



Hipotiroidismo na gravidez: implicações clínicas e tratamento

Daniela Rodrigues da Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutora Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira
Co-orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

abril de 2022

Dedicatória

Ao meu avô Luís, à minha avó Madalena e ao meu avô Manel. Que, onde quer que estejam, saibam que, também graças a eles, tive a oportunidade de seguir o meu sonho e ser médica.

Agradecimentos

Os meus agradecimentos: a parte mais difícil e a que mais adiei escrever. Nada que possa escrever vai alguma vez aproximar-se da tamanha gratidão que sinto.

Aos meus pais, por todas as oportunidades e sacrifícios, sem os quais não poderia estar onde estou hoje. Por me mostrarem o que é ser bom e ter um coração do tamanho do mundo. Por estarem lá nos grandes momentos e nos momentos menos bons, sempre com uma palavra de conforto. Por nunca baixarem os braços e por nunca me deixarem baixar os meus. Quando trabalhamos, conseguimos tudo. Não existem palavras neste mundo para vocês.

Ao Hugo, por ter estado ao meu lado durante a aventura destes 6 anos, por ser o meu maior apoiante e por puxar sempre por mim, para dar o meu melhor. Por me mostrar que a distância é relativa e estar sempre comigo, apesar disso.

À minha família, por estar sempre lá, mesmo quando eu não estou.

À Vera e à Joana, por me terem acolhido tão bem e por me terem incluído na sua família, desde o primeiro dia. São e vão ser sempre especiais.

À Pechirra, por ter sido minha amiga desde o dia um. Longe ou perto, sempre soubemos que estávamos lá uma para a outra e hoje tenho essa confirmação diariamente.

À Tixa, por estar sempre do meu lado e por ter largado tudo no dia que eu mais precisei, para me acompanhar.

À Lobão, à Nês e à Kika por serem a minha família longe de casa, por todos os bons momentos que passaram e pelos que hão de vir. Por toda a ajuda, companhia e apoio que sempre me deram.

Ao Xico e à Maia, pela amizade, pela risada constante e por todo o incentivo e companheirismo nesta etapa final tão exigente.

À Prof. Doutora Elisa, por todas as horas dispensadas a ajudar-me e por me orientar tão bem neste trabalho. Ao Prof. Doutor Manuel Lemos, por ter complementado tão bem a orientação deste trabalho.

Resumo

Introdução: O hipotiroidismo é a disfunção tiroideia mais comum na gravidez e vários estudos têm demonstrado um aumento da incidência de complicações associadas a esta patologia, para a gestação em si e para o recém-nascido. Desta forma, o tratamento do hipotiroidismo na gravidez é essencial.

Objetivos: O presente trabalho tem como objetivo definir as principais complicações associadas ao hipotiroidismo na gravidez, bem como esclarecer qual a influência do tratamento nas implicações clínicas e os regimes ideais de terapêutica e seguimento a serem instituídos.

Métodos: Para a elaboração desta monografia, procedeu-se à pesquisa de artigos na plataforma PubMed, com as seguintes palavras-chave: hypothyroidism AND pregnancy AND treatment AND outcomes.

Resultados: Foram analisados 23 artigos que abordavam as consequências do hipotiroidismo na gravidez, o rastreio, o tratamento e o seguimento desta patologia. Na generalidade, foram identificadas várias implicações clínicas desfavoráveis, nomeadamente parto por cesariana, aborto espontâneo, maior probabilidade de comorbilidades maternas e, relativamente ao recém-nascido, verificou-se maior risco de quociente de inteligência mais baixo, de patologia infecciosa, entre outros. A realização de rastreio universal não foi consensual, contudo a maioria dos estudos considera importante a instituição de tratamento, bem como um seguimento intensivo.

Conclusão: O hipotiroidismo está associado a múltiplas implicações clínicas e desfechos negativos na gravidez. O tratamento com levotiroxina é essencial, e deve ser oferecido a todas as grávidas que se apresentem com esta patologia. O rastreio universal da função tiroideia nas grávidas poderá ser uma mais valia. A maioria dos autores não considera adequado o aumento empírico da dose, nas grávidas que já se encontravam sob terapêutica com levotiroxina. As práticas clínicas relativas à abordagem desta patologia são heterogêneas. Assim, devem ser realizados mais estudos, de modo a promover práticas clínicas baseadas na evidência científica, reduzindo a variabilidade na prestação de cuidados neste âmbito.

Palavras chave

Hipotiroidismo; Gravidez; Tratamento; Desfechos; Endocrinologia; Tiróide.

Abstract

Introduction: Hypothyroidism is the most common thyroid dysfunction in pregnancy and multiple studies have demonstrated an increased incidence of complications related to this condition, for the pregnancy itself and for the offspring. Thus, the treatment for hypothyroidism in pregnancy is essential.

Aims: To define the major complications associated with hypothyroidism in pregnancy, as well as clarify the influence of the treatment on the consequences of this condition and study the ideal therapy and follow-up regimens that should be implemented.

Methods: This work was based on the research of scientific articles on the platform PubMed with the following keywords: hypothyroidism AND pregnancy AND treatment AND outcomes.

Results: This study analyzed 23 articles that addressed the consequences of hypothyroidism in pregnancy, the screening, the treatment, and the follow-up of this condition. In general, many negative outcomes were identified, such as cesarean section, spontaneous abortion, higher likelihood of other maternal comorbidities and, for the offspring, it was noted a higher risk of lower intelligence quotient, infectious disease, among others. There was no consensus regarding the need for universal screening, although most studies agree to the importance of treatment and close monitoring.

Conclusion: Hypothyroidism is associated with multiple negative outcomes in pregnancy. Treatment with levothyroxine is, therefore, essential and should be offered to every pregnant women with this condition. Thyroid function screening in all pregnant women could be of important value. Most authors consider that it is not appropriate to perform an empiric increase of levothyroxine dose, in women that were already taking it. There is wide variation in clinical practice regarding this subject. Further studies should be performed to promote evidence-based clinical practice and reduce variability in the management of this condition.

Keywords

Hypothyroidism; Pregnancy; Treatment; Outcomes; Endocrinology; Thyroid.

Índice

| | |
|------------------------------------------------------------------------|------|
| Dedicatória..... | iii |
| Agradecimentos | v |
| Resumo | vii |
| Palavras chave..... | vii |
| Abstract..... | ix |
| Keywords | ix |
| Índice | xi |
| Lista de Figuras..... | xiii |
| Lista de Tabelas | xv |
| Lista de Acrónimos | xvii |
| 1. Introdução | 1 |
| 1.1 Fisiologia da glândula tiróide | 1 |
| 1.2 Função tiroideia fetal e alterações fisiológicas na gravidez | 2 |
| 1.3 Hipotiroidismo..... | 3 |
| 1.4 Hipotiroidismo na gravidez | 4 |
| 1.5 Objetivos do trabalho..... | 6 |
| 2. Métodos | 7 |
| 3. Resultados..... | 9 |
| 3.1 Harborne <i>et al.</i> (2005) (29) | 9 |
| 3.2 Idris <i>et al.</i> (2005) (30)..... | 10 |
| 3.3 Neto <i>et al.</i> (2007) (31) | 11 |
| 3.4 Kothari <i>et al.</i> (2008) (32)..... | 13 |
| 3.5 Hallengren <i>et al.</i> (2009) (33) | 14 |
| 3.6 Verga <i>et al.</i> (2009) (34)..... | 15 |
| 3.7 Ashoor <i>et al.</i> (2010) (35)..... | 17 |
| 3.8 Betti <i>et al.</i> (2011) (36)..... | 19 |
| 3.9 Vaidya <i>et al.</i> (2012) (37) | 20 |

| | |
|---------------------------------------------------------|----|
| 3.10 Hirsh <i>et al.</i> (2013) (39) | 22 |
| 3.11 Männistö <i>et al.</i> (2013) (40) | 23 |
| 3.12 Männistö <i>et al.</i> (2013) (41) | 24 |
| 3.13 Azizi <i>et al.</i> (2014) (42) | 25 |
| 3.14 Saki <i>et al.</i> (2014) (43) | 27 |
| 3.15 Sharmeen <i>et al.</i> (2014) (44)..... | 28 |
| 3.16 Kashi <i>et al.</i> (2015) (45) | 30 |
| 3.17 Korevaar <i>et al.</i> (2016) (46) | 31 |
| 3.18 Ezzedine <i>et al.</i> (2017) (47)..... | 32 |
| 3.19 Maraka <i>et al.</i> (2017) (48)..... | 34 |
| 3.20 Sullivan <i>et al.</i> (2017) (49) | 35 |
| 3.21 Beharier <i>et al.</i> (2020) (50) | 37 |
| 3.22 Cigrovski Berković <i>et al.</i> (2020) (51) | 38 |
| 3.23 Luisi <i>et al.</i> (2020) (52) | 39 |
| 4. Discussão | 57 |
| 5. Conclusão..... | 61 |
| 6. Referências Bibliográficas | 63 |

Lista de Figuras

| | |
|----------------------------------------------------------|---|
| Figura 1 - Fluxograma da recolha de artigos | 7 |
|----------------------------------------------------------|---|

Lista de Tabelas

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 - Critérios para medição dos valores de TSH em mulheres grávidas e em fase pré-concepcional, de acordo com a ATA (21)..... | 4 |
| Tabela 2 - Fatores de risco para desenvolvimento de doenças da tiróide, de acordo com a DGS (22)..... | 5 |
| Tabela 3 - Características dos estudos incluídos | 43 |

Lista de Acrónimos

| | |
|------------------|-----------------------------------------------------------------|
| AEFS | Asian Federation of Endocrine Societies |
| Anti-Tg | Anticorpos anti-tireoglobulina |
| Anti-TPO | Anticorpos anti-tireoperoxidase |
| AOTA | Asia-Oceania Thyroid Association |
| ATA | American Thyroid Association |
| DGS | Direção Geral da Saúde |
| ETA | European Thyroid Association |
| EUA | Estados Unidos da América |
| hCG | Human chorionic gonadotropin (Gonadotropina coriónica humana) |
| HT | Hormonas tiroideias |
| L-T ₄ | Levotiroxina |
| MoM | Multiple of the median (múltipla da mediana) |
| OR | Odds ratio |
| QI | Quociente de inteligência |
| RCIU | Restrição de crescimento intrauterino |
| T ₃ | Triiodotironina |
| T ₄ | Tiroxina |
| TBG | Thyroid binding globulin (Globulina transportadora da tiroxina) |
| TRH | Thyroid-releasing hormone (Tireotropina) |
| TSH | Thyroid-stimulating hormone (Hormona estimuladora da tiróide) |

1. Introdução

1.1 Fisiologia da glândula tiróide

A glândula tiróide secreta tiroxina (T₄) e triiodotironina (T₃), que modulam a utilização de energia e a produção de calor e facilitam o crescimento (1). Consiste em dois lobos interligados por um istmo e localiza-se anteriormente à traqueia entre a cartilagem cricóide e a incisura supraesternal. A tiróide normal tem entre 12 e 20g, é altamente vascularizada e de consistência macia. (2)

A hormona tireotropina (TRH) estimula a síntese e secreção da hormona estimuladora da tiróide (TSH). Esta, por sua vez, tem ação a nível da tiróide para todas as etapas de biossíntese e secreção das hormonas tiroideias (HT), nomeadamente a T₄ e a T₃ (2-4). Através de um feedback negativo, níveis séricos elevados de HT inibem a síntese e libertação de TRH e TSH pelo hipotálamo e pela hipófise, respetivamente (1,5).

Apesar de a tiróide produzir ambas as HT, a maior parte da T₃ em circulação é resultado da desiodação da T₄ nos tecidos periféricos (1). Desta forma, a T₄ é sintetizada em maior quantidade mas a T₃ tem um efeito mais potente (3).

No que diz respeito ao seu transporte, uma vez que não são hidrossolúveis, as HT libertadas pela tiróide ligam-se reversivelmente a várias proteínas plasmáticas, nomeadamente a globulina transportadora da tiroxina (TBG), a pré-albumina transportadora de tiroxina e a albumina. Apenas uma pequena percentagem das HT se encontra livre no sangue, perfazendo cerca de 0,04% para a T₄ e 0,4% para a T₃ (1,4).

As HT desempenham múltiplas funções que incluem o crescimento dos tecidos, maturação cerebral, aumento da produção de calor e do consumo de oxigénio, bem como outros efeitos específicos no coração, fígado, rins, músculo esquelético e pele (5). Para além disso, também interferem com o sistema reprodutor feminino, na medida em que é necessária uma função tiroideia adequada para vários processos reprodutivos, tanto nas mulheres grávidas como nas não grávidas (6).

1.2 Função tiroideia fetal e alterações fisiológicas na gravidez

Apesar de a tiróide já estar presente no feto, aproximadamente, às 12 semanas de gestação, o eixo hipotálamo-hipófise-tiróide apenas começa a ser funcional entre as 18 e as 20 semanas (7). Antes do desenvolvimento da sua função tiroideia independente, o feto depende das HT maternas para o desenvolvimento neural (5).

Ao longo da gravidez, ocorrem múltiplas alterações fisiológicas da tiróide, na grávida, de modo a manter as HT em níveis adequados, nas várias etapas da gestação (8). Verifica-se um aumento em cerca de 10-20% no volume da tiróide, com o objetivo de dar resposta ao aumento das necessidades de HT (7). O aumento da produção de estrogénios maternos resulta num aumento substancial dos níveis de TBG o que, por sua vez, condiciona um aumento nas frações ligadas das HT, levando à diminuição dos seus valores livres e consequente aumento das necessidades de produção de T3 e T4 pela tiróide (9–11). Para além disso, a hormona gonadotropina coriónica humana (hCG), pela sua homologia estrutural com a TSH, atua como agonista nas células foliculares da tiróide, originando um aumento da produção e concentração das HT (7,10). Assim, o aumento dos níveis de hCG circulante, que ocorre no primeiro trimestre, é acompanhado por uma diminuição concomitante nos níveis de TSH, que persistem durante metade da gravidez (2). Posteriormente, com a diminuição dos níveis de hCG, verifica-se uma diminuição nos valores de T3 e T4 livres, bem como normalização dos valores de TSH (12). Durante a gravidez ocorrem também alterações a nível das desidases placentárias, particularmente um aumento na desidases tipo 3, que resultam num aumento da degradação das HT, principalmente no segundo e no terceiro trimestre, de modo a proteger o feto de concentrações elevadas destas hormonas (6,8,13).

O aumento da taxa de filtração glomerular, fisiológico da gravidez, resulta num aumento da excreção de iodo e de HT, o que, associado às perdas pela unidade feto-placentar, condiciona um aumento na necessidade do seu aporte (7,14,15). Por esta razão, as mulheres em preconceção, grávidas ou a amamentar devem receber um suplemento diário de iodo sob a forma de iodeto de potássio na dose de 150 a 200 µg/dia (16).

1.3 Hipotiroidismo

O hipotiroidismo é uma síndrome clínica que resulta da deficiência em HT (5). Esta é uma patologia relativamente frequente e estima-se que a sua prevalência seja entre 0,2% e 5,3% na Europa, dependendo da definição usada para o seu diagnóstico (17,18). Para além disso, a prevalência aumenta com a idade, é mais elevada em mulheres do que em homens e varia de acordo com a localização geográfica e fatores ambientais, nomeadamente o aporte de iodo na dieta e as características genéticas da população (5,17).

O hipotiroidismo pode ser classificado em primário (deficiência da produção de HT pela tiróide), secundário (deficiência de TSH), terciário (deficiência de TRH) e periférico (resistência dos tecidos às HT) (5,18). O hipotiroidismo de origem primária é o mais comum e a etiologia mais frequente em adultos em áreas suficientes em iodo é a tiroidite autoimune (de Hashimoto) (1,18).

A sua apresentação clínica depende da idade de aparecimento e da magnitude da diminuição dos valores de HT. Em adultos, a sintomatologia surge insidiosamente, sendo que as principais queixas são fadiga, letargia e aumento gradual do peso, anos antes de o diagnóstico ser estabelecido (1).

Devido à elevada variabilidade a nível sintomático e à ausência de sintomas específicos, o diagnóstico de hipotiroidismo é predominantemente bioquímico (18). A combinação de valores séricos baixos de T4 livre e valores séricos de TSH elevados é diagnóstico de hipotiroidismo primário. Caso se verifiquem valores de T4 livre normais ou normais-baixos e TSH sérica ligeiramente elevada, estamos perante um hipotiroidismo subclínico. No caso do hipotiroidismo secundário e terciário, os valores de T4 livre estarão diminuídos e os de TSH estarão normais ou diminuídos (5).

O tratamento do hipotiroidismo consiste na toma de levotiroxina (L-T4) sintética em jejum e deve, na maioria dos casos, ser mantido por toda a vida (1,17,18). As exceções principais para a manutenção da terapêutica são o hipotiroidismo transitório devido a tiroidite subaguda e em casos de hipotiroidismo induzidos por fármacos (17). A dose ótima diária para o tratamento é de 1,5-1,8 µg/kg/dia, em adultos saudáveis e o principal objetivo é o retorno e manutenção do estado eutiroideu, determinado pela medição dos valores de TSH (1,17,18).

1.4 Hipotiroidismo na gravidez

O hipotiroidismo é a disfunção tiroideia mais comum na gravidez, estimando-se que ocorra em cerca de 2-3% das grávidas (19,20).

De acordo com a Direção Geral de Saúde (DGS) e a American Thyroid Association, (ATA), devido às alterações fisiológicas da função tiroideia na gravidez, os intervalos de referência da TSH são considerados os seguintes: 0,1-2,5 mIU/L no 1º trimestre, 0,2-3,0 mIU/L no 2º trimestre e 0,3-3,0 mIU/L no 3º trimestre (21,22).

Apesar da prevalência e das consequências que podem advir do hipotiroidismo materno, tanto para a gestação como para o recém-nascido, segundo a ATA, não existe evidência científica suficiente que suporte a recomendação da realização de rastreio universal para esta patologia, em todas as grávidas. Deste modo, esta entidade recomenda que seja realizado rastreio com avaliação dos níveis de TSH em todas as mulheres em fase pré-concepcional ou grávidas com os critérios descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Critérios para medição dos valores de TSH em mulheres grávidas e em fase pré-concepcional, de acordo com a ATA (21).

| |
|--------------------------------------------------------------------------------------|
| História de hipotiroidismo/hipertiroidismo ou sinais/sintomas de disfunção tiroideia |
| Conhecimento prévio de positividade para anticorpos tiroideus ou presença de bócio |
| História de irradiação da cabeça ou pescoço ou cirurgia tiroideia prévia |
| Idade superior a 30 anos |
| Diabetes tipo 1 ou outros distúrbios autoimunes |
| História familiar de doença autoimune da tiróide ou disfunção tiroideia |
| História de aborto, trabalho de parto pré-termo ou infertilidade |
| Múltiplas gravidezes prévias (≥ 2) |
| Obesidade mórbida ($IMC \geq 40$) |
| Uso de amiodarona, lítio ou administração recente de contraste iodado radiológico |
| Residência em área com défice moderado a severo de iodo conhecido |

Por outro lado, em Portugal, as indicações da DGS para avaliação laboratorial da função tiroideia na gravidez são as mulheres que apresentem alto risco de desenvolverem doenças da tiróide, nomeadamente as com os fatores de risco descritos na Tabela 2 (22).

Tabela 2 - Fatores de risco para desenvolvimento de doenças da tiróide, de acordo com a DGS (22).

| |
|----------------------------------------------|
| Bócio |
| Antecedentes de disfunção tiroideia |
| Tiroidectomia prévia |
| História familiar de doença tiroideia |
| Anticorpos anti-tiróideus elevados |
| Diabetes tipo 1 ou outras doenças autoimunes |
| Irradiação cervical |
| Abortos de repetição |

Vários estudos têm demonstrado um aumento da incidência de complicações associadas ao hipotiroidismo não tratado na gravidez (12). Os riscos desta patologia na gravidez podem ser divididos em duas categorias: implicações clínicas na gravidez e efeitos na função neurocognitiva do recém-nascido (7).

A presença de hipotiroidismo materno tem sido consistentemente associada a vários desfechos clínicos. No entanto, não existe consenso, na comunidade científica, acerca de quais as consequências desta patologia, tanto para o feto, como para a mãe. Ainda assim, alguns autores identificaram o aumento do risco de ocorrência de parto pré-termo, a restrição de crescimento intrauterino (RCIU), o baixo peso à nascença, a ocorrência de aborto espontâneo, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta e hipertensão gestacional como algumas das implicações clínicas associadas ao hipotiroidismo na gravidez (10,14,23,24). Entende-se por parto pré-termo aquele que ocorre antes das 37 semanas, por baixo peso à nascença quando o recém-nascido nasce com peso inferior a 2,500g e RCIU quando o peso fetal é inferior ao percentil 10 de uma população específica, numa determinada idade gestacional (25,26). O aborto espontâneo verifica-se quando ocorre uma perda de gravidez antes das 20 semanas de gestação, sem qualquer intervenção médica ou cirúrgica e o descolamento da placenta consiste no descolamento prematuro de uma placenta corretamente implantada previamente (25). Por fim, a hipertensão gestacional é a hipertensão que se desenvolve pela primeira vez, após as 20 semanas de gestação, na ausência de proteinúria, e a pré-eclâmpsia é definida por uma pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial sistólica ≥ 90 mmHg, após as 20 semanas de gestação numa mulher com pressões arteriais prévias normais, associada a proteinúria (excreção urinária de proteínas $\geq 0,3g$ em 24h) (25).

Por outro lado, no que diz respeito ao recém-nascido, uma das complicações relatadas é a diminuição do quociente de inteligência (QI) em crianças filhas de mães com hipotiroidismo (27).

Desta forma, o tratamento do hipotiroidismo na gravidez é essencial (28). Segundo as orientações da ATA, a terapêutica recomendada consiste na administração de L-T₄ oral, considerando-se, como alvo, a manutenção de valores de TSH na metade inferior do intervalo de referência específico do trimestre. Quando não é possível, é aceitável que a TSH se mantenha abaixo dos 2,5 mIU/L. No que diz respeito ao seguimento e controlo, tanto as grávidas com hipotiroidismo, como as com alto risco de desenvolver esta patologia devem ser monitorizadas com análises da TSH sérica a cada 4 semanas, aproximadamente, até meio da gestação e pelo menos uma vez perto das 30 semanas de gestação (21).

No caso das mulheres em idade reprodutiva já sob terapêutica com L-T₄, é importante informá-las da probabilidade de aumentarem as necessidades desta medicação e aconselhá-las a contactar imediatamente o médico assistente, se houver confirmação ou suspeita de gravidez. Assim, nestas mulheres, os níveis de TSH sérica devem ser avaliados numa fase pré-concepcional, de modo a ajustar-se a dose de L-T₄, com o objetivo de se manter a TSH no limite inferior do intervalo de referência. Caso se verifique confirmação ou suspeita de gravidez em mulheres sob esta terapêutica, é recomendado que aumentem a dose de L-T₄ em cerca de 20-30% e informem o médico assistente, imediatamente. Para cumprir esta recomendação, é sugerida a administração semanal de dois comprimidos adicionais, com base na dose habitual (21).

1.5 Objetivos do trabalho

O presente trabalho tem como objetivo definir as principais complicações associadas ao hipotiroidismo na gravidez, tanto maternas como para o recém-nascido. Para além disso, pretende-se esclarecer qual a influência do tratamento nas implicações clínicas associadas a esta patologia, bem como avaliar os regimes ideais de terapêutica e seguimento a serem instituídos.

2. Métodos

Para a elaboração desta monografia, procedeu-se à pesquisa de artigos na plataforma PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), com as seguintes palavras-chave: hypothyroidism AND pregnancy AND treatment AND outcomes.

A pesquisa ocorreu entre janeiro e março de 2021, contando com 457 artigos disponíveis, nos últimos 15 anos, desde 2006 a 2021. Foram então selecionados os artigos cujo título se encontrasse no âmbito do tema escolhido e 355 artigos não cumpriam este critério. Foram também excluídos 12 artigos por não estarem em língua inglesa, portuguesa ou espanhola. Ao longo da pesquisa, foram encontrados 3 artigos repetidos e 20 sem acesso. Por fim, foram também eliminados os artigos que não eram artigos de investigação originais, nomeadamente 36 artigos de revisão e 6 editoriais.

Para análise, foram então contabilizados 23 artigos.

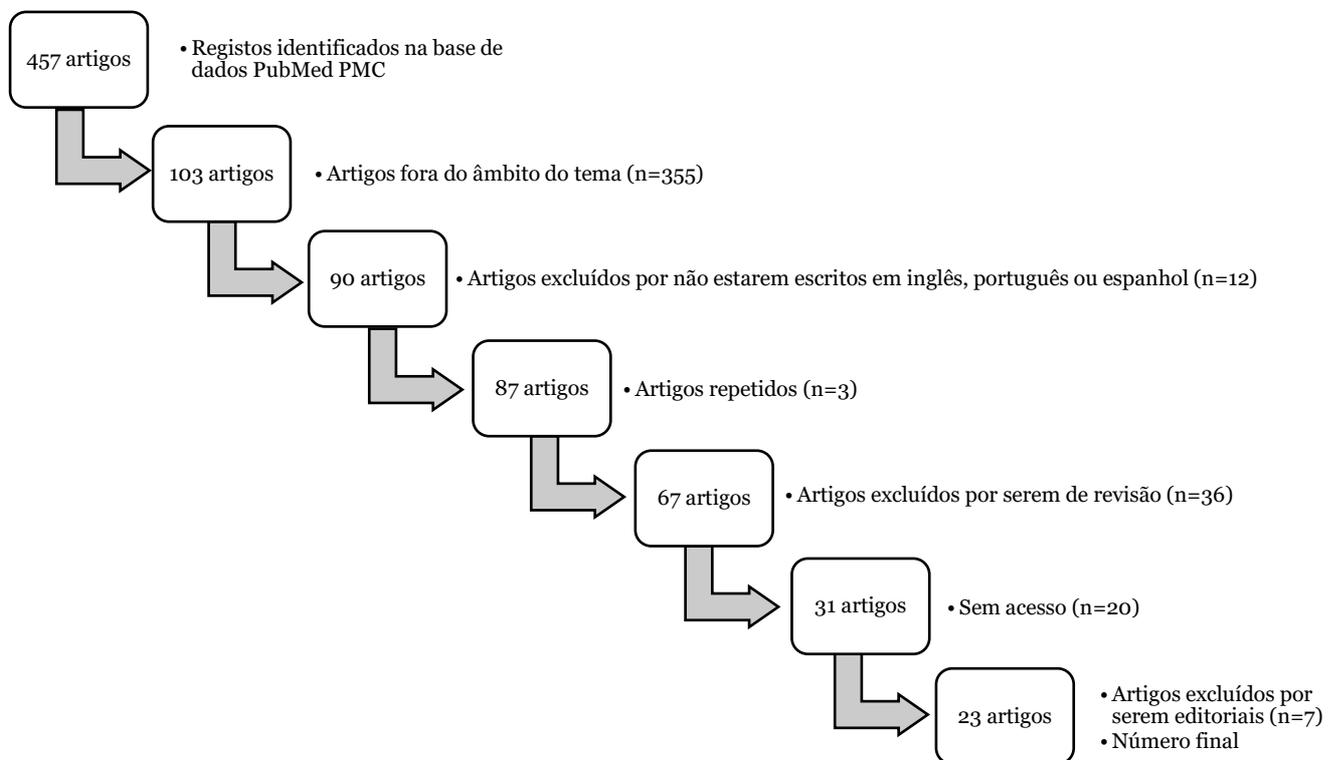


Figura 1 - Fluxograma da recolha de artigos

3. Resultados

3.1 Harborne *et al.* (2005) (29)

Neste estudo retrospectivo escocês foram seguidas 81 gravidezes de 70 mulheres com historial de disfunção tiroideia, de modo a avaliar como deve ser abordada e tratada esta patologia.

As 70 grávidas que foram alvo do estudo encontravam-se a ser seguidas na High Risk Obstetric Clinic no Glasgow Royal Maternity Hospital. Foram realizadas análises à função tiroideia e a terapêutica foi ajustada de acordo com os resultados. Estes ajustes foram baseados nos valores de T4 livre, sendo considerado como intervalo de referência o correspondente a mulheres não grávidas: 9-26 pmol/L.

Como amostra deste estudo, foram identificadas 70 mulheres já diagnosticadas com patologia da tiróide, com um total de 85 gravidezes. Uma vez que se verificaram 4 abortos espontâneos (3 em mulheres com historial de hipotiroidismo e 1 com historial de hipertiroidismo), permaneceram em estudo 81 gravidezes em 70 mulheres.

A média do peso à nascença foi de 3232 g, a média da idade gestacional foi de 38,9 semanas, 6 gravidezes culminaram em parto pré-termo (<37 semanas) e 3 dos recém-nascidos prematuros tinham um peso à nascença inferior ao percentil 5. Em todos os prematuros, as mães encontravam-se com função tiroideia normalizada no início da gravidez e apenas uma delas necessitou de ajustar a terapêutica ao longo da mesma. Dos recém-nascidos de termo, 2 apresentaram um peso à nascença inferior ao percentil 5 e ambas as mães encontravam-se com função tiroideia normalizada no início da gravidez, sendo que apenas uma necessitou de realizar um ajuste na dosagem da terapêutica.

Duas das 70 grávidas realizaram consulta de planeamento familiar, obtendo aconselhamento antes da gravidez. Das 81 gravidezes analisadas, 65 eram em mulheres com historial de hipotiroidismo e 16 eram em mulheres com historial de hipertiroidismo.

Em todas as 65 gravidezes com hipotiroidismo, a mãe encontrava-se sob terapêutica de substituição com L-T4. A etiologia do hipotiroidismo era desconhecida em 37 dos casos, era secundária a cirurgia em 18, era tiroidite autoimune em 8 e em 2 casos estava registada como iatrogénica (sem informações se secundária a tratamento com iodo radioativo ou se secundária a cirurgia). Das 3 mulheres com hipotiroidismo cuja gravidez terminou em aborto espontâneo, 2 tinham análises da função tiroideia realizadas à admissão e ambas estavam num estado de hipotiroidismo. Das 65

grávidas com hipotiroidismo, 61 necessitaram de ajuste da terapêutica (48%; em 15 a causa era desconhecida, em 12 era iatrogénica e em 4 a causa era autoimune). Em 26 grávidas a dose foi aumentada, em 2 a dose foi diminuída e em 3 a dose foi diminuída inicialmente e aumentada mais tarde.

Assim, Harborne *et al.* demonstrou que, em todas as grávidas que necessitaram de ajuste terapêutico, a tendência foi para o aumento e que existe uma falha na percepção de que a disfunção tiroideia pode resultar em morbidade materno-fetal significativa, uma vez que apenas duas grávidas foram avaliadas em consulta de planeamento familiar. Como conclusão, a patologia da tiróide bem controlada não resulta frequentemente em grandes problemas, tanto para a mãe como para o recém-nascido.

3.2 Idris *et al.* (2005) (30)

Este estudo retrospectivo decorreu no Reino Unido e teve como base os registos de uma clínica obstétrica-endócrina pré-natal dedicada à patologia da tiróide, onde foram identificadas 172 mulheres grávidas com hipotiroidismo, entre 1998 e 2003. Desta amostra, apenas 167 fizeram parte do estudo por ausência de dados indispensáveis das restantes. A análise dos dados obtidos teve como objetivo avaliar os efeitos do hipotiroidismo em diferentes idades gestacionais, bem como os ajustes de dosagem da terapêutica com L-T4 ao longo da gravidez. Foram avaliados os seguintes parâmetros: tipo de parto, pré-eclâmpsia, admissão em unidade neonatal, peso à nascença e idade gestacional.

No que diz respeito ao ajuste terapêutico ao longo da gravidez, a dose mediana do grupo estudado foi de 100 µg (25-275 µg) e verificou-se a necessidade de aumento da dose para 125 µg e 150 µg no início do segundo e do terceiro trimestre, respetivamente, o que corresponde a um aumento de 50% da mediana da dose de L-T4, desde o início da gravidez até ao início do terceiro trimestre.

Na primeira consulta pós-parto, verificou-se a necessidade de uma dose mediana de tiroxina significativamente menor do que a necessária no início do terceiro trimestre (125 µg; $p < 0,001$), o que é semelhante à dose mediana no início do segundo trimestre, mas diferente da dose à apresentação inicial.

Das 167 gravidezes estudadas, verificou-se uma percentagem de cesariana de 28,7%, 1,2% de pré-eclâmpsias e 4,8% de admissões em unidade neonatal. A mediana do peso à nascença foi de 3,40 kg (1,36-4,76 kg) e a mediana da idade gestacional foi de 40 semanas (32-42 semanas).

Para análise dos efeitos na gravidez de acordo com a idade gestacional, identificaram-se as grávidas que se apresentaram com hipotiroidismo no início da gravidez (n=40) e as que tinham função tiroideia normal no início gravidez (n=127). Não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos no que diz respeito à percentagem de cesarianas (27,5% VS 29,1%), à mediana da idade gestacional aquando do parto, (40 semanas para os dois grupos) e à mediana do peso à nascença (3,38 kg VS 3,45 kg). A prevalência de baixo peso à nascença foi de 15% para o primeiro grupo e de 4,8% para segundo grupo (OR=3,55), o que não foi estatisticamente significativo. O registo de recém-nascidos com baixo peso à nascença deveu-se ao facto de serem prematuros (<37 semanas de gestação) em todos os casos exceto um no grupo com hipotiroidismo desde o início da gravidez. Foi também comparada a função tiroideia no início do terceiro trimestre, considerando-se em estado subótimo as grávidas com TSH>2,0 mIU/L (n=44) e em estado ótimo quando a TSH<2,0 mIU/l (n=123). Esta diferença não se associou a diferenças tanto na taxa de cesarianas (31% VS 27,6%) como na mediana da idade gestacional aquando do parto e na média do peso à nascença (3,38 VS 3,46 kg). A prevalência de baixo peso à nascença foi de 9% para o primeiro grupo e de 4,9% para segundo grupo (OR=1,95), o que não foi estatisticamente significativo. Todos os recém-nascidos com baixo peso à nascença nasceram prematuros (<37 semanas de gestação), exceto um, no grupo com controlo subótimo da patologia tiroideia.

Desta forma, concluiu-se que o hipotiroidismo pode resultar em taxas de cesariana superiores (28,7% vs 18% no hospital associado a esta clínica), independentemente das alterações na função tiroideia em diferentes idades gestacionais. Assim, as grávidas com hipotiroidismo devem ser monitorizadas e acompanhadas regularmente, de modo a serem evitadas consequências negativas já conhecidas desta patologia na gravidez. Para além disso, e de acordo com os dados descritos, é também sugerido que a dose de L-T4 seja aumentada em todas as mulheres hipotiroideias assim que esteja confirmada uma gravidez.

3.3 Neto *et al.* (2007) (31)

Neste estudo prospetivo brasileiro, cujo objetivo foi avaliar a influência do hipotiroidismo na evolução da gravidez, bem como a necessidade do ajuste da terapêutica com L-T4, foram estudadas 16 mulheres com hipotiroidismo que engravidaram posteriormente a este diagnóstico. No que diz respeito à etiologia, 50% das grávidas tinham hipotiroidismo primário (n=8), 31,3% tinham história de

tratamento com iodo radioativo (n=5) e 18,7% tinham sido submetidas a cirurgia à tireóide por bócio multinodular benigno (n=3).

O diagnóstico de hipotiroidismo clínico foi estabelecido ao verificarem-se valores de elevados TSH associados a valores baixos de T4 livre, tendo em consideração os intervalos de referência de 0,4-4,0 mIU/L e 0,8-1,9 ng/dL, respetivamente.

Os valores de TSH e T4 livre foram reavaliados a cada 6 semanas até ao final da gravidez e a dose de L-T4 foi aumentada em 12,5-25 µg/dia, dependendo do valor da TSH, de modo a mantê-lo entre 0,5 e 2,0 mIU/L, e o valor de T4 livre no terço superior do intervalo de referência normal. Após a gravidez, a dose de T4 administrada foi a dose pré-concepcional e todas as grávidas repetiram os testes da função tiroideia entre seis a oito semanas após o parto.

Foi necessário aumentar a dose da terapêutica com L-T4 em 62,5% das grávidas (n=10) e em todas elas este aumento se verificou na primeira metade da gravidez. Uma das mulheres tinha hipotiroidismo subclínico e o tratamento foi iniciado assim que foi detetada a gravidez. A mediana do aumento da dose foi de 20,7% e não se verificaram diferenças entre o grupo com hipotiroidismo primário e o grupo com hipotiroidismo pós-intervenção (19,7% vs 21,8%). Uma das grávidas tinha historial de infertilidade, uma gravidez resultou em rotura prematura de membranas às 36 semanas, sendo que o recém-nascido tinha baixo peso à nascença (1950 g), e duas grávidas tiveram pré-eclâmpsia. A mediana do peso ao nascimento foi de 2995 g (1950-3860 g). Todos os recém-nascidos testaram negativo no rastreio de patologia da tireóide e tiveram um desenvolvimento psicomotor normal.

Assim, Neto *et al.* concluiu que o hipotiroidismo não diagnosticado ou não tratado durante a gravidez pode resultar em complicações, tanto para a mãe como para o feto, que seriam evitáveis através do diagnóstico e instituição precoce de terapêutica. Para tal, considera importante o rastreio de todas as mulheres com alto risco de hipotiroidismo que desejam engravidar. Uma vez que, tanto a percentagem de grávidas com esta patologia que necessitam de aumento na dose de L-T4, como a magnitude do aumento a realizar não é homogénea, este ajuste deve ser feito em concordância com os valores de TSH. Quando não é possível obter esta análise nas primeiras semanas da gravidez, uma abordagem possível seria aumentar a dose da terapêutica de reposição em 20-25%.

3.4 Kothari *et al.* (2008) (32)

Este estudo britânico teve como objetivo investigar o padrão de ajuste da dose de L-T4 em mulheres grávidas com hipotiroidismo, bem como avaliar as razões clínicas para este ajuste e os fatores que contribuem para o mesmo.

Foram identificadas 167 gravidezes em mulheres com hipotiroidismo primário sob terapêutica com L-T4, entre janeiro de 1999 e dezembro de 2003, através da base de dados da clínica endócrina pré-natal do West Middlesex University Hospital. Foram excluídas da amostra 67 gravidezes (47 devido à ausência de registos, 3 por cancro da tireóide sob L-T4 em doses supressivas, 3 por aborto e 14 por estarem clinicamente eutiroides ou por falta de informação indispensável). Mantiveram-se em estudo 100 gravidezes em 91 grávidas.

A idade média da amostra foi de 31 anos e a duração média do hipotiroidismo foi de 3 anos. Em 11 casos, o tratamento foi iniciado apenas na gravidez, pelo que não se consideraram elegíveis para estudo das alterações no tratamento.

Das 89 gravidezes, 43 realizaram testes da função tiroideia no primeiro trimestre, 86 no segundo e 71 no terceiro. O número de testes realizados em cada mulher variou de 1 a 7 (mediana de 3). Todos os ajustes na dosagem da terapêutica foram executados quando os valores destes testes se encontravam fora do intervalo de referência.

Não se verificaram diferenças significativas entre as gravidezes em que a dose foi alterada ($n=39$) e as que não sofreram ajustes ($n=50$), no que diz respeito à idade, paridade, IMC, duração do hipotiroidismo e à etiologia do hipotiroidismo. Os casos que foram sujeitos a alterações na dose da terapêutica foram alvo de mais testes da função tiroideia ($p=0,003$).

Das 50 gravidezes em que não foram realizados ajustes na terapêutica, 47 mulheres encontravam-se clínica e bioquimicamente eutiroides. Em 28 casos, as grávidas reportaram ter realizado testes da função tiroideia imediatamente antes da gravidez, sendo que nenhuma delas necessitou de alterar doses do tratamento. Em 46 gravidezes, as grávidas afirmaram ter cumprido o regime terapêutico, sendo que 4 revelaram uma adesão subótima à terapêutica.

Das 50 gravidezes cuja dose foi alterada, 11 apenas iniciaram o tratamento imediatamente antes ou durante a gravidez, pelo que foram excluídas de mais investigações. Em 34 gravidezes a dose foi aumentada e em 16 as grávidas reportaram ter realizado testes da função tiroideia imediatamente antes da gravidez. Dos 9 resultados disponíveis, 5 indicavam valores aumentados de TSH. Em pelo menos 9 dos 34 casos (26%), foram realizados ajustes na dose da terapêutica antes (bem como durante) a gravidez, comparado com o outro grupo avaliado ($p<0,001$). Foi relatada

adesão subótima à terapêutica em 8 casos. Deste modo, o cumprimento da terapêutica foi melhor no grupo que não precisou de ajustes. A dose de L-T4 foi diminuída em 5 gravidezes.

Assim, o estudo de Kothari *et al.* sugere que as mulheres cuja dose é ajustada imediatamente antes da gravidez ou que aderem menos à terapêutica têm maior probabilidade de necessitar de realizar ajustes na dose da terapêutica. Deste modo, todas as grávidas sob tratamento com L-T4 devem ser testadas, assim que a gravidez seja confirmada, particularmente as que têm um controlo subótimo da função tiroideia, antes da gravidez. Por fim, uma vez que, neste estudo, a maioria dos casos não necessitou de aumentar a dose da terapêutica e que um número ainda menor necessitou de diminuição da mesma, o autor considera que o aumento global da dose de L-T4 no início da gravidez não é apropriado.

3.5 Hallengren *et al.* (2009) (33)

Este estudo prospetivo sueco teve como objetivo investigar se as grávidas com hipotiroidismo sob reposição com L-T4 estão a fazer a dose adequada da mesma. Como objetivo secundário, Hallengren *et al.* procurou avaliar se a ocorrência de aborto espontâneo difere entre as grávidas com valores de TSH dentro e fora dos valores de referência, na primeira análise agendada para 1-2 semanas após confirmação da gravidez. Para tal, foram seguidas, entre o período de 1997 a 2002, 119 gravidezes em 101 mulheres com patologia da tiróide que eram acompanhadas no Departamento de Endocrinologia do Hospital Universitário de Malmö, na Suécia.

Das 101 mulheres avaliadas, 63 estavam sob terapêutica com L-T4 na primeira ida ao hospital. Entre estas, a etiologia do hipotiroidismo era variável: tiroidite autoimune (n=35), pós-tratamento cirúrgico para doença de Graves (n=13), pós-tratamento radioativo para doença de Graves (n=7), e outras causas (n=8).

Todas as grávidas foram acompanhadas em consulta a cada 4 a 8 semanas e, antes de cada ida ao hospital, eram avaliados os valores de TSH e T4 livre, considerando-se normais os valores entre 0,4-4,0 mIU/L e 9-22 pmol/L, respetivamente. A dose de L-T4 foi ajustada de modo a manter os valores de TSH dentro do intervalo de referência e, durante o primeiro e o segundo trimestre, inferior a 2 mIU/L.

Das 63 mulheres sob terapêutica para o hipotiroidismo, 32 (51%) apresentaram valores de TSH dentro do intervalo de referência, passando a pertencer ao Grupo A. Por outro lado, 31 grávidas (49%) apresentaram valores de TSH fora do intervalo de referência, perfazendo o Grupo B. Em 12 mulheres a TSH era inferior a 0,4 mIU/L e

em 9 delas era inferior a 0,1 mIU/L. Em 19 grávidas era TSH era superior a 4,0 mIU/L e em 9 delas era superior a 10 mIU/L. Quarenta e duas grávidas (67%) necessitaram de aumentar a dose da terapêutica, sendo que a mediana do aumento foi de 50% (100-150 µg). A primeira análise da função tiroideia foi realizada no primeiro trimestre em 52 das 63 mulheres (83%). Verificou-se uma necessidade de aumento na dose de L-T4 entre duas a três vezes em 10 grávidas.

Verificou-se uma taxa de aborto espontâneo em 2 das 32 grávidas do Grupo A e em 9 das 31 grávidas do Grupo B (6% vs 29%; $p < 0,05$). De notar que 4 grávidas do Grupo B apresentavam valores de TSH $< 0,6$ mIU/L e 5 apresentavam TSH $< 4,0$ mIU/L.

Assim, Hallengren *et al.* observou que algumas grávidas com hipotiroidismo sob terapêutica com L-T4 apresentavam valores de TSH superiores ao intervalo de referência, necessitando de um aumento na dose da mesma. Por outro lado, também observou que algumas das grávidas apresentavam valores de TSH inferiores ao intervalo de referência. Deste modo, recomenda que o ajuste da dose de L-T4 seja realizado em função dos valores de TSH registados analiticamente, em vez de se aumentar ao ser confirmada a gravidez, como é sugerido por algumas entidades e autores. Para além disso, refere que a ocorrência de aborto espontâneo é significativamente superior em mulheres cujos valores de TSH não se encontram normalizados, reforçando a importância de uma monitorização precoce das grávidas com hipotiroidismo ao longo de toda a gravidez.

3.6 Verga *et al.* (2009) (34)

Este estudo italiano teve como objetivo investigar quando e em que quantidade, ao longo da gravidez, é necessário realizar um ajuste na terapêutica com L-T4 que permita manter os níveis de TSH entre 0,5 e 2,5 mIU/L. Para tal, este estudo retrospectivo selecionou um total de 155 mulheres grávidas com hipotiroidismo que se encontravam sob terapêutica com L-T4 antes da gravidez, entre janeiro de 2004 e dezembro de 2006. Nesta investigação foram incluídas várias etiologias de hipotiroidismo: 76 tinham hipotiroidismo subclínico, 52 tinham hipotiroidismo clínico e 27 tinham hipotiroidismo pós-ablativo. Das 155 grávidas, 122 foram vistas no primeiro trimestre (78,7%), 32 no segundo trimestre (20,6%) e 1 no terceiro trimestre (0,7%). Os níveis de TSH e T4 livre considerados como normais foram 0,26-4,0 mIU/L e 9-20 pmol/L, respetivamente.

Todas as grávidas foram monitorizadas a cada 4-6 semanas com a realização de ecografia obstétrica, hemograma e análises da função tiroideia. Caso os níveis de TSH

não fossem normais, proceder-se-ia a um ajuste na dosagem de L-T4 e, conseqüentemente, a uma nova análise da função tiroideia, após 4 semanas, para garantir o sucesso terapêutico.

A dose de L-T4 foi aumentada uma ou mais vezes em 134 pacientes (86,5%), diminuída uma ou mais vezes em 3 pacientes (1,9%), aumentada e depois diminuída em 13 pacientes (8,4%) e não foi modificada em 5 pacientes (3,2%). A dose média de aumento da dosagem de L-T4, no grupo das 134 grávidas que necessitaram de um ou mais aumentos, foi de $22,9 \pm 9,8$ µg/dia e 37 (27,6%) delas não necessitaram de mais ajustes. As restantes 97 grávidas precisaram de aumentar a dosagem uma segunda (39,6%), uma terceira (22,4%) e uma quarta vez (10,4%). Verificou-se que a dose terapêutica definitiva foi atingida até à 12^a semana de gestação em 8 mulheres (6%), até à 20^a semana em 64 mulheres (47,8%) e até à 31^a semana em 62 mulheres (46,2%). Não se verificaram diferenças significativas entre estes três grupos no que diz respeito às doses iniciais da terapêutica, às doses finais nem ao primeiro aumento de dosagem. Apesar disso, a variação da percentagem das doses de L-T4 foi estatisticamente diferente entre os três grupos ($p=0,0005$). Ao agrupar a amostra de acordo com a etiologia do hipotiroidismo, observaram-se diferenças significativas entre os grupos nomeadamente na dose inicial, na dose final e na variação da percentagem das doses absolutas. É importante realçar que no grupo com hipotiroidismo subclínico, apesar de ter os valores de TSH dentro da normalidade, a dose de L-T4 inicial era significativamente mais baixa quando comparada com os restantes grupos. No que concerne à variação da percentagem, verificou-se um aumento significativamente maior de dosagem no grupo com hipotiroidismo subclínico (40-50% vs 70%; $p<0,01$).

Assim, Verga *et al.*, concluiu que o primeiro trimestre da gravidez é a fase ótima para aumentar a dose de L-T4, apesar de muitas grávidas necessitarem de mais ajustes ao longo da gravidez, nomeadamente no segundo e terceiro trimestre. Para além disso, refere também que a etiologia do hipotiroidismo deve ser tida em conta aquando da realização dos ajustes de dosagem de L-T4, uma vez que a variação da percentagem no hipotiroidismo subclínico é superior ao das restantes etiologias. Deste modo, sugere que as grávidas com hipotiroidismo devem realizar análises da função tiroideia mensalmente, até ao final da gravidez e que todas as mulheres grávidas devem ser submetidas a esta análise, de modo a serem identificadas e corrigidas quaisquer alterações que possam aumentar o risco de desfechos negativos para a mãe e para o feto.

3.7 Ashoor *et al.* (2010) (35)

Este estudo transversal espanhol teve como objetivos avaliar as inter-relações entre os valores de T3 livre, T4 livre e TSH em mulheres grávidas com hipotiroidismo sob terapêutica com L-T4 e avaliar se o tratamento realizado era adequado.

Para tal, foram selecionadas 164 grávidas com as características mencionadas anteriormente, cuja gravidez não fosse gemelar. Em todas elas foram medidos os valores de T3 livre, T4 livre, TSH, anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) e anticorpos anti-tireoglobulina (anti-Tg), entre as 11 e as 13 semanas de gestação. Estes valores foram comparados aos resultados de um estudo anterior com 4318 gravidezes não gemelares e sem história materna de disfunção tiroideia que não desenvolveram pré-eclâmpsia e resultaram em recém-nascidos fenotipicamente normais com peso acima do percentil 5, cujo parto se deu após as 34 semanas de gestação. Neste estudo, verificou-se que 726 grávidas (16,8%) tinham um ou ambos anticorpos anti-tiroideos positivos (≥ 60 UI/mL).

Ao comparar o grupo com hipotiroidismo com o grupo sem patologia da tiróide, verificou-se que, no primeiro, a média da idade materna era superior e existia uma maior prevalência de mulheres caucasianas e de mulheres que conceberam com recurso a terapêutica de indução de ovulação.

No grupo com hipotiroidismo, comparando com o grupo saudável, observou-se que a TSH múltipla da mediana (MoM) e da T4 livre MoM eram mais elevadas, enquanto a T3 livre MoM era mais baixa. Em 48 mulheres (29,3%) os valores de TSH encontravam-se acima do percentil 97, em 49 mulheres (29,9%) a T3 livre era inferior ao percentil 2,5 e em 6 mulheres (3,7%) a T4 livre era inferior a percentil 2,5. Em todos os casos em que a T4 livre era baixa, verificava-se que a TSH estava acima do percentil 97,5. Dos casos em que se verificava uma T3 livre baixa, em 25 mulheres (aproximadamente 50%) a TSH estava acima do percentil 97,5.

Com base nos valores registados de TSH, T4 livre e T3 livre, as grávidas foram alocadas em 5 grupos: TSH abaixo do percentil 97,5 com T4 livre e T3 livre acima do percentil 2,5 (n=93; 56,7%); TSH acima do percentil 97,5 com T4 livre e T3 livre abaixo do percentil 2,5 (n=6; 3,7%); TSH acima do percentil 97,5, T3 livre abaixo do percentil 2,5 e T4 livre acima do percentil 2,5 (n=20; 12,2%); TSH acima do percentil 97,5 com T3 livre e T4 livre acima do percentil 2,5 (n=22; 13,4%); T3 livre abaixo do percentil 2,5, TSH abaixo do percentil 97,5 e T4 livre acima do percentil 2,5 (n=23; 14%).

Verificaram-se associações significativas em ambos os grupos (saudáveis e com hipotiroidismo) entre TSH e T4 livre, TSH e T3 livre e entre T3 livre e T4 livre.

No grupo saudável estudado anteriormente, verificou-se que 726 em 4318 casos analisados tinham um ou mais anticorpos anti-tiroideus positivos (16,8%). Por outro lado, neste estudo, a prevalência de anticorpos anti-tiroideus positivos aumentou para 73,2%.

Os resultados obtidos de que, no grupo com hipotiroidismo, a prevalência de grávidas que recorreram a terapêutica de indução de ovulação era superior, são compatíveis com o conhecimento de que o hipotiroidismo está associado a disfunção ovulatória. Também neste grupo se verificou uma percentagem significativamente superior de casos com anticorpos anti-tiroideus positivos, achado que está de acordo com o facto de que a tiroidite autoimune é a etiologia mais frequente de hipotiroidismo nos países desenvolvidos, especialmente em mulheres em idade fértil.

No grupo com hipotiroidismo sob terapêutica com L-T4, observou-se que, apesar de haver uma boa correlação entre os valores de T4 livre, T3 livre e TSH, a mediana dos valores de T4 livre e TSH estava aumentada, enquanto que a mediana dos valores de T3 livre estava diminuída. Com base nos resultados, cerca de 55% das grávidas apresentavam-se bioquimicamente eutiroides com TSH normal e T3 e T4 livres normais ou elevadas. Nos restantes 45%, pelo menos um dos valores era sugestivo de hipotiroidismo persistente. Num pequeno grupo, verificou-se valores baixos de T4 livre e T3 livre associados a valores elevados de TSH. Por outro lado, num grupo maior verificou-se que a T4 livre estava normal ou aumentada associada a TSH elevada e/ou a T3 livre baixa. Estas observações levantam a questão se o alvo terapêutico do tratamento do hipotiroidismo na gravidez deveria ser normalizar os valores de TSH, T4 livre ou T3 livre.

Em mulheres não grávidas, a terapêutica só é eficaz em eliminar os sintomas do hipotiroidismo quando os valores de T3 livre estão normalizados. Uma vez que os sintomas do hipotiroidismo são comuns numa gravidez normal, é impossível controlar a terapêutica com base na sintomatologia. Assim, o objetivo recomendado do tratamento do hipotiroidismo na gravidez, é a normalização dos valores de TSH. No entanto, esta recomendação não se baseia em evidência científica que confirme que os desfechos da gravidez são melhores em grávidas cuja TSH está normalizada, quando comparada a grávidas com valores de TSH aumentados. Para além disso, esta ideia é contraditória com as recomendações de que o hipotiroidismo subclínico não deve ser tratado, por falta de evidência científica do seu benefício.

Assim, apesar de ter sido observado que os valores de T4 livre estavam normais ou aumentados na maioria dos casos, estes estavam muitas vezes associados a TSH elevada e T3 livre diminuída, a TSH elevada e T3 livre normal ou a TSH normal e T3 livre diminuída. Consequentemente, se o alvo terapêutico na gravidez é normalizar os

valores de T₃ livre, Ashoor *et al.* considera que não é útil a monitorização dos valores de T₄ livre mas que é essencial a análise dos valores de TSH e T₃ livre. Por fim, sugere que devem ser realizados mais estudos prospetivos de modo a determinar se o alvo terapêutico deverá ser normalizar os valores de TSH e/ou T₃ livre em vez da T₄ livre.

3.8 Betti *et al.* (2011) (36)

Este estudo italiano teve como objetivo avaliar as implicações clínicas neonatais do hipotiroidismo e da diabetes gestacional materna.

Foram analisados 216 recém-nascidos admitidos na Unidade de Neonatologia de Pisa no período compreendido entre 1 de janeiro e 31 de dezembro de 2017: 112 cujas mães tinham diabetes gestacional e 104 cujas mães tinham hipotiroidismo e estavam sob terapêutica com L-T₄. Para cada caso foi incluído um recém-nascido de controlo, do mesmo sexo e com a mesma idade gestacional, cuja mãe fosse saudável.

As implicações clínicas alvo de estudo foram: frequência de cesariana, parto pré-termo, índice de APGAR_{≤7} ao quinto minuto, dificuldade respiratória, hipocalcémia (cálcio ionizado <1,1 mmol/L), hipoglicémia (<0,45 mg/dL), hiperbilirrubinémia (>5 mg/dL), pequeno para a idade gestacional (peso à nascença inferior ao percentil 10) e grande para a idade gestacional (peso à nascença superior ao percentil 90).

Os recém-nascidos, filhos de mães com hipotiroidismo, foram mais frequentemente pequenos para a idade gestacional ($p<0,01$) ou grandes para a idade gestacional ($p<0,01$) e tiveram um risco ligeiramente aumentado de hipoglicémia nos primeiros dias de vida ($p<0,05$).

Assim, Betti *et al.* concluiu que o tratamento do hipotiroidismo com L-T₄ reduz substancialmente as complicações frequentemente associadas com o hipotiroidismo não tratado, nomeadamente pré-eclâmpsia, baixo peso à nascença, entre outras. Para além disso, demonstra que o hipotiroidismo adequadamente tratado permite manter uma gravidez com curso semelhante às gravidezes da população geral, mas pode causar uma incidência mais elevada de recém-nascidos pequenos e grandes para a idade gestacional, bem como um risco acrescido de hipoglicémia ligeira transitória.

3.9 Vaidya *et al.* (2012) (37)

Neste estudo foi realizado um inquérito aos membros da European Thyroid Association (ETA) de modo a investigar as práticas atuais predominantes no que diz respeito ao rastreio e tratamento do hipotiroidismo na gravidez, na Europa.

Em dezembro de 2010, foi enviado um inquérito eletrónico para 605 membros da ETA, seguido de um lembrete em janeiro de 2011. O questionário foi baseado em casos clínicos e as questões eram relativas à prática clínica, no que concerne ao rastreio e tratamento do hipotiroidismo e hipertiroidismo na gravidez.

Foram recebidas 210 respostas de 32 países, sendo que 14 inquiridos que responderam não estavam envolvidos na abordagem de grávidas com patologia da tiróide e 6 eram de países não europeus. Foram então analisadas 190 respostas, provenientes de membros de 28 países europeus. Os países com mais de 10 respostas foram Itália (n=28), Polónia (n=18), Dinamarca (n=17), Reino Unido (n=14) e Turquia (n=12). A maioria dos membros que responderam eram endocrinologistas (90%) e os restantes eram especialistas em medicina nuclear (4%), cirurgiões (4%), especialistas em clínica geral (2%) e internistas (0,5%).

A maioria dos inquiridos (78%) responderam que eram os endocrinologistas os responsáveis pelos casos de hipotiroidismo na gravidez na instituição onde trabalham. Nas restantes instituições, estes casos eram da responsabilidade de endocrinologistas e obstetras numa abordagem multidisciplinar (18%), de obstetras (2%), de especialistas em medicina nuclear (2%) e de internistas (0,5%).

Quando questionados que dose de L-T4 administrariam a uma mulher de 24 anos, grávida de 12 semanas, que acabou de ser diagnosticada com hipotiroidismo clínico primário, foram sugeridos vários regimes. Apesar disso, a maioria recomenda iniciar uma dose de reposição total empiricamente ou com base no peso corporal. No entanto, 6% recomendava uma dose inicial baixa (25-50 µg/dia).

A maioria dos membros da ETA que responderam ao questionário compreende que o hipotiroidismo clínico diagnosticado tardiamente no terceiro trimestre, apesar de reposição adequada com L-T4, resultaria em disfunção neuropsicológica subtil (59%) ou clinicamente significativa (30%) do recém-nascido. Por outro lado, 9% acredita que não se verificariam consequências. Apesar de a maioria (75%) não apoiar/aprovar a realização de interrupção voluntária da gravidez, neste contexto, 18% recomendaria este procedimento e 7% discutiria esta possibilidade.

Verificou-se inconsistência nas respostas, no que diz respeito à recomendação de como ajustar a dose de L-T4 numa mulher com hipotiroidismo que planeia engravidar. Apesar de 50% recomendar um aumento da dose da terapêutica logo que

fosse confirmada a gravidez, 43% avaliaria a função tiroideia em primeiro lugar, antes de realizar alterações na dose. Da mesma forma, também foram variáveis as respostas acerca das recomendações para uma mulher com hipotiroidismo sob hiperestimulação ovárica, antes da realização de fertilização *in vitro*.

Entre as respostas obtidas, verificaram-se 14 combinações diferentes de testes a realizar para monitorizar a terapêutica. Igualmente, o alvo terapêutico também foi variável, apesar de a maioria considerar como objetivo manter valores de TSH <2,5 mIU/L no primeiro trimestre e <3 mIU/L nos restantes.

No que diz respeito ao rastreio, 42% dos membros que responderam ou as instituições onde trabalham realizam rastreio para disfunção tiroideia a todas as mulheres grávidas, 43% referem que só o realizam em grávidas com alto risco para patologia da tiroide e 17% não realiza qualquer rastreio.

O *timing* para a realização do rastreio foi também variável: 67% em consulta pré-concepcional, 22% na primeira consulta pré-natal e 11% sem *timing* específico. Verificou-se inconsistência quanto às análises pedidas para o rastreio. Quando questionados se repetiriam as análises da função tiroideia durante a gravidez se o rastreio fosse normal, 16% repetiria como rotina, 53% repetiria na presença de anticorpos anti-TPO ou na presença de características específicas em ecografia da tiroide e 31% não repetiria.

Verificaram-se critérios diversos para iniciação da terapêutica após um rastreio positivo: TSH acima do intervalo de referência específico para o trimestre (31%), TSH acima do intervalo de referência da população (15%), TSH > 2,5mIU/L (51%), TSH > 5mIU/L (15%), T4 livre abaixo do intervalo de referência específico para o trimestre (21%) e outros critérios (9%). As respostas correspondentes à abordagem relativa aos diversos resultados obtidos após o rastreio da função tiroideia também foram heterogêneos, por exemplo, 38% ofereceria tratamento para hipotiroxinemia isolada enquanto 48% apenas seguiria estes casos.

Este inquérito revelou que existe uma enorme heterogeneidade no que diz respeito ao rastreio e tratamento do hipotiroidismo na gravidez, na Europa. Verificou-se alto grau de concordância entre as Endocrine Society Guidelines e alguns aspetos da prática clínica como o alvo terapêutico (38). Contudo, vários outros aspetos contrastam com estas normas, principalmente a realização de rastreio universal, que não é recomendada. Assim, Vaidya *et al.* considera que este estudo demonstra uma enorme falta de consenso quanto à abordagem desta temática, propondo a realização de mais estudos de modo a promover práticas clínicas baseadas na evidência, reduzindo a variabilidade na prestação de cuidados neste âmbito.

3.10 Hirsh et al. (2013) (39)

Este estudo retrospectivo israelita teve como objetivo determinar a taxa relativa de disfunção tiroideia severa em grávidas com hipotiroidismo, identificar os fatores relacionados com o mesmo e analisar o seu impacto na gravidez. Para tal, foram utilizados os registos clínicos do Maccabi Healthcare Services, entre 2009 e 2010, que identificaram 106 600 gravidezes.

De modo a avaliar a função tiroideia, considerou-se, como intervalo de referência, os valores de TSH até 2,5 mIU/L, no primeiro trimestre, e até 3,0 mIU/L nos restantes. O hipotiroidismo severo foi definido como TSH superior a 20 mIU/L, durante a gravidez.

Os parâmetros avaliados foram: perda fetal (aborto espontâneo se <20 semanas; nado-morto se >20 semanas), parto pré-termo (20-37 semanas), pré-eclâmpsia, polidrâmnios, oligohidrâmnios, RCIU, cesariana, recurso a ventosa, hemorragia pós-parto e pequeno ou grande para a idade gestacional.

Das 106 600 gravidezes identificadas, 48 326 (45,3%) tinham realizado análises à TSH, sendo que 9872 (20,4%) apresentaram valores elevados de TSH e, deste grupo, 109 (1,1%) tinham hipotiroidismo materno severo. Foram excluídas 6 gravidezes do estudo por serem gemelares ou por terem terminado em interrupção voluntária da gravidez. Permaneceram 103 gravidezes em estudo (1,04% da amostra com hipotiroidismo) em 101 mulheres, sendo que 84 (81,6%) realizaram testes aos anticorpos anti-tiroideus e em 69 (67% de todas as gravidezes) o resultado foi positivo.

O grupo de controlo incluiu 205 grávidas com valores de TSH no intervalo de referência específico do trimestre.

Verificaram-se 8 abortos espontâneos (7,8%), 3 partos pré-termo (2,9%) e outras complicações em 5 casos (14,6%), no grupo em estudo. No grupo de controlo, registaram-se 19 abortos (9,3%), 3 partos pré-termo (1,5%) e outras complicações em 36 casos (17,6%). Estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Todas as mulheres da amostra em estudo estavam sob terapêutica com L-T4, durante a gravidez. Em 36 casos (34,9%), todas as análises da TSH estavam elevadas, ao longo da gravidez e estas mulheres eram significativamente mais novas do que as que atingiram os valores alvo ($p < 0,05$). Para além disso, tinham realizado menos testes à TSH ($p < 0,01$) e estavam a ser tratadas com doses semanais inferiores, no final da gravidez ($p < 0,05$). Demonstrou-se uma associação marginalmente significativa entre valores de TSH persistentemente elevados e a taxa de abortos e parto pré-termo ($p = 0,053$).

Verificou-se que doses mais elevadas de L-T4 registadas no final da gravidez estavam associadas a diminuição do risco de aborto e parto pré-termo (OR=0,997) e que a presença de anticorpos anti-tiroideus positivos tinha uma correlação marginalmente significativa com uma maior taxa de complicações ($p=0,058$).

Assim, Hirsh *et al.* demonstrou que o hipotiroidismo severo ocorre em cerca de 1,1% das gravidezes em mulheres com hipotiroidismo e que a sua presença em mulheres sob terapêutica com L-T4 não está tipicamente associada à ocorrência de aborto ou parto-pré-termo. Para além disso, sugere que um acompanhamento intensivo, bem como tratamento desta condição, são valiosos para que a gravidez possa ocorrer com menos consequências nefastas, mesmo em mulheres que não atingem os valores alvo da TSH.

3.11 Männistö *et al.* (2013) (40)

Neste estudo retrospectivo americano, cujo objetivo foi avaliar as complicações de patologias da tiróide na gravidez, foram identificados 228668 partos com 233 844 recém-nascidos com idade gestacional superior ou igual a 23 semanas. Foram excluídos 106 partos devido a erros de identificação, ficando 228 562 em estudo. Excluíram-se também as gestações múltiplas, pelo que o número final da amostra foi 223 512 gravidezes em 204 180 mulheres.

A amostra foi categorizada de acordo com a International Classification of Diseases-9 (ICD-9): grupo 1 – sem patologia da tiróide ($n=216\ 901$; 97%); grupo 2 – hipotiroidismo primário ($n=3183$; 1,42%); grupo 3 – hipotiroidismo iatrogénico, por cirurgia ou ablação ($n=178$; 0,1%); grupo 4 – hipertiroidismo ($n=417$; 0,2%); grupo 5 – outras patologias como bócio simples, tiroidite, nódulos malignos ou benignos ($n=263$; 0,1%); grupo 6 – patologia da tiróide não especificada ($n=2570$; 1,2%).

Verificou-se que as mulheres com patologia da tiróide eram mais velhas, mais frequentemente múltíparas e sofriam mais de doenças crónicas, quando comparadas às grávidas sem patologia da tiróide. As mulheres com hipotiroidismo primário ou patologia da tiróide não especificada tinham uma maior probabilidade de terem excesso de peso ou serem obesas e eram menos fumadoras. As mulheres com hipotiroidismo ou patologia da tiróide não especificada eram mais frequentemente brancas não-Hispânicas e tinham maior probabilidade de ter seguro de saúde bem como mais cicatrizes uterinas, quando comparadas às sem patologia da tiróide.

A presença de hipotiroidismo primário mostrou-se estar associada a menor probabilidade de trabalho de parto espontâneo e a maior probabilidade de cesariana

após trabalho de parto espontâneo, cesariana antes do trabalho de parto e indução do trabalho de parto. Também se verificou a associação com aumento do risco em 1,5 vezes de pré-eclâmpsia, em 2,3 vezes de pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão crónica, em 1,6 vezes de diabetes gestacional, em 1,4 vezes de ameaça de parto pré-termo (<37 semanas de gestação), em 1,3 vezes de parto pré-termo e em 2,1 de admissão materna em unidade de cuidados intensivos.

No que diz respeito ao hipotiroidismo iatrogénico, observou-se a associação com risco aumentado em 2,9 vezes de descolamento da placenta, em 2,2 vezes de ameaça de parto pré-termo e em 2,1 vezes de apresentação pélvica.

Assim, Männistö *et al.* concluiu que a patologia da tiróide, nomeadamente o hipotiroidismo, está associada a um aumento significativo da morbilidade durante a gravidez. No entanto, uma vez que não existiam dados quanto à terapêutica instituída, não foi possível averiguar se a causa destes desfechos foi o tratamento inadequado ou se pode ser atribuído à patologia em si.

3.12 Männistö *et al.* (2013) (41)

Neste estudo retrospectivo americano, cujo objetivo foi avaliar as complicações de patologias da tiróide na gravidez, foram identificados 228668 partos com 233 844 recém-nascidos com idade gestacional superior ou igual a 23 semanas. Foram excluídos 106 partos devido a erros de identificação, ficando 228 562 em estudo. Excluíram-se também as gestações múltiplas, pelo que o número final da amostra foi 223 512 gravidezes em 204 180 mulheres.

A amostra foi categorizada de acordo com a International Classification of Diseases-9 (ICD-9): grupo 1 – sem patologia da tiróide (n=216 901; 97%); grupo 2 – hipotiroidismo primário (n=3183; 1,42%); grupo 3 – hipotiroidismo iatrogénico, por cirurgia ou ablação (n=178; 0,1%); grupo 4 – hipertiroidismo (n=417; 0,2%); grupo 5 – outras patologias como bócio simples, tiroidite, nódulos malignos ou benignos (n=263; 0,1%); grupo 6 – patologia da tiróide não especificada (n=2570; 1,2%).

Verificou-se que as mulheres com patologia da tiróide eram mais velhas, mais frequentemente múltíparas e sofriam mais de doenças crónicas, quando comparadas às grávidas sem patologia da tiróide. As mulheres com hipotiroidismo primário ou patologia da tiróide não especificada tinham uma maior probabilidade de terem excesso de peso ou serem obesas e eram menos fumadoras. As mulheres com hipotiroidismo ou patologia da tiróide não especificada eram mais frequentemente brancas não-Hispânicas e tinham maior probabilidade de ter seguro de saúde.

Os recém-nascidos cujas mães sofriam de hipotiroidismo primário apresentaram maior necessidade de tratamentos em contexto de unidade de cuidados intensivos neonatais e verificou-se que tinham um aumento do risco em 1,3 a 1,4 vezes de sépsis neonatal, síndrome de angústia respiratória, taquipneia transitória do recém-nascido e apneia.

Os recém-nascidos cujas mães sofriam de hipotiroidismo iatrogénico tinham maior probabilidade de admissão em unidade de cuidados intensivos neonatais, sépsis e anemia.

Assim, Männistö *et al.* concluiu que o hipotiroidismo materno está associado a um maior risco de admissão do recém-nascido em unidade de cuidados intensivos neonatais e de morbilidades para o mesmo. Para além disso, sugere que estas consequências podem ser prevenidas através do tratamento adequado da patologia em causa, ao longo da gravidez.

3.13 Azizi *et al.* (2014) (42)

Neste estudo foi realizado um inquérito aos membros asiáticos da Asia-Oceania Thyroid Association (AOTA) de modo a investigar as práticas atuais predominantes no que diz respeito ao rastreio e tratamento do hipotiroidismo na gravidez, na Ásia.

Em março de 2013, foi enviado um questionário eletrónico para os membros da AOTA, bem como para os presidentes de sociedades endócrinas membros da associação, pedindo-lhes que o distribuíssem pelos endocrinologistas do seu país. Para além disso, também foram entregues questionários a endocrinologistas, internistas e especialistas em clínica geral, num encontro da Asian Federation of Endocrine Societies (AEFS). O inquérito foi baseado em casos clínicos e as questões eram relativas à prática clínica no que diz respeito ao rastreio e tratamento do hipotiroidismo e hipertiroidismo na gravidez.

Foram recebidas 321 respostas de 21 países, sendo que 9 responderam que não estavam envolvidos na abordagem de grávidas com patologia da tiróide e 2 eram provenientes de um país não asiático (Austrália). Foram então analisadas 310 respostas, provenientes de 21 países asiáticos, sendo que 89% dos inquiridos eram endocrinologistas (n=277) e 11% eram internistas ou especialistas em clínica geral (n=33). Os países com 10 ou mais respostas foram Irão (n=44), Indonésia (n=43), Filipinas (n=40), Taiwan (n=38), Malásia (n=23), Japão (n=14), Singapura (n=12), Índia (n=11), Tailândia (n=11) e Sri Lanka (n=10).

No que diz respeito ao rastreio, 21% inquiridos ou as instituições onde trabalham realizam rastreio para disfunção tiroideia a todas as mulheres grávidas, 66% referem que só o realizam em grávidas com alto risco para patologia da tiróide e 13% não realiza qualquer rastreio. O *timing* para a realização do rastreio foi também variável: 51% em consulta pré-concepcional, 36% na primeira consulta pré-natal e 11% sem *timing* específico. Quanto ao tipo de testes a realizar para rastreio, cerca de metade referiu utilizar a TSH associada a T4 total ou livre, enquanto a outra metade pede TSH, apenas ou associada a anticorpos anti-tiroideus. Quando questionados se repetiriam as análises da função tiroideia durante a gravidez se o rastreio fosse normal, 27% repetiria como rotina, 53% repetiria na presença de anticorpos anti-tiroideus e 32% não repetiria. Verificaram-se critérios diversos para iniciação da terapêutica após um rastreio positivo: TSH acima do intervalo de referência específico para o trimestre (36%), TSH acima do intervalo de referência da população (5%), TSH > 2,5 mIU/L (33%), TSH > 5 mIU/L (16%) e T4 livre abaixo do intervalo de referência específico para o trimestre (10%).

Quando questionados que dose de L-T4 administrariam a uma mulher de 24 anos, grávida de 12 semanas, que acabou de ser diagnosticada com hipotiroidismo clínico primário, foram sugeridos vários regimes. Apesar disso, a maioria recomenda iniciar uma dose de reposição total empiricamente ou com base no peso corporal. No entanto, 19% recomendava uma dose inicial baixa (25-50 µg/dia) e 3% sugeriu uma dose inicial baseada nos valores de TSH pré-tratamento.

Apesar de a maioria (84%) não apoiar/aprovar a realização de interrupção voluntária da gravidez, neste contexto, 8% recomendaria este procedimento e 8% discutiria esta possibilidade.

Verificou-se inconsistência nas respostas, no que diz respeito à recomendação de como ajustar a dose de L-T4 numa mulher com hipotiroidismo que planeia engravidar. Cerca de 54% recomendaria avaliar a função tiroideia em primeiro lugar, antes de realizar alterações na dose, 32% recomendaria um aumento da dose da terapêutica em 30-50%, logo que fosse confirmada a gravidez e 11% aumentaria a dose em 2 comprimidos por semana, assim que a gravidez fosse confirmada.

Entre as respostas obtidas, verificou-se que 82% dos inquiridos usavam quatro combinações diferentes de testes a realizar para monitorizar a terapêutica, sendo que quase metade escolhia a TSH e a T4 livre. Igualmente, o alvo terapêutico também foi variável, apesar de a maioria (63%) considerar como objetivo manter valores de TSH < 2,5 mIU/L no primeiro trimestre e < 3 mIU/L nos restantes e um quarto ter como objetivo manter ambas a TSH e a T4 livre em valores dentro do intervalo de referência específico de cada trimestre.

As respostas correspondentes à abordagem dos diversos resultados obtidos após o rastreio da função tiroideia também foram heterogêneas, por exemplo, 38% ofereceria tratamento para hipotiroxinemia isolada enquanto que 62% apenas seguiria estes casos e 30% ofereceria tratamento caso estivessem presentes anticorpos anti-tiroideos e a TSH em valores normais.

Assim, este inquérito concluiu que existe heterogeneidade no que diz respeito ao rastreio e tratamento do hipotiroidismo na gravidez, na Ásia. Verificou alto grau de concordância entre as Endocrine Society Guidelines e alguns aspetos da prática clínica como o alvo terapêutico e a realização de um rastreio apenas em grávidas de alto risco (38). Contudo, vários outros tópicos contrastam com estas normas. Assim, Azizi *et al.* considera que este estudo demonstra que os médicos da Ásia não aderem frequentemente às normas em vigor.

3.14 Saki *et al.* (2014) (43)

Este estudo prospetivo iraniano decorreu entre junho de 2011 e março de 2012 e o seu objetivo foi avaliar a prevalência de patologia da tiróide na gravidez, bem como a sua influência na mesma, no sul do Irão. Foram incluídas 600 grávidas com gravidezes não gemelares, entre as 15 e as 28 semanas de gestação, que eram seguidas nos hospitais obstétricos da Universidade de Ciências Médicas de Shiraz.

Foram utilizados como intervalos de referência para o segundo trimestre TSH entre 0,2 e 3 mIU/L e T4 livre de 11.84 ± 3.86 pmol/L, sendo a amostra categorizada em cinco grupos: categoria 1 (hipotiroidismo clínico) definido como TSH > 3 mIU/L associada a T4 livre baixa ou TSH ≥ 10 mIU/L independentemente do valor da T4 livre; categoria 2 (hipotiroidismo subclínico) definido como TSH entre 3 e 10 mIU/L associada a valores de T4 livre normais; categoria 3 (normal) definida como TSH e T4 livre normais; categoria 4 (hipertiroidismo subclínico) definido como TSH entre 0,2 e 3 mIU/L associada a T4 livre normal; categoria 5 (hipertiroidismo clínico) definido como TSH < 0,2 mIU/L associada a T4 livre elevada ou TSH < 0,1 mIU/L independentemente do valor de T4 livre.

Das 600 grávidas incluídas no estudo, 14 recusaram-se a continuar, permanecendo 586 mulheres sob alvo da investigação. Catorze grávidas tinham hipotiroidismo clínico (2,4%), 66 (11,2%) tinham hipotiroidismo subclínico e 497 (84,8%) eram eutiroides.

Não se verificaram diferenças significativas entre as diferentes categorias, no que diz respeito ao índice de APGAR ao primeiro minuto, à idade gestacional, ao perímetro cefálico, ao peso e ao comprimento à nascença.

Nas grávidas com hipotiroidismo, verificou-se uma taxa de ocorrência de pré-eclâmpsia, RCIU, parto pré-termo e índice de APGAR baixo de 7,5%, 13,7%, 21,2% e 13,7%, respetivamente.

A prevalência de hipotiroidismo (clínico e subclínico) foi de 13,7%. Esta condição foi associada a RCIU ($p=0,017$) e a um baixo índice de APGAR ao primeiro minuto ($p=0,04$). Verificou-se um aumento do risco em 2,2 vezes e 1,95 vezes, respetivamente. Não se observou uma associação significativa entre a presença de hipotiroidismo clínico e pré-eclâmpsia, mas observou-se uma associação com o parto pré-termo ($p=0,045$).

Após ajustar-se de acordo às variáveis de viés, a associação entre hipotiroidismo clínico e parto pré-termo revelou-se não ser significativa ($p=0,116$).

Assim, Saki *et al.* demonstrou que a associação de hipotiroidismo clínico com a ocorrência de parto pré-termo poderá ser devida a outros fatores, nomeadamente o IMC materno, idade e pré-eclâmpsia e verificou que o hipotiroidismo, mesmo na sua forma subclínica, pode ser responsável pela ocorrência de RCIU e baixo APGAR ao primeiro minuto. Por fim, propõe a realização de mais estudos de modo a investigar se a deteção e tratamento precoce destas condições tem efeito em prevenir estes desfechos negativos.

3.15 Sharmeen *et al.* (2014) (44)

Neste estudo prospetivo realizado na Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, no Bangladesh, foram estudadas 50 mulheres grávidas com hipotiroidismo e gravidezes não gemelares, de modo a avaliar a presença desta patologia da tiróide nas grávidas deste país, bem como investigar de que modo se correlaciona com diversas implicações clínicas, tanto para as mães como para os recém-nascidos.

A amostra foi dividida em dois grupos: grupo I – hipotiroidismo subclínico ($n=29$); grupo II – hipotiroidismo clínico ($n=2$). Consideraram-se os valores de TSH entre 0,5 e 5,5 mIU/L, como intervalo de referência. As mulheres cujos valores se encontravam fora deste intervalo foram encaminhadas para uma clínica de endocrinologia para tratamento e acompanhamento.

As implicações maternas alvo de estudo foram: anemia, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, cesariana, cesariana por sofrimento fetal e hemorragia pós-parto. As

implicações para o recém-nascido avaliadas foram: baixo peso à nascença, prematuridade, RCIU, índice de APGAR ao primeiro minuto, admissão em unidade de cuidados intensivos e morte fetal.

Verificou-se que, no grupo I, 62,1% das mulheres tinham idades compreendidas entre os 15 e os 24 anos e, por outro lado, 66,7% das mulheres do grupo II tinham idades entre os 25 e os 44 anos, pelo que a idade materna foi superior no grupo com hipotiroidismo clínico. O número de abortos foi significativamente maior no grupo II ($p < 0,05$). Constatou-se também uma diferença significativa no que diz respeito à duração do hipotiroidismo, sendo que 72,4% das grávidas do grupo I tinha esta patologia há menos de um ano e 42,9% do grupo II tinha há mais de 5 anos. No que diz respeito às complicações maternas, observou-se que o grupo com hipotiroidismo clínico tinha maior probabilidade de desenvolver hipertensão gestacional (23,8%), diabetes gestacional (38,1%) e anemia (42,9%). Verificaram-se mais complicações, tanto maternas como fetais, no grupo II, nomeadamente prolongamento da segunda fase do parto, (13,8% vs 42,9%) e sofrimento fetal (41,4% vs 80,9%). Todas as diferenças, a nível de complicações, mostraram-se estatisticamente significativas ($p < 0,05$). A percentagem de cesarianas foi elevada em ambos os grupos e a realização de cesarianas por sofrimento fetal ocorreu num número significativamente maior de mulheres. No que concerne ao tratamento, verificou-se que 55,2% do grupo I tomava um comprimido de L-T4 por dia (50 µg), enquanto que, no grupo II, 71,4% tomava 3 comprimidos (150 µg), diferença que se mostrou significativa ($p < 0,05$). Também se observaram diferenças significativas, entre os dois grupos, nos valores médios de TSH no primeiro e segundo trimestre ($p < 0,05$). Quanto às complicações para o recém-nascido, os resultados demonstraram diferenças significativas no peso à nascença e no índice de APGAR ao primeiro minuto ($p < 0,05$).

Assim, Sharmeen *et al.*, ao observar que a idade materna era superior no grupo com hipotiroidismo clínico, inferiu que pode estar associada a questões de fertilidade e concluiu que o hipotiroidismo, principalmente o clínico, está associado a implicações clínicas perinatais negativas, nas grávidas do Bangladesh. Por fim, sugere que seja diminuído o limiar para rastreio de patologia da tiróide, uma vez que o tratamento adequado minimiza os riscos e possibilita que a gravidez, em grávidas com estas patologias, decorra sem complicações.

3.16 Kashi *et al.* (2015) (45)

Este estudo longitudinal iraniano teve como objetivo determinar a percentagem de grávidas com hipotiroidismo bem controlado sob terapêutica que necessitaram de ajustar a dosagem da mesma, bem como o momento ideal e qual a dose. Para tal, foram referenciadas para as clínicas 81 mulheres que planeavam engravidar, com idades entre os 15 e os 45 anos, diagnosticadas com hipotiroidismo antes da gravidez, sem historial de patologia maligna da tiróide, cirurgia à tiróide ou terapêutica com iodo radioativo.

Após terem o hipotiroidismo controlado ($TSH \leq 2,5$ mIU/L), foram aconselhadas a engravidar. Assim que confirmada a gravidez, foram realizadas análises à TSH e a dose da terapêutica foi ajustada. Estas análises foram repetidas novamente ao fim de um mês e, após atingirem os valores desejados ($TSH \leq 2,5$ mIU/L), foram repetidas a cada trimestre e um mês após o parto.

Quanto à amostra, verificou-se que 54,3% tinham hipotiroidismo clínico ($n=44$), 45,7% tinham hipotiroidismo subclínico ($n=37$) e 56% testaram positivo para anticorpos anti-TPO. No total, os valores de TSH foram avaliados cinco vezes em cada grávida e, de acordo com os resultados, a dose de L-T4 foi ajustada.

No que diz respeito aos ajustes na terapêutica, a dose foi diminuída em 7,4% ($n=6$), em 8,6% ($n=7$) não sofreu alterações e em 84% das grávidas ($n=68$) foi aumentada. No primeiro trimestre, 59,3% das grávidas ($n=48$) necessitou de um aumento na dose de L-T4, percentagem que aumentou para 72,8% ($n=59$) no segundo trimestre e para 84% ($n=68$) até ao parto. Verificou-se um aumento de 50% da dosagem inicial no primeiro trimestre, 55% no segundo trimestre e 62% no terceiro trimestre. Relativamente às grávidas com anticorpos anti-TPO positivos, 92,3% necessitaram de aumentar a dose de L-T4, enquanto nas grávidas com estes anticorpos negativos só se verificou um aumento em 70% ($p=0,04$).

Ao comparar as grávidas que necessitaram de aumentar a dose da terapêutica com as restantes verificou-se que os valores de anticorpos anti-TPO bem como a duração do hipotiroidismo antes da gravidez eram significativamente diferentes entre os dois grupos ($p=0,0001$ e $p=0,001$).

Assim, Kashi *et al.* concluiu que a maioria das grávidas com hipotiroidismo bem controlado necessitam de aumentar a dose de L-T4 aquando da gravidez. Apesar disto, este ajuste não foi necessário em algumas grávidas, pelo que recomenda que só se deva realizar em função dos resultados dos testes da função tiroideia. Sugere ainda que se devem realizar análises à T4 livre e à TSH até um mês após o início do tratamento, de modo a serem atingidos os valores alvo. Estas análises devem ser

repetidas num prazo de seis a oito semanas e, caso estejam alteradas, a terapêutica deve ser ajustada em conformidade e os testes da função tiroideia repetidos a cada trinta dias, até normalização dos parâmetros.

3.17 Korevaar *et al.* (2016) (46)

Este estudo dos prospetivo dos Países Baixos teve como objetivo investigar a associação da função tiroideia materna com o quociente de inteligência (QI) da criança e a sua morfologia cerebral.

Foram selecionadas as mães que habitavam na área de estudo (Roterdão), que tinham data de parto prevista entre 1 de abril de 2002 e 1 de janeiro de 2006 e idade gestacional inferior a 18 semanas. Os critérios de exclusão foram a ocorrência de aborto e morte fetal. Quando as crianças filhas da amostra cumpriram os 5 anos de idade, foram convidadas a deslocar-se ao centro de investigação do Erasmus MC Sophia Children's Hospital para realizarem testes de QI. Subsequentemente, foi selecionado um subgrupo de crianças, para serem submetidas a ressonância magnética (RM) cerebral, entre 1 de setembro de 2009 e 28 de fevereiro de 2012.

Após várias exclusões, nomeadamente por falta de dados referentes à função tiroideia, a amostra contou com 3839 pares mãe-filho, no que diz respeito à avaliação do QI, e com 646 pares mãe-filho, no que diz respeito à avaliação da morfologia cerebral. Verificou-se sobreposição, nos dois parâmetros avaliados, em 598 pares mãe-filho.

Verificou-se uma associação em forma de U invertido entre os valores de T4 livre materna e o QI da criança ($p=0,0044$). Os valores da TSH materna não se demonstraram estar associados ao QI da criança ($p=0,05$). Em análises secundárias, foi possível observar que valores elevados de T4 livre maternos estavam associados a uma redução significativa de 1,4-3,7 pontos da média de QI da criança ($p\leq 0,05$) e que valores baixos de T4 livre maternos estavam associados a uma redução significativa de 1,5-3,8 pontos da média de QI da criança ($p\leq 0,05$). Também se verificou uma associação em forma de U invertido entre os valores de T4 livre materna e QI inferior a 85 pontos. O volume total de massa cinzenta e o volume do córtex demonstraram-se estar positivamente associados ao QI da criança. Registou-se uma associação em forma de U invertido entre os valores de T4 livre materna e a massa cinzenta total da criança ($p=0,0062$), bem como o volume do córtex ($p=0,0011$). Os valores da TSH materna não se demonstraram estar associados com o volume cerebral total, volume de massa branca, volume do hipocampo ou com o volume da massa cinzenta subcortical. Por fim, os valores de TSH maternos mostraram-se estar relacionados

com o volume total de massa cinzenta e volume do córtex, mas estas associações desapareceram, após correção para o volume cerebral total.

Assim, Korevaar *et al.* concluiu que tanto valores baixos como elevados de T4 livre materna estão significativamente associados com diminuição do QI da criança e que também estes valores afetam negativamente o volume de massa cinzenta. Para além disso, sugere que uma abordagem do tratamento de patologia da tiróide com objetivo de manter a T4 livre em valores normais-altos pode potencialmente acarretar o risco de implicações negativas para o neurodesenvolvimento da criança.

3.18 Ezzedine *et al.* (2017) (47)

Este estudo retrospectivo libanês teve como objetivo averiguar a prevalência do hipotiroidismo em mulheres grávidas no Líbano, bem como analisar os seus efeitos na gravidez, tanto para a mãe como para o recém-nascido. Para tal, foram recolhidos dados de 957 mulheres grávidas sem história prévia de patologia da tiróide, que se deslocaram ao American University of Beirut Medical Center, e que realizaram análises à TSH como parte da avaliação da gravidez, entre 1 de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2013. Foram excluídas 37 grávidas do estudo, por falta de dados.

De modo a caracterizar a amostra, no que diz respeito à função tiroideia, foram utilizados intervalos de referência da TSH específicos para cada trimestre: 0,1-2,5 mIU/L no primeiro trimestre, 0,2-3,0 mIU/L no segundo trimestre e 0,3-3,0 mIU/L no terceiro trimestre.

Foram então avaliadas 920 mulheres grávidas com idades compreendidas entre os 17 e os 47 anos, sendo que 438 (46,5%) eram nulíparas. Verificou-se historial de um ou mais abortos espontâneos em 21% da amostra. Apenas 1,96% e 0,11% tinham história de diabetes *mellitus* e doenças autoimunes, respetivamente. A presença de história familiar de diabetes *mellitus* e de patologia da tiróide foi observada em 18,15% e 1,09% das mulheres em estudo, respetivamente.

A maioria das grávidas realizou a análise aos valores de TSH no primeiro trimestre (81%), seguindo-se o segundo trimestre (14%) e o terceiro trimestre (5%). Após o ajuste de acordo com a idade gestacional, verificou-se que 17,1% tinha hipotiroidismo e 2,2% tinha uma TSH no intervalo correspondente ao hipertiroidismo, mas sem sintomas associados. Seis grávidas tinham uma TSH superior a 10 mIU/L. Os valores de T3 e T4 livre só foram avaliados em 5% e 4% da amostra, respetivamente, pelo que não foram considerados neste estudo.

Verificou-se que o grupo com hipotiroidismo tinha uma maior probabilidade de ter história de um ou mais abortos espontâneos, quando comparado com o grupo controlo (27,3% vs 19,5%; OR=1,55; $p=0,035$). A percentagem de mulheres obesas ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$) era significativamente superior no grupo com hipotiroidismo (3,2% vs 0,9%; OR=3,5; $p=0,048$). Não se verificaram diferenças substanciais entre os dois grupos no que diz respeito à idade, paridade, presença de diabetes gestacional, presença de hipertensão gestacional, história de diabetes ou doenças autoimunes e à história familiar de patologia tiroideia ou de diabetes *mellitus*.

Quanto às complicações para a gravidez, observou-se que as grávidas com hipotiroidismo tinham um risco 2,9 vezes superior de aborto espontâneo durante o primeiro trimestre, em comparação com o grupo controlo (OR=2,9; $p=0,02$). Da mesma forma, tinham também um risco 3,9 vezes mais elevado de parto pós termo em idade gestacional igual ou superior a 41 semanas (OR=3,9; $p=0,052$). Verificou-se uma maior probabilidade de ocorrência, neste grupo, de trabalho de parto pré-termo, parto pré-termo, cesariana, hipertensão gestacional e diabetes gestacional, no entanto, sem significância estatística.

No que concerne às complicações para o recém-nascido, não se verificou risco aumentado de serem pequenos para a idade gestacional (peso inferior ao percentil 10 para a idade gestacional), no grupo com hipotiroidismo. Apesar de, neste grupo, a percentagem de recém-nascidos grandes para a idade gestacional (peso superior ao percentil 90 para a idade gestacional) ter sido 4% mais elevada, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Não se observou correlação entre a presença de hipotiroidismo e o índice de APGAR ao primeiro e ao quinto minuto.

Mesmo após exclusão das grávidas com valores de TSH compatíveis com hipertiroidismo do grupo controlo, os resultados foram semelhantes, em todas as variáveis. Ao comparar o grupo com hipotiroidismo com o grupo com hipertiroidismo, verificou-se que o primeiro tinha um risco aumentado de desenvolver hipertensão gestacional (OR=4,5; $p=0,01$).

Assim, Ezzedine *et al.* concluiu que mais de 17% das grávidas no Líbano têm valores de TSH compatíveis com hipotiroidismo e realça que estes valores são significativamente mais elevados do que na população Ocidental, onde esta percentagem varia entre 2 e 10%, diferença que pode ser devida a características genéticas ou a fatores ambientais. Refere também ainda, como limitação deste estudo, o facto de apenas terem sido avaliados os valores de TSH, o que impediu a categorização do hipotiroidismo em clínico e subclínico. Uma vez que se verificou uma associação entre o hipotiroidismo e o historial de abortos espontâneos, bem como o

IMC \geq 35kg/m², Ezzedine *et al.* considera que o rastreio da função tiroideia deve ser obrigatório em grávidas com estas características.

3.19 Maraka *et al.* (2017) (48)

Este estudo retrospectivo utilizou os registos médicos da Mayo Clinic em Rochester nos Estados Unidos da América (EUA) e identificou as mulheres grávidas com hipotiroidismo, com idades entre os 18 e os 45 anos, no período entre 1 de janeiro de 2011 e 31 de dezembro de 2013, que estavam sob terapêutica L-T4 e cujo valor de TSH fosse superior a 2,5 mIU/L no primeiro trimestre. O objetivo deste estudo foi avaliar se o aumento da dose de L-T4 reduzia o risco de complicações nas grávidas. Para tal, foram excluídas as gravidezes gemelares, as grávidas com T4 livre <0,8ng/dL e as que estavam sob terapêutica com amiodarona, metimazol ou propiltiouracil. Foram identificadas 96 grávidas que foram alocadas em dois grupos. No grupo A aumentou-se a dose de L-T4 num prazo máximo de 2 semanas após a realização do teste laboratorial à TSH (n=85) e no grupo B a dose manteve-se estável (n=11).

As complicações estudadas foram: aborto espontâneo, parto pré-termo, diabetes gestacional, hipertensão gestacional, pré-eclampsia, rotura prematura de membranas, placenta prévia, descolamento de placenta, admissão na unidade de cuidados intensivos neonatais, peso ao nascimento <2500g e APGAR \leq 7 aos 5 minutos.

A frequência de abortos espontâneos no grupo A foi significativamente menor do que no grupo B (2,4% vs 36,4%; $p=0,001$). De modo a confirmar esta associação, foram excluídas duas de quatro gravidezes do grupo B que terminaram em aborto espontâneo até uma semana após a realização do teste laboratorial à TSH, uma vez que qualquer alteração na dosagem de L-T4 seria pouco provável de ter algum impacto no desfecho da gravidez. Ainda assim, a frequência de abortos espontâneos continuou a ser significativamente menor no grupo A (2,4% vs 22,2%; $p=0,04$). Verificou-se que 13 grávidas do grupo A (15,3%) sofreram uma rotura prematura de membranas, sendo que no grupo B este desfecho não se verificou em nenhum caso ($p=0,35$). Não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos nos restantes parâmetros avaliados e nenhuma grávida desenvolveu pré-eclâmpsia ou RCIU.

Após o início da terapêutica com L-T4, 35 grávidas do grupo A realizaram um novo teste laboratorial à TSH ainda no primeiro trimestre, verificando-se que 17 mulheres (49%) tinham atingido o alvo terapêutico. No segundo trimestre, 93% das grávidas do

grupo A tinham valores de TSH nos valores alvo. Duas mulheres atingiram o objetivo terapêutico apenas no terceiro trimestre, sendo que uma delas teve rotura prematura de membranas. Três mulheres não atingiram valores alvo de TSH e uma delas teve rotura prematura de membranas e parto-pré-termo. A percentagem de grávidas que atingiram valores de TSH dentro do objetivo terapêutico específico para cada trimestre foi de 75%.

Das 7 grávidas do grupo B que não sofreram aborto espontâneo, 5 registaram valores de TSH de acordo com o alvo terapêutico no segundo teste laboratorial, sendo que em 2/5 estavam ainda no primeiro trimestre de gravidez e 3/5 no segundo trimestre. As restantes 2 grávidas atingiram o objetivo terapêutico no terceiro teste laboratorial, realizado no segundo trimestre, em ambas.

No que diz respeito à taxa de cesarianas realizadas, foram realizadas 30 no grupo A e 4 no grupo B (36% vs 57%).

Assim, Maraka *et al.*, concluiu que o aumento da dose de L-T4 de modo a manter a função da tiróide controlada durante a gravidez está associado a um menor risco de aborto espontâneo, embora considere importante que esta associação seja confirmada através de estudos com maior amostra populacional.

3.20 Sullivan *et al.* (2017) (49)

Este estudo americano teve como objetivo comparar dois algoritmos de ajuste da dose de L-T4 em grávidas com hipotiroidismo. Para tal, fizeram parte do estudo 34 grávidas (38 gravidezes) com idade gestacional inferior ou igual a 11 semanas, com idades entre os 18 e os 45 anos, diagnosticadas com hipotiroidismo, sob terapêutica em dose estável de L-T4 e valores de TSH no intervalo de referência para mulheres não grávidas, nos três meses antes da gravidez. Foram excluídas as mulheres com historial de tratamento com iodo radioativo nos 12 meses anteriores, as que se recusaram ou estavam impossibilitadas de tomar um multivitamínico pré-natal com 150 µg de iodeto de potássio, as que tomaram medicação com T3 nos últimos 3 meses e as com cancro da tiróide com necessidade de terapêutica com L-T4 em doses supressivas ou com estadio superior a 2.

De acordo com o regime a instituir, a amostra foi dividida em dois grupos: grupo 1 – aumento empírico de duas doses de L-T4 por semana, com base na dose diária antes da gravidez e ajustes posteriores na dose por semana, a cada duas semanas, no primeiro e segundo trimestre e, a cada 4 semanas, no terceiro trimestre, de acordo como algoritmo, de modo a manter os valores de TSH no intervalo de referência para

cada trimestre (n=20); grupo 2 – ajustes realizados em µg/dia, baseados nos valores de TSH e na dose atual de L-T4 e ajustes posteriores na dose por semana, a cada duas semanas, no primeiro e segundo trimestre e, a cada 4 semanas, no terceiro trimestre de acordo com o algoritmo (n=18). Em ambos os grupos, o alvo terapêutico foi manter a TSH entre 0,4 e 2,5 mIU/L, no primeiro trimestre, entre 0,4 e 3 mIU/L no segundo e terceiro trimestre.

O principal parâmetro avaliado foi a proporção de valores de TSH no intervalo de referência específico para cada trimestre, em cada grupo. Outros alvos da investigação foram o número médio de ajustes por paciente, média da TSH, proporção de valores de TSH no intervalo de referência específico para cada trimestre, por trimestre, número médio de ajustes de acordo com a etiologia e a proporção de valores de TSH no intervalo de referência específico para cada trimestre, de acordo com a presença de anticorpos anti-tiroideus.

Verificou-se que, ao início do estudo, os valores de TSH eram inferiores a 2,5 mIU/L em 95% da amostra (n=36) e eram inferiores a 0,1 mIU/L em 18% (n=7), sendo que, das 7 grávidas deste último grupo, 6 tinham cancro da tiróide e uma tinha doença de Graves. A média da TSH antes da gravidez foi significativamente mais baixa no grupo de mulheres com cancro da tiróide, quando comparada com as restantes etiologias ($p < 0,001$).

Observou-se que as mulheres do grupo 1 tinham uma média da TSH inferior às do grupo 2, principalmente devido a valores mais baixos de TSH no primeiro trimestre. Não se verificaram diferenças entre os dois grupos, no que diz respeito à média da TSH nos restantes trimestres.

O número médio de ajustes na dose da terapêutica (excluindo o aumento empírico no grupo 1) foi de $3,5 \pm 2,7$. Ao incluir o aumento empírico do grupo 1, não se verificaram alterações. A maioria dos ajustes foi realizado no segundo trimestre, seguindo-se o terceiro e o primeiro.

De todos os valores de TSH avaliados, 75% encontrava-se no intervalo de referência específico do trimestre, no grupo 1, comparado com 81% no grupo 2 ($p = 0,009$). No primeiro trimestre, a TSH encontrava-se mais frequentemente no intervalo de referência no grupo 2 do que no grupo 1. Nos restantes trimestres não se observaram diferenças.

Ao longo de toda a gravidez, bem como em cada trimestre, não se verificaram diferenças nos valores médios de TSH, de acordo com as várias etiologias do hipotiroidismo. No entanto, os grupos com tiroidite de Hashimoto e com hipotiroidismo subclínico apresentaram mais valores no intervalo de referência específicos para o trimestre do que os grupos com doença de Graves e cancro da

tiróide (85% e 90% vs 74% e 53%; $p < 0,001$). O número médio de ajustes na dose de L-T₄ foi superior nos grupos com cancro da tiróide e doença de Graves, quando comparado com as restantes etiologias.

No que diz respeito à presença de anticorpos anti-tiroideus, a percentagem de positividade foi semelhante em ambos os grupos 1 e 2. Não se observou qualquer influência da presença destes anticorpos nos valores médios da TSH, sendo que, em ambos os grupos e na amostra total, se verificou que as grávidas com anti-TPO positivo apresentaram uma percentagem de valores de TSH dentro do intervalo de referência semelhante às grávidas com anti-TPO negativos.

Assim, Sullivan *et al.* concluiu que ambos os algoritmos são capazes de manter a TSH em valores dentro do intervalo de referência específico de cada trimestre, na maioria das gravidezes, e que a etiologia do hipotiroidismo tem influência na proporção de medições de TSH no alvo terapêutico, bem como no número de ajustes necessários.

3.21 Beharier *et al.* (2020) (50)

Este estudo retrospectivo israelita teve como objetivo avaliar se o hipotiroidismo materno se correlaciona com um aumento da morbidade infecciosa na criança. Através dos registos clínicos, foram selecionadas as mulheres que tiveram partos no Soroka University Medical Center, entre 1991 e 2014. Foram critérios de exclusão a presença de malformações congénitas na criança, a gestação múltipla, a presença anomalias cromossómicas e a ocorrência de morte perinatal. O parâmetro avaliado foi o diagnóstico de doença infecciosa (infecções bacterianas, infecções do trato gastrointestinal, infecções urológicas, infecções do ouvido, etc.) na criança até aos 18 anos, detetada em hospitalizações. Os critérios que determinaram o fim do seguimento de cada criança foram os seguintes: primeira hospitalização por doença infecciosa, hospitalização por outro motivo do qual resultasse a morte da criança, atingimento dos 18 anos de idade.

De acordo com os critérios de inclusão, foram considerados 224 959 partos para análise, sendo que 1,1% ($n=2481$) correspondiam a grávidas com hipotiroidismo.

Nas crianças filhas das grávidas com hipotiroidismo verificou-se um aumento no número de hospitalizações por infeção, quando comparadas às crianças filhas de grávidas eutiroides (13,2% vs 11,2%; $p=0,002$). A incidência de infeções do ouvido ($p < 0,001$), respiratórias ($p=0,002$) e oftálmicas ($p=0,04$) foi significativamente superior no grupo diagnosticado com hipotiroidismo. Para além disso, foi observado que o grupo das grávidas com hipotiroidismo tinham uma maior prevalência de

outras comorbilidades como diabetes *mellitus* pré-gestacional e gestacional ($p=0,001$) e hipertensão arterial crónica, gestacional ou pré-eclâmpsia ($p=0,001$). Também, neste grupo, a taxa de cesarianas realizadas foi superior (25,4% vs 14,1%; $p=0,001$), bem como a percentagem de partos induzidos (29,1% vs 27,3%; $p=0,04$). Assim, concluíram que o hipotiroidismo materno durante a gravidez é um fator de risco a longo prazo importante no que diz respeito à morbidade infecciosa pediátrica da criança, bem como uma doença que acarreta outras comorbilidades significativas para a grávida.

3.22 Cigrovski Berković *et al.* (2020) (51)

Este estudo de coorte retrospectivo e prospetivo croata utilizou registos médicos de grávidas com gravidezes não-gemelares e com hipotiroidismo sob tratamento em ambulatório seguidas no Departamento de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital Universitário Center Sestre milosrdnice em Zagreb durante o período entre 2016 e 2019, com o objetivo de analisar as implicações clínicas desta condição, para a mãe e para o recém-nascido.

Foram incluídas 393 mulheres grávidas com hipotiroidismo clínico ou subclínico, bem como 51 grávidas sem patologia da tiróide. As mulheres com hipotiroidismo foram seguidas durante toda a gravidez em intervalos de 4-6 semanas e o primeiro controlo após o parto foi efetuado entre 8-10 semanas após o mesmo. Os controlos saudáveis foram incluídos no estudo caso estivessem disponíveis os valores da TSH relativos ao primeiro trimestre da gravidez.

Para o diagnóstico de disfunção tiroideia, foram considerados os seguintes valores de referência: TSH (0,4–4,0 mIU/L); T4 livre (11,5–22,7 pmol/L); anti-TPO (0–34 kIU/L), anti-Tg (<100 kIU/L).

A amostra foi dividida em três grupos: grupo de controlo (valores normais de TSH), grupo com hipotiroidismo subclínico e o grupo com hipotiroidismo clínico.

Todas as grávidas foram acompanhadas até que se verificasse um aborto/nado morto ou até ao momento de alta médica hospitalar após o parto.

Os parâmetros avaliados foram: RCIU, baixo peso à nascença, aborto espontâneo, malformações, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, diabetes gestacional, placenta prévia, e parto pré-termo.

Das 393 grávidas com hipotiroidismo, 90 foram diagnosticadas com hipotiroidismo clínico (22,9%) e 303 com hipotiroidismo subclínico (77,1%). 94 mulheres tinham anticorpos anti-TPO positivos (56%) sendo que a maioria (64,3%) pertenceu ao grupo

com hipotiroidismo clínico. No grupo com hipotiroidismo subclínico, 30 mulheres tinham anticorpos anti-Tg positivos.

Quando comparados os grupos com hipotiroidismo com o grupo controlo, não se verificaram diferenças significativas no que diz respeito às implicações clínicas na gravidez, exceto no número de partos de termo, que foi superior no grupo de controlo ($p=0,023$).

Uma grande proporção de mulheres não estava sob terapêutica adequada ao longo do período observacional, maioritariamente durante o primeiro trimestre. Após o parto, a dose de L-T4 era ótima em 49,3% das mulheres e 33,6% encontravam-se sobretratadas.

Não se verificaram diferenças significativas entre os desfechos das gravidezes de mulheres com hipotiroidismo clínico e hipotiroidismo subclínico, exceto no que diz respeito ao número de nados vivos. As grávidas com hipotiroidismo clínico tinham mais probabilidade de desenvolver complicações durante a gravidez do que as grávidas com hipotiroidismo subclínico e tinham mais casos de anticorpos anti-TPO positivos ($p=0,022$).

Foi também analisada a associação entre a presença de anticorpos contra a tiróide e as implicações clínicas na gravidez, sendo que a única associação significativa encontrada foi entre os desfechos clínicos fetais em mulheres com hipotiroidismo subclínico. Não se verificaram diferenças significativas nos desfechos da gravidez em mulheres com hipotiroidismo subclínico e anticorpos anti-Tg positivos.

Assim, Cigrovski Berković *et al.* concluiu que existe um risco relativo superior de complicações na gravidez em grávidas com hipotiroidismo clínico, dependendo principalmente da presença de anticorpos anti-TPO e registou-se uma forte associação entre implicações clínicas fetais em mulheres com hipotiroidismo subclínico e anticorpos anti-TPO positivos.

3.23 Luisi *et al.* (2020) (52)

Neste estudo transversal italiano, cujo objetivo principal foi determinar de que modo o hipotiroidismo afeta a gravidez, nomeadamente o crescimento e a maturação fetal, foram recolhidos registos relativos a 160 grávidas que se encontravam hospitalizadas no serviço de Ginecologia/Obstetrícia do Hospital Universitário de Siena no período de maio a outubro de 2017. A amostra foi dividida em dois grupos: grupo A – grávidas com hipotiroidismo ($n=60$); grupo B – grávidas saudáveis ($n=100$). Para tal, considerou-se hipotiroidismo quando $TSH > 2,5$ mIU/L no primeiro trimestre ou

TSH > 3,0 mIU/L no segundo e terceiro trimestre, associado a valores baixos de T4 livre (< 11 pg/ml) e considerou-se hipotiroidismo subclínico quando TSH > 2,5 mIU/L no primeiro trimestre ou TSH > 3,0 mIU/L no segundo e terceiro trimestre, associado a valores normais de T4 livre. Os parâmetros avaliados foram: parto pré-termo, baixo peso à nascença (< 2500g), perímetro cefálico, comprimento e APGAR ao nascimento. No que diz respeito às características da amostra, verificou-se que as grávidas do grupo B tinham uma diferença de -0,88 de IMC quando comparadas às do grupo A ($p=0,0156$).

Foram também recolhidos dados relativos aos antecedentes obstétricos que demonstraram uma probabilidade de aborto espontâneo oito vezes superior no grupo com hipotiroidismo (grupo B) (OR 8,06; $p<0,001$). Ao ajustar-se estes dados de acordo com a idade (≥ 35 anos), verificou-se um aumento deste risco para 8,75 (OR=8,76; $p<0,001$). Por outro lado, ao ajustar-se de acordo com o IMC pós-gravidez, verificou-se um risco sete vezes maior nas grávidas hipotiroideias (OR=6,91; $p<0,001$). Não ocorreram partos pré-termo em nenhum dos dois grupos mas observou-se uma incidência de 2% de baixo peso à nascença no grupo B e 1% no grupo A.

Quanto à gravidez atual, verificou-se um atraso no crescimento intrauterino superior no grupo B (3% VS 0%). No que diz respeito a patologias associadas à gravidez, as grávidas do grupo A desenvolveram hipertensão e diabetes gestacional em 1% dos casos. Tendo em conta que as grávidas com hipotiroidismo (grupo A) tiveram menos episódios de rotura prematura de membranas que as saudáveis (grupo B) (12% VS 30%), observou-se uma redução do risco de 69% no grupo B (OR 0,30; $p=0,0072$).

Relativamente às implicações clínicas no recém-nascido, o grupo A registou uma maior percentagem de recém-nascidos prematuros (3% VS 0%). Os outros parâmetros avaliados (baixo peso, perímetro cefálico e comprimento à nascença) foram diferentes entre os dois grupos mas não apresentaram diferenças estatisticamente significativas. Nenhuma gestação restou em índices de APGAR < 7.

Assim, Luisi *et al.* concluiu que o hipotiroidismo na gravidez é claramente um fator que influencia a saúde materna e fetal/neonatal, principalmente no que concerne à ocorrência parto pré-termo, aborto espontâneo e ao desenvolvimento de patologias na gravidez (diabetes e hipertensão gestacional) e que a terapêutica de reposição hormonal é eficaz na prevenção de desfechos negativos nos bebés filhos de mães com hipotiroidismo.

Por fim, sugere que seja avaliada a possibilidade da realização de um rastreio universal da função tiroideia na gravidez, independentemente da existência de fatores

de risco, bem como uma maior atenção no que diz respeito à terapêutica instituída, reforçando a sua importância numa fase pré-concepcional e no início da gravidez.

Tabela 3 - Características dos estudos incluídos

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Principais conclusões |
|-----------------------------|------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Harborne <i>et al.</i> (29) | 2005 | Escócia | Intervalo de normalidade: T4 livre: 9-26 pmol/l. | 81 gravidezes em 70 mulheres já diagnosticadas com patologia da tireóide | De que modo deve ser abordada e tratada a disfunção tireoideia. | A maioria dos ajustes de terapêutica necessários corresponderam a um aumento na dosagem. A patologia da tireóide bem controlada não resulta frequentemente em grandes problemas, tanto para a mãe como para o recém-nascido. |
| Idris <i>et al.</i> (30) | 2005 | Reino Unido | Hipotiroidismo: TSH > 5,5 mIU/L Função tireoideia controlada: TSH < 5,5 mIU/L Estado subótimo no 3ºT: TSH > 2,0 mIU/L Estado ótimo no 3ºT: TSH < 2,0 mIU/L | Grupo A: hipotiroidismo à apresentação inicial (n=40) Grupo B: função tireoideia controlada à apresentação inicial (n=127) | Ajustes na dose de terapêutica; Tipo de parto; Pré-eclâmpsia; Admissão em unidade neonatal; Peso à nascença; Idade gestacional. | Necessidade de aumento da dose para 125 µg e 150 µg no início do segundo e do terceiro trimestre, respetivamente; Percentagem de cesariana de 28,7%, 1,2% de pré-eclâmpsias e 4,8% de admissões em unidade neonatal; Não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos no que diz respeito à percentagem de cesarianas, à mediana da idade gestacional aquando do parto e à mediana do peso à nascença. |

Hipotiroidismo na gravidez: implicações clínicas e tratamento

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Principais conclusões |
|----------------------------|------|-------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neto <i>et al.</i> (31) | 2007 | Brasil | Hipotiroidismo: TSH >4,0 mIU/L e T4 livre < 0,8 ng/dL | 16 mulheres com hipotiroidismo sob terapêutica que engravidaram posteriormente a este diagnóstico. | Necessidade do ajuste da terapêutica com L-T4; Influência do hipotiroidismo na evolução da gravidez. | Necessário aumentar a dose da terapêutica com L-T4 em 62,5% da amostra, na 1ª metade da gestação; Uma das grávidas tinha historial de infertilidade, uma gravidez resultou em rotura prematura de membranas às 36 semanas, sendo que o recém-nascido tinha baixo peso à nascença (1950g), e duas grávidas tiveram pré-eclâmpsia. |
| Kothari <i>et al.</i> (32) | 2008 | Reino Unido | Intervalo de normalidade: TSH: 0,4-4,0 mIU/L T4 livre: 9-22 pmol/L | 100 gravidezes em 91 grávidas com hipotiroidismo primário sob terapêutica com L-T4. | Padrão de ajuste da dose de L-T4; Razões clínicas para este ajuste e os fatores que contribuem para o mesmo. | Os casos que foram sujeitos a alterações na dose da terapêutica foram alvo de mais testes da função tiroideia; Em 34 gravidezes a dose foi aumentada; Em pelo menos 9 dos 34 casos, foram realizados ajustes na dose da terapêutica antes da gravidez, comparado com nenhum no grupo que não necessitou de qualquer ajuste durante a gravidez. |

Hipotiroidismo na gravidez: implicações clínicas e tratamento

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Principais conclusões |
|-------------------------------|------|--------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hallengren <i>et al.</i> (33) | 2009 | Suécia | --- | <p>Grupo A: grávidas com hipotiroidismo sob terapêutica com L-T4 com valores de TSH dentro do intervalo de referência (n=32)</p> <p>Grupo B: grávidas com hipotiroidismo sob terapêutica com L-T4 com valores de TSH fora do intervalo de referência (n=31)</p> | <p>Dose de terapêutica de L-T4;</p> <p>Taxa de aborto espontâneo.</p> | <p>Foi necessário um aumento na dose de L-T4 em 67% das grávidas;</p> <p>Foi necessário um aumento na dose de L-T4 entre duas a três vezes em 10 grávidas;</p> <p>Maior taxa de aborto espontâneo no grupo B.</p> |
| Verga <i>et al.</i> (34) | 2009 | Itália | <p>Intervalo de normalidade: TSH: 0,26-4,0 mIU/L T4 livre: 9-20pmol/l.</p> | <p>Grávidas com hipotiroidismo subclínico sob tratamento com L-T4 aquando da concepção (n=76)</p> <p>Grávidas com hipotiroidismo clínico sob tratamento com L-T4 aquando da concepção (n=52)</p> <p>Grávidas com hipotiroidismo pós-ablativo sob tratamento com L-T4 aquando da concepção (n=27)</p> | <p>Timing e magnitude dos ajustes da terapêutica com L-T4 que permitem manter os valores de TSH entre 0,5 e 2,5 mIU/L.</p> | <p>O primeiro trimestre da gravidez é a fase ótima para aumentar a dose de L-T4.</p> <p>A etiologia do hipotiroidismo deve ser tida em conta aquando da realização dos ajustes de dosagem de L-T.</p> <p>As grávidas com hipotiroidismo devem ser realizar análises da função tiroideia mensalmente, até ao final da gravidez e todas as mulheres grávidas devem ser submetidas a esta análise.</p> |

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Principais conclusões |
|------------------------------|------|---------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ashoor <i>et al.</i> (35) | 2010 | Espanha | --- | <p>Grupo A: 164 grávidas com hipotiroidismo sob terapêutica com L-T4;</p> <p>Grupo B: 318 gravidezes sem história materna de disfunção tiroideia, de um estudo anterior</p> | Inter-relações entre os valores de T3 livre, T4 livre e TSH. | <p>Grupo A: Mediana da TSH múltipla da mediana (MoM) e da T4 livre MoM era mais elevada; Mediana da T3 livre MoM era mais baixa; Maior prevalência de anticorpos anti-tiroideos positivos; Maior prevalência de grávidas que recorreram a terapêutica de indução de ovulação; Mediana dos valores de T4 livre e TSH aumentada, e mediana dos valores de T3 livre estava diminuída.</p> <p>Ambos: Associações significativas entre TSH e T4 livre, TSH e T3 livre e entre T3 livre e T4 livre.</p> |

Hipotiroidismo na gravidez: implicações clínicas e tratamento

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Principais conclusões |
|------------------------------|------|--------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Betti <i>et al.</i> (36) | 2011 | Itália | --- | 104 recém-nascidos cujas mães tinham hipotiroidismo e estavam sob terapêutica com L-T4 | <p>Frequência de cesariana; Parto pré-termo; Índice de APGAR ≤ 7 ao quinto minuto; Dificuldade respiratória; Hipocalcemia (cálcio ionizado $< 1,1$ mmol/L); Hipoglicemia ($< 0,45$mg/dL) Hiperbilirrubinemia (> 5mg/dL) Pequeno para a idade gestacional (peso à nascença inferior ao percentil 10); Grande para a idade gestacional (peso à nascença superior ao percentil 90).</p> | <p>Os recém-nascidos filhos de mães com hipotiroidismo, são mais frequentemente pequenos para a idade gestacional ou grandes para a idade gestacional e têm um risco ligeiramente aumentado de hipoglicemia nos primeiros dias de vida.</p> |
| Vaidya <i>et al.</i> (37) | 2012 | Europa | --- | 190 respostas, provenientes de membros de 28 países europeus | <p>Práticas atuais predominantes no que diz respeito ao rastreio e tratamento do hipotiroidismo na gravidez, na Europa.</p> | <p>Enorme heterogeneidade no que diz respeito ao rastreio e tratamento do hipotiroidismo na gravidez, na Europa; Alto grau de concordância entre as Endocrine Society Guidelines e alguns aspetos da prática clínica como o alvo terapêutico; Vários outros aspetos contrastam com estas normas, principalmente a realização de rastreio universal, que não é recomendada.</p> |

Hipotiroidismo na gravidez: implicações clínicas e tratamento

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Principais conclusões |
|-----------------------------|------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hirsh <i>et al.</i> (39) | 2013 | Israel | Intervalo de normalidade da TSH: 1º trimestre – até 2,5mIU/L 2º e 3º trimestre – até 3,0mIU/L Hipotiroidismo severo: TSH>20mIU/L | Grupo A: hipotiroidismo sob terapêutica (n=103) Grupo B: controlo (n=205) | Perda fetal (aborto espontâneo se <20 semanas; nado-morto se >20 semanas); Parto pré termo; Pré-eclâmpsia; Polidrâmnios; Oligohidrâmnios; RCIU; Cesariana; Recurso a ventosa; Hemorragia pós-parto; Pequeno ou grande para a idade gestacional. | Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito às complicações avaliadas; Doses mais elevadas de L-T4 registadas no final da gravidez estavam associadas a diminuição do risco de aborto e parto pré-termo. |

Hipotiroidismo na gravidez: implicações clínicas e tratamento

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Principais conclusões |
|-----------------------------|------|------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Männistö <i>et al.</i> (40) | 2013 | EUA | --- | <p>Grupo 1: sem patologia da tiróide (n=216 901; 97%);</p> <p>Grupo 2: hipotiroidismo primário (n=3183; 1,42%);</p> <p>Grupo 3: hipotiroidismo iatrogénico, por cirurgia ou ablação (n=178; 0,1%);</p> <p>Grupo 4: hipertiroidismo (n=417; 0,2%);</p> <p>Grupo 5: outras patologias como bócio simples, tiroidite, nódulos malignos ou benignos (n=263; 0,1%);</p> <p>Grupo 6: patologia da tiróide não especificada (n=2570; 1,2%).</p> | Complicações de patologias da tiróide na gravidez. | <p>Grupos 2, 3, 4, 5 e 6: mais velhas, mais frequentemente múltiparas e sofriam mais de doenças crónicas;</p> <p>Grupo 2 e 6: maior probabilidade de terem excesso de peso ou serem obesas e eram menos fumadoras;</p> <p>Grupo 2: menor probabilidade de trabalho de parto espontâneo e a maior probabilidade de cesariana após trabalho de parto espontâneo, cesariana antes do trabalho de parto e indução do trabalho de parto; maior risco de pré-eclâmpsia, de pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão crónica, de diabetes gestacional, de ameaça de parto pré-termo, de parto pré-termo e de admissão materna em unidade de cuidados intensivos.</p> <p>Grupo 3: maior risco de descolamento da placenta, de ameaça de parto pré-termo e de apresentação pélvica.</p> |

Hipotiroidismo na gravidez: implicações clínicas e tratamento

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Principais conclusões |
|-----------------------------|------|------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Männistö <i>et al.</i> (41) | 2013 | EUA | --- | <p>Grupo 1: sem patologia da tiróide (n=216 901; 97%);</p> <p>Grupo 2: hipotiroidismo primário (n=3183; 1,42%);</p> <p>Grupo 3: hipotiroidismo iatrogénico, por cirurgia ou ablação (n=178; 0,1%);</p> <p>Grupo 4: hipertiroidismo (n=417; 0,2%);</p> <p>Grupo 5: outras patologias como bócio simples, tiroidite, nódulos malignos ou benignos (n=263; 0,1%);</p> <p>Grupo 6: patologia da tiróide não especificada (n=2570; 1,2%).</p> | Complicações de patologias da tiróide na gravidez. | <p>Grupos 2, 3, 4, 5 e 6: mais velhas, mais frequentemente múltiparas e sofriam mais de doenças crónicas;</p> <p>Grupo 2 e 6: maior probabilidade de terem excesso de peso ou serem obesas e eram menos fumadoras;</p> <p>Grupo 2: maior necessidade de tratamentos em contexto de unidade de cuidados intensivos neonatais; maior risco de sépsis neonatal, síndrome de angústia respiratória, taquipneia transitória do recém-nascido e apneia.</p> <p>Grupo 3: maior probabilidade de admissão em unidade de cuidados intensivos neonatais, sépsis e anemia.</p> |

Hipotiroidismo na gravidez: implicações clínicas e tratamento

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Principais conclusões |
|-----------------------------|------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Azizi <i>et al.</i> (42) | 2014 | Ásia | --- | 310 respostas, provenientes de membros de 21 países asiáticos | Práticas atuais predominantes no que diz respeito ao rastreio e tratamento do hipotiroidismo na gravidez, na Ásia. | Existe heterogeneidade no que diz respeito ao rastreio e tratamento do hipotiroidismo na gravidez, na Ásia; Alto grau de concordância entre as Endocrine Society Guidelines e alguns aspetos da prática clínica como o alvo terapêutico e a realização de um rastreio apenas em grávidas de alto risco; Vários outros tópicos contrastam com estas normas. |
| Saki <i>et al.</i> (43) | 2014 | Irão | Intervalos de referência para o 2º trimestre: TSH: 0,2-3 mIU/L T4 livre: 11,84 ± 3,86 pmol/L | Grupo A: hipotiroidismo clínico (n=14) Grupo B: hipotiroidismo subclínico (n=66) Grupo C: eutiroides (n=497) | Prevalência de patologia da tiróide na gravidez bem como a sua influência na mesma, no sul do Irão. | Hipotiroidismo associado a RCIU e a um baixo índice de APGAR ao primeiro minuto, com aumento do risco em 2,2 vezes e 1,95 vezes, respetivamente; |

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Principais conclusões |
|-----------------------------|------|------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sharmeen <i>et al.</i> (44) | 2014 | Bangladesh | Intervalo de normalidade da TSH: 0,5-5,5 mIU/L | Grupo I: hipotiroidismo subclínico (n=29); Grupo II: hipotiroidismo clínico (n=2) | Anemia; Pré-eclâmpsia; Diabetes gestacional; Cesariana; Cesariana por sofrimento fetal; Hemorragia pós-parto; Baixo peso à nascença; Prematuridade; RCIU; Índice de APGAR ao primeiro minuto; Admissão em unidade de cuidados intensivos; Morte fetal. | Grupo II: Maior número de abortos; Maior duração do hipotiroidismo; Maior probabilidade de desenvolver hipertensão gestacional, diabetes gestacional e anemia; Mais complicações, tanto maternas como fetais; Mais casos de baixo peso à nascença; Mais casos com índice de APGAR baixo ao primeiro minuto. |
| Kashi <i>et al.</i> (45) | 2015 | Irão | Hipotiroidismo controlado: TSH \leq 2,5 mIU/L | Hipotiroidismo clínico (n=44) Hipotiroidismo subclínico (n=37) | Porcentagem de grávidas com hipotiroidismo bem controlado sob terapêutica que necessitaram de ajustar a dosagem da mesma, bem como o momento ideal e qual a concentração. | A dose foi aumentada em 84% das grávidas. As grávidas com anticorpos anti-TPO positivos precisaram mais de aumentar a dose do que as com anticorpos negativos. |

Hipotiroidismo na gravidez: implicações clínicas e tratamento

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Principais conclusões |
|-----------------------------|------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Korevaar <i>et al.</i> (46) | 2016 | Países Baixos | --- | 3839 pares mãe-filho, para a avaliação do QI; 646 pares mãe-filho para a avaliação da morfologia cerebral. | Associação da função tiroideia materna com o QI da criança e a sua morfologia cerebral. | Associação em forma de U invertido entre os valores de T4 livre materna e o QI da criança, entre os valores de T4 livre materna e QI inferior a 85 pontos e entre os valores de T4 livre materna e a massa cinzenta total da criança, bem como o volume do córtex. |
| Ezzedine <i>et al.</i> (47) | 2017 | Líbano | Intervalo de normalidade da TSH 1º trimestre : 0,1-2,5 mIU/L 2º trimestre: 0,2-3,0 mIU/L 3º trimestre: 0,3-3,0 mIU/L | 920 mulheres grávidas sem história prévia de patologia da tiróide. | Prevalência do hipotiroidismo em mulheres grávidas no Líbano; Os seus efeitos na gravidez, tanto para a mãe como para o recém-nascido. | 2,2% com TSH no intervalo correspondente ao hipertiroidismo mas sem sintomas associados; 17,1% tinha hipotiroidismo: Maior probabilidade história de um ou mais abortos espontâneos, em comparação com o grupo controlo maior percentagem de mulheres obesas; Risco 2,9 vezes superior de aborto espontâneo durante o 1º trimestre; Risco 3,9 vezes mais elevado de parto pós termo em idade gestacional igual ou superior a 41 semanas; Risco aumentado de desenvolver hipertensão gestacional, em comparação com o grupo com hipertiroidismo. |

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Principais conclusões |
|---------------------------|------|------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Maraka <i>et al.</i> (48) | 2017 | EUA | TSH > 2,5 mIU/l no 1º trimestre | <p>Grávidas com antecedentes de hipotiroidismo sob terapêutica com L-T4 e TSH > 2,5 mIU/l no primeiro trimestre.</p> <p>Grupo A: aumento da dose de T4 num prazo máximo de 2 semanas após a realização do teste laboratorial à TSH. (n=85)</p> <p>Grupo B: manteve dose estável (n=11)</p> | <p>Aborto espontâneo; Parto pré termo (<37 semanas); Diabetes gestacional; Hipertensão gestacional; Pré-eclampsia; Rotura prematura de membranas; Placenta prévia; Descolamento prematuro da placenta; Admissão na unidade de cuidados intensivos neonatais; Peso ao nascimento < 2500g; APGAR ≤ 7 aos 5 minutos.</p> | <p>Grupo A: Menor taxa de abortos Não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos nos restantes parâmetros avaliados.</p> |

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Principais conclusões |
|-----------------------------|------|--------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sullivan <i>et al.</i> (49) | 2017 | EUA | --- | <p>Grupo 1: aumento empírico de duas doses de L-T4 por semana, com base na dose diária antes da gravidez (n=20);</p> <p>Grupo 2: ajustes realizados em µg/dia, baseados nos valores de TSH e na dose atual de L-T4 (n=18).</p> | <p>Proporção de valores de TSH no intervalo de referência específico para cada trimestre em cada grupo;</p> <p>Número médio de ajustes por paciente;</p> <p>Média da TSH;</p> <p>Proporção de valores de TSH no intervalo de referência específico para cada trimestre, por trimestre;</p> <p>Número médio de ajustes de acordo com a etiologia;</p> <p>Proporção de valores de TSH no intervalo de referência específico para cada trimestre de acordo com a presença de anticorpos anti-tiroideos.</p> | <p>Grupo 1: Média de TSH inferior; 75% dos valores de TSH medidos encontravam-se no intervalo de referência específico do trimestre.</p> <p>Grupo 2: 81% dos valores de TSH medidos encontravam-se no intervalo de referência específico do trimestre Mais valores de TSH no intervalo de referência.</p> <p>Outros: O número médio de ajustes na dose de L-T4 foi superior nos grupos com cancro da tiróide e doença de Graves, quando comparado com as restantes etiologias; Grupos com tiroidite de Hashimoto e com hipotiroidismo subclínico apresentaram mais valores no intervalo de referência específicos para o trimestre, do que os grupos com doença de Graves e cancro da tiróide.</p> |
| Beharier <i>et al.</i> (50) | 2020 | Israel | --- | <p>Grupo A: Grávidas eutiroides (n=222469)</p> <p>Grupo B: Grávidas com hipotiroidismo (n=2481)</p> | <p>Diagnóstico de doença infecciosa na criança até aos 18 anos, detetada em hospitalizações.</p> | <p>Maior número de hospitalizações por infeção nas crianças filhas das grávidas do Grupo B.</p> <p>As infeções mais frequentemente registadas foram: do ouvido, respiratórias e oftálmicas.</p> <p>O grupo B tinha maior prevalência de outras comorbilidades.</p> |

Hipotiroidismo na gravidez: implicações clínicas e tratamento

| Autor | Ano | País | Definições utilizadas | Amostras/Grupos | Parâmetros avaliados | Principais conclusões |
|------------------------------|------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Berkvocić <i>et al.</i> (51) | 2020 | Croácia | Intervalo de referência TSH: 0,4–4,0 mIU/L T4 livre 11,5–22,7pmol/L Anti-TPO: 0–34 kIU/L Anti-Tg >100 kIU/L | Grupo A: controlo (n=51) Grupo B: hipotiroidismo subclínico (n=303) Grupo C: hipotiroidismo clínico (n=90) | RCIU; Baixo peso à nascença; Aborto espontâneo; Malformações; Hipertensão gestacional; Pré-eclâmpsia/eclâmpsia; Diabetes gestacional; Placenta prévia; Parto pré-termo. | Mais casos de anti-TPO positivos no grupo C; Maior número de partos de termo no grupo A quando comparado aos grupos B+C; Maior percentagem de nados vivos no grupo B quando, comparado com o grupo C; Maior probabilidade de desenvolver complicações durante a gravidez no grupo C; Associação entre a presença de anticorpos contra a tiróide e complicações no grupo B. |
| Luisi <i>et al.</i> (52) | 2020 | Itália | Hipotiroidismo 1º trimestre: TSH>2,5mIU/L T4 livre <11pg/ml 2º e 3º trimestre: TSH>3,0mIU/L T4 livre <11pg/ml Hipotiroidismo subclínico TSH elevada T4 livre normal | Grupo A: grávidas com hipotiroidismo (n=60) Grupo B: grávidas saudáveis (n=100) | Parto pré-termo; Baixo peso à nascença Perímetro cefálico; Comprimento; APGAR ao nascimento. | Grupo A: Mais casos de atraso no crescimento; Maior percentagem de recém-nascidos prematuros. |

4. Discussão

O hipotiroidismo é a disfunção tiroideia mais comum na gravidez e tem sido repetidamente e consistentemente associado a desfechos negativos para a gestação (20,53). No entanto, ainda não existe evidência clara que o seu tratamento tem influência na diminuição destas implicações clínicas.

Assim, esta revisão teve como objetivo estudar e definir as consequências associadas ao hipotiroidismo na gravidez, avaliar a importância do tratamento nas mesmas, bem como os regimes de terapêutica e seguimento que devem ser instituídos.

Männistö *et al.* realizou dois grandes estudos com base numa mesma amostra de 223 512 gravidezes, com o objetivo de investigar as várias complicações do hipotiroidismo, para a gravidez e para o recém-nascido (40,41). Em primeiro lugar, observou que as mulheres com hipotiroidismo sofriam mais de doenças crónicas e tinham maior probabilidade de serem obesas (40). Esta observação é compatível com o relatado por Ezzedine *et al.* e Luisi *et al.* que demonstraram uma percentagem superior de mulheres obesas no grupo com hipotiroidismo (47) e mais comorbilidades como hipertensão e diabetes gestacional (47,52). Para além disso, Männistö *et al.* também demonstrou a associação entre o hipotiroidismo primário e maior probabilidade de parto por cesariana (40), achado que é também apoiado por Idris *et al.* (30). No que diz respeito à perda gestacional, verificou-se um maior consenso quanto à sua relação com o hipotiroidismo (30,33,44,47,52). Simultaneamente, Ezzedine *et al.*, além de observar o descrito anteriormente, também relatou um risco 3,9 vezes mais elevado de parto pós-termo em idade gestacional igual ou superior a 41 semanas (47). Também se verificou a associação do hipotiroidismo com a ocorrência de parto pré-termo (40,51,52), sendo que, no estudo de Cigrovski Berković *et al.*, esta se observou numa amostra composta por grávidas com hipotiroidismo clínico e subclínico (51) e no de Männistö *et al.* as grávidas tinham hipotiroidismo de etiologia iatrogénica (40). Por fim, apenas um estudo fez menção ao aumento do risco de RCIU (43) e dois ao registo de baixos índice de APGAR ao primeiro minuto (43,44). Foram relatadas outras complicações como pré-eclâmpsia, recém-nascidos pequenos e grandes para a idade gestacional, descolamento prematuro de membranas e risco de hipoglicémia nos primeiros dias de vida (31,36,40).

Relativamente às implicações clínicas para os recém-nascidos, Korevaar *et al.*, em concordância com o relatado na revisão de literatura (27), concluiu que o hipotiroidismo materno está associado a QI mais baixo, na criança (46). Mais acrescenta que não são apenas os valores baixos de T4 livre que estão associados a

este desfecho, na medida em que verificou uma associação em forma de U invertido entre os valores de T4 livre materna e o QI da criança, ou seja, também valores de T4 livre elevados têm esta influência. Para além disso, observou esta mesma relação entre os valores de T4 livre materna e QI inferior a 85 pontos, a massa cinzenta total da criança e o volume do córtex cerebral (46). Para além das consequências no neurodesenvolvimento da criança, outros estudos demonstraram implicações noutros parâmetros. A investigação de Beharier *et al.*, que comparou o número de internamentos por causa infecciosa em crianças filhas de mães com hipotiroidismo, até aos 18 anos, com crianças filhas de mães saudáveis, demonstrou que o hipotiroidismo materno durante a gravidez é um fator de risco a longo prazo importante no que diz respeito à morbilidade infecciosa pediátrica da criança (50). Por fim, Männistö *et al.* observou que os filhos de mães com hipotiroidismo primário tinham maior necessidade de tratamentos em contexto de unidade de cuidados intensivos neonatais e maior risco de sépsis neonatal, síndrome de angústia respiratória, taquipneia transitória do recém-nascido e apneia (41). Acrescentou ainda que os filhos de mães com hipotiroidismo de etiologia iatrogénica apresentavam maior probabilidade de admissão em unidade de cuidados intensivos neonatais, sépsis e anemia (41).

Foram vários os estudos que demonstraram a eficácia do tratamento do hipotiroidismo na prevenção das complicações clínicas associadas a esta patologia (29,36,39,52). Ainda assim, coloca-se a questão relativamente ao melhor modo de abordagem da terapêutica.

De acordo com as orientações da ATA, o alvo a atingir deverá ser a manutenção de valores de TSH na metade inferior do intervalo de referência específico do trimestre ou abaixo dos 2,5 mIU/L (21). No entanto, na investigação de Ashoor *et al.*, é colocada a hipótese de que o alvo terapêutico deverá ser a normalização da T3 livre, uma vez que, nas mulheres com hipotiroidismo que não se encontram grávidas, os sintomas desta patologia apenas são abolidos com a normalização deste parâmetro. Desta forma, considera que não é útil a monitorização dos valores de T4 livre mas que é essencial a análise dos valores de TSH e T3 livre, sugerindo ainda a realização de mais estudos para confirmar qual deveria ser o alvo terapêutico (35).

No que diz respeito aos ajustes da dosagem de L-T4 em mulheres sob terapêutica antes da gravidez, as normas da ATA recomendam que, assim que confirmada a gravidez, seja aumentada a dose de L-T4 em cerca de 20-30% (21). Apesar disso, grande parte das investigações analisadas não suporta esta recomendação, sugerindo que este ajuste seja realizado em função dos valores de TSH e não empiricamente, uma vez que nem todas as grávidas necessitam de um aumento na dosagem de L-T4 (31-33,45). Esta abordagem é também apoiada pelo estudo de Korevaar *et al.*, na

medida em que valores elevados de T4 livre estão associados a QI mais baixos, na criança (46). Neto *et al.* acrescenta ainda que, caso não seja possível realizar análises à função tiroideia nas primeiras semanas de gestação, uma opção válida seria aumentar a dose da terapêutica de reposição em 20-25% (31). Por outro lado, o estudo de Sullivan *et al.*, que teve como objetivo investigar a eficácia destes dois algoritmos em manter a TSH em valores dentro do intervalo de referência específico de cada trimestre, revelou não haver diferenças significativas entre ambos (49).

Quanto ao seguimento, a ATA refere que tanto as grávidas com hipotiroidismo, como as com alto risco de desenvolver esta patologia devem monitorizadas com análises da TSH sérica a cada 4 semanas, aproximadamente, até meio da gestação e pelo menos uma vez perto das 30 semanas de gestação (21). Apesar de alguns artigos recomendarem *timings* de seguimento e controlo diferentes (34,45), existe consenso na importância de uma monitorização regular da função tiroideia, de modo a se proceder a ajustes na terapêutica, quando as análises assim o indicarem (30,34,39,45).

Ainda relativamente ao tratamento, Verga *et al.*, refere que o primeiro trimestre é a fase ideal para o aumento da dose de L-T4, apesar de muitas grávidas necessitarem de mais ajustes ao longo da gravidez, nomeadamente no segundo e terceiro trimestre. Acrescenta ainda que a etiologia do hipotiroidismo também deve ser tida em conta aquando destes ajustes, uma vez que a sua investigação demonstrou que as grávidas com hipotiroidismo subclínico necessitam de um aumento superior às restantes (34). No que concerne ao rastreio da função tiroideia, de acordo com as normas da DGS e da ATA, este deve ser realizado apenas em grávidas com fatores de risco, descritos anteriormente (21,22) e esta recomendação é apoiada por alguns estudos analisados (31,47). Um dos critérios referidos pela ATA para a realização de análises à TSH é a presença de um $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ (21). No entanto, Ezzedine *et al.* considera que o rastreio da função tiroideia deve ser realizado em mulheres com $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$, uma vez que observou uma associação entre valores de $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ e a presença de hipotiroidismo (47). Em contrapartida, Luisi *et al.* e Verga *et al.* sugerem que seja avaliada a possibilidade da realização de um rastreio universal da função tiroideia na gravidez, independentemente da existência de fatores de risco (34,52). Importa realçar que os estudos que consideram que o rastreio deve ser apenas realizado nas grávidas com fatores de risco, em concordância com as recomendações da ATA e da DGS, foram realizados antes de 2017, ano em que foram emitidos os últimos pareceres da ATA, e que um dos artigos que se contrapõe a estas indicações é bastante mais recente (2020), o que pode indicar a necessidade de uma revisão das recomendações em vigor.

Dois dos estudos analisados tiveram como objetivo avaliar as práticas atuais predominantes no que diz respeito ao rastreio e tratamento do hipotiroidismo na gravidez, na Ásia e na Europa (37,42). O mesmo questionário foi aplicado a membros da ETA e da AOTA, tendo se verificado, em ambos os estudos, heterogeneidade quanto às práticas relativas ao rastreio e ao tratamento do hipotiroidismo na gravidez. Por outro lado, também se observaram diferenças entre os resultados dos dois estudos. Enquanto que, na Ásia, se verificou um elevado grau de concordância entre as práticas relativas ao alvo terapêutico e à realização de rastreio da função tiroideia apenas em grávidas de alto risco (42), na Europa, a realização de rastreio universal demonstrou-se ser prática comum (37), contrariamente ao indicado pelas *guidelines* da Endocrinology Society (38). Ainda assim, vários outros aspetos contrastam com estas normas, demonstrando uma falta de consenso na abordagem desta temática.

5. Conclusão

O hipotiroidismo está associado a múltiplas implicações clínicas e desfechos negativos, tanto para a gravidez, como para o recém-nascido. O tratamento com L-T₄ é essencial, na medida em que é capaz de mitigar estas consequências e, portanto, deve ser oferecido a todas as grávidas que se apresentem com esta patologia.

Tendo em consideração o referido anteriormente, este trabalho permite concluir que o rastreio universal da função tiroideia nas grávidas poderá ser uma mais valia, uma vez que a sua aplicação e posterior tratamento de acordo com os achados, acarretam redução significativa dos riscos.

No caso das grávidas que já se encontram sob terapêutica com L-T₄ antes da gravidez, a maioria dos autores não considera adequado o aumento empírico da dose, tendo em consideração que o sobretratamento tem consequências nefastas para o recém-nascido. Assim, este trabalho permite recomendar que todos os ajustes da terapêutica, na gravidez, tenham por base análises da função tiroideia, nomeadamente os valores de TSH.

Assim, e tendo em conta os estudos analisados, é ainda possível inferir que as práticas relativas à abordagem desta patologia na gravidez não são homogêneas e, muitas vezes, não estão em concordância com as *guidelines*. Neste sentido, são necessários mais estudos relativamente a este tema, de modo a promover práticas clínicas baseadas na evidência científica clara, reduzindo a variabilidade na prestação de cuidados, entre países e entre clínicos.

6. Referências Bibliográficas

1. Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Fitz G. Andreoli And Carpenter's Cecil Essentials Of Medicine. 10th ed. Elsevier Ltd; 2021. 1248 p.
2. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. McGraw-Hill Education; 2018. 4048 p.
3. Kirsten D. The thyroid gland: physiology and pathophysiology. Neonatal Netw [Internet]. 2000;19(8):11–26. Available from: doi.org/10.1891/0730-0832.19.8.11
4. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis. Compr Physiol [Internet]. 2016;6(3):1387–428. Available from: doi.org/10.1002/cphy.c150027
5. Gardner DG, Shoback DM. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology. 10th ed. McGraw Hill; 2017. 944 p.
6. Budenhofer BK, Ditsch N, Jeschke U, Gärtner R, Toth B. Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2013;287(1):1–7. Available from: doi.org/10.1007/s00404-012-2592-z
7. Kroopnick JM, Kim CS. Overview of Hypothyroidism in Pregnancy. Semin Reprod Med [Internet]. 2016;34(6):323–30. Available from: doi.org/10.1055/s-0036-1593488
8. López-Muñoz E, Mateos-Sánchez L, Mejía-Terrazas GE, Bedwell-Cordero SE. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. Taiwan J Obstet Gynecol [Internet]. 2019;58(6):757–63. Available from: doi.org/doi.org/10.1016/j.tjog.2019.09.005
9. Rivkees SA, Mandel SJ. Thyroid disease in pregnancy. Horm Res Paediatr [Internet]. 2011;76(SUPPL. 1):91–6. Available from: doi.org/10.1159/000329186
10. Giacobbe AM, Grasso R, Triolo O, Tonni G, Granese R. Thyroid diseases in pregnancy: a current and controversial topic on diagnosis and treatment over the past 20 years. Arch Gynecol Obstet [Internet]. 2015;292(5):995–1002. Available from: doi.org/10.1007/s00404-015-3741-y
11. Leung AM. Thyroid function in pregnancy. J Trace Elem Med Biol [Internet]. 2012;26(2–3):137–40. Available from: doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.03.004

12. Tingi E, Syed AA, Kyriacou A, Mastorakos G, Kyriacou A. Benign thyroid disease in pregnancy A state of the art review.pdf. *J Clin Transl Endocrinol* [Internet]. 2016;1(4):167–9. Available from: doi.org/10.1016/j.jcte.2016.11.001
13. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2010;37(2):173–93. Available from: doi.org/10.1016/j.ogc.2010.02.007
14. Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid Disorders During Pregnancy. *Med Clin North Am* [Internet]. 2012;96(2):235–56. Available from: doi.org/10.1016/j.mcna.2012.01.004
15. Okosieme OE, Marx H, Lazarus JH. Medical management of thyroid dysfunction in pregnancy and the postpartum. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2008;9(13):2281–93. Available from: doi.org/10.1517/14656566.9.13.2281
16. Direção Geral da Saúde. Orientação: Aporte de iodo em mulheres na preconcepção, gravidez e amamentação [Internet]. Direção Geral de Saúde. 2013. p. 1–6. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0112013-de-26082013-png.aspx>
17. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2007;36(3):595–615. Available from: doi.org/10.1016/j.ecl.2007.04.008
18. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet* [Internet]. 2017;390(10101):1550–62. Available from: doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1
19. Pearce EN. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2015;29(5):700–6. Available from: doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.04.007
20. Shan Z, Teng W. Thyroid hormone therapy of hypothyroidism in pregnancy. *Endocrine* [Internet]. 2019;66(1):35–42. Available from: doi.org/10.1007/s12020-019-02044-2
21. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* [Internet]. 2017;27(3):315–89. Available from: doi.org/10.1089/thy.2016.0457

22. Direção Geral da Saúde. Avaliação e Monitorização da Função Tiroideia [Internet]. Direção Geral de Saúde. 2013. p. 9. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0392011-de-30092011-atualizada-a-26122012-jpg.aspx>
23. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: New insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2017;13(10):610–22. Available from: doi.org/10.1038/nrendo.2017.93
24. Lao TT. Thyroid disorders in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;27(6):406–15. Available from: doi.org/10.1097/GCO.0000000000000226
25. Casanova R. Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology. 8th ed. Wolters Kluwer Health; 2018. 528 p.
26. Videira Amaral JM. Tratado de Clínica Pediátrica. 3rd ed. Vol. 3. Lisboa: Círculo Médico; 2022.
27. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011;25(6):927–43. Available from: doi.org/10.1016/j.beem.2011.07.010
28. Stagnaro-Green A, Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2012;8(11):650–8. Available from: doi.org/10.1038/nrendo.2012.171
29. Harborne LR, Alexander CE, Thomson AJ, O'Reilly DSJ, Greer IA. Outcomes of pregnancy complicated by thyroid disease. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2005;45(3):239–42. Available from: doi.org/10.1111/j.1479-828X.2005.00365.x
30. Idris I, Srinivasan R, Simm A, Page RC. Maternal hypothyroidism in early and late gestation: Effects on neonatal and obstetric outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2005;63(5):560–5. Available from: doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02382.x
31. Neto LV, De Almeida CA, Costa SM Da, Vaisman M. Prospective evaluation of pregnant women with hypothyroidism: Implications for treatment. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2007;23(3):138–41. Available from: doi.org/10.1080/09513590701214646
32. Kothari A, Girling J. Hypothyroidism in pregnancy: Pre-pregnancy thyroid status influences gestational thyroxine requirements. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2008;115(13):1704–8. Available from: doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01901.x

33. Hallengren B, Lantz M, Andreasson B, Grennert L. Pregnant women on thyroxine substitution are often dysregulated in early pregnancy. *Thyroid* [Internet]. 2009;19(4):391–4. Available from: doi.org/10.1089/thy.2008.0206
34. Verga U, Bergamaschi S, Cortelazzi D, Ronzoni S, Marconi AM, Beck-Peccoz P. Adjustment of L-T 4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or post-ablative hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2009 May;70(5):798–802. Available from: doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03398.x
35. Ashoor G, Rotas M, Maiz N, Kametas NA, Nicolaides KH. Maternal Thyroid Function at 11–13 Weeks of Gestation in Women with Hypothyroidism Treated by Thyroxine. *Fetal Diagn Ther* [Internet]. 2010;28(1):22–7. Available from: doi.org/10.1159/000314906
36. Betti M, Ceccatelli G, Belcari F, Moscuzza F, Cuttano A, Vuerich M, et al. Neonatal outcome in newborns from mothers with endocrinopathies. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2011;27(4):248–50. Available from: doi.org/10.3109/09513590.2010.487618
37. Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: Results of a European survey. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2012;166(1):49–54. Available from: doi.org/10.1530/EJE-11-0729
38. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012;97(8):2543–65. Available from: doi.org/10.1210/jc.2011-2803
39. Hirsch D, Levy S, Nadler V, Kopel V, Shainberg B, Toledano Y. Pregnancy outcomes in women with severe hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2013;169(3):313–20. Available from: doi.org/10.1530/EJE-13-0228
40. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid Diseases and Adverse Pregnancy Outcomes in a Contemporary US Cohort. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Jul 1;98(7):2725–33. Available from: doi.org/10.1210/jc.2012-4233
41. Männistö T, Mendola P, Reddy U, Laughon SK. Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2013;178(5):731–40. Available from:

doi.org/10.1093/aje/kwt031

42. Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, et al. Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: Results of an Asian survey. *Endocr J* [Internet]. 2014;61(7):697–704. Available from: doi.org/10.1507/endocrj.EJ14-0083
43. Saki F, Dabbaghmanesh MH, Ghaemi SZ, Forouhari S, Omrani GR, Bakhshayeshkaram M. Thyroid function in pregnancy and its influences on maternal and fetal outcomes. *Int J Endocrinol Metab* [Internet]. 2014;12(4):1–7. Available from: doi.org/10.5812/ijem.19378
44. Sharmeen M, Shamsunnahar PA, Laita TR, Chowdhury SB. Overt and subclinical hypothyroidism among Bangladeshi pregnant women and its effect on fetomaternal outcome. *Bangladesh Med Res Counc Bull* [Internet]. 2014;40(2):52–7. Available from: doi.org/10.3329/bmrcb.v40i2.25183
45. Kashi Z, Bahar A, Akha O, Hassanzade S, Esmailisaraji L, Hamzehgardeshi Z. Levothyroxine Dosage Requirement During Pregnancy in Well-Controlled Hypothyroid Women: A Longitudinal Study. *Glob J Health Sci* [Internet]. 2015;8(4):227–33. Available from: doi.org/10.5539/gjhs.v8n4p227
46. Korevaar TIM, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VVW, de Rijke YB, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: A population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2016;4(1):35–43. Available from: doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00327-7
47. Ezzeddine D, Ezzeddine D, Hamadi C, Abbas HA, Nassar A, Abiad M, et al. Prevalence and correlation of hypothyroidism with pregnancy outcomes among Lebanese women. *J Endocr Soc* [Internet]. 2017;1(5):415–22. Available from: doi.org/10.1210/js.2017-00014
48. Maraka S, Singh Ospina NM, O’Keeffe DT, Rodriguez-Gutierrez R, Espinosa De Ycaza AE, Wi C Il, et al. Effects of increasing levothyroxine on pregnancy outcomes in women with uncontrolled hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2017;86(1):150–5. Available from: doi.org/10.1111/cen.13168
49. Sullivan SD, Downs E, Popoveniuc G, Zeymo A, Jonklaas J, Burman KD. Randomized Trial Comparing Two Algorithms for Levothyroxine Dose Adjustment in Pregnant Women With Primary Hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 Sep 1;102(9):3499–507. Available from: doi.org/10.1210/jc.2017-01086

50. Beharier O, Walfisch A, Wainstock T, Szaingurten-Solodkin I, Landau D, Sheiner E. Maternal Hypothyroidism during Pregnancy and the Risk for Infectious Morbidity of the Offspring. *Am J Perinatol* [Internet]. 2020;37(3):291–5. Available from: doi.org/10.1055/s-0039-3400980
51. Cigrovski Berković M, Herman Mahečić D, Marinković Radošević J, Strinović Morić M, Bilić-Ćurčić I. Hypothyroidism and pregnancy: still a controversial issue. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2020;36(9):776–80. Available from: doi.org/10.1080/09513590.2020.1740202
52. Luisi S, Giorgi M, Riggi S, Messina G, Severi FM. Neonatal outcome in pregnancy hypotiroidee women. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2020 Sep 1;36(9):772–5. Available from: doi.org/10.1080/09513590.2019.1706083
53. Velasco I, Taylor P. The role of levothyroxine in obstetric practice. *Ann Med* [Internet]. 2018;50(1):57–67. Available from: doi.org/10.1080/07853890.2017.1387928

