



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Desfechos do hipotireoidismo subclínico na gravidez e o seu tratamento

Beatriz Adelaide Mendes de Sousa

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

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

Covilhã, maio de 2019

Agradecimentos

Ao meu orientador da tese, Prof. Doutor Manuel Lemos, pela disponibilidade, conselhos e aprendizagem constantes.

Aos meus pais por serem sempre o meu maior apoio, a voz da razão e o meu suporte emocional.

À minha avó por todos os ensinamentos e afetos que guardarei para toda a vida.

À minha família por estar sempre presente e, por fazer tantas vezes do longe perto.

Ao meu irmão por toda a paciência, exemplo e ensinamentos.

Ao João por me ensinar que podemos ser o que quisermos, basta acreditarmos e lutarmos por isso.

Aos meus sobrinhos por redefinirem o meu conceito de amor.

Aos meus amigos pelas memórias incontáveis e por me lembrarem que, na vida, há muito mais que estudar.

A todos os professores e mestres que marcaram o meu percurso.

Resumo

Introdução: A disfunção tiroideia é frequente na gravidez e pensa-se que esta esteja associada a maus desfechos obstétricos e neonatais, uma vez que o normal funcionamento da glândula tiroide é fundamental para o desenvolvimento fetal. Embora o feto consiga sintetizar hormonas da tiroide, entre a décima e a décima segunda semana de gestação, ele é dependente das hormonas maternas até à vigésima semana. A patologia tiroideia que mais frequentemente afeta a gravidez é o hipotiroidismo subclínico. De forma inconsistente, esta patologia tem sido associada a aumento de abortamentos espontâneos e mortes fetais, descolamento prematuro da placenta e rutura de membranas, além de alterações no neurodesenvolvimento dos seus filhos.

Objetivos: O objetivo desta monografia foi verificar se existe evidência de melhorias nos desfechos obstétricos e neonatais do hipotiroidismo subclínico tratado durante a gravidez, bem como no desempenho cognitivo da criança, filha de mãe com esta patologia.

Material e Métodos: O presente trabalho teve como base a pesquisa bibliográfica de artigos científicos na base de dados “PubMed/MEDLINE” com recurso às palavras-chave “subclinical hypothyroidism”, “pregnancy” e “treatment”. A pesquisa incluiu ensaios clínicos, observacionais e retrospectivos. A pesquisa foi completada através da consulta de documentos de entidades científicas.

Resultados: Esta monografia identificou nove artigos que abordaram os efeitos do tratamento nos desfechos adversos do hipotiroidismo subclínico na gravidez, bem como no neurodesenvolvimento dos filhos de mães com esta patologia. A globalidade dos estudos não identificou diferenças na anemia materna, hemorragia pós-parto, rutura de membranas, descolamento prematuro da placenta nem no neurodesenvolvimento e comportamento da criança. Contudo, não existiu consenso, entre os diversos estudos referenciados, relativamente à taxa de trabalho de parto pré-termo, perda gestacional, diabetes e hipertensão gestacional, número de recém-nascidos com baixo peso à nascença e com baixos resultados APGAR.

Discussão: Os dados disponíveis, relativamente às vantagens e desvantagens do tratamento do hipotiroidismo subclínico na gravidez, permanecem, ainda, pouco conclusivos. Isto poderá dever-se, particularmente, às características dos estudos que têm sido desenvolvidos, uma vez que são estudos com amostras pequenas e que carecem de uma metodologia e critérios rigorosos para a sua elaboração.

Conclusão: Este trabalho veio reforçar a necessidade da realização de mais estudos prospetivos, randomizados rigorosos neste tema. Estes deverão envolver uma amostra mais alargada de pacientes, de modo a que se possam tirar conclusões generalizáveis à população-geral.

Palavras-chave

Endocrinologia; Hipotiroidismo subclínico; Gravidez; Tratamento

Abstract

Introduction: Thyroid dysfunction is frequent during pregnancy and it is thought to be associated with poor obstetric and neonatal outcomes. The normal functioning of the thyroid gland is fundamental for fetal development. Although the fetus can synthesize thyroid hormones between the tenth and twelfth week of gestation, it is dependent on maternal hormones up to the twentieth week. The thyroid pathology that most often affects pregnancy is subclinical hypothyroidism. In an inconsistent way, this pathology has been associated with an increase in spontaneous abortion rates and fetal death, placental abruption and premature rupture of membranes, in addition to, changes in the neurodevelopment of children born in such conditions.

The aim of this study was to verify if the treatment of subclinical hypothyroidism was able to improve obstetric and neonatal outcomes in pregnancy as well as in children's cognitive performance.

Material and Methods: The present work was based on a bibliographic research of scientific articles in the database "PubMed / MEDLINE" with the use of the keywords "subclinical hypothyroidism", "pregnancy" and "treatment". The study included clinical trials and retrospective studies. The research was completed through the consultation of documents of scientific entities.

Results: This monograph identifies 9 articles that address the effects of treatment on the adverse outcomes of subclinical hypothyroidism in pregnancy and on the neurodevelopment of their children. Overall, most of the studies did not identify differences in maternal anemia, postpartum bleeding loss, premature rupture of membranes, placental abruption, and in child's neurodevelopment. However, there was no consensus among the several studies, concerning the rate of preterm labor, pregnancy loss, gestational diabetes and gestational hypertension, number of newborn children with low birth weight and low APGAR scores.

Discussion: The available data on the advantages and disadvantages of treatment of subclinical hypothyroidism in pregnancy remains unclear. The lack of a methodology and strict criteria for the development of clinical trials and, additionally, the small sample size of the studies limits their results.

Conclusion: This study demonstrates that this topic is not yet supported by adequate studies. There is a need for more rigorous randomized prospective studies on this topic. A broader sample of patients should be involved, so that generalizable conclusions can be drawn for the general population.

Keywords

Endocrinology; Subclinical hypothyroidism; Pregnancy; Treatment

Índice

1. Introdução.....	1
1.1. Fisiologia da glândula tiroide	1
1.2. Alterações fisiológicas na gravidez.....	1
1.3. Avaliação da função tiroideia	3
1.4. Rastreio da função tiroideia na gravidez.....	4
1.5. Disfunção tiroideia	4
1.6. Hipotireoidismo subclínico.....	5
1.6.1. Hipotireoidismo subclínico na gravidez	6
1.6.2. Hipotireoidismo subclínico e consequências para a criança	6
1.7. Objetivos do trabalho	7
2. Material e Métodos	8
3. Resultados.....	9
3.1. Wang <i>et al.</i> (2011) (22).....	9
3.2. Ju <i>et al.</i> (2016) (27).....	10
3.3. Maraka <i>et al.</i> (2016) (28).....	11
3.4. Nazarpour <i>et al.</i> (2017) (29).....	12
3.5. Maraka <i>et al.</i> (2017) (30).....	14
3.6. Zhao <i>et al.</i> (2018) (31).....	15
3.7. Nazarpour <i>et al.</i> (2018) (32).....	16
3.8. Lazarus <i>et al.</i> (2012) (33).....	17
3.9. Casey <i>et al.</i> (2018) (34).....	18
4. Discussão.....	25
5. Conclusão	30
Referências Bibliográficas	31

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Fatores que justificam a medição dos níveis de TSH no período pré-concepcional ou na gravidez, segundo a ATA (13).	4
Tabela 2 - Características dos estudos incluídos.	20

Lista de Acrónimos

Anti-Tg	Anticorpos anti-tireoglobulina
Anti-TPO	Anticorpos anti-tireoperoxidase
ATA	American Thyroid Association
EUA	Estados Unidos da América
hCG	Human chorionic gonadotropin (Gonadotropina coriônica humana)
HT	Hormonas da tiroide
IC	Intervalo de Confiança
µg	Microgramas
µIU/mL	Microunidades internacionais por mililitro
mL	Mililitros
mIU/L	Miliunidades internacionais por litro
ng/dL	Nanogramas por decilitro
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	Odds Ratio
pmol/L	Picomole por litro
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TBG	Thyroid binding globulin (Proteína ligadora da tiroxina)
TSH	Thyroid stimulating hormone (Hormona estimuladora da tiroide)
TRH	Thyroid releasing hormone (Tireotropina)
U/mL	Unidades por mililitro
Q.I.	Quociente de Inteligência

1. Introdução

1.1. Fisiologia da glândula tiroide

O eixo hipotálamo-hipófise-tiroide determina a produção de hormonas da tiroide (HT), nomeadamente a tiroxina (T4) e triiodotironina (T3)(1). A hormona estimuladora da tiroide (TSH) é produzida e libertada pela hipófise e estimula a produção de T3 e T4. Por sua vez, a TSH responde à ação de uma hormona produzida no hipotálamo, a tireotropina(TRH)(2,3). O aumento dos níveis das hormonas da tiroide na corrente sanguínea leva a um feedback negativo que inibe a libertação de TSH pela hipófise e de TRH pelo hipotálamo (2).

A T4 é a hormona produzida e libertada em maior quantidade, contudo a T3 é a hormona mais ativa, pelo que grande parte da T4 é convertida em T3 nos tecidos-alvo pela ação de desidases (1,2).

Quando a T3 e T4 são libertadas o seu transporte é mediado, principalmente, pela ligação à proteína ligadora da tiroxina (TBG) (2).

As hormonas da tiroide têm inúmeras funções, nomeadamente modular o consumo de lípidos, hidratos de carbono e oxigénio pelas células, regular a temperatura corporal e permitir o normal funcionamento dos sistemas nervoso, cardiovascular, imunitário e reprodutivo (2). A função da tiroide influencia o sistema reprodutivo feminino, tanto em mulheres não-grávidas, como em mulheres no processo de conceção e durante a gravidez. Particularmente na gravidez, sabe-se que a disponibilidade de hormonas da tiroide maternas é essencial para o desenvolvimento fetal (4). Embora o feto consiga concentrar iodo e sintetizar hormonas da tiroide entre a décima e a décima segunda semana de gestação, este é dependente das hormonas da tiroide maternas até, aproximadamente, à vigésima semana de gestação (5).

1.2. Alterações fisiológicas na gravidez

Na gravidez ocorrem alterações fisiológicas importantes na função tiroideia, causadas por inúmeros fatores, que levam tanto ao aumento da produção de HT como reforçam a degradação destas hormonas (4,6). A gonadotropina coriónica humana (hCG) aumenta desde o momento da fecundação, atingindo o pico entre as dez e doze semanas, e esta, por homologia estrutural com a TSH, vai ligar-se aos seus recetores, estimulando a atividade da tiroide materna (4,6-8). Deste modo, vai ocorrer um aumento da libertação de hormonas da tiroide, um incremento no tamanho da glândula e, por sua vez, supressão dos níveis de TSH (2,4,6-8). A preponderância

das náuseas e vômitos deve-se ao nível de supressão de TSH, ao aumento da hCG e da T4 livre (4). Durante o segundo trimestre, com a diminuição dos níveis de hCG, ocorre consequentemente, diminuição da produção de hormonas da tiroide com aumento dos níveis de TSH e TRH (6). Outro fator a destacar corresponde ao aumento significativo dos níveis da proteína transportadora de hormonas da tiroide, a TBG, quer à custa do aumento da sua produção, quer pela diminuição na depuração (3,6). Com o aumento dos níveis de TBG, aumenta a ligação às hormonas da tiroide, aumentando os níveis totais e diminuindo os níveis de T3 e T4 livres e, como tal, tem de ocorrer um aumento na produção de HT para garantir a manutenção de níveis adequados de hormonas livres (2,4,6,7). Destaca-se, adicionalmente, o aumento da taxa de filtração glomerular e do fluxo sanguíneo renal que acontece durante a gravidez e, como tal, a depuração de hormonas da tiroide e de iodo aumenta (4,8-10). Também o aumento da desidase tipo 3, na placenta, leva a uma maior degradação periférica das HT. A desidase do anel interno da T4 e T3 por esta enzima faz com que haja inativação destas hormonas com o intuito de proteger o feto de concentrações excessivas de T3 e T4 (4,10).

A glândula tiroide materna tem a capacidade de se adaptar a estas alterações decorrentes da gravidez, desde que haja níveis adequados de iodo, uma vez que este é um elemento fundamental para a síntese de hormonas da tiroide (1,2). Durante a gravidez, as necessidades deste nutriente aumentam em 50%, dado o aumento de produção de hormonas da tiroide, o aumento da excreção renal de iodo e as necessidades do feto (10-13). A sua principal fonte é a dieta, encontrando-se em alimentos como o peixe, marisco, algas, laticínios, ovos e sal iodado. Perante a falta de iodo, a tiroide aumenta de tamanho com o objetivo de conseguir acompanhar as necessidades aumentadas de HT, levando, em alguns casos, a bócio materno e fetal (2,7,13). Os níveis normais destas hormonas são essenciais para a migração neuronal, a mielinização e outras alterações estruturais no cérebro fetal (13). Mulheres com aporte suficiente de iodo também podem desenvolver um ligeiro aumento no volume da tiroide, detetado apenas por ecografia, provavelmente pelo aumento do fluxo sanguíneo intratiroideu (7).

O iodo é necessário para a nutrição do recém-nascido e este nutriente é secretado no leite materno. Deste modo, durante a lactação, as necessidades de ingestão de iodo também estão aumentadas (13).

A American Thyroid Association (ATA) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendam, atualmente, a ingestão diária de 250 µg tanto para mulheres grávidas como a amamentar (2,13). Na maior parte das regiões, às mulheres que planeiam conceber ou às já grávidas recomenda-se que façam uma suplementação de 150 µg de iodeto de potássio, preferencialmente 3 meses antes de uma gravidez planeada (14).

1.3. Avaliação da função tiroideia

Os níveis da TSH são o indicador mais sensível da função tiroideia (7). A sua concentração sérica diminui durante o primeiro trimestre, considerando-se que diminui 60 a 80% na décima semana de gestação e, de seguida, recupera gradualmente, no segundo e terceiro trimestre, sem nunca chegar aos limites da normalidade fora da gravidez (8).

Estudos mais recentes sugerem que, apesar de a diminuição dos valores de TSH ser evidente em todas as populações, a sua extensão varia significativamente entre raças e grupos étnicos (13).

Os valores de TSH devem ser definidos, quando possível, através de uma avaliação representativa dos dados da zona em causa. Nestes estudos com base populacional devem ser incluídas mulheres grávidas sem doenças da tiroide conhecidas, com ingestão adequada de iodo e autoanticorpos tiroideus negativos (13,15). Caso não seja possível, existem fortes evidências que dizem que, nestes casos, devem utilizar-se os valores de referência de uma população semelhante à qual a grávida faz parte. Em último recurso, no primeiro trimestre, poder-se-á considerar como limite superior máximo da TSH aproximadamente 4.0 mIU/L, resultado da subtração de 0,5 mIU/L do normal para uma mulher não grávida. No segundo e terceiro trimestres considera-se que deve haver uma gradual aproximação do limite superior de uma mulher não grávida (13-15).

No caso dos valores da T3 e T4 totais, estes aumentam significativamente, desde a sétima semana de gestação até à décima sexta, atingem um valor 50% acima do estado pré-conceção e que se mantém durante toda a gravidez. O limite superior, depois da 16^a semana de gestação, pode ser obtido adicionando 50% ao limite superior para não-grávidas. Da 7^a à 16^a semana pode adicionar-se, a cada semana, 5% em relação ao limite superior de não-grávidas (13).

Em relação aos valores de T4 e T3 livres, durante a gestação, há um aumento leve e transitório da concentração sérica, particularmente, da T4 livre no final do primeiro trimestre, devido ao estímulo tireotrópico da hCG. (8) Da concentração sérica de T4 total, sabe-se que a T4 livre corresponde apenas a 0,03%. Assim, a medição e interpretação dos níveis de hormonas livres, na gravidez, são dificultadas pela concentração mais alta de hormonas ligadoras (TBG), mas também pelas concentrações mais baixas de albumina, relativamente a uma mulher não grávida. Torna-se, desta forma, fundamental a criação de uma análise com um método específico para a gravidez e adaptável a cada trimestre, para avaliar os níveis livres de hormonas tiroideias. Adicionalmente, é referido que a medição dos níveis de T4 totais poderá substituir a dos níveis livres desta hormona, uma vez que a T4 total é totalmente confiável para estimar os níveis de hormonas tiroideias na última parte da gravidez (13).

Estes dados foram atualizados em 2017, nas novas normas orientadoras da ATA, que resultam de um esforço conjunto dos membros da ATA, da European Thyroid Association, da American

College of Obstetricians and Gynecologists e da Society of Maternal Fetal Medicine e da Iodine Global Network. Nestas foram definidas linhas orientadoras para o rastreio, diagnóstico e tratamento de distúrbios da tiroide na gravidez e pós-parto (13).

1.4. Rastreio da função tiroideia na gravidez

Com base numa revisão exaustiva da literatura, a ATA em 2017 (13) concluiu que não há evidências suficientes para recomendar a favor ou contra o rastreio universal de disfunção tiroideia na pré-conceção ou durante a fase precoce da gravidez. Há, contudo, duas exceções, nomeadamente em mulheres que planeiem submeter-se a terapêuticas de reprodução medicamente assistida ou no caso daquelas que possuem anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) positivos já conhecidos (13,14). Segundo estas normas (13), às restantes mulheres que desejam engravidar, ou recentemente grávidas, deverá ser feita uma avaliação clínica que pesquise se algum dos seguintes fatores está presente (Tabela 1) e, só nesse caso, deverá ser pedida a TSH sérica.

Tabela 1 - Fatores que justificam a medição dos níveis de TSH no período pré-concepcional ou na gravidez, segundo a ATA (13).

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

1.5. Disfunção tiroideia

Os distúrbios da função tiroideia são comuns na gravidez e pensa-se que estes estão associados, numa fase precoce da gravidez, a maus desfechos obstétricos e neonatais (7,12,16). Contudo, estes distúrbios podem ser negligenciados, dados os sintomas pouco específicos que causam e pelo estado hipermetabólico associado à gravidez (12). No caso do hipotiroidismo clínico não tratado, ou inadequadamente tratado, há estudos que sugerem um conjunto de complicações obstétricas, nomeadamente pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional, anemia, perda gestacional, trabalho de parto pré-termo, hemorragia pós-parto e morte fetal (7,9). A nível

fetal destacam como complicações as malformações congénitas do sistema circulatório, síndrome da dificuldade respiratória do recém-nascido, baixo peso à nascença e cretinismo (7). Estas crianças, filhas de mães com hipotiroidismo, poderão ter défices de atenção e hiperatividade com impacto importante na sua função intelectual (12).

O hipotiroidismo afeta também a função reprodutiva feminina em geral, com irregularidades menstruais (por aumento da TSH), menorragias (por diminuição da síntese de fatores de coagulação), alteração na maturação dos oócitos e redução na concentração de globulinas ligadoras de hormonas sexuais (4).

A nível mundial, a principal causa de hipotiroidismo é a ingestão insuficiente de iodo (16). Em áreas com níveis de iodo considerados suficientes a causa mais frequente de hipotiroidismo, numa mulher grávida, é a tiroidite auto-imune, existindo outras causas menos frequentes, nomeadamente a tiroidectomia sub-total ou total prévia, radioterapia, o uso de fármacos como a amiodarona e o lítio, a patologia hipotalâmica ou hipofisária, a irradiação na cabeça ou pescoço e a disgenesia da tiroide. (7,16)

1.6. Hipotiroidismo subclínico

A disfunção da tiroide que ocorre mais frequentemente durante a gravidez é o hipotiroidismo subclínico (16). Contudo, a sua prevalência varia muito entre estudos, uma vez que esta depende da definição considerada de hipotiroidismo subclínico, da localização geográfica, da etnia e da ingestão de iodo feita pela grávida (12,16). Em geral, a prevalência desta patologia na gravidez varia entre 1,5% a 4% (16).

O hipotiroidismo subclínico é definido como a combinação de concentrações elevadas de TSH com níveis séricos normais de T4 (tanto a tiroxina total com a livre) (7,8,10). O diagnóstico é bioquímico e não pode basear-se em sintomatologia da doente, uma vez que esta é pouco específica e, frequentemente, pode simular a sintomatologia tipicamente experienciada durante a gravidez (10).

Os anticorpos anti-tiroideus não são necessários para o diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, contudo, níveis elevados destes anticorpos têm sido associados a uma maior probabilidade de conversão para hipotiroidismo clínico, bem como de risco acrescido de complicações reprodutivas (3,17,18). Estes estão relacionados com taxas mais altas de abortamentos espontâneos e recorrentes (4,18). Entre 5 a 15% das mulheres em idade reprodutiva têm estes anticorpos, mas não necessariamente disfunção tiroideia (19). Em mulheres grávidas não selecionadas estima-se que a presença de anticorpos anti-TPO e anti-tireoglobulina (anti-Tg), seja entre 2% e 17%, variando consoante a etnia (13).

Em geral, há inúmeras inconsistências relativamente ao impacto do hipotiroidismo subclínico nos resultados da gravidez entre estudos, particularmente porque são utilizados intervalos de

referência variáveis, por não haver discriminação entre casos positivos e negativos para anticorpos anti-tiroideus, por ser feito o rastreio em alturas variáveis da gravidez e por falta de medições seriadas de TSH ao longo da gravidez (14).

1.6.1. Hipotiroidismo subclínico na gravidez

Nelson *et al.* (20) num estudo prospetivo, realizado nos EUA, concluiu que as mulheres grávidas com hipotiroidismo subclínico têm um pequeno, embora significativo, risco aumentado de diabetes, pré-eclâmpsia, parto pré-termo e descolamento prematuro da placenta. Concluiu, ainda, que há uma relação entre hipotiroidismo subclínico e a taxa de morte fetal, com um aumento desta taxa, mas apenas em mulheres com níveis de TSH iguais ou superiores a 10 mIU/L (20).

Há um grande estudo prospetivo realizado nos Estados Unidos da América (EUA), em 2008, que incluiu 10.000 mulheres grávidas e analisou variáveis como a hipertensão gestacional, abortamento, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, placenta prévia, descolamento da placenta, trabalho de parto pré-termo, rutura prematura de membranas, parto pré-termo, baixo peso à nascença, macrossomia e mortalidade perinatal. Concluiu-se que, o hipotiroidismo subclínico no primeiro e segundo trimestres não contribuiu para maus desfechos obstétricos (21).

Um estudo observacional com uma amostra de 168 mulheres com hipotiroidismo subclínico, não tratado e diagnosticado antes das 12 semanas de gestação, concluiu que estas mulheres têm apenas um risco aumentado de abortamento espontâneo, em relação a mulheres eutiroideias. Não observaram diferenças estatisticamente significativas, no que diz respeito a hipertensão gestacional, trabalho de parto pré-termo, anemia, hemorragia pós-parto, baixos índices APGAR no recém nascido e baixo peso à nascença (22).

Uma revisão sistemática de 2016, analisou 18 estudos de coortes publicados que abrangiam, no total, 3995 grávidas com hipotiroidismo subclínico e concluiu que estas mulheres tinham um risco aumentado de perda gestacional, descolamento prematuro da placenta, rutura prematura de membranas e morte neonatal, quando comparadas com mulheres eutiroideias (23). Como limitação desta revisão é apontado, primeiramente, o risco de viés, dado terem sido utilizados estudos observacionais com amostras pequenas (14,23). Destacaram-se, ainda, inconsistências entre os diferentes estudos quanto à definição de hipotiroidismo subclínico, à data de rastreio e, ainda, a impossibilidade de aferir o estado de auto-imunidade tiroideia (23).

1.6.2. Hipotiroidismo subclínico e consequências para a criança

Como já foi referido, as hormonas tiroideias maternas são fundamentais para o desenvolvimento normal do sistema nervoso central.

Haddow *et al.* (24), num estudo observacional retrospectivo, completado em 1999, concluiu que filhos de mulheres grávidas com concentrações elevadas de TSH têm quocientes de inteligência (Q.I.) 7 pontos mais baixos, quando comparados com os filhos de mulheres eutiroideias testados entre os 7 e os 9 anos de idade. Contudo, esta análise incluiu grávidas com hipotireoidismo clínico e subclínico o que dificultou a interpretação dos resultados (25).

Murphy *et al.* (26) apresentou os resultados do seu estudo que teve como objetivo avaliar o Q.I. aos 7 e 8 anos dos filhos de mães com hipotireoidismo subclínico na gravidez. Consideraram para esse efeito mulheres com níveis de TSH elevados com níveis normais de T4 livre, mas também com níveis reduzidos de T4 livre e normais de TSH. Usando inúmeras escalas para aferir o nível cognitivo concluíram que os controlos tiveram melhores resultados médios nas categorias de compreensão verbal, velocidade de processamento, inteligência operacional e Q.I. total do que os filhos de mães com hipotireoidismo subclínico (26). Chegaram, portanto, à conclusão de que o neurodesenvolvimento das crianças é afetado pela hipofunção subclínica da tiroide durante o desenvolvimento gestacional.

1.7. Objetivos do trabalho

Perante a possibilidade de complicações associadas ao hipotireoidismo subclínico na gravidez, o principal objetivo desta tese é esclarecer o benefício e o impacto do seu tratamento sobre os desfechos obstétricos, fetais e, ainda, no comportamento e desenvolvimento neurocognitivo da criança.

2. Material e Métodos

Para a elaboração desta monografia efetuou-se uma pesquisa bibliográfica de artigos científicos, referentes a este tema depositados na base de dados “PubMed” (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

A pesquisa dos artigos foi efetuada fazendo recurso às palavras-chave “subclinical hypothyroidism”, “treatment” e “pregnancy”. Foram selecionados artigos restringidos a humanos, sem adição de limitações quanto à data de publicação dos artigos, sendo analisados apenas artigos escritos em português, inglês e espanhol.

Os artigos foram analisados quanto à sua relevância para o tema e foram incluídos ensaios clínicos, observacionais e estudos retrospectivos. A pesquisa foi completada através da consulta de documentos de entidades científicas. Excluíram-se os artigos cujo enfoque não era o efeito do tratamento nos desfechos clínicos da gravidez.

A pesquisa foi completada através da consulta das listas de referências bibliográficas dos artigos selecionados, de documentos de entidades científicas e livros da área abrangida pela tese.

3. Resultados

A pesquisa bibliográfica na base de dados obteve 252 resultados de estudos. Após leitura dos títulos e resumos, 51 artigos foram considerados potencialmente elegíveis. A avaliação do texto integral desses estudos levou a incluir 9 artigos, cujas principais conclusões se encontram descritas nas secções seguintes e resumidas na Tabela 2.

3.1. Wang *et al.* (2011) (22)

Este estudo chinês teve como objetivo investigar se o hipotireoidismo subclínico materno, durante uma fase precoce da gravidez, aumentava as complicações obstétricas e se o tratamento era, ou não, capaz de melhorar os resultados da gravidez. Este estudo observacional selecionou um número total de 196 grávidas com hipotireoidismo subclínico, em vários hospitais chineses entre 2007 e 2008, e destas foram excluídas, numa primeira fase, as 28 mulheres já submetidas a tratamento com levotiroxina. Para considerarem uma mulher grávida como tendo hipotireoidismo subclínico, os seus níveis de TSH deveriam ser superiores a 2,5 mIU/L e de T4 livre deveriam estar entre 12 pmol/L e 23,34 pmol/L.

Assim, as 168 mulheres com hipotireoidismo subclínico, diagnosticado antes das 12 semanas de gestação, que ainda não havia iniciado levotiroxina, mantiveram-se sem tratamento. Seguidamente foi possível compará-las com 542 mulheres eutiroideias, usadas como controlos. Concluiu-se que as grávidas não tratadas tiveram um risco aumentado de abortamento espontâneo em relação a mulheres eutiroideias ($p=0,03$). Os níveis de TSH séricos eram significativamente superiores nas mulheres que tiveram abortamentos espontâneos, quando comparadas com as mulheres com partos de termo ($p=0,017$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito a hipertensão gestacional, trabalho de parto pré-termo, anemia, hemorragia pós-parto, baixos índices de APGAR do recém-nascido e baixo peso à nascença. As análises de regressão logística mostraram que o nível de TSH superior a 2,5 mIU/L foi o principal fator que influenciou o número de abortamentos espontâneos no início da gravidez ($p=0,042$), enquanto a idade materna não se mostrou preponderante para este desfecho ($p=0,330$).

De seguida, optou-se por comparar as 28 mulheres com hipotireoidismo subclínico que receberam tratamento, removidas previamente da análise, com as 168 não tratadas, concluindo-se que as primeiras tiveram uma redução da proporção de abortamentos espontâneos, embora a diferença não fosse estatisticamente significativa ($p=0,299$). Ainda no que aos abortamentos espontâneos diz respeito também não foi encontrada uma diferença significativa entre as mulheres tratadas com levotiroxina e os controlos eutiroideus ($p=0,773$). Nenhuma das mulheres tratadas teve trabalho de parto pré-termo, hemorragia superior a 500 mL nas 24 horas

depois do parto, nenhuma deu à luz um recém-nascido com baixo peso ou com baixo índice APGAR. Quanto à anemia e a hipertensão gestacional não se encontraram diferenças estatisticamente significativas relativamente às mulheres não submetidas a tratamento.

É importante destacar o facto de a amostra de mulheres que recebeu tratamento ter uma dimensão reduzida e a média das suas idades ser mais elevada, em relação às não tratadas ($p=0,009$). A diferença significativa de idades pode, por si só, ter aumentado o número de abortamentos espontâneos, tornando a diferença pouco expressiva em relação às não tratadas.

Desta forma, Wang *et al.* (22), considerando o importante impacto do abortamento espontâneo numa fase precoce da gravidez de mulheres com hipotireoidismo subclínico, sugere que estas mulheres sejam tratadas com levotiroxina.

3.2. Ju *et al.* (2016) (27)

Neste estudo chinês foram incluídas as doentes com hipotireoidismo subclínico com anticorpos anti-TPO negativos que deram à luz na maternidade do *Beijing Friendship Hospital of Capital Medical University* entre outubro de 2010 e setembro de 2013. Neste estudo, grávidas com um nível de TSH superior ao percentil 97.5 e de T4 livre entre o percentil 2,5 e 97,5, inclusive, foram diagnosticadas como tendo hipotireoidismo subclínico.

Este estudo analisou o efeito do tratamento médico com levotiroxina nos desfechos adversos na gravidez de uma mulher com esta patologia. Pretendia-se alcançar níveis de TSH abaixo do limite superior, isto é, abaixo do percentil 97.5, além de compreender o tempo necessário para atingir estes níveis alvo de TSH, bem como em que semana gestacional este efeito era conseguido.

Foram consideradas elegíveis 457 mulheres, das quais 184 foram incluídas no grupo a ser tratado com levotiroxina, enquanto que 273 ficaram no grupo de controlo, sem tratamento. Foram avaliados, nos dois grupos, desfechos adversos relacionados com a gravidez, nomeadamente rutura prematura das membranas, macrossomia fetal, diabetes gestacional, distúrbios hipertensivos na gravidez, hemorragia pós-parto, trabalho de parto pré-termo, oligohidrâmnio, sofrimento fetal e baixo peso à nascença. Depois da análise estatística, concluiu-se que o risco global de complicações da gravidez no grupo controlo foi significativamente mais elevado do que no grupo tratado, havendo uma diferença estatisticamente significativa ($p<0,05$; (Odds Ratio (OR)=1,219, Intervalo de Confiança (IC) 95%= 1,139-1,304). O risco de diabetes gestacional ($p=0,001$) e de macrossomia fetal ($p=0,000$) foi significativamente superior no grupo não tratado, em relação ao grupo tratado. Relativamente ao risco de rutura de membranas, de distúrbios hipertensivos, trabalho de parto pré-termo, oligohidrâmnio, hemorragia pós-parto, sofrimento fetal e baixo peso à nascença concluiu-se que a diferença não foi estatisticamente significativa entre estes dois grupos ($p>0,05$).

Dentro do grupo tratado foram avaliados os desfechos da gravidez e o impacto da duração do tratamento para atingir os níveis de TSH-alvo. Para tal, criaram-se 3 subgrupos, nomeadamente menos de 4 semanas de duração de tratamento, 4 a 8 semanas e mais de 8 semanas para atingir a TSH alvo. No subgrupo com duração de tratamento inferior a 4 semanas houve uma incidência significativamente inferior de rutura de membranas ($p=0,029$), diabetes gestacional ($p=0,036$), macrossomia fetal ($p=0,033$) e hemorragia pós-parto ($p=0,040$), em comparação ao subgrupo com 4 a 8 semanas de tratamento. Comparando o grupo com tratamento inferior a 4 semanas com o que durou mais de 8 semanas concluiu-se que o primeiro teve uma incidência significativamente inferior de rutura de membranas ($p=0,001$), diabetes gestacionais ($p=0,001$), macrossomia fetal ($p=0,001$), trabalho de parto pré-termo ($p=0,026$), hemorragia pós-parto ($p=0,026$) e baixo peso à nascença ($p=0,026$). Não houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo que demorou entre 4 a 8 semanas para alcançar a TSH-alvo e o que demorou mais de 8 semanas.

O grupo experimental foi ainda subdividido de acordo com a idade gestacional em que a TSH alvo foi atingida após o início do tratamento, isto é, menor que 12 semanas de idade gestacional, entre 12 e 28 semanas e mais de 28 semanas de idade gestacional. O subgrupo menor que 12 semanas teve uma incidência significativamente inferior de rutura prematura de membranas ($p=0,025$), diabetes gestacional ($p=0,005$), macrossomia fetal ($p=0,011$) do que aconteceu no subgrupo entre 12 e 28 semanas. Comparando o subgrupo menor que 12 e maior que 28 semanas de idade gestacional foi possível concluir que o primeiro teve uma incidência estatisticamente inferior de rutura de membranas ($p=0,003$), macrossomia fetal ($p=0,021$), distúrbios hipertensivos ($p=0,026$) e hemorragia pós-parto ($p=0,002$). O subgrupo que atingiu a TSH alvo entre as 12 e 28 semanas de idade gestacional teve uma incidência significativamente menor de hemorragia pós-parto ($p=0,039$), comparativamente com o que o conseguiu apenas depois das 28 semanas.

Assim, os resultados apresentados por Ju *et al.* (27) sugerem que o tratamento com levotiroxina é necessário no hipotireoidismo subclínico durante a gravidez, atingindo os valores-alvo de TSH o mais rapidamente possível, de modo a reduzir os desfechos obstétricos adversos.

3.3. Maraka *et al.* (2016) (28)

Este estudo retrospectivo utilizou a base de dados da Mayo Clinic nos EUA e identificou as mulheres grávidas com hipotireoidismo subclínico, entre janeiro de 2011 e dezembro de 2013. Para definirem hipotireoidismo subclínico consideraram, no primeiro trimestre, valores de TSH entre 2,5 mIU/L e 10 mIU/L, e no segundo e terceiro trimestres entre 3 mIU/L e 10 mIU/L, além de valores de T4 livre acima de 0,8 ng/dL. O desfecho primário que se pretendeu estudar foi a perda gestacional e, secundariamente, estudou-se o parto pré-termo, descolamento prematuro da placenta, diabetes gestacional, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia,

eclâmpsia, rotura prematura de membranas, restrição do crescimento intra-uterino, peso à nascença, registo de APGAR iguais ou abaixo de 7, admissão cuidados intensivos neonatais, morte neonatal, duração do internamento. Foram consideradas 366 grávidas com hipotireoidismo subclínico, sendo que 82 foram tratadas e, então, incluídas no grupo A e 284 não foram submetidas a tratamento e colocadas no grupo B. De 2011 a 2013, observou-se que o número de grávidas tratadas com esta patologia aumentou progressivamente. No grupo A, a prevalência de patologia tiroideia (tiroidite de Hashimoto, nodularidade da tiroide ou patologia inespecífica) foi superior em comparação com o grupo B, sendo o valor significativamente diferente ($p < 0,001$). Nos dois grupos, o número de gravidezes concebidas por meio de técnicas de reprodução medicamente assistida foi semelhante ($p = 0,50$).

No total foram observadas 30 perdas gestacionais, 24 abortos ocorreram antes das 20 semanas de gestação e 6 foram nados-mortos. A taxa geral de abortos foi inferior no grupo tratado, em comparação com o grupo que não o foi, mas sem diferenças significativas ($p = 0,12$), além de não ter havido diferenças entre os 2 grupos nos fatores importantes que poderiam influenciar a perda gestacional. No grupo A houve menos recém-nascidos com baixo peso à nascença ($p < 0,001$) e observou-se que as grávidas não tratadas têm um risco 16,4 vezes superior de darem à luz bebés com estas características (OR 16,4, 95% CI 2,7 a 326,9), sendo que a maioria destes recém-nascidos (78%) tiveram parto pré-termo. Verificou-se, ainda, um decréscimo importante na frequência de registos de APGAR baixos no grupo A ($p < 0,001$), comparativamente às do grupo B. Contudo, foi dado destaque ao risco superior de hipertensão gestacional e de rutura prematura de membranas nas mulheres submetidas a tratamento com levotiroxina, embora a diferença não tivesse sido estatisticamente significativa. Entre as mulheres que foram tratadas e as que não foram o tempo de permanência no hospital foi semelhante.

Dentro do grupo de mulheres tratadas, subdividiu-se as que tiveram níveis de TSH ≤ 3 mIU/L, no segundo trimestre, e as que tinham, na mesma altura, níveis de TSH > 3 mIU/L, não se tendo observado diferenças estatisticamente significativas nos vários desfechos clínicos.

Neste estudo retrospectivo concluíram que a terapêutica com levotiroxina está associada a uma diminuição do risco de recém-nascidos com baixo peso e com baixas classificações APGAR, embora não considerem estar absolutamente comprovada a associação causal.

3.4. Nazarpour *et al.* (2017) (29)

Este estudo prospetivo randomizado teve como objetivo verificar se patologias auto-imunes da tiroide, sem disfunção clínica, estavam associadas a piores desfechos clínicos da gravidez. Na primeira fase foram estudadas as 1746 mulheres grávidas seguidas em centros hospitalares relacionados com a *Shahid Beheshti University of Medical Sciences*, no Irão, em que se testou a presença de patologia tiroideia, através da medição dos níveis de TSH, T4 total, T-uptake e

anticorpos anti-TPO. Calcularam, ainda, o índice de tiroxina livre através da multiplicação da T4 total pelo T-uptake seguido de divisão por 100.

Foram excluídas deste estudo as grávidas de gémeos, grávidas com patologia clínica da tiroide, isto é, hipertireoidismo e hipotireoidismo clínicos, mas também hipotireoidismo subclínico, caso os anticorpos anti-TPO fossem negativos.

Como controlo deste estudo foram consideradas grávidas eutiroideias com anticorpos anti-TPO negativos, assim os seus níveis de TSH deveriam estar entre 0,1 e 2,5 $\mu\text{IU/mL}$, o índice de T4 livre entre 1 e 4,5 e os níveis de anticorpos anti-TPO abaixo de 50 IU/mL. No grupo experimental incluíram-se grávidas com hipotireoidismo subclínico com anticorpos anti-TPO positivos, isto é, níveis de TSH entre 2,5 e 10 $\mu\text{IU/mL}$, índice de T4 livre entre 1 e 4,5 com anticorpos anti-TPO superiores a 50 IU/mL, bem como grávidas eutiroideias com anticorpos anti-TPO positivos.

Assim, foram consideradas elegíveis, e aceitaram participar neste estudo, 131 grávidas com anticorpos positivos, eutiroideias ou com hipotireoidismo subclínico e 1028 grávidas eutiroideias com anticorpos negativos.

A segunda fase do estudo correspondeu a um ensaio clínico cego conduzido nas grávidas com anticorpos positivos. Estas 131 grávidas foram subdivididas em 2 grupos, o grupo A composto por 65 doentes tratadas com levotiroxina e o grupo B composto por 66 elementos não tratados. No grupo C, para controlo, foram integradas as 1028 mulheres eutiroideias com anticorpos negativos. Avaliaram-se inúmeros desfechos nos 3 grupos, sendo primariamente considerado o parto pré-termo, ocorrido antes das 37 semanas de gestação, abortamento espontâneo, isto é, antes das 20 semanas de gestação. Secundariamente foi avaliado o descolamento placentário, a morte fetal, correspondente ao aborto depois das 20 semanas, a admissão na neonatologia e os níveis de TSH neonatais. A administração de levotiroxina, no grupo A, teve início entre 4 a 8 dias após a primeira visita pré-natal com uma dose de 0,5 $\mu\text{g/kg/dia}$, se níveis de TSH inferiores a 1 $\mu\text{IU/mL}$, de 0,75 $\mu\text{g/kg/dia}$ se níveis de TSH entre 1 e 2 $\mu\text{IU/mL}$ e 1 $\mu\text{g/kg/dia}$ se TSH superior a 2 $\mu\text{IU/mL}$ ou níveis de anticorpos anti-TPO acima de 1500 IU/mL. As dosagens iniciais deste fármaco foram mantidas durante a gravidez.

Relativamente ao trabalho de parto pré-termo, verificou-se que os grupos A e C tiveram uma taxa significativamente inferior ($p=0,02$) e ($p<0,001$), respetivamente, quando comparados com o grupo B. Entre o grupo A e C não foram destacadas diferenças estatisticamente significativas neste desfecho ($p=0,64$). Quanto à admissão do recém-nascido na neonatologia, a taxa foi significativamente inferior nos grupos A e C ($p=0,005$), ($p=0,001$), respetivamente, quando se compara com o grupo de mulheres com anticorpos anti-TPO positivos que não foram tratadas. Concluíram, ainda, que 50% da diminuição do risco de admissão na neonatologia com o tratamento se deveu à diminuição dos partos pré-termo. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos outros desfechos obstétricos considerados.

Foi feita uma análise de 2 subgrupos criados tanto no grupo A como B, dividindo-se as que tinham níveis de TSH acima e abaixo de 4 μ IU/mL. Concluíram que não houve diferenças estatisticamente significativas no trabalho de parto pré-termo e na admissão na neonatologia quando se comparam os subgrupos de mulheres com níveis de TSH inferiores a 4 μ IU/mL do grupo A com as do grupo B. Contudo, quando se considerou o subgrupo de mulheres com níveis de TSH superiores ou iguais a 4 μ IU/mL, verificou-se que houve diferenças no trabalho de parto pré-termo ($p=0,01$) e na admissão à neonatologia ($p<0,001$) comparando as grávidas tratadas e não tratadas.

Desta forma, concluíram que a administração de levotiroxina a grávidas com anticorpos positivos, sem patologia clínica da tireoide pode resultar num decréscimo importante das taxas de trabalho de parto pré-termo e de admissão na neonatologia, particularmente no subgrupo de grávidas com níveis de TSH acima de 4 μ IU/mL.

3.5. Maraka *et al.* (2017) (30)

Este estudo retrospectivo norte americano utilizou uma base de dados que continha informação de indivíduos de diversas regiões geográficas deste país, incluindo de diferentes raças/etnias e idades. Foram identificadas as mulheres grávidas com níveis de TSH entre 2,5 mIU/L e 10 mIU/L, excluindo-se as que tinham níveis de T4 livre abaixo de 0,8 ng/dL e/ou de T4 total inferior a 7,5 μ g/dL. Foram identificadas 5405 mulheres grávidas com hipotireoidismo subclínico, entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2014, sendo que 843 destas foram tratadas com hormonas tiroideias, enquanto 4562 não foram tratadas. Observou-se que a percentagem de mulheres que foi tratada aumentou progressivamente a cada ano que passou. Das mulheres tratadas, observou-se que 85,3% destas tiveram, pelo menos, uma medição subsequente dos seus níveis de TSH. No grupo submetido a tratamento também se verificou uma maior percentagem de patologia tiroideia prévia ($p<0,01$), uma maior prevalência de perda gestacional ($p<0,01$) e de hipertensão gestacional ($p<0,01$), comparativamente às mulheres não tratadas.

Foi encontrada uma relação entre a concentração de TSH prévia ao tratamento e o efeito da suplementação hormonal com a frequência de perdas gestacionais. Assim, esta taxa foi significativamente mais baixa entre as mulheres tratadas com TSH pré-tratamento entre 4,1 e 10 mIU/L, quando comparadas com as não tratadas (OR 0,45, IC 95% 0,30-0,65), mas o mesmo não aconteceu nas que foram tratadas e com TSH entre 2,5 e 4,0 mIU/L (OR 0,91, IC 95% 0,65-1,23). Contrariamente, o risco de hipertensão gestacional foi significativamente mais alto em mulheres tratadas com TSH entre 2,5 e 4,0 mIU/L do que nas não tratadas (OR 1,76, IC 95% 1,13-2,74). Já nas que tinham TSH entre 4,1 e 10 mIU/L, o risco de hipertensão gestacional foi equiparável quando se comparou com as mulheres não tratadas. As mulheres tratadas tiveram também um risco aumentado de trabalho de parto pré-termo (OR 1,60, IC 95% 1,14-2,24),

diabetes gestacionais (OR 1,37, IC 95% 1,05-1,79) e pré-eclâmpsia (OR 1,61, IC 95% 1,10- 2,37), relativamente às mulheres incluídas no grupo controlo.

Conclui-se, portanto, que o grupo experimental ficou sujeito a um risco aumentado de trabalho de parto pré-termo, diabetes gestacional e pré-eclâmpsia com benefício apenas no decréscimo de risco da taxa de abortamentos, mas apenas no subgrupo de mulheres com TSH entre 4,1 e 10 mIU/L.

3.6. Zhao *et al.* (2018) (31)

Neste ensaio clínico randomizado chinês, submeteram-se todas as mulheres grávidas, entre janeiro de 2014 e outubro de 2016, a um rastreio da função tiroideia, antes da décima semana de gestação. Entre 1302 mulheres grávidas, 128 foram diagnosticadas com hipotireoidismo subclínico, isto é, tinham concentrações normais de T4 livre e níveis de TSH superiores a 2,5 mIU/L, no primeiro trimestre ou a 3 mIU/L, no segundo trimestre. Foram consideradas elegíveis 98 participantes e, de seguida, divididas aleatoriamente entre o grupo A, B e C, sendo que apenas 31 elementos em cada grupo chegaram a completar o estudo. O grupo A foi tratado com levotiroxina dose-base de 25 µg/dia, iniciada no segundo dia após ter sido feito o diagnóstico, entre a 8ª e 10ª semana de gestação, enquanto que o grupo B foi tratado com a mesma dose, mas no segundo trimestre, isto é, entre a 13ª e 16ª semana de gestação. As participantes pertencentes ao grupo C não tomaram levotiroxina durante toda a gestação. Foram avaliados complicações e desfechos obstétricos, nomeadamente hipertensão gestacional, anemia, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, trabalho de parto pré-termo, perda gestacional, hemorragia pós-parto e baixo de peso à nascença. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, entre os 3 grupos, nos casos da hipertensão gestacional, da pré-eclâmpsia, anemia e diabetes gestacional ($p > 0,05$). Contudo, o grupo A teve um número total de complicações significativamente mais baixo quando comparado com as o grupo B ($p = 0,004$) e o C ($p < 0,001$), aliás, o braço de tratamento mais tardio teve resultados sobreponíveis aos das mulheres não tratadas ($p = 0,075$). Dentro de cada grupo foi feita uma análise relativa de anticorpos anti-TPO. No subgrupo de participantes com anti-TPO positivos do grupo B, observou-se uma redução evidente dos eventos maternos ($p = 0,003$), em relação às que tinham anticorpos negativos, enquanto a mesma diferença não se verificou nestes subgrupos dentro grupo A ($p = 0,208$). Entre os 3 grupos, o desfecho obstétrico mais frequente foi o trabalho de parto pré-termo, contudo, não houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo A em comparação ao B e C.

Concluiu-se, assim, que o início da terapêutica no primeiro trimestre tem um papel importante na redução dos desfechos obstétricos adversos de mulheres com hipotireoidismo subclínico. Aliás, no caso de mulheres com anticorpos positivos e hipotireoidismo subclínico o benefício do tratamento é notório, mesmo que este tenha tido início no segundo trimestre da gravidez.

3.7. Nazarpour *et al.* (2018) (32)

Este estudo randomizado de base populacional foi desenvolvido no Irão, com o intuito de verificar a eficácia do tratamento com levotiroxina em mulheres grávidas com hipotireoidismo subclínico e anticorpos anti-TPO negativos. O resultado primário a avaliar foi o trabalho de parto pré-termo, isto é, antes das 37 semanas de idade gestacional e como desfechos secundários foram considerados o descolamento placentário, morte fetal e admissão na neonatologia. Foram medidos os níveis de TSH, de anticorpos anti-TPO e calculado o índice de T4 livre, multiplicando a T4 total pelo *T-uptake*, sendo o resultado dividido por 100. As grávidas com níveis de TSH superiores a 2,5 mIU/L, e com índices de T4 livre entre 1 e 4,5, foram consideradas como tendo hipotireoidismo subclínico. Relativamente aos anticorpos anti-TPO negativos, consideraram valores abaixo de 50 IU/mL. Das 1485 mulheres grávidas com anticorpos anti-TPO negativos, 366 aceitaram participar, após terem sido consideradas elegíveis para este estudo. Destas, 183 foram incluídas no grupo A, sendo tratadas com levotiroxina, enquanto no grupo B foram integradas as restantes 183, que não foram intervencionadas. Para controlo, adicionalmente, foi criado o grupo C que incluía 1028 mulheres eutiroideias com anticorpos anti-TPO negativos. No grupo A apenas 176 grávidas completaram o procedimento envolvido neste estudo, no grupo B 178 mulheres e no grupo C apenas 940 mulheres.

Para análise dos dados obtidos tiveram em conta, tanto os limites de referência propostos pela ATA em 2011, como pela mesma entidade em 2017, isto é, limite superior de TSH de 2,5 mIU/L e 4,0 mIU/L, respetivamente. Assim, a análise estatística foi dividida em duas partes e, quando foi usado como limite superior TSH >2,5 mIU/L, concluiu-se que o grupo intervencionado não teve uma redução estatisticamente significativa dos partos pré-termo, em comparação com o grupo não intervencionado ($p=0,61$). Contudo, comparando o grupo A e C, isto é, mulheres com hipotireoidismo subclínico e anticorpos negativos tratadas, com o controlo eutiroideu, a taxa de partos pré-termo foi significativamente superior nos primeiros ($p=0,001$). Comparando a taxa de partos pré-termo entre o grupo B, não intervencionado, e o controlo eutiroideu a diferença foi significativamente superior no grupo não intervencionado ($p=0,001$).

Quando se considerou o limite superior de TSH definido pela ATA 2017 concluiu-se que as mulheres no grupo A com TSH ≥ 4 mIU/L tiveram uma probabilidade mais baixa de ter trabalho de parto pré-termo do que as mulheres no grupo B com este valor de TSH ($p=0,004$). Por outras palavras, o trabalho de parto pré-termo decresceu 62% quando se compara mulheres tratadas com as não tratadas, para valores de TSH superiores a 4 mIU/L. Para níveis de TSH < 4 mIU/L, contudo, não houve diferenças significativas nos desfechos da gravidez, incluindo trabalho de parto pré-termo e admissão a cuidados neonatais, entre os grupos A e B.

Dentro do grupo de mulheres não intervencionadas, o trabalho de parto pré-termo foi menos comum naquelas com níveis de TSH <4 mIU/L, em relação às que tinham valores superiores a esse limite. No grupo intervencionado, o risco de trabalho de parto pré-termo decresceu 43%

nas mulheres com valores ≥ 4 mIU/L, comparativamente às que tinham valores < 4 mIU/L, embora a diferença não fosse estatisticamente significativa ($p=0,24$).

Em conclusão, quando se consideraram grávidas que possuíam valores de TSH superiores ao limite definido pela ATA 2011, isto é, com níveis de TSH $> 2,5$ mIU/L, não se verificou uma diminuição na taxa de efeitos adversos na gravidez com o tratamento desta patologia. Enquanto que, quando só se consideraram grávidas com níveis de TSH > 4 mIU/L, na mesma população de grávidas, já foi verificada uma diminuição significativa da taxa de trabalho de parto pré-termo ($p=0,004$) com o seu tratamento.

3.8. Lazarus *et al.* (2012) (33)

Neste estudo randomizado, desenvolvido em 10 centros hospitalares do Reino Unido e num centro em Itália, testou-se a função tiroideia de 21 846 grávidas, sendo que as que integraram o grupo experimental tiveram medição imediata dos níveis de TSH e T4 livre. No grupo de controlo, as amostras sanguíneas, para medição dessas mesmas hormonas, foram obtidas apenas após o parto. As grávidas, de ambos os grupos, com níveis de TSH acima do percentil 97,5, níveis de T4 abaixo do percentil 2,5, ou ambos, foram consideradas como tendo “teste positivo” por possuírem uma disfunção tiroideia. As mulheres do grupo experimental com teste positivo foram tratadas com levotiroxina, numa dose inicial de 150 $\mu\text{g}/\text{dia}$, tendo sido feitas novas medições dos níveis de TSH 6 semanas depois do início do tratamento e às 30 semanas de gestação, com ajuste da dose do fármaco, de modo a manter os valores de TSH abaixo de 1 mIU/L. Em média, o tratamento teve início, nestas grávidas, às 13 semanas e 3 dias de gestação. Já as grávidas enquadradas no grupo controlo não foram tratadas, independentemente de terem, ou não, “teste positivo”. O grupo experimental, foi composto por 10 924 grávidas, das quais 499 tinham um teste positivo, enquanto no grupo controlo ficaram 10 922 mulheres, 551 das quais com teste positivo.

O resultado primário que se pretendeu avaliar foi o Q.I. das crianças aos 3 anos de idade, particularmente dos filhos de mães com teste positivo através do *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence*. Neste parâmetro não foram encontradas diferenças significativas entre os 390 filhos de mães com alteração da função tiroideia tratadas e que aceitaram continuar o teste (Q.I. médio=99,2), em relação às 404 crianças filhas de mães não tratadas do grupo controlo (Q.I. médio=100) ($p=0,40$). Relativamente à proporção de crianças com Q.I. abaixo de 85 verificou-se que foi de 12,1% do grupo experimental, enquanto no grupo controlo foi de 14,1% ($p=0,39$) e, portanto, sem uma diferença significativa.

Foi aplicado uma *Child Behaviour Checklist* e a *Behaviour Rating Inventory of Executive Function, Preschool Version*, de modo a avaliar alguns comportamentos infantis que pudessem condicionar o seu Q.I. e também neste parâmetro não foi possível encontrar diferenças significativas ($p=0,49$) e ($p=0,59$), respetivamente.

Secundariamente, avaliaram-se as taxas de trabalho de parto pré-termo ($p=0,20$), idade gestacional em que ocorreu o parto ($p=0,10$) e peso à nascença ($p=0,15$), não havendo diferenças com significado estatístico.

Concluiu-se com este estudo, que o rastreio pré-natal e o tratamento do hipotiroidismo, tanto clínico, subclínico como hipotiroxinemia, não resultaram numa melhoria das capacidades cognitivas das crianças aos 3 anos de idade.

3.9. Casey *et al.* (2018) (34)

Este estudo randomizado com controlo-placebo, completado no ano de 2017, teve como objetivo verificar se, o tratamento das mães com hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia, com levotiroxina, tinha impacto no Q.I. dos seus filhos. Para tal, a todas as grávidas que se apresentaram nos 15 centros da *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network* foi proposto que se submetessem a testes da função tiroideia, com medição dos níveis de TSH e T4 livre. Utilizou-se como definição de hipotiroidismo subclínico níveis de TSH ≥ 4 mIU/L, associados a níveis normais de T4 livre (entre 0,86 ng e 1,90 ng/dL) e de hipotiroxinemia como níveis normais de TSH (< 4 mIU/L) e níveis baixos de T4 livre ($< 0,86$ ng/dL). Foram consideradas como elegíveis para este estudo randomizado 677 mulheres grávidas com hipotiroidismo subclínico, com uma média de 16,7 semanas de gestação, e 526 com hipotiroxinemia, com uma média de 17,8 semanas de gestação. As grávidas com hipotiroidismo subclínico foram divididas em dois grupos: as que ficaram no grupo controlo recebiam cápsulas com placebo, enquanto as que foram colocadas no grupo experimental ingeriam 100 μg de levotiroxina, diariamente. Os níveis de TSH e T4 livre foram avaliados, mensalmente, pelo mesmo laboratório. O objetivo, no caso do hipotiroidismo subclínico, foi manter os níveis de TSH entre 0,1 e 2,5 mIU/L e na hipotiroxinemia os níveis de T4 livre deveriam ficar entre 0,86 e 1,90 ng/dL, em ambos os casos com recurso a uma dose máxima de 200 μg /dia de levotiroxina. As grávidas com hipotiroxinemia foram tratadas com 50 μg de levotiroxina, por dia, ou o equivalente placebo, com o objetivo de manter níveis de T4 livre entre 0,86 e 1,90 ng/dL.

Os resultados obtidos reportaram que, no caso do hipotiroidismo subclínico, a média de Q.I. das crianças no grupo experimental tratado com levotiroxina foi de 97, enquanto que no grupo placebo foi de 94 ($p=0,71$). Também os resultados nos testes anuais de desenvolvimento (*Bayley-III score* e *Differential Ability Scales- II scores*) e os resultados nos testes de avaliação de comportamento e atenção (*The Child Behavior Checklist* e *Connors' Rating Scales-Revised*, respetivamente) não apresentaram diferenças com significado estatístico.

Nos casos das grávidas com hipotiroxinemia tratadas com levotiroxina a média de Q.I. das suas crianças foi de 94, enquanto nos filhos de mulheres a quem se administrou um placebo a média de Q.I. foi de 91, sem uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,30$). Também não

houve diferenças significativas nos testes de desenvolvimento anuais e de avaliação de comportamento e atenção.

Tanto no grupo de grávidas com hipotiroxinemia como nas que tinham hipotireoidismo subclínico, a frequência de resultados adversos na gravidez não sofreu alterações significativas entre o grupo tratado e o placebo, nomeadamente na idade gestacional à data do parto, percentagem de partos pré-termo, descolamento placentário, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e diabetes gestacional. A nível fetal, os vários desfechos, nomeadamente, a percentagem de abortos antes e depois das 20 semanas e morte neonatal, os índices de APGAR baixos, a percentagem de recém-nascidos admitidos na neonatologia, o número de recém-nascidos com baixo peso e com síndrome de dificuldade respiratória do recém-nascido não sofreram alterações significativas, entre o grupo tratado e placebo, tanto nas grávidas com hipotiroxinemia como nas com hipotireoidismo subclínico.

Desta forma, a principal conclusão alcançada por este estudo é que o tratamento do hipotireoidismo subclínico e hipotiroxinemia, iniciado entre a 8^a e a 20^a semana de gestação, não melhorou significativamente o desempenho cognitivo de crianças, nos primeiros 5 anos da sua vida. Os resultados obtidos também não mostraram alterações importantes no que diz respeito aos desfechos clínicos da gravidez e no recém-nascido.

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos.

Autor	Ano	País	Definições utilizadas	Amostras/Grupos	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Wang <i>et al.</i> (22)	2012	China	Hipotiroidismo subclínico: TSH ≥ 2,5 mIU/L 12 < T4 livre < 23,34 pmol/L	Hipotiroidismo subclínico não tratado n=168 Hipotiroidismo subclínico tratado n=28; Grupo controle (Grávidas eutiroides) n= 542.	Abortamento espontâneo; Anemia Gestacional; Hipertensão Gestacional; Trabalho de parto pré-termo; Baixo peso à nascença; Hemorragia nas 1ª 24h pós-parto. Índices APGAR ≤7 aos 5min.	Grávidas com hipotiroidismo subclínico não tratado têm maior risco de abortamento espontâneo que grávidas eutiroides; O principal fator que afetou o abortamento espontâneo foi o nível de TSH e não a idade materna; As grávidas tratadas têm uma redução da taxa de abortamento espontâneo (sem significado estatístico).
Ju <i>et al.</i> (27)	2016	China	Hipotiroidismo subclínico: TSH > P 97,5 P 2,5 ≤ T4 livre ≤ P 97,5	Grupo Experimental: Hipotiroidismo subclínico tratado n=184; Grupo Controle: Hipotiroidismo subclínico não tratado n= 273.	Tempo necessário até TSH-alvo; Semana gestacional em que foi atingida TSH-alvo; Rutura prematura de membranas; Macrossomia fetal; Diabetes Gestacional; Hipertensão Gestacional; Hemorragia pós-parto; Trabalho de parto pré-termo; Oligohidrânio; Baixo peso à nascença; Sofrimento fetal.	Taxa global de complicações mais alta no grupo controle; Risco de diabetes gestacional e macrossomia fetal mais alto no grupo controle; Atingir valores de TSH-alvo com menos de quatro semanas de tratamento e com uma menor idade gestacional permitiu diminuir maus desfechos obstétricos e fetais.

Autor	Ano	País	Definições utilizadas	Amostra	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Maraka <i>et al.</i> (28)	2016	EUA	<p>Hipotireoidismo subclínico: 1º Trimestre: 2,5 < TSH ≤ 10 mIU/L T4 livre > 0,8 ng/dl 2º e 3º Trimestres: 3 mIU/L < TSH ≤ 10 mIU/L T4 livre > 0,8 ng/dl</p>	<p>Grupo A: Hipotireoidismo subclínico tratado n=82 Grupo B: Hipotireoidismo subclínico não tratado n=284</p>	<p>Perda gestacional; Descolamento prematuro placentar; Diabetes gestacional; Hipertensão gestacional; Pré-eclâmpsia; Eclâmpsia; Ruptura prematura de membranas; Restrição crescimento intrauterino; Baixo peso à nascença; APGAR ≤7; Admissão cuidados intensivos neonatais; Morte neonatal; Duração de internamento.</p>	<p>Grupo A com < n.º de perdas gestacionais (sem diferença estatística); Grupo A com < n.º registros de baixo APGAR; Grupo A com < n.º recém-nascidos com baixo peso à nascença; Grupo A com > risco de hipertensão gestacional e ruptura prematura de membranas (sem diferença estatística).</p>
Nazarpour <i>et al.</i> (29)	2017	Irão	<p>Grávidas eutiroideas com anticorpos negativos: 0,1 < TSH < 2,5 µU/mL 1 < Índice T4 livre < 4,5 Anticorpos anti-TPO < 50IU/mL Hipotireoidismo subclínico com anticorpos positivos: TSH > 2,5 µU/mL Índice T4 livre > 1 Anticorpos anti-TPO > 50 IU/mL Grávidas eutiroideas com anticorpos positivos 0,1 < TSH < 2,5 µU/mL 1 < Índice T4 livre < 4,5 Anticorpos anti-TPO > 50 IU/mL</p>	<p>Grupo A: Eutiroideas / Hipotireoidismo subclínico com anticorpos positivos tratadas n=65 Grupo B: Eutiroideas / Hipotireoidismo subclínico com anticorpos positivos não tratadas n=66 Grupo C: Eutiroideas com anticorpos negativos n= 1028</p>	<p>Trabalho de parto pré-termo; Aborto espontâneo; Morte fetal; Descolamento da placenta; Admissão na Neonatologia; Níveis de TSH neonatais;</p>	<p>Grupo A e C tiveram < taxa de trabalho de parto pré-termo; Grupo A e C tiveram < taxa de admissão na Neonatologia; Grávidas com TSH ≥ 4 µU/L: o grupo A teve uma < taxa de trabalho de parto pré-termo que o grupo B; Grávidas com TSH < 4 µU/L: o grupo A não teve diferença na taxa de trabalho de parto pré-termo em relação ao grupo B. Filhos de mulheres com TSH ≥ 4 µU/L do grupo A tiveram < taxa de admissão na Neonatologia que as do grupo B. Filhos de mulheres com TSH < 4 µU/L, dos grupos A e B, não tiveram diferenças na taxa de admissão na Neonatologia.</p>

Autor	Ano	País	Definições utilizadas	Amostras/Grupos	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Maraka et al. (30)	2017	EUA	Hipotiroidismo subclínico 2,5 < TSH < 10 mIU/L T4 livre > 0,8 ng/dL e/ou T4 total > 7,5 µg/dL	Hipotiroidismo subclínico tratado n= 843 Hipotiroidismo subclínico não tratado n= 4562	Perda gestacional; Trabalho de parto pré-termo; Parto pré-termo; Rutura prematura de membranas; Descolamento da placenta; Diabetes gestacional; Hipertensão gestacional; Pré-eclâmpsia; Baixo crescimento fetal; Taquicardia fetal.	Nas grávidas tratadas com níveis de TSH entre 4,1 e 10 µU/L, as perdas gestacionais foram significativamente mais baixas (o mesmo não se verificou para níveis entre 2,5 e 4 µU/L); O risco de hipertensão gestacional foi superior nas grávidas tratadas com TSH entre 2,5 e 4 µU/L (o mesmo não se verificou para níveis entre 4,1 e 10 µU/L). Grávidas tratadas tiveram uma taxa superior de parto pré-termo, diabetes gestacional e pré-eclâmpsia.
Zhao et al. (31)	2018	China	Hipotiroidismo subclínico: 1º Trimestre TSH ≥ 2,5 mIU/L e 10,9 < T4 livre < 21,7 pmol/L 2º Trimestre TSH ≥ 3 mIU/L e 10,9 < T4 livre < 21,7 pmol/L	Grupo A Hipotiroidismo subclínico tratado no 2º dia de diagnóstico n=31; Grupo B: Hipotiroidismo subclínico tratado no 2º trimestre. n=31; Grupo C: Hipotiroidismo subclínico não	Hipertensão Gestacional; Pré-eclâmpsia; Anemia gestacional; Diabetes gestacional; Trabalho de parto pré-termo; Perda gestacional; Hemorragia pós-parto; Baixo peso à nascença.	Grupo A teve menor frequência de complicações do que grupos B e C; O grupo B teve resultados sobreponíveis com o Grupo C; Dentro do grupo B, o subgrupo de grávidas com anticorpos positivos teve uma redução das complicações da gravidez; O desfecho obstétrico mais comum foi o trabalho de parto pré-termo (sem diferença estatisticamente significativa entre os 3 grupos).

Autor	Ano	País	Definições utilizadas	Amostras/Grupos	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Nazarpour <i>et al.</i> (32)	2018	Irão	<p>Hipotiroidismo subclínico com anticorpos negativos:</p> <p>Guidelines ATA 2011: TSH \geq 2,5 mIU/L</p> <p>1<Índice T4 livre<4,5</p> <p>Anticorpos anti-TPO < 50 IU/ml</p> <p>Guidelines ATA 2017: TSH \geq 4 mIU/L</p> <p>1<Índice T4 livre<4,5</p> <p>Anticorpos anti-TPO < 50 IU/ml</p> <p>Estado eutiroides com anticorpos negativos:</p> <p>0,1<TSH < 2,5 mIU/L</p> <p>Anti-TPO < 50 IU/ml</p>	<p>Grupo A: Hipotiroidismo subclínico com anticorpos negativos tratado n=183;</p> <p>Grupo B: Hipotiroidismo subclínico com anticorpos negativos não tratado n=183;</p> <p>Grupo C (Grupo Controle): Estado eutiroides com anticorpos negativos n= 1028.</p>	<p>Parto Pré-Termo; Admissão na Neonatologia; Descolamento da placenta; N.º nados mortos; Peso à nascença; Perímetro Cefálico; TSH neonatal.</p>	<p>Para TSH \geq 2,5 mIU/L: Não houve uma redução significativa dos partos pré-termo entre os grupos A e B; A taxa de partos pré-termo foi superior no grupo A comparativamente ao grupo C; A taxa de partos pré-termos foi superior no grupo B comparativamente ao grupo C.</p> <p>Para TSH \geq 4 mIU/L: Houve uma redução significativa dos partos pré-termo entre os grupos A e B;</p> <p>Para TSH < 4 mIU/L: Não houve diferenças entre os grupos A e B. Dentro do grupo A, o parto pré-termo foi menos comum para valores de TSH \geq 4 mIU/L, comparativamente com TSH < 4 mIU/L (sem significado estatístico); Dentro do grupo B, o parto pré-termo foi menos comum para valores de TSH < 4 mIU/L, comparativamente com valores TSH \geq 4 mIU/L.</p>

Autor	Ano	País	Definições utilizadas	Amostras/Grupos	Parâmetros avaliados	Principais conclusões
Lazarus et al. (33)	2012	Reino Unido e Itália	<p>Teste Positivo: TSH > P97,5 ou T4 Livre < P2,5 ou ambos;</p>	<p>Grupo Experimental n=10924 Teste Positivo n= 499; Crianças filhas de mães com teste positivo avaliadas aos 3 anos n=390. Grupo Controle n= 10922 Teste Positivo n= 551; Crianças filhas de mães com teste positivo</p>	<p>Resultados Primários: Q.I. aos três anos de idade; Q.I. < 85 aos três anos de idade; <i>Child Behaviour Checklist</i>; <i>Behaviour Rating Inventory of Executive Function</i>; Resultados Secundários: Trabalho de parto pré-termo; Idade gestacional do parto; Peso à nascença;</p>	<p>O Q.I. aos 3 anos de idade não diferiu entre o grupo de crianças com mães com teste positivo tratadas, das não tratadas; Não houve diferenças no <i>Child Behaviour Checklist</i> e <i>Behaviour Rating Inventory of Executive Function</i> entre os 2 grupos de crianças; Não houve diferenças estatisticamente significativas no trabalho de parto pré-termo, idade gestacional do parto e peso à nascença nos dois grupos de grávidas com teste positivo.</p>
Casey et al. (34)	2017	EUA	<p>Hipotiroidismo subclínico: TSH ≥ 4 mIU/L 0,86 \leq T4 Livre $\leq 1,90$ ng/dl Hipotiroxinemia: 0,08 \leq TSH $\leq 3,99$ mIU/L T4 Livre $\leq 0,86$ ng/dl</p>	<p>Hipotiroidismo subclínico (n=677) Grupo tratado com Levotiroxina: n=339 Grupo Placebo: n= 338 Hipotiroxinemia (n= 526) Grupo tratado com Levotiroxina: n=265 Grupo Placebo: n= 261</p>	<p>Idade gestacional do parto; Descolamento da placenta; Hipertensão gestacional; Diabetes gestacional; Perda gestacional; Morte neonatal; Índice APGAR 1min e 5min; Admissão na neonatologia; Peso à nascença; Perímetro cefálico; Síndrome da dificuldade respiratória do recém-nascido; Q.I. aos 5 anos de idade; <i>Child Behaviour Checklist</i>; <i>Connor's Rating Scales-Revised</i>; <i>Bayley III score</i>; <i>Differential Ability Scales</i>.</p>	<p>Não houve diferença no Q.I. aos 5 anos dos filhos de grávidas com hipotiroidismo subclínico e hipotiroxinemia tratadas, em relação às que receberam placebo; Não se registaram diferenças em nenhum dos restantes parâmetros avaliados em ambas as patologias entre o grupo tratado e placebo</p>

4. Discussão

A disfunção da tireoide que ocorre mais frequentemente durante a gravidez é o hipotireoidismo subclínico (16). Os argumentos utilizados a favor do tratamento do hipotireoidismo prendem-se com a eventual redução das complicações obstétricas e neonatais, com uma diminuição das taxas de perda gestacional e aumento do número de nados-vivos, em mulheres submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida, enquanto em outras situações os benefícios do tratamento são mais controversos (35).

O objetivo desta revisão foi compreender a influência do tratamento do hipotireoidismo subclínico sobre os desfechos clínicos da gravidez.

Neste sentido, são vários os estudos reportados que concluíram que vale a pena tratar o hipotireoidismo subclínico na gravidez, tendo em vista a diminuição dos desfechos obstétricos (22,27,31), enquanto outro estudo afirma que apenas para valores de TSH acima de 4 mIU/L (32). Um estudo prospectivo afirma que vale a pena tratar grávidas com patologia tiroideia subclínica e anticorpos anti-TPO positivos, particularmente para concentrações de TSH acima de 4 mIU/L (29). Outro estudo afirma que é necessário ponderar os riscos e benefícios desta prescrição nestas mulheres grávidas (30).

Ainda assim, a globalidade dos estudos que avaliaram o efeito do tratamento nos desfechos obstétricos como a anemia materna, a hemorragia pós-parto, a rutura de membranas e descolamento prematuro da placenta não identificaram diferenças com significado estatístico (22,27,28,30-32).

Um estudo realizado, em 2018, afirmou que, ao alterar o limite superior de referência de TSH para iniciar o tratamento, para 4 mIU/L, foi observado um decréscimo significativo do número de partos pré-termo para as mulheres tratadas em relação às que não o são (32), enquanto que, quando se consideraram as normas da ATA de 2011 tal não se observou. Além disso, o estudo referiu que as mulheres com esta patologia, e não tratadas, tinham uma prevalência significativamente superior de parto pré-termo, quando comparadas com as mulheres eutiroideias (32). Outro estudo que analisou os trabalhos de parto que ocorreram entre as 28 e as 32 semanas de gestação concluiu que, tratar precocemente o hipotireoidismo subclínico diminuiu a incidência deste desfecho, quando se comparou com as grávidas não tratadas e as que foram tratadas, mas mais tardiamente, já no segundo trimestre (31). Nazarpour *et al.* (29), de forma similar, concluiu que tratar a patologia subclínica da tireoide em grávidas com anticorpos anti-TPO positivos é capaz de reduzir as taxas de parto pré-termo, sendo mais evidente para grávidas com níveis de TSH superiores a 4 mIU/L. Enquanto que, outros estudos dizem não haver uma redução significativa da taxa de partos pré-termo com o tratamento desta patologia na gravidez (22,28,33). Contrariamente ao apontado pela maioria dos estudos

apresentados, um grande estudo retrospectivo desenvolvido nos EUA afirmou que tratar o hipotireoidismo subclínico na gravidez pode aumentar o risco de parto pré-termo (30).

No que diz respeito à perda gestacional, há estudos que comprovam que as grávidas não tratadas, com esta patologia, têm um risco superior de aborto, quando comparadas com controlos eutiroideus e outras grávidas com hipotireoidismo subclínico tratado (22,30). Contudo, o estudo de Wang *et al.* (22) não comprovou que esta taxa diminui com o tratamento. Já Maraka *et al.* (30) observou que a perda gestacional diminui, significativamente, quando se prescreve levotiroxina a mulheres com hipotireoidismo subclínico, comparativamente às mulheres que não são tratadas. Contudo, esta afirmação só se verificou para grávidas com níveis de TSH prévios ao tratamento entre 4,1 e 10 mIU/L, não acontecendo o mesmo para as que tinham valores entre 2,5 e 4 mIU/L (30). Um estudo retrospectivo, realizado nos EUA, verificou que, embora a taxa geral de abortamentos (antes e depois das 20 semanas) tenha sido inferior nas mulheres tratadas, a diferença não se apresentou com significado estatístico (28). Outros estudos, que analisaram a prevalência do abortamento espontâneo e morte fetal no hipotireoidismo subclínico e na patologia subclínica da tiroide com anticorpos anti-TPO positivos, não verificaram uma diminuição significativa deste desfecho, quando se trataram estas grávidas (29,31,34).

Um estudo realizado em 2016 sugeriu um risco significativamente inferior de diabetes gestacional e de macrossomia fetal, comparando mulheres com hipotireoidismo subclínico e tratadas, com as não tratadas (27), enquanto que os restantes estudos, que avaliaram este desfecho, não comprovaram esta diferença (28,31,34). Contrariamente, Maraka *et al.* (30) num grande estudo retrospectivo apontou para o potencial risco das mulheres com hipotireoidismo subclínico, tratadas com levotiroxina, desenvolverem diabetes gestacional. Este mesmo estudo alertou para o eventual perigo acrescido de pré-eclâmpsia neste grupo de grávidas tratadas (30), não havendo, contudo, outros estudos que analisaram este desfecho e que tenham apontado este risco (31). Relativamente à hipertensão gestacional este mesmo estudo salientou, ainda, que tratar mulheres grávidas com níveis de TSH entre 2,5 e 4 mIU/L pode aumentar o risco deste desfecho obstétrico (30). Paralelamente, outro estudo retrospectivo demonstrou que mulheres com hipotireoidismo subclínico e que foram tratadas têm um risco significativamente superior de hipertensão gestacional (28). Noutros estudos, este desfecho não teve uma prevalência significativamente diferente entre mulheres com hipotireoidismo subclínico tratadas e não tratadas (22,27,31,34).

Relativamente aos resultados para o recém-nascido, um estudo retrospectivo concluiu que há uma redução da taxa de recém-nascidos com baixo peso à nascença, quando se tratam grávidas com hipotireoidismo subclínico (28), enquanto outros estudos sugeriram que esta diferença não existe (22,27,31,32). Maraka *et al.* (28) referiu, ainda que, com administração de levotiroxina, é possível verificar um decréscimo na frequência de baixos resultados APGAR, enquanto outros estudos não apontaram esta diferença (22,34).

Relativamente à altura indicada para o início da terapêutica desta patologia, há estudos que afirmam que deve ser o mais precocemente possível, idealmente no primeiro trimestre (27,31), aliás, Ju *et al.* (27) acrescentou que deverá decorrer o intervalo de tempo mais curto possível até se atingir o nível alvo de TSH. Outro estudo concluiu, com a sua amostra, que não houve diferenças significativas entre as que iniciavam a terapêutica com levotiroxina antes ou depois das 17 semanas de gestação (34).

A dose mais adequada de levotiroxina é abordada por um estudo, realizado em Espanha, que propõe que 75 µg/dia será a dose ideal, embora, por vezes, esta possa mostrar-se insuficiente, particularmente em casos de anticorpos anti-tiroideus positivos, sendo nesses casos mais adequado prescrever 100 µg/dia (36).

Quanto às limitações dos vários estudos constata-se que, em alguns deles, não são referidos outros potenciais fatores que possam influenciar os desfechos obstétricos (30-32), enquanto outros estão limitados pela pequena dimensão das amostras utilizadas (22,27,31). O estudo realizado por Casey e a sua equipa encontra-se, de alguma forma, limitado pela idade gestacional média em que as grávidas foram incluídas no estudo, uma vez que foi já no segundo trimestre (34). Dois dos estudos referenciados tinham caráter retrospectivo o que pode limitar a extrapolação dos resultados obtidos, uma vez que este tipo de estudos tem menos força (28,30).

O objetivo desta revisão bibliográfica foi também verificar se havia alterações do comportamento e neurodesenvolvimento nos filhos de mães que tiveram hipotiroidismo subclínico na gravidez. Dois grandes estudos randomizados avaliaram se, rastrear e tratar o hipotiroidismo subclínico durante a gravidez, poderia afetar o Q.I. das crianças (33,34). De facto, ambos demonstraram que não houve diferenças estatisticamente significativas na avaliação da função cognitiva dos filhos de mães tratadas com levotiroxina, em relação ao grupo placebo, aos 5 anos de idade (34) e em relação à dos filhos de mães não tratadas, aos 3 anos de idade (33). Casey *et al.* (34) apontou que, também não houve diferenças entre estes dois grupos de crianças, quando foram aplicadas, anualmente, inúmeras escalas de comportamento e atenção, durante os cinco anos que durou o seu estudo. Quando analisadas as mortes antes dos 3 anos de idade, nestas crianças, também não houve uma redução significativa no grupo em que as mães foram tratadas (34). Lazarus *et al.* (33) avaliou as funções executivas e aplicou escalas de comportamento aos três anos de idade e também não encontrou diferenças estatisticamente significativas entre o grupo tratado e não tratado. Num destes estudos o tratamento das grávidas teve início antes das 14 semanas de gestação (33), enquanto no outro apenas foi iniciado, em média, às 16,6 semanas o que pode limitar a extrapolação dos dados obtidos por este último estudo (34). Apenas um destes ensaios clínicos reportou a positividade de anticorpos anti-tiroideus nas grávidas incluídas no estudo, mas, tanto no grupo placebo como no grupo tratado, não houve associação entre os níveis de anticorpos e o Q.I. das crianças (34).

Muitos dos dados reportados anteriormente desafiam as normas orientadoras que apontam o benefício de tratar esta patologia, quer para os desfechos obstétricos, quer para o desenvolvimento neurocognitivo da criança.

Entre 2011 e 2017, foram inúmeros os estudos que demonstraram que o valor previamente aceite como limite superior para TSH era demasiado baixo, quando se consideravam mulheres com ingestão adequada de iodo, sem patologia tiroideia e com anticorpos anti-tiroideus negativos, sendo que, durante este período, foram inúmeras as mulheres grávidas saudáveis tratadas indevidamente (15).

Neste sentido, em 2017, a ATA (13) lançou novas normas de orientação clínica para o rastreio, diagnóstico e tratamento da disfunção tiroideia na gravidez, atualizando as que vigoravam desde 2011.

As últimas normas orientadoras da Direção Geral de Saúde (DGS) (37), datadas de 2011 e atualizadas em 2012, apresentam, ainda, os valores de referência de TSH preconizados pelas prévias normas da ATA. Assim, não vão de encontro aos valores de referência apresentados pelo último consenso que reuniu membros da ATA, European Thyroid Association (ETA), American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal Fetal Medicine e Iodine Global Network (13).

Segundo estas normas de 2017 (13), nas mulheres grávidas com valores de TSH entre 2,5 mIU/L e o valor considerado como limite superior para aquela população, só deverá ser considerado o tratamento, caso estas possuam anticorpos anti-tiroideus positivos. Grávidas com valores de TSH entre o limite superior estabelecido para a TSH e 10 mIU/L devem ser impreterivelmente tratadas, no caso de terem anticorpos positivos e deve considerar tratar-se, no caso destes serem negativos (13,15). A Sociedade Italiana de Endocrinologia, em conjunto com a Associação Italiana da Tiroide, apresentou críticas às mais recentes normas orientadoras da ATA, uma vez que, segundo estes, “considerar o tratamento” é uma recomendação que em pouco, ou nada, ajuda nas decisões inerentes à prática clínica. Também foi apontado que, muitas vezes, em mulheres com tiroidite auto-imune crónica conhecida, são obtidos anticorpos anti-TPO negativos durante a gravidez, dada a supressão imunitária que tipicamente ocorre nesta fase. Além disso, referem a existência de uma prevalência, entre 10 e 15% e, portanto, não negligenciável, de tiroidites crónicas auto-ímmunes sero-negativas (15).

A ATA preconizou, ainda, uma lista de fatores a considerar para verificar se a mulher grávida tem, ou não, risco de patologia tiroideia. Assim, só em casos de risco deverá ser pedida a TSH sérica, no momento em que esteja confirmada a gravidez. Se os valores de TSH estiverem entre 2,5 e 10 mIU/L, deverão ser pedidos os anticorpos anti-TPO para decidir se se avança para a terapêutica (13).

Em contrapartida, Maraka *et al.* (14) fez referência a um estudo recente que mostrou que sinais e sintomas de hipotireoidismo, durante a gravidez, não vão ajudar o médico a detetar mulheres em risco de desenvolver hipofunção tiroideia (14).

Velasco *et al.* (38) afirmou que o rastreio feito a mulheres de alto risco irá negligenciar a maioria dos casos e que, esta forma de rastreio em comparação com o universal, provou ser menos custo-eficaz. Da mesma forma, Martínez *et al.* (39) apontou que, este tipo de rastreio, irá descurar entre 30 e 50% das mulheres grávidas com hipotireoidismo clínico, subclínico ou tiroidite auto-imune.

5. Conclusão

Posto isto, é possível verificar que os dados disponíveis relativamente às vantagens e desvantagens do tratamento do hipotireoidismo subclínico na gravidez permanecem, ainda, pouco conclusivos, particularmente pelas características dos estudos que têm sido desenvolvidos. São, portanto, fundamentais mais estudos prospetivos randomizados neste tema, que envolvam uma amostra mais alargada de pacientes, de modo a que se possam tirar conclusões mais generalizáveis para a população-geral. É fundamental que a decisão de tratar esta patologia siga rigorosamente os critérios já definidos por consensos médicos e que, nos casos em que é deixada à decisão do clínico, sejam explicados os riscos e benefícios à grávida, resultando, assim, numa decisão consciente e acordada entre médico e doente.

Referências Bibliográficas

1. Ortiga-Carvalho TM, Chiamolera MI, Pazos-Moura CC, Wondisford FE. Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis. *Compr Physiol*. 2016;6(3):1387-428.
2. Obican S, Jahnke G, Soldin O, Scialli A. Teratology Public Affairs Committee Position Paper: Iodine Deficiency in Pregnancy. *Birth Defect Res A Clin Mol Teratol*. 2012;94(9):677-82.
3. Seungdamrong A. The Impact and Management of Subclinical Hypothyroidism for Improving Reproductive Outcomes such as Fertility and Miscarriage. *Semin Reprod Med*. 2016;34(6):331-6.
4. Budenhofer BK, Ditsch N, Jeschke U, Gärtner R, Toth B. Thyroid (dys-)function in normal and disturbed pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(1):1-7.
5. Carty DM, Doogan F, Welsh P, Dominiczak AF, Delles C. Thyroid stimulating hormone (TSH) ≥ 2.5 mU/l in early pregnancy: Prevalence and subsequent outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;210:366-9.
6. Santiago Fernández P, González-Romero S, Martín Hernández T, Navarro González E, Velasco López I, Millón Ramírez MC. Abordaje del manejo de la disfunción tiroidea en la gestación. Documento de consenso de la Sociedad Andaluza de Endocrinología y Nutrición (SAEN). *Semergen*. 2015;41(6):315-23.
7. Pearce EN. Thyroid disorders during pregnancy and postpartum. *Best Pr Res Clin Obs Gynaecol*. 2015;29(5):700-6.
8. Galofré Ferrater JC, Corrales Hernández JJ, Pérez Corral B, Cantón Blanco A, Alonso Pedrol N, Pérez Pérez A, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica en la gestación. *Endocrinol y Nutr*. 2009;56(2):85-91.
9. Brabant G, Peeters RP, Chan SY, Bernal J, Bouchard P, Salvatore D, et al. Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: Are we too simplistic? *Eur J Endocrinol*. 2015;173(1):P1-11.
10. Negro R, Stagnaro-green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ*. 2014;349(g4929):1-10.
11. Stagnaro-Green A, Dogo-Isonaige E, Pearce EN, Spencer C, Gaba ND. Marginal Iodine Status and High Rate of Subclinical Hypothyroidism in Washington DC Women Planning Conception. *Thyroid*. 2015;25(10):1151-4.
12. Pahwa S, Mangat S. Prevalence of thyroid disorders in pregnancy. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2018;7(9):3493-6.

13. Alexander E, Pearce E, Brent G, Brown R, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89.
14. Maraka S, Ospina NMS, Mastorakos G, Keefe DT. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy : Who Should Be Treated and How ? *J Endocr Soc*. 2018;2(6):533-46.
15. Rotondi M, Chiovato L, Pacini F, Bartalena L, Vitti P. Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy : A Comment from the Italian Society of Endocrinology and the Italian Thyroid Association to the 2017 American Thyroid Association Guidelines-"The Italian Way". *Thyroid*. 2018;28(5):551-5.
16. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(6):927-43.
17. Pfeifer S, Butts S, Dumesic D, Fossum G, Goldberg J, Gracia C, et al. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: A guideline. *Fertil Steril*. 2015;104(3):545-53.
18. Usadi RS, Merriam KS. Subclinical Hypothyroidism : Impact on Fertility , Obstetric and Neonatal Outcomes. *Semin Reprod Med*. 2016;34(6):337-42.
19. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JAM, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: A systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):605-19.
20. Nelson D, Casey BM, Cunningham FG. Subsequent pregnancy outcomes in women previously diagnosed with subclinical hypothyroidism. *Am J Perinatol*. 2014;31(1):77-84.
21. Cleary-goldman J, Malone FD, Lambert-messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter F, et al. Maternal Thyroid Hypofunction and Maternal Thyroid Hypofunction and Pregnancy Outcome. *Obs Gynecol*. 2008;112(1):85-92.
22. Wang S, Teng WP, Li JX, Wang WW, Shan ZY. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2012;35(3):322-5.
23. Maraka S, Ospina N, Keefe DT, Ycaza AEE De, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016;26(4):580-90.
24. Haddow J, Palomaki G, Allan W, Williams J, Knight G, Gagnon J, et al. Maternal Thyroid Deficiency during pregnancy and subsequent neurophysiological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341(8):549-55.

25. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring : A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol.* 2018;88(4):575-84.
26. Murphy NC, Diviney MM, Donnelly JC, Cooley SM, Kirkham CH, Foran AM, et al. The effect of maternal subclinical hypothyroidism on IQ in 7- to 8-year-old children: A case-control review. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2015;55:459-63.
27. Ju R, Lin L, Long Y, Zhang J, Huang J. Clinical efficacy of therapeutic intervention for subclinical hypothyroidism during pregnancy. *Genet Mol Res.* 2016;15(4):4-8.
28. Maraka S, Ospina N, O'Keefe D, BAO M, Rodriguez-gutierrez R, Ycaza AEE, et al. Effects of Levothyroxine Therapy on Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid.* 2016;26(7):980-6.
29. Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Alavi Majd H, Azizi F. Effects of Levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):253-65.
30. Maraka S, Mwangi R, Rozalina M, Yao X, Sangaralingham L, Ospina N, et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism : US national assessment. *BMJ.* 2017;356(i6865).
31. Zhao L, Jiang G, Tian X, Zhang X, Zhu T, Wang Y, et al. Initiation timing effect of levothyroxine treatment on subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(10):845-8.
32. Nazarpour S, Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Minooe S, Rahmati M, et al. Effects of Levothyroxine on Pregnant Women With Subclinical Hypothyroidism, Negative for Thyroid Peroxidase Antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(3):926-35.
33. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal Screening for Hypothyroidism and Childhood Cognitive Impairment. *N Engl J Med.* 2012;306(6):493-501.
34. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, Varner MW, Sorokin Y, Hirtz DG, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl Med.* 2017;376(9):815-25.
35. Tng EL. The debate on treating subclinical hypothyroidism. *Singapore Med J.* 2016;57(10):539-45.
36. Penin M, Trigo C, López Y, Barragáns M. Treatment of subclinical hypothyroidism in pregnancy using fixed thyroxine daily doses of 75 µg. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(7):347-50.

37. George F. Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação e Monitorização da Função Tiroideia. Norma da Direção Geral Saúde. 2012;1-12.
38. Velasco I, Taylor P. Identifying and treating subclinical thyroid dysfunction in pregnancy : emerging controversies. Eur J Endocrinol. 2018;178(1):1-12.
39. Martínez M, Soldevila B, Lucas A, Velasco I, Vila L, Puig-Domingo M. Hypothyroidism during pregnancy and its association to perinatal and obstetric morbidity : a review. Endocrinol Diabetes Nutr. 2018;65(2):107-13.