



Hipertiroidismo na gravidez: implicações clínicas e tratamento

Ana Patrícia Cachata Leite da Silva

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

Orientador: Prof. Doutora Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

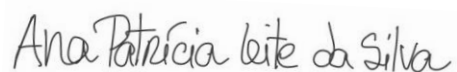
Junho de 2023

Declaração de Integridade

Eu, Ana Patrícia Cachata Leite da Silva, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 37959 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 28/06 /2023



Dedicatória

Para a minha avó Ana, que onde quer que esteja, saiba que, graças a ela e por ela também, tive a oportunidade de seguir o meu sonho e ser médica. Para o meu pai Paulo por ser a minha estrelinha brilhante, espero que esteja orgulhoso do que alcancei e da pessoa em que me tornei.

Agradecimentos

Aqui deixo os meus agradecimentos apesar de nada do que eu possa escrever se vai aproximar da tamanha gratidão que sinto.

À minha mãe e ao meu pai Marco, por todas as oportunidades que me proporcionaram, por todos os sacrifícios sem os quais não poderia estar aqui hoje, por sempre acreditarem em mim independentemente de tudo, por estarem presentes nos bons e nos maus momentos, por nunca me deixarem desistir e por me fazerem acreditar que sou capaz de tudo. Aos meus irmãos Alex e Gui, por estarem lá sempre mesmo quando eu não estou, que nunca deixem de me fazer rir. Não existem palavras para descrever o quanto vos amo e agradeço por tudo.

À minha tia Juca e à Mariana por serem família, por nunca perderem nenhuma das minhas conquistas ou momentos de celebração e por serem um apoio em todos os momentos menos bons.

Aos meus avós de coração Luísa e Jaime, por estarem lá em todas as despedidas para desejar boa viagem e em todas as chegadas para me receber de braços abertos.

A toda a minha família, por estarem sempre lá a encorajar-me.

À Sara, por ser a minha irmã da Covilhã, a minha companheira e apoiante em tudo, especialmente neste ano que se revelou muitas vezes um desafio, que sem ela não sei se teria sido capaz de ultrapassar. À Raqs, à Bruna e à Juli por todos os momentos incríveis que proporcionaram e pelos que hão de vir. Às 4, por serem a minha família longe de casa, por toda a ajuda, apoio, companhia e alegria que sempre me deram. Levo-vos para a vida comigo.

À Dani, por estar sempre do meu lado, mesmo que um bocadinho mais longe neste último ano, por ser a minha coorientadora e informática não oficial, por me dar na cabeça quando preciso e por nunca deixar de acreditar em mim.

À Sofia por ser um bocadinho de casa longe de casa, pela companhia em todas as viagens e pelas horas de conversa à mesa da cozinha quando todas lá em casa precisávamos.

À Daniela e ao Edu, por me terem acolhido quando caí de paraquedas e por todos os bons momentos de amizade e companheirismo.

A todos os amigos que fiz na Covilhã e que tornaram estes anos únicos e repletos de memórias.

A todos os meus amigos da JAP, dos Salesianos e de casa que nunca perderam a fé em mim e sempre me encorajaram mesmo quando por vezes só me tinham por um bocadinho e nem sempre em todos os fins de semana.

À Prof. Doutora Elisa, por todo o trabalho e dores de cabeça que lhe dei, por toda a ajuda e orientação sem a qual não teria sido possível terminar este trabalho e por sempre me encorajar e acreditar que eu seria capaz de o fazer.

Resumo

Introdução: O hipertiroidismo na gravidez, apesar de pouco prevalente, tem sido associado a diversas complicações no decorrer da gestação, para a mãe e para o recém-nascido. Daí o seu diagnóstico e tratamento serem fundamentais.

Objetivos: O presente trabalho tem como objetivo definir as principais complicações associadas ao hipertiroidismo na gravidez, tanto maternas como fetais, esclarecer qual a influência do tratamento nas mesmas, assim como perceber qual a terapêutica ideal para esta patologia na gravidez.

Métodos: Para a elaboração desta monografia, procedeu-se à pesquisa de artigos nas plataformas PubMed e Elsevier, com as seguintes palavras-chave: hyperthyroidism, pregnancy, treatment, outcomes. Foram também utilizados 2 operadores booleanos “AND” e “OR” nas diversas combinações.

Resultados: Foram analisados 14 artigos que abordavam as complicações clínicas do hipertiroidismo na gravidez, o seu rastreio, diagnóstico e as opções de tratamento. No geral foram identificadas várias consequências, particularmente, o parto pré-termo, pré-eclampsia, hipertensão gestacional, restrição do crescimento intrauterino, baixo peso à nascença, hipertiroidismo neonatal e doenças neurocognitivas na criança, entre outras. Não existe um consenso quanto ao rastreio desta patologia na gravidez nem ao tipo de tratamento a usar, contudo a maioria dos estudos considera que o tratamento deve ser feito com fármacos antitiroideos, nomeadamente propiltiouracilo no primeiro trimestre e metimazol nos restantes.

Conclusão: O hipertiroidismo está associado a diversas implicações clínicas e resultados adversos na gravidez. O tratamento com fármacos antitiroideos é fundamental e deve ser discutido com todas as grávidas diagnosticadas com esta doença. Assim, a utilização de propiltiouracilo e metimazol, como fármacos nestas grávidas, ainda não é consensual. A realização de rastreio universal ou direcionado desta patologia na gravidez também não é consensual, mas poderá ser importante para a saúde destas grávidas. Sendo assim, devem ser realizados mais estudos, de modo a promover práticas clínicas uniformes e baseadas na evidência científica.

Palavras chave

Hipertiroidismo; Gravidez; Tratamento; Implicações Clínicas; Outcomes Fetais; Endocrinologia; Tiróide.

Abstract

Introduction: Hyperthyroidism in pregnancy, although not very prevalent, has been associated with several complications during pregnancy, for the mother and the newborn. Hence its diagnosis and treatment are fundamental.

Aims: The presente work aims to define the complications associated with hyperthyroidism in pregnancy, both maternal and fetal, to clarify the influence of the treatment on them, as well as to understand the ideal therapy for this pathology in pregnancy.

Methods: This work was based on the research of articles on the PubMed and Elsevier platforms, with the following keywords: hyperthyroidism, pregnancy, treatment, outcomes. Two boolean operators “AND” and “OR” were also used in diferente combinations.

Results: This study analysed 14 articles that adressed the clinical complications of hyperthyroidism in pregnancy, its screening, diagnosis and treatment options. In general, several consequences were identified, particularly preterm delivery, preeclampsia, gestational hypertension, intrauterine growth restriction, low birth weigth, neonatal hyperthyroidism and neurocognitive diseases in children, among others. There is no consensus regarding the screening of this pathology in pregnancy or the type of treatment to use, however most studies consider that the treatment should be done with antithyroid drugs, namely, propylthiouracil in the first trimester and methimazole in the rest.

Conclusion: Hyperthyroidism is associated with several clinical implications and adverse pregnancy outcomes. Treatment with antithyroid drugs is essencial and should be discussed with all pregnant women diagnosed with this disease. Most authors agree that the treatment should be done with propylthiouracil and methimazole, however this practice still differs among clinicians. The performance of universal or targeted screening for this pathology during pregnancy is also not consensual, but it could be a benefit. Therefore, further studies should be carried out in order to promote uniform clinical practices based on scientific evidence.

Keywords

Hyperthyroidism; Pregnancy; Treatment; Outcomes; Fetal Outcomes; Endocrinology; Thyroid.

Índice

Declaração de Integridade	iii
Dedicatória.....	v
Agradecimentos	vii
Resumo	ix
Palavras chave.....	ix
Abstract.....	xi
Keywords	xi
Índice	xiii
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
1. Introdução	1
1.1 Fisiologia da glândula tiróide	1
1.2 Função tiroideia fetal e alterações fisiológicas na gravidez	2
1.3 Hipertiroidismo	3
1.4 Hipertiroidismo na gravidez.....	4
1.5 Objetivos do trabalho.....	6
2. Métodos	7
3. Resultados.....	9
3.1 Männistö <i>et al.</i> (2013) (21)	9
3.2 Männistö <i>et al.</i> (2013) (22).....	10
3.3 Uenaka <i>et al.</i> (2014) (23).....	11
3.4 Andersen <i>et al.</i> (2014) (24)	12
3.5 Saki <i>et al.</i> (2014) (25)	13
3.6 Gianetti <i>et al.</i> (2015) (26)	14
3.7 Lo <i>et al.</i> (2015) (27)	15
3.8 Korevaar <i>et al.</i> (2015) (28)	17
3.9 Wang <i>et al.</i> (2017) (29).....	18

3.10 Turunen <i>et al.</i> (2020) (30)	19
3.11 Gheorghiu <i>et al.</i> (2021) (31)	20
3.12 Zhou <i>et al.</i> (2022) (32)	21
3.13 Kotani <i>et al.</i> (2022) (33)	22
3.14 Abdullah <i>et al.</i> (2022) (34)	23
4. Discussão	25
5. Conclusão	29
6. Referências Bibliográficas	31

Lista de Figuras

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

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios para medição dos valores de TSH em mulheres grávidas e em fase pré-concepcional, de acordo com a ATA (9).	4
Tabela 2 - Fatores de risco para desenvolvimento de doenças da tiróide, de acordo com a DGS(17).	5

Lista de Acrónimos

ATA	American Thyroid Association
ATD	Antithyroid Drugs/Fármacos Antitiroideos
DGS	Direção Geral da Saúde
GD	Graves Disease (Doença de Graves)
hCG	Human chorionic gonadotropin (Gonadotropina coriônica humana)
HT	Hormonas tiroideias
HTA	Hipertensão
IMC	Índice de Massa Corporal
MMI	Methimazole (Metimazol)
PEA	Perturbação do Espectro do Autismo
PHDA	Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção
PPT	Parto pré-termo
PTU	Propylthiouracil (Propiltiouracilo)
QI	Quociente de inteligência
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
T ₃	Triiodotironina
T ₄	Tiroxina
TBG	Thyroid binding globulin (Globulina transportadora da tiroxina)
TG	Thyroglobulin (Tireoglobulina)
TgAb	Thyroglobulin Antibodies (Anticorpos Anti-Tireoglobulina)
TFT	Thyroid Function Tests (Testes de Função Tiroideia)
TPO	Thyropoxidase (Tireopoxidase)
TRAb	TSH Receptor Antibody (Anticorpos Anti-Recetores de TSH)
TRH	Thyroid-releasing hormone (Tireotropina)
TSH	Thyroid-stimulating hormone (Hormona estimuladora da tiróide)
TSI	Thyroid-stimulating immunoglobulin (Imunoglobulina Estimadora da Tiroide)
UCI	Unidade de Cuidados intensivos
UCIN	Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais

1. Introdução

1.1 Fisiologia da glândula tiróide

A glândula tiróide consiste em dois lobos conectados por um istmo, encontrando-se localizada anteriormente à traqueia entre a cartilagem cricóide e a incisura supraesternal (1). A tiroide normal de um adulto tem entre 10 e 20g (2) é altamente vascularizada e de consistência macia (1). A glândula tiróide secreta tiroxina (T₄) e triiodotironina (T₃), modulando ambas a utilização de energia e a produção de calor assim como, facilitam o crescimento. (2)

A hormona tireotropina (TRH) estimula a síntese e secreção da hormona estimuladora da tiróide (TSH) que, por sua vez, estimula a síntese e secreção das hormonas tiroideias (HT), nomeadamente a T₄ e a T₃ (1)(3–5). Níveis séricos elevados de HT atuam através de um feedback negativo para inibir a síntese e a libertação de TRH e TSH pelo hipotálamo e pela hipófise, respetivamente. (1,2)

Quanto ao seu transporte, uma vez que são pouco solúveis em água, as HT libertadas pela tiroide encontram-se na sua maior parte fortemente ligadas a várias proteínas plasmáticas, particularmente a globulina transportadora da tiroxina (TBG), a transtirretina (anteriormente conhecida como pré-albumina transportadora de tiroxina) e a albumina, havendo, portanto, apenas uma pequena percentagem de HT livres no sangue, perfazendo cerca de 0,04% para a T₄ e 0,4% para a T₃. (2,6)

Entre as múltiplas funções que as HT desempenham incluem-se a produção de calor, a homeostase metabólica, diferenciação celular e organogénese, regulação da frequência cardíaca e contração e relaxamento do miocárdio, regulação da motilidade gastrointestinal e clearance renal de água, regulando também os gastos energéticos, o peso e o metabolismo lipídico. (1,6)

Para além disso, também interferem com o sistema reprodutor feminino, na medida em que é necessária uma função tiroideia adequada para vários processos reprodutivos, tanto nas mulheres grávidas como nas não grávidas. (7)

1.2 Função tiroideia fetal e alterações fisiológicas na gravidez

Apesar de a tiróide já estar presente no feto, aproximadamente, às 12 semanas de gestação, o eixo hipotálamo-hipófise-tiróide apenas começa a ser funcional entre as 18 e as 20 semanas, estando o feto dependente das HT maternas durante um período crítico para o seu desenvolvimento neural (6,8).

Durante a gravidez a tiroide aumenta cerca de 10% em tamanho, de forma a dar resposta ao aumento das necessidades de HT (9). Existe um aumento substancial nos níveis de TBG devido ao aumento da produção de estrogénios maternos, o que condiciona um aumento nas frações ligadas das HT, diminuindo a sua concentração livre e provocando um aumento das necessidades de produção de T₃ e T₄ pela tiroide (6,10). Também a hormona gonadotropina coriónica humana (hCG) estimula um aumento da produção e secreção de HT, como tal, o aumento dos níveis de hCG circulante que ocorre no primeiro trimestre é acompanhado por uma diminuição nos níveis de TSH, que persistem até metade da gravidez (1). A diminuição da secreção de hCG numa fase mais tardia da gravidez condiciona uma redução nos níveis séricos de T₃ e T₄, assim como a normalização dos níveis de TSH (11). Durante a gravidez ocorre também um aumento da degradação das HT pelas desidases tipo 3, principalmente no segundo e terceiro trimestres, levando a uma estabilização dos valores de HT, dando que uma elevada concentração destas pode ser prejudicial para o feto (6).

Durante a gravidez, a produção de HT aumenta em 50% em conjunto com um aumento também na necessidade diária de iodo, sendo que a necessidade diária de iodo para um adulto saudável é de 150 µg/dia, aumentando para 250 µg/dia para gravidades e lactantes, daí que mulheres em preconceção, grávidas ou a amamentar devem receber um suplemento diário de iodo sob a forma de iodeto de potássio – 150 a 200 µg/dia, desde o período preconcepcional, durante toda a gravidez e enquanto durar o aleitamento materno exclusivo (9,12).

1.3 Hipertiroidismo

A tirotoxicose é uma síndrome clínica que resulta de elevados níveis circulantes de HT. O hipertiroidismo define as condições em que a glândula da tireoide sintetiza e secreta quantidades excessivas de HT (6). O hipertiroidismo, considerando todas as suas causas, estima-se que a sua prevalência seja entre 0,2 e 1,3% em populações em que o aporte de iodo é adequado (13). É tipo da doença que a incidência dos diferentes subtipos de hipertiroidismo varie com a idade. Enquanto o bócio nodular tóxico é a predominante causa de hipertiroidismo após os 50 anos, a causa de hipertiroidismo predominante em doentes com menos de 50 anos é a doença de Graves (GD) (14).

A sua apresentação clínica depende da causa de aparecimento e da extensão da diminuição dos valores de HT, sendo os principais sinais e sintomas: palpitações, nervosismo, falta de ar, intolerância ao calor, fadiga, fraqueza, aumento de apetite, perda de peso, oligomenorreia, taquicardia, fibrilhação auricular, entre outros (2).

A doença de Graves é a causa mais comum de hipertiroidismo, sendo cerca de 5 vezes mais comum em mulheres, com um pico de incidência entre os 20 e os 40 anos, encontrando-se presentes uma ou mais das seguintes características: bócio, tirotoxicose, doença ocular e dermatopatia tiroideia (6).

A combinação de valores séricos elevados de T4 e valores séricos diminuídos de TSH é diagnóstico de hipertiroidismo. Caso se verifiquem valores séricos normais ou normais-altos e TSH sérica diminuída estamos perante um caso de hipertiroidismo subclínico (6).

O tratamento do hipertiroidismo consiste na redução da síntese de HT(1), através de três métodos: terapêutica com fármacos antitiroideos (ATD), tratamento cirúrgico ou terapêutica com iodo radioativo(6). A terapêutica com fármacos antitiroideos (ATD) é o método preferencial de tratamento na Europa, América Latina e Japão, enquanto a terapêutica com iodo radioativo é mais utilizada na América do Norte. Estas diferenças refletem que nenhuma abordagem singular é ideal e que os pacientes podem requerer múltiplos tratamentos até atingirem a remissão(1).

Os principais fármacos ATD são as tionamidas, entre elas, o propiltiouracilo (PTU), o carbimazol e o metabolito ativo do carbimazol, o metimazol (MMI)(1), cujo mecanismo de ação ocorre através da inibição da iodação mediada pela peroxidase tiroideia (TPO) da tiroglobulina (TG) para formar T3 e T4 na glândula tiroideia(6).

1.4 Hipertiroidismo na gravidez

O hipertiroidismo durante a gravidez é uma condição rara, tendo uma incidência de cerca de 0,1-0,4% (15,16).

De acordo com a Direção Geral de Saúde (DGS) e a American Thyroid Association, (ATA), à conta das alterações fisiológicas da função tiroideia que ocorrem na gravidez, os intervalos de referência da TSH são considerados os seguintes: 0,1-2,5 mIU/L no 1º trimestre, 0,2-3,0 mIU/L no 2º trimestre e 0,3-3,0 mIU/L no 3º trimestre(9,17). Segundo a ATA, não existe evidência científica suficiente que apoie a recomendação da realização de rastreio universal para concentrações anormais de TSH, em todas as grávidas. Deste modo, esta entidade recomenda que todas as grávidas sejam questionadas na consulta pré-natal sobre a existência de historial de disfunção tiroidea, uso prévio de HT ou medicação ATD e que seja realizado rastreio com avaliação dos níveis séricos de TSH em todas as mulheres com desejo de engravidar ou grávidas com os critérios descritos na Tabela 1 (9).

Tabela 1 - Critérios para medição dos valores de TSH em mulheres grávidas e em fase pré-concepcional, de acordo com a ATA (9).

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

Em contrapartida, as indicações da DGS, em Portugal, para avaliação laboratorial da função tiroideia na gravidez são as mulheres que apresentem alto risco de

desenvolverem doenças da tiróide, nomeadamente as com os fatores de risco descritos na Tabela 2 (17).

Tabela 2 - Fatores de risco para desenvolvimento de doenças da tiróide, de acordo com a DGS(17).

1.	Bócio
2.	Antecedentes de disfunção tiroideia
3.	Tiroidectomia prévia
4.	História familiar de doença tiroideia
5.	Anticorpos anti-tiróideus elevados
6.	Diabetes tipo 1 ou outras doenças autoimunes
7.	Irradiação cervical
8.	Abortos de repetição

Embora pouco frequente, vários estudos demonstram que a identificação do hipertiroidismo, quando presente, durante a gravidez, é essencial, porque quando não tratado, pode ter sérias consequências para a mulher, o desfecho da gravidez e para o feto (10,18).

Apesar de não haver consenso, na comunidade científica, acerca das implicações clínicas desta doença tanto para a mãe como para o feto, alguns autores identificaram como associações do hipertiroidismo na gravidez, parto pré-termo (PPT), pré-eclampsia, hipertensão gestacional, restrição do crescimento intrauterino (RCIU), aborto espontâneo, morte fetal, baixo peso à nascença, hipertiroidismo neonatal e doenças neurocognitivas na criança (8,11,18). Define-se como parto pré-termo quando ocorre antes das 37 semanas, pré-eclâmpsia como uma pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão arterial sistólica ≥ 90 mmHg, após as 20 semanas de gestação numa mulher com pressões arteriais prévias normais, associada a proteinúria (excreção urinária de proteínas $\geq 0,3g$ em 24h)(19). A hipertensão gestacional é aquela que se desenvolve pela primeira vez após as 20 semanas de gestação, na ausência de proteinúria, o descolamento da placenta consiste no descolamento prematuro de uma placenta que previamente se encontrava corretamente implantada e o aborto espontâneo constitui uma perda de gravidez antes das 20 semanas de gestação, sem qualquer intervenção médica ou cirúrgica (19). Por fim, entende-se por baixo peso à nascença quando o recém-nascido nasce com um peso inferior a 2,499g e por RCIU quando o peso fetal é inferior ao percentil 10 de uma população específica, numa determinada idade gestacional (19,20).

Desta forma, o tratamento do hipertiroidismo na gravidez é fundamental (13). O hipertiroidismo na gravidez é tratado com fármacos ATD, nomeadamente PTU e MMI (19). O tratamento do hipertiroidismo na gravidez tem como alvo, a manutenção de valores de T4 no limite superior ou ligeiramente acima do intervalo de referência (9). No que diz respeito ao seguimento e controlo, as grávidas com hipertiroidismo devem ser monitorizadas com análises da T4 e TSH séricas a cada 4 semanas, aproximadamente (9).

Em grávidas eutiroideias já sob terapêutica ATD deve-se considerar a descontinuação da medicação, tendo em conta o historial clínico (9). Em grávidas com hipertiroidismo, já sob terapêutica ATD, aquelas que se encontram com MMI e que requeiram continuação da terapêutica devem trocar para PTU assim que possível. Se a terapêutica requer continuação após as 16 semanas de gestação, não existe um consenso acerca da troca para MMI visto ambos terem potenciais efeitos adversos(9). Ambos os fármacos atravessam a placenta, mas o MMI mais que o PTU, tendo sido associado a um maior risco fetal, daí que seja recomendado o tratamento com PTU no primeiro trimestre(19). Alguns autores reportam hepatotoxicidade do PTU, recomenda-se que depois do primeiro trimestre a terapêutica seja realizada com MMI, no entanto, outros dizem que se a terapêutica requer continuação após as 16 semanas de gestação, não existe um consenso acerca da troca para MMI visto ambos terem potenciais efeitos adversos (9,19).

1.5 Objetivos do trabalho

O presente trabalho tem como objetivo definir as principais complicações associadas ao hipertiroidismo na gravidez, tanto maternas como fetais, esclarecer qual a influência do tratamento nas mesmas, assim como perceber qual a terapêutica ideal para esta patologia na gravidez.

2. Métodos

Para a elaboração desta monografia, procedeu-se à pesquisa de artigos nas plataformas PubMed e Elsevier, com as seguintes palavras-chave: hyperthyroidism, pregnancy, treatment, outcomes. Foram também utilizados 2 operadores booleanos “AND” e “OR” nas diversas combinações.

A pesquisa ocorreu em março de 2023, contando com 150 artigos disponíveis, nos últimos 10 anos, desde 2013 a 2023. Foram então selecionados os artigos cujo título se encontrasse no âmbito do tema escolhido e 92 artigos não cumpriam este critério. Foram também excluídos 2 artigos por não estarem em língua inglesa, portuguesa ou espanhola. Ao longo da pesquisa, foram encontrados 4 sem acesso. Por fim, foram também eliminados os artigos que não eram artigos de investigação originais, nomeadamente 38 artigos de revisão.

Para análise, foram então contabilizados 14 artigos.

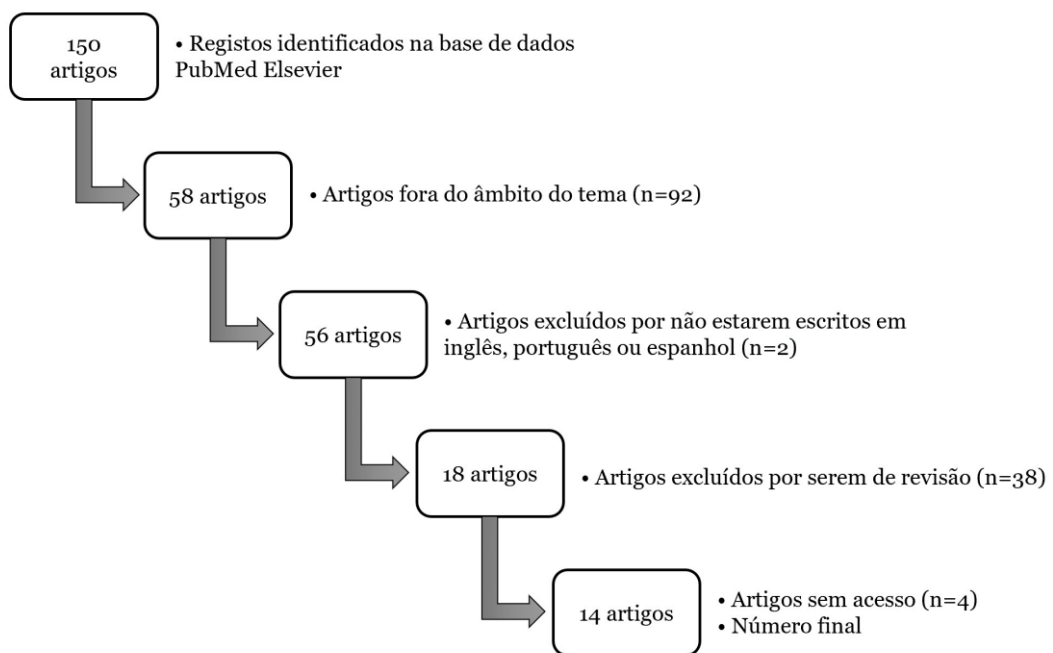


Figura 1 - Fluxograma da recolha de artigos.

3. Resultados

3.1 Männistö *et al.* (2013) (21)

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

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

Verificou-se que as mulheres com patologia da tiróide eram mais velhas, mais frequentemente múltíparas e sofriam mais de doenças crónicas, quando comparadas às mulheres sem patologia da tiróide. A presença de hipertiroidismo mostrou-se estar associado a um aumento da indução do parto, mas não de cesarianas. Também se verificou a associação com aumento do risco em 1,8 vezes de pré-eclampsia, em 3,6 vezes de pré-eclâmpsia sobreposta à HTA, em 1,8 vezes de parto pré-termo (<37 semanas de gestação) e em 3,7 de admissão materna em unidade de cuidados intensivo. Verificou-se também que mulheres com hipertiroidismo têm um maior número de induções comparadas com mulheres sem patologia tiroideia.

Assim, Männistö *et al.* concluíram que a patologia da tiróide, nomeadamente o hipertiroidismo, está associada a um aumento significativo da morbidade durante a gravidez. No entanto, uma vez que não existiam dados quanto à terapêutica instituída, não foi possível averiguar se a causa destes desfechos, nomeadamente hipertensão gestacional, parto pré-termo, internamentos em UCI, hiper e hipotiroidismo fetal, RCIU e taquicardia, foi o tratamento inadequado ou se pode ser atribuído à patologia em si.

3.2 Männistö *et al.* (2013) (22)

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

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

Verificou-se que as mulheres com patologia da tiróide eram mais velhas, mais frequentemente múltiparas e sofriam mais de doenças crónicas, quando comparadas às grávidas sem patologia da tiróide. Verificou-se que era mais provável que recém-nascidos de mulheres com hipertiroidismo precisassem de ressuscitação na sala de partos e de internamento na UCIN. Uma vez admitidos na UCIN os recém-nascidos filhos de mulheres com hipertiroidismo tinham necessidade de um tempo de internamento maior que os recém-nascidos filhos de mulheres sem patologia tiroideia. Recém-nascidos de mulheres com hipertiroidismo tinham um risco 1,6 a 2 vezes superior de terem sépsis neonatal, síndrome de angústia respiratória, taquipneia transitória do recém-nascido e apneia, assim como, uma maior probabilidade de desenvolver de cardiomiopatia, retinopatia e doença neonatal tiroideia. Mulheres negras não-hispânicas com hipertiroidismo tinham uma maior probabilidade de darem à luz bebés com baixo peso à nascença e filhos de mulheres hispânicas com hipertiroidismo tinham maiores probabilidades de serem pequenos para a idade gestacional quando comparados com mulheres sem patologia tiroideia. Assim, Männistö *et al.* concluíram que o hipertiroidismo materno está associado a um maior risco de admissão do recém-nascido em unidade de cuidados intensivos neonatais e de morbilidades para o mesmo. Para além disso, sugere que estas consequências podem ser potencialmente prevenidas através do tratamento adequado da patologia em causa, ao longo da gravidez.

3.3 Uenaka *et al.* (2014) (23)

Este estudo realizado no Japão, teve como objetivo determinar os fatores de risco relacionados com desfechos adversos da gravidez e disfunção tiroideia neonatal em gravidezes complicadas pela doença de Graves.

Entre janeiro de 2007 e dezembro de 2012 foram registadas 35 gravidezes com doença de Graves, incluindo uma gravidez múltipla no Hospital Universitário de Kobe no Japão. As grávidas mantiveram os níveis de T4 séricos maternos no limite superior dos valores de referência (0.7 to 1.9ng/dL). 31 gravidezes resultaram em nados vivos, enquanto 4 gravidezes acabaram com aborto espontâneo. Todas as 35 gravidezes foram divididas em 2 grupos: grupo 1 – resultado adverso da gravidez (n=15); grupo 2 – sem resultado adverso da gravidez (n=20). Resultados adversos da gravidez foram definidos como aborto espontâneo, nados mortos, parto pré-termo, RCIU e hipertensão induzida pela gravidez. As 31 gravidezes que resultaram em nados vivos foram divididas também em dois grupos: grupo 1 – disfunção tiroideia neonatal (n=9); grupo 2 – função tiroideia neonatal normal (n=22).

Das 31 gravidezes que resultaram em nados vivos, em 7 houve parto pré-termo, em 4 houve RCIU e 5 tiveram hipertensão induzida pela gravidez. Não houve diferenças significativas nos níveis séricos mínimos de TSH, máximos de T4 durante a gravidez, do anticorpo do recetor de TSH (TRAb) no terceiro trimestre, na duração do hipertiroidismo na gravidez, nas doses da medicação antitiroideia e na duração da medicação antitiroideia materna durante a gravidez entre as gravidezes com resultados adversos e aquelas sem resultados adversos. Os níveis séricos máximos de T4, de TRAb no terceiro trimestre, a dose de medicação diária máxima e a dose total de medicação antitiroideia em mães com recém-nascidos com disfunção tiroideia eram significativamente maiores e a duração do hipertiroidismo na gravidez era significativamente mais longa que os de mães com recém-nascidos com função tiroideia normal.

Assim, Uenaka *et al.* concluíram que os níveis de tiroxina livre em grávidas com doença de Graves estão associados de forma independente ao desenvolvimento de disfunção tiroideia neonatal e que portanto, a doença de Graves em mulheres em idade fértil deve ser bem controlada antes da concepção.

3.4 Andersen *et al.* (2014) (24)

Este estudo de coorte dinamarquês teve como objetivo examinar a associação entre o hipertiroidismo e o hipotiroidismo maternos e o risco de PHDA (Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção) e PEA (Perturbação do Espectro do Autismo) na criança.

Usando o Sistema de Registo Civil Dinamarquês foram identificados todos os recém-nascidos vivos nascidos entre 1 de janeiro de 1991 e 31 de dezembro de 2004. Através do Registo Hospitalar Nacional Dinamarquês e do Registo de Prescrições Nacional Dinamarquês foram identificados todos os pacientes diagnosticados pela primeira vez com uma disfunção tiroideia depois de 1 de janeiro de 1977 e antes de 1 de janeiro de 2009. As prescrições para medicação tiroideia emitida entre 1 de janeiro de 1995 e 31 de dezembro de 2008 foram obtidas através do Registo de Prescrições Nacional Dinamarquês. Para determinar se as crianças da amostra desenvolveram PHDA e PEA foram utilizados os registos de diagnósticos hospitalares do Registo Hospitalar Nacional Dinamarquês, os registos de diagnósticos do Registo Central Psiquiátrico Dinamarquês e os registos de medicação de PHDA prescrita do Registo de Prescrições Nacional Dinamarquês. As crianças da amostra foram acompanhadas desde que atingiram o 3º ano de vida até ao aparecimento de doença, emigração, morte ou até 31 de dezembro de 2008, o que acontecesse primeiro. Registos inconsistentes de doença tiroideia materna e registos inconsistentes de PHDA e PEA foram utilizados como critérios de exclusão.

Entre os recém-nascidos vivos nascidos entre 1991 e 2004 incluídos na população de estudo final, 30295 (3,5%) nasceram de mães com diagnóstico de disfunção tiroideia e/ou com prescrição para medicação tiroideia anterior a 1 de janeiro de 2009. Nos estudos de acompanhamento, 11351 crianças desenvolveram PHDA e 5311 desenvolveram PEA. Comparativamente com as crianças não expostas a doença tiroideia materna, o estudo mostrou um aumento significativo no risco de desenvolvimento de PHDA em crianças nascidas de mães com hipertiroidismo e um aumento também significativo no risco de desenvolvimento de PEA em crianças nascidas de mães com hipotiroidismo. O risco de desenvolvimento de PHDA foi particularmente elevado em crianças cuja mãe foi diagnosticada com hipertiroidismo até 2 anos após o parto. O mesmo não se verificou na associação entre o desenvolvimento de PEA e o diagnóstico de hipotiroidismo materno.

Assim, Andersen *et al.* concluíram que a disfunção tiroideia materna é um risco para o neurodesenvolvimento da criança e que a doença não tratada pode aumentar o risco

de PHDA e PEA na criança, no entanto, são necessários mais estudos para corroborar os resultados.

3.5 Saki *et al.* (2014) (25)

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

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

Das 600 grávidas incluídas no estudo, 14 recusaram-se a continuar, permanecendo 586 mulheres sob alvo da investigação. Duas grávidas tinham hipertiroidismo subclínico (0,3%), 7 (1,2%) tinham hipertiroidismo clínico e 497 (84,8%) eram eutiroides.

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

Nas grávidas com hipertiroidismo, verificou-se uma taxa de ocorrência de pré-eclâmpsia, RCIU, parto pré-termo e índice de APGAR baixo de 0%, 22,2%, 11,1% e 11,1%, respetivamente.

A prevalência de hipertiroidismo (clínico e subclínico) foi de 1,5%. Esta condição foi associada a RCIU ($p=0,048$). Aumentou o risco de RCIU em 4,57 vezes. No entanto, não se observou uma associação significativa entre a presença de hipertiroidismo clínico e pré-eclâmpsia, parto pré-termo e índice de APGAR baixo, mas verificou-se uma associação com RCIU ($p=0,018$). Apenas duas grávidas apresentaram hipertiroidismo subclínico e não tiveram complicações. Estes resultados para cada

complicação não foram significativamente alterados após se ajustarem para as variáveis de viés.

Assim, Saki *et al.* demonstraram que tanto o hipotiroidismo como o hipertiroidismo estão associados a RCIU, o hipertiroidismo clínico aumenta o risco de RCIU em cerca de 4,57 vezes e embora a prevalência de hipertiroidismo em mulheres grávidas seja muito baixa, pode ser associado a RCIU. Por fim, propõe a realização de mais estudos de modo a investigar se a detecção e tratamento precoce destas condições, mesmo nas suas formas subclínicas, tem efeito em prevenir estes desfechos negativos.

3.6 Gianetti *et al.* (2015) (26)

Este estudo retrospectivo italiano teve como objetivo analisar o possível efeito teratogénico da administração do propiltiouracilo (PTU) e do metimazol (MMI) em mulheres grávidas com hipertiroidismo, em particular, durante o primeiro trimestre. Foram estudadas 169 mulheres com hipertiroidismo em 176 gravidezes entre os anos de 1992 e 2005. Estas mulheres grávidas e com hipertiroidismo foram tratadas ou com PTU ou MMI. Todas as pacientes incluídas no estudo foram diagnosticadas e iniciaram tratamento pelo menos três meses anteriormente à gravidez. Todas as mulheres foram tratadas com fármacos antitiroideos (ATD) pelo menos, durante todo o primeiro trimestre da gravidez, com MMI (n=124) ou PTU (n=52). A função tiroideia foi avaliada mensalmente e a dose de ATD foi ajustada para manter a FT4 e FT3 séricas no limite superior do normal. As 176 gravidezes foram divididas em 4 grupos, dois associados ao MMI e dois associados ao PTU, da seguinte forma: grupo 1 – tratadas com MMI, eutiroideias durante o resto da gravidez (n=89); grupo 2 – tratadas com MMI, mas com hipertiroidismo em pelo menos duas ocasiões durante a gestação (n=35); grupo 3 – tratadas com PTU, eutiroideias durante o resto da gravidez (n=32); grupo 4 – tratadas com PTU, mas com hipertiroidismo em pelo menos duas ocasiões durante a gestação (n=20).

Das 124 mulheres sob tratamento com MMI, 110 foram expostas a esta terapêutica durante toda a gestação, 8 descontinuaram o tratamento durante o segundo trimestre e 6 durante o terceiro. Das 52 sob tratamento com PTU nenhuma descontinuou o tratamento durante a gravidez. De todos os grupos estudados a taxa de abortos espontâneos não foi mais elevada em comparação com a restante população. A idade gestacional à altura do parto, as taxas de parto a termo e de parto por via vaginal não variaram consoante os grupos. Nenhuma das mulheres apresentou complicações major durante a gravidez. em todos os grupos de pacientes estudados, a taxa de

malformações congênitas não foi maior que a da população em geral. Também não foram registadas nenhuma malformações minor nem major de órgãos externos em nenhum dos recém-nascidos incluídos no estudo.

Assim, Gianetti *et al.* concluíram que o risco teratogénico da utilização do PTU e do MMI para tratamento do hipertiroidismo durante a gravidez permanece por esclarecer. Embora ainda não haja uma demonstração do efeito teratogénico do MMI, é razoável seguir as diretrizes atuais para o tratamento com PTU em mulheres grávidas com hipertiroidismo. Apesar de serem necessários mais estudos futuros focados não só nas malformações neonatais e no tratamento materno, mas também no estado tiroideu para clarificar a segurança dos fármacos ATD durante a gravidez, ficou claro que é essencial controlar a função tiroideia assim que possível na gravidez.

3.7 Lo *et al.* (2015) (27)

Este estudo americano tem como objetivo estudar a prevalência de tireotoxicose diagnosticada, o tratamento gestacional com fármacos anti tiroideus (PTU e MMI) e quais as suas consequências para os recém-nascidos num Sistema de Prestação de Cuidados de Saúde Integrados.

O Kaiser Permanente Northern California (KPNC) é um sistema de prestação de cuidados de saúde integrados grande, com bases de dados eletrónicas centrais que providenciam registo de todas as hospitalizações e os motivos, prescrições farmacológicas, dados laboratoriais e visitas ambulatorias. Para este estudo, foram identificadas todas as gravidezes que resultaram num nado vivo entre 1 de janeiro de 1996 e 31 de dezembro de 2010 entre mulheres com idades compreendidas entre 15 e 49 à data do parto. Para a amostra foram identificadas todas as mulheres grávidas com hospitalizações ou diagnósticos ambulatorios de tireotoxicose com ou sem bócio, bócio tóxico difuso ou tireotoxicose sem causa específica entre as datas estimadas de conceção e as datas dos partos. Em mulheres com tireotoxicose diagnosticada, mas sem tratamento ATD ou hormona tiroideia foram avaliados os níveis de TSH e imunoglobulinas estimuladoras da tiroide (TSI). Em cada subgrupo de diagnóstico de tireotoxicose foi examinada a proporção submetida a tratamento anti tiroideu ou hormona tiroideia durante a gravidez. Em mulheres sujeitas a terapêutica ATD durante a gravidez foram identificadas as que foram diagnosticadas com doença hepática aguda ou crónica, outras doenças hepáticas ou níveis de aspartato aminotransferase (AST)/ alanina aminotransferase (ALT) duas vezes superior o valor normal gestacional. Em filhos de mulheres sujeitas a tratamento ATD gestacional

foram identificados os que foram diagnosticados com doença hepática ou evidência de transaminases elevadas durante o período neonatal. Parto pré-termo foi definido como anterior às 37 semanas gestacionais completas. Foi usada a Classificação Internacional de Doenças e a análise por um neonatologista para anomalias congênitas em recém-nascidos com registro de hospitalizações ou visitas ambulatoriais com possíveis anomalias congênitas, em todos os neonatos expostos a terapêutica ATD gestacional ou nascidos de mães com diagnóstico de tireotoxicose.

Entre 1996 e 2010 foram identificados 453586 neonatos nascidos de mães entre os 15 e os 49 anos. Havia 1712 pares mãe-filho com diagnóstico de tireotoxicose materna. Destas, 541 receberam terapêutica ATD e 385 receberam hormona tiroideia durante a gravidez. As restantes 786 sem tratamento ATD ou hormona tiroideia, 431 tinham níveis de TSH e 263 tinham níveis reduzidos, apenas 55 das 786 tinham níveis elevados de TSI. Dos 744 pares mãe-filho com um diagnóstico específico de bócio tóxico difuso, 286 tomaram ATD e 238 hormona tiroideia durante a gravidez. As restantes 220 sem qualquer tipo de tratamento tiroideu, 146 tinham níveis normais de TSH e 51 níveis reduzidos. Apenas 38 destas 220 tinham níveis elevados de TSI. Estes dados sugerem que a maioria das mulheres diagnosticadas com tireotoxicose, mas sem tratamento tiroideu não têm hipertireoidismo na gravidez. Relativamente aos recém-nascidos, os resultados mostraram que estes eram mais propensos a nascer pré-termo se a mãe tivesse um diagnóstico de tireotoxicose ou uso de ATD e também tinham uma maior probabilidade de serem internados nos cuidados intensivos neonatais em comparação com crianças nascidas de mães sem tireotoxicose ou uso de ATD. No geral, não houve diferenças significativas na taxa de anomalias em fetos expostos a ATD em comparação com aqueles nascidos de mães com diagnóstico de tireotoxicose e sem ATD.

Este estudo concluiu que dentro de um sistema de prestação de cuidados de saúde integrados a prevalência de uso de ATD foi de 1,29 por 1.000 nascimentos, enquanto um número muito maior teve tireotoxicose materna diagnosticada, mas nenhuma exposição ao fármaco durante a gravidez. Filhos de mães com uso gestacional de ATD ou tireotoxicose diagnosticada eram mais propensos a serem prematuros e internados na UCIN. As taxas de malformação congénita foram baixas para mães com diagnóstico de tireotoxicose e não diferiram pelo tipo de ATD usado, embora poucas tenham recebido MMI. Apesar de serem necessários mais estudos em populações maiores com exposição a ATD esses dados fornecem importantes estimativas da exposição gestacional a ATD e estimativas preliminares de consequências dessa mesma exposição.

3.8 Korevaar *et al.* (2015) (28)

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

Para tal, foram selecionadas mulheres grávidas que habitavam na área de estudo (Roterdão), com data de parto prevista entre 1 de abril de 2002 e 1 de janeiro de 2006 e idade gestacional inferior a 18 semanas. Os critérios de exclusão foram a ocorrência de aborto, morte fetal ou idade gestacional igual ou superior a 24 semanas à data de inclusão no estudo. Quando as crianças filhas da amostra atingiram os 5 anos de idade, foram convidadas a visitar o centro de investigação no Erasmus MC Sophia Children's Hospital para realizarem testes de QI. Subsequentemente, foi selecionado um subgrupo aleatório de crianças, convidadas para serem submetidas a ressonância magnética (RM) cerebral, entre 1 de setembro de 2009 e 28 de fevereiro de 2012.

Após várias exclusões, a amostra contou com 3839 pares mãe-filho, para avaliação do QI, e com 646 pares mãe-filho, para avaliação da morfologia cerebral. Houve uma sobreposição, em ambos os parâmetros avaliados, em 598 pares mãe-filho.

Os resultados mostram uma associação em forma de U invertido entre as concentrações de T4 livre materna e o QI da criança ($p=0,0044$). Demonstrou-se que as concentrações da TSH materna não se encontram associadas ao QI da criança ($p=0,05$). Análises secundárias demonstraram que concentrações elevadas de T4 livre materna estavam associadas a uma redução significativa de 1,4-3,7 pontos da média de QI da criança ($p\leq 0,05$) e que concentrações baixas de T4 livre materna estavam associadas a uma redução significativa de 1,5-3,8 pontos da média de QI da criança ($p\leq 0,05$). Também se verificou uma associação em forma de U invertido entre as concentrações de T4 livre materna e QI inferior a 85 pontos. O volume total de massa cinzenta e o volume do córtex foram associados positivamente ao QI da criança. Registou-se uma associação em forma de U invertido entre as concentrações de T4 livre materna e a massa cinzenta total da criança ($p=0,0062$), assim como com o volume do córtex ($p=0,0011$). As concentrações da TSH materna não se mostraram estar associados com o volume cerebral total, volume de massa branca, volume do hipocampo ou com o volume da massa cinzenta subcortical. Finalmente, as concentrações de TSH materna mostraram-se estar associadas ao volume total de massa cinzenta e volume do córtex, mas estas associações desapareceram, após correção para o volume cerebral total.

Assim, Korevaar *et al.* concluíram que tanto concentrações baixas como elevadas de T4 livre materna estão associadas a uma diminuição significativa do QI da criança e

que também afetam negativamente o volume de massa cinzenta. Também sugere que numa abordagem terapêutica com o objetivo de manter a T4 livre em concentrações normais-altas pode surgir o potencial risco de implicações negativas para o neurodesenvolvimento da criança.

3.9 Wang *et al.* (2017) (29)

Neste estudo chinês cujo objetivo foi estudar a influência do rastreio e tratamento do hipertiroidismo nos desfechos das gravidezes, foram estudadas 122 mulheres grávidas que receberam cuidados no Hospital Popular de Weifang entre abril de 2012 e julho de 2014. Destas, 97 receberam tratamento e 25 não. Foi selecionada um grupo aleatório de 60 casos de gravidezes normais para servir como controlo.

A amostra foi categorizada de acordo com o recomendado pela American College of Clinical Biochemistry: grupo 1 – sem antecedentes de uso de fármaco com efeitos na glândula da tiroide; grupo 2 – sem antecedentes pessoais ou familiares de doença tiroideia ou doenças autoimunes; grupo 3 – tiroide de dimensões normais; grupo 4 – sem hiperemesis gravidarum, doença de células trofoblásticas ou pré-eclâmpsia; grupo 5 – gravidez única; grupo 6 – anticorpo antitiroglobulina (TgAb) e anticorpo do recetor da tirotropina (TRAb) negativos.

A taxa de ocorrência de desfechos adversos da gravidez, de complicações obstétricas (hipertensão na gravidez, cardiopatia hipertiroideia, crises de hipertiroidismo, partos pré-termo, abortos e hemorragias pós-parto) e complicações perinatais (baixo peso à nascença, asfixia neonatal, hipertiroidismo neonatal e hipotiroidismo neonatal) nos grupos não tratados foram superiores àquelas do grupo de controlo, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos com tratamento e o grupo de controlo em termos de desfechos adversos da gravidez, taxa de complicações obstétricas e complicações perinatais. De acordo com este estudo, a influência do hipertiroidismo no desfecho da gravidez depende principalmente de as pacientes receberem tratamento regular e do grau de hipertiroidismo. Se não for recebido tratamento ou o hipertiroidismo for severo, pode resultar em abortos, partos pré-termos, cardiopatia hipertiroideia materna ou crises de hipertiroidismo na grávida.

Assim, Wang *et al.* demonstraram que a falha em controlar de forma positiva o hipertiroidismo na gravidez pode resultar em danos graves para a mãe e para o bebé, concluindo que o rastreio precoce de doenças da tiroide, nomeadamente o hipertiroidismo, em mulheres grávidas e a intervenção baseada nesses rastreios pode

melhorar significativamente a função tiroideia, reduzir as complicações na gravidez causadas por hipertiroidismo e melhorar significativamente a segurança materna e neonatal.

3.10 Turunen *et al.* (2020) (30)

Este estudo de coorte finlandês teve como objetivo investigar as complicações do hipertiroidismo materno (com ou sem o uso de ATD) na gravidez. Este estudo incluiu todos os nascimentos na Finlândia entre 2004 e 2013 (n=589489). Após várias exclusões, este estudo contou com 357293 mulheres com 571785 gravidezes únicas. As mulheres tratadas com ATD apenas utilizaram propiltiouracil e carbimazol, tendo este sido o mais utilizado.

Os dados foram recolhidos do Registo de Alta Hospitalar entre os anos de 1987 e 2013 e do Registo de Direito a Reembolso Especial entre os anos de 2004 e 2013. Estes dados permitiram registar diagnósticos antes e após as gravidezes. Foram registadas 2144 mulheres com o diagnóstico de hipertiroidismo, as restantes com outras doenças tiroideias, nomeadamente, hipotiroidismo, tiroidite sem co-diagnóstico de hipertiroidismo ou tirotoxicose, doenças relacionadas com a carência de iodo, bócio e neoplasias benignas e malignas da glândula da tiroide, foram excluídas do estudo.

Verificou-se que as mulheres com diagnósticos de hipertiroidismo eram mais velhas, mais frequentemente múltíparas, com excesso de peso ou obesas, fumavam com maior frequência e tinham mais frequentemente já sofrido de abortos espontâneos prévios em comparação com mulheres sem patologia da tiroide. O hipertiroidismo materno foi associado a um maior risco de doenças hipertensivas gestacionais para mulheres com uso de terapêutica ATD, mas não para aquelas que não usaram fármacos ATD. O hipertiroidismo materno foi também associado com cesarianas eletivas e agudas e com rutura de placentas. No entanto, estas associações não alcançaram significado estatístico no grupo de grávidas com uso de terapêutica ATD. O hipertiroidismo materno foi associado a partos pré-termo, partos pré-termo precoces e tratamento em unidades de cuidados intensivos neonatais, assim como, a um maior risco de tratamentos respiratórios em filhos de mulheres com uso de terapêutica ATD. O hipertireoidismo materno não foi associado a anomalias congénitas major. A prevalência de nados-mortos e de morte neonatal precoce foi baixa e não diferiu entre os grupos.

Assim, Turunen *et al.* concluíram que mulheres grávidas com diagnósticos de hipertiroidismo têm um maior risco de doenças hipertensivas gestacionais, partos

pré-termo, fetos pequenos para a idade gestacional e admissões em unidades de cuidados intensivos neonatais. Mulheres com hipertiroidismo ativo e história de hipertiroidismo devem ser consideradas como tendo risco de desenvolver complicações durante a gravidez e perinatais e, portanto, devem ser monitorizadas durante a gravidez.

3.11 Gheorghiu *et al.* (2021) (31)

Este estudo retrospectivo teve como objetivo avaliar a taxa de controlo da função tiroideia no tratamento com terapêutica antiroideia (ATD) durante a gestação e os resultados da gravidez num grupo de mulheres com hipertiroidismo em comparação com um grupo de mulheres saudáveis. Também foram analisadas as diferenças entre mulheres sob tratamento de longa duração com ATD e o controlo de sintomas previamente à gravidez com mulheres com hipertiroidismo diagnosticado e tratado durante a gravidez ou num período imediatamente anterior à conceção.

Foram analisadas 29 mulheres diagnosticadas com hipertiroidismo ou história prévia de hipertiroidismo ao longo de 36 gravidezes únicas e consecutivas entre 2000 e 2020 num centro de cuidados terciários de endocrinologia e/ou num centro de cuidados terciários de obstetrícia e ginecologia. Foram usados como critérios de exclusão história prévia de hipertiroidismo sem registos de TSH ou T4 séricos durante a gravidez, ausência de registos do uso de ATD durante a gravidez ou ausência de consentimento. A TSH sérica foi considerada baixa de $<0,1\text{mIU/L}$ e alta se $>2,5\text{mIU/L}$ no primeiro trimestre e $>3,5\text{mIU/L}$ nos segundos e terceiros trimestres. A T4 foi comparada com os valores normais para mulheres não grávidas e um bom controlo da função tiroideia durante a gravidez foi definido como uma T4 sérica normal.

26 das 29 mulheres foram diagnosticadas com doença de Graves, 1 com nódulo autónomo hiperfuncionante e 2 com tirotoxicose gestacional transitória. 16 das 29 mulheres (20 gravidezes) analisadas foram tratadas com fármacos ATD por mais de 6 meses até à conceção. Ao diagnóstico de gravidez, 1 mulher tinha hipertiroidismo clínico moderadamente sintomático, 2 tinham hipertiroidismo subclínico e as restantes tinham função tiroideia normal. Nas restantes 8 gravidezes tratadas, o tratamento foi iniciado ou pouco tempo antes do diagnóstico de gravidez (menos de 6 semanas) ou durante a gravidez (entre as semanas 12 a 25).

O tratamento consistiu em metimazol – MMI (em 22 das 28 gravidezes tratadas), propitilouracilo – PTU (em 2 das 28), na troca de MMI para PTU (em 4 das 28) e 8

não foram submetidas a tratamento. O controlo da função tiroideia mostrou ser significativamente melhor em mulheres submetidas a tratamento de longa duração em comparação com aquelas diagnosticadas no início ou durante a gravidez. A idade gestacional e o peso à nascença de crianças nascidas de mães tratadas com fármacos ATD não foi significativamente diferente daquelas nascidas de mães saudáveis. Também foram similares em crianças nascidas de mulheres submetidas a tratamento de longa duração com fármacos ATD em comparação com aquelas nascidas de mulheres que iniciaram o tratamento pouco tempo antes ou durante a gravidez.

Poucos estudos analisaram a gestão do hipertiroidismo em pacientes grávidas e as complicações resultantes para a mãe e para os bebés, sendo necessários mais estudos prospetivos para avaliar as atuais recomendações de gestão de mulheres com hipertiroidismo durante a gravidez.

Gheorghiu *et al.* verificaram que a maior parte das mulheres com hipertiroidismo tratado com fármacos ATD tiveram gravidezes sem complicações. Verificaram também que foi possível um melhor controlo da função tiroideia e o uso de doses mais baixas de ATD em mulheres sujeitas a tratamento de longa duração previamente à conceção em comparação com as mulheres diagnosticadas e tratadas imediatamente antes ou durante a gravidez. Concluiu, portanto, que uma monitorização frequente da TSH e da FT4 é necessária para obter um bom controlo da função tiroideia, principalmente em pacientes diagnosticadas durante a gravidez e recomenda uma abordagem multidisciplinar para reduzir os riscos maternos e fetais em mulheres com hipertiroidismo.

3.12 Zhou *et al.* (2022) (32)

O estudo realizado por Zhou *et al.* na China teve como objetivo investigar a associação dose-dependente entre o espectro materno contínuo de tiroxina livre (T4) e o parto pré-termo (PPT) usando um modelo baseado em inteligência artificial.

A amostra foi composta por 65565 mulheres grávidas que deram à luz entre janeiro de 2014 e dezembro de 2018 com registos do primeiro trimestre pré-natal e visitas regulares pré-natais no Hospital Maternidade Saúde infantil Paz Internacional (HMSIPI), uma maternidade universitária em Shanghai, na China. Os critérios de exclusão incluíram anomalias cromossómicas fetais, gravidezes múltiplas, fertilização *in vitro*, abortos espontâneos, morte fetal, diagnósticos de diabetes ou hipertensão prévios à gravidez, história de doença tiroideia ou de tratamento tiroideio e mulheres sem registos da função tiroideia no primeiro trimestre. Foi aplicado um modelo

aditivo generalizado (MAG) com spline de regressão cúbica penalizada para explorar a associação não linear entre a T4 materna e o risco de PPT assim como os subtipos de PPT. O método do tempo até ao evento e o risco do modelo proporcional multivariável de Cox foram ainda aplicados para analisar a associação de anomalia materna alta e concentrações de T4 com o tempo de PPT. Os intervalos de referência baseados na população local de T4 e de TSH eram de 11,7-19,7 pmol/L e 0,03-3,64 mIU/L, respetivamente. Como tal, o hipertiroidismo clínico foi definido como FT4>19,7 pmol/L com TSH< 0,03 mIU/L e o hipertiroidismo subclínico foi definido como TSH<0,03 mIU/L com T4 dentro do limite normal. O PPT foi definido como espontâneo (parto espontâneo antes das 37 semanas) ou iatrogénico (parto induzido ou por cesariana antes das 37 semanas).

Verificou-se uma associação em forma de U entre a T4 materna no primeiro trimestre e o PPT ($p<0,001$). Comparando com o intervalo de referência dos valores de T4 materna, um risco aumentado de PPT foi identificado com valores elevados de T4 materna. O hipertiroidismo clínico pode estar associado a PPT iatrogénico quando comparado com mulheres eutiroides. Adicionalmente, cerca de 12% desta associação foi mediada via ocorrência de doença hipertensiva na gravidez.

Assim, Zhou *et al.* concluíram que existe uma associação entre o hipertiroidismo clínico e o PPT iatrogénico. Como tal, a monitorização precoce da função tiroideia na gravidez pode ser importante para avaliar o risco de PPT. Apesar de serem necessários mais estudos, estes resultados fornecem uma ideia sobre a necessidade de estabelecer um intervalo de referência ideal para os valores de FT4 maternos de forma a prevenir resultados adversos na gravidez.

3.13 Kotani *et al.* (2022) (33)

Neste estudo de coorte retrospectivo realizado no Hospital Universitários de Nagoya no Japão foram estudadas grávidas com diagnóstico prévio de doença tiroideia e tratamento instituído previamente à gravidez, tendo como objetivo estudar as complicações decorrentes destas condições.

Os critérios de inclusão para este estudo foram mulheres que deram à luz no Hospital Universitário de Nagoya no Japão entre 2005 e 2014 ($n=3824$). Adicionalmente foram incluídas pacientes tratadas noutros hospitais quando foram providenciados os registos clínicos. Os critérios de exclusão foram gravidezes múltiplas ($n=164$), e registos médicos incompletos ($n=20$). A amostra foi dividida em 3 grupos: grupo 1 – aquelas sem doença tiroideia ($n=3531$); grupo 2 – mulheres diagnosticadas e tratadas

para o hipertiroidismo (n=48); grupo 3 – mulheres diagnosticadas e tratadas para o hipotiroidismo (n=61). O grupo 2 foi dividido em 2 subgrupos, aquele com doença relacionada com a placenta (pré-eclâmpsia e rutura placentar) e aquele com doença não relacionada com a placenta (não complicado por pré-eclâmpsia ou rutura placentar).

Verificou-se que não houve diferenças significativas entre os 3 grupos relativamente ao peso à nascença, má posição fetal à altura do parto, necessidade de cesariana ou partos instrumentados. No entanto a incidência de rutura placentar foi significativamente maior no grupo com hipertiroidismo em comparação com o grupo de controlo. A diferença relativamente a incidentes como parto pré-termo, baixo peso à nascença, rutura prematura de membranas e placenta prévia, não foi significativa entre os 3 grupos. Fatores que demonstraram aumentar a rutura placentar de forma independente incluem hipertiroidismo, pré-eclâmpsia e parto pré-termo. O hipertiroidismo tem uma taxa de incidência maior em ruturas placentárias em comparação com o grupo de controlo.

Concluindo, Kotani *et al.* verificaram que os riscos de complicações nas gravidezes em mulheres com doença tiroideia prévia e tratamento instituído previamente à gravidez são comparáveis com os de mulheres sem doença tiroideia. Embora mais estudos sejam necessários numa amostra maior para validar estes resultados, o hipertiroidismo poderá ser um risco independente para a rutura placentar.

3.14 Abdullah *et al.* (2022) (34)

Este estudo de coorte retrospectivo teve como objetivo determinar a proporção, características clínicas, estado hormonal, tempo médio para a normalização da tiroxina (T4) e da hormona estimuladora da tiroide (TSH) no sêrum e os fatores que afetam o tempo da normalização do teste da função tiroideia (TFT) em recém-nascidos de mães com hipertiroidismo materno admitidas nos cuidados intensivos no Hospital Universitário Sains Malaysia (HUSM).

No HUSM todos os recém-nascidos de mães com hipertiroidismo são admitidos na unidade cuidados intensivos neonatais (UCIN) por rotina. Foram incluídos no estudo recém-nascidos de mães com hipertiroidismo admitidos na UCIN entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2018.

Foram identificados 20198 recém-nascidos neste período de tempo e destes foram identificados 173 nascidos de mães com hipertiroidismo. Foram incluídos no estudo

170 recém-nascidos, tendo os outros 3 sido excluídos por morte após o nascimento por prematuridade.

Verificou-se que os recém-nascidos eram igualmente afetados por hipertiroidismo materno independentemente do género. A maior parte (60%) tinham TFTs anormais nos dias 3 a 5 após o nascimento. Estes TFTs anormais foram classificados em 7 categorias: categoria 1 - hipertiroidismo subclínico; categoria 2 - hipotiroidismo subclínico; categoria 3 – T4 elevada isolada; categoria 4 – hipertiroidismo clínico; categoria 5 – hipotiroidismo clínico; categoria 6 – T4 elevada e TSH elevada; categoria 7 – doentes eutiroideus. Ao 15º dia de vida já só 11,2% tinha TFTs anormais e isto foi visto nos grupos com T4 isolada elevada, hipertiroidismo clínico e T4 e TSH elevadas. A tempo médio de normalização das TFTs foi de 30 dias. Entre os recém-nascidos cujas mães tinham anticorpos tiroideus foi mais elevado, normalizando em média ao 46º dia.

Assim, Abdullah *et al.* concluíram que a proporção de recém-nascidos de mães com hipertiroidismo é rara, sendo esta consistente com estudos internacionais e recém-nascidos filhos de mães com anticorpos antitiroideus positivos, sujeitas a terapêutica ATD tiveram um tempo prolongado de normalização dos testes da função tiroideia.

4. Discussão

Apesar de o hipertiroidismo não ter uma incidência elevada na gravidez, a sua detecção é essencial, visto poder estar associado a desfechos adversos maternos e fetais (18). O tratamento desta patologia parece surtir efeito na diminuição das taxas de risco associadas aos resultados adversos desta patologia (35).

Como tal, esta revisão teve como objetivo analisar e definir as consequências associadas ao hipertiroidismo na gravidez, avaliar a relevância do tratamento nas mesmas e quais os esquemas terapêuticos que devem ser instituídos.

Männistö *et al.* realizaram dois grandes estudos com base numa mesma amostra de 223 512 gravidezes, com o objetivo de investigar as várias complicações do hipertiroidismo, para a gravidez e para o recém-nascido (21,22). Em primeiro lugar, observou que o hipertiroidismo está associado a um aumento da probabilidade de indução, mas não de cesarianas (21). Para além disso, Männistö *et al.* também demonstraram uma associação entre o hipertiroidismo e a probabilidade aumentada de parto pré-termo (21). Esta observação é compatível com o relatado por Zhou *et al.* e Turunen *et al.* que demonstraram que mulheres grávidas com diagnósticos de hipertiroidismo têm um maior risco de partos pré-termo(30,32). Männistö *et al.* também demonstraram a associação entre a probabilidade aumentada de internamentos em Unidades de Cuidados Intensivos e hipertiroidismo (22), achado que é apoiado por Turunen *et al.* e Saki *et al.*, que constataram nos seus estudos que grávidas com hipertiroidismo clínico tinham um maior registo de internamentos nas Unidades de Cuidados Intensivos (25,30).

Simultaneamente Turunen *et al.* (30) verificaram que as mulheres com diagnósticos de hipertiroidismo eram mais velhas, mais frequentemente múltiparas, com excesso de peso ou obesas, fumavam com maior frequência e tinham mais frequentemente já sofrido de abortos espontâneos prévios em comparação com mulheres sem patologia da tiroide, observação compatível com o relatado por Männistö *et al.* (21,22)

Por fim, apenas um estudo associou o hipertiroidismo ao risco de rutura placentar (33) e um ao registo de baixo índice de APGAR (25). Foram relatadas outras complicações como pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional e RCIU (21,25).

Relativamente aos resultados adversos para os recém-nascidos, Korevaar *et al.*, em concordância com o descrito no estudo (36) concluíram que o hipertiroidismo materno está associado a um QI mais baixo, na criança(28). Acrescenta ainda que não são apenas os valores elevados de T4 livre que estão associados a este desfecho, ao passo que verificou uma associação em forma de U invertido entre os valores de T4 livre materna e o QI da criança, ou seja, também valores de T4 livre baixos têm esta

influência. Além disto, observou esta mesma relação entre os valores de T4 livre materna e QI inferior a 85 pontos, a massa cinzenta total da criança e o volume do córtex cerebral, sugerindo que existe um risco de implicações negativas para o neurodesenvolvimento da criança(28), estando estes achados em consonância com aqueles estudados por Andersen *et al.* que concluíram que a disfunção tiroideia materna é um risco para o neurodesenvolvimento da criança e que a doença não tratada pode aumentar o risco de PHDA e PEA na criança(24), achados que suportam o relatado na revisão de literatura (37). Também Abdullah *et al.* e Uenaka *et al.* concluíram que a disfunção tiroideia tem implicações clínicas para os recém-nascidos, nomeadamente que o hipertireoidismo materno está associado ao desenvolvimento de disfunção tiroideia neonatal (23) e a um tempo prolongado de normalização dos testes da função tiroideia no recém-nascido (34). Finalmente, Männistö *et al.* observaram que os filhos de mães com hipertireoidismo tinham maior necessidade de internamentos em UCIN, maior risco de sépsis neonatal, síndrome de angústia respiratória, taquipneia transitória do recém-nascido e apneia, assim como, uma maior probabilidade de desenvolverem cardiomiopatia, retinopatia e doença neonatal tiroideia (22).

Vários estudos demonstraram a importância do tratamento do hipertireoidismo na prevenção dos efeitos adversos associados a esta patologia na gravidez (26,27,29,31), corroborando a conclusão da revisão de literatura (13) de que é essencial para a saúde materna diagnosticar e tratar esta patologia. No entanto, não existe um consenso quanto ao tipo de terapêutica adequada.

O controlo da função tiroideia em mulheres grávidas é baseado no tratamento com fármacos ATD, nomeadamente o PTU e o MMI (19,38). Ambos atravessam a placenta, no entanto, devido à afinidade do MMI para tal, pensa-se que terá mais implicações clínicas a nível do desenvolvimento fetal(19,26), enquanto o PTU poderá apresentar hepatotoxicidade (26). Este tratamento mostrou-se eficaz em controlar as consequências negativas do hipertireoidismo na gravidez, como demonstrado por Turunen *et al.* que não encontraram diferenças significativas nos desfechos de mulheres eutiroideias e daquelas tratadas com fármacos ATD (30).

No que diz respeito aos ajustes da terapêutica com ATD em mulheres sob terapêutica antes da gravidez, as normas da ATA recomendam que, assim que confirmada a gravidez, aquelas que se encontram com MMI e que requeiram continuação da terapêutica devem trocar para PTU assim que possível. Se a terapêutica requer continuação após as 16 semanas de gestação, não existe um consenso acerca da troca para MMI visto ambos terem potenciais efeitos adversos(9). Esta abordagem é também apoiada pelo estudo de Gianetti *et al.* na medida em que consideraram

razoável seguir as diretrizes atuais para o tratamento com PTU em mulheres grávidas com hipertiroidismo no primeiro trimestre da gravidez (26). Apesar de serem necessários mais estudos futuros focados não só nas malformações neonatais e no tratamento materno, mas também no estado tiroideu para clarificar a segurança dos fármacos ATD durante a gravidez, ficou claro que é essencial controlar a função tiroideia assim que possível na gravidez (13,26,39). De acordo com a ATA, no que diz respeito ao seguimento e controlo, as grávidas com hipertiroidismo devem ser monitorizadas com análises da T4 e TSH séricas aproximadamente a cada 4 semanas, (9), existindo um consenso quanto à importância de uma monitorização regular da função tiroideia, de modo a proceder a ajustes na terapêutica, quando assim é necessário (8,16,40,41).

De acordo com a ATA e as normas da DGS, o rastreio de hipertiroidismo na gravidez apenas deve ser realizado em grávidas com fatores de risco (9,17). Wang *et al.* que tiveram como objetivo estudar a influência do rastreio e intervenção no hipertiroidismo nos desfechos da gravidez sugerem que seria benéfico a realização de um rastreio universal da função tiroideia na gravidez (29), sugestão que apoia os achados das revisões de literatura (35,42) demonstrando que ainda existe alguma falta de consenso quanto ao rastreio universal ou direcionado da função tiroideia em mulheres grávidas.

5. Conclusão

O hipertiroidismo está associado a múltiplos desfechos adversos para a mãe e para o recém-nascido. O tratamento é fundamental ao passo que é capaz de controlar os resultados adversos desta patologia na gravidez, no entanto ainda não existe consenso quanto aos seus efeitos teratogênicos, sendo aconselhado a utilização de PTU no primeiro trimestre e de MMI nos restantes.

Tendo em conta o referido anteriormente, este trabalho permite concluir que este tipo de tratamento deve ser considerado e discutido com a grávida numa abordagem multidisciplinar.

No caso das grávidas que já se encontram sob terapêutica ATD antes da gravidez, a maioria dos autores considera que se deve avaliar a função tiroideia, a fim de perceber qual a melhor terapêutica e em que dose, de preferência a mínima possível.

Assim, e tendo em conta os resultados analisados, é possível deduzir que as práticas relativas ao rastreio e tratamento desta patologia não são uniformes. Logo, são necessários mais estudo relativamente a este assunto, de modo a promover práticas clínicas uniformes, baseadas nas evidências científicas.

6. Referências Bibliográficas

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Loscalzo J, Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. Mc-Graw-Hill Education; 2018. 4048p p.
2. Benjamin I, Griggs R, Wing E, Fitz G. Andreoli And Carpenter's Cecil Essentials Of Medicine. 10th ed. Elsevier Ltd; 2021. 1248 p.
3. Kirsten D. The thyroid gland: physiology and pathophysiology. Neonatal Netw. 2000;19(8):11–26.
4. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, Jameson JL. Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. McGraw-Hill Education; 2018. 4048 p.
5. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-pituitary-thyroid axis. Compr Physiol. 2016;6(3):1387–428.
6. Gardner DG, Shoback D, York N, San C, Athens F, Madrid L, et al. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology Tenth Edition [Internet]. 2018. Available from: www.mhprofessional.com.
7. Budenhofer B, Ditsch N, Jeschke U, Gärtner R, Toth B. Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. Arch Gynecol Obstet . 2013;287(1):1–7.
8. Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. Vol. 18, Nature Reviews Endocrinology. Nature Research; 2022. p. 158–71.
9. 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. American Thyroid Association. 2017 Mar 1;27(3):315–89.
10. Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. Vol. 1, The Lancet Diabetes and Endocrinology. Lancet Publishing Group; 2013. p. 238–49.
11. Tingi E, Syed AA, Kyriacou A, Mastorakos G, Kyriacou A. Benign thyroid disease in pregnancy: A state of the art review. Vol. 6, Journal of Clinical and Translational Endocrinology. Elsevier B.V.; 2016. p. 37–49.
12. Direção Geral da Saúde. Orientação: Aporte de iodo em mulheres na preconcepção, gravidez e amamentação [Internet]. 2012 [cited 2023 Jun 27]. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n-0112013-de-26082013.aspx>
13. Alves Junior JM, Bernardo WM, Ward LS, Villagelin D. Effect of Hyperthyroidism Control During Pregnancy on Maternal and Fetal Outcome:

- A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 13, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
14. Andersen SL, Andersen S. Hyperthyroidism in pregnancy: Evidence and hypothesis in fetal programming and development. Vol. 10, *Endocrine Connections*. BioScientifica Ltd.; 2021. p. R77–86.
 15. Dumitrascu M, Nenciu AE, Florica S, Nenciu C, Petca A, Petca RC, et al. Hyperthyroidism management during pregnancy and lactation (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Jul 7;22(3).
 16. Petca A, Dimcea DAM, Dumitraşcu MC, Şandru F, Mehedinţu C, Petca RC. Management of Hyperthyroidism during Pregnancy: A Systematic Literature Review. Vol. 12, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2023. p. 1811.
 17. Afonso AD. DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação e Monitorização da Função Tiroideia Médicos do Sistema Nacional de Saúde [Internet]. 2011. Available from: www.dgs.pt
 18. Moleti M, Di Mauro M, Sturniolo G, Russo M, Vermiglio F. Hyperthyroidism in the pregnant woman: Maternal and fetal aspects. Vol. 16, *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*. Elsevier B.V.; 2019.
 19. Casanova R, Beckmann C, Ling F. Beckmann and Ling's *Obstetrics and Gynecology*. 8th ed. Wolters Kluwer Health; 2018.
 20. Coutinho E, Araújo L, Pereira C, Duarte J, Nelas P, Chaves C. FATORES ASSOCIADOS AO BAIXO PESO AO NASCER. *International Journal of Developmental and Educational Psychology Revista INFAD de Psicología*. 2016 Oct 28;1(2):431.
 21. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon SK. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013 Jul;98(7):2725–33.
 22. Männistö T, Mendola P, Reddy U, Laughon SK. Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease. *Am J Epidemiol*. 2013 Sep 1;178(5):731–40.
 23. Uenaka M, Tanimura K, Tairaku S, Morioka I, Ebina Y, Yamada H. Risk factors for neonatal thyroid dysfunction in pregnancies complicated by Graves' disease. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;177:89–93.
 24. Andersen SL, Laurberg P, Wu CS, Olsen J. Attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder in children born to mothers with thyroid dysfunction: A Danish nationwide cohort study. *BJOG*. 2014 Oct 1;121(11):1365–74.

25. Saki F, Dabbaghmanesh MH, Ghaemi SZ, Forouhari S, Omrani GR, Bakhshayeshkaram M. Thyroid function in pregnancy and its influences on maternal and fetal outcomes. *Int J Endocrinol Metab.* 2014;12(4).
26. Gianetti E, Russo L, Orlandi F, Chiovato L, Giusti M, Benvenga S, et al. Pregnancy outcome in women treated with methimazole or propylthiouracil during pregnancy. *J Endocrinol Invest.* 2015 Sep 26;38(9):977–85.
27. Lo JC, Rivkees SA, Chandra M, Gonzalez JR, Korelitz JJ, Kuzniewicz MW. Gestational thyrotoxicosis, antithyroid drug use and neonatal outcomes within an integrated healthcare delivery system. *Thyroid.* 2015 Jun 1;25(6):698–705.
28. Korevaar TIM, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VWV, 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 Jan 1;4(1):35–43.
29. Wang Y, Sun XL, Wang CL, Zhang HY. Influence of screening and intervention of hyperthyroidism on pregnancy outcome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences .* 2017;21(8):1932–7.
30. Turunen S, Vääräsmäki M, Lahesmaa-Korpinen AM, Leinonen MK, Gissler M, Männistö T, et al. Maternal hyperthyroidism and pregnancy outcomes: A population-based cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020 Dec 1;93(6):721–8.
31. Gheorghiu ML, Bors RG, Gheorghisan-Galateanu AA, Pop AL, Cretoiu D, Varlas VN. Hyperthyroidism in pregnancy: The delicate balance between too much or too little antithyroid drug. *J Clin Med.* 2021 Aug 2;10(16).
32. Zhou Y, Liu Y, Zhang Y, Zhang Y, Wu W, Fan J. Identifying Non-Linear Association Between Maternal Free Thyroxine and Risk of Preterm Delivery by a Machine Learning Model. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 24;13.
33. Kotani T, Imai K, Ushida T, Moriyama Y, Nakano-Kobayashi T, Osuka S, et al. Pregnancy Outcomes in Women with Thyroid Diseases. *JMA J.* 2022 Apr 15;5(2):216–23.
34. Abdullah AA, Ramli N, Yaacob NM, Hussain S. Neonatal Outcomes of Pregnancies Complicated by Maternal Hyperthyroidism. *J ASEAN Fed Endocr Soc.* 2022 Nov 1;37(2):15–22.
35. Stagnaro-Green A, Dong A, Stephenson MD. Universal screening for thyroid disease during pregnancy should be performed. Vol. 34, *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism.* Bailliere Tindall Ltd; 2020.
36. Huget-Penner S, Feig DS. Maternal thyroid disease and its effects on the fetus and perinatal outcomes. *Prenat Diagn.* 2020 Aug 1;40(9):1077–84.

37. Ge GM, Leung MTY, Man KKC, Leung WC, Ip P, Li GHY, et al. Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and the risk of adverse outcomes in the offspring: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020 Dec 1;105(12).
38. Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. An update on the medical treatment of Graves' hyperthyroidism. Vol. 37, *Academic Psychiatry*. Springer Science and Business Media, LLC; 2014. p. 1041–8.
39. Earl R, Crowther CA, Middleton P. Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. Vol. 2013, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2013.
40. Renae King J, Lachica R, Lee RH, Montoro M, Mestman J, Professor A. Diagnosis and Management of Hyperthyroidism in Pregnancy: A Review [Internet]. Vol. 71, *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2016. Available from: www.obgynsurvey.com
41. Khan I, Okosieme O, Lazarus J. Antithyroid drug therapy in pregnancy: a review of guideline recommendations. Vol. 12, *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 269–78.
42. Taylor PN, Zouras S, Min T, Nagarahaj K, Lazarus JH, Okosieme O. Thyroid screening in early pregnancy: Pros and cons. Vol. 9, *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A.; 2018.

