença, localização dos eventuais focos tumorais e velocidade do seu crescimento.
- 2) No contexto de MEN2 ou na ausência de estudo genético que permita excluir o seu diagnóstico, deve-se investigar a existência de feocromocitoma e hiperparatiroidismo primário concomitante, antes da realização de cirurgia ou planeamento da gravidez.

### Bibliografia

1. Thyroid Tumors. Schlumberger M, Pacini F, Tuttle RM, 4ª Edição, *TC Graphite*, 2015
2. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Haugen BR, et al. *Thyroid*. Jan 2016; 26(1): 1-133.
3. Guidelines for the management of thyroid cancer. Perros P, et al; British Thyroid Association. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jul; 81 Suppl 1:1-122.
4. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. Moosa M, Mazzaferri EL. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 Sep; 82(9):2862-6.
5. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. Alexander EK, et al. *Thyroid*. 2017; 27(3): 315-389.

# 3. Cirurgia Bariátrica e Gravidez



Joana Queirós, Joana Menezes  
Centro Hospitalar S. João, Hospital da Luz

## Introdução

Com o aumento da prevalência da obesidade e em idades cada vez mais jovens, a incidência de mulheres em pré-conceção submetidas a cirurgia bariátrica tem aumentado exponencialmente, não sendo ainda consensual a melhor abordagem terapêutica para esta população.

Os estudos sugerem a restauração da ovulação e um aumento da fertilidade após cirurgia bariátrica, mas os défices nutricionais condicionados pelos procedimentos cirúrgicos levantam questões sobre subseqüentes efeitos adversos gestacionais e fetais.

Nestas grávidas, está descrita redução do risco de complicações associadas ao excesso de peso e obesidade, como a diabetes gestacional, macrosomia fetal (> 4000 g), hipertensão arterial, parto distócico por cesariana, complicações anestésicas, tromboembolismo venoso, compromisso da cicatrização e compromisso metabólico na infância e adolescência dos descendentes; por outro lado, tem sido descrito um aumento do risco de partos pré-termo (< 37 semanas), recém-nascidos leves para a idade gestacional (< 2500g) e défices nutricionais que podem condicionar o bem-estar do feto e da mãe.

O seguimento destas grávidas deve ser multidisciplinar e incluir obstetrícia, endocrinologia, nutrição, cirurgia geral, equipa de enfermagem e psicólogo / psiquiatra.

## Pré-Conceção

### a) Intervalo de tempo entre cirurgia bariátrica e gravidez

Não é consensual o tempo necessário após cirurgia bariátrica para uma conceção segura. A perda ponderal rápida, que tipicamente ocorre nos primeiros 6-18 meses após a cirurgia, pode condicionar défices nutricionais e efeitos adversos no feto, nomeadamente malformações con-

génitas (sobretudo defeitos do tubo neural), bem como efeitos adversos metabólicos na mãe. A hiperemese gravídica e/ou náuseas podem comprometer ainda mais o aporte nutricional.

A maioria dos estudos recomenda evitar engravidar nos primeiros 12 a 24 meses após cirurgia bariátrica, apesar de não haver evidência de diferenças relevantes entre as gravidezes no primeiro ano ou mais de 1 ano após a cirurgia. É, contudo, fundamental que a perda ponderal esteja estabilizada e se tenham efetuado as correções dos défices nutricionais.

### **b) Contraceção**

Os estudos sugerem uma absorção subótima do contraceptivo oral, sobretudo nos procedimentos mal-absortivos. É aconselhável o uso de outras formas contraceptivas que não a oral, nomeadamente o anel vaginal e/ou o dispositivo intra-uterino (DIU), dando preferência ao SIU pela diminuição da hemorragia em mulheres com maior propensão à anemia nutricional pelo défice de ferro. O uso de métodos barreira, como o preservativo, poderá também ser uma solução, embora a taxa de insucesso contraceptivo seja superior.

Não é aconselhado o uso de implante subcutâneo e contraceção isolada com progestagénios, pelo possível reganho de peso.

## **Gravidez**

### **a) Aumento ponderal**

O aumento de peso durante a gravidez deve ser de acordo com o IMC pré-gestacional da doente, conforme preconizado no Consenso Nacional. A educação terapêutica é fundamental, devendo em todas as consultas ser confirmada a adesão ao esquema terapêutico e reforçados os cuidados necessários em relação ao peso e ao aporte nutricional.

### **b) Uso de fármacos orais**

Dado o risco de mal-absorção sugere-se evitar preparações de libertação prolongada, dando-se preferência a soluções orais ou formulações de absorção rápida. Se necessário o uso de fármacos cuja concentração sérica possa ser crítica (toxicidade e/ou janela terapêutica), sugere-se do-seamento sérico dos mesmos.

Devem usar-se com precaução os anti-inflamatórios não esteroides no período pós-parto, dado o risco de úlcera péptica.



### c) Complicações cirúrgicas

A sintomatologia gastrointestinal associada à gravidez (náuseas, vômitos e dor abdominal) pode mascarar complicações cirúrgicas como hérnia, obstrução e isquemia intestinal (sobretudo com Bypass Gástrico), colelitíase, úlcera péptica, pancreatite aguda e slippage de banda, exigindo a revisão cirúrgica.

Recomenda-se avaliação precoce por Cirurgia Geral quando o quadro clínico é moderado/grave. Nos casos de banda gástrica está preconizada a descalibração da banda na presença de náuseas, vômitos e hiperemese gravídica.

### d) Cuidados ao recém-nascido e amamentação

Sem necessidade de cuidados específicos, exceto suplementação materna de vitamina D (4000-6000 UI/dia) se o RN não a estiver a fazer.

## Rastreo Bioquímico Proposto Após Cirurgia Bariátrica

TABELA 1.

A QUEM?	Todas as mulheres	Independentemente do tipo de procedimento cirúrgico
QUANDO?	Pré-conceção Gravidez Se défices (sob suplementação adequada) Pós-parto	6/6 meses 3/3 meses 6/6 semanas  6-8 semanas (sobretudo se a amamentar)
O QUÊ?	Todos os tipos de cirurgia  Procedimentos mal-absortivos	Hemograma, Ferro, Ferritina, Ácido fólico, Vitamina B12, Vitamina D, cálcio, albumina Zinco, Vitamina A
NOTAS	Pré-conceção  Atenção	Multivitamínico pré-natal contendo Vitamina B12 e Ácido fólico Hiperemese gravídica e perda ponderal gestacional

**TABELA 2.**

Deficiência	Análise Bioquímica	Suplementação de Rotina na Grávida	Tratamento se Défice ou Ausência de Resposta a Suplementos Orais
Proteínas	Albumina	60 gr proteína/dia	Suplementos proteicos
Cálcio	Cálcio total, albumina, PTHi	1200 mg/dia citrato de cálcio *	Sem recomendações
Ácido fólico	Hemograma, ácido fólico	400 mcg/dia (no suplemento pré-natal)	Folato oral 1 mg/dia
Ferro	Hemograma, ferro sérico, ferritina, transferrina	Ferro elementar: 40-60 mg/dia (sulfato ferroso 300mg/dia com vitamina C) *	Ferro elementar: 180mg/dia com vitamina C
Vitamina A	Vitamina A	4000 IU/dia (no suplemento vitamínico pré-natal)	Vitamina A -10000-25000 IU/dia- 1 a 2 semanas Se alt. cornea 50000 UI/dia im – 2 semanas
Vitamina B12	Hemograma, vitamina B12	400 mcg/dia no suplemento vitamínico pré-natal ou 1000 mcg/semana (oral) ou 1000mcg/mês ou 3000 mcg (6 meses) (im)	1000-2000 mcg/dia (oral) ou 1000mcg/semana (im)
Vitamina B1	Hemograma, tiamina	Suplemento polivitamínico pré-natal (1,4 mg/dia se procedimento restritivo a 3 mg/dia se procedimento mal-absortivo)	Vômitos incoercíveis: 100mg/dia (ev) 7-14 dias Síndrome de Wernicke-Korsakoff ou neuropatia periférica: 500mg 3x/dia por 2-3 dias; 250mg/dia ev por 5 dias; posteriormente 30 mg/dia oral
Vitamina D	25-hidroxi-vitamina D	1500-2000 UI/dia	50000 UI/semana ou 6000 UI/dia *** Correcção do défice: 100 UI/dia de vitamina D aumenta 25(OH)D ~ 1 ng/mL ****
Zinco	Zinco	Suplemento polivitamínico pré-natal	6,5 mcg/dia Défice grave: suplementação específica
Vitamina E	Vitamina E	Suplemento polivitamínico pré-natal	10 mg/dia Défice grave: suplementação específica
Vitamina K	Vitamina K	Suplemento polivitamínico pré-natal	25 mcg/dia Défice grave: suplementação específica
Selénio	Selénio	Suplemento polivitamínico pré-natal	50 mcg/dia Défice grave: suplementação específica

\* Além do suplemento vitamínico pré-natal

\*\* Ferro (mg) = Peso (Kg) x (Hgb alvo – Hgb atual) x 2,4 + Ferro reservas (400-< 66Kg; 600->66 Kg)

NOTA - Ferro ev contraindicado no primeiro trimestre e se infeção ativa - DGS, norma 030/2013, atualizada a 09/04/2015.

\*\*\* Endocrine Society - semelhante à população grávida normal

\*\*\*\* Exemplo: se 25(OH) D=15 ng/mL implica suplementação adicional de 1500UI/dia de para atingir um valor sustentado de 30 ng/mL

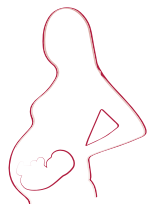
## Cuidados Pré-Natais e Diabetes Gestacional

Recomendação	Abordagem Sugerida
Tratamento contínuo multidisciplinar	Consulta com cirurgia, nutrição, endocrinologia, psicologia / psiquiatria
Avaliação do estado nutricional basal	Ver <b>tabela 1</b>
Suplementação com micronutrientes	Ver <b>tabela 2</b>
Aconselhamentos acerca dos riscos da obesidade na gravidez, se ainda com obesidade	Riscos: malformações fetais, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, macrossomia fetal, parto distócico por cesariana, tromboembolismo venoso, complicações anestésicas e maior risco de infecção e dificuldade na cicatrização
Rastreio alternativo de diabetes gestacional nas doentes submetidas a procedimentos mal-absortivos	Monitorização da glicemia em ambulatório por uma semana (jejum e 1h pós-prandial) nas 24-28 semanas de gestação  Evitar <i>dumping</i> com PTOG

### Bibliografia

- Willis K *et al.* Pregnancy and neonatal outcome after bariatric surgery. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2015; (29):133-44
- Kominiarek M.A. Preparing for and Managing a Pregnancy After Bariatric Surgery. *Semin Perinatol*. 2011; 35(6): 356–361
- Bal, B. S, *et al.* Nutritional deficiencies after bariatric surgery. *Nat Rev Endocrinol*. 2012; 8, 544-556
- Maggard-Gibbons M. Optimizing Micronutrients in Pregnancies Following Bariatric Surgery. *Journal of Women's Health*. 2014; 23(2) - DOI: 10.1089/jwh.2014.4719
- Mengesha *et al.* Assessment of contraceptive needs in women undergoing bariatric surgery. *Contraception*. 2016; 94(1):74-7
- Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient— 2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery; *Endocr Pract*. 2013 19(2) - AACE/TOS/ASMBS Guidelines.
- Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline; *JCEM*. 2011; 96 (7): 1911-1930.

# 4. Diabetes Insípida e Gravidez



Maria Lopes Pereira  
Hospital de Braga

## 1. Introdução

A diabetes insípida(DI) complica 1 em cada 30 000 gravidezes.

Durante uma gravidez normal, o limiar de libertação de vasopressina é reajustado para uma concentração mais baixa. De forma similar, o limiar da sede diminui, sendo despertada para valores de osmolaridade sérica e sódio sérico mais baixos do que fora da gravidez. Além da hCG, a vasopressinase placentária tem um papel fundamental na osmorregulação, atingindo níveis máximos, com um aumento de 300 vezes, no 3º trimestre da gravidez, diminuindo após o parto, com uma redução de 25% por dia. Apesar de vários fatores aumentarem a filtração de água e solutos na grávida, estão preservadas as concentrações normais sérica e urinária. Isto é possível porque os níveis plasmáticos de vasopressina mantêm-se estáveis à custa de um aumento em 4 vezes da sua secreção pela neurohipófise.

Existem 3 cenários clínicos distintos de DI na gravidez:

Tipos	DI transitória / DI gestacional	DI central	DI nefrogénica
Patofisiologia	Depuração aumentada de vasopressina mediada pela vasopressinase	Reserva hipofisária de vasopressina diminuída	Resistência renal à vasopressina
Causas ou associações	Pode estar associada a pré-eclampsia ou anomalias hepáticas / síndrome HELLP	Processos infiltrativos, predisposição familiar, trauma, neurocirurgia, ...	Mutações genéticas, toxicidade pelo lítio, rim poliquístico, hipocalcemia, hipercalcemia, ...
Início da doença	Tipicamente no 3º trimestre	Pode ser pré-existente ou ocorrer em qualquer trimestre; pode ser recorrente	Pode ocorrer em qualquer trimestre; pode ser recorrente
Tratamento	Responde à DDAVP; resistente à vasopressina	Responde à DDAVP	Pode ser resistente à DDAVP e vasopressina

## 2. Gravidez

O diagnóstico diferencial de poliúria e polidipsia na gravidez deve ser feito.

A prova de restrição hídrica durante a gravidez deve ser realizada com muito cuidado, porque há risco materno aumentado de hipernatremia, sintomas neurológicos e riscos fetais.

As colheitas séricas devem ser efetuadas com a grávida sentada, já que a posição supina e o decúbito lateral podem diminuir a capacidade de concentração renal.

Os achados laboratoriais próprios da DI na gravidez encontram-se na tabela seguinte:

Dados laboratoriais	Valores de diagnóstico
Volume de urina 24 horas	≥ 2.5 L/24 h
Sódio sérico	≥ 140 mEq/L
Osmolaridade sérica	≥ 280 mOsm/kg
Osmolaridade urinária	< 300 mOsm/Kg
Prova de restrição hídrica:	
Osmolaridade sérica	>295 mOsm /Kg
Osmolaridade urinária	< 500 mOsm /Kg

A desmopressina (DDAVP) é a terapêutica de escolha da DI central durante a gestação e da DI gestacional. Como a desmopressina é vasopressinase-resistente, as necessidades de desmopressina não se alteram, salvo raras exceções, durante a gravidez. Doentes com DI central parcial que necessitavam de terapêutica de substituição com DDAVP em doses baixas na preconcepção podem ter necessidades acrescidas durante a gravidez.

A desmopressina deve ser iniciada à noite para resolver a noctúria com a dose mínima possível e as doses ao longo do dia adicionadas posteriormente para controlar os sintomas diurnos. Pode ser administrada oralmente, nasal ou de forma parentérica (endovenosa e intramuscular). A desmopressina oral é tipicamente administrada 0,05 mg 2 x/dia e aumentada até ao máximo de 0,4 mg, 8 em 8 horas. A forma nasal pode ser iniciada na dose de 0,05-0,1 mL cada 12 a 24 horas e a dose é individualizada conforme o grau de poliúria e de forma a eliminar os sintomas noturnos. Deve também restringir-se a ingestão de água para 1L/dia. O objetivo é reduzir a poliúria para 3 L/dia, monitorizando o sódio sérico e osmolaridade sérica para diminuir o risco de hiponatremia.

A experiência clínica com DDAVP excede os 40 anos, não estando descritos efeitos laterais para a mãe ou o feto.

Nos casos raros de DI nefrogénica na gravidez, como os AINES estão contra-indicados, os diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida) são a única alternativa como terapêutica adjuvante. No entanto, os diuréticos tiazídicos devem ser usados com precaução, pois podem predispor para hipocaliemia e hipovolemia, materna e fetal, e agravar o quadro clínico da DI nefrogénica.

### 3. Parto

Habitualmente não há necessidade de cuidados adicionais ou ajuste terapêutico durante o parto, devendo monitorizar-se a ingestão hídrica e a diurese da grávida, bem como o sódio sérico.

#### Protocolo de Monitorização no Parto e Puerpério Imediato:

Se terapêutica com DDAVP, ajustar posologia de acordo com balanço hídrico ou níveis de Sódio sérico
Ingestão hídrica $\leq 2,5$ L/ dia
Se cesariana, soro glicosado a 5% alternado com soro polieletrólítico glicosado, $\leq 2,5$ L/dia, durante pausa alimentar
Monitorização diária do débito urinário
Monitorização diária do Sódio sérico

### 4. Pós-Parto

Na DI gestacional, há resolução total dos sintomas e necessidade de interrupção da terapêutica com DDAVP até 4 semanas após o parto.

Nos casos de DI central, parcial ou completa, pode haver necessidade de manter a terapêutica com DDAVP. Apesar de não haver dados sobre os potenciais efeitos anti-diuréticos na criança, pensa-se que a DDAVP também é segura durante a amamentação, porque não é recuperada no leite.

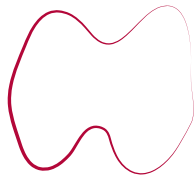
Na DI nefrogénica, após o parto ocorre tipicamente uma resolução dos sintomas, podendo a terapêutica ser interrompida.

## **Bibliografia**

1. Sonia Ananthkrishnan. Diabetes Insipidus in pregnancy: Etiology, Evaluation and Management. *Endocrine Practice* 2009, 15 (4): 377-382.
2. Jacques A Dürr, Marshall D. Lindheimer. Diagnosis and Management of Diabetes Insipidus during Pregnancy. *Endocrine Practice* 1996, 2 (5): 353-361.
3. Ibrahim Kalelioglu, Ayse K Uzum, Alkan Yildirim, Tulay ozkan, Funda Gungor, Recep Has. Transient gestational diabetes insipidus diagnosed in successive pregnancies: review of pathophysiology, diagnosis, treatment and management of delivery. *Pituitary* 2007, 10: 87-93.
4. Chadi Saifan, Rabih Nasr, Schita Mehta, Pranab S Acharya, Isera Perrera, Giovanni Faddoul, Nikhil Nalluri, Mayurakhan Kesavan, Yorg Azzi, Suzanne El-Sayegh. Diabetes Insipidus: A Challenging Diagnosis with new Drug Therapies. *ISRN Nephrology* 2013, ID 797620, 7 pgs.
5. Brewster UC, Hayslett JP. Diabetes insipidus in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005, 105 (5 Pt 2): 1173-1176.
6. Sonia Ananthkrishnan. Diabetes insipidus during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016, 30 (2): 305-315.

# 5. Doença Nodular da Tiróide

Joana Vilaverde  
Centro Hospitalar do Porto



A doença nodular da tiróide é relativamente comum e a sua incidência varia nas diferentes populações e áreas geográficas. Está descrito que 4-7% da população mundial possui nódulos palpáveis da tiróide, sendo esta prevalência superior em áreas com défice de iodo.

Os avanços imagiológicos e o mais fácil acesso a exames imagiológicos têm aumentado o número de nódulos encontrados em pessoas assintomáticas; estima-se que mais de 50% da população tenha nódulos da tiróide diagnosticados apenas pela ecografia. Apesar desta elevada prevalência da doença nodular o cancro da tiróide é relativamente incomum.

A maioria dos estudos sugere que durante a gravidez haja um maior risco de crescimento dos nódulos tiroideus já existentes, bem como o aparecimento de novos, o que não implica transformação maligna dos mesmos. Estima-se que possa ocorrer um aumento de até 50% no tamanho dos nódulos já existentes e que em 20% das grávidas surjam novos nódulos. Este risco está aumentado em mulheres múltiparas e/ou que residam em áreas pobres em iodo.

Nódulos da tiróide diagnosticados pela primeira vez durante a gravidez representam um desafio tanto para o médico quanto para a grávida. Deve ser ponderada a necessidade de efetuar um diagnóstico e instituir o tratamento (naquela fase da gravidez), de forma a evitar intervenções que causarão stress á grávida, poderão afetar a saúde do feto ou mesmo pôr em causa o seguimento da gravidez.

## **Avaliação clínica da mulher com doença nodular da tiróide (DNT)**

Se DNT conhecida previamente à gravidez deve ser feita avaliação pré-concepcional com função tiroideia, avaliação ecográfica, se necessário realizar cintigrafia ou Citologia aspirativa e quando recomendado, terapêutica farmacológica, iodo radioactivo ou cirurgia. Desta forma conseguimos diminuir a ansiedade da realização destes exames e tratamento durante a gravidez.



A descoberta de um nódulo tireoideu durante a gravidez implica história clínica e exame físico apropriados: 1- antecedentes familiares de patologia tiroideia ou carcinomas; 2- antecedentes pessoais de irradiação cervical e ingestão iodo; 3- avaliação de sinais e sintomas de disfunção tiroideia; 4- exploração cervical (avaliação consistência e tamanho do nódulo, existência de adenopatias...).

A avaliação de nódulos tireoideus numa grávida é semelhante á da população geral com exceção da realização de cintigrafia que está contra-indicada. A avaliação da função tiroideia deve ser feita tal como na população geral. Deve ser realizada ecografia da tiróide e se nódulos clinicamente relevantes completar estudo com citologia aspirativa (se em eutiroidismo ou hipotiroidismo). A gravidez não é contraindicação para citologia da tiróide e esta pode ser realizada em qualquer momento da gestação. Os critérios para realização da citologia são os mesmos da abordagem do nódulo tireoideu na população geral:

- ▶ Nódulos  $\geq 1$  cm com suspeita ecográfica alta ou intermédia.
- ▶ Nódulos  $\geq 1.5$  cm com baixa suspeita ecográfica.
- ▶ Nódulos com crescimento rápido ou suspeita clínica de malignidade.
- ▶ Existência de adenopatias cervicais potencialmente metastáticas.
- ▶ Existência de fatores de risco (história familiar de carcinoma tireoideu ou radiação cervical).

Quando a citologia aspirativa é não diagnóstica/indeterminada recomenda-se vigilância ecográfica e adiar cirurgia para após o parto (exceto se crescimento rápido ou aparecimento de adenopatias).

Os nódulos tireoideus sem necessidade de citologia aspirativa ou que esta os tenha definido como benignos e que não produzam sintomatologia compressiva não necessitam de seguimento especial na gravidez. Deve ser feita suplementação com iodo durante a gravidez (áreas com défice em iodo) se tiróide normofuncionante.

Não está recomendado o tratamento do bócio nodular com doses suprafisiológicas de levotiroxina (pelos efeitos adversos para a grávida e feto).

Quando ocorra alteração ecográfica e/ou citológica do nódulo durante a gravidez, ou se existirem sintomas compressivos o tratamento cirúrgico deverá ser equacionado e discutido entre endocrinologista, cirurgião e obstetra. A cirurgia durante a gravidez está associada ao aumento

do risco de co-morbilidades, do tempo de internamento e dos custos. A altura ideal para a cirurgia tiroideia será depois do parto ou, quando necessário, durante o 2º trimestre da gestação.

### **Bibliografia**

1. Erik K. Alexander, *et al.* "2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum". *Thyroid* 27: 350-356.
2. Haugen BR, *et al.* "2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer." *Thyroid* 26:1–133.
3. Hegedus L. 2004 Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 351:1764–1771.
4. Cynthia F. Yazbeck, Shannon D. Sullivan "Thyroid disorders during pregnancy"; *Med Clin N Am* 96: 247-250.

# 6.

## Hiperplasia Congénita da Suprarrenal



Luísa Ruas

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**A Hiperplasia Congénita da Suprarrenal (HCS) refere-se a um grupo de deficiências enzimáticas que afetam a esteroidogénese no córtex suprarrenal.**

O défice da enzima 21-hidroxilase é a causa mais frequente (90 -95 %) de HCS. A severidade do quadro clínico depende do grau de atividade da enzima.

### **3 formas de apresentação:**

- ▶ Clássica perdedora de sal
- ▶ Clássica virilizante simples
- ▶ Não clássica ou de Expressão tardia

### **Hiperplasia congénita da supra-renal clássica virilizante simples (VS)**

- ▶ Ambiguidade genital RN sexo feminino, dependente do nível e tempo de exposição a androgénios in útero.

### **Hiperplasia congénita da supra-renal clássica perdedora de sal**

- ▶ 75% dos casos da forma clássica
- ▶ Défice também na síntese de mineralocorticoides
- ▶ Quadro clínico: desidratação, hiponatrémia, hipercaliémia, acidose metabólica, choque hipovolémico.

### **Hiperplasia congénita da supra-renal de expressão tardia, crítica**

- ▶ Sexo feminino
- ▶ Clínica muito variável
- ▶ Assintomática

▶ Hirsutismo (60%), Oligomenorreia (55%)

▶ SOP, Acne, Infertilidade

### Diagnóstico Laboratorial

#### Forma clássica VS:

▶ Elevação de 17-OHP (> 100 ng/dL)

▶ Elevação moderada SDHEA,  $\Delta 4$ , testosterona

▶ Protocolo de programas de rastreio neonatal ( $\Delta$  prematuros, baixo peso)

#### Forma clássica perdedora de sal (PS):

▶ Hiponatremia, hipercalemia,  $\uparrow$  actividade renina

#### Expressão Tardia:

▶ P. Tetracosatídeo rápido (250  $\mu$ g) - 17-OHP > 10 ng/dL

#### Genética:

▶ Gene CYP 21 A2 (CYP 21) localizado no braço curto do cromossoma 6 (sistema HLA)

▶ Mais de 100 mutações encontradas

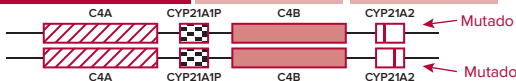
▶ A forma clássica de HSC é causada, geralmente, por duas *mutações severas* no gene CYP 21 A2

▶ Na forma não-clássica de HSC é causada, geralmente, por mutações suaves em ambos os alelos ou uma severa e uma mutação suave (heterozigotia) do gene CYP 21 A2

Hiperplasia suprarrenal congénita Correlação Genótipo / Fenótipo, PS, SV e NC

Classificação da CAH	Natureza da mutação em cada alelo	
Perda de sal (PS)	Grave	Grave
Simplimente Virilizante (VS)	Grave	Moderada
	Moderada	Moderada
Não clássica (NS)	Grave	Suave
	Moderada	Suave
	Suave	Suave

} Forma Clássica



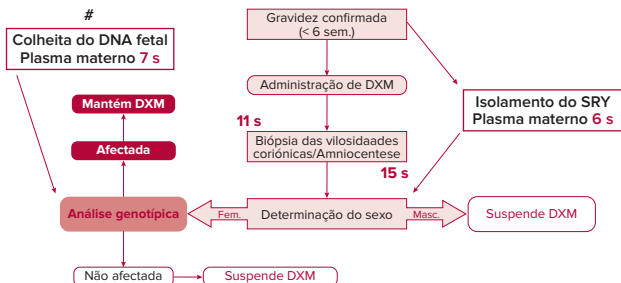
Autossômica recessiva

- ▶ Heterozigotia de mutações severas na população: 1/60
- ▶ Heterozigotia de mutações moderadas na população: 1/16
- ▶ Indivíduos afectados com a forma clássica ou não clássica podem ter descendência com a forma clássica (caso o parceiro seja portador), tal implica que deva ser feito na fase de pré-conceção o estudo genético prévio do casal

### Protocolo se risco descendência afectada

- ▶ Iniciar DXM 20 µg/Kg/dia logo após início gravidez
- ▶ Procedimentos não-invasivos:
  - ▶ Colheita de **DNA livre fetal** no plasma da mãe – 6 a 7 sem
  - ▶ Isolamento do SRY – diagnóstico do sexo fetal
  - ▶ Estudo do gene CYP21A2 – identificar fetos femininos afectados ou não-afectados (investigação Dr. Dennis Lo Hong Kong)
- ▶ Procedimentos invasivos:
  - ▶ Biópsia das Vilosidades Corionicas (10-12 S)
  - ▶ Amniocentese
  - ▶ pesquisa de mutações (14-18 S) e diagnóstico do sexo fetal.
- ▶ **Se mutação severa e sexo feminino manter corticoide com redução de dose a partir das 24 S**

#### Protocolo se risco descendência afectada



Só sexo feminino afetado será tratado, evita-se tratamento em 7 de 8 gravidezes.

### **O estudo genético**

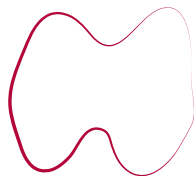
- ▶ Permite aconselhamento adequado
- ▶ Evita o uso de corticoides ao longo da gravidez se não houver risco de descendência afectada com a forma clássica.

### **Bibliografia**

Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency, endocrine society clinical practice guidelines, Speiser *et al* e, in *J. Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95 (9): 4133-4160. Treatment outcomes in congenital adrenal hyperplasia, Tina Cheng *et al*, 2012, *Advance in Pediatrics*, 269-281.

Steroid 21 hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia, Nimkarm *et al*, *Endocrinol metab clin North Am*, 2009 Dec; 38 (4): 699-718.

# 7. Hipertiroidismo / Tirotoxicose na Gravidez



Ana Catarina Matos  
H. Garcia de Orta, Almada

## Introdução

O hipertiroidismo clínico é relativamente raro, ocorrendo em 0.1 a 0.4 % de todas as gravidezes <sup>(1)</sup>. O hipertiroidismo subclínico ocorre com maior frequência.

Causas comuns:

- Hipertiroidismo gestacional associado ou não a hiperemese gravídica (1-3 % das gravidezes): mediado pela hCG
- Doença de Graves (0,1-1 % das gravidezes) <sup>(1, 2)</sup>

Causas raras: adenoma tóxico, bócio multinodular tóxico (BMNT), tiroidite subaguda ou silenciosa, tirotoxicose factícia, tirotoxicose induzida pela hCG (mola hidatiforme, struma ovarii, coriocarcinoma) e mutações do receptor da TSH.

## Pré-Conceção

O hipertiroidismo pode ser diagnosticado pela primeira vez na gravidez, ou pode persistir/recorrer numa mulher com um diagnóstico prévio de doença de Graves, adenoma tóxico ou BMNT.

- As mulheres com hipertiroidismo devem utilizar um método contraceptivo eficaz e a concepção deve ser adiada até se atingir o eutiroidismo.
- A suplementação com iodo está contra-indicada.

Na doença de Graves (DG), para se atingir o eutiroidismo poderá ser realizado tratamento médico, cirúrgico ou <sup>131</sup>I. Caso sejam necessárias doses elevadas de anti-tiroideos para atingir o eutiroidismo, deve ser considerado o tratamento definitivo (cirurgia ou <sup>131</sup>I) <sup>(3)</sup>.

- ▶ **Cirurgia:** deverá ser considerada na mulher que deseje engravidar nos próximos 2 anos e que apresente níveis elevados de anticorpos anti-receptor de TSH (Trabs).
- ▶ **<sup>131</sup>Iodo:** poderá ser considerado na mulher que não deseje engravidar nos próximos 2 anos e que apresente níveis baixos de Trabs. Estes tendem a aumentar e permanecer elevados mais tempo após o tratamento com <sup>131</sup>I (4).
- ▶ **Antitiroideos:** deve ser tido em conta o efeito teratogénico do metibazol e o risco de hepatotoxicidade do propiltiouracilo. Caso seja a opção terapêutica, o metibazol deve ser alterado para propiltiouracilo ainda na preconcepção, ou assim que o teste de gravidez seja positivo (3).

No adenoma tóxico e BMNT:

- ▶ O tratamento a longo prazo com fármacos antitiroideos não está indicado, pelo que deverá ser escolhida outra das opções terapêuticas, cirurgia ou <sup>131</sup>I, tendo em conta as considerações para o tratamento destas patologias no adulto.

Independentemente da etiologia do hipertiroidismo devem ser sempre consideradas: a preferência da doente, as dimensões da glândula, as comorbilidades, os riscos da cirurgia, e a maior taxa de persistência/recorrência, o maior tempo de espera até à resolução do hipertiroidismo e a necessidade de adiar a concepção pelo menos 6 meses, após o tratamento com <sup>131</sup>I (3).

## Gravidez

### Diagnóstico

Muitos dos sintomas inespecíficos associados à gravidez são semelhantes ao hipertiroidismo, nomeadamente taquicardia e intolerância ao calor. Sintomas adicionais incluem tremor e perda de peso. A presença de bócio e orbitopatia são sugestivas de doença de Graves.

- ▶ **TSH suprimida** (habitualmente no 1º trimestre):

- ▶ **doseamento de FT4 e TT4:**

- ▶ normais: alteração fisiológica da gravidez – mais frequente no



1º trimestre e na gravidez gemelar ■ repetir TSH, FT4 e TT4 em 4 semanas

- elevadas: hipertiroidismo clínico, habitualmente sintomático – diagnóstico diferencial entre hipertiroidismo gestacional e doença de Graves ■ clínica + doseamento de Trabs, FT3 e TT3:

**Hipertiroidismo gestacional:** geralmente assintomático; sintomas habitualmente menos graves que na doença de Graves; associado ou não a hiperemese gravídica; transitório na 1ª metade da gravidez; ausência de antecedentes de doença tiroideia, bócio ou orbitopatia; Trabs negativos.

**Doença de Graves:** sintomas habitualmente mais graves, antecedentes de doença tiroideia, bócio, orbitopatia, Trabs positivos e elevação da FT3 e TT3.

## Tratamento

A tirototoxicose mal controlada está associada a abortamento, hipertensão arterial induzida pela gravidez, prematuridade, baixo peso ao nascer, restrição do crescimento intra-uterino, morte fetal, parto pré-termo e tempestade tiroideia, pré-eclâmpsia e ICC na mãe <sup>(4, 5)</sup>.

A exposição ao metibazol pode induzir malformações congénitas, principalmente aplasia cútis, atresia esofágica e das coanas e fácies dismórfico. O propiltiouracilo está associado a hepatotoxicidade, que pode ocorrer em qualquer altura do tratamento <sup>(4)</sup>. Ambos passam a barreira hemato-placentar, podendo provocar hipotiroidismo e bócio fetal e neonatal.

O tratamento a longo-prazo com beta-bloqueantes (superior a 2-6 semanas) está associado a restrição do crescimento intra-uterino, bradicardia fetal e hipoglicemia neonatal <sup>(4, 5)</sup>.

- **hipertiroidismo gestacional:** não está recomendado o uso de anti-tiroideus <sup>(4)</sup>. Se associado a hiperemese gravídica - tratamento dos vômitos, desidratação e desequilíbrio hidro-electrolítico. No caso de doença muito sintomática, considerar beta-bloqueantes transitoriamente <sup>(3)</sup>.
- Independentemente da causa, as mulheres grávidas com hipertiroidismo subclínico ou clínico ligeiro podem ser apenas vigiadas, sem necessidade de tratamento específico <sup>(5)</sup>.

No caso de hipertiroidismo clínico moderado/grave:

▸ **doença de Graves:**

**Antitiroideus**, dose inicial dependente da gravidade dos sintomas e grau de hipertiroxinemia. Algumas mulheres apresentam agravamento da doença no 1º trimestre; a partir daí, a história natural é de melhoria gradual, podendo algumas mesmo vir a descontinuar o tratamento. Considerar **cirurgia** no 2º trimestre, caso seja necessária uma dose equivalente superior a 30 mg/dia de metibazol para controlar o hipertiroidismo <sup>(3)</sup>.

▸ **adenoma tóxico, BMNT:** antitiroideus, dose inicial dependente da gravidade dos sintomas e grau de hipertiroxinemia.

Antitiroideus durante a gravidez:

▸ 1º trimestre: propiltiouracilo. Em mulheres tratadas previamente com metibazol, este deve ser alterado para propiltiouracilo assim que o teste de gravidez seja positivo. <sup>(3,4)</sup>

▸ Após o 1º trimestre: devem-se considerar duas opções: alterar o tratamento para metibazol ou manter o propiltiouracilo durante a restante gravidez <sup>(3,4)</sup>.

▸ Não está indicado o tratamento combinado de antitiroideus com levotiroxina, uma vez que levaria à exposição do feto a maiores níveis de antitiroideus, sem benefício comprovado para a mãe. A exceção é a rara situação de tratamento do hipertiroidismo fetal <sup>(4)</sup>.

**Cirurgia durante a gravidez** – considerar em mulheres: com contra-indicação a ambos os antitiroideus; que requerem elevadas doses de antitiroideus; que não aderem ao tratamento. Caso seja considerada, deve-se realizar no 2º trimestre, com preparação prévia com beta-bloqueantes e solução iodada <sup>(3,4)</sup>.

**Plasmaferese durante a gravidez:** utilizado para controlo imediato de sintomas em mulheres com hipertiroidismo grave <sup>(6)</sup>.

O tratamento com <sup>131</sup>I está absolutamente contra-indicado na gravidez <sup>(5)</sup>.

**Tratamento dos sintomas de hipermetabolismo:**

▸ **beta-bloqueantes** (ex: propranolol 10-20 mg cada 6-8 horas ou metoprolol 10 mg/dia, mas não atenolol), com redução progressiva e suspensão logo que possível, de acordo com a resposta clínica <sup>(3,4,5)</sup>

## Vigilância

**Mulheres não tratadas com antitiroideus, em vigilância** ▶ doseamento de TSH, FT4 e TT4 cada 4-6 semanas <sup>(5)</sup>.

### Mulheres tratadas com antitiroideus durante a gravidez:

▶ Objetivos do tratamento: FT4, TT4, FT3 e TT3 no limite ou ligeiramente acima do limite superior do normal para a gravidez e TSH abaixo do limite inferior do normal para a gravidez, com a dose mínima de antitiroideus ▶ **doseamento de TSH, FT4, TT4, FT3 e TT3** cada 2-4 semanas no início do tratamento, e cada 4 semanas após atingir os valores alvo <sup>(3)</sup>.

**Doença de Graves:** 1-5% das grávidas com doença de Graves activa ou tratada têm fetos ou recém-nascidos com hipertiroidismo <sup>(7)</sup>, uma situação rara, mas associada a elevada morbi-mortalidade.

▶ **Trabs:** passam a barreira hemato-placentar, podendo provocar hipertiroidismo fetal. Os níveis tendem a diminuir durante a gravidez; níveis elevados (superiores a 3x o limite no normal) no final do 2º trimestre são um factor de risco para hipertiroidismo neonatal

▶ doseamento de **Trabs no 1º trimestre** em todas as mulheres com doença de Graves (passada ou actual).

▶ se Trabs elevados no 1º trimestre: **repetir entre as 18-22 SG,**

▶ se Trabs elevados entre as 18-22 SG: **repetir entre as 30-34 SG,** para decidir a vigilância fetal e neonatal <sup>(3,4)</sup>.

▶ **Vigilância fetal:** **ecografia seriada em mulheres com hipertiroidismo mal controlado ou níveis elevados de Trabs** (superiores a 3x o limite do normal), para detecção de sinais de hipertiroidismo fetal.

▶ **Cordocentese,** após as 20 SG para doseamento de função tiroideia fetal: está associada a mortalidade e morbilidade fetal; tem **indicações muito restritas** – quando não é evidente se o feto está em hipotiroidismo + bócio fetal + níveis elevados de Trabs maternos + tratamento com antitiroideus <sup>(4)</sup>.

## Hipertiroidismo fetal

Habitualmente o diagnóstico baseia-se na história materna, níveis de Trabs maternos e alterações na ecografia fetal (taquicardia, restrição de crescimento intra-uterino, bócio fetal, aceleração da maturação óssea, sinais de ICC e hidropsia fetal).

Tratamento: antitiroideus ( $\pm$  levotiroxina), independentemente da função tiroideia materna <sup>(4, 5)</sup>.

## Pós-Parto

### Causas

- ▣ Tiroidite pós-parto – mais comum; fase hipertiroideia nos primeiros 6 meses, seguida de hipotiroidismo e remissão espontânea.
- ▣ Doença de Graves: de novo ou agravamento de doença de Graves conhecida durante a gravidez.
- ▣ Adenoma tóxico, BMNT conhecido.

### Tratamento

- ▣ **Tiroidite pós-parto** – fase hipertiroideia nos primeiros 6 meses: poderá necessitar de tratamento com beta-bloqueantes (ex.: propranolol ou metoprolol; se a amamentar, não utilizar atenolol) (3).
- ▣ **Doença de Graves, adenoma tóxico, BMNT:** tratamento semelhante ao do restante adulto.

### Aleitamento materno e tratamento com antitiroideus:

O uso de antitiroideus é seguro durante a amamentação.

Devido ao risco de hepatotoxicidade com o propiltiouracilo, deve ser utilizado o metibasol, em doses divididas, no final da amamentação <sup>(4, 5)</sup>.

Se a dose de metibasol for  $> 20$  mg/dia ou propiltiouracilo  $> 300$ mg/dia, deve ser avaliada a função tiroideia da criança após 1-3 meses <sup>(5)</sup>.

## Doença de Graves neonatal

Ocorre em cerca de 5% dos recém-nascidos (RN) filhos de mães com doença de Graves.

É mais frequente quando os Trabs maternos estão elevados no 3º trimestre, devido à passagem transplacental de anticorpos estimulatórios.

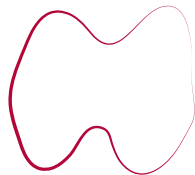
O quadro resolve espontaneamente nas primeiras 2 a 12 semanas de vida, correspondendo ao desaparecimento dos Trabs da circulação fetal.

- ▣ Todos os recém-nascidos cuja mãe tem história passada ou doença de Graves ativa (exceto aquelas cujos Trabs eram negativos no 3º trimestre e não foram tratadas com antitiroídeos: **Doseamento de TSH e T4 livre** <sup>(4)</sup>.

## Bibliografia

1. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31:702.
2. Patil-Sisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. *Endocr Pract* 2010; 16:118.
3. Douglas S. Ross, Henry B. Burch, David S. Cooper, M. Carol Greenlee, Peter Laurberg, Ana Luiza Maia, Scott A. Rivkees, Mary Samuels, Julie Ann Sosa, Marius N. Stan, and Martin A. Walter. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid. American Thyroid Association. Mary Ann Liebert, Inc.* DOI: 10.1089/thy.2016.0229.
4. Leslie De Groot, Marcos Abalovich, Erik K. Alexander, Nobuyuki Amino, Linda Barbour, Rhoda H. Cobin, Creswell J. Eastman, John H. Lazarus, Dominique Luton, Susan J. Mandel, Jorge Mestman, Joanne Rovet, and Scott Sullivan. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An *Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. <http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2011-2803>
5. Douglas S Ross, MD. yperthyroidism during pregnancy: Treatment. <http://www.uptodate.com>
6. Adali E, Yildizhan R, Kulusari A, et al. The use of plasmapheresis for rapid hormonal control in severe hyperthyroidism caused by a partial molar pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279:569.
7. Zimmerman D. Fetal and neonatal hyperthyroidism. *Thyroid* 1999; 9:727.

# 8. Hipotiroidismo e Gravidez



Maria Carlos Cordeiro  
H. Garcia de Orta, Almada

## Tiróide e Gravidez

A gravidez tem um impacto profundo na glândula tiroideia. As diversas alterações fisiológicas que ocorrem na gravidez resultam num aumento de produção das hormonas tiroideias de cerca de 50% e consequentemente num aumento das necessidades de Iodo, oligoelemento fundamental para a sua síntese.

A hormonas tiroideias têm um papel fundamental no desenvolvimento fetal, nomeadamente na maturação do sistema nervoso central. Na primeira metade da gravidez o feto está totalmente dependente das hormonas maternas e até ao final da gestação depende do Iodo fornecido pela mãe para a síntese das suas próprias hormonas.

Recentemente têm surgido evidências de áreas de carência de Iodo a nível da Europa, incluindo Portugal. Segundo a DGS (Noc 011/2013) todas as mulheres em período pré-concepcional, durante a gravidez e aleitamento devem suplementar a alimentação com 150 a 200 ug/dia de Iodo sob a forma de iodeto de potássio. Esta ingestão não deverá ultrapassar os 500-600 ug/dia.

## Hipotiroidismo

### Introdução

O hipotiroidismo é relativamente comum na gravidez. A sua prevalência é variável conforme as populações avaliadas e critérios de diagnóstico utilizados, podendo atingir os 15% nos casos de hipotiroidismo subclínico. A presença de anticorpos anti tiroideus positivos ocorre em 10-20% das grávidas em eutiroidismo. Nestes casos o risco de desenvolver hipotiroidismo durante a gravidez é cerca de 19%.

A importância do diagnóstico de hipotiroidismo na gravidez, reside na sua associação com várias complicações maternas e fetais (aborta-

mento, HTA gestacional, diabetes gestacional, parto pré-termo e outras) e nos seus efeitos a longo prazo no desenvolvimento neuro cognitivo das crianças.

A escassez de dados científicos , faz com que ainda persista ausência de consenso no estabelecimento da relação do hipotireoidismo subclínico com os eventos adversos imediatos e a longo prazo e na confirmação dos benefícios da terapêutica com levotiroxina na prevenção destas complicações. O mesmo acontece nos casos em eutiroidismo com autoanticorpos antitiroideos positivos e na hipotiroxinemia isolada.

As recomendações seguintes, são baseadas em vários documentos de orientação de sociedades científicas internacionais, muitas vezes com conclusões e opiniões diversas e que poderão vir a mudar com base em cada vez mais novas evidências que vão surgindo. Poderão servir de orientação, devendo ser sempre adaptadas individualmente e considerando os recursos disponíveis.

## Diagnóstico

A realização de testes de função tiroideia é fundamental para o diagnóstico de hipotireoidismo, uma vez que a clínica é pouco específica e sobreponível à da própria gravidez.

Define-se como hipotireoidismo a presença de um doseamento de Hormona estimulante da tiróide (TSH) acima do limite de referência.

A interpretação dos testes de função tiroideia na gravidez é complexa, devendo ser baseada em valores de referência específicos para a gravidez e trimestre, definidos sempre que possível para o método utilizado e população local. Na ausência destes intervalos, poderão ser utilizados os seguintes limites:

- ▶ TSH\* – 0.1 - 4.0 mU/l (1º Trimestre)

\*estudos iniciais estabeleciam valores mais baixos de limite superior da normalidade (2.5 e 3.0 nos 1º e 2º/3º trimestres respetivamente), dados mais recentes indicam um limite superior de 4.0 no 1º trimestre com uma subida gradual ao longo da gravidez, resultando numa redução em cerca de 0.5 mU/L em relação aos limites da população em geral.

- ▶ T4 Total – a partir das 7 semanas aumentar de 5% o limite de referência da população em geral por cada semana até às 16 semanas. Utilizar o valor de referência da população geral multiplicando por 1.5 (depois das 16 semanas).

- ▶ T4 Livre - > 0.8 ng/dl (1º Trimestre) – geralmente utilizados méto-

dos de imunoenensaio com resultados dispaes pouco fidedignos na gravidez.

Os doseamentos da tiroxina total (T4 total) ou livre (T4 livre), vão clasificar o hipotiroidismo em clínico se baixos ou subclínico se dentro da normalidade. Define-se como hipotiroxinémia isolada a associaão de tiroxina baixa com TSH normal. Estes doseamentos sofrem múltiplas influências na gravidez, não devendo ser utilizados como base para orientaão da terapêutica.

## Terapêutica

A terapêutica do hipotiroidismo deverá ser sempre realizada com levotiroxina oral. Não se recomendam outras formulaões (T3 isolada ou em associaão, extratos tiroideus), devendo ser mantida a prescrião pelo mesmo nome comercial (regime de exceão por margem terapêutica estreita). A toma deve ser realizada em jejum, respeitando um intervalo de 30-60 min até à ingestão de café, alimentos ou outra medicaão. Este intervalo deverá ser superior a 4h nos medicamentos com ferro. Nos casos de náuseas e vômitos matinais, podem-se tentar horários alternativos, como a toma noturna, tentando manter as mesmas condições o mais de possível.

## Pré-Conceção

Na mulher com hipotiroidismo diagnosticado previamente à gravidez e sob terapêutica de substituião com levotiroxina recomenda-se:

- ensino na consulta da mulher em idade fértil para nunca suspender a terapêutica na gravidez e que se prevê um aumento das necessidades de levotiroxina na gravidez (cerca de 30% – variável dependendo da etiologia), sendo necessárias várias consultas e análises para seguir a situaão
- aumentar a levotiroxina o mais cedo possível de forma a reduzir a probabilidade de hipotiroidismo – uma alternativa prática pode ser passar a 9 tomas/semana da dose diária habitual quando primeira suspeita de gravidez até ter acesso à consulta e primeira avaliaão laboratorial
- ajustar terapêutica de forma à TSH pré-concepcional estar metade inferior do intervalo de referêcia (< 2.5 mUI/L)



- ▶ desmistificar medos, muitas vezes derivados de várias fontes de informação alarmistas e não fidedignas – veicular informação da fisiologia normal da tiroideia na gravidez e feto (adequada a cada caso)

## Gravidez

Recomenda-se o doseamento da TSH assim que confirmação da gravidez nos seguintes grupos com maior risco de desenvolvimento de hipotireoidismo:

- ▶ idade > 30 anos
- ▶ sintomas sugestivos de hipotireoidismo
- ▶ história pessoal ou familiar de doença tiroideia
- ▶ diabetes tipo 1 ou outras doenças autoimunes
- ▶ aborto ou parto pré-termo
- ▶ infertilidade
- ▶ irradiação da cabeça e do pescoço
- ▶ obesidade mórbida
- ▶ medicação com iodo ou contacto com contraste iodado (6 semanas anteriores)
- ▶ residência em área com deficiência de iodo (moderada a severa)

Se TSH > 2.5 mU/L adicionar o doseamento de Anticorpos-anti Peroxidase (AcTPO). Esta confirmação não deverá adiar o início da terapêutica. Não está recomendado o rastreio universal de T4 (Total ou Livre) e de auto anticorpos. A realização de ecografia tiroideia poderá estar indicada nos casos de TSH elevada com autoimunidade negativa (padrão ecoestrutural sugestivo de tiroidite).

Se TSH < 2.5 mU/L não é necessário repetir a investigação.

A terapêutica com levotiroxina está indicada se:

- ▶ TSH > 10 mU/L independentemente do doseamento de anticorpos
- ▶ TSH > 4.0 mU/L com anticorpos positivos

Recomenda-se também instituição da terapêutica, nos seguintes casos, uma vez que os seus potenciais efeitos benéficos ultrapassam os

seus riscos em baixa dose:

- ▶ TSH > 4.0 mU/L com anticorpos negativos
- ▶ TSH > 2.5 mU/L com anticorpos positivos
- ▶ TSH < 2.5 mU/L e anticorpos positivos se história de abortos de repetição ou infertilidade sem outra causa identificada

O objetivo da terapêutica com levotiroxina é a normalização rápida da TSH para a metade inferior do intervalo de referência (ou < 2.5 mU/L se não disponível). Nos casos de hipotiroidismo subclínico uma dose inicial de 50ug/dia é geralmente suficiente.

Na grávida com o diagnóstico de hipotiroidismo e/ou sob terapêutica com levotiroxina a avaliação da TSH deverá ser repetida cada 4 semanas até às 20 semanas e pelo menos mais uma vez próximo das 30 semanas. Esta vigilância deve também ser efetuada nos casos em eutiroidismo com anticorpos positivos e se hemitiroidectomia prévia ou terapêutica com lodo radioactivo, atendendo ao risco de desenvolvimento de hipotiroidismo durante a gravidez.

A dose de levotiroxina deverá ser incrementada sempre que o valor de TSH esteja acima do objectivo e confirmada a aderência à terapêutica e toma corretas.

### **Puerpério**

Após o parto as necessidades de levotiroxina voltam a diminuir. Esta redução é variável dependendo do valor de TSH inicial, dose final na gravidez, presença de anticorpos positivos e possibilidade de tiroidite pós-parto.

No hipotiroidismo diagnosticado antes da gravidez e controlado, recomenda-se retomar a dose de levotiroxina prévia à gravidez.

Quando o diagnóstico foi realizado na gravidez, a terapêutica com levotiroxina pode ser suspensa na maioria dos casos. Se TSH inicial >4.0 mU/L, autoanticorpos positivos ou uma dose final de levotiroxina > 50 ug/dia, considerar uma redução para 2/3 ou 1/2 da dose final da gravidez de forma a evitar o hipotiroidismo pós-parto na mulher perante os desafios da lactação.

A avaliação no puerpério deverá ser realizada às 6 semanas com do-seamentos de TSH, T4L e Ac TPO (se não realizados ou negativos durante a gravidez).

Repetir avaliação aos 3 meses nos grupos de risco de desenvolver tiroidite pós-parto (Ac TPO positivos, diabetes mellitus tipo 1, Doença de Graves em remissão, depressão pós-parto), nos restantes repetir aos 6 meses e posteriormente anualmente.

Manter e orientar a terapêutica segundo os procedimentos da população em geral, exceto se planeamento de nova gravidez.

## Bibliografia

1. 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 Guidelin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2543-65.
2. Stagnaro-Gren A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, *et al*; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011; 21:1081-125.
3. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B; 2014 European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur. Thyroid J*. 2014; 3:76-94.
4. McNeil A, Stanford E; Reporting Thyroid function tests in pregnancy. *Clin Biochem Rev* 2015; 36(4):109-121.
5. Alexander EK, Pearce EN; Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grbman W, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters R, Sullivan S; 2016 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 2017.

# 9. Hipopituitarismo



Marta Alves  
Hospital de Braga

## Introdução

- ▶ Define-se por défice de uma ou mais hormonas produzidas pela hipófise. <sup>(1)</sup>
- ▶ Na maioria dos casos, resulta do efeito compressivo de tumores hipofisários ou do seu tratamento. Os défices hormonais mais comuns são os de GH e FSH/LH. <sup>(2)</sup>
- ▶ A taxa de gravidez é de 47% e a taxa de natalidade é de 42%. No hipogonadismo hipogonadotrófico isolado, as taxas de ovulação e conceção são maiores e a taxa de abortamentos é menor. <sup>(3)</sup>
- ▶ Associa-se a risco aumentado de complicações durante a gravidez (anemia, HTA induzida pela gravidez, placenta abrupta, abortamento precoce), parto prematuro e inércia uterina/hemorragia no pós-parto.
- ▶ Gravidezes gemelares devem ser evitadas. <sup>(4)</sup>
- ▶ Não há indicação absoluta de cesariana, mas muitas vezes dá-se preferência a esta abordagem pelo risco aumentado de complicações no peri-parto. <sup>(4)</sup>
- ▶ É crucial monitorizar os níveis hormonais maternos e fazer vigilância ecográfica para avaliação do desenvolvimento fetal. <sup>(1)</sup>

## GH/IGF1

- ▶ O normal funcionamento deste eixo nem sempre é essencial para uma normal fertilidade, mas sabe-se que o défice de GH se associa a redução da capacidade de conceção e a subfertilidade. A reposição com GH estimula o crescimento e maturação folicular e pode facilitar a ovulação ao aumentar a sensibilidade do ovário às gona-

dotrofinas e reduzindo a apoptose dos folículos ováricos. Pode ser igualmente importante para a função placentar e para o crescimento do feto, especialmente quando administrada antes e durante a concepção, e nas primeiras semanas de gestação. <sup>(3)</sup> O uso de GH antes e durante a gravidez não se associou a *outcomes* adversos. No entanto, aconselha-se a descontinuação durante a gravidez pela inexistência de clara evidência de eficácia e segurança, e também porque a placenta produz GH. <sup>(5)</sup>

## ACTH/cortisol

- Na gravidez normal, as concentrações de cortisol aumentam, 2 a 3 vezes, continuamente, do primeiro trimestre em diante, regressando a níveis normais após o parto. <sup>(6)</sup> A insuficiência adrenal associa-se a maior morbidade e mortalidade durante a gravidez se não diagnosticada ou se subtratada. É difícil reconhecê-la durante a gravidez. Um valor de cortisol plasmático < 3 ug/dL, na presença de sintomas, é diagnóstico de insuficiência adrenal. <sup>(5)</sup> O cortisol plasmático pode estar falsamente elevado pelo aumento da CBG no 2º e 3º trimestres. <sup>(5)</sup> O cortisol salivar, independente dos níveis de CBG, é melhor indicador da função adrenal na gravidez do que o doseamento de cortisol sérico. <sup>(1)</sup> A prova de hipoglicemia insulínica e o teste com metirapona estão contraindicados na gravidez e o teste com CRH é inútil pela sua produção placentar. A prova de estimulação com ACTH (Synacthen®) deve ser preferida, embora os *cut-offs* não estejam definidos. <sup>(3)</sup> Foi sugerida a utilização de *cut-offs* diagnósticos mais elevados, 25 ug/dL, 29 ug/dL e 32 ug/dL, para o 1º, 2º e 3º trimestres, respectivamente. <sup>(6,7)</sup>

## TSH

- O tratamento do hipotireoidismo é fundamental para uma normal gravidez e para o desenvolvimento neurológico fetal. <sup>(5)</sup> Aproximadamente 1/3 das hormonas tiroideias maternas atravessam a placenta e desempenham um papel importante neste desenvolvimento neurológico fetal, na primeira metade da gravidez, antes do desenvolvimento do eixo hipófise-tiróide fetal. <sup>(3)</sup> Mulheres com hipotireoidismo central podem não precisar do mesmo grau de aumento de dose verificado nas que apresentam hipotireoidismo primário, devido aos efeitos da B-HCG numa tiróide intacta (pelo menos no 1º trimestre).

<sup>(5)</sup> A insuficiência de hormonas tiroideias em circulação associa-se à ocorrência de Síndrome de dificuldade respiratória e a disfunção cognitiva. <sup>(1)</sup>

- ▶ **Síndrome de Sheehan** – o hipopituitarismo resulta da necrose isquémica de uma hipófise fisiologicamente mais volumosa. Geralmente, é precedida de hemorragia e hipotensão no pós-parto e é causa frequente de hipopituitarismo nos países em desenvolvimento. Diferentes padrões de défice hormonal podem ocorrer, embora as células produtoras de GH e PRL, pela sua localização, estejam mais susceptíveis aos efeitos da necrose isquémica. O défice de TSH também é frequente. A ocorrência de diabetes insípida é rara. <sup>(8)</sup>
- ▶ **Hipofisite linfocítica** – existe uma associação marcante entre esta entidade e a gravidez. Ao contrário de outras doenças autoimunes, manifesta-se na gravidez (último mês) ou imediatamente após parto. Pode envolver predominantemente a hipófise anterior ou a posterior. É frequente o défice de ACTH e/ou TSH, a secreção normal de gonadotrofinas e GH e hiperprolactinémia. É causa frequente de hipopituitarismo nos países desenvolvidos. A associação com outras doenças autoimunes é comum. <sup>(8)</sup>

## Pré-concepção

- ▶ **Défice LH/FSH** – Terapêutica com gonadotrofinas (doses mais elevadas do que as usadas noutras causas de anovulação) com vigilância em consulta de Reprodução Medicamente Assistida. Se a resposta à indução da ovulação for insuficiente, esta pode ser melhorada com tratamento prévio com hormona de crescimento (4 ou 5 meses), até se atingirem níveis normais de IGF-1. <sup>(1)</sup>
- ▶ **Défice de GH/IGF-1** – na gravidez planeada, pode usar-se GH até à confirmação da gravidez. <sup>(3, 5)</sup>
- ▶ **Défice de TSH** – levotiroxina em doses que permitam manter a T4L na metade superior do intervalo de referência. <sup>(3)</sup>

## Gravidez

- ▶ **Défice ACTH/cortisol** – Dar preferência à utilização de hidrocortisona. Recomenda-se a não utilização de dexametasona, pois atravessa a placenta. <sup>(5)</sup> Se hidrocortisona indisponível, usar prednisolona. <sup>(3)</sup>

- ▶ Recomenda-se o ajuste de dose ao longo da gravidez de acordo com a evolução clínica. <sup>(5)</sup> O aumento de dose pode ser necessário, especialmente no 3º trimestre ( $\geq 24^a$  semana). <sup>(2)</sup>
- ▶ Monitorizar sinais e sintomas de défice ou excesso de reposição hormonal (ex. ganho de peso normal, fadiga, hipotensão postural ou hipertensão, hiperglicemia), pelo menos, uma vez por trimestre. <sup>(5)</sup>
- ▶ 3º trimestre: ponderar aumento da dose de hidrocortisona em 20-40%. <sup>(5)</sup> Pode ser necessário aumentar a dose de hidrocortisona em 50%. <sup>(3)</sup>

### ▶ Déficit de TSH

- ▶ Monitorizar T4L ou T4T a cada 4 a 6 semanas, desde o diagnóstico de gravidez <sup>(5)</sup>
- ▶ T4L: usar, idealmente, só quando se dispõe de *cut-offs* específicos para a gravidez <sup>(5)</sup>
- ▶ T4T: aumentar cut-offs em 50% para correcta interpretação <sup>(5)</sup>

## Parto

### ▶ Déficit ACTH/cortisol

- ▶ Início do trabalho de parto (fase activa) – iniciar hidrocortisona em doses de stress. <sup>(3)</sup>
- ▶ 50 mg hidrocortisona ev 8/8h <sup>(3)</sup>
- ▶ Cesariana: 100 mg hidrocortisona ev a cada 6 a 8 horas <sup>(5)</sup>

### Apoplexia hipofisária no parto

- ▶ Administrar glucocorticóides e corrigir desequilíbrio hidroelectrolítico, enquanto se aguarda diagnóstico laboratorial. <sup>(4)</sup>
- ▶ 100-200 mg Hidrocortisona ev, em bólus, seguido de perfusão a 2-4mg/h ou 50-100mg ev 6/6h <sup>(5)</sup>

## Pós-parto

### » Oxitocina

- » A sua utilização previne a inércia uterina – usar sempre dada a possibilidade de défice central. <sup>(4)</sup>

### » Défice ACTH/cortisol

- » Manter hidrocortisona em doses de stress até 48h após o parto. <sup>(3)</sup>
  - » 1º e 2º dias do puerpério: 25 mg hidrocortisona ev 8/8 h
  - » 3º dia do puerpério: retomar a medicação habitual PO.
- » Os glucocorticóides podem passar para o leite materno, mas acredita-se que as quantidades são insuficientes para afetar a função adrenal do recém-nascido. <sup>(1)</sup>

### » Défice de TSH

- » Retomar dose habitual de levotiroxina e reavaliação em 6 a 8 semanas para eventual ajuste terapêutico.

### » Défice PRL

- » Incapacidade para amamentação.

**Síndrome de Sheehan:** um dos primeiros sinais é a ausência de lactação, mas também pode associar-se a hiperprolactinémia, galactorreia e fragilidade mamilar, igualmente inapropriadas para a amamentação. <sup>(1)</sup> Hipotensão e sintomas de hipotiroidismo e hipocortisolismo podem ocorrer. O tratamento consiste na reposição de hormonas em falta. <sup>(8)</sup>

**Hipofisite linfocítica:** o quadro clínico é variável, podendo ocorrer sintomas compressivos, hipopituitarismo, diabetes insípida e hiperprolactinémia, durante a gravidez ou pouco tempo após o parto. Na RM observa-se captação difusa do contraste e pode confundir-se com adenoma. Uma hipófise simétrica com haste centralizada e espessada sugerem HL. O tratamento consiste na reposição de hormonas em falta. Sendo uma doença autoimune, o tratamento com corticosteróides está indicado, muitas vezes resolvendo a massa selar e melhorando a função endócrina. Tem-se usado prednisolona 60 mg/dia durante 1 a 12 meses, com sucesso. <sup>(9)</sup> Na presença de alterações visuais, ponderar seriamente a cirurgia transfenoidal, que permite a confirmação do diagnóstico e o alívio dos sintomas compressivos. É expectável que esta inflamação culmine em atrofia hipofisária (sela turca vazia). <sup>(8)</sup>



## Considerações finais

No hipopituitarismo que surge apenas no parto/pós-parto, a ordem de reposição hormonal é a seguinte: glucocorticóides, hormonas tiroideias (15 dias depois e iniciar com doses baixas para prevenir a crise addisoniana), hormonas sexuais e hormona de crescimento (terapêutica não aprovada em Portugal). <sup>(1)</sup>

O hipopituitarismo conhecido previamente à gravidez pode reverter pelas alterações fisiológicas que aumentam o fluxo de sangue e estimulam a proliferação da hipófise durante este período. A recuperação funcional pode ser parcial ou completa. <sup>(4)</sup>

## Bibliografia

1. Xue Du, *et al.* Hypopituitarism and successful pregnancy. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(12):4660-4665.
2. Alexandra Chrisoulidou, *et al.* HORMONES 2015, 14(1):70-80.
3. Z Karaca, *et al.* Pregancy and pituitary disorders. *European Journal of Endocrinology* (2010) 162 453-475.
4. Marc van de Velde, *et al.* Maternal Critical Care – a Multidisciplinary Approach. Chapter 29. *Cambridge University Press.* 2013.
5. M Fleseriu *et al.* Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Nov;101(11):3888-3921.
6. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, *et al.* Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:364 –389.
7. Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:497–502.
8. Bashir A Laway, Shahnaz A Mir. Pregnancy and pituitary disorders: Challenges in diagnosis and management. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* Vol.17, pag 996-1004, 2013.
9. Bernard Corenblum. Pituitary Disease and pregnancy. *Medscape.* Updated: Jul 27, 2015

# 10. Insuficiência Cortico-Suprarrenal Primária e Gravidez



Sandra Paiva

Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

## I - Introdução

A Insuficiência cortico-suprarrenal primária (ICSR) é uma entidade rara (prevalência de 100 por milhão), sendo a etiologia autoimune a causa mais frequente em países com bom nível de desenvolvimento económico e social.

Ao longo da gravidez normal, os níveis de cortisol sérico aumentam, com pico significativo antes do parto, retomando-se os valores normais imediatamente após. Este aumento é secundário a um aumento da proteína de transporte (CBG), e a um aumento da fração livre de cortisol a partir das 22 semanas de gravidez.

## II – Gravidez

### a) Diagnóstico

O diagnóstico de ICSR é difícil neste período, dado a sintomatologia clínica ser sobreponível a queixas frequentes da gravidez normal, como a astenia, náuseas e vômitos. Deverá ser efetuada, em casos de suspeita clínica, a prova de estimulação com 250 µg de ACTH sintético, considerando-se como valores de corte à uma hora níveis mais elevados em relação aos da população não grávida e adaptados a cada trimestre, face ao aumento fisiológico do cortisol sérico ao longo da gravidez. Assim, considera-se um valor de corte de 25 µg/dL no primeiro trimestre, 29 µg/dL no segundo trimestre e 32 µg/dL no terceiro trimestre.

Prova de Estimulação com ACTH (250µg)	Cortisol
1º Trimestre	25 µg/dL
2º Trimestre	29 µg/dL
3º Trimestre	32 µg/dL

## **b) Terapêutica**

É consensual que ao longo da gravidez deverá ser aumentada a dose de corticosteróide, principalmente após a 24<sup>a</sup> semana, altura em que os níveis séricos de cortisol livre aumentam. A abordagem mais comum é um aumento da dose de corticosteróide no terceiro trimestre (entre 20-50%), não sendo consensual o valor deste incremento.

Durante a gravidez deverá ser evitado o uso de dexametasona, dado não ser inativada pela 11 –hidroxi-esteróide desidrogenase placentar tipo 2, e atravessar a placenta, com os riscos inerentes para o feto.

A terapêutica com mineralocorticoide é difícil de ajustar, dado que, mais uma vez, sintomatologia sugestiva de terapêutica insuficiente é comum à gravidez normal, como a hipotensão postural e o edema. Por outro lado, o valor de renina aumenta na gravidez normal, pelo que a vigilância estará reduzida à clínica e ao valor de potássio e sódio séricos. Assiste-se frequentemente a um aumento da necessidade da dose de mineralocorticoide, que poderá ser compensado, no final da gravidez, pelo aumento da dose de corticosteróide que, em doses elevadas, tem ação mineralocorticoide.

Episódios de ICSR aguda na gravidez são potencialmente fatais para a mãe e para o feto, pelo que a grávida deverá ser portadora de um cartão identificador da sua patologia, e deverá ser reforçado ensino de adaptação de dose e do procedimento correto em caso de stresse minor e maior, como por exemplo vômitos recorrentes, tão frequentes na gravidez.

## **III - Parto**

Na preparação para o parto deverá ser prescrito protocolo de stresse maior, quando se inicia fase activa do trabalho de parto.

Deverá ser administrado um bólus inicial de 100 mg de hidrocortisona endovenosa, seguida de infusão contínua de 200 mg hidrocortisona em 24 horas, ou, em alternativa, administração de 50-100 mg de 6/6 ou de 8/8 horas. Após o parto a dose deverá ser reduzida, devendo manter-se no dobro da dose prévia à gravidez nos dois primeiros dias de puerpério.

A amamentação não está contraindicada.

## **Bibliografia**

Abdlmannan D, Aron D. Adrenal disorders during pregnan. In *Endocrine disorders during pregnancy* 2011; 40 (4): 779-794.

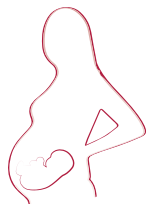
Banerjee A, Williamson C. Endocrine and Metabolic Emergencies in Pregnancy. Endocrine and metabolic Medical emergencies. Chapter 5. *Endocrine Press*. 2014.

Bornstein S, *et al.* Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *JCEM* 2016; 101 (2): 364-389.

Lebbe M, Arlt W. What is the best diagnostic and therapeutic management strategy for an Addison patient during pregnancy? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(4):497-502.

Molitch ME. Pituitary and Adrenal Disorders of Pregnancy. *Endotext*. 2015.

# 11. Metabolismo Fosfo-Cálcio e Gravidez



Maria João Oliveira

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

A gravidez e a lactação implicam uma mobilização de cálcio da mãe para o feto. O feto possui 30 gr de cálcio no término da gravidez, 80% obtido no 3º trimestre. Contudo, as necessidades maternas de cálcio e vitamina D estão inalteradas já que decorrem adaptações fisiológicas durante estes 2 períodos de vida da mulher:

## Gravidez

- ▶ Diminuição do **Cálcio** total (redução da albumina sérica); cálcio ionizado ou corrigido para a albumina, magnésio e fósforo são normais;
- ▶ **PTH** normal ou diminuída no 1ºT, normalizando no 3º T, se aporte de cálcio adequado (se inadequado PTH aumenta);
- ▶ **Calcitriol** aumenta cerca de duas vezes no 1ºT e mantém-se elevado (a prolactina e o lactogénio placentário aumentam a 1  $\alpha$ -hidroxilase renal);
- ▶ **Calcitonina** (proveniente das células C da tiróide, da mama e da placenta) aumenta durante a gravidez protegendo o esqueleto materno da reabsorção óssea excessiva;
- ▶ **PTHrp** (proveniente das células da decídua, amnio, cordão umbilical, paratiróides fetais e mama) aumenta no final da gravidez, regula o transporte placentário de cálcio do lado fetal e protege o esqueleto materno da reabsorção;
- ▶ **Absorção intestinal de cálcio** aumenta a partir da 12ª semana de gestação, permitindo reservas no esqueleto materno antes do aumento da necessidade fetal do 3º T; desconhece-se se por efeito da vitamina D ou da prolactina e do lactogénio placentário;
- ▶ **Excreção renal de 24 horas de cálcio** aumenta a partir da 12ª semana, acompanhando o aumento da absorção intestinal (o aumento da calcitonina também promove a calciúria);

- ▶ **Metabolismo ósseo** parece estar aumentado com aumento da reabsorção óssea desde o início até ao meio da gestação e aumento da formação óssea no final do 3º T; não parece, contudo, haver perda de densidade mineral óssea causada pela gravidez.

## Lactação

- ▶ **Cálcio** – perdem-se diariamente 210 mg pelo leite, mas o cálcio ionizado permanece normal ou discretamente aumentado;
- ▶ **PTH** diminui durante a amamentação, elevando-se depois;
- ▶ **Calcitriol** diminui relativamente aos valores elevados da gravidez, permanecendo normal;
- ▶ **Calcitonina** encontra-se elevada nos 1ºs 6 meses de lactação, protegendo a perda de massa óssea materna;
- ▶ **PTHrp** (proveniente do tecido mamário) encontra-se muito elevada durante o aleitamento, implica um aumento da reabsorção óssea de cálcio, aumento da reabsorção tubular de cálcio e, indiretamente, suprime a PTH;
- ▶ **Absorção intestinal de cálcio** reduz para os níveis pré-gestação, possivelmente por redução dos níveis de calcitriol;
- ▶ **Excreção renal de cálcio** reduz por diminuição da filtração glomerular de cálcio e aumento da reabsorção tubular;
- ▶ **Metabolismo ósseo** está alterado e há perda de 3-10% de massa óssea trabecular e de menor quantidade de osso cortical. A reabsorção óssea correlaciona-se com a quantidade de leite da amamentação. A perda de osso é também explicada com a quantidade de leite da amamentação e a PTHrp tem uma ação sinérgica causando reabsorção óssea e também reabsorção renal de cálcio. Após término da amamentação a densidade óssea é restabelecida em 6-12 meses, sem efeito adverso no pico de massa óssea.

### Patologias durante a gravidez:

1. Hiperparatiroidismo primário
2. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna

### 3. Hipoparatiroidismo

### 4. Défice de vitamina D

### 5. Outros: pseudohipoparatiroidismo, osteoporose, hipercalcemia maligna (raras)

#### 1. Hiperparatiroidismo primário

É raro na gravidez. A sintomatologia da hipercalcemia pode confundir-se com a da gravidez (náuseas, vômitos, astenia,...). **Suspeitar se** cálcio ionizado ou corrigido aumentado com PTH doseável. **Despistar se** hiperemesis gravídica. A pancreatite pode apresentar-se em 15% dos casos (2º ou 3º T) e hipercalcemia severa pode ocorrer após o parto, quando termina a passagem de cálcio através da placenta.

**Complicações fetais e do RN:** nado morto, aborto, tetania neonatal, hipoparatiroidismo do RN que geralmente resolve 3-5 meses após o parto (permanente em casos raros). A hipocalcemia é mais frequente no RN com alimentação artificial pela maior razão fosfato/cálcio.

#### Tratamento:

Preferencialmente **cirurgia** no 2ºT;

Tratamento **médico:**

- ▶ **Hidratação** – com ou sem diurese forçada, se hipercalcemia ligeira;
- ▶ **Fosfato** – categoria C, efeito modesto;
- ▶ **Calcitonina** – não atravessa a placenta, categoria B, inibe os osteoclastos mas o seu efeito é modesto;
- ▶ **Bifosfonatos** – atravessam a placenta (podem interferir com desenvolvimento ósseo fetal?) e são embriotóxicos em doses altas em modelo animal; há casos descritos sem consequências para o RN; categoria C;
- ▶ **Cinacalcet** – categoria C, atravessa a placenta e pode suprimir as paratíroides do feto, estimular a calcitonina fetal e alterar a transferência placentária de cálcio.

A experiência clínica com estes tratamentos baseia-se em relatos de casos individuais e é necessária vigilância permanente do cálcio e PTH da mãe e ecografia fetal. São necessários mais estudos de segurança.

O hipoparatiroidismo do RN deve ser tratado com cálcio e calcitriol, excepto se prematuridade (porque o intestino não tem expressão do receptor da vitamina D).

Durante a lactação por aumento da PTHrp e redução do estradiol pode haver agravamento da hipercalcemia materna.

## **2. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna**

Causada por mutações no receptor renal sensível ao cálcio, é autossómica dominante. A mãe está adaptada à hipercalcemia, não apresentando as complicações que estão presentes no hiperparatiroidismo. Contudo, esta hipercalcemia pode causar supressão das paratiróides do feto dando origem a hipocalcemia e tetania do recém-nascido que exigem tratamento.

## **3. Hipoparatiroidismo**

O aumento da absorção intestinal de cálcio, o aumento do calcitriol e da PTHrp permitem que algumas mulheres necessitem de menor aporte de cálcio e vitamina D durante a gravidez. Contudo, a passagem de cálcio para o feto pode implicar, pelo contrário, um aumento das necessidades.

O objectivo será manter o cálcio ionizado ou corrigido para a albumina entre o limite inferior e o nível médio do normal.

No início da gravidez deve-se aumentar a suplementação de calcitriol e depois ir ajustando conforme o nível do cálcio. A hipocalcemia aumenta o risco de parto pré-termo e hiperparatiroidismo no feto e recém-nascido. Pelo contrário, o excesso de calcitriol provoca hipercalcemia materna com risco de supressão das paratiróides fetais.

Durante a lactação há uma menor necessidade de cálcio e vitamina D devido à elevação da PTHrp.

## **4. Défice de vitamina D**

Geralmente as necessidades em vitamina D mantêm-se durante a gravidez.



Se o déficit for diagnosticado na mulher já grávida esta deve ser tratada com cálcio e colecalciferol numa dose elevada e depois de manutenção – elevação da 25-hidroxivitamina D para 20 ng/ml (mínimo).

A vitamina D atravessa a placenta – nível no cordão é 75-100% do materno no final da gravidez.

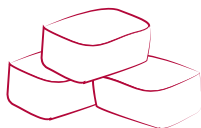
Quando o déficit é muito severo e não tratado o RN, especialmente se com alimentação artificial, desenvolve hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundário e raquitismo (pico aos 18 meses).

A vitamina D não passa para o leite materno pelo que no RN deve ser suplementada até à diversificação dos alimentos sólidos.

## Bibliografia

1. Ali Abood and Peter Vestergaard. Pregnancy outcomes in women with primary hyperparathyroidism. *European Journal Endocrinology* (2014) 171, 69–76.
2. Dania Hirsch, et al. Pregnancy outcomes in women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2015, 100(5):2115–2122.
3. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011; 40: 795–826.
4. S. Malekar-Raikar, B. P. Sinnott. Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy—A Rare Cause of Life-Threatening Hypercalcemia: Case Report and Literature Review. *Case Reports in Endocrinology* Volume 2011, Article ID 520516, 6 pg.
5. Abigail Walker, et al. “Parathyroidectomy in pregnancy”—a single centre experience with review of evidence and proposal for treatment algorithm. *Gland Surgery* 2014; 3(3):158-164.

# 12. Obesidade e Gravidez



Ricardo Rangel, Joana Queirós

Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, Penafiel; Centro Hospitalar S. João.

A obesidade é definida como acumulação anormal e excessiva de gordura com impacto negativo na saúde. O Índice de Massa Corporal (IMC) é o índice de medida mais utilizado ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), embora este índice não esteja ajustado para o sexo ou idade no adulto.

A prevalência da obesidade a nível mundial duplicou desde 1980. Segundo dados da OMS mais de 1,9 mil milhões de adultos (39%) com mais de 18 anos têm excesso de peso, dos quais 600 milhões (13%) são obesos. Destes, 11% são homens e 15% mulheres.

As principais causas de obesidade e excesso de peso são o desequilíbrio entre aporte calórico e dispêndio das mesmas calorias. As patologias não sócio-ambientais que causam obesidade, nomeadamente as endócrinas, representam menos de 5% do total.

Em concordância, as taxas de obesidade na mulher em idade fértil e durante a gravidez têm vindo a aumentar, com conseqüente impacto a nível dos resultados maternos, fetais e neonatais.

## a) Pré-Conceção

Estima-se uma taxa entre os 10-20% de mulheres obesas em idade fértil, um número que tem vindo a crescer. Realça-se a importância de identificar este grupo de risco e delinear estratégias de intervenção como terapia nutricional, exercício físico, enfatizando-se a importância da perda de peso antes da concepção e o planeamento do ganho ponderal durante a gravidez.

Pelo impacto que a obesidade representa na gestação torna-se fundamental melhorar o estado de saúde no período da pré-concepção, idealmente aproximando o mais possível de um IMC normal, podendo-se ponderar terapêutica médica e/ou cirúrgica nesta fase.

## b) Gravidez

Na gravidez define-se obesidade quando a mulher apresenta um IMC pré-concepcional superior a 30 Kg/ m<sup>2</sup>. O ganho ponderal ideal na gravidez é inversamente proporcional ao peso prévio à gestação (*tabela*). O IMC pré-concepcional, torna-se o ponto de partida para delinear o plano de gestão de ganho ponderal nas diferentes etapas da gestação.

O ganho ponderal adequado permite obter menores taxas de resultados adversos, como parto por cesariana, hipertensão gestacional, baixo peso ao nascer (< 2500g) ou elevado peso ao nascer (> 4000g) <sup>(1)</sup>.

De notar que um maior grau de obesidade está diretamente associada a um maior risco e maior gravidade das complicações na gravidez.

**TABELA. Ganho ponderal durante a gravidez ajustado ao IMC**

	IMC	Aumento de peso	Aumento de Peso / semana 2º e 3º trimestre
Baixo peso	< 18.5	12.5 – 18	0.5
Peso normal	18.5 – 24.9	11.5 - 16	0.4
Excesso de Peso	25 – 29.9	7 – 11.5	0.3
Obesidade classe III	30 – 34.9	7	0.25
Obesidade classe III	35 – 39.5	7	0.25
Obesidade classe III	> 39.5	7	0.25

## 1) Tratamento

- **Exercício Físico** – incentive o, caso não hajam contra-indicações, à atividade física de intensidade moderada regular, 3 a 5 vezes por semana, por períodos mínimos de 30 minutos. Atividades como caminhar, natação, hidroginástica, pilates ou ioga, são os mais aconselhados. Desaconselham-se todos os exercícios que envolvam impacto ou grande contração abdominal. É fundamental para o sucesso da abordagem terapêutica o facto de estas mulheres estarem mais motivadas. De realçar a importância da atividade física regular na redução do risco de DM / HTA, assim como o destaque para o seu baixo custo e acessibilidade generalizada.
- **Nutrição** – A terapêutica nutricional é o outro pilar do tratamento, devendo idealmente iniciar-se durante a pré-conceção, no entanto muitas gravidezes não são planeadas. A gestão calórica deve ser sempre enquadrada no contexto da gravidez, pelo que deve ser monitorizada por cuidadores de saúde, Existem tabelas com informações sobre as diferentes necessidades de cada nutriente, com

indicações adaptadas a cada período da gravidez, e os respectivos alimentos para a dieta, não esquecendo que este não é o período ideal para dietas hipocalóricas para redução ponderal, mas antes otimização da gestão de ganho ponderal.

Durante a gravidez as opções terapêuticas da obesidade limitam-se às abordagens não médico-cirúrgicas como a nutrição e atividade física, e embora a abordagem terapêutica cirúrgica da obesidade esteja desaconselhada há cada vez mais mulheres grávidas com historial de cirurgia bariátrica.

## 2) Complicações Obstétricas

### 2.1) Complicações na gravidez

- ▶ **Abortamento espontâneo no primeiro trimestre e abortamentos de repetição** (mais de 3 abortos consecutivos antes das 12 semanas)
- ▶ **Hipertensão** (hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e eclâmpsia)
- ▶ **Diabetes gestacional** – na obesidade grau 1 o risco de diabetes gestacional 2.6 vezes superior às não obesas e 4 vezes superior quando o IMC é maior que 35Kg/m<sup>2</sup>;
- ▶ Maior prevalência de **diabetes prévia à gravidez**
- ▶ **Dificuldade na avaliação ecográfica obstétrica** – embora não seja considerada uma complicação, é também uma consequência do excesso de peso materno, que condiciona, entre outros aspetos da avaliação ecográfica, os números de malformações não diagnosticadas precocemente.

### 2.2) Complicações no parto

- ▶ **Macrossomia e distócia de ombros** – o risco de macrossomia, está associado à Diabetes na gravidez, mas também de forma independente à obesidade materna, sendo esta 2 vezes superior se fôr obesa <sup>(2)</sup>. Por sua vez, embora a macrossomia seja um fator de risco de distócia de ombros, não se verificou um maior risco de distócia de ombros em mulheres obesas <sup>(3)</sup>, o que poderá ser explicado pelo facto da presença de macrossomia fetal na avaliação ecográfica estar associada a um aumento das intervenções obstétricas, tais como

a indução de trabalho de parto assim como de cesariana <sup>(4)</sup>.

- ▶ **Parto por cesariana** – o aumento de partos por cesariana poderá ser justificado pela progressão mais lenta da primeira fase do trabalho de parto verificado em nulíparas obesas ou com excesso de peso e também pelo receio de consequências associadas à macrosomia e distócia de ombros. A opção de parto por cesariana em obesas relaciona-se com maior morbidade, nomeadamente de hemorragia intra-parto, aumento do tempo cirúrgico e risco de infeção pós-parto.
- ▶ **Risco complicações anestésicas** – a anestesia obstétrica nas grávidas com IMC superior a 30 Kg/m<sup>2</sup>, apresenta dificuldades acrescidas, como a maior dificuldade de intubação, diminuição da eficácia de epidural, assim como a sua monitorização intra e pós cirúrgica pelo maior risco de síndrome de apneia obstrutiva do sono.
- ▶ **Risco de tromboembolismo** – este risco encontra-se aumentado nas parturientes obesas em cerca de 5 vezes, pelo que está recomendado em muitos casos a utilização profilática de heparina de baixo peso molecular na altura periparto.

### c) Pós-parto

O impacto da obesidade materna relativamente aos resultados perinatais, traduz-se como sendo o fator de risco mais prevalente para nados mortos de etiologia não identificada.

Vários estudos demonstram que o ambiente *in útero* é preditor da saúde na infância e adolescência e idade adulta <sup>(5)</sup>. Foi demonstrada também a associação entre peso ao nascer e a obesidade na adolescência. Filhos de mulheres com hipertensão durante a gravidez aparentam maior risco de intolerância à glicose e hipertensão na infância.

## TABELA.

Maternas	Complicações
Pré-conceção	HTA, Disfunção renal, DM tipo 2, Infertilidade, Falência fertilização IV
Gravidez	HTA crónica, Disfunção renal pré-existente, Diabetes prévia, Apneia do sono, Dç do Refluxo GE, Abortamento, Diabetes Gestacional, HT Gestacional, Pré-eclâmpsia, Tromboembolismo venoso, Complicações de parto, Cesariana, Parto pré-termo, Depressão
Pós-parto imediato	Hemorragia pós-parto, Tromboembolismo venoso, início adiado de amamentação,
Persistência após o parto	Ganho de peso, Obesidade, DM tipo 2, Dislipidemia, HTA, Dç cardíaca isquémica, AVC
Fetais	Complicações
Fetais e neonatais	Macrossomia, Grande para a idade gestacional, pré-termo, malformações congénitas, distocia de ombros, hipoglicemia neonatal
Longo prazo	Obesidade, DM tipo 2, HTA, Dislipidemia, Alt. cognitivas, Autismo

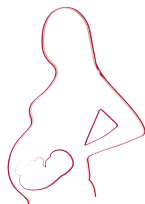
Adaptado de [www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology), Ed. Portuguesa, Vol2 Jan/Fev 2017.

## Bibliografia

1. Crane JMG *et al.* The effect of gestational weight gain by body mass index on maternal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31:28-35
2. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zuniga A, Corona JT, Melendez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril* 2003; 79: 1136-40.
3. Delpapa EH, Mueller-Heubach E. Pregnancy outcome following ultrasound diagnosis of macrossomia. *Obstet Gynecol* 1991; 78:340-3.
4. Sacks DA, Chen W. Estimating fetal weight in the management of macrossomia. *Obstet Gynecol Survey* 2000; 55:299-39.
5. Simmons R. Perinatal programming of obesity. *Exp Gerontol* 2005; 40:863-6.

# 13. Prolactinomas e Gravidez

Sónia Pratas  
Hospital Beatriz Ângelo, Loures



## Introdução

- ▶ Os Prolactinomas são os tumores hipofisários com maior prevalência, estimada em cerca de 30-50 casos por cada 100 000, sendo mais frequentes no género feminino.
- ▶ São uma das causas de hiperprolactinemia e pela variabilidade de dimensões podem ser microadenomas (< 10 mm) ou macroadenomas (> 10 mm). Estes últimos podem ficar “confinados” à região intra-selar (“intra-selares”) ou serem macroadenomas com extensão extra-selar.
- ▶ As manifestações clínicas incluem infertilidade por anovulação, hipogonadismo e alterações visuais e neurológicas por efeito de compressão.
- ▶ Na maioria dos casos, as mulheres com prolactinomas conseguem “manter a fertilidade” quando os níveis de prolactina estão dentro dos parâmetros considerados “normais” para o intervalo de referência do método analítico utilizado.

## I. Pré-Conceção

A avaliação e terapêutica, desta entidade, deve iniciar-se no período pré-concepcional.

- ▶ Nesta fase torna-se indispensável que se informe a mulher acerca dos eventuais riscos de crescimento do tumor, da necessidade de terapêutica neste período e eventual terapêutica durante a gravidez. O risco de crescimento para os microadenomas está descrito como sendo de 2,4%, os macroadenomas tratados previamente com cirurgia é de cerca de 4,8% e os macroadenomas não tratados até 23%.
- ▶ É imprescindível que se inicie terapêutica médica 1 ano antes do período da concepção e/ou terapêutica cirúrgica.

## 1. Microadenomas ou macroadenomas sem extensão supra-selar (sem compromisso visual)

As Guidelines Europeias recomendam terapêutica farmacológica com agonistas dopaminérgicos (bromocriptina e cabergolina).

A **Bromocriptina** apresenta estudos com maior número de casos, relativamente à **Cabergolina**, mas em qualquer dos fármacos não existem evidências de efeitos deletérios, no feto, ou aumento de risco de malformações relativamente à população geral, quando utilizados previamente e durante a gravidez. Destaca-se, ainda, a relevância da cabergolina ser mais eficaz e mais bem tolerada relativamente á bromocriptina. Em alguns países não estando autorizada a cabergolina, está recomendada a administração preferencial de Bromocriptina, ficando a Cabergolina, para os casos de não tolerância ou má resposta à Bromocriptina.

As **doses** utilizadas no período pré-concepcional e durante a gravidez são semelhantes às recomendadas para a população não grávida.

- ▶ A **Bromocriptina** deve ser iniciada em dose de 1,25 mg por dia, com aumentos até 2,5 mg 2 vezes por dia (durante 7-10 dias) até dose máxima de 5 mg duas vezes por dia.
- ▶ A **Cabergolina** deve ser administrada em dose de 0,25 mg 2 vezes por semana ou 0,5 mg uma vez por semana. As doses máximas, de cabergolina são 1,5 mg - 2 mg por semana.

## 2. Macroadenomas com compromisso visual e/ou resistentes ao tratamento farmacológico

- ▶ A terapêutica cirúrgica via transfenoidal está reservada para estas situações e deverá ser efetuada 1 ano antes da gravidez.

Em qualquer dos casos de **macroadenomas**, recomenda-se a realização de **estudo imagiológico prévio á gravidez** para avaliação “basal” morfológica e para eventuais estudos evolutivos, através de Ressonância Magnética.

## II. Gravidez

- ▶ De uma forma geral está preconizada a **interrupção** dos agonistas dopaminérgicos aquando teste de gravidez positivo.



- ▶ A vigilância inclui **vigilância clínica**, com o objetivo de excluir crescimento do tumor (cefaleias, alterações visuais), e nalguns casos **vigilância oftalmológica** e **imagiológica**.
- ▶ Durante a gravidez não se recomenda o doseamento de prolactina pela dificuldade na sua valorização (aumento fisiológico).

### 1. Microadenomas

- ▶ A vigilância inicial adequada é exclusivamente clínica e deve ser feita **a cada 2-3 meses**.
- ▶ No caso de suspeição clínica de crescimento (aparecimento de sintomas “de novo” ou agravamento dos existentes), deve ser realizada observação/estudo oftalmológicos, e estudo evolutivo imagiológico com RM.
- ▶ Se crescimento do tumor documentado deve **reiniciar-se** terapêutica farmacológica e vigilância clínica **mensal**.
- ▶ Se surgirem cefaleias súbitas suspeitar em apoplexia hipofisária.

### 2. Macroadenomas intra-selares de pequenas dimensões ou com extensão intra-selar

- ▶ A vigilância e terapêutica destas situações é semelhante à dos microadenomas dado o baixo risco de crescimento.

### 3. Macroadenomas (> 29 mm) ou com extensão extra-selar (extensão superior)

Nos **macroadenoma operados** previamente e **não operados** previamente, mas com boa resposta á terapêutica farmacológica:

- ▶ Recomenda-se a interrupção dos agonistas dopaminérgicos
- ▶ Vigilância clínica **mensal**
- ▶ Observação **oftalmológica mensal**
- ▶ O estudo imagiológico fica reservado para a suspeita ou evidência clínica de crescimento.
- ▶ Se crescimento do tumor documentado deve **reiniciar-se** terapêutica farmacológica e manter vigilância clínica **mensal**.

Em caso de **evidência de crescimento** do tumor com repercussões visuais relevantes, resistentes à terapêutica farmacológica, equacionar cirurgia transfenoidal no 2º trimestre ou antecipação do Parto.

A terapêutica cirúrgica via transfenoidal está associada a um aumento de 1,5x e 5x, de risco de morte fetal, respetivamente no 1ª e 2ª trimestre, pelo que deverá ficar reservada para estas situações.

### III. Pós-Parto

- A gravidez induz remissão em cerca de 70% e 66% dos casos de microprolactinomas e macroprolactinomas, respetivamente. Não existem dados que sugiram que a amamentação está associada a um aumento de produção de prolactina ou risco de crescimento do tumor.

Neste contexto **recomenda-se**:

1. **Amamentação** para todas as mulheres que assim o desejem.
2. Realização de **estudo imagiológico** nos casos de:
  - Macroadenoma com extensão extra-selar (operados ou não operados) para excluir crescimento assintomático.
  - Suspeita de crescimento de tumor
3. **Interrupção da amamentação** quando houver necessidade de reiniciar terapêutica farmacológica.

### Bibliografia

Mark E Molitch, Review Managing prolactinoma in pregnancy, ENDOCRINOLOGY IN PREGNANCY, Management of the pregnant patient with a prolactinoma, 2015 *European Society of Endocrinology*.

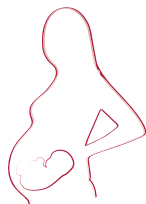
Mussa Hussain AlmalKi, Managing prolactinomas during pregnancy, *Frontiers in endocrinology*, May 2016, volume 6, Article 86

Andrea Glezer, Marcello D. Bronstein, Prolactinomas, cabergoline, and pregnancy *Endocrine* 2014, 47:64-69

Marie-Eve Domingue *et al*, Outcome of prolactinomas after pregnancy and lactation: a study on 73 patients, *Clinical Endocrinology*, 2014, 80 (642-648).

Felipe F. Casanueva, Mark E, Molitch *et al*, Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas, *Clinical Endocrinology* 2006, 65 (265-273).

# 14. Síndrome de Cushing na Gravidez



Joana Mesquita

Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E.

## 1. Introdução

O síndrome de Cushing na gravidez é raro, havendo menos de 150 casos descritos na literatura, pois causa infertilidade por hipogonadismo hipogonadotrófico secundário ao excesso de cortisol e de androgénios. O hipercortisolismo deve ser controlado cirurgicamente ou medicamente devido ao risco significativo de complicações maternas (hipertensão arterial, diabetes mellitus ou pré-diabetes, pré-eclâmpsia, osteoporose e fractura, insuficiência cardíaca, distúrbios psiquiátricos ou até morte materna) e fetais (parto pré-termo, nados mortos, abortamento espontâneo, morte intra-uterina, restrição do crescimento intra-uterino, ou insuficiência adrenal neonatal).

## 2. Alterações do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal na gravidez

Na gravidez normal ocorre um aumento da hormona libertadora de corticotrofina (CRH), da corticotrofina (ACTH), da globulina de ligação aos corticosteroides (CBG), do cortisol sérico total e livre, bem como do cortisol urinário. Ocorre ainda frequentemente uma supressão anómala do cortisol pela dexametasona. No entanto, o ritmo circadiano da secreção de cortisol está mantido e a secreção urinária de 17-hidroxi-corticosteroides é normal. De referir ainda que a placenta expressa 11 $\beta$ -hidroxisteroide desidrogenase 2 que converte cortisol em cortisona, protegendo o feto dos níveis elevados de cortisol materno.

Por volta do 4º dia após o parto, os níveis plasmáticos maternos de CRH, ACTH e cortisol gradualmente diminuem para níveis basais. O eixo suprarrenal está transitoriamente suprimido, o que pode relacionar-se com alterações do humor e com o desenvolvimento de doenças auto-imunes no período pós-parto.

### 3. Diagnóstico do síndrome de Cushing na gravidez

O diagnóstico de síndrome de Cushing na gravidez é um desafio. A clínica desta patologia pode ser confundida com manifestações que ocorrem durante a gravidez normal, nomeadamente o aumento de peso, o cansaço, a hiperglicemia e a hipertensão. O diagnóstico faz-se muitas vezes apenas a partir do segundo trimestre da gravidez.

Para o diagnóstico utiliza-se o doseamento do cortisol livre urinário (mais de 4 vezes o limite superior do normal) e/ou o cortisol salivar à meia-noite (2 a 3 vezes acima do limite superior do normal). Este último reflete a ausência de ritmo circadiano, no entanto, não está bem estabelecido o valor de referência na gravidez.

Após o diagnóstico de síndrome de Cushing deverá estabelecer-se a sua etiologia. Na gravidez, a incidência de distúrbios suprarrenais e de doença de Cushing é de 60% e 35%, respectivamente, o que contrasta com o predomínio da doença de Cushing fora da gravidez. É de referir que o carcinoma suprarrenal foi responsável por 9% dos casos descritos. É ainda de salientar que a supressão esperada da ACTH, embora confirmatória da etiologia suprarrenal, não ocorre em cerca de 50% dos casos, provavelmente porque a ACTH pituitária pode ser estimulada pela CRH placentária ou devido à ACTH placentária per si. A prova de frenação com alta dose de dexametasona pode ser útil no diagnóstico diferencial, uma vez que se o resultado for positivo, é improvável tratar-se dum tumor suprarrenal. Contudo, uma ausência de supressão não exclui síndrome de Cushing ACTH dependente.

A imagiologia apenas deve ser realizada se se considerar fazer cirurgia antes do parto. No caso de etiologia da suprarrenal deve começar-se por realizar ecografia e, posteriormente, nos casos não diagnósticos, poderá fazer-se ressonância magnética (RM) suprarrenal, sem gadolínio.

Nos casos suspeitos de doença de Cushing, a RM hipofisária poderá ser realizada na gravidez mas sem administração de contraste. Os microadenomas podem não ser identificados. O cateterismo dos seios petrosos inferiores já foi realizado em algumas grávidas com suspeita de doença de Cushing, mas deve ser usado com cautela para evitar radiação desnecessária e possíveis eventos trombóticos.

### 4. Tratamento do síndrome de Cushing na gravidez

Muitos dos casos descritos na literatura foram tratados de forma con-

servadora, tentando-se apenas controlar as comorbilidades, como a hipertensão arterial e a diabetes mellitus.

Tal como fora da gravidez, a cirurgia é habitualmente a primeira opção terapêutica do síndrome de Cushing, idealmente durante o segundo trimestre, e pode incluir a cirurgia transfenoidal, a adrenalectomia ou a adrenalectomia bilateral.

A terapêutica médica será uma opção de segunda linha, nos casos em que a etiologia não pode ser determinada, quando a cirurgia está contraindicada ou quando a doente a recusa. A metirapona (0,5-3g/dia) foi o fármaco mais usado. Atravessa a placenta, mas não há relatos de anomalias neonatais em humanos, embora haja um caso descrito de hipoadrenalismo neonatal. Pode levar a um agravamento da hipertensão e aumento da frequência de pré-eclâmpsia. Por seu lado, o quetoconazol foi menos usado na gravidez devido ao seu potencial de efeitos laterais, nomeadamente anti-androgénico e teratogénico. O mitotano não deve ser usado na gravidez, uma vez que passa a placenta e é teratogénico.

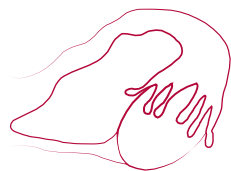
## 5. Outras considerações

É de referir que além do síndrome de Cushing pré-existente, a gravidez pode induzir síndrome de Cushing em casos pontuais. Num pequeno número de casos, o síndrome de Cushing pode remitir completamente após o parto e, nalguns casos, pode recorrer em gravidezes subsequentes, nomeadamente por expressão ectópica de recetores para a hormona luteinizante (LH)/gonadotrofina coriónica humana (hCG) no cortex supra-renal.

### Bibliografia

1. UpToDate: Cushing's syndrome in pregnancy. This topic last updated Jul 07, 2015;
2. Vilar L, Freitas Mda C, Lima LH, Lyra R, Kater CE. Cushing's syndrome in pregnancy: an overview. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007; 5: 1293-302;
3. Bronstein MD, Machado MC, Fragoso MC. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Management of pregnant patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015; 173: R85-91;
4. Achong N, D'Emden M, Fagermo N, Mortimer R. Pregnancy-induced Cushing's syndrome in recurrent pregnancies: case report and literature review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012; 52: 96-100.

# 15. Síndrome do Ovário Poliquístico



Sara Monteiro

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

## Introdução

O Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) constitui a endocrinopatia mais comum em todo o mundo, em mulheres em idade reprodutiva, com uma prevalência estimada de 6.5-8%.

Este síndrome é uma importante causa de disfunção ovulatória e hiperandrogenismo e está associado a múltiplos fatores de risco cardiometabólicos.

A sua etiologia incerta, natureza complexa e heterogeneidade fenotípica, tornam a sua definição e diagnóstico controversos.

## Características Clínicas

**Disfunção ovulatória** – O padrão menstrual típico é a oligomenorreia (menos de 9 períodos menstruais/ano) e menos comum, amenorreia (ausência de períodos menstruais por 3 ou mais meses consecutivos). Assim sendo, o SOP é uma das principais causas de subfertilidade.

**Hiperandrogenismo** – O hiperandrogenismo pode ser clínico (hirsutismo, acne, alopecia androgénica) e /ou bioquímico (concentração aumentada de androgéneos). A maioria das mulheres apresenta evidência de ambos.

**Ovários poliquísticos** – Esta morfologia ovárica, melhor caracterizada na ecografia transvaginal, é observada na maioria das mulheres com SOP. No entanto, não é específica, também podendo ocorrer em mulheres com ciclos menstruais normais. Um aumento do volume ovárico, assim como da sua área, podem ser considerados bons marcadores deste síndrome.

**Fatores de risco cardiometabólicos** – O SOP caracteriza-se frequentemente pela presença de insulinoresistência (tanto em mulheres obesas como em não obesas), e a maioria apresenta excesso de peso ou

obesidade. O risco de desenvolvimento de tolerância diminuída à glicose, diabetes tipo 2, HTA, dislipidemia e doença coronária, também estão aumentados.

**Outras manifestações clínicas** – Estas mulheres apresentam também um aumento da prevalência de esteatohepatite não alcoólica, apneia obstrutiva do sono e alterações psicológicas (ansiedade/depressão e perturbações do comportamento alimentar).

## Diagnóstico

**Crítérios de Roterdão** – Apesar dos vários critérios diagnósticos propostos ao longo dos anos, o grupo de trabalho do National Institutes of Health (NIH) em 2012, recomendou a manutenção dos critérios de Roterdão, focando, no entanto, a necessidade em especificar a identificação fenotípica de cada doente.

Segundo este critério, a presença de duas, das seguintes três características, permitem fazer o diagnóstico de SOP:

- ▶ Hiperandrogenismo (clínico e/ou bioquímico)
- ▶ Oligo/ anovulação
- ▶ Ovários poliquísticos na ecografia

Podem ser identificados, 4 fenótipos deste síndrome, usando as possíveis combinações destes critérios: 1) hiperandrogenismo e anovulação crónica; 2) hiperandrogenismo e ovários poliquísticos na ecografia, mas com ciclos ovulatórios; 3) anovulação crónica e ovários poliquísticos, sem hiperandrogenismo; 4) hiperandrogenismo, anovulação crónica e ovários poliquísticos. A identificação fenotípica justifica-se, do ponto de vista de risco metabólico, sendo maior no fenótipo 4 e menor no 3.

Nota: Outras condições que mimetizam o SOP devem ser excluídas (doença tiroideia, hiperprolactinemia, hirsutismo idiopático, síndrome de cushing, hiperplasia da suprarrenal não clássica, síndromes raras de severa insulinoresistência/lipodistrofia, tumores ováricos secretores de androgéneos, causas iatrogénicas).

**Ecografia ovárica** – O ovário poliquístico pode ser definido pela presença, em pelo menos um ovário, de 12 ou mais foliculos, de 2-9 mm de diâmetro e /ou volume ovárico superior a 10 cm<sup>3</sup>.

**Androgénios séricos** – O doseamento de testosterona total, constitui a recomendação de primeira linha para avaliação do hiperandrogenismo.

A testosterona livre, não deve ser utilizada como marcador, dada a baixa fiabilidade dos ensaios. A DHEA-S apenas deve ser doseada perante a suspeita de tumor da suprarrenal.

Nota: Perante a suspeita clínica, se níveis de testosterona total normal, deverá ser solicitada SHBG. Caso esta apresente níveis séricos baixos, também permite o diagnóstico de hiperandrogenismo.

## Abordagem Terapêutica na Pré-Concepção

A oligo-anovulação, é a causa mais frequente de infertilidade nas mulheres com SOP. Assim sendo, a principal abordagem terapêutica na pré-concepção destas mulheres, visa o tratamento da oligo-anovulação, e assim, da infertilidade.

▶ **Dieta e estilo de vida** – A dieta hipocalórica e a alteração do estilo de vida (incluindo aumento da atividade física) constituem a terapêutica de primeira linha, nas mulheres com excesso de peso ou obesidade e SOP. A perda de peso per se, pode resultar em ovulação espontânea ou melhor resposta à terapêutica de indução.

### ▶ Indução da ovulação:

**Citrato de Clomifeno (CC)** – Terapêutica de primeira linha, com resultados em 75-80% dos casos. Iniciar com 50 mg/dia, no primeiro dia do ciclo menstrual (ou da hemorragia de privação induzida por progestativo), por um período de 5 dias. Se ovulação induzida com sucesso, a terapêutica pode ser mantida por 6-12 meses.

**Inibidores da aromatase (letrozole)** – Apesar dos estudos iniciais terem demonstrado eficácia na indução da ovulação, em particular em mulheres com IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, questões relativamente à sua segurança, ainda não permitem que o seu uso possa ser recomendado.

**Gonadotrofinas (FSH em baixas doses)** – Tratamento de escolha, em muitos centros, nas mulheres resistentes ao CC. Implica monitorização ecográfica da resposta por risco de síndrome de hiperestimulação ovárica.

**Metformina** – Tem sido associada a uma melhoria na taxa de ovulação das mulheres com SOP, quando usada isoladamente ou em associação com CC. É, no entanto, questionável, se quando usada isoladamente, esta melhoria não se deve apenas à perda de peso. Atualmente, não está demonstrado benefício na utilização da metfor-



mina (isolada ou em associação a CC) nas taxas de natalidade.

Dados os baixos riscos de complicações com a metformina, a maioria dos estudos, considera seguro o seu uso durante toda a gravidez. A FDA (Food and Drug Administration) classifica o uso da metformina na gravidez na categoria B.

## **Bibliografia**

1. Gerard Conway, Didier Dewailly *et al.* The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *European Journal of Endocrinology* (2014) 171, P1–P29.
2. Diamanti-Kandarakis E & Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews* 2012 33 981–1030.
3. Legro RS, Arslanian SA *et al.* Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013, 4565–4592.
4. Robert L Barbieri, MD, David A Ehrmann, MD *et al.* Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults, Mar 24, 2015, Uptodate.com
5. Robert L Barbieri, MD, David A Ehrmann, MD *et al.* MD. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults, Aug 14, 2015. Uptodate.com





