



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA CATARINA BAILADOR GONÇALVES

***Hipotiroidismo Subclínico na Gravidez: Diagnóstico
Precoce***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DR.^a MARIA ISABEL SANTOS SILVA
PROFESSOR DOUTOR JOSÉ PAULO ACHANDO SILVA MOURA

Março / 2024

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA

Hipotiroidismo Subclínico na Gravidez: Diagnóstico Precoce

Autor: Ana Catarina Bailador Gonçalves¹

Orientador: Dr.^a Maria Isabel dos Santos da Silva^{1,2}

Co-Orientador: Professor Doutor José Paulo Achando Silva Moura^{1,3}

¹Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

²Maternidade de Bissaya Barreto, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, ULS
Coimbra, Coimbra, Portugal

³Maternidade Daniel de Matos, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, ULS
Coimbra, Coimbra, Portugal

Correio eletrónico: a.catarina.2000@outlook.pt

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas.....	3
Índice de Tabelas.....	4
Resumo.....	5
Palavras-chave.....	6
Abstract.....	7
Keywords.....	8
Introdução.....	9
Métodos e Materiais.....	11
Resultados.....	12
1. Alterações fisiológicas da função tiroideia na gravidez.....	12
2. Hipotireoidismo Subclínico na gravidez.....	15
3. Complicações associadas ao Hipotireoidismo Subclínico na gravidez...19	
3.1. Complicações obstétricas.....	19
3.2. Complicações fetais.....	24
4. Tratamento do Hipotireoidismo Subclínico na gravidez.....	27
5. Rastreamento da disfunção tiroideia na gravidez.....	33
Discussão e Conclusão.....	39
Agradecimentos.....	43
Referências Bibliográficas.....	44
Anexos.....	50

LISTA DE ABREVIATURAS

ATA – *American Thyroid Association*

D3 – Iodotironina Deiodinase tipo 3

DPPNI – Descolamento Prematuro de Placenta Normalmente Inserida

ES – *Endocrine Society*

ETA – *European Thyroid Association*

hCG – Gonadotrofina Coriônica Humana

OMS – Organização Mundial de Saúde

PHDA – Perturbação da Hiperatividade e Défice de Atenção

PIGF – *Placental Growth Factor*

QI – Quociente de Inteligência

RCIU – Restrição de Crescimento Intrauterino

RPM – Ruptura Prematura de Membranas

SFA – Sofrimento Fetal Agudo

sFlt-1 – *soluble Fms-like tyrosine kinase-1*

SPOMMF – Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal

T3 – Triiodotironina

T4 – Tetraiodotironina ou Tiroxina

T4L – Tiroxina Livre

TBG – Globulina Ligante da Tiroxina

TPOAb – Anticorpos Anti-Peroxidase

TSH – Tirotrófina

VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor*

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Princípios de <i>Wilson e Jungner</i> para implementação de um rastreio na população.....	31
Tabela 2 – Grupos de risco com indicação para realizar o rastreio da disfunção tireoideia a grávidas, segundo as <i>guidelines</i> da ATA de 2017 ¹	35

RESUMO

O adequado funcionamento tiroideu durante a gravidez possui um papel essencial na progressão da mesma e no apropriado desenvolvimento fetal, pelo que a abordagem de grávidas com alterações hormonais a nível tiroideu detém de grande importância para a prática clínica na vigilância da gravidez.

A disfunção tiroideia é uma condição muito frequente na gestação, sendo o Hipotiroidismo Subclínico a patologia que regista a maior prevalência. O Hipotiroidismo Subclínico é, portanto, definido por uma elevação dos níveis séricos de Tirotrófina, com valores normais de Tiroxina livre, em relação aos respetivos intervalos de referência estabelecidos. Ao longo dos anos, tem-se observado uma constante alteração dos critérios de diagnóstico entre as *guidelines* das sociedades científicas, tendo em conta, particularmente, o ponto de corte mais adequado para o intervalo de valores referência da Tirotrófina. Uma vez que, durante a gravidez, a função tiroideia sofre inúmeras alterações fisiológicas, de forma a colmatar o aumento das necessidades metabólicas envolvidas nesta fase, recomenda-se avaliar os doseamentos de Tirotrófina com base em valores calculados, especificamente, para cada trimestre e para cada população.

O Hipotiroidismo Subclínico na gravidez demonstra ter um impacto negativo considerável na saúde materno-fetal, sendo cada vez mais evidente a sua correlação com diversas complicações obstétricas, fetais e neonatais. Contudo, no que toca ao tratamento desta disfunção tiroideia, os estudos disponíveis não são conclusivos quanto ao efeito benéfico da administração de levotiroxina na redução do risco das repercussões associadas, dada a extensa discordância entre os resultados obtidos.

Assim sendo, devido à escassez de evidência científica robusta que comprove a eficácia da instituição de terapêutica nestas grávidas, não há um consenso entre a comunidade científica para o rastreio universal da disfunção tiroideia na gravidez, o que tem constituído alvo de debate entre investigadores e clínicos. Embora as orientações das associações internacionais contemplem a preferência pelo rastreio de grávidas com fatores de risco para o desenvolvimento de uma disfunção tiroideia, esta estratégia de rastreio compromete a deteção de uma percentagem significativa de grávidas com Hipotiroidismo Subclínico, as quais poderiam beneficiar de tratamento se diagnosticadas numa fase precoce da gravidez, evitando a ocorrência de desfechos materno-fetais nefastos, o que apenas estaria salvaguardado com a implementação do rastreio universal. Desta forma, destaca-se a necessidade de novos e mais rigorosos

estudos nesta área, principalmente em termos do contributo do tratamento com levotiroxina nas grávidas com diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico.

Com o desenvolvimento desta revisão bibliográfica, pretendeu-se perceber qual a relevância da realização do diagnóstico precoce de Hipotiroidismo Subclínico durante a gravidez, através do rastreio universal, quer para a prática clínica dos médicos dos diferentes níveis de cuidados de saúde, responsáveis pelo seguimento e vigilância da gravidez, quer para a melhoria dos outcomes obstétricos e fetais, com consequente redução da morbi-mortalidade associada.

PALAVRAS-CHAVE

Hipotiroidismo Subclínico, gravidez, complicações, tratamento, rastreio.

ABSTRACT

Proper thyroid function during pregnancy plays an essential role in the progression of the pregnancy and the appropriate development of the fetus. Therefore, the adequate approach of pregnant women with alterations in thyroid hormones has a great importance for clinical practice in pregnancy monitoring.

Thyroid dysfunction is a common condition during pregnancy, with Subclinical Hypothyroidism having the highest prevalence. It is defined by an increase in serum Thyrotrophin levels, with normal Thyroxine levels, within established reference ranges. Over the years, there have been constant changes in the diagnostic criteria among scientific societies, particularly regarding the appropriate cut-off point for the range of reference values for Thyrotrophin. Due to the numerous physiological changes that occur during pregnancy to meet the increased metabolic needs, it is recommended to assess serum Thyrotrophin concentrations based on trimester-specific values for each population.

It is increasingly evident that Subclinical Hypothyroidism in pregnancy has a significant negative impact on the health of both the mother and the fetus, since it has been shown to be correlated with a range of obstetric, fetal and neonatal complications. However, concerning the treatment of this thyroid dysfunction, the available studies are inconclusive regarding the beneficial effect of levothyroxine administration in reducing the risk of associated repercussions, due to the wide discrepancy in the results obtained.

As a result, there is no consensus in the scientific community on universal screening for thyroid dysfunction in pregnancy, as there is a lack of robust scientific evidence proving the effectiveness of initiating therapy in pregnant women, leaving it a matter of debate among researchers and clinicians. Although the guidelines of international associations recommend screening pregnant women with risk factors for thyroid dysfunction, this strategy may fail to detect a significant percentage of women with Subclinical Hypothyroidism, who could benefit from treatment if diagnosed at an early stage, thus avoiding the occurrence of adverse maternal-fetal outcomes, which would only be ensured by implementing universal screening. This emphasizes the urge for new and more rigorous studies in this area, particularly in terms of the contribution of levothyroxine treatment in pregnant women diagnosed with Subclinical Hypothyroidism.

The aim of this review was to understand the relevance of early diagnosis of Subclinical Hypothyroidism during pregnancy through universal screening, not only in

the clinical practice of physicians at the various levels of health care, who are responsible for monitoring and managing pregnancy, but also in improving obstetric and fetal outcomes, with consequent reduce of associated morbidity and mortality.

KEYWORDS

Subclinical Hypothyroidism, pregnancy, complications, treatment, screening.

INTRODUÇÃO

A patologia tiroideia é a segunda causa mais comum de disfunção endócrina durante a gravidez², sendo o Hipotireoidismo Subclínico a mais frequente e que se define por uma elevação dos níveis de Tirotrófina (TSH), com valores normais de Tiroxina Livre (T4L), em relação aos respectivos valores de referência estabelecidos^{3,4}.

Durante a gravidez há um aumento das necessidades metabólicas, nomeadamente a nível das hormonas tiroideias, as quais são essenciais para a progressão adequada de uma gravidez e do desenvolvimento fetal, sendo que o feto depende totalmente das hormonas tiroideias maternas durante a primeira metade da gravidez⁵. Apesar de ocorrerem alterações fisiológicas na grávida de forma a suprir estas necessidades, a mesma pode vir a desenvolver uma disfunção tiroideia, o que acarreta consequências negativas no decorrer da gravidez. É de salientar que diversos estudos têm demonstrado uma associação entre o Hipotireoidismo Subclínico na gravidez e risco aumentado de diversas complicações obstétricas e neonatais, incluindo aborto espontâneo, parto pré-termo, diabetes gestacional, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, restrição do crescimento intrauterino, baixo peso à nascença e mortalidade neonatal^{3,6,7}.

Assim, por ser uma patologia em que não há manifestação clínica evidente⁸, parece relevante haver uma monitorização adequada dos parâmetros tiroideus durante a gravidez, com vista a reduzir o impacto negativo do Hipotireoidismo Subclínico através do seu diagnóstico precoce e consequente tratamento e vigilância adequados. No entanto, a realização do rastreio universal mantém-se controverso, devido à falta de estudos com uma forte evidência científica, relativamente aos benefícios do tratamento com levotiroxina na redução destas complicações. A maior parte das sociedades científicas recomenda o doseamento laboratorial de TSH apenas a um grupo de grávidas consideradas de risco, ainda que esta estratégia possa levar a um aumento dos casos de Hipotireoidismo Subclínico por diagnosticar⁹. As normas mais recentes da *American Thyroid Association* (ATA) demonstram que não há evidência suficientemente robusta para tomar uma posição consensual quanto à implementação do rastreio universal da disfunção tiroideia a grávidas e, por isso, é uma questão que necessita de atenção por parte da comunidade científica e que possui grande interesse clínico para a vigilância da grávida, de forma a melhorar *outcomes*, reduzindo a morbilidade materna, fetal e neonatal.

Uma vez que já inúmeros estudos com relevância nesta área têm sido desenvolvidos e publicados com o intuito de fornecer dados conclusivos e de

uniformizar a prática clínica, proponho-me, neste trabalho, a reunir e analisar a informação mais recente disponível, com vista a tirar conclusões úteis e que possam ser transponíveis e aplicadas na abordagem clínica da grávida com Hipotiroidismo Subclínico, nomeadamente em relação ao seu diagnóstico precoce.

MATERIAIS E MÉTODOS

A elaboração do presente artigo de revisão foi fundamentada numa pesquisa bibliográfica de artigos científicos presentes nas bases de dados *PubMed*, *ScienceDirect* e *Cochrane Central*. Esta pesquisa foi realizada com recurso a uma combinação dos seguintes termos: “*pregnancy*”, “*subclinical hypothyroidism*” e “*screening*”, sendo separados pelo operador booleano “*AND*”. De seguida, os resultados foram restringidos quanto à data de publicação (entre 2012 e 2023) e à língua (inglesa e portuguesa). Assim, a pesquisa passou de 226 resultados para 154 no *PubMed*, de 11,160 para 874 no *ScienceDirect* e de 102 para 88 no *Cochrane Central*.

Estes artigos foram selecionados e analisados tendo em conta a relevância para o tema que me proponho a explorar e os objetivos anteriormente apresentados, sendo incluídos artigos de revisão sistemática e meta-análise, artigos de observação e ensaios clínicos.

De forma a complementar a pesquisa, não só foram recolhidos artigos publicados em revistas científicas na área da Obstetrícia e Endocrinologia, através das bases de dados de literatura *Web of Science* e *Índex RMP*, como também foram incluídas normas diretivas da prática clínica atualizadas de Sociedades Internacionais, tais como *American Thyroid Association*, *Endocrine Society* e *European Thyroid Association*.

Na totalidade, foram analisados e incluídos 53 artigos científicos.

RESULTADOS

1. Alterações fisiológicas da função tiroideia na gravidez

Durante a gravidez ocorre um aumento significativo das necessidades metabólicas, sendo essencial que estas sejam colmatadas de forma a garantir a progressão adequada da gravidez e, conseqüentemente, do desenvolvimento fetal. Portanto, a função tiroideia materna sofre diversas alterações fisiológicas de maneira a adaptar a síntese de hormonas tiroideias às exigências que este período envolve.

No início da gravidez, por haver uma elevação dos níveis de estrogénio, a síntese hepática de Globulina Ligante da Tiroxina (TBG) é estimulada, o que leva ao aumento da sua concentração e, por consequência, dos valores de concentração sérica da Triiodotironina (T3) e Tetraiodotironina ou Tiroxina (T4)^{10,11}. Para além disto, observa-se um aumento do tamanho da tiroide em 10 a 40% nesta fase inicial^{2,12}, o que contribui para assegurar as necessidades de hormonas tiroideias na grávida.

Durante o primeiro trimestre de gravidez há, ainda, uma subida crescente da produção placentar de Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG), que se inicia cerca de uma semana após concepção, atingindo a sua concentração máxima pelas 9 a 11 semanas de gestação¹³. A hCG, por apresentar semelhanças em termos estruturais e moleculares com a TSH, é capaz de estimular diretamente a tiroide, ligando-se aos recetores da TSH. Esta ação tirotrófica da hCG promove uma elevação da produção de T4 e T3 e subsequente redução dos níveis de TSH, por feedback negativo^{10,11,14}. Existe, portanto, uma relação inversa entre a hCG e a TSH ao longo de toda a gravidez, pois, se o pico atingido no primeiro trimestre pela hCG corresponde à diminuição da secreção de TSH, verifica-se que, nos trimestres seguintes, a TSH vai aumentando ligeiramente e de forma gradual, à medida que a concentração sérica de hCG baixa, sem, ainda assim, atingir os valores de normalidade estabelecidos para as mulheres não grávidas^{13,15}. Da mesma forma, a T4 e T3, após atingirem a sua concentração máxima pelas 16 a 20 semanas, sofrem um decréscimo dos seus níveis séricos ao longo da gravidez, acompanhando a hCG¹⁵.

Devido a estas mudanças fisiológicas que ocorrem durante a gravidez, a síntese de hormonas tiroideias aumenta em cerca de 50%¹⁵⁻¹⁷, o que condiciona um aumento das necessidades de iodo, não só por ser o composto chave para a produção hormonal, como também por se registar um aumento da *clearance* renal de iodo, secundária à subida fisiológica da taxa de filtração glomerular, que ocorre na gravidez^{10,11}. Desta forma, sendo que a concentração urinária de iodo (UIC) resulta da conjugação entre o consumo de iodo na alimentação, o metabolismo tiroideu e a

excreção renal, o seu valor médio tem tendência a subir na gravidez, principalmente, devido à maior *clearance* renal de iodo que se verifica¹¹.

É fundamental que haja este aumento da produção de hormonas tiroideias, particularmente, durante a primeira metade da gravidez, em que o feto ainda depende totalmente da sua produção a nível materna⁵. A glândula tiroideia fetal inicia a síntese hormonal pela 10ª semana de gestação, sendo que só se torna funcional a partir das 17 a 19 semanas de gestação¹¹. Assim, nesta fase inicial da gravidez é crucial que haja um aporte suficiente de hormonas tiroideias para o feto, uma vez que estas são responsáveis pelo desenvolvimento do sistema nervoso fetal^{2,16}, o que se inicia pelas 12 semanas de gestação¹⁸. Mais concretamente, para além de se mostrarem essenciais na regulação dos processos de migração, proliferação e diferenciação das células neuronais fetais, também estão implicadas na sinaptogénese e na mielinização¹⁹.

Salienta-se, ainda, o papel crucial da placenta, não só permitindo que ocorra o transporte de hormonas tiroideias maternas para a circulação fetal enquanto a tiroide fetal não está totalmente funcional, bem como garantindo a passagem de iodo para o feto, possibilitando a sua síntese hormonal autónoma a partir do final do 1º trimestre¹¹. Além disto, a placenta é responsável pela síntese, tanto de hCG, como de fatores angiogénicos, nomeadamente, o PIGF (*Placental Growth Factor*) e o sFlt-1 (*soluble Fms-like tyrosine kinase-1*), os quais mostram ter influência na tiroide materna, constituindo importantes biomarcadores da função tiroideia específicos da gravidez. Estes fatores envolvidos na angiogénese são sintetizados no trofoblasto, sendo que o PIGF tem capacidade proangiogénica, ao contrário do sFlt-1, que atua como antagonista do PIGF e do VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Ambos estes fatores estão envolvidos em processos fisiológicos de vascularização e de perfusão, afetando a glândula tiroideia e, conseqüentemente, a sua função, visto que a mesma apresenta uma elevada densidade vascular. Demonstrou-se que níveis aumentados de sFlt-1 em circulação contribuem para a elevação da concentração de T4L, ao passo que o acréscimo dos níveis de PIGF se associa a um incremento nos valores de TSH e T4L. Adicionalmente, revela-se que o efeito proangiogénico do PIGF favorece a ação da hCG na estimulação direta da síntese de hormonas tiroideias, uma vez que este fator promove um aumento da área de superfície entre a glândula tiroideia e o sistema vascular²⁰. Confirma-se, portanto, o envolvimento destes fatores angiogénicos na produção hormonal tiroideia e a sua relevância na resposta da tiroide às alterações metabólicas que a gravidez implica.

Mecanismos como o incremento da *clearance* renal de iodo, a transferência de hormonas tiroideias através da placenta para o feto e a sua inativação pela iodotironina deiodinase tipo 3 (D3) placentar, levam a um aumento da necessidade de hormonas tiroideias durante a gravidez^{15,16,19}, constituindo, assim, desafios com um grande impacto na função tiroideia da grávida e que podem ter repercussões importantes a nível da saúde materno-fetal.

2. Hipotireoidismo Subclínico na gravidez

Sendo o Hipotireoidismo Subclínico a disfunção tireoideia mais comum na gravidez²¹, tem-se tornado um alvo de estudo e investigação relevante e de vasto interesse na área da Medicina Materno-Fetal nos últimos anos.

Por definição, trata-se de uma elevação dos valores séricos de TSH acima dos valores referência específicos para a população e trimestre, com níveis de T4L dentro do intervalo de valores estabelecido como normal⁴.

Geralmente, as grávidas com Hipotireoidismo Subclínico são assintomáticas, uma vez que as manifestações clínicas associadas a esta disfunção constituem sinais e sintomas frequentes no decurso normal de uma gravidez, tais como fadiga, fraqueza generalizada, pele seca, ganho ponderal, intolerância ao frio, obstipação, queda de cabelo, alterações da voz e edemas^{1,2}. Por esta razão, o diagnóstico clínico torna-se mais difícil.

Assim, para se fazer o diagnóstico de Hipotireoidismo Subclínico na gravidez é necessário realizar o doseamento laboratorial das hormonas TSH e T4L, tendo por base os intervalos de valores referência específicos para cada trimestre e população^{1,9}.

Devido às várias alterações fisiológicas que ocorrem na grávida a nível tireoideu, já referidas anteriormente, os valores de referência de TSH e T4L a ter em conta em cada trimestre da gestação não devem ser os mesmos que os estabelecidos para as mulheres não grávidas¹⁹. No entanto, para além destas mudanças há, ainda, outros fatores que mostraram ter uma influência significativa na interpretação dos doseamentos hormonais, havendo variações entre populações de diferentes áreas geográficas, em que o aporte de iodo difere, como também entre diferentes grupos raciais e étnicos^{1,6,15}.

Portanto, para uma avaliação adequada da função tireoideia na grávida, é essencial estabelecer um intervalo de valores referência que reflita todos estes aspetos, o que tem vindo a ser objeto de revisão e retificação nas *guidelines* das Sociedades Científicas ao longo dos anos, conforme os estudos que foram sendo publicados.

As recomendações iniciais da *American Thyroid Association* (ATA), publicadas em 2011, indicavam que fossem estabelecidos e aplicados intervalos de referência dos níveis de TSH específicos para a população e para cada trimestre. Se estes não estivessem disponíveis, os limites superiores definidos para o intervalo da

concentração sérica de TSH, durante a gravidez, seriam os seguintes: 2.5 mU/L no primeiro trimestre e 3.0 mU/L no segundo e terceiro trimestres³.

Nas *guidelines* de 2012 da *Endocrine Society* (ES) para a abordagem da grávida com disfunção tiroideia, estão recomendados os mesmos valores *cut-off* de 2.5 mU/L no primeiro trimestre e 3.0 mU/L no segundo e terceiro trimestres, para o intervalo de referência de TSH a ter em conta na gravidez²².

Já de acordo com as normas de orientação para a prática clínica da *European Thyroid Association* (ETA), publicadas em 2014, o que está preconizado é considerar intervalos com os limites superiores de 2.5 mU/L, 3.0 mU/L e 3.5 mU/L, para o primeiro, segundo e terceiro trimestres, respetivamente, sempre que não estiverem definidos os intervalos de referência para a população em causa e por trimestre⁹.

Posteriormente, as *guidelines* da ATA de 2011 sofreram uma atualização nos valores *cut-off* estabelecidos para a interpretação dos doseamentos laboratoriais de TSH na gravidez, uma vez que poderiam levar a um sobrediagnóstico de grávidas com Hipotiroidismo Subclínico¹⁵. Assim, em 2017 foram publicadas novas orientações da ATA para o diagnóstico e abordagem da patologia tiroideia na grávida, em que recomenda, idealmente, a utilização de intervalos de valores de TSH calculados e definidos segundo o trimestre e as características da população em questão. Se estes intervalos de referência não estiverem disponíveis, sugere adotar os dados obtidos por curvas de populações semelhantes. Apenas quando não se dispõe desta informação, as normas indicam que se ajuste os valores determinados para a população geral, reduzindo o limite superior do intervalo em 0.5 mU/L e o limite inferior em 0.4 mU/L, o que corresponde a um intervalo de valores referência entre 0.1 e 4.0 mU/L durante o primeiro trimestre, com um retorno gradual nos trimestres seguintes para os valores aplicados para a população geral^{1,2}.

Segundo estas normas, devido à grande variabilidade que se verifica nos níveis séricos de TSH ao longo da gravidez e entre diferentes populações, revela-se fundamental que estejam disponíveis os intervalos de referência específicos tendo em conta estes fatores, não só para classificar corretamente as grávidas com Hipotiroidismo Subclínico, como também para orientar a prática clínica na abordagem e no seguimento adequados das mesmas^{8,21}. Porém, tem-se mostrado um desafio definir os valores *cut-off* fixos para os intervalos de referência de TSH, não havendo uma uniformização entre as *guidelines*.

Em Portugal, as normas de orientação clínica da Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal (SPOMMF) para a disfunção tiroideia na

gravidez seguem as recomendações mais recentes da ATA. Assim sendo, para o diagnóstico de Hipotireoidismo Subclínico e a sua distinção com o Hipotireoidismo Clínico (que apresenta a TSH elevada e T4L diminuída), é necessário proceder ao doseamento de T4L quando o valor de TSH aumenta acima dos 4.0 mU/L. Se o resultado se encontrar dentro dos intervalos considerados normais, conclui-se que se trata de Hipotireoidismo Subclínico²³. É de salientar que está recomendado o doseamento dos anticorpos anti-peroxidase (TPOAb) quando se regista um valor de TSH acima de 2.5 mU/L, já que a presença de positividade para estes anticorpos em grávidas com Hipotireoidismo Subclínico demonstra aumentar, significativamente, o risco de aborto^{6,23,24}.

Relativamente à interpretação dos níveis de T4L na grávida, revela-se necessário que os seus valores de referência sejam ajustados, neste caso, dependendo do trimestre da gravidez em que se encontra e dos métodos de análise laboratorial utilizados. Dado a interferência considerável atribuída a estes fatores nos resultados de T4L, o recomendado nas diretrizes mais recentes da ATA é aplicar estes intervalos de referência específicos, a definir por cada laboratório, de acordo com a população que estuda. No entanto, isto é muitas vezes impossível, por parte dos laboratórios, pela dificuldade em recrutar um número representativo de grávidas. Assim, ao contrário do que acontece com a TSH, não estão definidos intervalos de referência da T4L que sejam universalmente aplicáveis, sugerindo-se que cada laboratório utilize os intervalos de valores disponibilizados pelas empresas fornecedoras de reagentes e equipamentos, necessários à técnica de análise laboratorial a ser utilizada. Ainda assim, estes valores representam uma população referência, cujas características, nomeadamente em relação ao aporte de iodo e ao grupo étnico, comprometem a capacidade de extrapolar os intervalos indicados para a todas as populações^{1,13}.

Como consequência das variações verificadas, tanto no valor *cut-off* de TSH definido entre populações distintas, como nas normas de orientação clínica ao longo dos anos, os critérios de diagnóstico que foram sendo utilizados diferem, o que dificulta o cálculo exato da prevalência do Hipotireoidismo Subclínico na gravidez⁵. A sua prevalência está, assim, compreendida entre 1.5% e 42.9%, apresentando uma incidência dez vezes maior do que a correspondente ao Hipotireoidismo Clínico na gravidez²¹.

O défice de iodo é a principal causa de Hipotireoidismo a nível global², afetando cerca de 40% da população mundial. Pelo facto de haver uma maior necessidade de

iodo durante a gravidez, de forma a satisfazer o aumento da síntese de hormonas tiroideias neste período, as grávidas têm uma tendência superior a apresentar carência de iodo, o que se reflete em cerca de dois terços das grávidas na Europa¹¹.

Dependendo da área geográfica, o consumo de iodo também varia¹⁷. Em regiões iodo-suficientes, as grávidas tendem a tolerar melhor o aumento das necessidades metabólicas a nível tiroideu, enquanto em regiões insuficientes em iodo, estas não são capazes de se adaptar às alterações fisiológicas que se verificam durante a gravidez, o que tem um grande impacto na produção hormonal, tanto materna, como fetal¹⁷. Nos países sem carência de iodo, a tiroidite autoimune é a etiologia mais comum do Hipotiroidismo^{2,11}, detetando-se autoanticorpos tiroideus em, aproximadamente, 30% a 60% das grávidas com concentrações elevadas de TSH¹.

3. Complicações associadas ao Hipotiroidismo Subclínico na gravidez

As repercussões do Hipotiroidismo Clínico a nível obstétrico e fetal são já conhecidas e claras, estando comprovada a associação desta disfunção tiroideia com o risco acrescido de aborto espontâneo, complicações hipertensivas da gravidez, parto pré-termo, descolamento prematuro de placenta normalmente inserida (DPPNI) e com aumento da mortalidade perinatal^{23,25}. A longo prazo, encontram-se ainda alterações importantes no neurodesenvolvimento das crianças, afetando, nomeadamente, o seu desenvolvimento cognitivo e psicomotor^{15,23}.

No âmbito das complicações decorrentes do Hipotiroidismo Subclínico na gravidez, a extensão do seu impacto não é consensual, como acontece no caso do Hipotiroidismo Clínico. Contudo, é de realçar a crescente evidência que se tem vindo a demonstrar em múltiplos estudos, sendo com cada vez mais certezas que se afirma a existência de um risco elevado para diversas complicações materno-fetais associadas ao Hipotiroidismo Subclínico na gravidez^{5,21,26,27}. Alguns estudos procuraram identificar possíveis consequências do foro neurocognitivo nas crianças de mães com diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico durante a gestação, mas esta relação nem sempre se confirmou, mantendo-se inconclusiva^{12,23,27}.

Dado ser a disfunção tiroideia mais frequente na gravidez e face ao papel fundamental das hormonas tiroideias para assegurar a progressão da gravidez, com o adequado crescimento e desenvolvimento fetais, torna-se essencial esclarecer quais os efeitos adversos relacionados com o Hipotiroidismo Subclínico na gravidez, a curto e longo-prazos.

3.1. Complicações obstétricas

Inúmeros estudos mostraram haver uma associação entre o Hipotiroidismo Subclínico e complicações obstétricas, incluindo principalmente o risco de aborto espontâneo, diabetes gestacional, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, DPPNI, rutura prematura de membranas (RPM) e parto pré-termo^{3,6,7,15,28}.

Mais concretamente, numa revisão sistemática e meta-análise, que incluiu 18 estudos de coorte com o objetivo de estimar o impacto do Hipotiroidismo Subclínico na gravidez, concluiu-se que 3995 grávidas com este diagnóstico apresentavam um risco mais elevado de aborto espontâneo, DPPNI e RPM, em comparação com grávidas eutiroideias. Por outro lado, não foi, contudo, encontrada qualquer relação com diabetes gestacional, parto pré-termo, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, placenta prévia e cesariana⁶.

Um estudo prospetivo, que envolveu 15120 grávidas, conduzido numa região do Norte da Índia, procurou esclarecer a associação do Hipotiroidismo Subclínico com diversas complicações obstétricas, nomeadamente aborto espontâneo, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, placenta prévia, DPPNI, parto pré-termo, RPM, necessidade de cesariana e hemorragia pós-parto. Assim, comparando as 350 grávidas com o diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico, com as 14770 grávidas eutiroideias, identificou-se um aumento estatisticamente relevante do risco de aborto espontâneo, hipertensão gestacional, DPPNI, RPM e parto pré-termo. As restantes complicações não se traduziram nos resultados com alterações significativas de forma a tirar conclusões²⁹.

Diversos estudos têm descrito, ainda, um envolvimento das hormonas tiroideias na regulação da função mitocondrial, o que pode estar afetado no Hipotiroidismo Subclínico. Neste sentido, foi investigada a possível ligação entre a disfunção mitocondrial, associada ao Hipotiroidismo Subclínico, e a presença de complicações materno-fetais em grávidas com esta patologia no 3º trimestre. Observou-se, assim, um aumento das consequências para a saúde materna em grávidas com Hipotiroidismo Subclínico, tais como pré-eclâmpsia, hemorragia pós-parto e gravidez prolongada (cujo parto ocorre após as 41 semanas de idade gestacional), em relação a grávidas eutiroideias, permitindo concluir que há uma associação entre o Hipotiroidismo Subclínico, detetado no 3º trimestre da gestação, e complicações obstétricas. Segundo este estudo, grávidas com Hipotiroidismo Subclínico apresentam uma alteração dos parâmetros de função mitocondrial, afetando a sua produção de energia, em forma de ATP, relativamente aos grupos de mulheres grávidas eutiroideias e de mulheres não grávidas, o que possibilita suportar a hipótese de que há, efetivamente, uma ligação entre as alterações funcionais a nível da mitocôndria, subjacentes ao Hipotiroidismo Subclínico, e a ocorrência de certas complicações em grávidas com esta disfunção tiroideia²⁵.

Quanto às complicações hipertensivas da gravidez, estas constituem uma das principais causas de morte materna e neonatal/perinatal, assim como de variadas consequências deletérias para a saúde da mãe e do feto²¹, constituindo um importante alvo de estudo no contexto do Hipotiroidismo Subclínico durante a gravidez e das complicações associadas. Face à pertinência do tema e ao vasto interesse que gera entre clínicos e restante comunidade científica, diversas investigações têm sido desenvolvidas neste âmbito, no entanto, a grande divergência de resultados que se tem verificado entre estudos, impede que se retire conclusões irrefutáveis quanto à correlação direta destas complicações com o Hipotiroidismo Subclínico.

Uma revisão sistemática e meta-análise, em que se incluiu 22 estudos, foi publicada recentemente com a finalidade de analisar a relação entre o Hipotireoidismo Subclínico e complicações hipertensivas da gravidez. De notar que apenas se considerou os estudos que revelavam critérios para hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia²¹. Tem-se vindo a constatar que o Hipotireoidismo Subclínico condiciona uma disfunção endotelial, o que pode estar na base da sua possível predisposição a fatores de risco para desenvolver complicações hipertensivas da gravidez³⁰. Deste modo, os resultados demonstraram que, para além de haver um aumento evidente do risco destas complicações em grávidas com Hipotireoidismo Subclínico, relativamente a grávidas eutiroideias, também este risco permanece elevado seja qual for o trimestre da gestação em que o Hipotireoidismo Subclínico é diagnosticado. Devido à heterogeneidade entre estudos quanto ao ponto de corte do valor de TSH para o diagnóstico de Hipotireoidismo Subclínico, os autores identificaram que, utilizando 4 mIU/L como *cut-off* para estabelecer o diagnóstico, ao invés de 3 mIU/L, maior seria o risco de desenvolver complicações hipertensivas da gravidez²¹, o que está em concordância com o estipulado pela ATA nas normas de 2017.

No que toca ao parto pré-termo, um estudo de coorte prospetivo de 2018, em que se pretendeu avaliar os desfechos adversos decorrentes de diferentes disfunções tiroideias, revelou a presença de um risco de parto pré-termo três vezes maior em mulheres grávidas com Hipotireoidismo Subclínico, em comparação com o grupo de grávidas eutiroideias³¹.

Estes resultados foram sobreponíveis com os de um ensaio clínico randomizado realizado por Nazarpour e colaboradores³² e publicado no mesmo ano, cujo alvo de estudo compreendeu o risco de parto pré-termo em grávidas com Hipotireoidismo Subclínico e negativas para TPOAb. Neste descreveu-se encontrar uma relação notória entre a elevação dos níveis de TSH, avaliada antes das 20 semanas de gestação, e o risco acrescido de parto pré-termo, antes das 34 semanas de gestação³².

Relativamente ao aborto espontâneo, definido como a perda espontânea de uma gravidez intrauterina antes do feto atingir a viabilidade, constitui uma das complicações mais frequentes da gravidez, ocorrendo em 15 a 20% das conceções clinicamente conhecidas, sendo que 8 a 10% são de etiologia endócrina²⁸.

Num estudo prospetivo realizado a partir do ensaio clínico randomizado, intitulado por *Controlled Antenatal Thyroid Screening (CATS)*, a fim de avaliar a relação de complicações obstétricas, mais especificamente de aborto espontâneo,

com o Hipotiroidismo Subclínico na gravidez, verificou-se que, ao comparar com grávidas eutiroideias, a probabilidade de ocorrer um aborto espontâneo aumenta numa grávida com Hipotiroidismo Subclínico não tratado³³.

Uma revisão sistemática e meta-análise, publicada em 2017, incluiu 9 estudos de coorte, com vista a analisar a associação entre a taxa de aborto espontâneo, antes das 20 semanas de gestação, e o Hipotiroidismo Subclínico na gravidez, tendo mostrado uma clara elevação do risco de aborto espontâneo nas grávidas com alterações hormonais compatíveis com esta disfunção tiroideia. Constata-se que, para além de se comparar grávidas com Hipotiroidismo Subclínico não tratado com grávidas eutiroideias, também se comparou o grupo de grávidas submetidas a tratamento com o grupo de eutiroideias, o que permitiu demonstrar um aumento notório da prevalência de aborto espontâneo nas grávidas não tratadas com levotiroxina, em relação às mulheres eutiroideias, não se registando qualquer diferença na prevalência desta complicação entre as grávidas tratadas e as eutiroideias. Adicionalmente, é de realçar ter sido considerada a presença de positividade para os TPOAb nas grávidas com Hipotiroidismo Subclínico, sendo possível concluir, a partir dos resultados obtidos, que estas alterações da função tiroideia, em simultâneo, favorecem o acréscimo do risco de aborto espontâneo, comparando com as grávidas apenas com Hipotiroidismo Subclínico identificado³⁴. Esta meta-análise revela uma heterogeneidade entre artigos pouco significativa para a interpretação dos dados³⁴, constituindo um estudo que fornece conclusões relevantes e evidentes a cerca do impacto do Hipotiroidismo Subclínico na gravidez.

O aumento do risco de aborto espontâneo em idade gestacional precoce (antes das 8 semanas de gestação) associado ao Hipotiroidismo Subclínico na gravidez foi investigado e confirmado por Liu e colaboradores²⁴, através de um estudo de coorte prospetivo que envolveu 3315 participantes. Neste estudo, foi também tido em conta a presença de autoimunidade tiroideia, tendo-se demonstrado, não só que a elevação dos níveis de anticorpos anti-tiroideus tem um impacto negativo independente no risco de aborto espontâneo, como também que existe uma relação sinérgica entre o Hipotiroidismo Subclínico e a positividade para anticorpos anti-tiroideus, visto que se identifica um aumento substancial do risco de aborto espontâneo quando ambas as condições estão presentes durante a gravidez. Para além disto, verificou-se que o grupo de grávidas com Hipotiroidismo Subclínico e autoimunidade tiroideia apresentava as menores idades gestacionais em que a perda fetal ocorreu, o que também se observou nos grupos de grávidas com estas patologias isoladas, contudo, em menor extensão.

Num ensaio clínico randomizado, em que se estudou a taxa de nados-vivos em grávidas com história prévia de perda gestacional recorrente (com dois ou mais abortamentos espontâneos prévios) e a sua correlação com o Hipotiroidismo Subclínico e positividade para TPOAb, permitiu concluir que a presença de Hipotiroidismo Subclínico ou de TPOAb positivos durante a gravidez confere uma redução da taxa de nados-vivos, a par com um aumento da taxa de aborto espontâneo, em comparação com o grupo de grávidas eutiroideias²⁸.

De forma a perceber em que medida a perda gestacional recorrente está relacionada com o Hipotiroidismo Subclínico, foi desenvolvida e publicada uma revisão sistemática e meta-análise, a qual descreveu que, com base nos estudos observacionais com relevância já publicados, não se encontra uma associação evidente entre o Hipotiroidismo Subclínico na gravidez e a perda gestacional recorrente quando se consideram abortamentos espontâneos não consecutivos, sugerindo, assim, a possibilidade de esta associação existir no caso de se tratar de abortamentos que ocorreram consecutivamente³⁵.

Assim, é notória a relação entre o Hipotiroidismo Subclínico na gravidez e um risco acrescido de aborto espontâneo, tal como de outras complicações obstétricas, especialmente na presença de positividade para TPOAb^{5,16,24,34}. Quando ambas as disfunções tiroideias se apresentam em simultâneo, encontra-se descrito um risco superior, não apenas de aborto espontâneo, mas também de parto pré-termo, diabetes gestacional, DPPNI, complicações hipertensivas da gravidez e de outras repercussões a nível neonatal^{5,16,28,36,37}. O impacto negativo consequente da presença isolada de TPOAb positivos na grávida foi também demonstrado em diversos estudos, traduzindo um risco elevado de complicações obstétricas e neonatais, incluindo aborto espontâneo e parto pré-termo, enquanto noutros não foi possível encontrar relação com efeitos adversos durante a gravidez^{10,26,28}.

Realça-se a ausência de uniformidade de resultados entre estudos, em termos das complicações materno-fetais inerentes ao Hipotiroidismo Subclínico na gravidez, contudo, esta discordância pode ser explicada, essencialmente, pelos seguintes fatores: 1) a heterogeneidade na definição do Hipotiroidismo Subclínico durante a gravidez, considerando, não só que os critérios utilizados para o seu diagnóstico sofreram constantes alterações ao longo dos anos, como também que os mesmos diferem entre as populações estudadas^{3,6,7,38}; 2) a falta de dados, em diversos estudos quanto à presença de positividade para os TPOAb na população visada, o que seria relevante para a interpretação mais adequada dos respetivos resultados^{6,15,28}; 3) a

discrepância das idades gestacionais entre as participantes incluídas em alguns estudos^{15,31}.

3.2. Complicações fetais

Sem dúvida que a função tiroideia tem um papel essencial no normal desenvolvimento fetal, no entanto, o impacto das alterações subjacentes ao Hipotiroidismo Subclínico não está esclarecido, o que tem motivado um crescente interesse na comunidade científica, de modo a perceber quais as implicações a nível perinatal, neonatal e mesmo do neurodesenvolvimento das crianças.

Múltiplos estudos já publicados têm comprovado uma correlação entre diversas complicações fetais e Hipotiroidismo Subclínico na gravidez, entre elas destaca-se restrição de crescimento intrauterino (RCIU), sofrimento fetal agudo (SFA), índice de Apgar reduzido, baixo peso ao nascimento (≤ 2500 g), prematuridade e morte neonatal^{3,6,7,15,29}.

A relação entre desfechos neonatais e o Hipotiroidismo Subclínico durante a gravidez foi estudada por Maraka e colaboradores⁶ numa revisão sistemática e meta-análise, em que se avaliaram diversos parâmetros de relevo, entre eles, RCIU, baixo peso ao nascimento, índice de Apgar reduzido (≤ 7 aos 5 minutos), leve para a idade gestacional, prematuridade e morte neonatal. Para além da mortalidade neonatal, não foi encontrado qualquer correlação com nenhuma das restantes repercussões consideradas no estudo, verificando-se apenas uma evidência considerável do acréscimo do risco de morte neonatal associada a esta disfunção tiroideia na grávida.

Num estudo de coorte prospetivo que se dedicou a investigar os *outcomes* obstétricos e fetais de grávidas com Hipotiroidismo Subclínico, observou-se que o grupo destas mulheres apresentava um risco significativamente superior de SFA durante o trabalho de parto, de prematuridade e de recém nascido com baixo peso ao nascimento, relativamente às grávidas eutiroideias²⁹.

O impacto, em termos neonatais, subjacente ao diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico durante a gravidez foi, ainda, determinado num estudo que contou com a participação de 400 grávidas (sem antecedentes prévios), em que se verificou que de 13.25% das grávidas que apresentavam uma disfunção tiroideia, 9% correspondia a mulheres com Hipotiroidismo Subclínico. Os resultados obtidos neste estudo traduziram um mau desfecho neonatal, envolvendo uma elevada incidência de prematuridade, de RCIU e de recém nascido com baixo peso ao nascimento em grávidas com Hipotiroidismo Subclínico, comparando com o grupo de eutiroideias³⁹.

Além disto, conhece-se o envolvimento das hormonas tiroideias maternas em processos fundamentais do desenvolvimento cerebral fetal, principalmente durante a primeira metade da gravidez, altura em que o feto depende praticamente em exclusivo da produção tiroideia materna. Torna-se, portanto, relevante investigar o potencial impacto desta disfunção tiroideia na gravidez no neurodesenvolvimento fetal e na progressão em termos cognitivos e neuropsicológicos a longo-prazo^{7,38}.

Tem-se encontrado uma associação entre valores elevados de TSH durante a gravidez e um risco aumentado de défices neurocognitivos no crescimento e desenvolvimento das crianças^{6,15,40}, estando já evidenciadas as repercussões do Hipotiroidismo Clínico relacionadas com a redução do quociente de inteligência (QI) para valores abaixo da normalidade, entre outras alterações do neurodesenvolvimento^{12,38,41}. Os estudos indicam que os filhos de mulheres que apresentaram um aumento dos níveis séricos de TSH e critérios de diagnóstico para Hipotiroidismo Clínico durante a gravidez, sem terem sido submetidas a tratamento, manifestaram um desempenho escolar diminuído, tal como um valor médio do QI 7 pontos abaixo da média do QI correspondente à população em geral⁴¹.

Embora diversos estudos considerem haver uma ligação entre o Hipotiroidismo Subclínico na gravidez e um mau desfecho a nível do neurodesenvolvimento, muitos não obtiveram resultados que o comprovem^{12,15,41}, constituindo, assim, um tema pouco consensual e em discussão.

Um ensaio clínico randomizado, desenvolvido para estudar o envolvimento do Hipotiroidismo Subclínico durante a gestação no desenvolvimento neurocognitivo de crianças, as quais foram examinadas aos 5 anos de idade, sugere que não há evidência de alterações comportamentais, como perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) nestas crianças, cujas mães apresentaram Hipotiroidismo Subclínico não tratado na gravidez, segundo as diferentes escalas de avaliação utilizadas⁴¹.

Mais recentemente, foi publicado um ensaio clínico em que o objeto de estudo consistiu na relação entre o Hipotiroidismo Subclínico durante a gravidez e os efeitos adversos no neurodesenvolvimento na infância. Neste sentido, a presença de positividade para os TPOAb foi considerada, dado que se tem descrito um aumento do risco de problemas neuropsicológicos, nomeadamente PHDA e perturbação do espectro do autismo, em crianças cujas mães apresentaram TPOAb positivos na gravidez. Os resultados obtidos relataram que em grávidas com Hipotiroidismo Subclínico não tratado, independentemente da presença ou ausência de positividade

para os TPOAb, as crianças revelavam uma potencial disfunção neuropsicológica, a qual se traduzia numa redução da pontuação na escala de avaliação usada, em relação ao grupo controlo⁴².

Na sequência da investigação existente acerca do impacto da disfunção tireoideia durante a gravidez no desenvolvimento do sistema nervoso central fetal e, conseqüentemente, no desenvolvimento cognitivo a longo-prazo, foi realizado um estudo de coorte prospetivo com o objetivo de avaliar o desenvolvimento neuropsicológico na infância, associado a alterações nos parâmetros tiroideus detetados precocemente na gravidez. A evolução das crianças incluídas no estudo foi, assim, analisada aos 9 meses, 18 meses, 4 anos e 6 anos de idade. O *follow-up* compreendeu estas faixas etárias no período escolar por se considerar idades cruciais no desenvolvimento das competências cognitivas e da linguagem, que se encontram na base do processo de regulação comportamental e emocional das crianças⁴⁰. Constata-se, através dos resultados, que o Hipotiroidismo Subclínico na gravidez está associado a uma maior prevalência de hiperatividade, de impulsividade e de sintomas de internalização (associados a alterações no processamento verbal, fluência, memória e na função executiva cerebral) aos 4 anos de idade, assim como de comportamento desafiante e de oposição e de sintomas de externalização (que conferem dificuldades cognitivas, de aprendizagem e de memória) aos 6 anos de idade. Para além disto, verificou-se uma evidência ainda mais significativa de problemas comportamentais nas crianças de mães com Hipotiroidismo Subclínico e elevação de anticorpos anti-tiroideus na gravidez, concluindo-se que as diversas alterações neuropsicológicas mencionadas estão fortemente relacionadas, não apenas com o Hipotiroidismo Subclínico, como ainda se destacam mais na presença simultânea de positividade para anticorpos anti-tiroideus na gravidez⁴⁰.

Contudo, os resultados dos estudos conduzidos nesta área não estão em conformidade entre si, permanecendo ainda um tema pouco consensual entre os autores. Neste sentido, para uma correta interpretação dos dados, há que ter em atenção as dificuldades identificadas em muitos estudos que não estabelecem qualquer associação entre o Hipotiroidismo Subclínico na gravidez e um mau desfecho fetal, neonatal e no neurodesenvolvimento, as quais compreendem, adicionalmente às limitações mencionadas previamente, as seguintes: 1) o tamanho reduzido da amostra da população^{38,42}; 2) a heterogeneidade entre estudos na definição de cada complicação clínica investigada³⁸; 3) a análise da evolução de certos *outcomes* requer um período adequado para ser possível detetar associações importantes, o que nem sempre se verifica, muitas vezes, devido a perda do *follow-up* dos participantes^{38,40}.

4. Tratamento do Hipotireoidismo Subclínico na gravidez

O tratamento do Hipotireoidismo Clínico com levotiroxina na grávida está já estabelecido e aceite na prática clínica, o que não acontece com o Hipotireoidismo Subclínico, sendo que a sua abordagem terapêutica durante a gravidez não está totalmente esclarecida e ainda levanta dúvidas^{7,15}. São inúmeros os estudos que demonstram o impacto negativo desta disfunção tireoideia subclínica, tanto a nível obstétrico, como fetal, revelando-se fundamental a investigação e o debate acerca dos benefícios da intervenção com levotiroxina para a saúde materno-fetal, bem como da extensão do seu efeito, de forma a promover uma melhoria evidente dos *outcomes* associados. É a partir destas conclusões que será possível fornecer um seguimento médico mais adequado da grávida, uma vez que constitui um ponto crucial para clarificar a necessidade e a importância do rastreio universal para a clínica.

O que se verifica é uma discordância e inconsistência nos resultados dos ensaios clínicos que se propõem analisar o impacto do tratamento de grávidas com Hipotireoidismo Subclínico, traduzindo-se numa divergência de opiniões entre profissionais de saúde e entre organizações científicas de referência na área da Endocrinologia e Obstetrícia.

Nas normas diretivas da ES e da ETA, publicadas em 2012 e 2014, respetivamente, perante a análise do risco-benefício inerente ao tratamento do Hipotireoidismo Subclínico, diagnosticado na gravidez, realça-se o potencial desfecho obstétrico e fetal positivo que advém desta intervenção. Recomendam, assim, a administração de levotiroxina em grávidas com Hipotireoidismo Subclínico, ou seja, com valores séricos de TSH acima dos intervalos de normalidade considerados em cada uma das *guidelines*, revelando ou não positividade para anticorpos anti-tireoideus^{9,22}. A ETA acrescenta que, atendendo ao risco de sobretratamento, é necessário monitorizar os doseamentos de TSH a cada 4 a 6 semanas durante o primeiro trimestre e uma vez ao longo do segundo e terceiro trimestres, permitindo ajustar a dose ideal para manter a TSH abaixo do valor limite considerado para o trimestre e para a população⁹.

As orientações da ATA de 2017 revelam algumas diferenças na conduta médica para a terapêutica da grávida com Hipotireoidismo Subclínico. Por um lado, a ATA reconhece haver uma associação entre o Hipotireoidismo Subclínico na gravidez e o aumento do risco de complicações materno-fetais, particularmente de aborto espontâneo e de parto pré-termo, risco este que é exacerbado na presença concomitante de TPOAb positivos. Por outro lado, sugere que os resultados dos ensaios clínicos desenvolvidos e publicados até à data não traduzem uma evidência

científica suficientemente forte para confirmar o benefício da levotiroxina como tratamento do Hipotireoidismo Subclínico durante a gravidez, de forma a permitir a redução do risco das diversas complicações que parecem estar relacionadas com esta disfunção tiroideia. Assim sendo, é recomendado pela ATA a administração de levotiroxina em mulheres com valores de TSH acima do intervalo de referência estabelecido (superior a 4.0 mU/L, se não estiver disponível o valor estipulado, especificamente, para a população e trimestre) e que apresentem positividade para TPOAb, como também em mulheres que, apesar de revelarem TPOAb negativos, tenham um doseamento de TSH acima de 10 mU/L. Para além disso, a toma de levotiroxina pode ainda ser ponderada se os níveis de TSH estiverem compreendidos entre 2.5 e 4.0 mU/L, a par com TPOAb positivos, ou se a TSH estiver em concentrações de 4.0 a 10 mU/L, mesmo que sem positividade para TPOAb¹. De realçar que, nestes dois últimos casos, a recomendação é fraca e com uma evidência científica de qualidade inferior, sendo, portanto, necessário uma avaliação individualizada da grávida nestas situações.

Contudo, desde as últimas *guidelines* da ATA, novos ensaios clínicos têm sido publicados neste âmbito, o que é essencial para que se verifique um avanço na direção da resolução desta controvérsia, com a finalidade de promover um aconselhamento e uma abordagem clínica da grávida mais adequados.

Embora os dados fornecidos pelos estudos existentes sejam ainda limitados e inconsistentes, é possível constatar que os trabalhos de investigação mais recentes descrevem encontrar um efeito benéfico da levotiroxina em grávidas com Hipotireoidismo Subclínico, reduzindo efetivamente o risco de complicações associadas, principalmente de aborto espontâneo e de parto pré-termo^{15,33,38,43}.

Uma das questões que deve ser tida em conta para a interpretação do efeito da levotiroxina quando administrada em grávidas com Hipotireoidismo Subclínico, é a elevação dos níveis de TPOAb, já que está descrito um acréscimo do risco de complicações materno-fetais, fundamentalmente de aborto espontâneo, associado à positividade para anticorpos anti-tiroideus^{15,34}. Neste sentido, a instituição da terapêutica em mulheres com Hipotireoidismo Subclínico e TPOAb positivos na gravidez está aceite e é indicada pela ATA, com base numa forte evidência científica¹, sendo aplicada na prática clínica corrente, o que não se verifica na ausência de positividade para estes anticorpos^{1,32,42}. Face à escassa evidência neste âmbito, foram publicados estudos com o propósito de avaliar o impacto da levotiroxina em mulheres com TPOAb negativos, muitos obtendo resultados a favor do tratamento destas

grávidas. Em particular, um ensaio clínico randomizado, publicado em 2022, permitiu concluir que a intervenção terapêutica do Hipotireoidismo Subclínico isolado na gravidez representa uma melhoria dos desfechos esperados, possibilitando a redução do risco de aborto espontâneo e o aumento da taxa de nascidos-vivos em mulheres com história de perda gestacional recorrente²⁸. Para além disto, um ensaio clínico randomizado de 2018 demonstrou que a levotiroxina, quando administrada em grávidas com níveis séricos de TSH acima de 4.0 mU/L e TPOAb negativos, apresentava um efeito benéfico em termos do decréscimo da taxa de partos pré-termo nestas mulheres. O mesmo já não se observou quando o ponto de corte da TSH para iniciar terapêutica foi de 2.5 mU/L³², o que vai de encontro ao sugerido nas normas ATA de 2017 para o *cut-off* do intervalo de referência da TSH. Para além disso, foi também reunida e analisada informação pertinente em duas revisões sistemáticas e meta-análises recentes, de 2019 e 2020, as quais sugerem que mulheres com diagnóstico isolado de Hipotireoidismo Subclínico durante a gravidez, beneficiam de tratamento com levotiroxina, observando-se uma clara diminuição do risco de aborto espontâneo^{38,44}.

Relativamente ao impacto deletério, a nível fetal e neonatal, que se considera estar associado ao Hipotireoidismo Subclínico, a evidência do efeito da levotiroxina instituída durante a gravidez é escassa e marcada por uma elevada heterogeneidade de resultados, não sendo possível comprovar o seu benefício clínico na maioria dos estudos^{7,41,45,46}.

Numa revisão sistemática e meta-análise, recentemente publicada, os autores procuraram avaliar o risco de complicações decorrentes desta disfunção tiroideia na gravidez, sejam estas do foro obstétrico, neonatal e neurocognitivo, associado à intervenção terapêutica com levotiroxina, demonstrando haver uma diminuição do risco, não só de aborto espontâneo, como também de morte neonatal e de outras complicações fetais. No entanto, não foi possível identificar uma correlação com alterações cognitivas e de neurodesenvolvimento na infância, avaliada aos 3 e 5 anos de idade⁷.

É de notar a falta de informação baseada numa evidência robusta e de estudos com qualidade científica elevada, que permitam tirar conclusões sustentadas acerca do risco de complicações de neurodesenvolvimento em crianças, cujas mães apresentaram Hipotireoidismo Subclínico durante a gravidez, e da sua resposta perante a terapêutica com levotiroxina. Desta forma, ensaios clínicos desenvolvidos anteriormente com este alvo de estudo, tendem a mostrar uma ausência de diferenças

significativas nos parâmetros cognitivos e comportamentais entre grávidas que não foram submetidas a tratamento e as grávidas efetivamente tratadas^{41,47}, o que corresponde ao normal desenvolvimento neurológico destas crianças. Contudo, a análise das suas limitações são essenciais para a interpretação correta destes resultados, devendo-se ter em conta as dificuldades descritas quanto ao *follow-up* das crianças e à altura da gestação, relativamente tardia, em que o tratamento foi iniciado, sendo este um potencial fator para as conclusões negativas geralmente encontradas nesta área de investigação. Considera-se que, para evitar um mau desfecho no neurodesenvolvimento associado a esta hipofunção tiroideia, é essencial iniciar a administração de levotiroxina antes das 10 a 12 semanas de gestação, altura em que a glândula tiroideia fetal inicia, de forma progressiva, a síntese hormonal, constituindo, portanto, um período crucial para o surgimento das complicações mencionadas e um aspeto relevante para o estudo do efeito desta terapêutica^{5,15,41}.

Para além do período gestacional em que se inicia o tratamento farmacológico ser um fator de impacto considerável na interpretação dos dados obtidos, relativamente ao desenvolvimento cognitivo e neuropsicológico na infância¹⁵, constata-se que é igualmente relevante para a avaliação do risco de perda gestacional⁴⁶ (considerada quando ocorre após a gravidez ser reconhecida clinicamente e até às 24 semanas de gestação⁴⁸). Uma vez que esta ocorre maioritariamente numa fase mais precoce da gravidez, realça-se a necessidade de considerar, nos ensaios clínicos desenvolvidos, as semanas de gestação aquando da instituição da terapêutica^{1,15,46}. Inclusivamente, alguns estudos procuraram comparar o efeito do tratamento na redução do risco de complicações quando iniciado no primeiro e segundo trimestres de gestação, o que resultou num maior benefício da toma de levotiroxina para a saúde materno-fetal, quando administrada no primeiro trimestre^{15,49}.

Além disto, os dados do impacto da levotiroxina na melhoria dos *outcomes* decorrentes do Hipotiroidismo Subclínico na gravidez variam, não só de acordo com a duração do tratamento necessária para normalizar os valores de TSH, como também de acordo com as semanas de gestação em que estes níveis desejáveis foram atingidos. Por conseguinte, quanto mais curto o período de tratamento e mais precocemente na gravidez se atinge os valores ideais de TSH, mais baixa é a incidência de repercussões obstétricas e fetais associadas¹⁸.

A concentração sérica de TSH a partir da qual se observa, simultaneamente, maus desfechos obstétricos e fetais e um benefício do tratamento com levotiroxina, é uma das questões que acarreta maior relevo para a investigação do efeito desta

intervenção terapêutica em grávidas com Hipotireoidismo Subclínico^{6,15}. Na maioria dos estudos que evidenciaram um efeito benéfico associado à levotiroxina, foram registados frequentemente níveis de TSH iguais ou superiores a 4.0 mU/L, resultados estes que também parecem ter sido influenciados pela presença de TPOAb positivos, visto que implicam um risco adicional para o surgimento de complicações na gravidez. Torna-se, assim, crucial estabelecer o ponto de corte do intervalo de referência da TSH a partir do qual se observa repercussões para a saúde materno-fetal e em que a intervenção com levotiroxina os previne, o que ainda levanta dúvidas entre a comunidade científica, não estando totalmente comprovado¹⁵.

Portanto, são necessários novos estudos mais rigorosos de forma a limitar ao máximo estes fatores de variabilidade dos resultados e que sejam passíveis de fundamentar os trabalhos de investigação previamente publicados, para além de obter conclusões que permitam a transposição de conhecimento baseado na evidência científica para a prática clínica.

A respeito desta problemática, foi publicado um ensaio clínico de carácter prospetivo em 2023, o qual demonstra que, de facto, o impacto positivo do tratamento do Hipotireoidismo Subclínico em grávidas que não apresentem TPOAb positivos não deve ser subvalorizado. Assim sendo, pretendeu-se determinar o efeito da levotiroxina, mais concretamente, no neurodesenvolvimento das crianças até aos 2 anos de idade, comparando grávidas com esta disfunção tiroideia, com e sem elevação dos anticorpos anti-tiroideus. O que este estudo revelou foi que, as crianças do grupo de mães com Hipotireoidismo Subclínico e TPOAb negativos na gravidez manifestaram pontuações mais baixas na escala de avaliação do desenvolvimento utilizada, em relação às crianças do grupo de mães com TPOAb positivos, as quais tinham sido submetidas a intervenção terapêutica, como geralmente recomendado⁴². Mediante estas observações, é possível concluir que o tratamento de grávidas com Hipotireoidismo Subclínico sem positividade para anticorpos anti-tiroideus, possui um potencial benéfico, o qual deve continuar a ser alvo de investigação, a fim de comprovar e esclarecer em que medida é capaz de reduzir o risco de consequentes complicações.

Com isto, é de salientar que, após se iniciar o tratamento com levotiroxina, é indispensável a monitorização da função tiroideia da grávida através do doseamento hormonal durante o seu seguimento, de forma a evitar o sobretratamento, o qual requer toda a atenção, pois mostra ter implicações prejudiciais na progressão adequada da gravidez^{15,28,46,50}. Neste sentido, está recomendado proceder-se ao

doseamento de TSH a cada 4 a 6 semanas de gestação, até metade da gravidez, e de novo às 30 semanas²³.

Face à vasta evidência de inúmeras complicações materno-fetais, tanto a curto como a longo prazo, associadas ao Hipotireoidismo Subclínico na gravidez, revela-se de extrema importância a investigação da abordagem terapêutica apropriada e necessária para a redução da morbidade e mortalidade inerentes, com a finalidade de promover uma monitorização mais adequada das grávidas durante toda a gestação e, conseqüentemente, uma melhoria dos *outcomes* obstétricos, fetais e neonatais. Contudo, os estudos existentes sobre o efeito do tratamento do Hipotireoidismo Subclínico na gravidez são limitados e inconsistentes entre si, verificando-se que o impacto favorável desta terapêutica não foi sempre confirmado. Desta forma, algumas das recomendações presentes na ATA são baseadas numa fraca evidência científica¹, o que compromete a aplicação do tratamento com levotiroxina na prática clínica. Constata-se, portanto, a necessidade de desenvolver e publicar mais estudos de carácter prospetivo e ensaios clínicos randomizados^{7,21,35}, pela enorme pertinência que esta área de investigação acarreta para a clínica, essencialmente, no que diz respeito às orientações para aplicação de rastreio da disfunção tiroideia na gravidez, o qual gera uma grande controvérsia.

5. Rastreo da disfunção tiroideia na gravidez

Face ao papel fundamental das hormonas tiroideias na evolução da gestação, à prevalência da patologia tiroideia durante a gravidez e à importância clínica das complicações materno-fetais associadas, torna-se de extrema relevância a discussão do benefício relativo ao diagnóstico precoce destas alterações nas grávidas. Portanto, é essencial avaliar e estudar aprofundadamente o interesse de um rastreio universal da disfunção tiroideia na gravidez, como forma de melhorar os cuidados médicos no seguimento das grávidas ao longo da gestação, bem como de reduzir a incidência das complicações observadas nas mulheres com alteração dos doseamentos tiroideus, uma vez que a promoção de um diagnóstico precoce, permite, por consequência, a instituição de um plano terapêutico dirigido numa fase inicial da gravidez, em que estes efeitos adversos sejam potencialmente preveníveis.

Verifica-se que o rastreio da função tiroideia na gravidez envolve uma grande controvérsia, levantando ainda diversas questões que permanecem por esclarecer, o que impede que se chegue a um consenso na comunidade científica quanto à sua recomendação para todas as grávidas^{16,23,27}. O Hipotireoidismo Subclínico é determinante neste debate, uma vez que, para além de ser a disfunção tiroideia mais comum na gravidez^{5,21}, o seu impacto a nível obstétrico e fetal não se apresenta totalmente estabelecido, apesar da crescente evidência que se observa acerca da sua correlação com sérias complicações, particularmente aborto espontâneo, parto pré-termo, complicações hipertensivas da gravidez e morte neonatal. Por outro lado, o efeito benéfico do tratamento com levotiroxina durante a gravidez carece de evidência robusta que o comprove, o que constitui um obstáculo para a resolução desta problemática⁵¹.

As orientações para a prática clínica de diferentes sociedades científicas revelam inúmeras discordâncias entre si, no entanto, geralmente sugerem o rastreio a um grupo de mulheres consideradas de risco, isto é, um teste que envolve um grupo de pessoas com risco acrescido de desenvolver uma patologia tiroideia na gravidez, em prol do rastreio universal¹⁴, dado a limitada e fraca evidência disponível para sustentar esta segunda estratégia de rastreio¹. Para que estas divergências sejam resolvidas é crucial definir os riscos inerentes ao Hipotireoidismo Subclínico na gravidez e analisar a eficácia e benefício da terapêutica para o controlo destes riscos e consequente melhoria dos *outcomes*.

Em primeiro lugar, um rastreio compreende uma estratégia para identificar uma doença, ainda por reconhecer, em indivíduos assintomáticos de uma população alvo,

com recurso a um teste, exame ou outro procedimento de diagnóstico indicado para detetar a patologia numa fase pré-clínica, contribuindo para uma intervenção e abordagem eficazes na melhoria do bem-estar e saúde das populações^{14,16}. Desta forma, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu os princípios de *Wilson* e *Jungner*, divulgados em 1968, como os critérios segundo os quais se determina a pertinência de um rastreio a ser implementado na população²⁷, os quais se encontram listados na **tabela 1** abaixo.

Tabela 1 – Princípios de *Wilson* e *Jungner* para implementação de um rastreio na população.

1. A patologia possui um impacto substancial na saúde;
2. A patologia deve ter um tratamento com eficácia comprovada e aceite pela população;
3. Deve existir um método de rastreio disponível e adequado;
4. A doença apresenta um período em que esta é identificável, ainda sem manifestação de sintomas;
5. O teste de rastreio deve revelar uma taxa reduzida de falsos negativos;
6. O teste deve apresentar um risco reduzido e ser aceitável para a população;
7. A história natural da doença deve ser conhecida, incluindo o seu desenvolvimento desde a fase latente até à doença já declarada;
8. Deve haver consenso na identificação da população contemplada pelo rastreio que beneficiará do tratamento;
9. O diagnóstico da doença deve ser custo-efetivo, ou seja, apresenta uma relação de equilíbrio entre os custos financeiros implicados no rastreio e os custos do possível tratamento;
10. Perante um caso de doença encontrado, deve-se prosseguir com o estudo e não retirar conclusões com base num caso pontual, constituindo um processo contínuo.

Adaptado de Stagnaro-Green, Alex et. al (2020) "Universal screening for thyroid disease during pregnancy should be performed". *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 34(4).²⁷ Com autorização de Alex Stagnaro-Green, autor do artigo.

Para que um rastreio de determinada patologia seja elegível, de forma universal, para a população, deve preencher estes critérios apresentados pela OMS⁵¹, sendo que no caso da disfunção tiroideia durante a gravidez não se verifica a concretização da totalidade dos requisitos, considerando o Hipotiroidismo Subclínico e

as controvérsias subjacentes à eficácia do respetivo tratamento. Relativamente ao método de rastreio a aplicar para o diagnóstico, este consiste no doseamento dos valores de TSH através da colheita de uma amostra de sangue, o que cumpre com os princípios referentes à disponibilidade de um teste adequado, com alto nível de confiança, dado a reduzida taxa de falsos negativos, e com baixo risco, sendo aceitável para a população submetida ao rastreio^{27,52}. A colheita de uma amostra de sangue para análise de diversos parâmetros bioquímicos já é realizada por rotina, seja em consulta pré-concepcional ou na primeira consulta de vigilância da gravidez, para além de que a determinação laboratorial dos níveis de TSH evidencia uma elevada sensibilidade^{14,27,51}, mesmo quando a sua concentração sérica está mais baixa, como se verifica, fisiologicamente, no período inicial da gestação¹⁴, justificando-se, assim, a sua acessibilidade e adequabilidade à população, envolvendo um risco reduzido, com registo de poucos falsos negativos. Quanto à sua custo-efetividade, está demonstrado que o rastreio universal, comparativamente ao rastreio de grupos de risco, representa uma abordagem mais favorável em termos económicos, sendo considerado por alguns autores um procedimento menos dispendioso^{14,17,27}, não só por implicar um baixo custo para a sua realização^{52,53}, como também por se defender que a deteção precoce da disfunção tiroideia na gravidez revela diminuir os riscos de surgirem diversas complicações materno-fetais, dado que a instituição da terapêutica, no período de tempo adequado à prevenção de eventos adversos, conduz a uma melhoria dos *outcomes* obstétricos e fetais nestas mulheres^{17,27,39}, o que se tem vindo também a demonstrar no Hipotiroidismo Subclínico^{15,41,46}.

Apesar da elevada prevalência da patologia tiroideia na gravidez e do impacto significativo que acarreta para a saúde materna e fetal, realça-se a insuficiência de evidência científica que suporte o tratamento de grávidas com diagnóstico de Hipotiroidismo Subclínico. Assim, não se cumprem os critérios relativos ao benefício comprovado da terapêutica com levotiroxina em grávidas com Hipotiroidismo Subclínico, já que os estudos prospetivos e ensaios clínicos randomizados existentes apresentam uma grande heterogeneidade entre si, impossibilitando que haja concordância entre as sociedades científicas na decisão de quem deve ser submetido a tratamento após o rastreio^{17,51}. Este constitui um dos princípios fulcrais para instituir um rastreio universal na população, sendo que, para tal, os estudos futuramente publicados devem ser capazes de fundamentar que o efeito da levotiroxina no Hipotiroidismo Subclínico durante a gravidez resulta, inequivocamente, na redução do risco das diversas repercussões relacionadas a esta disfunção tiroideia²⁷, tendo em

conta que os desafios e limitações analisados nos trabalhos de investigação atuais devem ser ultrapassados.

Ao comparar as duas tipologias de rastreio à população, o rastreio universal e o rastreio a um grupo de risco, diversos autores têm concluído que o rastreio universal permite detetar um número muito superior de mulheres com uma disfunção tiroideia na gravidez, o que mostra ser oportuno para uma abordagem terapêutica mais precoce, levando, conseqüentemente, a um decréscimo das complicações materno-fetais associadas^{14,51}. De facto, o rastreio direccionado a um grupo de risco demonstra falhar na identificação de cerca de 18% a 89% das mulheres com Hipotiroidismo na gravidez, incluindo, tanto o Hipotiroidismo Clínico, como o Subclínico²⁷. Por esta razão, considera-se que se corre um risco superior de não diagnosticar uma disfunção tiroideia ou de o fazer demasiado tarde na gestação, isto é, quando a intervenção médica já não será capaz de prevenir os possíveis eventos obstétricos e perinatais adversos¹⁶, o que é especialmente importante no Hipotiroidismo Subclínico durante a gravidez, pelo facto de, geralmente, não apresentar manifestações clínicas evidentes^{2,14}. Por outro lado, o rastreio universal tem sido associado a uma maior probabilidade de sobrediagnóstico de grávidas com uma patologia tiroideia, originando um excesso de intervencionismo médico, o qual se traduz, quer no início de estudo complementar e na instituição de planos terapêuticos desnecessários, quer num aumento dos níveis de stress e ansiedade relacionados com os resultados de diagnóstico^{14,16}.

Embora o rastreio universal mostre, em diversos estudos, melhores resultados na deteção de grávidas com disfunção tiroideia, não existe evidência suficientemente robusta que revele um benefício substancial do diagnóstico precoce, e conseqüente tratamento da grávida, no desfecho obstétrico e fetal^{14,21,51}, fazendo com que as recomendações da maioria das sociedades científicas contemplem o rastreio de um grupo de risco^{27,51}. No entanto, a par com alguns estudos que descrevem encontrar vantagem no rastreio universal da disfunção tiroideia na gravidez^{24,38,39}, verifica-se que cada vez mais clínicos optam por dosear e avaliar os valores de TSH das grávidas, de forma rotineira no início da gestação, ao contrário do que está preconizado nas normas para a prestação de cuidados médicos das organizações de saúde internacionais^{9,17,27}.

Estas sociedades científicas de referência têm vindo a defender o rastreio na gravidez apenas a mulheres com risco acrescido de desenvolver uma disfunção

tiroideia, segundo determinados fatores de risco que justificam a sua realização, já que a opção pelo rastreio universal não é consensual.

Em 2012, a ES divulga as suas recomendações relativas a esta controvérsia, onde realça a divergência de opiniões entre os membros. Enquanto alguns apoiaram o rastreio universal da disfunção tiroideia na gravidez, advogando que os níveis séricos de TSH deveriam ser avaliados pela 9ª semana de gestação, ou na altura em que ocorra a primeira consulta após confirmada a gestação, por outro lado, os restantes membros defenderam a identificação de grávidas com elevado risco de apresentarem alterações dos doseamentos tiroideus, desde o início da vigilância da gravidez. Assim, não sendo possível concluir acerca dos benefícios efetivos do rastreio universal, nestas *guidelines* propõe-se optar pelo rastreio de grávidas com fatores de risco²².

Mais tarde, a ETA publica em 2014 normas para a abordagem do Hipotiroidismo Subclínico na gravidez e na infância, em que refere a impossibilidade de sustentar a implementação de um rastreio universal de grávidas no primeiro trimestre de gestação, face a insuficiência de evidência científica forte que o suporte. Apesar disto, é de notar que a maioria dos autores incluídos privilegiam o rastreio universal na gravidez, uma vez que a estratégia de rastreio de um grupo de grávidas de risco levaria a uma falha importante no diagnóstico de mulheres com Hipotiroidismo, nomeadamente Hipotiroidismo Clínico, o qual mostra apresentar benefícios do tratamento com levotiroxina na melhoria dos desfechos obstétricos, permanecendo, assim, desconhecido e não tratado durante a gravidez⁹.

O rastreio universal da disfunção tiroideia na gravidez é, igualmente, alvo de debate nas orientações de 2017 da ATA, nas quais se conclui que não se dispõe de estudos suficientemente sustentados e com elevada qualidade científica que permitam defender ou contestar a instituição deste rastreio na população. Desta forma, salienta-se a recomendação de uma estratégia de rastreio consoante a presença de fatores de risco determinantes para a sinalização de grávidas com uma probabilidade acrescida de revelarem uma disfunção tiroideia¹, fatores de risco estes que se encontram enumerados na **tabela 2**. No caso de algum destes critérios serem confirmados, aquando da primeira consulta pré-natal, deve-se proceder ao doseamento da concentração sérica de TSH da grávida, passando à avaliação dos TPOAb, se os resultados do níveis da TSH estiverem compreendidos entre 2.5 mU/L e 10 mU/L¹.

Tabela 2 – Grupos de risco com indicação para realizar o rastreio da disfunção tiroideia a grávidas, segundo as *guidelines* da ATA de 2017.¹

1. História de Hipotireoidismo/Hipertireoidismo ou apresentação de quadro clínico sugestivo de disfunção tiroideia;
2. Presença de anticorpos anti-tiroideus ou de bócio;
3. História de intervenção cirúrgica tiroideia ou de irradiação da cabeça/pescoço;
4. Idade materna superior a 30 anos;
5. Diabetes Mellitus tipo 1 ou outra doença autoimune;
6. História de abortos, parto pré-termo ou infertilidade;
7. História de duas ou mais gestações prévias;
8. História familiar de disfunção tiroideia ou de doença tiroideia autoimune;
9. Índice de massa corporal igual ou superior a 40 Kg/m²;
10. Terapêutica recente com amiodarona, lítio ou administração recente de contraste iodado;
11. Residência em área de insuficiência moderada a grave em iodo;

Adaptado de Alexander, Erik K. et al. (2017), “2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum”. *Thyroid*, 27(3), 315-389.¹ Com autorização de Elizabeth N. Pearce, autora do artigo, e de Wendy Newsham, por parte do departamento da respectiva revista científica, responsável pela cedência de permissão.

Posto isto, embora o tratamento seja acessível e de baixo custo, prevalece a insuficiência de estudos, com uma forte evidência científica, que promovam uma resposta conclusiva acerca do efeito benéfico da levotiroxina no Hipotireoidismo Subclínica na gravidez, levando a que as organizações de saúde mundiais recomendem o rastreio dirigido a um grupo de grávidas de risco, ao invés do rastreio universal. Contudo, esta estratégia baseada nos fatores de risco resulta numa falha do diagnóstico precoce de um número relevante de grávidas com disfunção tiroideia, principalmente com Hipotireoidismo Clínico e Subclínico, tornando-se indispensável o esclarecimento destes temas, de maneira a assegurar o adequado acompanhamento médico da grávida.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Não há dúvida que a patologia tiroideia é muito comum na gravidez, sendo a disfunção mais prevalente o Hipotireoidismo Subclínico^{3,23}. Uma vez que esta condição é assintomática ou, muitas vezes, mascarada pelas manifestações típicas de uma gravidez, pode passar despercebida, sendo apenas possível diagnosticá-la através da análise laboratorial dos parâmetros hormonais tiroideus, caracterizando-se por um aumento da concentração sérica de TSH acima dos valores de referência, sem alteração dos níveis de T4L⁸. Além do mais, as hormonas tiroideias têm o papel fulcral no adequado desenvolvimento fetal e na boa progressão da gravidez, principalmente na primeira metade da gestação, em que o feto depende totalmente do aporte hormonal e de iodo, a nível materno, para diversas fases cruciais do seu desenvolvimento.

Devido às potenciais consequências negativas de uma disfunção tiroideia na gravidez, é de grande relevância para a prática clínica a sua abordagem precoce, demonstrando-se necessária a investigação das repercussões inerentes ao Hipotireoidismo Subclínico na gravidez, relativamente aos desfechos obstétricos, fetais e neonatais. Inúmeros autores procuraram estudar a associação de complicações materno-fetais e de consequências ao nível do neurodesenvolvimento fetal, no entanto, a extensão do seu impacto não é consensual, devido a uma grande heterogeneidade de resultados, predominantemente resultante da ausência de conformidade quanto aos critérios de diagnóstico utilizados para definir o Hipotireoidismo Subclínico durante a gravidez. Para além das normas de orientação clínica das organizações de saúde serem divergentes, relativamente à determinação de um ponto de corte para o limite superior do intervalo de referência da TSH, concluiu-se que os níveis de TSH a considerar para o diagnóstico variam, não só entre cada trimestre da gestação, mas também entre populações distintas, já que fatores como a área geográfica, em que o aporte de iodo difere, ou ainda o grupo racial e étnico, influenciam significativamente os níveis séricos de TSH ao longo da gravidez.

Assim, a ATA recomenda, nas suas *guidelines* mais recentemente publicadas, o uso preferencial de um *cut-off* superior específico para o trimestre e para a população em questão, sendo que, nas situações em que estes dados não estejam disponíveis, indica-se a aplicação de um intervalo de valores referência entre 0.1 e 4.0 mU/L durante o primeiro trimestre, com um retorno gradual nos trimestres seguintes para os valores estabelecidos para a população geral¹. A SPOMMF segue estas orientações da ATA, salientando que quando o valor de TSH se apresenta acima dos

4.0 mU/L, deve-se avaliar o doseamento de T4L, fazendo o diagnóstico de Hipotireoidismo Subclínico se o seu resultado estiver compreendido entre os valores tidos como referência. Adicionalmente, indica o estudo dos níveis dos TPOAb sempre que se registre um valor de TSH superior a 2.5 mU/L²³.

Apesar desta enorme variabilidade que se verificou ao longo dos anos e que se traduziu na reduzida concordância entre os resultados dos estudos desenvolvidos, é de notar a crescente evidência de associação entre o Hipotireoidismo Subclínico com diversas complicações materno-fetais, tendo já múltiplos estudos encontrado uma relação com risco superior de aborto espontâneo, complicações hipertensivas da gravidez, parto pré-termo e morte neonatal, principalmente. É, ainda, notório que a presença simultânea de Hipotireoidismo Subclínico e de anticorpos anti-tiroideus positivos, entre eles os TPOAb, confere um agravamento do risco de ocorrer eventos adversos na gestação, particularmente de aborto espontâneo. Além disto, procurou-se investigar as possíveis consequências desta disfunção tiroideia durante a gravidez no neurodesenvolvimento fetal e no adequado crescimento em termos cognitivos e neuropsicológicos das crianças, dado o conhecido envolvimento das hormonas tiroideias maternas em processos fundamentais do desenvolvimento cerebral fetal. No entanto, embora alguns autores tenham confirmado que há uma correlação, esta não foi sempre encontrada como estatisticamente relevante, permanecendo inconclusiva.

Na sequência da abordagem do Hipotireoidismo Subclínico na gravidez e das consequências negativas subjacentes para a saúde materna e do feto, torna-se fulcral o estudo e discussão da instituição de terapêutica durante este período e do seu efeito benéfico na melhoria dos *outcomes* obstétricos e fetais. Porém, observa-se uma discrepância de resultados entre ensaios clínicos, a qual tem por base a elevada heterogeneidade entre variados fatores decisivos neste debate, como é exemplo a altura em que se inicia o tratamento, a duração do mesmo até atingir o alvo terapêutico da concentração sérica de TSH e o ponto de corte dos níveis de TSH em que se estabelece um benefício da intervenção. A inconsistência da informação disponível e a consequente divergência de conclusões neste âmbito, traduz-se na escassa evidência científica suficientemente robusta que demonstre o efeito da levotiroxina na redução do risco das diversas complicações associadas ao Hipotireoidismo Subclínico. Ainda que não se disponha de dados conclusivos nesta área, comprometendo o consenso entre as associações internacionais de referência, é fundamental ressaltar que está fortemente recomendado iniciar terapêutica com a toma de levotiroxina em grávidas com diagnóstico de Hipotireoidismo Subclínico, cujas concentrações séricas de TSH ultrapassem o valor de 4.0 mU/L, ou que sejam

superiores ao *cut-off* preconizado para o trimestre e população em específico, se disponível, sendo que apresentem, juntamente, registo de positividade para TPOAb¹.

É de destacar o desafio envolvido na definição do ponto de corte fixo para o intervalo de referência da TSH, limitando uma comparação conclusiva entre estudos já realizados na área, tanto no que diz respeito às repercussões desta disfunção tiroideia, como ao benefício do seu tratamento. Deste modo, revela-se imprescindível estabelecer claramente um *cut-off* superior fixo para o intervalo de valores referência de TSH, como critério de diagnóstico do Hipotiroidismo Subclínico, o qual traduza o nível ideal a partir do qual se observa um acréscimo do risco de complicações materno-fetais, como também o impacto da terapêutica na redução destes mesmos riscos. O contributo decorrente do esclarecimento desta questão permitirá dar o passo em frente na discussão relacionada com o rastreio universal, possibilitando aos médicos tomar decisões baseadas na evidência e, portanto, melhorar os cuidados de saúde no seguimento e vigilância das grávidas.

Com isto, ao analisar a problemática do rastreio da disfunção tiroideia na gravidez, constata-se que, entre as duas estratégias de rastreio disponíveis a adotar para o diagnóstico precoce da patologia tiroideia na grávida, a mais aceite entre as sociedades científicas e a recomendada nas suas *guidelines* é a realização de um rastreio seletivo das grávidas, isto é, o doseamento da concentração sérica de TSH apenas nas mulheres com fatores de risco identificados^{1,9,22}. Apesar de se demonstrar que o rastreio universal é custo-efetivo, envolvendo um teste adequado, acessível, seguro, com um elevado nível de confiança e aceite pela população, a dúvida reside na eficácia e benefício comprovados do tratamento com levotiroxina em grávidas com Hipotiroidismo Subclínico, o que ainda não é possível concluir pela insuficiente base científica que permita esclarecer o efeito positivo da instituição da terapêutica nestas mulheres. Contudo, ao considerar o rastreio dirigido a um grupo de risco, salienta-se a evidente falha no diagnóstico de grávidas com disfunção tiroideia, principalmente com Hipotiroidismo Subclínico e Clínico, correndo-se o risco de deixar uma percentagem significativa de mulheres por diagnosticar e tratar, as quais apresentam um risco acrescido de sérias complicações materno-fetais a curto e longo-prazo, podendo beneficiar do tratamento se devidamente diagnosticadas numa fase precoce da gestação. Por outro lado, embora o rastreio de grávidas com fatores de risco seja a abordagem mais consensual entre as sociedades científicas, é possível constatar que os fatores considerados como indicação para o doseamento sérico de TSH são, de facto, muito abrangentes, englobando a grande maioria da população, verificando-se,

assim, um número crescente de médicos que optam pelo rastreio sistemático de todas as grávidas no início da gestação.

Finalmente, sendo o Hipotireoidismo Subclínico na gravidez uma condição clínica de extrema importância e uma área de investigação com múltiplas dúvidas ainda por esclarecer, requer um foco reforçado dos autores e investigadores, essencialmente, no que toca ao impacto do tratamento na melhoria do prognóstico associado ao Hipotireoidismo Subclínico durante a gravidez. É necessário, portanto, que novos estudos sejam desenvolvidos, no sentido de fornecer conclusões concordantes e inequívocas acerca desta controvérsia, minimizando ao máximo as variáveis que inviabilizam uma comparação válida entre os resultados obtidos nos trabalhos de investigação prévios. Conclui-se que seja este o requisito chave para a defesa da implementação de rastreio universal da disfunção tireoideia nas grávidas, de forma a uniformizar a prática clínica na prestação dos cuidados de saúde e, verdadeiramente, promover um seguimento mais adequado e pertinente de todas as grávidas.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, à minha Orientadora, Dr.^a Isabel dos Santos da Silva, com quem muito aprendi e para quem as minhas palavras serão sempre de enorme admiração. Expresso o meu agradecimento pela sua dedicação e total disponibilidade demonstradas, assim como pelo aconselhamento e orientação científica imprescindíveis para a elaboração do presente trabalho final.

Agradeço, de igual modo, ao Professor Doutor José Paulo Moura por ter aceitado prontamente ser meu Co-Orientador, pela disponibilidade e atenção demonstradas desde o primeiro momento e pela sua inestimável orientação na análise científica do trabalho desenvolvido.

Um agradecimento à minha família que, de diversas formas, me apoiou incondicionalmente em todo o meu percurso académico, em especial à minha mãe pelo constante incentivo e força que me deu e que se revelaram indispensáveis durante a realização deste trabalho. O meu reconhecimento e apreço aos meus amigos pelo companheirismo e reforço positivo que manifestaram.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017-03-01 2017;27(3):315-389. doi:10.1089/thy.2016.0457
2. Centeno M, Raquel Carvalho M, José Monteiro M, et al. Doença Tiroideia na gravidez. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*. 2021;15(4):400-406.
3. Ding Z, Liu Y, Maraka S, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2021-12-10 2021;12doi:10.3389/fendo.2021.797423
4. Jiao X-F, Zhang M, Chen J, et al. The impact of levothyroxine therapy on the pregnancy, neonatal and childhood outcomes of subclinical hypothyroidism during pregnancy: An updated systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2022-08-05 2022;13doi:10.3389/fendo.2022.964084
5. Taylor PN, Muller I, Nana M, Velasco I, Lazarus JH. Indications for treatment of subclinical hypothyroidism and isolated hypothyroxinaemia in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;34(4)
6. Maraka S, Ospina NMS, O'Keefe DT, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016-04-01 2016;26(4):580-590. doi:10.1089/thy.2015.0418
7. Bein M, Yu OHY, Grandi SM, Frati FYE, Kandil I, Filion KB. Levothyroxine and the risk of adverse pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocrine Disorders*. 2021-12-01 2021;21(1)doi:10.1186/s12902-021-00699-5
8. Castillo Lara M, Vilar Sánchez Á, Cañavate Solano C, et al. "Hypothyroidism screening during first trimester of pregnancy". *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2017-12-01 2017;17(1)doi:10.1186/s12884-017-1624-x
9. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *European Thyroid Journal*. 2014-01-01 2014;3(2):76-94. doi:10.1159/000362597
10. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertility and Sterility*. 2013-11-01 2013;100(5):1326-1331.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.07.1975

11. Mégier C, Dumery G, Luton D. Iodine and Thyroid Maternal and Fetal Metabolism during Pregnancy. *Metabolites*. 2023-05-06 2023;13(5):633. doi:10.3390/metabo13050633
12. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. 2015;13(7):387–396.
13. Gouveia SG, Leitão F, Ribeiro C, Carrilho F. Fatores de interferência no estudo da função tiroideia. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*. 2016;11(2):277-286.
14. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;(9)doi:10.1002/14651858.CD011263.pub2
15. Małgorzata G-C, Piotr G. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: controversies on diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med*. 2021;(131):266-275. doi:10.20452/pamw.15626
16. Ghazal K, Moal V, Gauchez A-S, Caron P, Hamdi S. Screening for thyroid disease in pregnancy: Targeted or universal? *Médecine Nucléaire*. 2023;47(4):169-174.
17. Mahadik K, Choudhary P, Roy PK. Study of thyroid function in pregnancy, its fetomaternal outcome; a prospective observational study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2020-12-01 2020;20(1)doi:10.1186/s12884-020-03448-z
18. Ju R, Lin L, Long Y, Zhang J, Huang J. Clinical efficacy of therapeutic intervention for subclinical hypothyroidism during pregnancy. *Genetics and Molecular Research*. 2016-01-01 2016;15(4)doi:10.4238/gmr15049019
19. Edward Visser W, P. Peeters R. Interpretation of thyroid function tests during pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;34(4)
20. Korevaar TIM, Steegers EAP, De Rijke YB, et al. Placental Angiogenic Factors Are Associated With Maternal Thyroid Function and Modify hCG-Mediated FT₄ Stimulation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015-10-01 2015;100(10):E1328-E1334. doi:10.1210/jc.2015-2553
21. Han Y, Wang J, Wang X, Ouyang L, Li Y. Relationship Between Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and Hypertensive Disorder of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*. 2022-03-08 2022;13doi:10.3389/fendo.2022.823710
22. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice

Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012-08-01 2012;97(8):2543-2565. doi:10.1210/jc.2011-2803

23. Centeno M, Raquel Carvalho M, José Monteiro M, et al. Norma de Orientação Clínica SPOMMF: Doença Tiroideia na Gravidez. Accessed 17/09/2023, <https://www.spommf.pt/norma-de-orientacao-clinica-spommf-doenca-tiroideia-na-gravidez/>

24. Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal Subclinical Hypothyroidism, Thyroid Autoimmunity, and the Risk of Miscarriage: A Prospective Cohort Study. *Thyroid*. 2014-11-01 2014;24(11):1642-1649. doi:10.1089/thy.2014.0029

25. Feldthusen A-D, Larsen J, Pedersen PL, Kristensen TT, Kvetny J. Pregnancy-induced alterations in mitochondrial function in euthyroid pregnant women and pregnant women with subclinical hypothyroidism; relation to adverse outcome. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2014;1(1):e13-e17.

26. Aras ÜAT, Dinçgez B. Does presence of subclinical hypothyroidism and thyroid auto antibodies affect pregnancy outcomes in pregnancy? A record-based cross-sectional study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2022;61(6):960-964.

27. Stagnaro-Green A, Dong A, Stephenson MD. Universal screening for thyroid disease during pregnancy should be performed. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020/07/01 2020;34(4):101320. doi:<https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101320>

28. Leng T, Li X, Zhang H. Levothyroxine treatment for subclinical hypothyroidism improves the rate of live births in pregnant women with recurrent pregnancy loss: a randomized clinical trial. *Gynecological Endocrinology*. 2022-06-03 2022;38(6):488-494. doi:10.1080/09513590.2022.2063831

29. Singh G, Kaul I, Singh A, Meinia S. Maternal and fetal outcome in subclinical hypothyroidism in Jammu region, North India. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2016-01-01 2016:2362-2366. doi:10.18203/2320-1770.ijrcog20162128

30. Manolis AA, Manolis TA, Melita H, Manolis AS. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular consequences: An alarming wake-up call? *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2020/02/01/ 2020;30(2):57-69. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.02.011>

31. Yang J, Liu Y, Liu H, et al. Associations of maternal iodine status and thyroid function with adverse pregnancy outcomes in Henan Province of China. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2018/05/01 2018;47:104-110. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.01.013>

32. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018-03-01 2018;103(3):926-935. doi:10.1210/jc.2017-01850
33. Taylor P, Lacey A, Thayer D, et al. Controlled Antenatal Thyroid Screening (CATS) Study: Obstetric Outcomes. *European Thyroid Journal*. 2016-01-01 2016;5(1):132. doi:10.1159/000447416
34. Zhang Y, Wang H, Pan X, Teng W, Shan Z. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2017-04-17 2017;12(4):e0175708. doi:10.1371/journal.pone.0175708
35. Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 2020-03-01 2020;113(3):587-600.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.11.003
36. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, et al. Thyroid Dysfunction and Autoantibodies in Early Pregnancy Are Associated with Increased Risk of Gestational Diabetes and Adverse Birth Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012-12-01 2012;97(12):4464-4472. doi:10.1210/jc.2012-2540
37. He X, Wang P, Wang Z, He X, Xu D, Wang B. Endocrinology in pregnancy: Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Endocrinology*. 2012;167(4):455-464. doi:10.1530/EJE-12-0379
38. Ge GM, Leung MTY, Man KKC, et al. Maternal Thyroid Dysfunction During Pregnancy and the Risk of Adverse Outcomes in the Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020-12-01 2020;105(12):3821-3841. doi:10.1210/clinem/dgaa555
39. Ajmani SN, Aggarwal D, Bhatia P, Sharma M, Sarabhai V, Paul M. Prevalence of Overt and Subclinical Thyroid Dysfunction Among Pregnant Women and Its Effect on Maternal and Fetal Outcome. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2014-04-01 2014;64(2):105-110. doi:10.1007/s13224-013-0487-y
40. Kampouri M, Margetaki K, Koutra K, et al. Maternal mild thyroid dysfunction and child behavioral and emotional difficulties at 4 and 6 years of age: The Rhea mother-child cohort study, Crete, Greece. *Hormones and Behavior*. 2019/11/01 2019;116:104585.

41. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2017-03-02 2017;376(9):815-825. doi:10.1056/nejmoa1606205
42. Zhao Z, Zhou Q, Zhao H, Xiong Y, Li X. Association between levothyroxine treatment for maternal subclinical hypothyroidism with negative TPOAb and early child neurodevelopment: A prospective real-world clinical trial. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2023-09-01 2023;102(9):1183-1192. doi:10.1111/aogs.14602
43. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Azizi F. Levothyroxine treatment and pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. Oct 2019;300(4):805-819. doi:10.1007/s00404-019-05245-2
44. Rao M, Zeng Z, Zhou F, et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*. 2019-05-01 2019;25(3):344-361. doi:10.1093/humupd/dmz003
45. Ji Y, Xu J, Su T, et al. Effect of levothyroxine treatment on fetal growth among women with mild subclinical hypothyroidism and thyroid peroxidase antibody negative: a cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2023-05-18 2023;23(1)doi:10.1186/s12884-023-05676-5
46. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ*. 2017-01-25 2017;i6865. doi:10.1136/bmj.i6865
47. Hales C, Taylor PN, Channon S, et al. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Cognition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018-04-01 2018;103(4):1583-1591. doi:10.1210/jc.2017-02378
48. Bessa Monteiro S, Lebre A, Serrano F, et al. Norma de Orientação Clínica SPOMMF: Perda Gestacional Recorrente. <https://www.spommf.pt/norma-de-orientacao-clinica-spommf-perda-gestacional-recorrente/>
49. Zhao L, Jiang G, Tian X, et al. Initiation timing effect of levothyroxine treatment on subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. Oct 2018;34(10):845-848. doi:10.1080/09513590.2018.1451836
50. Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keeffe DT, et al. Effects of Levothyroxine Therapy on Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*. 2016-07-01 2016;26(7):980-986. doi:10.1089/thy.2016.0014

51. van der Spek AH, Bisschop PH. Universal screening for thyroid disease SHOULD NOT be recommended before and during pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020/07/01/ 2020;34(4):101429. doi:<https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101429>
52. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;(5)doi:10.1002/14651858.CD007752.pub3
53. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National Status of Testing for Hypothyroidism during Pregnancy and Postpartum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012-03-01 2012;97(3):777-784. doi:10.1210/jc.2011-2038

ANEXOS

Request Authorization for my Thesis

AG Ana catarina Gonçalves
Para: asg@uic.edu
qua, 28/02/2024 14:23

Dear Dr. Alex Stagnaro-Green,

I hope this email finds you well. My name is Ana Catarina Gonçalves and I'm a 6th year medical student at University of Coimbra, Portugal, currently writing a thesis about Subclinical Hypothyroidism in pregnancy.

I'm writing you to kindly request authorization to use information from the article "Universal screening for thyroid disease during pregnancy should be performed" in my upcoming thesis. I am particularly interested in incorporating in a table information of the following section from the mentioned article: the 10 Principles defined by Wilson and Jungner for evaluating a screening strategy.

The use of this particular part of your work as a reference in my thesis, will contribute significantly to enhance the quality and credibility of it, so your authorization would mean greatly to me.

Thank you so much for considering my request. I look forward to your favorable response at your earliest convenience.

Sincerely,
Ana Catarina Gonçalves

Request Authorization for my Thesis

SA Stagnaro-Green, Alex <asg@uic.edu>
Para: Você
qua, 28/02/2024 21:31

You have my permission to use that Table

Best of luck on your thesis!

ASG

Anexo I – Comprovativo de autorização de tabela (tabela 1).

Authorization Request for Thesis

AG

Ana catarina Gonçalves
Para: elizabeth.pearce@bmc.org

← ↶ ↷ ...
qua, 28/02/2024 14:34

Dear Dr. Elizabeth N. Pearce,

I hope this email finds you well. My name is Ana Catarina Gonçalves and I'm a 6th year medical student at University of Coimbra, Portugal, currently writing a thesis about Subclinical Hypothyroidism in pregnancy.

I'm writing you to kindly request authorization to use information from the article "2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum" in my upcoming thesis. I am particularly interested in incorporating, in a table, information of the following section from the mentioned article: "XIII. Screening for Thyroid Dysfunction Before or During Pregnancy", namely, the risk factors in pregnant women that should be identified to recommend testing for serum TSH.

The use of this particular part of your work as a reference in my thesis, will contribute significantly to enhance the quality and credibility of it, so your authorization would mean greatly to me.

Thank you so much for considering my request. I look forward to your favorable response at your earliest convenience.

Sincerely,
Ana Catarina Gonçalves

Authorization Request for Thesis

PE

Pearce, Elizabeth <Elizabeth.Pearce@bmc.org>

Para: Você

← ↶ | ...
qui, 29/02/2024 06:03

Hi,

I think it should be fine to use this as long as it is properly attributed. However, the journal *Thyroid* owns the copyright – I'd check with the journal editor Anna Sawka (annie.sawka@uhn.ca) to be sure.

Best regards,
Elizabeth Pearce

Request Authorization for Thesis

P

Permissions <permissions@liebertpub.com>

Para: Você; Permissions

← ↶ ↷ | ...
seg, 04/03/2024 16:54

Hello,

You are permitted to re-use the table requested with proper attribution and citation of the Version of Record.

Thank you so much,

Wendy Newsham

Vice President, Commercial Director – Global Licensing

Mary Ann Liebert, Inc., publishers

wnewsham@liebertpub.com

Anexo II – Comprovativo de autorização de tabela (tabela 2).