



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RITA CATARINA FIGUEIREDO MARÇAL

Hipotiroidismo subclínico na gravidez

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

Trabalho realizado sobre a orientação de:

DOUTORA ANA CAROLINA MORENO VARELA DOS SANTOS

PROFESSORA DOUTORA MARIA LEONOR VIEGAS GOMES

ABRIL de 2020

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

Hipotiroidismo subclínico na gravidez

AUTORES:

Rita Catarina Figueiredo Marçal¹

Doutora Ana Carolina Moreno Varela dos Santos^{1,2}

Professora Doutora Maria Leonor Viegas Gomes^{1,2}

1 - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

2 - Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Contacto: ritafmarcal@gmail.com

ÍNDICE

Lista de acrónimos	3
Resumo.....	4
Abstract.....	5
Introdução	6
Materiais e métodos	7
Resultados	8
Função tiroideia na gravidez e diagnóstico de hipotiroidismo subclínico	8
Complicações obstétricas	13
Complicações fetais.....	15
Tratamento	17
Rastreio	25
Discussão e Conclusão	31
Referências bibliográficas	32

LISTA DE ACRÓMINOS

ACOG - *American College of Obstetricians and Gynecologists*

ATA – *American Thyroid Association*

ES - *Endocrine Society*

ETA – *European Thyroid Association*

hCG – *human chorionic gonadotrofin*

LT4 - levotiroxina

QI – quociente de inteligência

SCH – *subclinical hypothyroidism*

T3 - triiodotironina

T4 – tiroxina

TBG – *thyroxine binding globulin*

TgAb – *thyroglobulin antibody*

TPOAb – *thyroid peroxidase antibody*

TRH - *thyrotropin-releasing hormone*

TSH – *thyroid-stimulating hormone*

RESUMO

O hipotireoidismo subclínico define-se como um aumento da concentração de tirotropina, em paralelo com uma concentração normal de tiroxina. Esta patologia tem uma prevalência de 2-2,5% na gravidez e tem sido associada a várias complicações, tais como o aborto espontâneo, o parto pré-termo e o atraso no neurodesenvolvimento fetal. No entanto, ainda persistem algumas questões relativamente à abordagem desta patologia na gravidez: quais os valores de referência a utilizar para o diagnóstico, a necessidade ou não de aplicar um rastreio da função tiroideia na gravidez e quem poderá ter benefícios resultantes da implementação de um tratamento.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre a abordagem do hipotireoidismo subclínico na gravidez, de forma a obter um algoritmo de decisão que auxilie na avaliação da função tiroideia ao longo da gestação.

Devido ao impacto que a gravidez tem sobre a função e a estrutura tiroideias, ao dosear a tirotropina, deve-se recorrer a intervalos de referência específicos para cada trimestre e para cada população, de forma a realizar um diagnóstico mais rigoroso.

O tratamento com levotiroxina está recomendado, com uma evidência de moderada qualidade, em mulheres grávidas com concentrações de TSH acima de 10 mU/L e em mulheres grávidas TPOAb positivas e com concentrações de TSH entre o limite superior do valor de referência e 10 mU/L.

No que diz respeito ao rastreio, o que as recomendações mais recentes sugerem é a aplicação de um rastreio dirigido a mulheres de alto risco para desenvolver disfunção tiroideia. Esta avaliação deve ser realizada, idealmente, no período pré-concepcional. Deste modo, em mulheres de alto risco, deve recorrer-se ao doseamento da concentração de tirotropina e, encontrando-se esta entre 2,5 e 10 mU/L, ao doseamento do anticorpo anti-peroxidase tiroideia.

Apesar de todas as recomendações publicadas até à data, relativas à abordagem do hipotireoidismo subclínico na gravidez, ainda se verifica uma divergência entre estas e a prática clínica. Isto verifica-se, principalmente pela falta de evidência científica que reconheça o benefício do tratamento em diminuir os efeitos adversos do hipotireoidismo subclínico na gravidez.

PALAVRAS-CHAVE

Hipotireoidismo subclínico, gravidez, complicações obstétricas, complicações fetais, testes de função tiroideia.

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism is defined as an elevated serum thyroid-stimulating hormone concentration with a normal serum thyroxine concentration. It has a prevalence of 2-2,5% in pregnant women and it has been associated with several outcomes, such as pregnancy loss, premature delivery and adverse neurocognitive effects on the offspring. However, there is still some uncertainty regarding the right cut-offs to use, in order to make an accurate diagnosis, the need to implement a screening for thyroid function during pregnancy and who would benefit from treatment.

The aim of this study is to do a review of the literature regarding the management of subclinical hypothyroidism in pregnant women. As a result, we hope to obtain an algorithm that is able to guide the evaluation of the thyroid function in pregnant women.

Because of the substantial impact that pregnancy has on the thyroid gland, trimester-specific and population-based reference ranges for thyroid-stimulating hormone should be used, in order to make a more precise diagnosis.

The treatment with levothyroxine is only recommended, with moderate-quality evidence, in specific cases: in pregnant women with thyroid-stimulating hormone concentrations higher than 10 mU/L and in pregnant women positive for thyroid peroxidase antibodies with a concentration of thyroid-stimulating hormone greater than the pregnancy-specific reference range and lower than 10 mU/L.

About the screening, the most recent guidelines suggest a targeted approach, in order to identify women at risk to develop thyroid disease. This evaluation would ideally be done in a pre-conception consultation. Thus, in high-risk women, the concentration of the thyroid-stimulating hormone should be measured and, when this concentration is between 2,5 and 10 mU/L, the thyroid peroxidase antibodies should be accessed as well.

Despite the published guidelines by various international associations, there is still a wide variation in clinical practice regarding the management of subclinical hypothyroidism in pregnant women. This lack of consensus exists mostly because the effectiveness of treatment with levothyroxine has not yet been demonstrated, which calls for additional studies.

KEYWORDS

Subclinical hypothyroidism, pregnancy, pregnancy outcomes, pregnancy complications, offspring complications, thyroid function tests.

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo subclínico (SCH, do inglês *subclinical hypothyroidism*) define-se como um aumento da concentração de tirotropina (TSH, do inglês *thyroid-stimulating hormone*) associado a uma concentração de tiroxina (T4) livre⁽¹⁻⁴⁾ e de triiodotironina (T3) normais.⁽²⁾ A prevalência estimada desta patologia na gravidez é de 2-2,5%,^(1,2,4) podendo ser mais elevada em áreas com insuficiência de iodo.⁽⁴⁾

Ao longo da gravidez ocorrem várias alterações fisiológicas que têm impacto sobre a função e a estrutura tiroideias.⁽⁴⁾ Neste período, a manutenção de uma função tiroideia materna normal é crucial para garantir um neurodesenvolvimento fetal adequado,⁽⁵⁾ uma vez que a síntese hormonal pela tiroide fetal só se inicia por volta da 12^a semana de gestação.⁽⁶⁾

Na última década, observou-se uma alteração do paradigma no que diz respeito à potencial influência que o SCH poderá ter sobre o decurso da gravidez e sobre o desenvolvimento fetal. Isto levou à publicação, por diferentes organizações, de recomendações para a abordagem de uma mulher com SCH, tanto no período pré-concepcional, como no período pré-natal.^(1,4,6-8) No entanto, apesar destes esforços, ainda não se verifica uma uniformidade na prática clínica.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre o SCH na gravidez, de forma a reunir diferentes evidências científicas e recomendações acerca do seguimento de mulheres grávidas, ou que desejem engravidar, com esta patologia. Propõe-se, assim, abordar a prevalência e etiologia do SCH, o seu diagnóstico, as potenciais complicações obstétricas e fetais, a decisão terapêutica e, por fim, o debate acerca da implementação de um rastreio da função tiroideia. Como resultado final, pretende-se obter um algoritmo de decisão que auxilie a avaliação da função tiroideia na gravidez e a abordagem clínica de mulheres com SCH.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica que fundamentou o presente artigo de revisão foi realizada com recurso à base de dados *online Pubmed*, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. Recorreu-se, inicialmente, aos termos MeSH “*hypothyroidism*” e “*pregnancy*”, que foram conjugados pelo operador booleano “AND”; sendo que, deste modo, foram identificados 3065 artigos. A pesquisa foi, posteriormente, restringida a publicações escritas na língua inglesa ou portuguesa e publicadas a partir de 2009; diminuindo, assim, o número de artigos para 791. Destes últimos, foram selecionados aqueles que tinham sido publicados em revistas de renome científico na área de Endocrinologia, Obstetrícia e Medicina da Reprodução e cujo conteúdo revelava interesse para o objetivo deste trabalho; ou seja, com um manifesto foco na abordagem do hipotireoidismo subclínico na gravidez. Ainda foram alvo de pesquisa as normas diretivas e consensos de organizações internacionais, tais como *American Thyroid Association*, *Endocrine Society*, *European Thyroid Association* e *The American College of Obstreticians and Gynecologists*.

O livro *Williams Text Book of Endocrinology, 13th edition*, obtido *online* na plataforma *ClinicalKey*, foi também utilizado como base de conhecimento científico.

RESULTADOS

1. FUNÇÃO TIROIDEIA NA GRAVIDEZ E DIAGNÓSTICO DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Durante uma gravidez normal observam-se significativas alterações na função tiroideia, como um aumento da produção hormonal de 50%^(4, 11) e um aumento do volume da glândula de cerca de 10% ou 20-40%, consoante áreas de consumo adequado de iodo e áreas de défice, respetivamente.⁽⁴⁾ Há uma variação contínua das hormonas tiroideias consoante a raça e a ingestão de iodo da mulher, a secreção de gonadotropina coriónica humana (hCG, do inglês *human chorionic gonadotropin*) e a presença de autoanticorpos tiroideus.⁽¹²⁾

A secreção de hCG pela placenta inicia-se no sétimo dia de gestação, tem um pico máximo por volta da 8^a-10^a semana, que se prolonga durante duas semanas, iniciando-se depois um declínio até ao término da gravidez.⁽¹²⁾ Isto é importante porque a hCG terá uma relação indireta com a TSH.⁽²⁾ Devido à homologia verificada entre as subunidades alfa da hCG e da TSH, a primeira hormona vai ter um efeito estimulante sobre a tiroide, que leva a uma supressão da concentração da segunda hormona, mais evidente no início da gravidez,^(1, 2, 4) havendo depois um aumento gradual até ao parto.⁽¹²⁾ A secreção hormonal da tiroide será então estimulada, havendo um aumento da concentração sérica de T4 livre, que vai inibir a hormona libertadora de tirotropina (TRH, do inglês *thyrotropin-releasing hormone*), o que, por sua vez, suprime a secreção de TSH.⁽⁶⁾ Isto leva a que a mulher grávida tenha valores de TSH inferiores àqueles verificados na mulher não grávida, de tal forma que, no primeiro trimestre, cerca de 15% das mulheres saudáveis tem uma TSH inferior a 0,4 mU/L, que corresponde ao limite inferior de referência aplicado a mulheres não grávidas.⁽⁴⁾ Numa gravidez múltipla a concentração de hCG é superior, o que, naturalmente, levará a uma diminuição da concentração de TSH mais acentuada.^(4, 9) No segundo e terceiro trimestres, as concentrações de TSH começam a aumentar progressivamente, em direção aos valores da mulher não grávida, uma vez que há um crescimento da placenta e uma consequente produção de deiodinase placentar.⁽⁶⁾

O aumento da concentração de estrogénio observado na gravidez irá estimular a síntese hepática de globulina ligadora de tiroxina (TBG, do inglês *thyroxine binding globulin*),^(1, 13) havendo um aumento da sua concentração por volta da 7^a semana de gravidez, com pico máximo na 16^a semana e manutenção de níveis elevados até ao parto.⁽⁴⁾ A TBG, por sua vez, irá levar a um aumento da concentração total de T4 e de T3, enquanto que as formas livres destas hormonas permanecem em concentrações normais.^(6, 13) As necessidades de T4 ao longo da gravidez são variáveis, aumentando a partir da 4-6^a semana de gestação até à 16^a-

-20ª semana, a partir da qual se mantêm elevadas até ao parto.⁽⁴⁾ Para que a mulher mantenha o seu estado eutiroideu durante a gestação, é necessário que a concentração total de T4 aumente cerca de 40-50%, comparativamente à mulher não grávida.⁽⁴⁾ A concentração de T4 tende a aumentar durante o primeiro trimestre e a diminuir nos seguintes, sendo que é influenciada não só pelo aumento da TBG, mas também pelo aumento da *clearance* renal e da desiodação do anel interno de T3 e T4 pela placenta.⁽²⁾ Numa mulher saudável no primeiro trimestre de gravidez, a hCG e a TSH atuam de forma a manter a função tiroideia normal através da estimulação da produção de hormonas tiroideias.⁽⁴⁾ Ainda sobre alterações proteicas, a concentração de albumina diminui na gravidez devido ao aumento do volume vascular.^(2, 13)

Verifica-se ainda um incremento das necessidades diárias de iodo na gestação de cerca de 50%,^(2, 4, 11) o que se deve não só ao aumento da *clearance* renal e da filtração glomerular deste elemento, mas também à sua transferência transplacentar para o feto, principalmente no fim da gravidez.⁽²⁾

De notar que a autoimunidade tiroideia é muito frequente na idade reprodutiva,⁽³⁾ sendo que o anticorpo anti-peroxidase tiroideia (TPOAb, do inglês *thyroid peroxidase antibodies*) e o anticorpo anti-tireoglobulina (TgAb, do inglês *thyroglobulin antibodies*) são positivos em cerca de 18% das mulheres grávidas.⁽⁴⁾ Mas a sua presença não equivale a patologia tiroideia.⁽⁵⁾ Na verdade, nem todas as mulheres com autoanticorpos positivos desenvolvem tiroidite. De igual forma, cerca de 10% das tiroidites autoimunes apresentam autoanticorpos negativos.⁽¹³⁾

Numa mulher saudável, estas alterações ocorrem de forma natural e fisiológica, pelas capacidades adaptativas do organismo, no entanto, se existir uma patologia subjacente, poderá verificar-se uma disfunção tiroideia.⁽⁴⁾

Atualmente, em áreas onde a ingestão de iodo é adequada, a principal causa de hipotiroidismo é a tiroidite autoimune,^(2, 4) de tal forma que em cerca de 30-60% das mulheres grávidas com elevadas concentrações de TSH é possível detetar autoanticorpos tiroideus.^(2, 4) A deficiência de iodo é ainda uma causa a ter em consideração, embora a sua contribuição para a ocorrência de SCH seja variável, consoante o grau de défice e a incidência de autoanticorpos tiroideus.⁽²⁾

Dada a definição de SCH, e uma vez que os sintomas associados, tal como acontece com o hipotiroidismo clínico, são inespecíficos,⁽²⁾ o seu diagnóstico é bioquímico.^(2, 9) Contudo, como foi exposto anteriormente, são várias as alterações fisiológicas que ocorrem na tiroide ao longo da gravidez e estas vão influenciar os testes de função tiroideia.⁽²⁾ Assim, para que o diagnóstico seja correto, tem que se recorrer a valores de referência diferentes daqueles que são usados na mulher não grávida e específicos para cada trimestre.^(2, 4) Na verdade,

deveremos, na gravidez, definir esta patologia como um aumento da concentração de TSH sérica acima do limite superior do intervalo de referência específico para o trimestre, associado a uma concentração de T4 livre normal.⁽¹⁻⁴⁾

A medição da TSH é a medida mais fidedigna da avaliação da função tiroideia.^(4,6) Uma vez que pequenas alterações nos níveis de hormonas tiroideias circulantes levam a significativas variações nos valores de TSH, esta última irá refletir indiretamente os níveis hormonais da tiroide.⁽⁶⁾

A diminuição da concentração da TSH observada no início da gravidez varia significativamente entre populações e entre diferentes grupos raciais e étnicos.⁽⁴⁾ Posto isto, sempre que possível, devem utilizar-se intervalos de referência da TSH sérica específicos para o trimestre de gravidez e para a população em causa.^(2, 4) Para a determinação destes intervalos, deve-se considerar apenas mulheres grávidas com ingestão de iodo adequada, TPOAb negativas e sem doença tiroideia conhecida.⁽⁴⁾ A diminuição do limite superior do valor de referência de TSH, observada em diferentes grupos populacionais, é ligeira e notada após a 7ª semana de gestação.⁽⁴⁾ Por outro lado, a redução do limite inferior é observada em praticamente todos os estudos, sendo que uma pequena percentagem de mulheres com gravidezes normais, tem uma TSH indetetável (definida como um valor inferior a 0,01 mU/L).⁽⁴⁾ O hipertiroidismo subclínico não está associado a complicações na gravidez, pelo que concentrações baixas, mas detetáveis, de TSH não são clinicamente significativas.⁽⁴⁾

No caso de não existirem intervalos específicos para a população em causa, ou para uma demograficamente semelhante, as organizações recomendaram, ao longo dos anos, diferentes limites superiores de referência. Em 2011, a *American Thyroid Association (ATA)*⁽⁷⁾ definiu o intervalo de 0,1-2,5 mU/L como referência para a TSH sérica no primeiro trimestre de gravidez, 0,2-3,0 mU/L no segundo trimestre e 0,3-3,0 mU/L no terceiro trimestre. Em 2012, a *Endocrine Society (ES)*⁽¹⁾ definiu o intervalo de 0,1-2,5 mU/L para o primeiro trimestre. Em 2014, a *European Thyroid Association (ETA)*⁽²⁾ recomendou a utilização dos seguintes limites superiores: 2,5 mU/L para o primeiro trimestre, 3,0 mU/L para o segundo trimestre e 3,5 mU/L para o terceiro trimestre. Em 2017, a ATA⁽⁴⁾ fez uma revisão das suas recomendações e aconselhou o uso do valor de 4,0 mU/L como o limite superior de referência da TSH sérica, o que corresponde a uma diminuição de cerca de 0,5 mU/L relativamente ao valor de referência para mulheres não grávidas. Estes valores devem ser aplicados entre a 7ª-12ª semana, uma vez que no segundo e terceiro trimestres há um aumento gradual da concentração de TSH, mantendo-se sempre abaixo dos valores da mulher não grávida.⁽⁴⁾ Já o limite inferior do valor de referência deverá reduzir cerca de 0,4 mU/L.⁽⁴⁾

O aumento do limite superior de referência de 2,5 mU/L para 4 mU/L leva a que muitas das mulheres que previamente seriam diagnosticadas com SCH, agora sejam consideradas

eutiroideias.⁽¹⁴⁾ Ao afinar o diagnóstico de SCH teremos impacto em diversas vertentes: evitar a ansiedade na grávida causada pelo diagnóstico de uma patologia, reduzir o encaminhamento para consultas de alto risco, evitar doseamentos hormonais desnecessários, reduzir o custo e potenciais riscos de uma terapêutica dispensável.⁽³⁾

Vários estudos encontraram resultados que reforçam a importância de recorrer a intervalos de referência específicos para cada população e para cada trimestre de gravidez, de forma a que mulheres eutiroideias não sejam erradamente diagnosticadas com SCH e submetidas a terapêuticas desnecessárias.^(3, 12, 14, 15) Castillo e colaboradores⁽³⁾ observaram que existe uma grande variação da prevalência de SCH, consoante os valores de referência que utilizam: com o valor definido para a população (4,7 mU/L – definido pelo percentil 97,5) a prevalência é de 5%, com o valor recomendado pela ATA de 2017 a prevalência é de 9,6% e com o valor da ES, ETA e ATA 2011 a prevalência é de 37%. Ainda salientaram que, na ausência de um valor específico de população, o valor da ATA de 2017 é mais apropriado que aquele recomendado pelas organizações em anos anteriores. Veltri e colaboradores⁽¹⁴⁾ compararam a prevalência do SCH materno determinada com o valor de referência para a população em causa (3,7 mU/L) e o valor de 2,5 mU/L, recomendado pela ES e concluiu que quando é usado este último valor, a prevalência de SCH é cerca de 70% superior. Adicionalmente, este estudo⁽¹⁴⁾ observou que intervalos de referência específicos de etnia não são mais adequados do que intervalos específicos de população. Zhang e colaboradores⁽¹²⁾ avaliaram a prevalência de patologia tiroideia na gravidez utilizando o intervalo de referência recomendado pela ATA em 2011 e aquele específico para a sua população e laboratório. Ao comparar os seus resultados, concluíram que a prevalência de SCH, usando o primeiro intervalo, é superior (12,42%) ao valor obtido quando usado o segundo (1,99%).⁽¹²⁾

Num cenário onde o rastreio é aplicável, a concentração de TSH deve ser medida no início da gestação e, caso esteja aumentada, dever-se-á medir a concentração de T4 livre, para diagnóstico diferencial com hipotiroidismo clínico – sendo que nesta última patologia a T4 livre estará diminuída.^(1, 2, 6) Claro está que, caso se utilize T4 livre, devem-se estabelecer intervalos de referência específicos para cada trimestre de gravidez,^(1, 2) para cada população e para cada método utilizado.⁽⁴⁾ No entanto, a medição da concentração de T4 livre é complexa na gravidez. Primeiro, devido às alterações nas concentrações proteicas na gravidez.^(2, 15) Segundo, uma vez que a maioria dos laboratórios apenas utiliza métodos de medição da T4 livre que não recorrem a técnicas de separação física, os resultados serão dependentes das concentrações proteicas e apenas representarão uma estimativa da concentração da forma livre de T4.⁽⁶⁾ Terceiro, porque a forma livre corresponde a 0,03% da T4 total, pelo que a sua medição, quando existem elevadas concentrações de T4 conjugada, é de difícil execução.⁽⁴⁾

No primeiro trimestre, pode usar-se como limite inferior de referência para T4 livre, o valor de 0,80 ng/dL, medido por imunoensaio.⁽²⁾ No entanto, pelas razões já discutidas, existe incerteza em confiar nas medições de T4 livre. Posto isto, apresentam-se duas alternativas. A primeira baseia-se na medição de T4 total, adaptando o valor definido para a mulher não grávida (5-12 µg/dL)^(1, 2) e sabendo que, entre a 7ª e a 16ª semanas de gestação, a T4 total aumenta progressivamente até que a sua concentração é 50% maior.⁽⁴⁾ Assim, após a 16ª semana de gestação, este limite superior deve ser multiplicado por 50%^(1, 2, 4) e entre a 7ª e a 16ª semanas, o limite superior deve ser multiplicado por 5% por cada uma destas semanas.⁽⁴⁾ A outra alternativa será usar o índice de T4 livre,^(1, 4) embora este não tenha valores específicos de trimestre e raramente esteja disponível.⁽²⁾ Tanto a medição da T4 total como da T4 livre são testes adequados para avaliar a função tiroideia durante a gravidez.⁽²⁾

Adicionalmente, para complementar o estudo de uma mulher grávida com aumento da concentração de TSH, dever-se-á também medir o TPOAb, para avaliar a presença de autoimunidade tiroideia.⁽²⁾ Se o TPOAb for negativo mede-se o TgAb, apesar de, na população em geral, a relação entre hipotiroidismo e autoimunidade se basear na presença de TPOAb.⁽²⁾ É importante notar que, após o primeiro trimestre, podem existir falsos negativos graças à supressão imunitária observada na gravidez.^(2, 16) Assim, por vezes pode ser necessário recorrer à ecografia tiroideia como exame complementar de diagnóstico.⁽²⁾

Num adulto, tanto a magnitude da elevação da concentração de TSH como a presença de TPOAb contribuem para o risco de progressão de SCH para hipotiroidismo clínico.⁽¹³⁾ Esta progressão ocorre, na maioria dos casos, de forma progressiva.⁽¹³⁾ No entanto, alguns fatores poderão acelerá-la, tais como níveis elevados de TPOAb, idade avançada, infeções sistémicas intercorrentes, contrastes iodados e terapêuticas com amiodarona ou lítio.⁽¹³⁾ Contudo, em mulheres grávidas sem outra patologia, é pouco provável que o SCH progrida para hipotiroidismo clínico durante a gravidez.⁽⁶⁾

2. COMPLICAÇÕES OBSTÉTRICAS

Ao contrário do hipotireoidismo clínico, sobre o qual se reconhece a relação com vários efeitos adversos na gravidez, a associação do SCH com complicações obstétricas ainda não é consensual.⁽²⁾

Relativamente à ocorrência de aborto espontâneo, em 2010, Negro e colaboradores⁽¹⁷⁾ encontraram um aumento da incidência desta complicação obstétrica em mulheres grávidas TPOAb negativas e com valores de TSH entre 2,5 e 5 mU/L, quando comparadas com mulheres com valores inferiores a 2,5 mU/L. Contrastando com estes resultados, Nazarpour e colaboradores⁽¹⁸⁾ não observaram uma associação entre o aborto espontâneo e a presença de SCH em mulheres grávidas TPOAb positivas.

No que toca ao parto pré-termo, definido como parto antes da 37ª semana de gestação, Liu e colaboradores⁽¹⁹⁾ encontraram uma associação entre o SCH na gravidez e esta complicação.

A associação entre o SCH na gravidez e a diabetes gestacional foi estudada por Jia e colaboradores.⁽²⁰⁾ No seu estudo, observaram que as mulheres com maior risco de desenvolver diabetes gestacional são aquelas que foram diagnosticadas com SCH antes da 20ª semana de gestação e que têm autoanticorpos tiroideus positivos.⁽²⁰⁾

Numa revisão sistemática, Maraka e colaboradores⁽²¹⁾ concluíram que mulheres grávidas com SCH apresentam, quando comparadas com mulheres grávidas eutiroides, um maior risco de aborto espontâneo, morte intrauterina, perda fetal, rotura prematura de membranas, descolamento da placenta e morte neonatal. Esta associação pode não ser de causalidade e pode haver uma sobrevalorização da sua magnitude devido a um viés de publicação.⁽²¹⁾ Por outro lado, não foi encontrada uma associação relativamente a diabetes gestacional, parto pré-termo, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, placenta prévia ou cesariana.⁽²¹⁾

Van Den Boogaard e colaboradores⁽⁵⁾ observaram uma associação entre o SCH, a autoimunidade tiroideia e a incidência de diversas complicações obstétricas. Relativamente ao SCH, mulheres grávidas com esta patologia apresentavam um maior risco de pré-eclâmpsia e de mortalidade perinatal, sendo que esta última consequência poderia estar relacionada com o elevado risco de baixo índice de Apgar do recém-nascido ou com o aumento das admissões em unidades de cuidados intensivos neonatais.⁽⁵⁾ Contudo, não foi encontrada uma associação do SCH com a hipertensão arterial gestacional, o parto pré-termo ou o descolamento da placenta.⁽⁵⁾ Relativamente às mulheres com autoanticorpos tiroideus, estas tinham um maior risco de parto pré-termo e de aborto espontâneo recorrente.⁽⁵⁾

Liu e colaboradores⁽²²⁾ verificaram um maior risco de aborto espontâneo em mulheres grávidas com SCH e em mulheres grávidas com autoimunidade tiroideia, de forma independente. Esta complicação foi observada em idades gestacionais precoces.⁽²²⁾

Mannisto e colaboradores⁽²³⁾ observaram que não existe uma associação entre a presença de disfunção e de autoimunidade tiroideias durante a gravidez e a ocorrência de complicações obstétricas, como a pré-eclâmpsia, a diabetes gestacional ou o descolamento da placenta. Porém, neste estudo, notou-se que, em mulheres com SCH no início da gravidez, existia um maior risco de desenvolver disfunção tiroideia no pós-parto.⁽²³⁾ Este risco aumentava quando os autoanticorpos tiroideus estavam presentes.⁽²³⁾

Alguns estudos demonstraram a existência de um efeito aditivo ou sinérgico entre a autoimunidade tiroideia, particularmente o TPOAb, e o SCH, que contribui para a ocorrência de determinadas complicações obstétricas ao longo da gravidez.^(22, 24) Para além disto, a presença destes autoanticorpos tiroideus irá, de modo independente, aumentar o risco de desenvolver disfunção tiroideia no pós-parto,⁽⁵⁾ como o hipotiroidismo clínico e a tiroidite pós-parto.^(1, 4, 24, 25) Esta relação entre complicações obstétricas e a presença de TPOAb e TgAb ainda não é clara; porém, existem algumas hipóteses explicativas.^(5, 22) A primeira, baseia-se no princípio de que mulheres com autoimunidade tiroideia têm tendência a desenvolver hipotiroidismo subclínico ou clínico durante a gravidez, pelas alterações hormonais associadas.^(5, 22) A segunda, assenta na possibilidade de que a presença de autoanticorpos tiroideus seja um marcador de uma disfunção autoimune generalizada, podendo, assim, as complicações obstétricas advir de outras doenças autoimunes.^(5, 22) A terceira, defende que a idade é o fator mais importante, não só enquanto fator de risco para uma gravidez complicada, mas também, porque a autoimunidade é mais prevalente com a idade.⁽⁵⁾

Posto isto, não existe uma unanimidade nos resultados observados em diferentes estudos que avaliam a associação entre o SCH na grávida e um aumento do risco de complicações obstétricas. Isto acontece, maioritariamente, por duas razões: a utilização de diferentes valores de referência para definir o aumento da concentração de TSH^(4, 20, 21) e a ausência de avaliação da autoimunidade em muitos estudos.^(4, 19-21) Apesar disto, em 2017 a ATA destacou que se deve encarar o SCH como uma patologia que, de facto, acarreta um risco de ocorrência de complicações obstétricas, salientando o parto pré-termo e o aborto espontâneo, uma vez que foram as complicações mais observadas.⁽⁴⁾ De sobressair ainda, o efeito aditivo em mulheres TPOAb positivas, observado para valores de TSH superiores a 2,5 mU/L.⁽⁴⁾ Por fim, seria também relevante definir um valor da concentração de TSH a partir do qual as mulheres apresentariam efeitos adversos e, conseqüentemente, a partir do qual se poderia estudar o efeito que o tratamento teria na prevenção da ocorrência dessas complicações.⁽²¹⁾

3. COMPLICAÇÕES FETAIS

As hormonas tiroideias têm um papel fundamental no desenvolvimento do feto.⁽¹⁾ Estas participam no crescimento, diferenciação e maturação do sistema músculo-esquelético^(12, 19) e são particularmente relevantes para o sistema nervoso, desde as fases iniciais da embriogénese fetal.^(11, 19)

No cérebro fetal, os recetores de hormonas tiroideias estão presentes, ainda que em concentrações baixas, a partir da 10ª semana de gestação.⁽⁴⁾ A síntese hormonal pela tiroide fetal só se inicia por volta da 12ª semana,⁽⁶⁾ devido à imaturidade das suas células epiteliais foliculares,⁽¹⁹⁾ pelo que, até então, o crescimento e desenvolvimento do feto são dependentes das hormonas tiroideias maternas em circulação.⁽²⁶⁾ Desta forma, o normal funcionamento da tiroide materna tem especial importância no início da gestação,⁽⁵⁾ sendo que no primeiro e segundo trimestres, as hormonas tiroideias maternas, em particular a T4, passam para o feto por via transplacentar.⁽¹⁹⁾ No entanto, esta transferência é controlada, ou seja, a placenta não é totalmente permeável para T4, devido à presença de deiodinase placentar (D3) que inativa esta hormona; processo este que liberta iodo passível de ser utilizado pelo feto para a sua própria síntese de hormonas tiroideias.⁽⁴⁾ O iodo é um elemento fundamental para a síntese de T4, daí que a sua suplementação no período pré-natal em populações com défice de iodo seja recomendada e traga benefícios para a função cognitiva da criança.⁽²⁶⁾

Estudos realizados em animais demonstraram que o défice de hormonas tiroideias maternas poderá levar a alterações irreversíveis na arquitetura cerebral e a consequentes défices no desenvolvimento fetal.⁽¹¹⁾ Em fases mais avançadas da gravidez, o feto terá capacidade de compensar, ainda que de forma incompleta, alguma insuficiência tiroideia materna,⁽²⁷⁾ ou seja, uma disfunção tiroideia no terceiro trimestre, apesar de poder ter um impacto sobre o neurodesenvolvimento fetal, será menos significativa do que a esperada no primeiro trimestre.⁽¹⁹⁾ Adicionalmente, a coexistência de SCH com autoimunidade tiroideia poderá levar a uma menor disponibilidade de hormonas tiroideias para o feto com um consequente impacto no seu neurodesenvolvimento.⁽¹¹⁾

Posto isto, seria de prever que a presença de SCH na gravidez tivesse como consequência efeitos adversos no crescimento e desenvolvimento fetais.⁽¹⁹⁾ Contudo, esta relação ainda não é clara.

Alguns estudos encontraram uma associação significativa entre o SCH materno e o neurodesenvolvimento das respetivas crianças. Num estudo retrospectivo, Li e colaboradores⁽¹⁶⁾ concluíram que o aumento da TSH na gravidez está associado a uma diminuição da capacidade intelectual e motora das crianças com 25-30 meses de idade. Na altura, este estudo destacou-se por realizar o diagnóstico de SCH com intervalos de referência

específicos para o trimestre de gravidez e por avaliar as disfunções tiroideias separadamente.⁽¹⁶⁾ Uma meta-análise⁽¹⁹⁾ observou que o SCH materno está associado com um atraso intelectual e do desenvolvimento motor da criança, assim como com um elevado risco de restrição de crescimento intrauterino e de baixo peso à nascença. Os estudos analisados nesta meta-análise, não só utilizaram diferentes instrumentos de avaliação da criança, o que por si só poderá alterar os resultados, como também realizaram apenas um acompanhamento até aos 2 anos de idade, o que não permite avaliar o impacto do SCH materno nas crianças a longo prazo.⁽¹⁹⁾ Além disso, não são tidos em conta fatores ambientais que poderão influenciar o desenvolvimento da criança, tais como o poder económico familiar e a escolaridade dos progenitores.⁽¹⁹⁾

Contrastando com os trabalhos anteriores, Thompson e colaboradores,⁽²⁸⁾ apesar de afirmarem que existe um potencial risco de impacto na função intelectual da criança resultante da presença de SCH materno, constataram que não existe uma associação entre o SCH e perturbação da hiperatividade e défice de atenção.

A ATA⁽⁴⁾ salientou que, teoricamente, uma vez que a gravidade do hipotiroidismo clínico na gravidez é conhecida, o SCH poderá também acarretar riscos. Isto é, a falta de evidência não nos permite rejeitar ou esquecer a possibilidade de que o SCH possa de facto ter um impacto negativo sobre o feto e de que, conseqüentemente, o tratamento possa ser eficaz e benéfico.⁽⁴⁾

Independentemente da decisão acerca da implementação de um rastreio, é importante assegurar um correto seguimento da criança no período pós-natal, de tal forma que a presença de patologia tiroideia materna, de anomalias da função, da presença de autoanticorpos tiroideus ou da toma de medicação anti tiroideia deverão ser comunicadas ao neonatologista ou ao pediatra.⁽⁴⁾

4. TRATAMENTO

Ao longo da gravidez, em particular no primeiro trimestre, a mulher é a principal fonte de hormonas tiroideias para o feto, pelo que existe a necessidade de manter os níveis destas hormonas dentro de intervalos de referência normais, adaptados à gravidez.⁽¹³⁾ O hipotireoidismo clínico é uma patologia rara na gravidez, com uma prevalência de 0,3-0,5%,⁽⁴⁾ e as recomendações de grandes organizações são de que esta patologia deve ser tratada na mulher grávida com levotiroxina (LT4).^(1, 2, 4, 7) Por outro lado, apesar do SCH ser uma patologia mais frequente na gravidez,⁽⁴⁾ não existe tanta evidência que suporte o seu tratamento.^(1, 2, 4, 7)

Ao avaliar a associação entre o SCH e possíveis complicações que advenham da presença desta patologia na gravidez, é importante considerar as complicações obstétricas e fetais separadamente, uma vez que a sua associação com o SCH poderá ser diferente, do mesmo modo que o tratamento e o momento em que este é iniciado poderá afetar cada complicação de forma distinta.⁽⁴⁾

No que diz respeito ao benefício que o tratamento poderá ter sobre as complicações obstétricas que advêm do SCH, os resultados são díspares.

Maraka e colaboradores⁽⁹⁾ observaram que, ao comparar mulheres grávidas com SCH, tratadas ou não com LT4, não existem diferenças estatisticamente significativas no que toca à ocorrência de perda fetal, parto pré-termo, diabetes gestacional, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, rotura prematura de membranas ou restrição de crescimento intrauterino.

Por outro lado, num outro estudo, Maraka e colaboradores⁽¹⁰⁾ verificaram que existe um menor risco de perda fetal (aborto e nado-morto) em mulheres com SCH tratadas, sendo que este benefício apenas se verificou naquelas cuja concentração de TSH, antes de iniciar o tratamento, era de 4,1-10 mU/L. Este efeito benéfico do tratamento não foi encontrado no que diz respeito a outras complicações obstétricas, como a rotura prematura de membranas, o descolamento prematuro da placenta, a hipertensão gestacional, a taquicardia materna ou a restrição de crescimento intrauterino.⁽¹⁰⁾ Contudo, foi observado um aumento do risco de parto pré-termo, diabetes gestacional e pré-eclâmpsia em mulheres tratadas.⁽¹⁰⁾ Os autores afirmaram que pode existir um viés nestes resultados.⁽¹⁰⁾ Isto porque mulheres sujeitas a tratamento e que tenham complicações, irão, em princípio, recorrer mais aos cuidados de saúde, o que poderá aumentar a probabilidade de diagnosticar efeitos adversos e assim resultar num aumento do risco de efeitos adversos associados ao tratamento.⁽¹⁰⁾ Na mesma linha de raciocínio, mulheres que sejam tratadas, por terem uma monitorização da gravidez mais consistente, poderão ter uma menor ocorrência de efeitos adversos.⁽¹⁰⁾

Nazarpour e colaboradores⁽¹⁸⁾ demonstraram que o tratamento com LT4 em mulheres grávidas TPOAb positivas com SCH diminuía a incidência de parto pré-termo e de admissões

em unidades de cuidados intensivos neonatais em cerca de 70% e 83%, respectivamente, quando comparadas com mulheres com as mesmas características bioquímicas, mas não tratadas. Esta associação foi particularmente observada em mulheres com TSH acima de 4 mU/L.⁽¹⁸⁾ Por outro lado, não foi encontrada qualquer alteração na ocorrência de abortos espontâneos nestas mulheres.⁽¹⁸⁾

Num outro estudo, Nazarpour e colaboradores⁽²⁹⁾ propuseram-se a comparar os efeitos benéficos do tratamento de mulheres TPOAb negativas com SCH, consoante o limite superior de referência usado - 2,5 mU/L, pela ATA 2011, ou 4 mU/L, pela ATA 2017. Posto isto, observaram que só se verificava uma diminuição do risco de parto pré-termo para valores de TSH sérica iguais ou superiores a 4 mU/L.⁽²⁹⁾

No que diz respeito a mulheres grávidas eutiroideias e TPOAb positivas, enquanto que um estudo⁽³⁰⁾ observou que aquelas que realizaram tratamento apresentaram um menor risco de aborto espontâneo, quando comparadas com mulheres não tratadas, outro estudo⁽¹⁸⁾ não verificou qualquer benefício do tratamento sobre as complicações obstétricas destas mulheres.

Muitos dos trabalhos que avaliam as complicações obstétricas apresentam algumas limitações, nomeadamente o facto da implementação do tratamento ser feita perto do fim do primeiro trimestre, o que dificulta a interpretação de resultados, particularmente no que toca ao aborto espontâneo, uma vez que a maioria destes casos ocorrem antes da 8ª semana de gestação.⁽¹⁸⁾ Para além disso, muitas vezes não são considerados outros fatores de risco importantes para a ocorrência de complicações obstétricas, que poderiam eventualmente influenciar os resultados.^(18, 31)

O QI (quociente de inteligência) da criança e o desenvolvimento neurológico global da criança constituem fatores de grande importância que vão influenciar não só o estado de saúde do indivíduo, mas também as suas conquistas, tanto a nível pessoal como profissional.⁽³²⁾ Precisamente por isto, torna-se fundamental avaliar o benefício que o tratamento de mulheres com SCH terá sobre as complicações fetais associadas a esta patologia.

Em 2012, Lazarus e colaboradores⁽²⁶⁾ realizaram um ensaio clínico randomizado com o objetivo de avaliar o benefício da implementação de rastreio e terapêutica em mulheres com elevada concentração de TSH e/ou baixa concentração de T4 livre na gravidez. Este estudo demonstrou que, aos 3 anos de idade, as crianças filhas de mães tratadas com LT4 não tinham uma melhoria da função cognitiva ou do comportamento, quando comparadas com as crianças de mulheres não tratadas. Esta conclusão apoiou as recomendações da ATA de 2011 no que toca à não realização de rastreio de hipotireoidismo.⁽⁷⁾ Uma limitação apresentada a este estudo consiste no possível subdiagnóstico da disfunção tiroideia, uma vez que os

intervalos de referência usados para medir a TSH não tiveram em conta o facto da população ser iodo deficiente.⁽³³⁾

Em 2017, Casey e colaboradores⁽³⁴⁾ realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito do rastreio de SCH nas grávidas e da implementação de terapêutica com LT4 sobre o neurodesenvolvimento da criança, estimado pelo seu QI aos 5 anos e por scores de avaliação da cognição, linguagem e capacidade motora. O que verificaram foi que não existe uma melhoria significativa da capacidade cognitiva das crianças filhas de mães tratadas com LT4.⁽³⁴⁾

Tanto o trabalho de Lazarus e colaboradores⁽²⁶⁾ como o de Casey e colaboradores⁽³⁴⁾ apresentavam uma importante limitação, salientada pelos próprios autores: a idade de avaliação da função cognitiva das crianças. O QI, medido antes dos 5 anos, é um indicador geral da função cognitiva, mas não é o mais indicado para uma avaliação a longo prazo.⁽²⁷⁾ Posto isto, Hales e colaboradores⁽²⁷⁾ realizaram um estudo de seguimento do trabalho de Lazarus e colaboradores⁽²⁶⁾ que pretende ultrapassar as limitações previamente expostas. Deste modo, ao avaliar o QI das crianças aos 9 anos, confirmou-se que de facto não existe uma diferença significativa entre aquele de crianças filhas de mães tratadas e o de crianças filhas de mães não tratadas.⁽²⁷⁾ Verificou-se até que o QI aos 3 anos foi capaz de prever cerca de 45% da variabilidade do QI aos 9 anos.⁽²⁷⁾ No estudo inicial foi ainda observado que cerca de um terço das mulheres tratadas estavam a realizar um excesso de terapêutica (definido como um valor de T4 livre acima do percentil 97,5).⁽²⁶⁾ No entanto, o QI das crianças destas mulheres, avaliado aos 9 anos, não sofreu qualquer impacto, quando comparado com o QI das restantes crianças ou mesmo com o QI das próprias aos 3 anos.⁽²⁷⁾ Por fim, os dois estudos iniciais^(26, 34) não utilizaram um grupo de controlo composto por mulheres eutiroideias para que de facto se pudesse avaliar se existia um défice cognitivo que justificasse o tratamento.⁽²⁷⁾ Assim, no trabalho de Hales e colaboradores,⁽²⁷⁾ não foram encontradas diferenças entre o QI de crianças filhas de mulheres com função tiroideia subótima, tratadas ou não, e de mulheres com função tiroideia normal, o que poderá justificar a ausência de benefícios da terapêutica observados no estudo anterior.

Num estudo retrospectivo, Maraka e colaboradores⁽⁹⁾ encontraram uma associação entre a terapêutica com LT4 em grávidas com SCH e uma diminuição do risco de baixo índice de Apgar e de baixo peso à nascença nas suas crianças. Grávidas que não realizaram terapêutica com LT4 teriam uma probabilidade 16,4 vezes maior de terem recém-nascidos com baixo peso à nascença.⁽⁹⁾

Pelo contrário, Nazarpour e colaboradores⁽²⁹⁾ demonstraram que não existe um benefício do tratamento de mulheres grávidas com SCH no que toca ao peso à nascença, perímetro cefálico e TSH neonatal. Aliás, este estudo não encontrou uma associação

significativa entre os valores de TSH maternos e neonatais. De igual forma, outro estudo demonstrou que não existe evidência de que o tratamento de substituição em mulheres grávidas com SCH reduza a incidência de baixo QI na criança.⁽²⁸⁾

Tendo em consideração os resultados apresentados, os efeitos adversos que o SCH materno poderá ter no neurodesenvolvimento fetal ainda não são totalmente conhecidos⁽²⁾ e não existe evidência suficiente para que se possa concluir que o tratamento de SCH leve a uma melhoria da função cognitiva da criança.⁽⁴⁾ A falta de consenso nos dados expostos, que leva também a uma difícil aprovação de um rastreio da função tiroideia em grávidas, prende-se com as várias limitações dos estudos realizados, como a heterogeneidade das populações estudadas,⁽⁴⁾ o carácter retrospectivo de alguns estudos que dificulta a atribuição de uma relação causal aos resultados,⁽¹⁶⁾ o viés de seleção associado ao carácter observacional de vários estudos,⁽²⁸⁾ a avaliação precoce da função cognitiva da criança^(26, 28, 34) e a utilização de diferentes métodos e instrumentos de avaliação da função cognitiva da criança.⁽¹⁹⁾ A implementação da terapêutica ocorre a maior parte das vezes no final do primeiro trimestre;⁽¹⁹⁾ o que poderá resultar na perda de uma janela de oportunidade na qual o tratamento poderia ter um benefício sobre o neurodesenvolvimento fetal.⁽⁴⁾ Por fim, não existe uma avaliação da duração e severidade do SCH durante a gravidez, o que pode ser relevante.⁽⁴⁾

Ao longo dos anos, diferentes organizações apresentaram recomendações distintas para o tratamento, à medida que surge nova evidência científica. Em 2012, a ES⁽¹⁾ recomendou o tratamento de grávidas com SCH, independentemente dos valores de TPOAb, embora para casos de TPOAb negativo o nível de recomendação seja mais fraco. De igual forma, em 2014, a ETA⁽²⁾ recomendou o tratamento de mulheres grávidas com diagnóstico de SCH, tanto na pré-concepção como durante a gestação, independentemente da presença de autoanticorpos tiroideus. Em 2015, a *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG)⁽⁶⁾ considerou que não existe evidência de que a identificação e o tratamento de SCH na grávida melhore as complicações fetais. E por fim, nas recomendações mais atuais, de 2017, a ATA⁽⁴⁾ concluiu que o tratamento de SCH na grávida poderá ser benéfico em alguns casos, dando ênfase à aparente redução do risco de aborto espontâneo em mulheres TPOAb positivas. Por esta razão, quando a concentração de TSH for superior a 2,5 mU/L, a autoimunidade tiroideia deve ser avaliada.⁽⁴⁾ Desta forma, esta organização⁽⁴⁾ recomendou a seguinte abordagem no que toca ao tratamento de mulheres grávidas com SCH:

- Se TPOAb positivo e concentração de TSH acima do limite superior do intervalo de referência específico de trimestre, o tratamento é recomendado;
- Se TPOAb positivo e TSH > 2,5 mU/L e abaixo do limite superior do intervalo de referência específico de trimestre, o tratamento deve ser ponderado;
- Se TPOAb negativo e TSH \geq 10 mU/L, o tratamento é recomendado;

- Se TPOAb negativo e TSH <10 mU/L e acima do limite superior do intervalo de referência específico de trimestre, o tratamento deve ser ponderado;

- Se TPOAb negativo e TSH dentro do intervalo de referência específico de trimestre, o tratamento não é recomendado.

O tratamento de SCH na gravidez deve ser feito com LT4 oral e o objetivo terapêutico será obter concentrações que se encontrem na metade inferior do intervalo de referência para cada trimestre.^(2, 4, 35) Caso estes intervalos não estejam disponíveis, obter um valor inferior a 2,5 mU/L deverá ser o objetivo bioquímico.^(2, 4) Por norma, uma dose de 50 µg/dia é eficaz no tratamento destas mulheres e o risco associado é muito reduzido.⁽⁴⁾ A ETA recomenda começar com uma dose de 1,20 µg/kg/dia, se a TSH for igual ou inferior a 4,2 mU/L, e uma dose de 1,42 µg/kg/dia, se a TSH estiver compreendida entre 4,2 e 10 mU/L.⁽²⁾

O SCH também afeta as técnicas de procriação medicamente assistida e fá-lo de forma dose-dependente, ou seja, o impacto é tanto maior quanto maior for a concentração de TSH.⁽⁴⁾ Por isto mesmo, a ATA⁽⁴⁾ recomenda que mulheres diagnosticadas com SCH e que pretendem realizar estas técnicas sejam tratadas com LT4, sendo que o objetivo terapêutico deverá ser, igualmente, uma concentração de TSH inferior a 2,5 mU/L.

Mulheres que apresentem intercorrências relativas à amamentação devem realizar um doseamento de TSH, uma vez que o hipotiroidismo materno pode interferir negativamente com a lactação.⁽⁴⁾ Desta forma, e uma vez que a transferência de hormonas tiroideias através do leite materno não tem impacto no feto, mulheres com hipotiroidismo, subclínico ou clínico, que desejem amamentar devem receber tratamento de acordo com a sua disfunção tiroideia.⁽⁴⁾

O aumento fisiológico das necessidades de iodo não é passível de ser compensado em mulheres grávidas que tenham deficiência crónica deste elemento e, se esta não for corrigida, poderá levar a bócio e a hipotiroidismo materno.⁽²⁾ O impacto negativo do défice severo de iodo sobre o desenvolvimento fetal é conhecido, pelo que, a ETA salienta que a eficácia da profilaxia com iodo em grávidas com SCH necessita de ser estudada.⁽²⁾

A monitorização de mulheres com SCH ao longo da gravidez deve contemplar doseamentos da concentração de TSH a cada quatro semanas até à 18ª semana e pelo menos um na 30ª semana,⁽⁴⁾ uma vez que assim é possível detetar cerca de 90% de valores alterados da TSH.⁽³⁵⁾ Este esquema de controlo também deve ser aplicado a mulheres de risco para desenvolver hipotiroidismo durante a gravidez.⁽⁴⁾ Todavia, apesar das principais organizações recomendarem que o tratamento de SCH deve ser monitorizado a partir da medição da TSH,^(1, 2, 4, 7) um estudo⁽³²⁾ demonstrou que esta abordagem poderá não ser a mais adequada, uma vez que a associação entre a concentração de TSH e o QI da criança é fraca.

Vários estudos apresentam como limitação o início tardio de LT4,^(18, 26, 34) comparativamente com o início do funcionamento da glândula tiroideia fetal, o que ocorre por volta da 10^a-12^a semana,⁽³⁴⁾ pelo que tem havido um esforço no sentido de compreender o quão determinante será o momento da implementação da terapêutica para a observação de melhorias nas complicações obstétricas e fetais. Zhao e colaboradores⁽³¹⁾ compararam a aplicação da terapêutica para SCH no primeiro (8^a-10^a semana de gestação) e segundo trimestre (13^a-16^a semana), tendo observado uma diminuição significativa das complicações obstétricas quando o tratamento era iniciado no primeiro trimestre. Ainda verificaram que a ocorrência de complicações era semelhante entre o grupo de mulheres tratadas no segundo trimestre e o grupo de mulheres não tratadas.⁽³¹⁾ Por outro lado, numa meta-análise,⁽³⁶⁾ verificou-se que o momento na gravidez em que se inicia o tratamento com LT4 não se traduz em qualquer benefício sobre o QI da criança.

Das mulheres com hipotiroidismo, diagnosticadas e tratadas antes da gravidez, cerca de 50 a 85% necessitam de um aumento da dose de hormonas tiroideias,^(4, 13) e por isso de um ajuste da dose terapêutica, para manterem um estado eutiroideu, ao longo da gestação.⁽⁴⁾ São vários os fatores que contribuem para a necessidade de ajustar a dose de LT4 ao longo da gravidez e estes devem ser identificados precocemente de forma a que mulheres com maior risco possam ser monitorizadas de forma mais apertada.^(4, 35) A própria etiologia do hipotiroidismo constitui um desses fatores, uma vez que doentes sem função tiroideia residual têm maior probabilidade de necessitar de doses mais elevadas de LT4, quando comparados com doentes com autoimunidade.^(1, 2, 4, 35) Outros fatores incluem os valores de TSH observados no período pré-concepcional,⁽⁴⁾ e ainda, quando aplicável, a dose de LT4 tomada antes da gravidez,⁽³⁵⁾ uma vez que concentrações inferiores a 1,5 mU/L e doses superiores a 100 µg/dia, respetivamente, apresentam um risco superior de supressão de TSH com a terapêutica.⁽³⁵⁾ Num estudo realizado na Suécia, Akram e colaboradores⁽³⁷⁾ observaram que cerca de 50% das mulheres com diagnóstico de hipotiroidismo eram tratadas com LT4 em doses subótimas, uma vez que se verificava que as concentrações de TSH continuavam elevadas.

Yassa e colaboradores⁽³⁵⁾ concluíram que, se um aumento de 29% da dose de LT4 tomada no período pré-concepcional for implementado assim que se suspeite de gravidez, o risco de desenvolver hipotiroidismo durante a gestação reduz significativamente. Na prática, este ajuste de dose é simples: em mulheres com uma única toma diária de LT4, deverão começar a tomar nove comprimidos por semana, em vez de sete.⁽³⁵⁾ Esta abordagem é segura, eficaz e simula as alterações fisiológicas da T4 ao longo da gravidez, prevenindo concentrações de TSH acima de 2,5 mU/L em 85% das mulheres e acima de 5 mU/L em 100%.⁽³⁵⁾ Isto significa que mulheres com hipofunção tiroideia que desejem engravidar podem

e devem ser aconselhadas a fazer estas alterações de doses autonomamente, quando suspeitem de uma gravidez, dando importância a uma intervenção precoce,^(4, 35) uma vez que, neste mesmo estudo,⁽³⁵⁾ se demonstrou que por volta das 5^a-6^a semanas de gestação já cerca de 30% das mulheres tinham desenvolvido hipotiroidismo.

Posto isto, surgem duas grandes recomendações no que toca ao ajuste de LT4 em mulheres diagnosticadas com hipotiroidismo enquanto não grávidas:

- Mulheres que estejam a planear uma gravidez devem, na sua consulta de pré-conceção, medir a concentração de TSH e realizar os ajustes necessários de LT4 de forma a que esta concentração não seja superior a 2,5 mU/L. Aqui, a mulher deve ser logo informada e educada acerca da importância do ajuste de dose perante uma gravidez;^(1, 2, 4)

- Quando existir uma suspeita de gravidez, a mulher deve, autonomamente, aumentar a dose de LT4 cerca de 20-30% e contactar o seu médico para confirmação da gravidez e para avaliação da função tiroideia.^(1, 4)

A ES⁽¹⁾ acrescenta que, consoante o valor de TSH medido pela primeira vez na gravidez, devem ser feitas as seguintes alterações na dosagem de LT4:

- Se TSH entre 5-10 mU/L, aumentar 25-50 µg/dia;
- Se TSH entre 10-20 mU/L, aumentar 50-75 µg/dia;
- Se TSH >20 mU/L, aumentar 75-100 µg/dia.

Os ajustes de terapêutica devem ser sempre feitos o mais precocemente possível, com o objetivo de normalizar a concentração de TSH e, assim, diminuir o risco de desenvolver hipotiroidismo.^(4, 35)

Na maioria dos casos de mulheres diagnosticadas com SCH na gravidez, esta patologia será transitória, sendo muito provável que não persista após o término da gravidez.⁽²⁾ Assim, no pós-parto, é necessário fazer um ajuste da dose de LT4: mulheres que realizavam esta terapêutica no período pré-concepcional deverão reduzir a dose para aquela aplicada a mulheres não grávidas;^(1, 2, 4) mulheres que iniciaram a terapêutica no curso da gravidez, particularmente se com doses inferiores a 50 µg/dia⁽⁴⁾ ou se TSH for inferior a 5 mU/L e TPOAb negativo,⁽²⁾ deverá ser avaliada a possibilidade de descontinuar a terapêutica.^(2, 4) Esta última recomendação deve-se ao facto de mulheres com TPOAb positivo e valores de TSH superiores a 5 mU/L durante a gravidez terem uma maior probabilidade da sua patologia tiroideia se manter no pós-parto.⁽²⁾ Em ambos os casos, deve ser feita uma monitorização da função tiroideia na 6^a semana pós-parto⁽⁴⁾ e uma reavaliação seis e doze meses depois.⁽²⁾

Para além de tudo o que foi abordado, é ainda necessário ter em consideração os possíveis efeitos adversos que o excesso de terapêutica poderá ter sobre o feto, uma vez que

pode levar a hipertiroidismo iatrogénico materno, pelo aumento de T4 livre.⁽³⁸⁾ Korevaar e colaboradores⁽³²⁾ mostraram que níveis elevados de T4 livre durante a gravidez aumentam o risco de declínio do QI da criança e de alterações estruturais no cérebro da mesma, como diminuição da substância cinzenta e dos volumes corticais. Os autores⁽³²⁾ salientam que as mulheres grávidas com SCH poderão constituir um grupo de alto risco para excesso de tratamento, uma vez que, enquanto se procura normalizar a concentração de TSH, a concentração de T4 livre poderá atingir valores normais/elevados. Este risco poderá explicar-se pela junção de dois fatores – primeiro, as mulheres com SCH mantêm uma função tiroideia residual, ou seja, a tiroide é estimulada pela hCG; segundo, não existe um mecanismo de retrocontrolo negativo entre esta hormona e a T4 livre.⁽³²⁾ Neste estudo só foi realizada uma medição das hormonas tiroideias, o que constitui por si só uma limitação, uma vez que as alterações encontradas poderão não ser representativas da função tiroideia ao longo de toda a gravidez.⁽³²⁾

Na prática clínica, o que se verifica é que as recomendações das grandes organizações ainda não são universalmente aplicadas por todos os médicos, provavelmente pela falta de forte evidência que corrobore essas mesmas recomendações.⁽⁹⁾ Um coorte retrospectivo observou que, em 5405 mulheres grávidas com SCH, definido como uma TSH superior a 2,5 mU/L, apenas 16% foram tratadas com LT4.⁽¹⁰⁾ Isto poderá ter ocorrido por inúmeras razões, desde a não familiarização dos médicos com as recomendações mais atuais, até à diferença na prática clínica entre os diversos especialistas que contactam com estas mulheres (endocrinologistas, médicos de família e obstetras).⁽¹⁰⁾ Outros estudos afirmam que muitos médicos optam por tratar grávidas com SCH, uma vez que se acredita que a relação benefício-risco é positiva.^(1, 2)

5. RASTREIO

O rastreio baseia-se no ato de identificar pessoas, aparentemente saudáveis, que têm um risco elevado de possuir determinada doença.⁽²⁾ No que toca à decisão de implementar um rastreio universal, existem algumas condições necessárias para que este seja de facto aplicável: relativamente à patologia, esta tem que ser bem definida, ser prevalente e estar associada a um impacto negativo na saúde; o teste para rastreio deve ser simples e seguro, com valores de referência bem definidos e com uma logística de aplicação adequada; deve existir uma terapêutica eficaz e passível de ser disponibilizada à população rastreada; deve ser tida em conta a questão custo-benefício.^(2, 4)

A implementação de um rastreio de SCH em mulheres grávidas é ainda debatida.^(2, 4) No entanto, relativamente às condições necessárias para definir um rastreio, no caso da função tiroideia, algumas dessas condições são cumpridas.

A patologia tiroideia na gravidez é relativamente frequente,^(1, 4) sendo que o hipotiroidismo tem uma prevalência de 2-3%.⁽⁴⁾ Neste caso, o principal impacto de um rastreio seria o diagnóstico de uma grande quantidade de mulheres com SCH.⁽⁴⁾ Isto porque, primeiro, pequenas supressões de TSH podem ocorrer no início de uma gravidez normal e não estarem associadas a efeitos adversos.⁽⁴⁾ Segundo, porque o hipotiroidismo clínico, apesar de ser menos prevalente que o SCH, é mais frequentemente diagnosticado, pela sua semiologia.⁽⁴⁾ Segundo a ATA,⁽⁴⁾ a maioria dos estudos, que até então avaliaram a associação do SCH com efeitos adversos obstétricos, demonstrou que quanto maior for a concentração de TSH, maior será o risco de ocorrência desses mesmos efeitos adversos, indiciando assim a existência de uma relação direta entre estes dois fatores. Adicionalmente, a autoimunidade tiroideia aparenta ter um efeito aditivo sobre este risco^(4, 22) e está estabelecido que não só existe um aumento da prevalência de doenças tiroideias com a idade,⁽¹⁵⁾ mas também há um aumento da prevalência de TPOAb na mulher em idade fértil.⁽⁴⁾

Relativamente à questão laboratorial, o rastreio da função tiroideia seria feito por análises sanguíneas amplamente acessíveis e baratas, das quais fazem parte a avaliação da TSH, T4 (total e livre) e TPOAb.⁽⁴⁾

Apesar da determinação de TSH ser fundamental como primeira linha de diagnóstico de disfunção tiroideia,^(4, 6) surge a questão de que talvez o rastreio deva assentar antes numa estratégia multimodal de avaliação bioquímica.⁽⁴⁾ Primeiro, porque em muitos dos estudos são observadas duas populações distintas, que raramente se sobrepõem: uma com elevadas concentrações de TSH e outra com baixas concentração de T4 livre.⁽⁴⁾ Segundo, porque um rastreio baseado apenas na medição de TSH não vai detetar mulheres eutiroideias e TPOAb positivas.⁽³⁾ Neste último caso, poderá ser vantajoso incluir o doseamento destes anticorpos

num rastreio dirigido a mulheres de alto risco,⁽³⁾ uma vez que a sua presença poderá ser o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de complicações obstétricas,⁽⁴⁾ logo a sua deteção permitirá uma monitorização mais adequada da mulher e do feto.⁽³⁾

No que diz respeito à relação custo-benefício, o rastreio universal provou ter um custo adequado e aceitável.⁽⁴⁾ O rastreio universal da função tiroideia é custo-eficaz,⁽³⁹⁾ da mesma forma que, tanto o rastreio universal da autoimunidade tiroideia como o dirigido a mulheres de alto risco são custo-eficazes, quando comparados com a não realização de rastreio.⁽²⁵⁾ Na verdade, ambos os rastreios mencionados serão económicos se partirmos do princípio de que o tratamento de SCH irá melhorar a função cognitiva da criança.^(25, 39) Primeiro, porque os testes de avaliação da função tiroideia têm um custo reduzido.⁽³⁹⁾ Segundo, porque existe um elevado custo associado a indivíduos com alterações do neurodesenvolvimento, que se mantém ao longo da sua vida.⁽³⁹⁾ Se ainda compararmos o rastreio universal da autoimunidade tiroideia com o dirigido, o primeiro mostrou ser o mais custo-eficaz.⁽²⁵⁾ A magnitude do benefício terapêutico necessário para que a relação custo-benefício seja positiva, é relativamente pequena, ao contrário do que seria de esperar.⁽³⁹⁾

Apesar dos resultados divergirem entre estudos, a grande maioria dos estudos apresenta evidência de que o SCH levará a complicações durante a gravidez.⁽⁴⁾ Assim, e tendo em conta o que foi exposto anteriormente, a grande dificuldade na definição de um rastreio de SCH na grávida, que leva a uma divergência de opiniões entre especialistas, baseia-se na falta de evidência de alta qualidade que demonstre a eficácia da terapêutica com LT4 na melhoria dos efeitos adversos obstétricos e fetais que esta patologia causa.⁽⁴⁾

É ainda importante ter em consideração os efeitos negativos que o diagnóstico e tratamento de SCH poderão ter na qualidade de vida materna. Primeiro, devemos pensar na ansiedade que este rastreio poderá causar na grávida,⁽³⁹⁾ apesar de que uma abordagem empática, que inclua toda a informação necessária, deverá atenuar este efeito adverso.⁽⁸⁾ Segundo, pela necessidade de análises e consultas adicionais ao longo da gravidez.⁽³⁹⁾ Terceiro, pelo risco de hipertiroidismo iatrogénico.⁽³⁹⁾ Lazarus e colaboradores⁽²⁶⁾ reportaram que, no seu estudo, cerca de 10% das mulheres em terapêutica com LT4 tiveram que reduzir a dose devido a sinais clínicos ou bioquímicos indicativos de hipertiroidismo – palpitações ou uma acentuada diminuição da TSH e aumento da T4 livre, respetivamente. Adicionalmente, um tratamento com objetivo de obter uma função tiroideia normal/elevada, de forma a ultrapassar a hipofunção rapidamente, apresenta o potencial risco de efeitos adversos sobre o neurodesenvolvimento fetal.⁽³²⁾

Alguns estudos afirmam que a aplicação de um rastreio dirigido a mulheres com alto risco para desenvolver disfunção tiroideia irá perder a oportunidade de diagnosticar uma percentagem de mulheres com patologia.^(24, 37) Akram e colaboradores⁽³⁷⁾ observaram que, ao

aplicar uma abordagem de rastreio dirigido a mulheres de alto risco para doença tiroideia, cerca de 10% das mulheres com hipotiroidismo não são diagnosticadas. Horacek e colaboradores⁽²⁴⁾ tiveram resultados semelhantes, sendo que, na sua população, cerca de 55% das mulheres com tiroidite autoimune e/ou insuficiência tiroideia não seriam diagnosticadas, se um rastreio dirigido fosse aplicado.

Por outro lado, Negro e colaboradores⁽⁴⁰⁾ propuseram-se avaliar a eficácia da terapêutica com LT4 na diminuição da incidência de complicações associadas a disfunção tiroideia na gravidez. Neste estudo, foram ainda comparadas duas abordagens: o rastreio universal e o dirigido a mulheres de alto risco.⁽⁴⁰⁾ Deste modo, concluíram que o rastreio universal, quando comparado com o rastreio dirigido a mulheres de alto risco, não leva a uma diminuição das complicações associadas ao hipotiroidismo.⁽⁴⁰⁾ No entanto, a ausência de benefício do rastreio universal poderá ter-se verificado devido ao facto de, neste estudo, a maioria das complicações ocorrerem em mulheres eutiroideias, que correspondiam a 95% das mulheres estudadas.⁽⁴⁰⁾ Na verdade, mulheres de baixo risco diagnosticadas através de um rastreio universal, tendo sido tratadas, tiveram menos complicações na gravidez do que mulheres de baixo risco sujeitas a rastreio dirigido, que, não sendo diagnosticadas, não foram tratadas.⁽⁴⁰⁾ Uma vez que o tratamento foi eficaz na redução de ocorrência de complicações obstétricas em mulheres hipotiroideias de baixo risco, existe uma evidência indireta de que a terapêutica será também eficaz em mulheres de alto risco, dado que estas têm maior probabilidade de terem hipofunção tiroideia.⁽⁴⁰⁾

Alguns autores acreditam que realizar o rastreio na consulta de pré-conceção poderá ser tarde para prevenir futuras complicações;⁽⁷⁾ contudo, implementar um rastreio a todas as mulheres que pretendam engravidar seria, por si só, um desafio.^(4, 8)

Tal como aconteceu para o tratamento, as grandes organizações mundiais foram, ao longo dos anos, publicando diferentes recomendações no que toca à implementação de um rastreio da função tiroideia na gravidez.

Em 2012, a ES⁽¹⁾ não recomenda o rastreio universal da função tiroideia no período pré-concepcional. Em vez disso, o médico deve, a partir da história clínica, do exame físico e de exames laboratoriais previamente realizados, identificar mulheres de alto risco; isto é, mulheres que apresentem pelo menos um dos fatores de risco para o desenvolvimento de disfunção tiroideia (tabela I).⁽¹⁾ Idealmente, esta avaliação deve ser feita numa consulta pré-concepcional e, em mulheres de alto risco, deve ser doseada a concentração da TSH sérica.⁽¹⁾ Relativamente ao rastreio de mulheres no início da gravidez, os autores da ES não chegaram a um consenso entre o rastreio universal e o dirigido a mulheres de alto risco.⁽¹⁾ Ambas as abordagens devem ser aplicadas por volta da 9ª semana de gestação ou na primeira consulta.⁽¹⁾ Tanto na pré-conceção como no início da gravidez, se a concentração de TSH for

superior a 2,5 mU/L (ou 3 mU/L, caso se trate do segundo trimestre), a medição deve ser repetida para confirmação.⁽¹⁾

No que diz respeito ao rastreio da autoimunidade, a ES⁽¹⁾ declara que este, quer na pré-conceção quer no início da gravidez, não está recomendado. Contudo, mulheres cuja presença de TPOAb seja conhecida, devem realizar doseamentos de TSH sérica, antes e durante a gestação, uma vez que a presença destes anticorpos está associada a um maior risco de progressão para hipotireoidismo.⁽¹⁾

Em 2014, a ETA⁽²⁾ não recomenda a realização de rastreio universal de SCH. Ao publicar esta recomendação, a organização reconhece que a abordagem dirigida a doentes de alto risco para disfunção tiroideia não irá diagnosticar uma elevada percentagem de mulheres com patologia tiroideia, do mesmo modo que legitima o facto de o tratamento com LT4 apresentar efeitos benéficos sobre as complicações obstétricas.⁽²⁾ Precisamente pelas razões expostas, e apesar da falta de evidência de alta qualidade, a maioria dos autores reconhece e recomenda a implementação de um rastreio universal.⁽²⁾

Em 2015, a ACOG⁽⁶⁾ recomenda contra a realização de rastreio universal da função tiroideia na grávida, incluindo o rastreio de autoimunidade tiroideia. Esta organização sugere recorrer ao doseamento de TSH como exame de primeira linha de rastreio em apenas duas situações particulares: grávidas com semiologia que levante a suspeita de patologia tiroideia ou grávidas com antecedentes pessoais de disfunção da tiroide.⁽⁶⁾

Em 2017 a ATA⁽⁴⁾ concluiu que não existe evidência suficiente para se poder recomendar a aplicação de um rastreio universal para a deteção de alterações da concentração de TSH no início da gestação. O mesmo acontece para o rastreio de mulheres no período pré-concepcional; com duas exceções: mulheres que irão recorrer a técnicas de procriação medicamente assistida ou mulheres TPOAb positivas.⁽⁴⁾ De igual forma, o rastreio universal de alterações da concentração de T4 livre em mulheres grávidas não está recomendado.⁽⁴⁾ O que de facto se sugere é uma avaliação clínica, no contexto de consulta de pré-conceção ou no início da gravidez, que permita identificar fatores de risco que alertem para uma possível disfunção tiroideia na gravidez (tabela I).⁽⁴⁾ Caso uma mulher tenha um dos fatores referidos, deverá ser doseada a sua concentração de TSH e, caso esta se encontre entre 2,5-10 mU/L, deve-se medir o TPOAb.⁽⁴⁾ Isto é, deve ser aplicado um rastreio dirigido a mulheres de alto risco (figura 1).⁽⁴⁾

A idade superior a 30 anos é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de disfunção tiroideia por algumas organizações;^(1, 4, 7) no entanto, dois estudos^(15, 41) demonstraram que mulheres grávidas com mais de 30 anos não têm maior probabilidade de ter um rastreio positivo. Contudo, a inclusão da idade materna como fator de risco num rastreio dirigido poderá melhorar a eficácia deste mesmo, uma vez que serão testadas mais

mulheres.⁽⁴¹⁾ É claro que este benefício não se verifica em populações cuja média de idade materna é muito baixa.⁽⁴¹⁾

Uma vez que a autoimunidade tiroideia aumenta o risco de desenvolvimento de hipotireoidismo durante a gravidez, a ATA⁽⁴⁾ recomenda ainda o doseamento de concentrações de TSH em mulheres em que seja conhecida a positividade para TPOAb ou TgAb, no momento de confirmação da gravidez e a cada quatro semanas. Porém, o rastreio universal de autoimunidade tiroideia não está recomendado, nem na pré-concepção nem no início da gravidez.⁽⁴⁾

Num estudo realizado na Europa, em 2012, cujo objetivo era avaliar até que ponto é que as recomendações de grandes organizações eram seguidas por especialistas na prática clínica, cerca de 42% dos médicos reportaram que realizam rastreio universal da função tiroideia a todas as grávidas e 43% realizam um rastreio dirigido a mulheres de alto risco.⁽⁸⁾ Daqueles que recorrem a um rastreio, seja ele universal ou dirigido, cerca de 67% realiza-o numa consulta pré-concepção.⁽⁸⁾

Tabela I - Fatores de risco para disfunção tiroideia a aplicar numa abordagem de rastreio dirigido, segundo a *Endocrine Society*⁽¹⁾ e a *American Thyroid Association*.⁽⁴⁾

Fatores de risco para disfunção tiroideia
Antecedentes de hipotireoidismo ou de hipertireoidismo ou presença de semiologia de disfunção tiroideia
Autoimunidade tiroideia ou presença de bócio
Antecedentes de irradiação da cabeça ou pescoço ou de cirurgia tiroideia
Idade superior a 30 anos
Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 ou de outra patologia autoimune
Antecedentes de perda fetal, de parto pré-termo ou de infertilidade
Múltipara (≥ 2)
Antecedentes familiares de disfunção ou autoimunidade tiroideia
Obesidade mórbida (índice de massa corporal ≥ 40 kg/m ²)
Toma de amiodarona ou de lítio ou administração recente de contraste radiológico iodado
Residente em região de deficiência modera ou severa de iodo

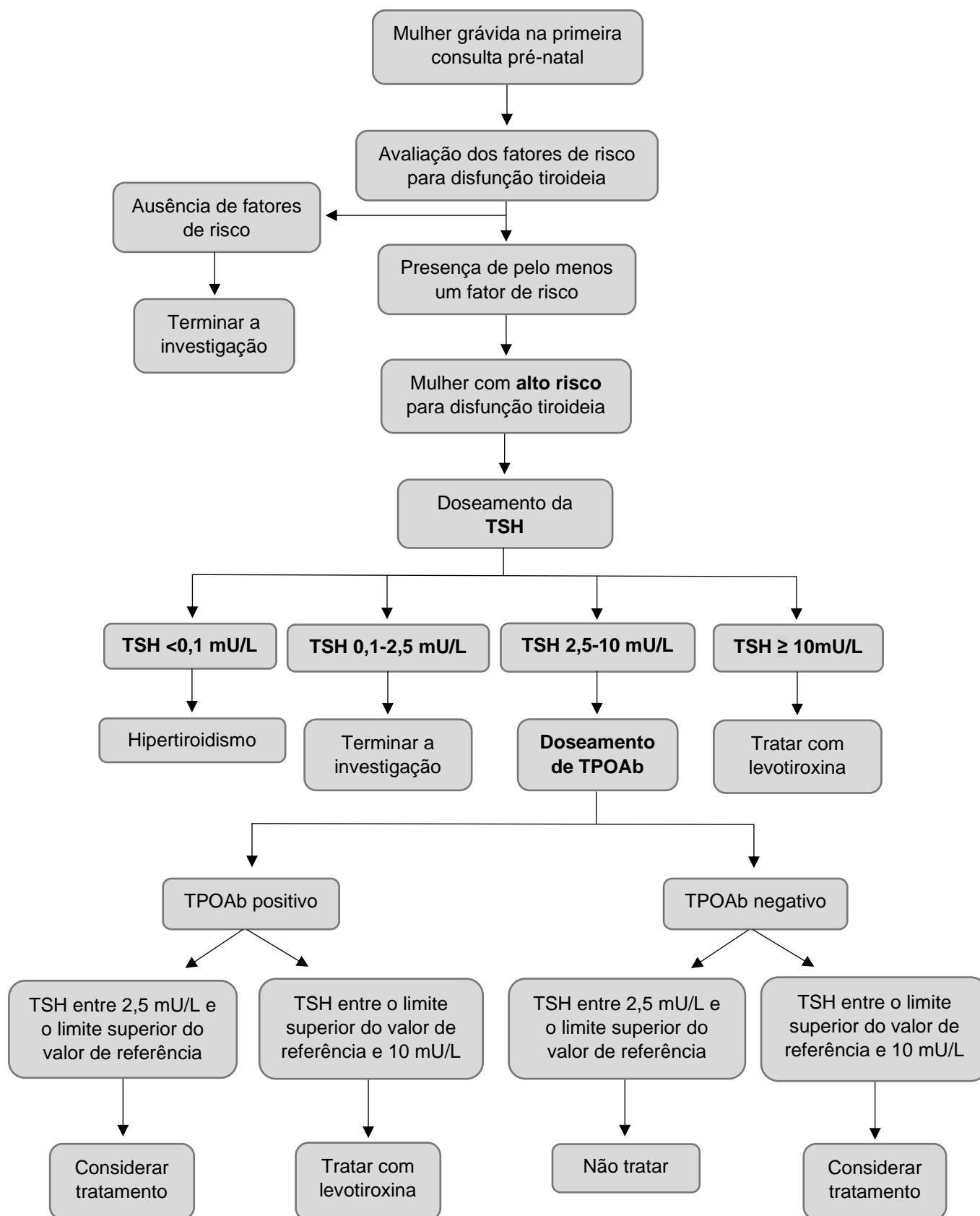


Figura 1 – Algoritmo de decisão para a avaliação da função tiroideia na gravidez. Adaptado de *American Thyroid Association*.⁽⁴⁾ TSH, *thyroid-stimulating hormone*; TPOAb, *thyroid peroxidase antibody*.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Para diagnosticar o SCH na gravidez é necessário ter em consideração as alterações fisiológicas que ocorrem na tireoide, ao longo da gestação. Por isto mesmo, ao dosear a TSH sérica, devem ser utilizados intervalos de referência específicos para o trimestre de gravidez e para a população, ou, quando estes intervalos não estão disponíveis, um valor de 4,0 mU/L deve ser utilizado como limite superior de referência, aplicado no primeiro trimestre.⁽⁴⁾

Até à data, vários estudos demonstraram a associação entre o SCH na grávida e diversas complicações obstétricas e fetais, de onde se destacam a ocorrência de aborto espontâneo,^(17, 21, 22) de parto pré-termo⁽¹⁹⁾ e o atraso no neurodesenvolvimento fetal.^(16, 19, 28)

O tratamento com LT4 está recomendado, com uma evidência de moderada qualidade, em mulheres grávidas com concentrações de TSH iguais ou superiores a 10 mU/L e em mulheres grávidas TPOAb positivas e com concentrações de TSH entre o limite superior do valor de referência e 10 mU/L.⁽⁴⁾

Em mulheres que realizem tratamento com LT4, quer estejam grávidas ou tenham o desejo de engravidar, deve-se dosear a concentração de TSH e realizar os ajustes terapêuticos necessários, para que se mantenha um valor inferior a 2,5 mU/L ao longo de toda a gravidez.^(2, 4)

Contudo, ainda não existe evidência suficiente que permita a recomendação do rastreio universal da função tiroideia na gravidez. Como alternativa, recomenda-se a realização de um rastreio dirigido a mulheres de alto risco de desenvolver disfunção tiroideia.⁽⁴⁾ Esta avaliação deverá ser feita idealmente no período pré-concepcional e recorrendo ao doseamento da concentração de TSH e, encontrando-se esta entre 2,5 e 10 mU/L, ao doseamento de TPOAb.⁽⁴⁾

Apesar de tudo, existe uma divergência entre as normas de orientação clínica e a prática; por outro lado, subsiste uma heterogeneidade no quotidiano do exercício clínico. Isto deve-se, principalmente, à falta de evidência científica de alta qualidade relativa ao benefício efetivo da terapêutica. No entanto, à medida que nova evidência científica surja, particularmente no que toca ao custo-benefício do tratamento e do rastreio de SCH na gravidez, irão ser publicadas normas de orientação clínica mais fortes e, conseqüentemente, maior será a uniformidade da sua aplicação na prática clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2543-65.
2. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014;3(2):76-94.
3. Castillo Lara M, Vilar Sanchez A, Canavate Solano C, Soto Pazos E, Iglesias Alvarez M, Gonzalez Macias C, et al. "Hypothyroidism screening during first trimester of pregnancy". *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):438.
4. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315-89.
5. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17(5):605-19.
6. Practice Bulletin No. 148: Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015;125(4):996-1005.
7. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21(10):1081-125.
8. Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(1):49-54.
9. Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keeffe DT, Rodriguez-Gutierrez R, Espinosa De Ycaza AE, Wi Cl, et al. Effects of Levothyroxine Therapy on Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid.* 2016;26(7):980-6.
10. Maraka S, Mwangi R, McCoy RG, Yao X, Sangaralingham LR, Singh Ospina NM, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *Bmj.* 2017;356:i6865.
11. Prezioso G, Giannini C, Chiarelli F. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *Horm Res Paediatr.* 2018;90(2):73-81.

12. Zhang D, Cai K, Wang G, Xu S, Mao X, Zheng A, et al. Trimester-specific reference ranges for thyroid hormones in pregnant women. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(4):e14245.
13. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. 13th ed: Elsevier; 2016.
14. Veltri F, Belhomme J, Kleynen P, Grabczan L, Rozenberg S, Pepersack T, et al. Maternal thyroid parameters in pregnant women with different ethnic backgrounds: Do ethnicity-specific reference ranges improve the diagnosis of subclinical hypothyroidism? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(6):830-6.
15. Dieguez M, Herrero A, Avello N, Suarez P, Delgado E, Menendez E. Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: does it increase with maternal age? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(1):121-6.
16. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Fan C, Teng X, et al. Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(6):825-9.
17. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):E44-8.
18. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):253-65.
19. Liu Y, Chen H, Jing C, Li F. The Association Between Maternal Subclinical Hypothyroidism and Growth, Development, and Childhood Intelligence: A Meta-analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(2):153-61.
20. Jia M, Wu Y, Lin B, Shi Y, Zhang Q, Lin Y, et al. Meta-analysis of the association between maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;144(3):239-47.
21. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016;26(4):580-90.
22. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid*. 2014;24(11):1642-9.
23. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy

complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1084-94.

24. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Svilias I, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(4):645-50.

25. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5):1536-46.

26. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012;366(6):493-501.

27. Hales C, Taylor PN, Channon S, Paradise R, McEwan K, Zhang L, et al. Controlled Antenatal Thyroid Screening II: Effect of Treating Maternal Suboptimal Thyroid Function on Child Cognition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1583-91.

28. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(4):575-84.

29. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Tohidi M, Minooe S, Rahmati M, et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(3):926-35.

30. Lepoutre T, Debieve F, Gruson D, Daumerie C. Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;74(4):265-73.

31. Zhao L, Jiang G, Tian X, Zhang X, Zhu T, Chen B, et al. Initiation timing effect of levothyroxine treatment on subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(10):845-8.

32. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB, et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(1):35-43.

33. Bath SC, Rayman MP. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 366. United States 2012. p. 1640-1; author reply 1.

34. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2017;376(9):815-25.
35. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7):3234-41.
36. Yamamoto JM, Benham JL, Nerenberg KA, Donovan LE. Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2018;8(9):e022837.
37. Akram FH, Johansson B, Mollerstrom G, Landgren BM, Stavreus-Evers A, Skjoldebrand-Sparre L. Incidence of Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroidism in Early Pregnancy. *J Womens Health (Larchmt).* 2017;26(11):1231-5.
38. Maraka S, O'Keeffe DT, Montori VM. Subclinical Hypothyroidism During Pregnancy-Should You Expect This When You Are Expecting?: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med.* 2015;175(7):1088-9.
39. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):267.e1-7.
40. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(4):1699-707.
41. Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z, Bartakova J, et al. Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):1945-52.