

**Rastreio da função tiroideia na gravidez. Tem
interesse?
Um estudo no CHUCB**

Inês Trigueiros Pereira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(mestrado integrado)

Orientadora: Doutora Nélia Lambert Pereira Rodrigues

março de 2024

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Declaração de Integridade

Eu, Inês Trigueiros Pereira, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43484 de/o Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade 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 referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 24/03 /2024



(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Agradecimentos

À minha orientadora, Doutora Nélia Rodrigues, pela iniciativa em realizar este projeto, por toda a disponibilidade, auxílio e prontidão para a realização deste estudo.

À professora Doutora Sandra Vaz, por toda a disponibilidade, prontidão e apoio na análise estatística.

À Doutora Patrícia Ibarzabal, por ter aceitado participar neste projeto e toda a disponibilidade e prontidão na realização deste estudo.

Aos meus Pais que sempre me apoiaram ao longo desta caminhada e que nunca duvidaram de que eu ia conseguir acabar. Por terem sempre um discurso motivador e uma palavra de conforto.

À minha irmã, que muitas vezes ouviu as minhas frustrações, por todo o carinho e paciência.

Ao meu tio Tiago, por ter retirado um tempo para ler e ajudar na realização deste trabalho.

À minha prima Sandra, por ter retirado um tempo para ler e realizar a revisão ortográfica deste projeto.

À Carolina, por toda a amizade e ajuda para concretizar este projeto.

À minha família, pela positividade que me transmitem, pelo carinho e presença nas etapas mais importantes.

A todos vós, o meu maior obrigado.

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Resumo

Introdução: Atualmente, a patologia tiroideia é considerada a segunda disfunção hormonal mais frequente na gravidez, sendo apenas superada pela diabetes gestacional. De acordo com estudos epidemiológicos, as disfunções tiroideias estão associadas a sérias complicações maternas, fetais e do recém-nascido, no entanto não existe nenhum rastreio universal implementado em Portugal. Para além disso, Portugal é um país com défices ligeiros a moderados de iodo, sendo que este défice se acentua nas regiões de interior.

Objetivo: Relacionar a realização do rastreio da função tiroideia com os resultados gestacionais e neonatais, nas grávidas do Centro Hospitalar e Universitário da Cova da Beira (CHUCB).

Métodos: Estudo observacional e prospetivo que incluiu grávidas, entre agosto de 2022 e novembro de 2023 no CHUCB. Amostra inicial de 372 grávidas que realizaram o rastreio tiroideio (valor de TSH e T4livre). Critérios de exclusão: Grávidas não vigiadas ou vigilância irregular, interrupção voluntária da gravidez, ausência de registos clínicos, que por limite de tempo não foi acompanhado todo o período de gravidez. Assim, após a aplicação dos critérios de exclusão, obteve-se um total de 284 gestantes.

Resultados: Das 284 mulheres, 53,2% apresentaram disfunção tiroideia, 21,1% hipotiroidismo, 9,5% hipotiroidismo subclínico e 20,8% hipotiroxinemia isolada. Grávidas com disfunção tiroideia têm maior existência de complicações ($p\text{-value}=0,041<0,05$). Existiu associação entre o grupo do hipotiroidismo subclínico com a restrição do crescimento fetal ($p\text{-value}=0,005<0,05$) e o oligoâmnio ($p\text{-value}=0,024<0,05$). No tratamento das disfunções tiroideias não se comprovou um impacto positivo na redução das complicações gestacionais ($p\text{-value}>0,05$). No parto não se verificou nenhuma diferença significativa entre grupos ($p\text{-value}>0,05$). No recém-nascido não se verificaram diferenças significativas no peso ao nascimento ($p\text{-value}=0,220>0,05$), APGAR ao nascimento ($p\text{-value}=0,136>0,05$) e sofrimento fetal ($p\text{-value}=0,537>0,05$), entre grupos.

Conclusão: Este estudo pretende contribuir para o debate científico, e sendo dos primeiros a ser realizado em Portugal, o rastreio parece ser uma proposta interessante e a ser considerada na prática clínica, uma vez que mesmo que exista uma percentagem mínima de participação das hormonas tiroideias na existência de complicações gestacionais e complicações de desenvolvimento para o recém-nascido, esta não pode ser negligenciada. No entanto, maior evidência científica adequada ao contexto português é necessária antes da implementação de um rastreio universal em Portugal.

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Palavras-chave

doença/diagnóstico da tiroide, rastreamento da tiroide, distúrbios por deficiência de iodo, resultados na gravidez, complicações gestacionais, complicações perinatais

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Abstract

Introduction: Thyroid pathology is currently considered to be the second most frequent hormonal dysfunction in pregnancy, surpassed only by gestational diabetes. According to epidemiological studies, thyroid dysfunctions are associated with serious maternal, fetal and newborn complications, nevertheless there is no universal screening implemented in Portugal. In addition, Portugal is a country with mild to moderate iodine deficiencies, and this deficit is accentuated in the interior regions.

Objective: To correlate thyroid function screening with the gestational and neonatal outcomes in pregnant women at the Centro Hospitalar e Universitário da Cova da Beira.

Methods: Observational and prospective study that included pregnant women between August 2022 and November 2023 at CHUCB. Initial sample of 372 pregnant women who underwent thyroid screening (TSH and free T4). Exclusion criteria: Pregnant women not being monitored or irregularly monitored, voluntary termination of pregnancy, absence of clinical records, not being monitored for the entire pregnancy period due to time limits. Thus, after applying the exclusion criteria, a total of 284 pregnant women was obtained.

Results: Of the 284 women, 53.2% had thyroid dysfunction, 21.1% hypothyroidism, 9.5% subclinical hypothyroidism and 20.8% isolated hypothyroxemia. Pregnant women with thyroid dysfunction had a higher incidence of complications ($p\text{-value}=0.041<0.05$). There was a significant statistical association between the subclinical hypothyroidism group and intrauterine growth restriction ($p\text{-value}=0.005<0.05$) and oligoamnios ($p\text{-value}=0.024<0.05$). In the treatment of thyroid dysfunction, there was no positive impact on the reduction of gestational complications ($p\text{-value}>0.05$). At delivery, there was no significant difference between the groups ($p\text{-value}>0.05$). In the newborn, there were no significant differences in birth weight ($p\text{-value}=0.220>0.05$), APGAR at birth ($p\text{-value}=0.136>0.05$) and fetal distress ($p\text{-value}=0.537>0.05$) between groups.

Conclusion: This study aims to contribute to the scientific debate, and being one of the first to be carried out in Portugal, screening seems to be an interesting proposal to be considered in clinical practice, since even if there is a minimal percentage of thyroid hormone involvement in the existence of gestational complications and developmental complications for the newborn, it cannot be neglected. However, more scientific evidence appropriate to the portuguese context is needed before universal screening can be implemented in Portugal.

Keywords

thyroid disease/diagnosis, thyroid screening, iodine deficiency disorders, pregnancy outcomes, gestational complications, perinatal outcomes

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract.....	x
Lista de Figuras.....	xvi
Lista de Tabelas	xviii
Lista de Acrónimos	xx
1.Introdução teórica.....	1
1.1.Hormonas tiroideias na gravidez.....	1
1.2. Iodo	2
1.3.Epidemiologia	3
1.4.Disfunção tiroideia e suas complicações na gravidez	4
1.5.Tratamento da disfunção tiroideia na gravidez	6
1.6. Rastreio da função tiroideia	7
1.7. Portugal	9
2. Objetivos	10
3. Métodos	11
3.1. Tipo de estudo	11
3.2. População em estudo	11
3.3. Recolha de dados	11
3.4. Descrição das variáveis	12
3.4.1 Variáveis dependentes	12
3.4.2 Variáveis independentes.....	12
3.5. Análise estatística.....	12
3.6. Considerações éticas	13
4. Resultados.....	14
4.1. Grupos de acordo com a função tiroideia	14
4.2. Caracterização sociodemográfica das grávidas	15

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

4.3. Antecedentes pessoais e Comportamentos de risco	17
4.4. Antecedentes obstétricos	20
4.5. Parâmetros gestacionais e Suplementação vitamínica	21
4.6. Trimestre de realização do rastreo e tratamento.....	24
4.7. Complicações gestacionais.....	25
4.8. Complicações gestacionais e idade materna por grupos	30
4.9. Tratamento e complicações gestacionais por grupo.....	33
4.10. Trimestre de realização do rastreo e complicações gestacionais- grávidas com alteração da função tiroideia	37
4.11. Parto.....	38
4.12. Recém-nascido	39
5. Discussão dos resultados	42
6. Conclusão.....	48
7. Perspetivas futuras.....	50
8. Referências Bibliográficas	51
Anexo 1.....	54

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Lista de Figuras

Figura 1: Grávidas agrupadas consoante resultado do rastreio	15
Figura 2: Grávidas agrupadas por concelho de residência	15
Figura 3: Grávidas agrupadas por faixa etária.	17
Figura 4: Distribuição das grávidas com e sem complicações gestacionais por grupos de acordo com a função tiroideia.....	26
Figura 5: Distribuição das grávidas com e sem complicações gestacionais por grupos de função tiroideia	27
Figura 6: Distribuição das grávidas pertencentes ao grupo da hipotiroxinemia com e sem complicações gestacionais, tendo em consideração a idade materna.....	30
Figura 7: Distribuição das grávidas pertencentes ao grupo do hipotiroidismo subclínico com e sem complicações gestacionais, tendo em consideração a idade materna.....	31
Figura 8: Distribuição das grávidas pertencentes ao grupo do hipotiroidismo com e sem complicações gestacionais, tendo em consideração a idade materna.....	32
Figura 9: Distribuição das grávidas pertencentes ao grupo do eutiroidismo com e sem complicações gestacionais, tendo em consideração a idade materna.	33
Figura 10: Tratamento das grávidas com alteração da função tiroideia e o seu impacto nas complicações gestacionais.....	34
Figura 11: Tratamento da hipotiroxinemia e o seu impacto nas complicações gestacionais.....	35
Figura 12: Tratamento do hipotiroidismo subclínico e o seu impacto nas complicações gestacionais.....	36
Figura 13: Tratamento do hipotiroidismo e o seu impacto nas complicações gestacionais.....	36
Figura 14: Trimestre de realização do rastreio e o seu impacto nas complicações gestacionais.....	37

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Lista de Tabelas

Tabela 1: Caracterização das idades das grávidas por grupo	16
Tabela 2: Antecedentes pessoais e comportamentos de risco por grupo.....	18
Tabela 3: Antecedentes obstétricos das grávidas por grupos.....	20
Tabela 4: Parâmetros gestacionais e suplementação vitamínica por grupos.....	22
Tabela 5: Trimestre de medição da TSH e T4l e tratamento por grupos	24
Tabela 6: Complicações gestacionais que as grávidas tiveram por grupos de patologia tiroideia.....	28
Tabela 7: Tipo e semana em que ocorreu o parto por grupos de função tiroideia	38
Tabela 8: Variáveis de interesse no recém-nascido.....	40

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Lista de Acrónimos

CHUCB	Centro Hospitalar e Universitário da Cova da Beira
TRH	Hormona libertadora da tirotrófina
TSH	Hormona estimulante da tiroide
T ₃	Triiodotrionina
T ₄	Tiroxina
T _{4t}	Tiroxina total
T _{4l}	Tiroxina livre
TBG	Globulina de ligação à tiroxina
TPOAb	Anticorpo anti-tiroperoxidase
hCG	Hormona coriónica humana
QI	Quociente de inteligência
EUA	Estados Unidos da América
ACOG	Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia
ATA	Associação Americana de Tiroide
QALY's	Anos de Qualidade de Vida Ajustados
IMC	Índice de Massa Corporal
RPM	Ruptura Prematura de Membranas
RPMpré- termo	Ruptura Prematura de Membranas pré-termo
HTA	Hipertensão Arterial
RCF	Restrição do Crescimento Fetal

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

1. Introdução teórica

As doenças que afetam a glândula tiroideia são comuns nas mulheres em idade reprodutiva. Na mulher grávida, correspondem a uma das disfunções endócrinas mais proeminentes. Atualmente, é considerada a segunda disfunção hormonal mais frequente, sendo apenas superada pela diabetes gestacional. (1)

1.1 Hormonas tiroideias na gravidez

Em termos de fisiologia, sabe-se que durante a gravidez, existem uma série de mudanças que envolvem o processo de produção das hormonas tiroideias, devido ao aumento significativo das necessidades maternas. A concentração total de tiroxina (T4t) deve aumentar cerca de 20 a 50% para se conseguir alcançar e manter o estado de eutiroidismo, verificando-se um maior aumento no primeiro trimestre e, diminuindo gradualmente no segundo e terceiro. Este aumento só pode ser assegurado com duas condições, a primeira é a presença de quantidades de iodo suficientes para satisfazer as necessidades e a segunda é a ausência de processos autoimunes na glândula tiroide. Além disso, outras alterações ocorrem como o aumento da *clearance* de iodo, sendo estas o aumento da globulina de ligação à tiroxina (TBG) e a desionização da triiodotironina (T3) e da tiroxina (T4) que está hiper-regulada pela placenta. Ao contrário da T4t a T4l, que reflete a quantidade de hormona biologicamente ativa disponível tanto para a mãe como para o feto, não é influenciada pela concentração de TBG, mas sim pela saturação de iodo e duração da gravidez. (1,2)

Em relação à secreção da TSH ocorrem, também, mudanças devido às semelhanças estruturais que existem com a Gonadotrofina Coriónica humana (hCG). (1,2) Num contexto de normalidade, a secreção de TSH pela hipófise anterior é regulada pelas hormonas tiroideias segundo um mecanismo de feedback negativo. No entanto, na gravidez esta secreção passa também a ser influenciada pela ação da hCG uma vez que, esta apresenta um tropismo intrínseco para a glândula tiroideia e assim sendo, níveis elevados na corrente sanguínea estimulam a produção de T4l, que por feedback negativo inibe a secreção de TRH e TSH. Ainda tem de se ter em conta que, a hCG alcança valores máximos nas primeiras 12 semanas de gestação, pelo que a atividade da TSH diminui mais de 80% nas fases iniciais da gravidez. (3)

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Acresce, ser conhecido, que as hormonas tiroideias são essenciais para o desenvolvimento inicial do cérebro, crescimento somático e maturação óssea. (1) O desenvolvimento cerebral é um processo complexo que começa logo no início da gravidez e que continua depois do nascimento. A tiroide fetal vai aumentando gradualmente a capacidade de produção de hormonas tiroideias no segundo trimestre de gravidez. Isto significa que no primeiro trimestre de gravidez, o feto é totalmente dependente das hormonas de origem materna. (4)

Assim, numa gestação normal, a tiroide adapta a sua estrutura e função para satisfazer a necessidade funcional crescente. Devido às marcadas alterações fisiológicas que ocorrem numa gravidez normal é necessário o uso de intervalos de referência específicos para a TSH e T4l, adequados à população alvo, para que a função da tiroide seja corretamente avaliada. (5)

1.2 Iodo

A nível mundial, o défice de iodo é a principal causa de hipotiroidismo porquanto, em países desenvolvidos, a insuficiência média a moderada de iodo, tem vindo a ser também associada à hipotiroxinemia isolada. Em países com aporte suficiente de iodo, a causa predominante de hipotiroidismo muda, passando a ser a autoimunidade tiroideia. (1)

O iodo é essencial para a produção de hormonas tiroideias e, portanto, para o neurodesenvolvimento normal *in-útero*. Durante a gravidez, a ingestão de iodo tem de aumentar cerca de 50% devido ao aumento das necessidades fisiológicas de hormonas tiroideias, aumento das perdas renais maternas e aumento crescente das necessidades fetais para a produção das suas próprias hormonas. Em 2017 existiam, em pelo menos 21 países europeus, grávidas que não tinham o aporte necessário de iodo. (1) Além de que, cerca de 2 milhões de pessoas em todo o mundo têm défice de iodo médio, moderado ou severo, sendo considerada a principal causa evitável de comprometimento cerebral. (1)

O défice severo de iodo na gravidez tem sido associado a diversas complicações, como um aumento do risco de aborto, parto pré-termo e natimorto. Ademais, meta-análises têm mostrado que crianças, filhos de mães com défice severo de iodo têm um QI mais baixo, por 7.4 a 12 pontos, quando comparados com filhos de mães com adequados níveis de iodo. Por outro lado, também o défice médio a moderado tem sido associado a um aumento do risco de aborto, parto pré-termo, pré-eclampsia, baixo peso ao

nascimento, e admissões em unidades de cuidados intensivos neonatais, em vários estudos observacionais. (6) Adicionalmente, no caso da República Checa, que supostamente apresenta níveis de iodo suficientes, verificou-se que mais de metade das mulheres que tiveram abortos espontâneos sofriam de déficit médio de iodo. (1)

Assim, e por tudo o referido anteriormente, a Organização Mundial de Saúde, afirma que as grávidas e lactantes devem ter um aporte diário de 250 µg de iodo. A adequada ingestão de iodo deve ser preferencialmente atingida ainda no período pré-concepcional. Posto isto, é, por exemplo, através da suplementação com 150-250 µg de iodo na forma de iodeto de potássio em suplementos vitamínicos, que esta ação pode ser obtida. De referir que, esta recomendação está também presente tanto nas recomendações da Endocrine Society, como na Associação Europeia da Tiroide. (1)

1.3 Epidemiologia

Os dados epidemiológicos disponíveis, apresentam uma ampla variação geográfica no que diz respeito à prevalência da disfunção tiroideia e complicações materno-fetais na mulher grávida. (7)

O hipotireoidismo tem uma prevalência de 0,3 a 1,9%. (8) Estudos realizados nos EUA, apontam para valores mais altos, em que 2 a 3% das mulheres apresentam hipotireoidismo na gravidez e que cerca de 80% destas correspondem a hipotireoidismo subclínico. (2) Este último é apontado como a disfunção tiroideia mais comum, tendo uma prevalência de 3,5% a 14%, dependendo dos diferentes valores de referência da hormona estimulante da tiroide (TSH), da etnia e do aporte de iodo. (9) No contexto europeu, os valores tendem a ser elevados, como é, por exemplo, o caso da Bélgica em que o valor é de 6,8% e no Norte de Espanha em que atinge os 13,7%. (10) Por outro lado, também a hipotiroxinemia isolada tem sido reportada em 1,3% das mulheres grávidas, podendo alcançar os 25,4%. (11)

Por outro lado, o hipertireoidismo é menos frequente, com uma prevalência de 0,2 a 0,4% na gravidez. (2,12) Ainda sobre o hipertireoidismo, a doença de Graves é a causa mais comum de hipertireoidismo autoimune na gravidez, ocorrendo entre 0,1 a 1% (0,4% clínico e 0,6% subclínico). (1)

Existem ainda, cerca de 10-15% das mulheres que apresentam o anticorpo contra a tireoperoxidase (TPOAb) positivo, durante a gravidez. (13)

1.4 Disfunção tireoideia e suas complicações na gravidez

De acordo com estudos epidemiológicos, as disfunções tireoideias estão associadas a sérias complicações maternas, fetais e do recém-nascido.(1)

Portanto, começando pelo hipotireoidismo subclínico, este é definido por uma concentração elevada de TSH, mas uma normal concentração de T4l na corrente sanguínea. Diferentes estudos reportaram a associação do hipotireoidismo subclínico durante a gravidez e o risco de complicações na gestação e neonatais, incluindo aborto, parto prematuro, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, hipertensão, ruptura prematura de membranas, restrição do crescimento intrauterino e baixo peso ao nascimento. No entanto, outros estudos não conseguiram demonstrar uma associação consistente entre o hipotireoidismo subclínico e resultados adversos. (8) Além do mais, existem também estudos que afirmam que o hipotireoidismo subclínico afeta o desenvolvimento neuropsicológico de crianças, enquanto outros não o conseguem provar. (14) Um estudo realizado em 2023 concluiu ainda, que grávidas com hipotireoidismo subclínico tiveram uma taxa mais alta de diabetes gestacionais, quando comparadas com grávidas com valores de TSH dentro da normalidade.(15)

Subsequentemente, o hipotireoidismo é definido por uma elevada concentração de TSH, com consequente hipotiroxinemia. Em mulheres em idade fértil está associado à redução da fertilidade e complicações perinatais, entre as quais, aumento do risco de aborto, anemia na gravidez, hipertensão arterial e pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, ameaça de parto pré-termo e parto pré-termo, hemorragia pós-parto, insuficiência cardíaca, baixo peso à nascença, aumento da insuficiência respiratória neonatal e natimorto. (8) No feto, impede a diferenciação das células nervosas, provoca um desenvolvimento inadequado do sistema nervoso central e da função psicomotora e aumenta ainda o risco de defeitos perinatais. (5)

Por outro lado, a T4l é metabolicamente ativa, pelo que a hipotiroxinemia isolada pode, em si, teoricamente, ser associada a resultados adversos na gravidez. (16) Atualmente, as causas de hipotiroxinemia isolada continuam por esclarecer, contudo, a obesidade e deficiência de iodo têm sido associadas. (17) Alguns estudos reportaram um aumento do risco de parto prematuro, de ruptura prematura de membranas e uma média de peso ao nascimento superior em mulheres com hipotiroxinemia isolada. Outros estudos mostraram que o diagnóstico nas primeiras 20 semanas de gestação tem sido associado, em alguns casos, a um risco aumentado de sofrimento fetal (baseado na análise da variabilidade da frequência cardíaca), malformações musculoesqueléticas e

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

fetos pequenos para a idade gestacional. Adicionalmente, se o diagnóstico for realizado nas primeiras 12 semanas, verifica-se um atraso no desenvolvimento psicomotor nos primeiros 2 anos de vida e um risco aumentado de atraso da linguagem nos 18-30 meses de idade. No entanto, existem também estudos que revelaram que não existe um risco aumentado de alterações nos filhos de grávidas com hipotiroxinemia isolada.(8) Adicionalmente, é importante referir que, uma revisão sistemática realizada em 2021 concluiu que existem muitas incertezas sobre o efeito da hipotiroxinemia isolada e o risco de desenvolver complicações na gravidez. Acrescenta ainda que, publicações sobre a associação entre a hipotiroxinemia isolada e complicações materno-fetais e perinatais são insuficientes e controversas. (18)

É ainda importante abordar o hipotiroidismo congénito (diagnosticado no teste do pezinho) no recém-nascido que é uma das principais causas evitáveis de atraso mental. Num grande número de casos, esta doença é permanente e resulta de anormalidades no desenvolvimento da glândula tiroide (disgenesia ou agenesia) ou de um defeito na produção hormonal tiroideia. Menos comum, a função tiroideia neonatal alterada é transitória e atribuível ao transporte transplacentar de medicamentos, anticorpos maternos e deficiência ou excesso de iodo. Devido às adaptações maternas durante a gravidez que possibilitam a receção de hormonas tiroideias pelo feto, resultados cognitivos normais ou próximos do normal, são possíveis mesmo nos casos mais severos de hipotiroidismo congénito. No entanto, são necessárias duas condições para que isto seja possível, a terapêutica tem de ser iniciada o mais cedo possível e a função tiroideia materna tem de ser normal. Pelo contrário, quando tanto a mãe como o feto têm hipotiroidismo, possivelmente atribuível ao défice severo de iodo ou autoimunidade tiroideia, estes resultados não são possíveis e permanece um comprometimento no desenvolvimento neurointelectual mesmo que a instituição da terapêutica seja logo após o nascimento. (19)

Para finalizar, a tirotoxicose é uma condição em que existem níveis elevados de T4 e T3 e baixos níveis de TSH em circulação. A principal causa é o hipertiroidismo, caracterizado por um aumento de produção das hormonas tiroideias na glândula tiroideia. O tipo predominante de tirotoxicose na gravidez é a doença de Graves, seguido do hipertiroidismo gestacional.(20)Um estudo retrospectivo realizado durante 28 anos, verificou que complicações como a restrição do crescimento intrauterino, descolamento da placenta, parto pré-termo, baixo peso ao nascimento e natimorto estão aumentadas em grávidas com hipertiroidismo não controlado. Pré-eclampsia severa, insuficiência cardíaca e a tempestade tiroideia também foram reportados. (21)

1.5 Tratamento da disfunção tireoideia na gravidez

Existem muitas questões que se colocam relacionadas com o tratamento de grávidas com disfunção tireoideia que ainda carecem de resposta. (6)

Em relação ao hipotireoidismo, este deve ser tratado de forma a prevenir as complicações materno-fetais que podem ocorrer. De acordo com a evidência disponível, a segurança e a facilidade do tratamento com levotiroxina, os autores concordam com o tratamento de grávidas cujos valores de concentração de TSH, na corrente sanguínea, são superiores aos de referência. Acrescentam ainda que o esquema em monoterapia com levotiroxina deve ser usado para repor a hormona tireoideia.(6)

No que diz respeito ao hipotireoidismo subclínico e hipotiroxinemia, uma revisão realizada em 2022, conclui que iniciar o tratamento com levotiroxina no segundo trimestre de gravidez não mostrou benefício. No entanto, não se conhece se o início de terapêutica mais precoce na gestação pode diminuir as complicações durante a gravidez e melhorar os resultados do neurodesenvolvimento. Um estudo publicado no *The Cureus Journal of Medical Science*, em 2022, sugere que iniciar terapêutica com levotiroxina no primeiro trimestre de gravidez pode ter efeitos benéficos nas grávidas com hipotireoidismo subclínico, sob risco aumentado de desenvolverem diabetes gestacional. (22)

Relativamente ao tratamento da hipotiroxinemia isolada, uma outra revisão publicada no *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, em 2021, afirma que, de acordo com a literatura disponível, não existe evidência conclusiva que suporte o tratamento das grávidas com esta patologia.(18) Assim, os protocolos atuais não recomendam o tratamento da hipotiroxinemia isolada, no entanto em relação ao hipotireoidismo subclínico as recomendações são mais dúbias. O Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) não recomenda o tratamento do hipotireoidismo subclínico por falta de evidência acerca do benefício do tratamento com levotiroxina, mas, a Associação Americana da Tireoide (ATA) recomenda o tratamento do hipotireoidismo subclínico, com levotiroxina, principalmente na presença de autoimunidade tireoideia. (6)

Para concluir, em relação ao hipertireoidismo, se o tratamento estiver indicado, tanto fármacos anti tireoideus ou a tireoidectomia podem ser considerados na gravidez. (6)

1.6 Rastreo da função tiroideia

O rastreo é um importante conceito em saúde pública, especialmente como componente integrante na detecção de doenças. Este consiste na aplicação de um procedimento diagnóstico numa população ou subpopulação para detetar doenças em fase assintomática. No caso de doenças não transmissíveis, o propósito do rastreo é identificar doentes assintomáticos para que se alcance o tratamento adequado. A detecção de casos selecionados na prática médica diária sobrepõe-se, muitas vezes, ao rastreo, mas existem diferenças específicas, uma vez que a detecção por casos é aplicada, na maioria das vezes, a indivíduos classificados como doentes ou pertencentes a uma população em risco de doença, enquanto o rastreo é aplicado a pessoas teoricamente saudáveis e assintomáticas. (23)

Os pré-requisitos que são necessários antes da realização de rastreios, estão bem documentados. A *US Preventative Services Task Force* sugeriu alguns critérios necessários que têm de ser cumpridos antes de se introduzirem novos rastreios populacionais. Primeiro, o diagnóstico sobre o qual incide o rastreo tem de ser prevalente ou importante o suficiente para justificar um rastreo populacional, segundo, tem de existir uma clara evidência que existem eventos adversos relacionados com o diagnóstico, terceiro, tem de existir uma intervenção disponível que melhore o prognóstico e por último, o rastreo tem de ser custo-efetivo. (24)

O rastreo da função tiroideia, é uma proposta atrativa e tem sido muito debatida na prática clínica devido à alta prevalência de défice de iodo a nível mundial e de doenças autoimunes da tiroide que afetam pessoas de todas as idades. A existência de terapêuticas efetivas, associada a sofisticados testes sensíveis e específicos de rastreo, providenciam a plataforma para a discussão da aplicabilidade do rastreo para o défice de iodo e para as disfunções tiroideias em certos momentos da vida e em específicas etnias e locais geográficos. (23)

Segundo uma revisão publicada na Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo são apontados como fatores a favor do rastreo universal: a elevada prevalência da patologia tiroideia em mulheres em idade fértil; as complicações obstétricas que podem advir da ausência de diagnóstico e tratamento (infertilidade, morte fetal *in útero*, restrição do crescimento intrauterino, hipertensão na gravidez, descolamento da placenta anormalmente inserida e prematuridade fetal); e as possíveis

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

consequências nos lactentes (nomeadamente as alterações no neuro desenvolvimento e desenvolvimento psicomotor). (2)

Por outro lado, devido à inexistência de evidência inequívoca de que o rastreio rotineiro beneficiaria grávidas, não existe consenso entre as sociedades profissionais no que diz respeito à melhor prática. O Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas sugere que se realize em mulheres com história pessoal ou sintomas de doença tiroideia e não recomenda a testagem universal. A Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos e a *Endocrine Society* não encontraram evidência suficiente para recomendar o rastreio universal.(25) No entanto, e apesar de a Associação Americana da Tireoide não recomendar o rastreio universal, no 83º encontro anual de outubro de 2013, foi revelado que 74% dos inquiridos eram a favor da realização do rastreio universal com recurso à TSH. No contexto europeu, no ano 2013, a Comunidade Endócrina de Espanha revelou ser a favor do rastreio universal.(10) Adicionalmente, dados recentes sugerem que limitar o rastreio a mulheres de alto-risco baseado na história familiar e/ou pessoal pode deixar de fora mulheres com hipotireoidismo quando comparado com o rastreio universal e assim, baseado nesta evidência alguns estudos advogam a realização do rastreio universal.(25) Um estudo de 2019 relata que o rastreio durante a gravidez, apenas nas mulheres com antecedentes pessoais ou fatores de risco para patologia tiroideia, pode não detetar 30% a 80% das mulheres com hipotireoidismo. (2,24)

Se abordarmos o assunto do custo-efetividade, uma análise realizada nos EUA revelou que o rastreio universal é custo-efetivo quando comparado com a não realização de rastreio (ganho de 589.3 QALYs em 100.000 mulheres). Mais tarde, outro estudo realizado também nos EUA, não só reforçou o anterior como defendeu que o rastreio universal é custo-efetivo quando comparado com o rastreio seletivo. Um outro realizado em Espanha concluiu que o rastreio universal no primeiro trimestre é custo-efetivo quando comparado com a não realização (aumento de 374 euros no rácio custo-efetividade por QALYs). Para além disto, o rastreio universal permitiu o tratamento de casos subclínicos não detetados em métodos seletivos. No entanto, a interpretação destes estudos tem de ser feita com precaução uma vez que, os modelos estatísticos são baseados em dados de populações específicas.(26)

Mediante o exposto, referir que baseado nos dados atuais disponíveis, mantem-se a discussão sobre quem tratar, quando tratar e se o tratamento é benéfico. Um estudo realizado em 2020, adotou a posição de ser contra a realização do rastreio universal uma vez que, refere a não evidência suficiente que indique um efeito positivo do

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

rastreamento nos resultados maternos e fetais. (27) No entanto, uma revisão, realizada no mesmo ano e publicada no *Journal of Family and Reproductive Health*, concluiu que devido à potencial redução de eventos adversos, o risco irrelevante da medicação com levotiroxina em baixas doses e o facto de a medição da TSH ser viável, fácil e de baixo custo, o rastreio universal de função tiroideia no início da gravidez deve ser realizado, o que contrasta com a orientação das recomendações da ATA de 2017.(26)

1.7 Portugal

Em Portugal não existem estudos multicêntricos sobre a disfunção tiroideia ou sobre a autoimunidade tiroideia em mulheres no período pré-concepcional e na gravidez. (26) No entanto, um estudo, realizado em 2017, que tinha uma amostra de 1673 participantes, com idades compreendidas entre os 18 e os 79 anos de cinco regiões de Portugal, detetou níveis de TSH que ultrapassavam o valor de referência superior em 8.79% (52% mulheres) e um valor de TSH inferior ao valor de referência inferior em 1.2% (60% mulheres). Um estudo transversal nacional realizado em 2019, com uma subamostra de 486 participantes selecionadas aleatoriamente (57.8% mulheres) de um total de 4095 adultos mostrou uma prevalência de 4.9% de hipotireoidismo, 2.5% de hipertireoidismo e 11.9% de TPOAb positivo. Este estudo acrescenta, ainda, que encontrou uma elevada prevalência de disfunção tiroideia, nomeadamente, subclínica e não diagnosticada, suportando dados anteriores. (28)

Durante a gravidez, os valores de referência para o diagnóstico de disfunção tiroideia são diferentes daqueles usados para a população geral. Esta diferença pode levar a dificuldades na interpretação dos dados e na correta referência. Segundo a norma número 039/2011 da Direção Geral de Saúde, os valores de referência da TSH ficam alterados e são considerados os seguintes:

- 1º trimestre: 0,1-2,5 mU/L

- 2º trimestre: 0,2-3,0 mU/L

-3º trimestre: 0,3-3,0 mU/L (29)

Por outro lado, um estudo realizado em 2010 realizado em múltiplos hospitais portugueses, com uma amostra total de 3631 grávidas, mostra défices ligeiros a moderados de iodo nas mulheres grávidas. Este défice acentua-se nas regiões de interior de Portugal, mas também nas ilhas. No hospital da Covilhã, foram recolhidos

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

dados de 203 grávidas, sendo que 37,4% apresentavam concentrações na urina inferiores a 50µg/l e apenas 9.9% apresentavam valores superiores 150 µg/l. Aproximadamente 25% das mulheres portuguesas tinham ainda défices severos de iodo. (30) Perante estes resultados, a Direção-Geral de Saúde emitiu uma norma de orientação clínica referente ao aporte de iodo durante a gravidez, que recomenda a suplementação universal de iodo na pré-conceção, gravidez e período de amamentação de 150 a 200 µg dado o défice de iodo estimado na população portuguesa. (31) Contudo, e apesar da realidade portuguesa já descrita, a implementação universal da suplementação com iodo na pré-conceção e gravidez sem o prévio conhecimento da função tiroideia da mulher pode induzir ou agravar alterações de função tiroideia em mulheres com disfunção tiroideia previamente não diagnosticada. Apesar disso, atualmente não existe uma indicação formal para realizar rastreio de alterações da função tiroideia em grávidas ou durante a pré-conceção no nosso país.(2,32) Ademais, é expectável que um grande número de mulheres com disfunção tiroideia não diagnosticada anteriormente não tenha acesso à vigilância e tratamento adequados durante a pré-conceção, gravidez e período pós-parto.(2)

Este estudo pretende, assim, relacionar a realização do rastreio da função tiroideia com os resultados gestacionais e neonatais, nas grávidas do Centro Hospitalar e Universitário da Cova da Beira.

2. Objetivos

- Avaliar a prevalência de disfunção tiroideia, com a aplicação generalizada do rastreio na região da Beira Interior.
- Determinar se a vigilância mais próxima de grávidas com patologia da tiroide, detetadas no rastreio tem influência na gestação.
- Comparar as características sociodemográficas das grávidas e observar o efeito do estado da tiroide, nos resultados materno-fetais.
- Comparar as complicações materno-fetais de grávidas com função anormal, relativamente às que têm função normal.
- Determinar se o trimestre de realização do rastreio tem influência nos resultados adversos no decurso da gestação.
- Determinar se o tratamento na hipotiroxinemia isolada durante a gravidez diminui a incidência de resultados adversos no decurso da gestação.

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

- Determinar se o tratamento no hipotireoidismo subclínico durante a gravidez diminui a incidência de resultados adversos no decurso da gestação.
- Determinar se o tratamento no hipotireoidismo durante a gravidez diminui a incidência de resultados adversos no decurso da gestação.

3. Métodos

3.1 Tipo de estudo

O presente estudo é classificado como observacional e prospetivo, tendo por base a recolha e análise de dados dos processos clínicos de uma amostra constituída por mulheres, cuja gravidez foi acompanhada, entre agosto de 2022 e novembro de 2023 no Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira.

3.2. População em estudo

No presente estudo foram inicialmente recolhidas 372 grávidas que realizaram o rastreio tiroideio (valor de TSH), seguindo de perfil com os valores de função tiroideia (T4I). Estes dados foram conseguidos por solicitação ao Serviço de Patologia Clínica do CHUCB da listagem de mulheres que realizaram estas análises.

Consideraram-se para critérios de exclusão: Grávidas não vigiadas, grávidas com vigilância irregular, grávidas sem qualquer registo das informações necessárias para este estudo, grávidas que optaram por interrupção voluntária da gravidez, grávidas que por limite de tempo, não foram acompanhadas durante todo o período gestacional.

Assim, para o grupo de estudo e após a aplicação dos critérios de exclusão, obteve-se uma amostra total de 284 gestantes.

3.3 Recolha de dados

Para este estudo, foi obtida a autorização do Presidente do Conselho de Administração, da Diretora do Departamento de Saúde da Criança e da Mulher e do Núcleo de Investigação e da comissão de ética do CHUCB.

Os dados foram colhidos através do programa informático SClínico®, através da consulta dos processos clínicos das grávidas e posterior codificação num documento

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Excel®. Após este processo, procedeu-se à análise dos mesmos, garantindo assim a confidencialidade e a proteção de dados.

3.4 Descrição das variáveis

3.4.1 Variáveis dependentes

As variáveis dependentes deste estudo podem ser divididas em três categorias:

- Complicações gestacionais: hipertensão arterial, pré-eclampsia, anemia, diabetes gestacional, restrição do crescimento fetal, oligoâmnio, ruptura prematura de membranas, ruptura prematura de membranas pré-termo, hemorragia pós-parto;
- Complicações no parto: tipo de parto (cesariana urgente ou eletiva, eutócico, distócico fórceps ou ventosa) e semana do parto (pré-termo ou termo)
- Complicações no recém-nascido: peso ao nascimento, APGAR ao nascimento, morbidade neonatal e óbito fetal.

3.4.2 Variáveis independentes

As variáveis independentes são as seguintes:

- Caracterização sociodemográfica: idade materna e o concelho de residência.
- Antecedentes pessoais: história pessoal de patologia tiroideia antes da gravidez; história pessoal de diabetes prévia à gravidez; história pessoal de hipertensão arterial prévia à gravidez; outras doenças, como infertilidade e comportamentos de risco, nomeadamente, tabaco e/ou álcool.
- Antecedentes obstétricos: número de gestações, paridade e aborto
- Parâmetros gestacionais: $IMC_{inicial}$ e IMC_{final} , ganho ponderal total na gravidez, trimestre da 1ª medição de TSH, tipo de patologia tiroideia, hipotiroxinemia isolada, hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo, eutiroidismo, hipertiroidismo, se realizou tratamento farmacológico e se fez a medicação recomendada na gravidez, como suplementação de iodo, ácido fólico e suplementos vitamínicos.

3.5 Análise estatística

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

A análise estatística foi realizada com recurso aos programas Microsoft Excel 365® e IBM SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) 25.0® (IBM Corp., Armonk, NY), avaliando-se ao nível de significância de 5%.

Foram identificadas e classificadas como variáveis quantitativas a idade e o número de abortos.

Foram identificadas como variáveis qualitativas nominais, a localidade de residência, tipo de disfunção tiroideia, antecedentes pessoais das grávidas (antecedentes de patologia tiroideia, diabetes mellitus e hipertensão), comportamentos de risco (tabaco e álcool), antecedentes obstétricos (gestação, paridade), suplementação vitamínica (ácido fólico e iodo), tratamento (realização ou não), complicações gestacionais (hipertensão arterial, pré-eclampsia, anemia, diabetes gestacional, restrição do crescimento fetal, oligoâmnio, ruptura prematura de membranas, ruptura prematura de membranas pré-termo, hemorragia pós-parto) e o tipo de parto (cesariana urgente ou eletiva, eutócico, distócico fórceps ou ventosa).

Foram identificadas como variáveis qualitativas categóricas os parâmetros gestacionais ($IMC_{inicial}$, IMC_{final} e *ganho ponderal*), o trimestre em que se realizou o rastreio e a semana em que ocorreu o parto.

Posteriormente, foi realizada a análise estatística com recurso ao teste de Kruskal-Wallis na variável idade, uma vez que esta não seguia a normalidade. E para as variáveis nominais e categóricas foram aplicados o teste do Qui-Quadrado ou o Teste exato de Fisher-Freeman-Halton (quando os pressupostos para a realização do Qui-quadrado não estavam cumpridos). Aquando da realização destes testes, foi ainda classificado, quando presente, o grau de associação entre variáveis recorrendo ao V_{Cramer} ($V < 0,1$ - associação muito fraca; $0,1 \leq V < 0,3$ - associação fraca; $0,3 \leq V < 0,5$ - associação moderada e $V \geq 0,5$ - associação forte), segundo o critério de Cohen.(33)

3.6 Considerações éticas

Para a realização desta investigação, solicitou-se a autorização à Comissão de Ética, tendo esta sido aprovada (anexo 1). A confidencialidade dos dados foi garantida durante todo o projeto.

4. Resultados

4.1. Grupos de acordo com a função tiroideia

Este estudo incluiu 284 grávidas, que foram integradas em grupos consoante os resultados obtidos no rastreo da função tiroideia (Figura 1). Ao agrupar as grávidas verificou-se que 133 (46,8%) tinham função tiroideia normal, pertencendo a grupo do eutiroidismo e 151 (53,2%) apresentavam algum tipo de disfunção, mais especificamente, 60 (21,1%) apresentavam hipotiroidismo, 27 (9,5%) integravam o grupo do hipotiroidismo subclínico e 59 (20,8%) apresentaram hipotiroxinemia, 1 grávida (0,4%) apresentou hipertiroidismo subclínico e 4 (1,4%) apresentaram hipertiroidismo (Figura 2). Devido ao reduzido número de grávidas pertencentes as grupos do hipertiroidismo subclínico e hipertiroidismo, estes grupos não serão considerados em análise futura.

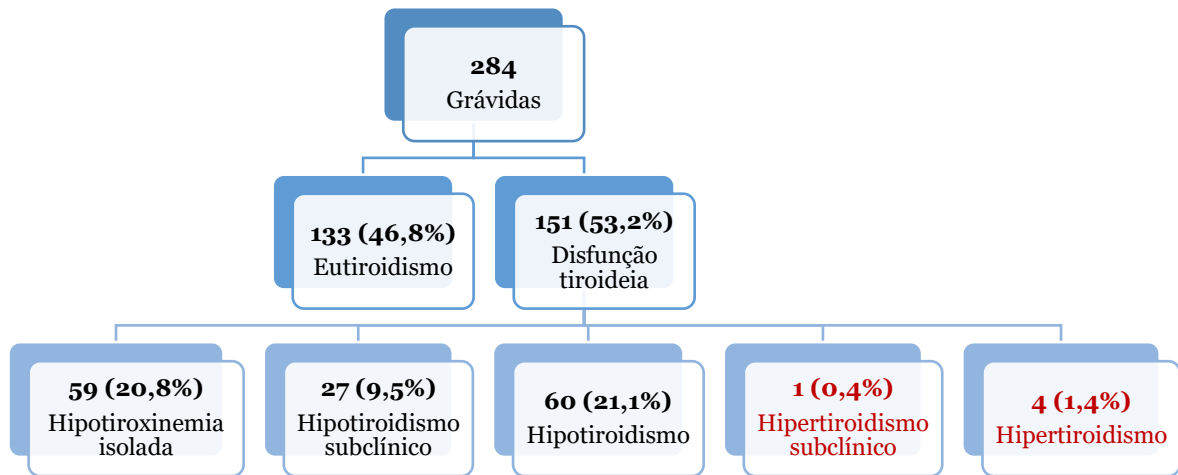


Figura 1: Grávidas agrupadas consoante o resultado do rastreo

Rastreio da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

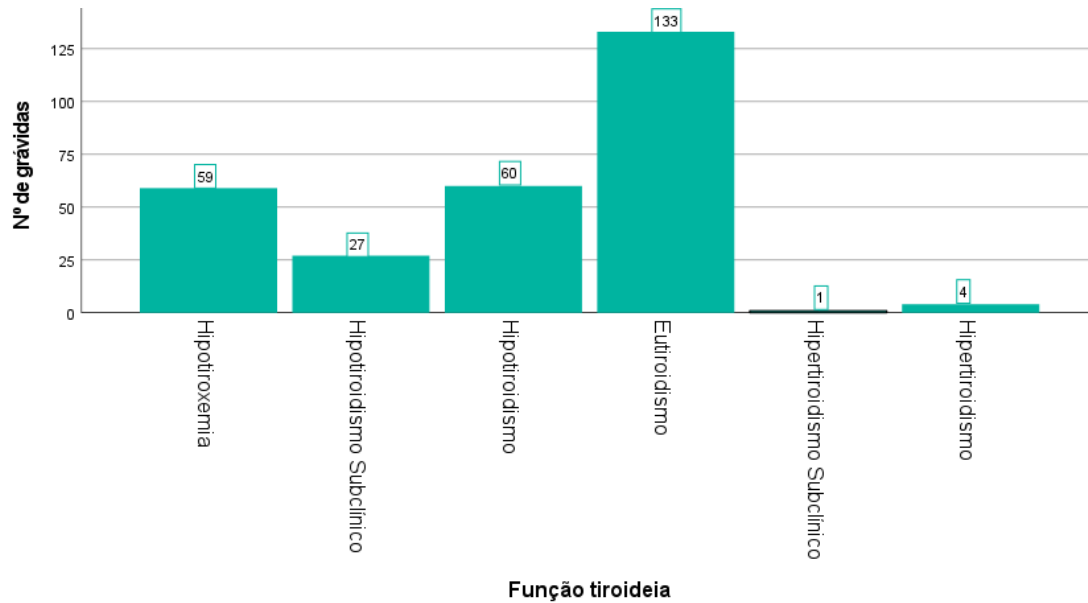


Figura 2: Grávidas agrupadas consoante resultado do rastreio

4.2. Caracterização sociodemográfica das grávidas

A distribuição geográfica de todas as grávidas por concelho (Figura 3), demonstra que a grande maioria, tem como local de residência a zona da Beira Baixa (n= 261), sendo que um maior número tem residência no concelho da Covilhã (n=170; 60,1%), seguida do Fundão (n=65; 23%).

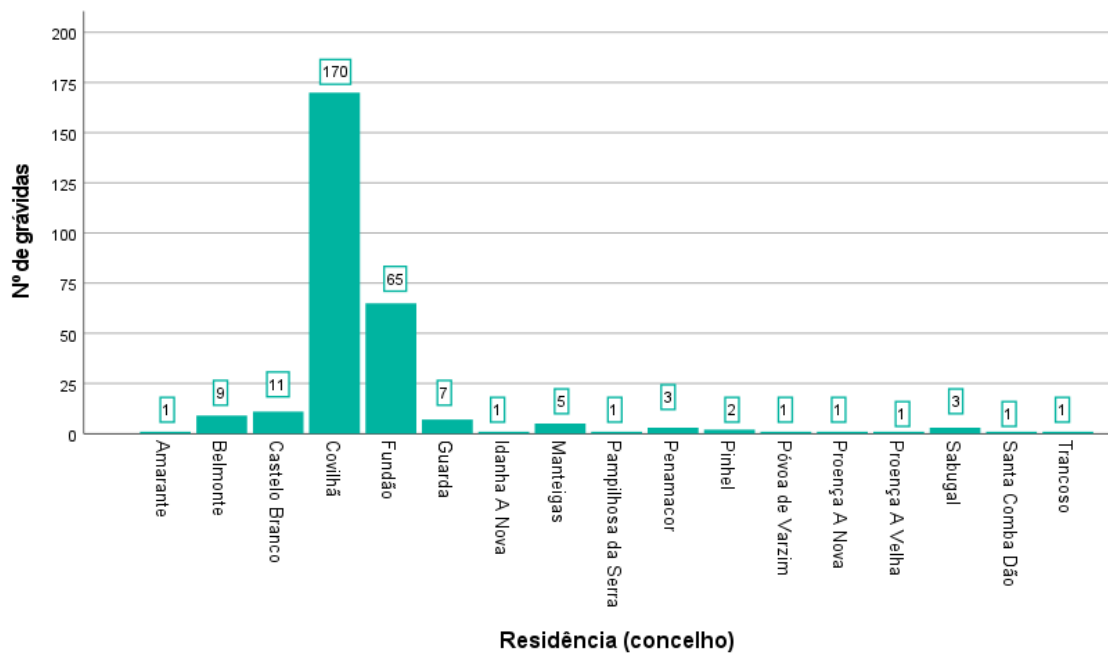


Figura 3: Grávidas agrupadas por concelho de residência

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Em relação à idade materna, a idade mínima é de 16 anos e a idade máxima de 45 anos, sendo o valor médio de 32,659 ($32,659 \pm 5,829$). Se investigarmos a média de idades por grupo, verificamos que esta é semelhante em todos os grupos (Tabela 1), não existindo diferenças estatisticamente significativas ($p\text{-value}=0,180 > 0,05$), pelo teste de Kruskal-Wallis (realização deste teste porque a variável idade não segue uma distribuição normal, anexo 2).

Tabela 1: Caracterização das idades das grávidas por grupo

		Média± Desvio Padrão (Mediana)	$p\text{-value}$ # <i>assintótico</i>
Idade	Hipotiroxinemia	34,07± 4,849 (34)	0,180
	Hipotiroidismo subclínico	32,07± 6,318 (32)	
	Hipotiroidismo	33± 5,362 (34)	
	Eutiroidismo	31,89± 6,220 (32)	

Teste de Kruskal-Wallis

Ao agrupar por faixas etárias, as 284 grávidas, verifica-se que a faixa etária com maior número de grávidas é a dos 25-34 anos ($n= 139$; 48,9%), seguida do grupo dos 35-45 ($n=119$;41,9%) (Figura 4).

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

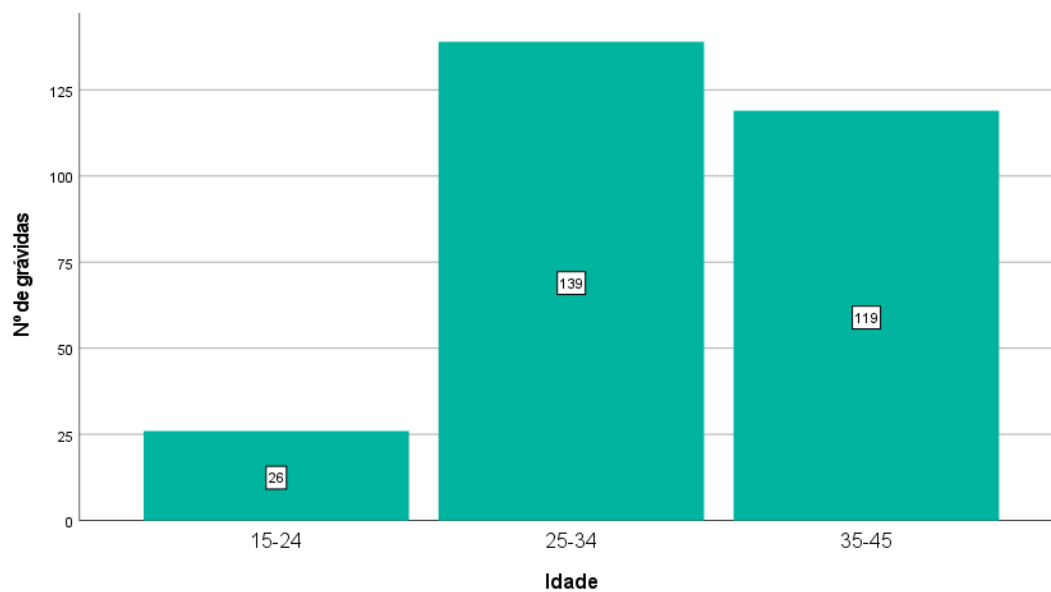


Figura 4: Grávidas agrupadas por faixa etária.

4.3. Antecedentes pessoais e Comportamentos de risco

Os antecedentes pessoais e comportamentos de risco considerados pertinentes estão listados na tabela 2.

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Tabela 2: Antecedentes pessoais e comportamentos de risco por grupo de estudo

		Hipotiroxinemia n=59	Hipotiroidismo subclínico n=27	Hipotiroidismo n=60	Eutiroidismo n=133	p-value
Antecedentes Pessoais n (%)	Hx patologia tiroideia	1 (1,7)	3 (11,1)	23 (38,3)	3 (2,3)	< 0,001 ^{#1}
	Hx diabetes mellitus	0 (0)	1 (3,7)	2 (3,3)	0 (0)	0,070 ^{#1}
	Hx hipertensão arterial	2 (3,4)	1 (3,7)	2 (3,3)	2 (1,5)	0,598 ^{#1}
	Hx Infertilidade	5 (8,5)	6 (22,2)	7 (11,7)	8 (6)	0,056 ^{#2}
Comportamentos de risco n (%)	Tabaco	8 (13,6)	1 (3,7)	5 (8,3)	12 (9)	0,445 ^{#1}
	Álcool e tabaco	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Nota: n- frequência absoluta; %- frequência relativa

#1- Teste exato de Fisher- Freeman-Halton

#2- Teste do Qui-quadrado

Pela análise da tabela 2, verificamos que no que diz respeito aos antecedentes pessoais das grávidas, as frequências de diabetes mellitus e hipertensão arterial são baixas em todos os grupos ($n < 3$; $< 4\%$ em todos os grupos), não se observando uma diferença de associação estatisticamente significativa entre os antecedentes e o tipo de disfunção tiroideia ($p\text{-value} = 0,070 > 0,050$ e $p\text{-value} = 0,598 > 0,050$, respetivamente), pelo teste exato de Fisher- Freeman- Halton.

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

No que diz respeito à existência de história de patologia tiroideia antes da gravidez, o grupo com frequência mais elevada é o do hipotiroidismo ($n=23$; 38,3%), seguido do hipotiroidismo subclínico ($n=3$; 11,1%). Os grupos da hipotiroxinemia ($n=1$; 1,7%) e eutiroidismo ($n=3$; 2,3%) apresentam frequências mínimas. Estas diferenças na associação entre os antecedentes de patologia tiroideia e o tipo de disfunção tiroideia na gravidez é estatisticamente significativa entre os grupos, pelo teste exato de Fisher-Freeman-Halton ($p\text{-value}<0,001<0,05$), com uma associação forte segundo o critério de Cohen ($VCramer= 0,530$).⁽³³⁾

Em relação aos antecedentes de infertilidade, o grupo com maior frequência relativa é o do hipotiroidismo subclínico ($n=6$; 22,2%), seguido pelos grupos do hipotiroidismo ($n=7$; 11,7%) e hipotiroxinemia ($n=5$; 8,5%). O grupo do eutiroidismo e, portanto, o grupo com função tiroideia normal, é o que apresenta menores antecedentes de infertilidade ($n=8$; 6%). Segundo o teste do Qui-quadrado, para um nível de significância de 5%, esta associação não é estatisticamente significativa, no entanto este valor é limítrofe ($p\text{-value}=0,056>0,050$), pelo que poderá existir uma associação entre ter antecedentes de infertilidade e ter disfunção tiroideia, sendo esta maior no grupo do hipotiroidismo subclínico.

Por último, nos comportamentos de risco, todos os grupos apresentam baixas frequências de consumo de tabaco ($n<13$; <14% em todos os grupos) e apenas uma grávida referiu o consumo de álcool e tabaco ($n=1$; 1,7%). Não se verificou uma associação entre as variáveis nos grupos ($p\text{-value}=0,445>0,05$), pelo teste exato de Fisher- Freeman- Halton.

4.4. Antecedentes obstétricos

Os antecedentes obstétricos que se consideraram pertinentes estão expostos na Tabela 3.

Tabela 3: Antecedentes obstétricos das grávidas por grupos

		Hipotiroxinemia N=59	Hipotiroidismo subclínico N=27	Hipotiroidismo N=60	Eutiroidismo N=133	p-value
Gestação n (%)	Primigesta	19 (32,2)	16 (59,3)	27 (45)	51 (38,3)	0,094 ^{#1}
	Multigesta	40 (67,8)	11 (40,7)	33 (55)	82 (61,7)	
Paridade n (%)	Nulípara	23 (39)	20 (74,1)	32 (53,3)	62 (46,6)	0,019^{#1}
	Múltipara	36 (61)	7 (25,9)	28 (46,7)	71 (53,4)	
Aborto n (%)	0	47 (79,7)	21 (77,8)	46 (76,7)	97 (72,9)	0,630 ^{#2}
	1	11 (18,6)	6 (22,2)	10 (16,7)	26 (19,5)	
	≥2	1 (1,7)	0 (0)	4 (6,7)	10 (7,6)	

Nota: n- frequência absoluta; %- frequência relativa; primigesta- 1ª gestação, multigesta->1 gestação; nulípara- nunca teve nenhum parto; múltipara- já teve 1 parto ou mais.

#1- Teste do Qui-quadrado

#2- Teste exato de Fisher- Freeman-Halton

Analisando a tabela 3, verificamos que o grupo da hipotiroxinemia (n=40; 67,8%), hipotiroidismo (n=33; 55%) e eutiroidismo (n=82; 61,7%) apresentam na sua maioria grávidas que já tiveram mais que uma gestação, enquanto o grupo com hipotiroidismo subclínico (n=16; 59,3%) é o único em que a maioria das grávidas são primigestas. No

Rastreamento da função tireoideia na gravidez. Tem interesse?

entanto, pelo teste de Qui-quadrado a diferença de associação entre grupos não é estatisticamente significativa ($p\text{-value}=0,094>0,05$).

No que diz respeito à paridade, existe um maior número de diferenças uma vez que os grupos hipotiroxinemia ($n=36$; 61%) e eutiroidismo ($n=71$, 53,4%) são constituídos na sua maioria por múltiparas enquanto os grupos de hipotiroidismo subclínico ($n=20$; 74,1%) e hipotiroidismo ($n=32$; 53,3%) têm na sua maioria nulíparas. Com recurso ao teste do Qui-quadrado, estas diferenças na associação das variáveis entre os diferentes grupos são estatisticamente significativas ($p\text{-value}= 0,019<0,05$) mas com um grau de associação fraca, segundo o critério de Cohen ($VCramer = 0,188$).⁽³³⁾

Por último, todos os grupos são constituídos na sua maioria (>70%) por mulheres que nunca tiveram um aborto. Em relação à existência de 1 aborto os grupos têm resultados semelhantes, no entanto em relação à existência de dois ou mais abortos o grupo do hipotiroidismo ($n=4$; 6,7%) e do eutiroidismo ($n=10$; 7,6%) são os que apresentam uma percentagem mais elevada, ainda que baixa. De acordo com o teste exato de Fisher-Freeman-Halton, não existe associação significativa entre a existência de aborto e o tipo de disfunção tireoideia ($p\text{-value}=0,630>0,05$).

4.5. Parâmetros gestacionais e Suplementação vitamínica

A Tabela 4, apresenta os parâmetros gestacionais da gravidez que se consideraram pertinentes, entre eles o $IMC_{inicial}$ na gravidez, agrupado em 4 categorias, baixo peso (<18,5), peso normal (18,5 a 24,99), excesso de peso (25 a 29,9) e obesidade (≥ 30); IMC_{final} na gravidez, agrupado em três categorias, peso normal (18,5 a 24,99), excesso de peso (25 a 29,9) e obesidade (≥ 30) e ganho ponderal total, dividido em três categorias, ganho adequado, superior ao esperado e inferior ao esperado, considerando o $IMC_{inicial}$. A tabela contém, ainda, qual a suplementação vitamínica que a grávida realizou na gravidez.

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Tabela 4: Parâmetros gestacionais e suplementação vitamínica por grupos de estudo

		Hipotiroxinemia	Hipotiroidismo subclínico	Hipotiroidismo	Eutiroidismo	<i>p-value</i>
<i>IMC_{inicial}</i> n (%)	Baixo peso	3 (5,4)	1 (3,8)	1 (1,8)	6 (4,9)	0,850 ^{#1}
	Peso normal	26 (46,4)	13 (50)	24 (43,6)	66 (54,1)	
	Excesso de peso	14 (25)	7 (26,9)	20 (36,4)	33 (27)	
	Obesidade	13 (23,2)	5 (19,2)	10 (18,2)	17 (13,9)	
	n total	56	26	55	122	
<i>IMC_{final}</i> n (%)	Peso normal	9 (16,1)	8 (32)	11 (20)	19 (15,8)	0,467 ^{#2}
	Excesso de peso	24 (42,9)	9 (36)	18 (32,7)	53 (44,2)	
	Obesidade	23 (41,1)	8 (32)	26 (47,3)	48 (40)	
	n total	56	25	55	120	
Ganho Ponderal n (%)	Adequado	26 (46,4)	10 (40)	17 (30,9)	30 (25)	
	Superior ao esperado	15 (26,8)	3 (12)	13 (23,6)	29 (24,2)	

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

						0,046 ^{#2}
	Inferior ao esperado	15 (26,8)	12 (48)	25 (45,5)	61 (50,8)	
	n total	56	25	55	120	
Suplementação n %	‘Iodo	54 (98,2)	27 (100)	52 (92,9)	118 (96,7)	0,457 ^{#1}
	Ácido Fólico	54 (98,2)	27 (100)	54 (96,4)	120 (98,4)	0,905 ^{#1}
	n total	55	27	56	122	

Nota: n- frequência absoluta, %- frequência relativa; (<18,5), peso normal (18,5 a 24,99), excesso de peso (25 a 29,9) e obesidade (≥ 30)

#1- Teste exato de Fisher- Freeman-Halton

#2- Teste do Qui-quadrado

Analisando a tabela 4, em relação ao $IMC_{inicial}$ verificamos que nos 4 grupos, hipotiroxinemia (n=26; 46,4%), hipotiroidismo subclínico (n=13; 50%), hipotiroidismo (n=24; 43,6%) e eutiroidismo (n=66;54,1%), a categoria com maior número de grávidas é a do peso normal (18,5-24,99), seguida da categoria de excesso de peso (25-29,99) que é a segunda com mais grávidas em todos os grupos, não existindo pela análise estatística associação entre o $IMC_{inicial}$ e o tipo de disfunção tiroideia ($p\text{-value}=0,850>0,05$), pelo teste de Fisher- Freeman- Halton.

No IMC_{final} , os grupos hipotiroxinemia (n= 24; 42,9 %), hipotiroidismo subclínico (n=9; 36%) e eutiroidismo (n=53; 44,2%) têm uma percentagem mais elevada de grávidas com excesso de peso. O grupo do hipotiroidismo (n= 26; 47,3%) tem uma percentagem mais elevada de grávidas com obesidade, no entanto estas diferenças na associação das variáveis não são estatisticamente significativas ($p\text{-value}=0,467>0,05$), segundo o teste do Qui-quadrado.

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

No ganho ponderal total, o grupo da hipotiroxinemia (n= 26; 46,4%) apresenta um maior número de grávidas com ganho de peso adequado, enquanto os grupos hipotiroidismo subclínico (n=12; 48%), hipotiroidismo (n=25; 45,5%) e eutiroidismo (n=61; 50,8%) apresentam um maior número de grávidas com ganho ponderal inferior ao esperado. Segundo o teste do qui-quadrado ($p\text{-value}=0.046<0.05$), existe uma associação entre o ganho ponderal e os diferentes grupos, mas esta é fraca segundo o critério de Cohen ($V\text{-Cramer}=0,158$). (28)

Por último, no que diz respeito à suplementação vitamínica, mais de 96% das grávidas de todos os grupos realizaram suplementação de iodo e ácido fólico na gravidez, não se identificando diferenças estatisticamente significativas ($p\text{-value}=0,457>0,05$ e $p\text{-value}=0,905>0,05$, respetivamente), pelo teste exato de Fisher- Freeman- Halton.

4.6. Trimestre de realização do rastreio e tratamento

A tabela 5, apresenta o trimestre em que foi realizada a medição de TSH e T4l e se foi ou não iniciada/ ajustada a terapêutica em conformidade.

Tabela 5: Trimestre de medição da TSH e tratamento por grupos de estudo

		Hipotiroxinemia n=59	Hipotiroidismo subclínico n=27	Hipotiroidismo n=60	Eutiroidismo n=133	p-value
Trimestre da 1ª medição de TSH n %	1º trimestre	20 (33,9)	16 (59,3)	42 (70)	80 (60,2)	< 0,001 ^{#1}
	2º trimestre	18 (30,5)	6 (22,2)	10 (16,7)	38 (28,6)	
	3º trimestre	21 (35,6)	5 (18,5)	8 (13,3)	15 (11,3)	
Tratamento n (%)	Iniciaram/ ajustaram	5 (8,5)	7 (25,9)	44 (73,3)	-----	< 0,001 ^{#1}
	Não iniciaram/ não ajustaram	54 (91,5)	20 (74,1)	16 (26,7)	-----	

Nota: n- frequência absoluta, %- frequência relativa

#1 Teste do Qui-quadrado

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Analisando a tabela 5, percebemos nos grupos do hipotiroidismo subclínico (n=16; 59,3%), hipotiroidismo (n=42; 70%) e eutiroidismo (n=80; 60,2%), a maioria das grávidas realizou a análise no 1º trimestre de gravidez, enquanto o grupo da hipotiroxinemia (n=21; 35,6%) um elevado número de grávidas só realizou esta análise no 3º trimestre. Pelo teste do Qui-quadrado ($p\text{-value}<0.001<0.05$), existe uma maior associação entre a realização do rastreo no 1º trimestre de gravidez e o hipotiroidismo, realização no segundo e terceiro trimestre com a hipotiroxinemia. No entanto, esta associação é fraca, segundo o critério de Cohen ($VCramer= 0,212$). (33)

Relativamente ao tratamento, o único grupo em que as grávidas iniciaram ou ajustaram, na sua maioria, foi o do hipotiroidismo (n=44; 73,3%), enquanto no grupo da hipotiroxinemia (n=54; 91,5%) e do hipotiroidismo subclínico (n=20; 74,1%) a maioria não iniciou ou ajustou tratamento. Na comparação dos grupos, no que diz respeito à iniciação/ajuste de tratamento existe uma maior associação com o grupo do hipotiroidismo, seguido do hipotiroidismo subclínico. O grupo em que existe maior associação com a não realização de tratamento é o grupo com hipotiroxinemia. Estas associações são estatisticamente significativas ($p\text{-value}<0.001<0.05$), pelo teste do Qui-quadrado e existe um grau de associação forte, segundo o critério de Cohen ($VCramer = 0,721$). (33)

4.7. Complicações gestacionais

A figura 5, apresenta as complicações gestacionais (que inclui HTA, pré-eclâmpsia, anemia, diabetes gestacional, RCF, oligoâmnio, RPM, RPM pré-termo e hemorragia pós-parto) que ocorreram, divididas em dois grupos, sendo o primeiro constituído por mulheres que tiveram algum tipo de disfunção tiroideia (hipotiroxinemia, hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo) e o segundo grávidas com função tiroideia normal (eutiroidismo).

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

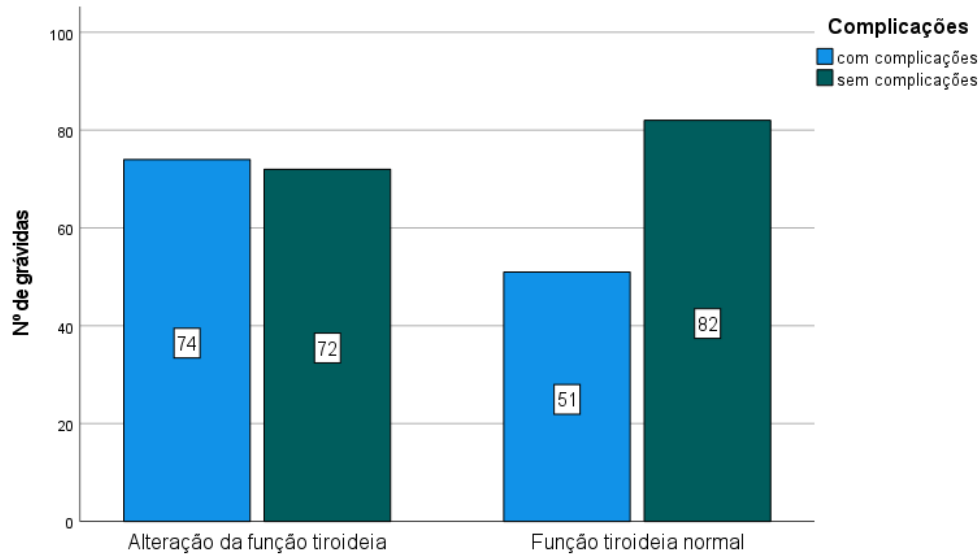


Figura 5: Distribuição das grávidas com e sem complicações gestacionais por grupos de acordo com a função tiroideia

Ao analisar a figura 5, verifica-se que no grupo com alteração da função tiroideia, cerca de metade das grávidas ($n=74$; 50,7%) tiveram algum tipo de complicação gestacional, enquanto 72 (49,3%) não tiveram nenhuma complicação. Já no grupo da função tiroideia normal, mais de metade das grávidas ($n=82$; 61,7%) não tiveram nenhuma complicação e 51 (38,3%) tiveram complicações gestacionais. Na comparação dos dois grupos, a existência de alteração da função tiroideia está mais associada à existência de complicações, enquanto a função tiroideia normal está mais associada à ausência de complicações ($p\text{-value}=0,041 < 0,05$), pelo teste do Qui-quadrado, sendo esta associação, no entanto, fraca segundo o critério de Cohen ($V_{Cramer}= 0,124$). (33)

A figura 6 apresenta a existência ou não de complicações gestacionais em cada um dos grupos de função tiroideia em específico.

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

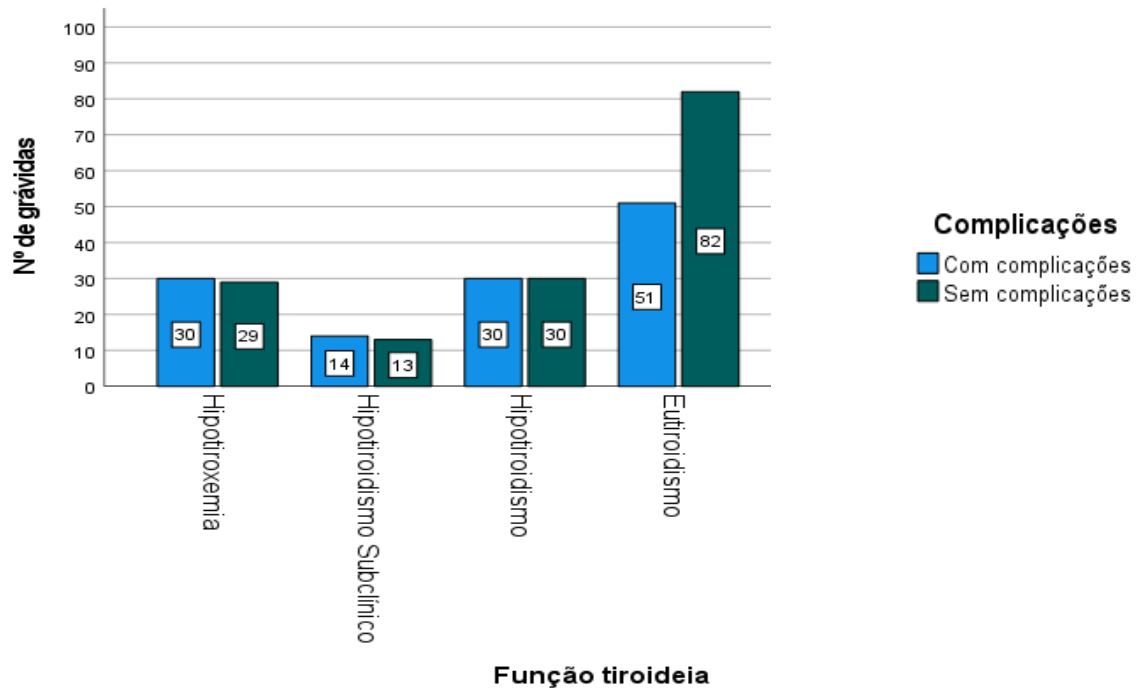


Figura 6: Distribuição das grávidas com e sem complicações gestacionais por grupos de função tiroideia

Ao analisarmos a figura 6, percebemos que no grupo com hipotiroxinemia (n=30; 50,8%), hipotiroidismo subclínico (n= 14; 51,9%) e hipotiroidismo (n=30; 50%) cerca de metade das grávidas desenvolveram algum tipo de complicação, enquanto no grupo do eutiroidismo (n= 51; 38,3%) esse número é inferior. No entanto, pelo teste do Qui-quadrado, esta associação não é considerada estatisticamente significativa ($p\text{-value}=0,234 > 0,05$).

A tabela 6 apresenta os resultados da análise detalhada das diferentes complicações que se observaram.

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Tabela 6: Complicações gestacionais que as grávidas tiveram por grupos de patologia tiroideia

		Hipotiroxinemia n= 59	Hipotiroidismo subclínico n=27	Hipotiroidismo n=60	Eutiroidismo N=133	p-value
Complicações Gestacionais n (%)	HTA	6 (10,2)	1 (3,7)	6 (10)	5 (3,8)	0,172 ^{#1}
	Pré-eclampsia	1 (1,7)	3 (11,1)	2 (3,3)	3 (2,3)	0,116 ^{#1}
	Anemia	4 (6,8)	3 (11,1)	2 (3,3)	5 (3,8)	0,301 ^{#1}
	Diabetes gestacional	13 (22)	4 (14,8)	14 (23,3)	28 (21,1)	0,846 ^{#2}
	RCF	2 (3,4)	4 (14,8)	2 (3,3)	1 (0,8)	0,005^{#2}
	Oligoâmnio	1 (1,7)	2 (7,4)	1 (1,7)	0 (0)	0,024^{#1}
	RPM	4 (6,8)	1 (3,7)	7 (11,7)	14 (10,5)	0,559 ^{#2}
	RPM pré-termo	2 (3,4)	1 (3,7)	2 (3,3)	3 (2,3)	0,789 ^{#1}
	Hemorragia pós-parto	2 (3,4)	2 (7,4)	1 (1,7)	2 (1,5)	0,220 ^{#1}

Nota: n- frequência absoluta, %- frequência relativa; HTA- hipertensão arterial; RCF- restrição do crescimento fetal, RPM- ruptura prematura de membranas e RPM pré-termo- ruptura prematura de membranas que ocorre antes das 37 semanas

#1- Teste exato de Fisher- Freeman-Halton

#2- Teste do Qui-quadrado

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

A destacar da tabela 6 e avaliando os grupos separadamente verificamos que no grupo da hipotiroxinemia, a diabetes gestacional (n= 13; 22%), hipertensão arterial (n= 6; 10,2%), anemia (n=4; 6,8%) e ruptura prematura de membranas (n=4; 6,8%) são as complicações mais frequentes, existindo também com menor número, casos de restrição do crescimento fetal (n=2; 3,4%), ruptura prematura de membranas (n=2; 3,4%) e ruptura prematura de membranas pré-termo (n=2; 3,4%). A complicação com menor expressão é o oligoâmnio, com 1 caso (1,7%).

No grupo do hipotiroidismo subclínico, as duas complicações com maior número de casos são a diabetes gestacional (n=4; 14,8%) e a restrição do crescimento fetal (n=4; 14,8%), seguindo-se a pré-eclampsia (n=3; 11,1%), anemia (n=3; 11,1%), oligoâmnio (n=2; 7,4%) e hemorragia no pós-parto (n= 2; 7,4%). As complicações com apenas 1 caso (3,7%) são a ruptura prematura de membranas, ruptura prematura de membranas pré-termo e hipertensão arterial.

No grupo do hipotiroidismo, a complicação que se destaca com maior número de casos é a diabetes gestacional (n=14; 23,3%). Seguidamente, a ruptura prematura de membranas (n=7; 11,7%) e a hipertensão arterial (n=6; 10%) apresentam também alguns casos. As complicações com menos casos são a pré-eclampsia (n=2; 3,3%), anemia (n=2; 3,3%), restrição do crescimento fetal (n=2; 3,3%), ruptura prematura de membranas pré-termo (n=2; 3,3%), oligoâmnio (n=1; 1,7%) e hemorragia pós-parto (n=1; 1,7%).

No grupo do eutiroidismo, a complicação que se destaca com maior número de casos é a diabetes gestacional (n=28; 21,1%) e em segundo lugar a ruptura prematura de membranas (n=14; 10,5%). Seguidamente, com 5 casos reportados (3,8%) temos a hipertensão arterial e a anemia; com 3 (2,3%) a pré-eclampsia e a ruptura prematura de membranas pré-termo; com 2 (1,5%) a hemorragia pós-parto e com 1 caso (0,8%) a restrição do crescimento fetal. Neste grupo não se registou nenhum caso de oligoâmnio. Na comparação dos grupos, existe uma associação entre o hipotiroidismo subclínico e a restrição do crescimento fetal ($p\text{-value}=0,005<0,05$), pelo teste de Qui-quadrado com uma associação fraca, segundo o critério de Cohen ($VCramer=0,226$). (33) Para além deste, também, o oligoâmnio tem uma associação com hipotiroidismo subclínico ($p\text{-value}=0,024<0,05$), pelo teste exato de Fisher-Freeman-Halton, com uma associação fraca, segundo o critério de Cohen ($VCramer=0,178$). (33)

Todas as outras complicações não demonstraram associação estatisticamente significativa entre grupos ($p\text{-value}>0,05$ em todas).

4.8. Complicações gestacionais e idade materna por grupos

A figura 7 apresenta a existência ou não de complicações gestacionais no grupo da hipotiroxinemia, tendo em consideração a idade materna.

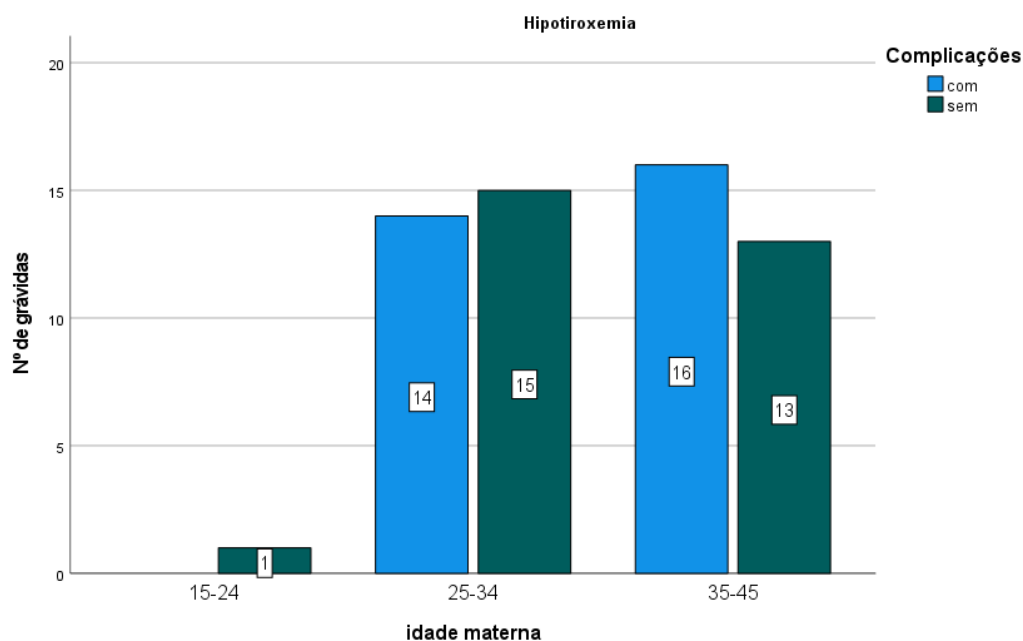


Figura 7: Distribuição das grávidas pertencentes ao grupo da hipotiroxinemia com e sem complicações gestacionais, tendo em consideração a idade materna.

Ao analisar a figura 7, percebemos que a faixa etária compreendida entre os 35 a 45 anos, apresenta o maior número de complicações gestacionais (n=16; 55,2%), quando comparado com o grupo dos 25 a 34 anos (n=14; 48,3%) e com a faixa etária dos 15 aos 24 anos em que a única grávida pertencente não teve nenhuma complicação. No entanto, não existe nenhuma diferença estatisticamente significativa na associação ($p\text{-value}=0,665>0,05$), pelo teste exato de Fisher-Freeman-Halton.

Na figura 8, está representada a existência ou não de complicações gestacionais no grupo do hipotiroidismo subclínico, tendo em consideração a idade materna.

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

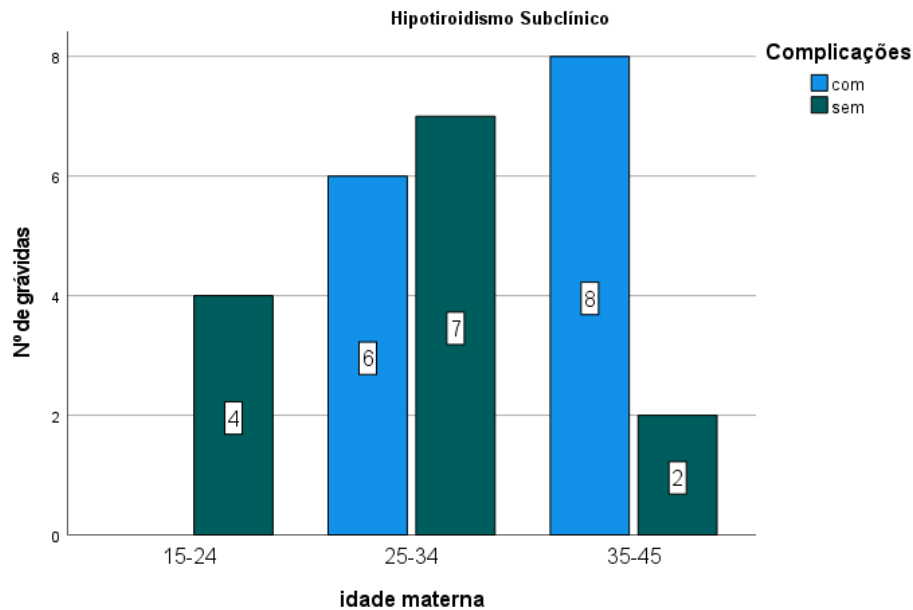


Figura 8: Distribuição das grávidas pertencentes ao grupo do hipotireoidismo subclínico com e sem complicações gestacionais, tendo em consideração a idade materna.

Ao analisar a figura 8, percebemos que a faixa etária compreendida entre os 35 a 45 anos, apresenta o maior número de complicações gestacionais ($n=8$; 80%), quando comparado com o grupo dos 25 a 34 anos ($n=6$; 46,2%) e com a faixa etária dos 15 aos 24 anos em que as 4 grávidas pertencentes não tiveram nenhuma complicação. Com a realização do teste exato de Fisher-Freeman-Halton estas diferenças tornam-se estatisticamente significativas ($p\text{-value}=0,024<0,05$), parecendo existir uma maior associação entre a faixa etária dos 35-45 anos e as grávidas desenvolverem complicações gestacionais, com uma associação forte, segundo o critério de Cohen ($V_{Cramer}=0,226$). (33)

Na figura 9, está representada a existência ou não de complicações gestacionais no grupo do hipotireoidismo, tendo em consideração a idade materna.

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

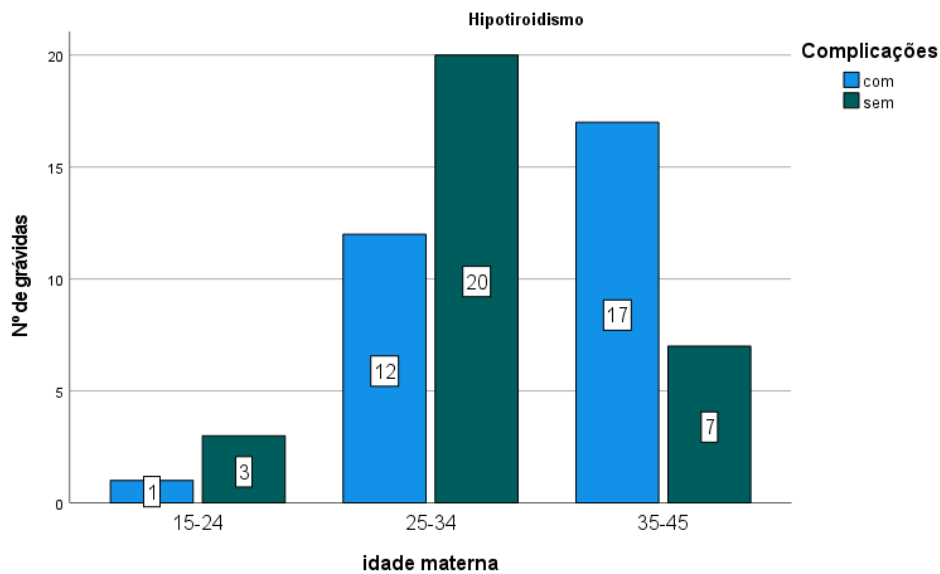


Figura 9: Distribuição das grávidas pertencentes ao grupo do hipotireoidismo com e sem complicações gestacionais, tendo em consideração a idade materna.

Ao analisar a figura 9, percebemos que a faixa etária compreendida entre os 35 a 45 anos, apresenta o maior número de complicações gestacionais ($n=17$; 70,8%), quando comparado com o grupo dos 25 a 34 anos ($n=12$; 37,5%) e com a faixa etária dos 15 aos 24 anos em que apenas 1 grávida (25%) teve complicações gestacionais. Com a realização do teste exato de Fisher-Freeman-Halton, estas diferenças tornam-se estatisticamente significativas ($p\text{-value}=0,021<0,05$), parecendo existir uma maior associação entre a faixa etária dos 35-45 anos e as grávidas desenvolverem complicações gestacionais, com uma associação moderada, segundo o critério de Cohen ($VCramer=0,346$). (33)

Na figura 10, está representada a existência ou não de complicações gestacionais no grupo do eutireoidismo, tendo em consideração a idade materna.

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

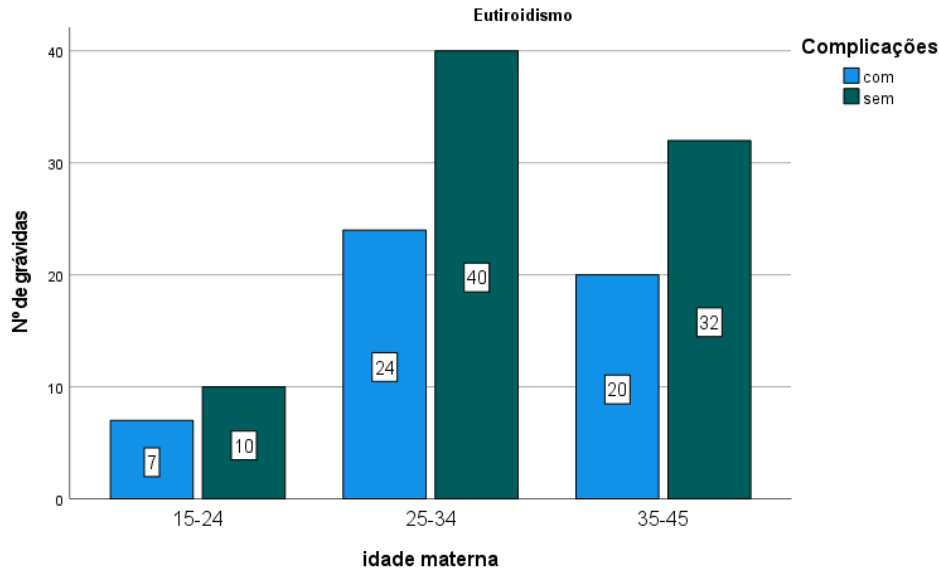


Figura 10: Distribuição das grávidas pertencentes ao grupo do eutiroidismo com e sem complicações gestacionais, tendo em consideração a idade materna.

Ao analisar a figura 10, percebemos que a faixa etária compreendida entre os 15 a 24 anos, apresenta o maior número de complicações gestacionais em proporção ($n=7$; 41,2%), quando comparado com o grupo dos 35 a 45 anos ($n=24$; 38,5%) e com a faixa etária dos 25 aos 34 anos ($n=24$, 37,5%). No entanto, não existe nenhuma diferença estatisticamente significativa na associação ($p\text{-value}=0,962>0,05$), pelo teste exato de Fisher-Freeman-Halton.

4.9. Tratamento e complicações gestacionais por grupo

Na figura 11, apresentam-se as grávidas com alteração da função tiroideia que iniciaram/ajustaram a terapêutica comparativamente às que não iniciaram/ajustaram nas complicações gestacionais que ocorreram.

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

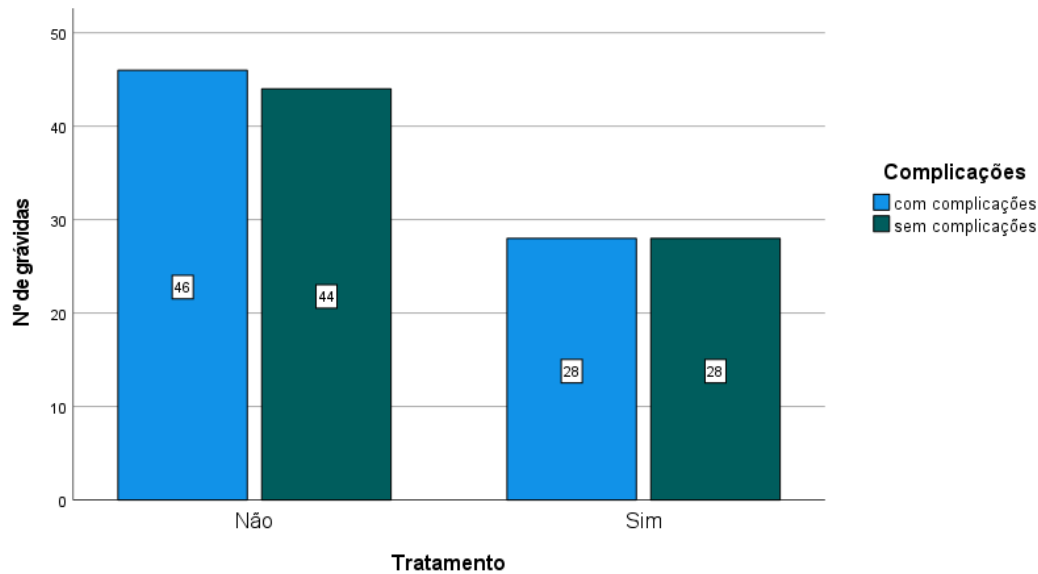


Figura 11: Tratamento das grávidas com alteração da função tiroideia e o seu impacto nas complicações gestacionais.

Ao analisar a figura 11, verificamos que nas grávidas que não realizaram tratamento, existe um maior número de grávidas com complicações (n=46; 51,1%) quando comparadas com as que não tiveram complicações (n=44; 48,9%). No grupo com tratamento, o número de grávidas que teve complicações é igual ao número de grávidas que não teve (n=28, 50%). Na comparação entre grupos ($p\text{-value}=1 > 0,05$), pelo teste do Qui-quadrado, a frequência de complicações versus não complicações é semelhante, quer tenha iniciado tratamento ou não.

Seguidamente, apresenta-se a relação do tratamento com as complicações por grupo específico (hipotiroxinemia, hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo).

Na figura 12, está representada a relação da realização de tratamento com as complicações gestacionais das grávidas com hipotiroxinemia.

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

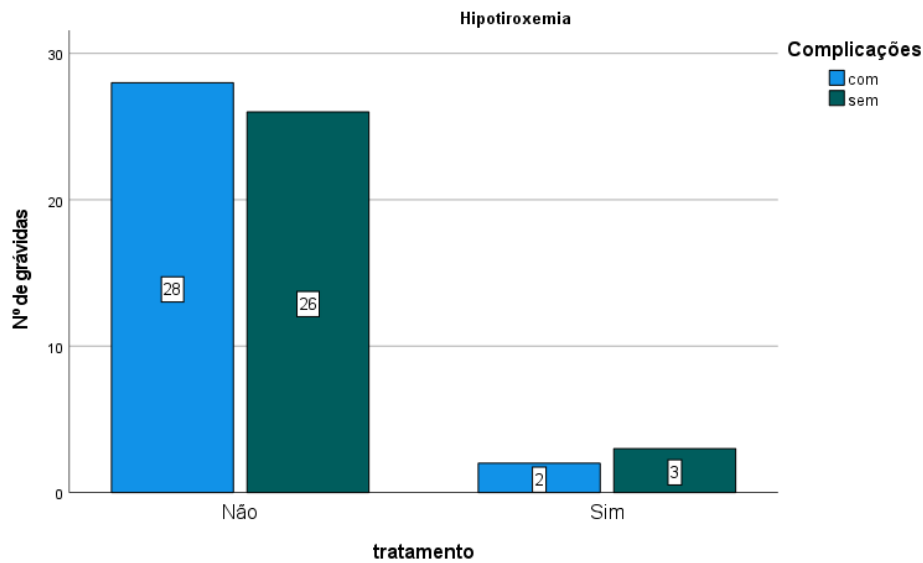


Figura 12: Tratamento da hipotiroxinemia e o seu impacto nas complicações gestacionais.

Ao analisarmos o gráfico da figura 12, verificamos que no grupo que não realizou tratamento, existiu um maior número de grávidas ($n=28$; 51,9%) que desenvolveram complicações gestacionais em relação às que não desenvolveram ($n=26$; 48,1%). No grupo que realizou tratamento, existiu um maior número de grávidas ($n=3$; 60%) que não apresentou complicações gestacionais, enquanto 2 (40%) apresentaram complicações gestacionais. Na comparação entre o grupo tratado e o não tratado, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na associação destas variáveis ($p\text{-value}=0,671 > 0,05$), pelo teste exato de Fisher.

Na figura 13, está representada a relação da realização de tratamento com as complicações gestacionais das grávidas com hipotiroidismo subclínico.

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

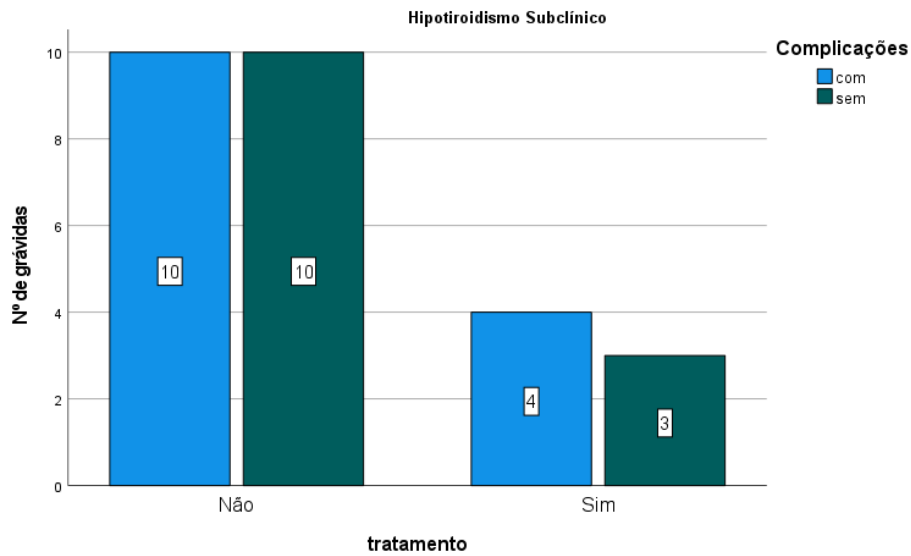


Figura 13: Tratamento do hipotiroidismo subclínico e o seu impacto nas complicações gestacionais.

Ao analisar a figura 13, verificamos que no grupo que não realizou tratamento, existiu o mesmo número de grávidas ($n=10$; 50%) com e sem complicações. Por outro lado, no grupo que recebeu tratamento 4 (57,1%) grávidas desenvolveram complicações e 3 (42,9%) não. Na comparação entre os grupos tratado e não tratado não existem diferenças estatisticamente significativas na associação destas variáveis ($p\text{-value}=1 > 0,05$), pelo teste do Qui-quadrado.

Na figura 14, está representada a relação da realização de tratamento com as complicações gestacionais das grávidas com hipotiroidismo.

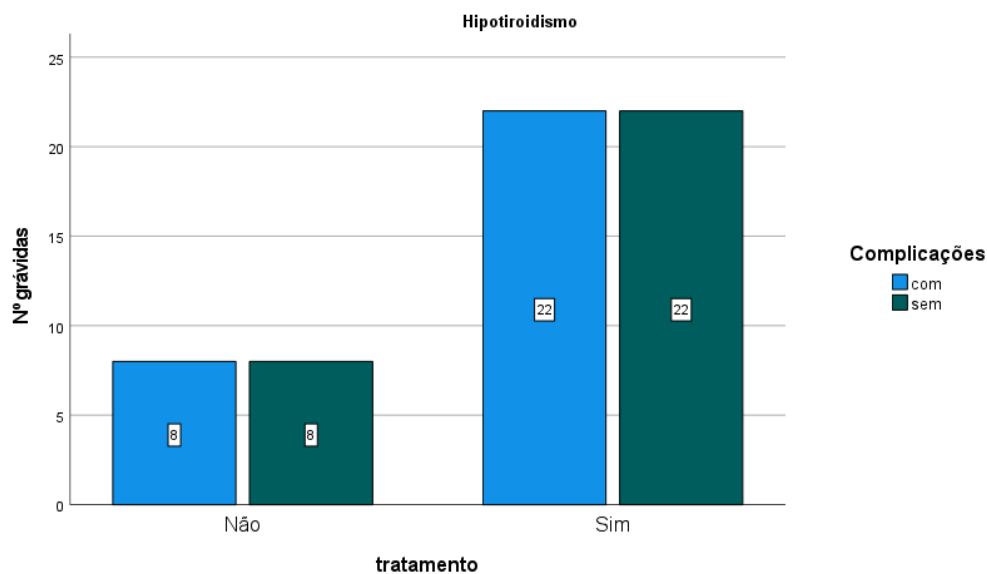


Figura 14: Tratamento do hipotiroidismo e o seu impacto nas complicações gestacionais.

Rastreio da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Ao analisar a figura 14, verificamos que no grupo que não realizou tratamento, existiu o mesmo número de grávidas (n=8; 50%) que desenvolveram complicações e que não desenvolveram. Por outro lado, no grupo que recebeu tratamento também o número de grávidas é igual (n= 22; 50%). Na comparação entre os grupos tratado e não tratado não existem diferenças estatisticamente significativas na associação entre as variáveis ($p\text{-value}=1>0,05$), pelo teste do Qui-quadrado.

4.10. Trimestre de realização do rastreio e complicações gestacionais - grávidas com alteração da função tiroideia

Na figura 15, está relacionado o trimestre de realização do rastreio com as complicações observadas, nas grávidas que tiveram alteração da função tiroideia (grávidas com hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia).

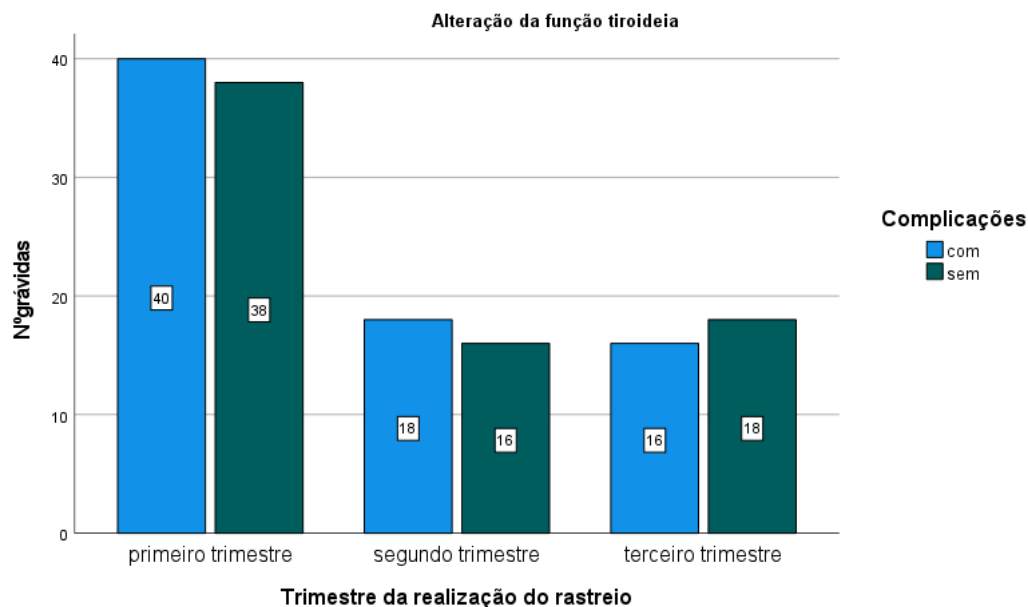


Figura 15: Trimestre de realização do rastreio e o seu impacto nas complicações gestacionais.

Ao analisar a figura 15, verificamos que no grupo que realizou o rastreio no primeiro trimestre existiu um maior número de grávidas a desenvolver complicações gestacionais (n=40; 51,3%) comparativamente às que não desenvolveram (n=38;

Rastreio da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

48,7%). Em seguida, no grupo que realizou o rastreio no segundo trimestre, o número de grávidas com complicações também é superior (n= 18; 52,9%) em relação às que não apresentaram complicações (n=16; 47,1%). Por outro lado, o grupo que realizou o rastreio no terceiro trimestre apresenta um maior número de grávidas que não tiveram complicações (n=18; 52,9%). Na comparação entre os grupos não existem diferenças estatisticamente significativas na associação entre as variáveis ($p\text{-value}=0,878>0,05$), pelo teste do Qui-quadrado.

4.11. Parto

A tabela 7, apresenta o tipo de parto das grávidas (eutócico-cefálico, distócico-ventosa ou fórceps ou cesariana urgente) e de acordo com a semana do parto, qual o tipo de classificação atribuída, pré-termo intermédio (32-33 semanas), pré-termo tardio (34-36 semanas), termo (37-40 semanas) e pós-termo (≥ 40 semanas).

Tabela 7: Tipo e semana em que ocorreu o parto por grupos de função tiroideia

		Hipotiroxinemia n=59	Hipotiroidismo subclínico n=27	Hipotiroidismo n=60	Eutiroidismo n=133	p-value
Tipo de Parto n (%)	Eutócico - Cefálico	23 (39)	9 (33,3)	26 (43,3)	62 (46,6)	0,551 ^{#1}
	Distócico - ventosa ou fórceps	4 (6,8)	3 (11,1)	9 (15)	10 (7,5)	
	Cesariana urgente	32 (54,2)	15 (55,6)	24 (40)	58 (43,6)	
Semana do Parto	Pré-termo intermédio	2 (3,4)	1 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0,368 ^{#1}
	Pré-termo tardio	5 (8,5)	2 (7,4)	7 (11,7)	8 (6,1)	

Rastreamento da função tireoideia na gravidez. Tem interesse?

n (%)	Termo	44 (74,6)	23 (85,2)	45 (75)	108 (81,8)
	Pós-termo	8 (13,6)	1 (3,7)	8 (13,3)	14 (10,6)

Nota: n- frequência absoluta, %- frequência relativa; parto pré-termo intermédio; pré-termo intermédio (32-33 semanas), pré-termo tardio (34-36 semanas), termo (37-40 semanas) e pós-termo (≥ 40 semanas).

#1- Teste exato de Fisher- Freeman-Halton

Ao analisar a tabela 7, verificamos que nos grupos da hipotiroxinemia (n=32; 54,5%) e hipotiroidismo subclínico (n=15; 55,6%) realizaram-se mais cesarianas urgentes do que os outros tipos de parto. Por outro lado, nos grupos do hipotiroidismo (n=26; 43,3%) e eutiroidismo (n=62; 46,6%) predominam os partos eutócicos, seguido das cesarianas urgentes (n=24; 40% e n=58; 43,6%, respetivamente). Os partos distócicos apresentam em todos os grupos um baixo número de casos. No entanto, estas diferenças de correlação não são estatisticamente significativas ($p\text{-value}=0,551 > 0,05$), pelo teste exato de Fisher.

No que diz respeito à semana do parto, a maioria dos partos foram, em todos os grupos, de termo (>70% em todos os grupos), sendo o segundo com maior número de grávidas, o parto pós-termo, nos grupos da hipotiroxinemia (n=8; 13,6%), hipotiroidismo (n=8; 13,3%) e eutiroidismo (n=14; 10,6%). No grupo do hipotiroidismo subclínico, o parto pré-termo tardio, ocupa a segunda posição (n= 2; 7,4%). No entanto, estas diferenças não são estatisticamente significativas ($p\text{-value}=0,368 > 0,05$) pelo teste exato de Fisher.

4.12. Recém-nascido

Este estudo começou com um total de 290 recém-nascidos, no entanto os filhos de mães com hipertiroidismo subclínico (n=1) e hipertiroidismo (n=5) não foram considerados nesta análise, pelo que resultou um total de 284 recém-nascidos.

A tabela 8, apresenta as variáveis que se consideraram pertinentes retirar a respeito do recém-nascido. O peso ao nascimento foi agrupado por grupos em muito baixo peso (1001-1500 gramas), baixo peso (1501-2500 gramas), peso normal (2501-4000 gramas) e macrosomia (>4000 gramas). O APGAR ao nascimento foi agrupado em três categorias, asfixia grave (0-3), asfixia moderada (4-6) e boa vitalidade (7-10). A morbidade neonatal foi ainda dividida em sofrimento fetal e malformações fetais.

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Tabela 8: Variáveis de interesse no recém-nascido

		Hipotiroxinemia n=63	Hipotiroidismo subclínico n=28	Hipotiroidismo n=60	Eutiroidismo n=133	p- value
Peso ao nascimento n (%)	Muito baixo peso	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	1 (0,8)	0,220 ^{#1}
	Baixo peso	9 (14,3)	5 (17,9)	4 (6,7)	9 (6,8)	
	Peso normal	51 (81,0)	22 (78,6)	54 (90)	119 (89,5)	
	Macrossomia	3 (4,8)	0 (0)	2 (3,3)	4 (3)	
APGAR a nascimento n (%)	Asfixia grave	0 (0)	0 (0)	1 (1,7)	4 (3)	0,136 ^{#1}
	Asfixia moderada	3 (4,8)	4 (14,3)	3 (5)	3 (2,3)	
	Boa vitalidade	60 (95,2)	24 (85,7)	56 (93,3)	126 (94,7)	
Morbilidade neonatal n (%)	Sufrimento fetal	9 (14,3)	4 (14,3)	8 (13,3)	19 (14,3)	0,537 ^{#1}
	Malformações	0 (0)	1 (3,6)	0 (0)	0 (0)	
	Hipotiroidismo congénito	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	

Nota: n- frequência absoluta, %- frequência relativa; muito baixo peso (1001-1500 gramas), baixo peso (1501-2500 gramas), peso normal (2501-4000 gramas) e macrossomia (>4000 gramas); asfixia grave (APGAR 0-3), asfixia moderada (APGAR 4-6) e boa vitalidade (APGAR 7-10).

#1- Teste exato de Fisher- Freeman-Halton

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

A tabela 8, revela que em relação ao peso ao nascimento, todos os grupos são constituídos em mais de 80% por recém-nascidos de peso normal, hipotiroxinemia (n=51; 81%), hipotiroidismo subclínico (n=22; 78,6%), hipotiroidismo (n=54; 90%) e eutiroidismo (n=119; 89,5%). No grupo da hipotiroxinemia existem ainda 9 recém-nascidos (14,3%) que têm baixo peso e 3 (4,8%) que nasceram macrossômicos. No grupo do hipotiroidismo subclínico, existem 5 (17,9%) que nasceram com baixo peso e 1 (3,6%) com muito baixo peso. Nenhum dos recém-nascidos nasceu com macrossomia. No grupo do hipotiroidismo, 4 (6,7%) nasceram com baixo peso e 2 (3,3%) com macrossomia. Nenhum nasceu com muito baixo peso. Por último, no grupo do eutiroidismo, 9 (6,8%) nasceram com baixo peso e 4 (3%) nasceram com macrossomia. Nenhum nasceu com muito baixo peso. Na comparação dos grupos, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p\text{-value}=0,220>0,05$), pelo teste exato de Fisher- Freeman- Halton.

Seguidamente, no APGAR ao nascimento, em todos os grupos, mais de 85% dos recém-nascidos tiveram APGAR's com boa vitalidade, hipotiroxinemia (n=60; 95,2%), hipotiroidismo subclínico (n=24; 85,7%), hipotiroidismo (n=56; 93,3%) e eutiroidismo (n=126; 94,7%). Nos grupos da hipotiroxinemia e hipotiroidismo subclínico não se registaram recém-nascidos com asfixia grave, mas 3 (4,8%) e 4 (14,3%), respetivamente, tiveram asfixia moderada. No grupo do hipotiroidismo, 3 (5%) recém-nascidos apresentaram asfixia moderada e 1 (1,7%) asfixia grave. No grupo do eutiroidismo, 3 (2,3%) apresentaram asfixia moderada e 4 (3%) apresentaram asfixia grave. Na comparação dos grupos, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na associação destas variáveis ($p\text{-value}=0,136>0,05$), pelo teste exato de Fisher-Freeman-Halton.

Na morbidade neonatal, em todos os grupos, a percentagem de sofrimento fetal é inferior a 15%, hipotiroxinemia (n=9; 14,3%), hipotiroidismo subclínico (n=4; 14,8%), hipotiroidismo (n=8; 13,3%) e eutiroidismo (n=19; 14,3%). Só um dos grupos registou 1 caso de malformação ao nascimento, nomeadamente, o grupo do hipotiroidismo subclínico (n=1; 3,6%). Na comparação dos grupos, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na associação das variáveis ($p\text{-value}=0,537>0,05$), pelo teste exato de Fisher- Freeman-Halton.

Por último, no teste do pezinho, não se verificou nenhum caso de hipotiroidismo congénito em nenhum dos grupos.

5. Discussão dos resultados

A atenção prestada à disfunção tiroideia na gravidez tem aumentado na última década, principalmente na área da disfunção subclínica, uma vez que a patologia tiroideia é o segundo distúrbio endócrino mais comum e tem interferência com a gravidez. (11) Este estudo investigou a função tiroideia através da realização do rastreio, que inclui a medição de TSH e a sua relação com a existência de complicações gestacionais, no parto e no recém-nascido em 284 mulheres que foram divididas em grupos consoante o resultado, no Centro Hospitalar e Universitário da Cova da Beira.

No que diz respeito à caracterização sociodemográfica das grávidas, verificou-se que 92% tem como área de residência a Beira Baixa, pelo que se pode considerar que este estudo está a ser realizado numa zona com défice de iodo, segundo Limbert et al 2010 (30). Além do mais, no que diz respeito à idade materna, todos os grupos apresentam médias de idades semelhantes, faixa etária de 25 aos 34 anos de idade, não parecendo existir nenhuma tendência estatisticamente significativa ($p\text{-value}=0,180>0,05$), significando, que apesar de a patologia tiroideia afetar mulheres de todas as idades, contrariamente ao esperado, as grávidas mais novas apresentam também patologia tiroideia. Estes dados parecem ir de encontro à literatura existente, uma vez que Potlukova et al. 2012 (34)conclui que a idade superior os 30 anos não pode ser considerada um fator de risco para o aparecimento de hipotiroidismo, na gravidez. No entanto, é importante referir que este estudo focava com maior detalhe o hipotiroidismo causado por autoimunidade o que no caso deste estudo não é o enfoque.

Este estudo revelou também, que das 284 mulheres incluídas na investigação, 53,2% (n=151) apresentaram algum tipo de disfunção tiroideia mais especificamente, 21,1% apresentou hipotiroidismo, 9,5% apresentou hipotiroidismo subclínico e 20,8% (n=59) apresentaram hipotiroxinemia isolada. A revisão realizada por Hipólito et al 2019(2), aponta para prevalências de hipotiroidismo bastante inferiores, entre 2 e 3% nos EUA, pelo que os 21,1% encontrados neste estudo são bastantes superiores ao expectável. Igualmente, em relação ao hipotiroidismo subclínico no contexto europeu, nas orientações clínicas realizadas por Lazarus et al.2014 (10), já era referida uma prevalência de 13,7% desta disfunção no Norte de Espanha, pelo que a percentagem de 9,5% encontrada neste estudo aproxima-se bastante deste valor. Por último, relativamente à hipotiroxinemia isolada, Avramovska et al 2021 (11) afirma que têm sido reportadas prevalências de 1,3%, mas que este valor pode ser mais elevado, até 25,4%, pelo que os 21,1% encontrados neste estudo, são bastante mais elevados do que

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

o que habitualmente é reportado. Paralelamente, destacar ainda que aquando destes diagnósticos mais de 96% das grávidas em todos os grupos estavam a realizar suplementação de iodo, não se identificando diferenças estatisticamente significativas ($p\text{-value}=0,457>0,05$) entre os grupos, o que significa que o referido por Hipólito et al. 2019 está em concordância, uma vez que a implementação universal da suplementação com iodo na pré-conceção e gravidez sem o prévio conhecimento da função tiroideia da mulher está a ocorrer, sem se saber se esta suplementação está a induzir ou agravar alterações de função tiroideia em mulheres com disfunção tiroideia previamente não diagnosticada.

De seguida, das 151 grávidas com patologia, 80% (n=121) receberam este diagnóstico pela primeira vez com a realização deste rastreio, uma vez que apenas 20% tinham antecedentes de patologia tiroideia. Assim, se analisarmos o grupo do hipotiroidismo cerca de 61,7% das grávidas não tinham antecedentes aquando do diagnóstico. Este dado, vai de encontro ao reportado na revisão realizada por Hipólito et al. 2019(2) na Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo onde está descrito que estudos recentes demonstram que o rastreio da disfunção tiroideia durante a gravidez, apenas nas mulheres com antecedentes pessoais ou outros fatores de risco para a patologia tiroideia, pode não detetar 30% a 80% das mulheres com hipotiroidismo.

Considero ainda importante ressaltar, no que diz respeito aos antecedentes pessoais, o caso da infertilidade, em que apesar de não ter conseguido uma associação estatisticamente significativa com a disfunção tiroideia para um nível de significância de 5% ($p\text{-value}=0,056>0,05$) este valor é limítrofe, o que poderá significar que existe uma relação entre a disfunção tiroideia e a infertilidade, sendo que aparentemente esta relação seria maior no grupo do hipotiroidismo subclínico, seguido do hipotiroidismo. Estes resultados iriam ao encontro do que tem sido descrito, por exemplo por López-Muñoz et al.2019 (8) que associa o hipotiroidismo à redução da fertilidade.

Começando pelos parâmetros gestacionais da grávida, importa ressaltar que apesar de o $IMC_{inicial}$ não apresentar diferenças estatisticamente significativas ($p\text{-value}=0,850>0,05$) nos 4 grupos, sendo a categoria com maior número de grávidas a do peso normal (18,5-24,99), no ganho ponderal total, existiu uma maior associação entre o ganho superior ao esperado com a hipotiroxinemia, enquanto o ganho abaixo do esperado está mais associado ao eutiroidismo ($p\text{-value}=0,046>0,050$). É amplamente descrito na literatura que a patologia tiroideia interfere com o peso, estando bem descrito que o hipotiroidismo no geral promove um aumento de peso. No entanto,

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

carece de investigação se nas mulheres grávidas, a hipotiroxinemia isolada com este ganho superior ao expectável observado neste estudo, tem implicações na gravidez. Assim, mais investigações devem trazer este assunto para discussão no futuro.

Passando agora para as complicações gestacionais, e analisando os resultados de uma forma geral (sem especificar as complicações) verificou-se que grávidas com disfunção tiroideia estão mais associadas à existência de complicações, enquanto grávidas com função tiroideia normal estão mais associadas à ausência de complicações ($p\text{-value}=0,041<0,05$). Estes resultados vão ao encontro do que foi apontado por Spriger et al.2017 (1) na sua revisão sistemática, em que diferentes estudos epidemiológicos revelaram que as disfunções tiroideias estão associadas a sérias complicações maternas e fetais. No entanto, quando realizada a mesma análise por grupos de disfunção tiroideia, apesar de existir no grupo com hipotiroxinemia, no hipotiroidismo subclínico e no hipotiroidismo, cerca de metade das grávidas desenvolveram algum tipo de complicação, ao passo que no grupo do eutiroidismo esse número é de apenas 38,3%. Esta associação não é considerada estatisticamente significativa ($p\text{-value}=0,234>0,05$).

Ao realizar a análise por cada complicação em concreto, verificamos que apenas existiu associação entre o hipotiroidismo subclínico e a restrição do crescimento fetal ($p\text{-value}=0,005<0,05$), o que é concordante com a literatura existente, uma vez que já López- Muñoz et al.(8) referia esta relação em 2019. Por outro lado, também o oligoâmnio parece ter uma associação com o hipotiroidismo subclínico ($p\text{-value}=0,024<0,05$). No entanto, este resultado não aparece descrito na literatura pelo que esta possível complicação deverá ser alvo de discussão em novos estudos de forma a conseguirmos um maior esclarecimento. Já em relação, à diabetes gestacional, hipertensão arterial, pré-eclampsia, anemia, diabetes gestacional, ruptura prematura de membranas, ruptura prematura de membranas pré-termo e hemorragia pós-parto não se evidenciou nenhuma associação com nenhum dos grupos ($p\text{-value}>0,05$ em todas). Este resultado, quando separado por grupos, evidencia que para estas complicações no que diz respeito à hipotiroxinemia isolada e hipotiroidismo subclínico, seguem o ramo da literatura que não consegue provar a associação de complicações relacionadas com estas patologias, como a revisão de Ramezani Tehrani et al. 2021 (18) No entanto, no que diz respeito ao hipotiroidismo, estes resultados contrariam a evidência existente na literatura, uma vez que vários estudos demonstraram a relação entre o hipotiroidismo e algumas destas complicações gestacionais, como uma revisão realizada por López- Muñoz et al.(8)

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

Em seguida, quando investigamos se a faixa etária materna, dentro de cada grupo, tem influência na existência de complicações gestacionais, verificamos que existem diferenças entre os grupos. Começando pelo grupo do hipotireoidismo subclínico, verificamos que pertencer à faixa etária dos 35 aos 45 anos está associado ($p\text{-value}=0,024<0,05$) ao desenvolvimento de complicações gestacionais, em comparação com as idades mais jovens (15-24 e 25-35). No grupo do hipotireoidismo verifica-se o mesmo, em que grávidas entre os 35-45 anos de idade têm mais complicações, com associação estatisticamente significativa ($p\text{-value}=0,021<0,05$), quando comparadas com idades mais jovens. Por outro lado, nos grupos da hipotiroxinemia e do eutireoidismo não se evidenciaram associações entre a idade materna e as complicações gestacionais ($p\text{-value}=0,665>0,05$ e $p\text{-value}=0,962>0,05$, respetivamente). Segundo a literatura e em particular Correa-De-Araujo et al. 2021 (35) sabemos que grávidas com idades superiores a 35 anos estão em risco de desenvolver complicações obstétricas por si só. No entanto, ao analisarmos os resultados associados à função tiroideia, verificamos que dois dos grupos que apresentam disfunção tiroideia (hipotireoidismo subclínico e hipotireoidismo) apresentam uma associação entre desenvolver complicações e ter uma idade superior a 35 anos, ao passo que o grupo que tem a função normal e à partida encaixaria no descrito pela literatura, não apresenta esta associação. Logo, isto poderá significar que grávidas com idade superior a 35 anos têm um risco maior de complicações quando apresentam patologia tiroideia, pelo que necessitarão de uma vigilância clínica mais apertada, apesar de este facto não estar descrito na literatura. Assim, mais estudos que introduzam a idade materna como variável nos estudos sobre a patologia tiroideia poderão ajudar a clarificar se esta associação influencia a existência de complicações gestacionais.

A análise do impacto do tratamento no desenvolvimento de complicações gestacionais não apresentou diferenças significativas no grupo tratado *versus* não tratado, tanto na visão global de grávidas com alteração da função tiroideia ($p\text{-value}=1>0,05$), como na análise por grupos ($p\text{-value}>0,05$, em todos os grupos). Além disto, também, em relação ao início ou reajuste da terapêutica, o único grupo em que as grávidas iniciaram ou ajustaram, na sua maioria com maior associação, foi o do hipotireoidismo (n=44; 73,3%), enquanto no grupo da hipotiroxinemia (n=54; 91,5%) e do hipotireoidismo subclínico (n=20; 74,1%) a maioria não iniciou ou ajustou tratamento, sendo maior a associação entre a não realização de tratamento e o grupo com hipotiroxinemia. Estas associações são estatisticamente significativas ($p\text{-value}<0,001<0,05$), com um grau de associação forte, ($V\text{ Cramer} = 0,721$). Se reportarmos à literatura, percebemos que segundo Lee et al. 2022 (6), todas as grávidas com hipotireoidismo deveriam ser

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

tratadas de forma a prevenir complicações materno-fetais, o que não se verificou neste estudo e este facto também pode ter influenciado os resultados das complicações gestacionais. Por outro lado, no que diz respeito ao hipotiroidismo subclínico as recomendações sobre o tratamento são dúbias, segundo Lee et al. 2022 (6) uma vez que o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG) não recomenda o tratamento do hipotiroidismo subclínico por falta de evidência acerca do benefício do tratamento com levotiroxina, no entanto a Associação Americana da Tiroide (ATA) recomenda o tratamento do hipotiroidismo subclínico, com levotiroxina, principalmente na presença de autoimunidade tiroideia. Esta dúvida sobre o que fazer também se refletiu nos resultados deste trabalho, uma vez que a maioria das grávidas com hipotiroidismo subclínico não iniciaram tratamento.

Mais ainda, se realizarmos a análise do trimestre de realização do rastreio e a existência de complicações gestacionais nas grávidas com alteração na função tiroideia verificamos que nos grupos que realizaram o rastreio no primeiro e segundo trimestres existiu um maior número de grávidas a desenvolver complicações gestacionais (51,3% e 52,9%, respetivamente), ao passo que o grupo que realizou o rastreio no terceiro trimestre apresenta um maior número de grávidas que não tiveram complicações (52,9%). Mesmo assim, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p\text{-value}=0,878>0,05$). Este resultado pode ter sido influenciado pelo facto de muitas das grávidas com disfunção tiroideia não terem realizado o tratamento aquando do diagnóstico, o que originou que grávidas com alterações detetadas no 1º trimestre passassem toda a gravidez com os valores alterados e por isso desenvolveram mais complicações. De qualquer das formas, esta informação parece realçar a importância da realização do rastreio no início da gravidez para ser possível uma vigilância clínica apertada uma vez que muitas grávidas que realizaram o rastreio no 1º e 2º trimestres desenvolveram complicações gestacionais.

Seguindo agora para o parto das grávidas, no que diz respeito ao tipo de parto verificamos que nos grupos da hipotiroxinemia (54,5%) e hipotiroidismo subclínico (55,6%) realizaram-se mais cesarianas urgentes do que os outros tipos de parto, enquanto nos grupos do hipotiroidismo (43,3%) e eutiroidismo (46,6%) predominam os partos eutócicos. No entanto, estas diferenças de associação não são estatisticamente significativas ($p\text{-value}=0,551>0,05$). Relativamente ao parto, não existe muita informação na literatura e apesar destes resultados não terem diferenças estatisticamente significativas, esta relação deverá ser investigada em estudos futuros. Também no que diz respeito à semana em que ocorre o parto, a maioria dos partos

Rastreamento da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

foram, em todos os grupos, de termo (>70% em todos os grupos), seguido do parto pós-termo, nos grupos da hipotiroxinemia (13,6%), hipotiroidismo (13,3%) e eutiroidismo (10,6%). No grupo do hipotiroidismo subclínico, o parto pré-termo tardio, ocupa a segunda posição (7,4%). No entanto, estas diferenças não são estatisticamente significativas ($p\text{-value}=0,368>0,05$). Segundo López-Muñoz et al. 2019 tanto a hipotiroxinemia, o hipotiroidismo subclínico e o hipotiroidismo tem sido associado em diferentes estudos ao parto pré-termo. No entanto, este estudo não conseguiu demonstrar esta relação, revelando que apenas o grupo do hipotiroidismo subclínico tem como segundo maior número de grávidas, aquelas que tiveram parto pré-termo tardio.

Se olharmos para os resultados que dizem respeito ao recém-nascido verificamos que todos os grupos são constituídos em mais de 75% por recém-nascidos de peso normal, hipotiroxinemia (81%), hipotiroidismo subclínico (78,6%), hipotiroidismo (90%) e eutiroidismo (89,5%) e na comparação dos grupos relativamente ao peso dos recém-nascidos, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p\text{-value}=0,220>0,05$). Também em relação ao APGAR ao nascimento, em todos os grupos, mais de 85% dos recém-nascidos tiveram APGAR's com boa vitalidade, hipotiroxinemia (95,2%), hipotiroidismo subclínico (85,7%), hipotiroidismo (93,3%) e eutiroidismo (94,7%), sem diferenças estatisticamente significativas na comparação entre estas associações ($p\text{-value}=0,136>0,05$). Seguidamente, na morbidade neonatal, em todos os grupos, a percentagem de sofrimento fetal é inferior a 15%, hipotiroxinemia (15,3%), hipotiroidismo subclínico (14,8%), hipotiroidismo (13,3%) e eutiroidismo (14,3%), sem diferenças estatisticamente significativas na comparação entre estas associações ($p\text{-value}=0,537>0,05$). Num estudo realizado por Avramovska et al. 2021, os resultados mostraram uma associação entre a disfunção tiroideia e parto pré-termo, APGAR's com score baixo e baixo peso ao nascimento (<2,500 g), inclusive nas formas de hipotiroxinemia isolada, sendo estes resultados contrários a este estudo. Para finalizar, não existiu nenhum caso de hipotiroidismo congénito nos recém-nascidos em nenhum dos grupos, apesar deste estudo ter sido realizado numa região com défice de iodo e com uma elevada prevalência de patologia tiroideia materna. Estes resultados podem ser explicados pelo facto de mais de 90% das grávidas em todos os grupos terem recebido suplementação de iodo, o que poderá ter contribuído para a eliminação das formas transitórias de hipotiroidismo congénito. Para além desta justificação, também o tratamento das grávidas tem de ser tido em consideração, uma vez que no grupo do hipotiroidismo a grande maioria (n=44, 73,3%) recebeu tratamento, ao contrário dos grupos do hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia

isolada. Mais investigação é necessária para tentar aferir se o tratamento do hipotiroidismo diminui efetivamente o risco do desenvolvimento de hipotiroidismo congénito no recém-nascido e se o hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia isolada têm associação com hipotiroidismo congénito.

No presente estudo foram identificadas algumas limitações. Apesar de alguns resultados serem estatisticamente significativos para algumas das análises, o número de grávidas com disfunção tiroideia foi limitado, principalmente no grupo do hipotiroidismo subclínico. Este facto ocorreu porque não existe uma orientação formal em vigor no CHUCB para a realização do rastreo da função tiroideia o que pode ter deixado de fora muitas grávidas e conseqüentemente, disfunções tiroideias por diagnosticar. Ademais, e dado que este estudo acompanhou as grávidas na gravidez durante os 9 meses, um prazo temporal mais alargado permitiria incluir um maior número de grávidas.

6. Conclusão

Atualmente, a patologia tiroideia é considerada a segunda disfunção hormonal mais frequente na gravidez, sendo apenas superada pela diabetes gestacional. De acordo com estudos epidemiológicos, as disfunções tiroideias estão associadas a sérias complicações maternas, fetais e do recém-nascido. No entanto, não existe nenhum rastreo universal para as grávidas em Portugal. Adicionalmente, Portugal é um país com défices ligeiros a moderados de iodo nas mulheres grávidas, sendo que este défice se acentua nas regiões do interior de Portugal e nas ilhas.

A presente dissertação concluiu que das 284 mulheres incluídas na investigação, 53,2% apresentaram algum tipo de disfunção tiroideia mais especificamente, 21,1% apresentaram hipotiroidismo, 9,5% apresentaram hipotiroidismo subclínico e 20,8% apresentaram hipotiroxinemia isolada. Das 151 grávidas com patologia, 80% receberam este diagnóstico pela primeira vez com a realização deste rastreo na gravidez. No que diz respeito à existência de complicações gestacionais, verificou-se que grávidas com disfunção tiroideia estão mais associadas à existência de complicações ($p\text{-value}=0,041<0,05$). Em cada complicação em concreto, verificamos que apenas existiu associação entre o grupo do hipotiroidismo subclínico com a restrição do crescimento fetal ($p\text{-value}=0,005<0,05$) e o oligoâmnio ($p\text{-value}=0,024<0,05$). A análise do impacto do tratamento no desenvolvimento de complicações gestacionais não

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

apresentou diferenças significativas no grupo tratado *versus* não tratado, tanto na visão global de grávidas com alteração da função tiroideia ($p\text{-value}=1>0,05$), como na análise por grupos ($p\text{-value}>0,05$, em todos os grupos). Relativamente ao parto, não se verificou nenhuma diferença estatisticamente significativa no tipo ($p\text{-value}=0,551>0,05$) e semana do parto ($p\text{-value}=0,368>0,05$) entre grupos. Por último, na análise referente ao recém-nascido não se verificaram diferenças estatisticamente significativas no peso ao nascimento ($p\text{-value}=0,220>0,05$), APGAR ao nascimento ($p\text{-value}=0,136>0,05$) e sofrimento fetal ($p\text{-value}=0,537>0,05$), entre grupos.

Enfim, analisando os pressupostos necessários para a realização de um rastreio universal percebemos que o diagnóstico sobre o qual incide o rastreio tem de ser prevalente ou importante o suficiente para justificar um rastreio populacional, que neste caso parece ser, uma vez que mais de 50% das grávidas incluídas neste estudo tiveram um diagnóstico de disfunção tiroideia. Segundo, tem de existir uma clara evidência que existem eventos adversos relacionados com o diagnóstico, o que neste estudo em concreto, apesar de não se ter verificado associação entre todas as complicações, duas no grupo do hipotireoidismo subclínico apresentaram relação. Terceiro, tem de existir uma intervenção disponível que melhore o prognóstico, o que neste estudo não se conseguiu evidenciar através do recurso à terapêutica com levotiroxina. No entanto, um maior acompanhamento e vigilância das grávidas parecem ser necessários, tanto no pré-concepcional, pela possível influência das hormonas tiroideias na tentativa de engravidar, como no 1º trimestre de gravidez, devido ao elevado número de complicações desenvolvidas. Por último, o rastreio tem de ser custo-efetivo, o que não foi analisado neste estudo.

Assim, este estudo pretende contribuir para o debate científico, e sendo dos primeiros a ser realizado em Portugal, o rastreio parece ser uma proposta interessante e a ser considerada na prática clínica uma vez que, mesmo que exista uma percentagem mínima de participação das hormonas tiroideias na existência de complicações gestacionais e complicações de desenvolvimento para o recém-nascido, esta não pode ser negligenciada. No entanto, uma maior evidência científica adequada ao contexto português é necessária antes da implementação de um rastreio universal em Portugal.

7. Perspetivas futuras

Mais estudos nacionais são necessários sobre a implicação dos diferentes grupos de patologia tiroideia nas complicações gestacionais, parto e recém-nascido uma vez que, toda a literatura existente não contém nenhum estudo português e os resultados variam consoante a área geográfica em que se realiza os estudos.

Por outro lado, estudos futuros nacionais devem incluir na análise os filhos de mães portadoras de disfunção tiroideia, de forma a verificar se estas disfunções, na gravidez, influenciam o neurodesenvolvimento ou desenvolvimento psicomotor nos primeiros anos de vida.

Por último, estudos multicêntricos a nível nacional, prospetivos e de longo período, são necessários para por um lado, aumentar a amostra populacional e por outro, conseguir responder à questão se faz sentido implementar o rastreio a nível nacional ou a nível regional, tendo por base a análise dos níveis de iodo e da prevalência de disfunção tiroideia.

8. Referências Bibliográficas

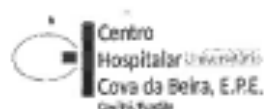
1. Springer D, Jiskra J, Limanova Z, Zima T, Potlukova E. Thyroid in pregnancy: From physiology to screening. 17 de Fevereiro de 2017;54(2):102–16.
2. Hipólito N, Santos D, Santos MJ. Revisão Baseada na Evidência: Rastreo Universal de Disfunção Tiroideia na Pré-conceção e na Gravidez. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2019;14(1).
3. Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona. Tiroides y embarazo.
4. Andersen SL. Frequency and outcomes of maternal thyroid function abnormalities in early pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest.* 17 de Fevereiro de 2019;79(1–2):99–107.
5. Diéguez M, Herrero A, Avello N, Suárez P, Delgado E, Menéndez E. Prevalence of thyroid dysfunction in women in early pregnancy: does it increase with maternal age? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1 de Janeiro de 2016;84(1):121–6.
6. Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol.* 1 de Março de 2022;18(3):158–71.
7. Kumar R, Bansal R, Shergill HK, Garg P. Prevalence of thyroid dysfunction in pregnancy and its association with feto-maternal outcomes: A prospective observational study from a tertiary care institute in Northern India. *Clin Epidemiol Glob Health.* 1 de Janeiro de 2023;19:101201.
8. López-Muñoz E, Mateos-Sánchez L, Mejía-Terrazas GE, Bedwell-Cordero SE. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 1 de Novembro de 2019;58(6):757–63.
9. Ding Z, Liu Y, Maraka S, Abdelouahab N, Huang HF, Fraser WD, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 10 de Dezembro de 2021;12.
10. 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.* 27 de Junho de 2014;3(2):76.
11. Avramovska M, Kostova NM, Karanfilski B, Hunziker S, Vaskova O, Dimitrov G, et al. Thyroid Function of Pregnant Women and Perinatal Outcomes in North Macedonia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1 de Outubro de 2021;43(10):736–42.

12. Ma L, Qi H, Chai X, Jiang F, Mao S, Liu J, et al. The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: A prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2 de Maio de 2016;29(9):1391–4.
13. Bartáková J, Potluková E, Rogalewicz V, Fait T, Schöndorfová D, Telička Z, et al. Screening for autoimmune thyroid disorders after spontaneous abortion is cost-saving and it improves the subsequent pregnancy rate. *BMC Pregnancy Childbirth*. 22 de Novembro de 2013 [citado 20 de Dezembro de 2022];13:217.
14. Teng W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):228–37.
15. Huang K, Su S, Wang X, Hu M, Zhao R, Gao S, et al. Association Between Maternal Thyroid Function in Early Pregnancy and Gestational Diabetes: A Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 30 de Agosto de 2023;
16. Miller ES, Grobman WA. Screening for thyroid disease during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. Setembro de 2011 [citado 20 de Dezembro de 2022];54(3):471–7.
17. Li P, Cui J, Li L, Chen X, Ouyang L, Fan J, et al. Association between isolated maternal hypothyroxinemia during the first trimester and adverse pregnancy outcomes in Southern Chinese women: a retrospective study of 7051 cases. *BMC Pregnancy Childbirth*. 1 de Dezembro de 2022;22(1).
18. Ramezani Tehrani F, Nazarpour S, Behboudi-Gandevani S. Isolated maternal hypothyroxinemia and adverse pregnancy outcomes: A systematic review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 1 de Setembro de 2021;50(7):102057.
19. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. *Pediatrics*. 1 de Junho de 2006;117(6):2290–303.
20. Andersen SL, Knøsgaard L. Management of thyrotoxicosis during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 1 de Julho de 2020;34(4).
21. Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1 de Setembro de 2019;48(3):533–45.
22. Dash SC, Sahoo N, Rout U, Mishra SP, Swain J, Mazumder AG. Outcomes With Levothyroxine Treatment in Early Pregnancy With Subclinical Hypothyroidism. *Cureus*. 14 de Maio de 2022;14(5).
23. Eastman CJ. Screening for thyroid disease and iodine deficiency. *Pathology*. 2012;44(2):153–9.

Rastreo da função tiroideia na gravidez. Tem interesse?

24. Casey B, De Veciana M. Thyroid screening in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1 de Outubro de 2014;211(4):351-353.e1.
25. 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.e1-267.e7.
26. Ferreira JL, Gomes M, Príncipe RM. Controversial Screening for Thyroid Dysfunction in Preconception and Pregnancy: An Evidence-Based Review. *J Family Reprod Health.* 19 de Janeiro de 2020;14(4):209.
27. van der Spek AH, Bisschop PH. Universal screening for thyroid disease SHOULD NOT be recommended before and during pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1 de Julho de 2020;34(4):101429.
28. Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimarães JT, Santos AC. Metabolic Syndrome, Thyroid Function and Autoimmunity - The PORMETS Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 1 de Agosto de 2019;19(1):75.
29. Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação e Monitorização da Função Tiroideia Médicos do Sistema Nacional de Saúde. 2011.
30. Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, et al. Iodine intake in Portuguese pregnant women: results of a countrywide study. *Eur J Endocrinol.* 1 de Outubro de 2010;163(4):631-5.
31. Normas e orientações técnicas |Aporte de Iodo em Mulheres na Preconceção, Gravidez e Amamentação • PNPAS.
32. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco. Direção-Geral da Saúde, editor. Lisboa; 2015.
33. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences* Second Edition. 2.^a ed. Hillsdale: Lawrence Erlbaum;
34. 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* Junho de 2012;97(6):1945-52.
35. Correa-De-Araujo R, Yoon SS. Clinical Outcomes in High-Risk Pregnancies Due to Advanced Maternal Age. *J Womens Health (Larchmt).* 1 de Fevereiro de 2021;30(2):160-7.

Anexo 1



IMPRESSO

Parecer da Comissão de Ética para a Saúde

Código: CHUCB.IMP.COMET.01

Edição: 5

Revisão: 1

Parecer nº: 46/2022	Data: 2022/10/18
Assunto: Estudo nº 37/2022 - "Rastreo para a função tiroideia na gravidez. Tem interesse?"	

Membros da CE do CHUCB:

Prof. Doutor Manuel Passos Morgado
(Presidente,
Farmacológico)

Dra. Ana Paula Torgal Carreira
(Vice-Presidente,
Assistente Social)

Dr. Luís Manuel Ribeiro
(Médico)

Enf. Maria Gabriela Ramalhão
(Enfermeira)

Dra. Maria Teresa Bordalo Santos
(Psicóloga)

Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro
(Jurista)

Dr. António Luciano Costa
(Teólogo)

Exma. Senhora Investigadora:
Inês Trigueiros Pereira

A Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, em reunião realizada em 2022/10/18 deliberou emitir parecer relativamente à realização do Estudo nº 37/2022 - "Rastreo para a função tiroideia na gravidez. Tem interesse?"

Membros da CES do CHUCB presentes:

Prof. Doutor Manuel Passos Morgado
Dra. Ana Paula Torgal Carreira
Dra. Maria Teresa Bordalo Santos
Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro
Dr. António Luciano Costa

Parecer:

Apreciado o projeto do estudo e os requisitos adicionais respondidos, foi decidido por unanimidade dos votantes emitir parecer favorável à sua realização.

Este parecer não dispensa eventuais requisitos ou procedimentos por parte do Responsável pelo Acesso à Informação (RAI) ou do Encarregado de Proteção de Dados (EPD) desta instituição, no âmbito do previsto no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) ou noutra legislação aplicável quanto a acesso, tratamento e proteção de dados.

A realização do estudo carece da necessária autorização por parte do Exmo. Conselho de Administração do CHUCB e no seu decurso pode ser sujeito a auditorias.

O Presidente da Comissão de Ética do CHUCB


(Prof. Doutor Manuel Passos Morgado)



Anexo 2

Tabela 9: teste de normalidade para a variável idade.

	<i>p-value</i>
Idade	< 0,001 ^{#1}

#1 - Teste de Kolmogorov-Smirnov