

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Hipotiroidismo subclínico materno durante a gestação e consequências nos filhos em idade escolar

Ana Isabel Neves Silva

Orientador

Dr. Jorge Soares

Porto 2017

Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto - Centro Hospitalar do Porto

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO MATERNO DURANTE A GESTAÇÃO E CONSEQUÊNCIAS
NOS FILHOS EM IDADE ESCOLAR

Autor: Ana Isabel Neves Silva, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em
Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

Orientador: Dr. Jorge Dorez - Médico Endocrinologista, Assistente Hospitalar Graduado
do Serviço de Endocrinologia, Departamento de Medicina do Hospital Santo António /
Centro Hospitalar do Porto

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto -
Centro Hospitalar do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira, 228, 4050-313 Porto, Portugal

Contacto do autor: ana.isabel.ns93@gmail.com

Ano letivo 2016/2017

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Jorge Dorez por toda a disponibilidade e apoio prestado ao longo da elaboração desta dissertação, pela partilha de conhecimento e pela oportunidade concedida.

Aos meus familiares e amigos, pelo apoio e incentivo prestados ao longo desta etapa.

ABREVIATURAS

Anti-TPO – anti-tireoperoxidase

beta hCG – gonadotrofina coriônica humana

DIO3 – iodotironina deiodinase tipo III

FT4 – tiroxina livre

HSC – Hipotireoidismo Subclínico

LT4 - levotiroxina

MDI - índice de desenvolvimento mental

QALY – quality adjusted life years

QI – quociente de inteligência

T3 – triiodotironina

T4 – tiroxina

TT4 – tiroxina total

TBG – globulina ligadora de tiroxina

TSH – Hormona Estimulante da Tiróide

TRAb – anticorpo anti-recetor de TSH

RESUMO

O hipotireoidismo é uma patologia comum na gravidez tendo uma prevalência estimada no Ocidente, na mulher grávida, de 2-3% e 0,3-0,5% para a forma subclínica e a forma clínica respetivamente. Esta percentagem é dependente dos valores de corte aplicados para a hormona estimulante da tiroide (TSH) e tiroxina (T4).

A principal causa do hipotireoidismo é a deficiência grave de iodo nos países em desenvolvimento e a tiroidite auto-imune nos países desenvolvidos. Durante a gravidez a forma mais comum de hipotireoidismo é a subclínica (HSC) que está presente quando a TSH se encontra elevada e o nível de T4 ajustado para a gravidez é normal.

Ao longo das últimas décadas foram realizados vários estudos sobre a influência do HSC na saúde materna e fetal, tendo sido relatadas diversas consequências como parto pré-termo, pré-eclâmpsia, tiroidite pós-parto, abortamento, morte neonatal e uma possível associação com deficiências no desenvolvimento neurológico da criança.

Atualmente, é recomendada como estratégia de prevenção do HSC, a suplementação com iodo e o tratamento preconizado é a administração de levotiroxina. Contudo ainda existe controvérsia quanto ao seu uso e à sua utilidade na prevenção das consequências supracitadas.

Com base nestas informações, proponho-me nesta dissertação, a investigar nos dados da literatura se o HSC materno acarreta alterações nos filhos em idade escolar e se a suplementação adequada com iodo e o tratamento com levotiroxina exercem de facto um papel preventivo no desenvolvimento das alterações relatadas, nos diversos estudos existentes até à data.

Palavras-chave: hipotireoidismo subclínico; gravidez; QI descendência; rastreio; tratamento; desenvolvimento neuropsicológico

ABSTRACT

Hypothyroidism is a common pathology in pregnancy, with an estimated prevalence in the West, in pregnant women, of 2-3% and 0.3-0.5% for the subclinical form and clinical form respectively. This percentage is dependent on the threshold established for thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroxine (T4).

The main cause of hypothyroidism is severe iodine deficiency in developing countries and autoimmune thyroiditis in developed countries. During pregnancy the most common form of hypothyroidism is the subclinical (SCH) that is present when TSH is elevated and the T4 level adjusted for pregnancy is normal.

Several studies have been carried out over the last decades on the influence of SCH on maternal and fetal health, with several consequences being reported, such as preterm delivery, preeclampsia, postpartum thyroiditis, abortion, neonatal death and a possible association with deficiencies in the neurological development of the child.

Currently it is recommended as a prevention strategy of SCH, the supplementation with iodine and the recommended treatment is the administration of levothyroxine. However there is still controversy as to its use and its utility in preventing the above consequences.

Based on this information, I propose myself to investigate in this dissertation through the literature data, whether maternal SCH causes changes in school-age children and whether adequate supplementation with iodine and treatment with levothyroxine actually play a preventive role in the development of the changes reported in the various existing studies to date.

Key-words: subclinical hypothyroidism; pregnancy; iq offspring; screening; treatment; neuropsychological development

ÍNDICE

1. Introdução	1
1.1 Metodologia da investigação	1
1.2 Hipotireoidismo	1
1.3 Epidemiologia	2
1.4 Etiologia	2
2. Fisiopatologia / Metabolismo das hormonas tiroideias	3
3. Diagnóstico	7
4. Manifestações clínicas e potenciais consequências materno-fetais do HSC	9
5. Importância do estudo do HSC na gestação /Consequências no desenvolvimento neuropsicológico dos filhos	11
6. Tratamento	15
7. Rastreio	21
8. Conclusão	24
9. Bibliografia	26

1. INTRODUÇÃO

1.1 METODOLOGIA DA INVESTIGAÇÃO

A realização deste artigo de revisão bibliográfica foi iniciada com uma pesquisa de artigos na base de dados bibliográfica *MEDLINE – PubMed*. A pesquisa bibliográfica dos artigos científicos foi realizada entre os meses de Maio de 2016 e Março de 2017. As palavras-chave usadas foram: subclinical hypothyroidism, pregnancy, iq offspring, screening, treatment e neuropsychological development. Foi feita uma primeira seleção de artigos com base no conteúdo do título e/ou resumo, sem limite temporal para a data de publicação dos mesmos. Esses artigos foram lidos na íntegra e posteriormente selecionados ou excluídos tendo em conta a relevância do seu conteúdo para a elaboração desta dissertação. Os artigos selecionados foram todos publicados em inglês entre 1969 e 2017. A pesquisa inclui também a seleção de referências bibliográficas dos artigos primeiramente analisados.

1.2 HIPOTIROIDISMO

O hipotiroidismo pode ser dividido em clínico (níveis elevados de TSH e níveis diminuídos de FT4 / TT4, ou TSH > 10.0 mIU/L independentemente do nível de T4) e subclínico (níveis elevados de TSH e níveis normais de FT4 / TT4).[1-3]

Existem ainda outras entidades clínicas com efeitos materno-fetais possivelmente semelhantes aos do HSC, a hipotiroxinemia na qual os níveis de TSH são normais e há diminuição dos níveis de FT4 abaixo de um limiar de 6 µg/d [4] e mulheres eutiroideas com elevação de anticorpos anti-TPO nas quais os níveis de TSH e FT4 são normais mas os níveis de anticorpos anti-TPO são > 50 mIU/L.[5]

Embora possa haver pequenas diferenças entre laboratórios, os níveis de referência para a população geral, não grávida, são entre 0,3-5,0 mIU/L para a TSH, 0,8-1,8 ng/dL para o FT4 e indetetável para os anticorpos anti-TPO.[6]

1.3 EPIDEMIOLOGIA

O hipotireoidismo é comum na gravidez, apresentando-se com uma prevalência estimada no Ocidente de 2-3% e 0,3-0,5% para a forma subclínica e clínica respectivamente, que é dependente dos valores de corte de TSH e T4 aplicados.[7] Estes valores são encontrados na maioria dos estudos que utilizam como valor de corte TSH > 2,5 mIU/L, porém, um grande estudo feito em 2012 reportou uma prevalência de hipotireoidismo de 15,5% (dos quais 2,4% clínico e 97,6% subclínico) utilizando os valores de corte recomendados para cada trimestre [8] e um estudo de 2014 feito na população chinesa reportou uma prevalência de HSC de 27,8% com os mesmos valores de corte para os níveis de TSH.[9] A prevalência do HSC aparenta ser maior no Sudeste Asiático comparativamente ao Ocidente, com estudos a apontar valores de 4,8-11%.[10, 11] Os valores mais baixos são encontrados nas populações Afro-americanas.[8] Além disso aumenta com a idade (> 40 anos). [12, 13]

A prevalência de mulheres grávidas com hipotiroxinemia é de 30-43%[14] e de mulheres grávidas com elevação dos anticorpos anti-TPO é de aproximadamente 11,3-18%[15].

1.4 ETIOLOGIA

A etiologia do hipotireoidismo em relação à sua localização divide-se em primário - disfunção na tireóide (deficiência de iodo, tireoidite auto-imune, tireoidectomia ou terapia ablativa com iodo radioativo), secundário – disfunção na hipófise (radiação cerebral, hipofisectomia, Síndrome de Sheehan, etc.) e terciário – disfunção no hipotálamo (raro).

Os anticorpos anti-tiroideus são detetados em aproximadamente metade das grávidas com HSC.[1]

Mulheres grávidas com doença auto-imune da tireóide assintomáticas e eutiroideias no início da gravidez têm um risco elevado de desenvolver hipotireoidismo ao longo da gravidez. A

progressão para HSC é previsível com base nos níveis séricos de TSH (≥ 2 mIU/L) e títulos de anticorpos anti-TPO (≥ 2000 U/ml) no 1º trimestre.[16]

Existem várias etiologias prováveis para o HSC sendo a tiroidite auto-imune crônica (p.ex. tiroidite de Hashimoto) a mais comum, com uma prevalência de 3-8% na população em geral,[7, 17] e mais elevada em certas populações como os Japoneses.[18] Outras causas incluem fármacos (como lítio, amiodarona, interferão-alfa, interleucina-2, rifampicina, sunitinib e talidomida), presença de alimentos bocigénicos na dieta (ex. mandioca) [19], deficiência de micronutrientes (como iodo, selênio e ferro, originando hipotiroidismo e bócio), toxinas ambientais (como pesticidas, fluoreto e metais pesados), estados de hiperestrogenismo, stress crónico (tanto mental como físico), radioterapia da cabeça e pescoço, cirurgia à tiróide e ainda tiroidite de de Quervain (hipertiroidismo transitório seguido de hipotiroidismo persistente). A história familiar de hipotiroidismo ou antecedentes pessoais ou familiares de outra doença auto-imune, como a diabetes tipo 1, aumentam o risco de desenvolver HSC.[7]

2. FISIOPATOLOGIA / METABOLISMO DAS HORMONAS TIROIDEIAS

A tiróide desenvolve-se a partir da faringe primitiva com início na terceira semana de gestação, migrando posteriormente para o pescoço e começando a produzir hormonas por volta das 10-12 semanas, atingindo a auto-suficiência pelas 18-20 semanas. Esta glândula apresenta como principais funções a regulação metabólica e térmica.[4, 20, 21]

Na gravidez, a tiróide sofre mudanças fisiológicas com um aumento dos níveis de T4 a partir das 6-12 semanas com pico no 2º trimestre e paralelamente uma diminuição dos níveis de TSH. Assim, a gravidez pode ser considerada um teste de stress para a tiróide.[22, 23]

As hormonas tiroideias são cruciais para o neurodesenvolvimento intrauterino pois regulam a migração, proliferação e diferenciação das células neuronais fetais que mais tarde

formam a matéria cinzenta, bem como a sinaptogénese e a mielinização. A diminuição dos níveis de FT4 provoca alteração no desenvolvimento cerebral e afeta a sua morfologia, a qual, particularmente em relação ao volume de matéria cinzenta e espessura cortical, apresenta uma associação positiva consistente com o QI.[20] Os recetores nucleares de T3 são detetados no cérebro fetal a partir das 8 semanas, havendo um aumento de expressão em 500 vezes entre as 10 e as 18 semanas.[14]

A correta função da tiróide materna é portanto essencial no 1º trimestre, mas a sua insuficiência no 2º e 3º trimestre também pode provocar efeitos adversos, embora de menor gravidade, uma vez que nesta altura ocorrem os estadios mais tardios do desenvolvimento cerebral fetal que envolvem migração e organização neuronal.[17, 24]

Durante a gestação, a produção de hormonas tiroideias e necessidade de iodo aumentam aproximadamente 50% cada, devido essencialmente a quatro fatores: aumento da TBG, aumento da beta hCG, aumento da clearance renal e a presença da DIO3 placentária.[7, 25, 26]

A maior necessidade de iodo deve-se ao aumento normal da filtração glomerular que provoca um aumento da excreção urinária de iodo (clearance renal aumentada), o que implica necessidade de maior ingestão de iodo para produzir e manter níveis normais de hormonas tiroideias,[4] e às necessidades fetais de produção de hormonas tiroideias na segunda metade da gestação.[1] Quando ocorre uma deficiência crónica de iodo aumenta o risco de bócio e hipotiroidismo materno.[22]

O critério estabelecido pela World Health Organization (WHO) para definir deficiência de iodo na gravidez é um rácio de iodo/creatinina inferior a 150 µg/g.[1] Em 2011, aproximadamente 45% dos Europeus, incluindo mulheres grávidas e mulheres em idade fértil, tinham deficiência de iodo.[27]

O estudo nacional de *Limbert et al.*[28], em 2010, englobou 3631 mulheres grávidas, nas quais reportou uma média da concentração urinária de iodo de 84.9 mg/l em Portugal

Continental (com valores mais altos no litoral e mais baixos no interior), 69.5 mg/l na Madeira e 50.0 mg/l nos Açores. A percentagem de valores satisfatórios (> 150 mg/l) foi de 16,8% em Portugal Continental, 8,2% na Madeira e 2,3% nos Açores, o que aponta para uma ingestão inadequada de iodo por parte das mulheres grávidas em todo o país.

Sabe-se que deficiência de iodo no 1º trimestre, mesmo que ligeira a moderada, está associada a maior risco do QI dos filhos se encontrar no quartil mais baixo.[22] O estudo de *Bath et al.*[29] reportou uma maior probabilidade dos filhos de mulheres com um rácio iodo/creatinina inferior a 150 µg/g, terem pontuações no quartil inferior do QI verbal, precisão e compreensão na leitura, comparando aos filhos de mulheres com rácios iguais ou superiores a 150 µg/g.

A *US Institute of Medicine* recomenda uma ingestão dietética de iodo de 220 µg/dia durante a gestação e 290 µg/dia durante a amamentação, aconselhando a toma pré-natal de suplemento vitamínico que contenha 150 µg de iodeto de potássio.[30] A WHO recomenda uma toma diária de 250 µg/dia durante a gestação e lactação, promovendo ainda a iodinação do sal como método mais eficaz de prevenção da deficiência de iodo.[22, 31] No entanto, não está comprovado que a toma de iodo na gestação previna o HSC.[22]

Um estudo espanhol reportou que a toma de 200 µg/dia durante a gestação não exercia nenhum efeito no neurodesenvolvimento dos filhos, mas 300 µg/dia, quando iniciado no 1º trimestre poderia ter um efeito positivo no desenvolvimento psicomotor destes.[32]

As guidelines da *American Thyroid Association*, de 2017, recomendam como medida preventiva de complicações major a ingestão de 150 µg de iodo diariamente, sob a forma de iodeto de potássio, durante a pré-conceção e a ingestão de no mínimo 250 µg de iodo diariamente para as mulheres grávidas e durante a amamentação.[33]

A nível nacional é recomendado que as mulheres em pré-conceção, grávidas ou a amamentar recebam um suplemento diário de iodo sob a forma de iodeto de potássio – 150 a 200 µg/dia, desde o período preconcecional, durante toda a gravidez e enquanto durar o

aleitamento materno exclusivo. É considerado como valor máximo aceitável de ingestão de iodo por dia, 600 μ g.[34]

Outro aspeto importante a ter em conta quando se aborda a temática de deficiência de iodo, é a presença de disruptores de iodo, como o perclorato, que exacerbam esta deficiência através de inibição competitiva pelo transportador simporte de sódio e iodo. Atualmente existe pouca informação sobre este tópico, sendo necessários mais estudos acerca do seu papel.[22]

Por outro lado, o excesso de suplementação com iodo pode provocar hipotiroidismo congénito, pois provoca a diminuição da expressão do transportador simporte de sódio e iodo que se encontra na placenta, impedindo a passagem do iodo para o feto.[35]

A fisiologia da tiróide materna sofre alterações durante uma gravidez normal, ocorrendo hiperplasia glandular com alargamento da tiróide, tendo a unidade uteroplacentar um papel muito importante nestas alterações. Esta unidade é a origem do estrogénio que atua no fígado provocando um aumento gradual da TBG sérica, que se inicia por volta da sétima semana de gestação e atinge um nível estável de aproximadamente 200% da concentração não gestacional pela vigésima semana. [36-38] O aumento da TBG, que é a transportadora das hormonas tiroideias,[39] está associado a um aumento gradual da T4 e T3 séricas em cerca de 50%, no entanto com um papel aparentemente limitado.[40]

Outro produto da unidade uteroplacentar com uma expressão elevada desde o início da gravidez é a DIO3. Esta enzima, que se encontra em várias regiões do cérebro fetal e na placenta,[20] inativa as hormonas tiroideias através da deiodinização do anel interno, transformando T4 em T3 reversa e T3 em T2, tendo um papel importante na regulação local da quantidade de hormonas tiroideias no feto ao funcionar como barreira e impedindo que este receba quantidades de T3 que seriam tóxicas, prematuras ou ambas.[41, 42]

Por outro lado, na fase inicial da gravidez ocorre um aumento dos níveis séricos de beta hCG, com pico pelas 10 semanas[6], que cursa em paralelo com uma queda da TSH devido à homologia estrutural existente entre ambas (alfa subunidade comum) e que permite a estimulação da tiróide por parte da beta hCG que se liga aos recetores de TSH por reação cruzada, com aumento da produção de hormonas tiroideias.[7] Níveis elevados de beta hCG podem originar hipertiroidismo bioquímico e clínico.

3. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do hipotiroidismo é analítico, através da medição dos níveis de TSH e FT4. No entanto existe algum debate quanto aos parâmetros que devem ser usados e quais os valores de corte a utilizar.[35]

As guidelines da Endocrine Society [2](2012) recomendam cautela na interpretação das análises dos níveis de FT4 durante a gestação devido a dificuldades metodológicas na medição.

A medição do nível do anticorpo anti-TPO deve ser feita para diagnóstico de doença auto-imune da tiróide.[7] É importante ter em conta que devido à supressão do sistema imune durante a gestação, os títulos dos anticorpos anti-tiróide diminuem cerca de 60% na segunda metade da gestação, pelo que algumas mulheres com doença auto-imune da tiróide podem ter resultado negativo durante a gestação e positivar no pós-parto devido a efeito *rebound* durante os primeiros 6 meses após o parto.[1]

Os níveis de TSH considerados normais na população em geral são mais elevados comparativamente às grávidas, devido principalmente à ligação da beta hCG aos recetores de TSH na tiróide, que estimula a produção de hormonas tiroideias e consequentemente suprime a produção de TSH. Ocorre ainda variação entre os trimestres da gestação, implicando a utilização de valores de corte específicos para cada trimestre. Assim torna-se imperativo utilizar os valores adequados para diagnosticar corretamente as grávidas hipotiroideias.[1] Os aparelhos que efetuam os imunoensaios de TSH e FT4 possuem uma metodologia específica

consoante o fabricante, induzindo discrepâncias nos intervalos de valores de FT4 e TSH considerados normais, tornando importante a utilização de valores método-específicos. A implementação de uma padronização da metodologia utilizada, através do “Z score”, seria uma abordagem possível para comparar dados de estudos que utilizam aparelhos diferentes.[7, 43, 44]

Deve ser tido em atenção a interação entre fármacos e os níveis analisados. O iodo, lítio, antagonistas da dopamina, cimetidina e sulfonilureias inibem a função tiroideia e aumentam os níveis de TSH. Os glucocorticoides, propranolol, amiodarona e propiltiouracilo inibem a conversão de T4 e T3. Os agonistas da dopamina, glucocorticoides e somatostatina diminuem os níveis de TSH. A fenitoína, sulfonilureias, diazepam, furosemida e salicilatos inibem a ligação de T4 e T3 às proteínas transportadoras. A colestiramina, sulfato ferroso, hidróxido de alumínio e sucralfato inibem a absorção gastrointestinal de hormonas tiroideias.[45]

As guidelines da *Endocrine Society*[2](2012) recomendam como valores normais de referência da TSH 0,1-2,5 mIU/L, 0,2-3,0 mIU/L e 0,3-3,5 mIU/L no 1º, 2º e 3º trimestre respetivamente. No entanto, estes valores têm sido contestados devido a evidências de que ocorre variação com a etnia e local geográfico.[1, 46]

Ao não usar valores de corte adaptados à população em estudo pode ser sobrestimada a prevalência de HSC nas mulheres grávidas uma vez que em determinadas populações o seu valor de corte específico será superior ao utilizado como padrão.[47-49] Na ausência de valores adaptados à população em questão devem ser utilizados valores de populações com características semelhantes.[6]

Um estudo recente de *Kim et al.*[50](2015) concluiu que o valor normal de referência da TSH varia ao longo do 1º trimestre, com uma mudança abrupta por volta das 7-9 semanas, pelo que a utilização do valor de corte fixo de 2,5 mIU/L pode resultar em subdiagnóstico de várias mulheres grávidas com HSC. Os autores reforçam a necessidade de novos estudos para

determinar os valores de corte ótimos adaptados às semanas de gestação. Estas conclusões são partilhadas no artigo de revisão de *Chang Yim*[51](2016). Assim, tendo como base os vários estudos realizados ao longo dos últimos anos, as mais recentes guidelines da *American Thyroid Association*[33] (2017) defendem que quando disponíveis, devem sempre ser utilizados valores de corte específicos da população e do trimestre. Quando tal não for possível devem ser usados valores de corte de uma população semelhante à do paciente e caso tal também não seja aplicável, deve ser utilizado um valor de corte de 4,0 mIU/L.

4. MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E POTENCIAIS CONSEQUÊNCIAS MATERNO-FETAIS DO HSC

O hipotiroidismo clínico provoca vários sintomas que incluem aumento de peso, obstipação, fadiga, câimbras e fraqueza muscular, intolerância ao frio, queda de cabelo, pele seca e unhas quebradiças e diminuição da fertilidade [18, 52]. Geralmente o hipotiroidismo subclínico não apresenta esta sintomatologia, sendo detetado apenas pelas alterações analíticas nos exames laboratoriais.

Dado que o tema central desta dissertação é o HSC, os dados apresentados em diante referentes às consequências materno-fetais do hipotiroidismo materno serão dirigidos à forma subclínica deste.

Múltiplos estudos[53-65] reportaram que comparativamente às grávidas eutiroideias, as grávidas com HSC têm um risco três vezes superior de descolamento placentar, duas vezes superior de parto pré-termo e maior probabilidade de apresentar sintomas neuromusculares, diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e hipertensão induzida pela gravidez, disfunção da tiróide pós-parto (mais significativa na presença de anticorpos anti-tiroideus positivos), gravidez com complicações vasculares (principalmente se parto antes das 32 semanas de gestação), anemia, parto por cesariana, apresentação fetal pélvica (o que sugere que o hipotiroidismo materno pode ter um efeito mais profundo na função motora fetal), e de

progressão para hipotireoidismo clínico (2,5% dos casos anualmente). [7, 66] Além disso têm maior risco de abortamento na presente gestação e em gestações posteriores,[67, 68] tendo sido encontrada uma associação linear entre os valores de TSH e esse risco, com um aumento de 60% deste por cada duplicação da concentração de TSH.[69]

Relativamente à saúde fetal, há aumento de risco de morbidade e mortalidade neonatal com o dobro da probabilidade de necessidade de internamento na unidade de cuidados intensivos, sépsis neonatal, síndrome de dificuldade respiratória do recém-nascido, taquipneia transitória, apneia, restrição de crescimento intra-uterino, disfunção neurocognitiva, diminuição da memória e poder de concentração.[1, 18, 70]

De modo geral, os vários estudos publicados nas duas últimas décadas acerca destes tópicos, reportam uma associação entre o HSC e consequências materno-fetais, porém alguns incluem o hipotireoidismo clínico e subclínico o que dificulta a obtenção de conclusões. Além disso, a maioria destes estudos avaliam mulheres que são seguidas em consultas de alto risco ou clínicas de especialidade, pelo que podem não refletir os dados da população geral.[71]

Outro ponto a considerar é a possível associação entre o hipotireoidismo e a obesidade (dado ser necessário um funcionamento tireoideu normal para manter energia e metabolismo lipídico normais) que predispõe a complicações hipertensivas e diabetes, que podem afetar a gestação e ser responsáveis, pelo menos parcialmente, por consequências materno-fetais atribuídas ao hipotireoidismo.[66, 72] . Contudo, a relação entre hipotireoidismo subclínico e obesidade apenas se verifica pela elevada prevalência de ambas as entidades, estando por provar uma relação causa-efeito.[73-76]

Alguns estudos referem não encontrar associação entre HSC e consequências materno-fetais[11, 77-79], porém, embora alguns sejam bem estruturados, a maioria dos estudos com resultados negativos têm uma amostra inadequada e em alguns a obtenção de amostras foi realizada muito tarde na gestação.

Recentemente, o estudo de *Chen S. et al*[80](2017), no qual participaram 184 611 mulheres grávidas da população chinesa, reportou a presença de uma relação entre níveis de TSH elevados nos seis meses pré-concepção e aumento de consequências nocivas materno-fetais, utilizando quer o valor de corte específico do 1º trimestre da gravidez (níveis de TSH > 2,5 mIU/L) quer o valor de corte da população não gestante específico daquela população (níveis de TSH > 4,29 mIU/L). Este estudo sugere que todas as mulheres que planeiam engravidar, nos seis meses prévios, devem ser avaliadas segundo os valores referentes à população gestante e ser alvo de monitorização mais apertada caso os níveis de TSH ultrapassem 2,5 mIU/L.

5. IMPORTÂNCIA DO ESTUDO DO HSC NA GESTAÇÃO / CONSEQUÊNCIAS NO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOLÓGICO DOS FILHOS

As consequências do hipotireoidismo clínico são conhecidas há décadas. A T4 materna é essencial para o normal neurodesenvolvimento do feto estando comprovado o efeito nocivo do hipotireoidismo clínico e da hipotiroxinemia materna neste, cursando com diminuição do QI da criança que comporta diversas consequências na saúde e nos eventos de vida (sucesso escolar, emprego bem pago, status social elevado e os benefícios adjacentes à saúde).[20] Além disso, segundo alguns autores, os filhos de mulheres eutiroideias com anticorpos anti-TPO positivos podem apresentar défices no desenvolvimento psicomotor.[13]

O estudo de *Calvo et al.*[81] em 2002, encontrou evidência de que o nível de FT4 no feto, no início da gestação, é dependente dos níveis maternos de FT4, e que o nível de T3 neste é predominantemente dependente da deiodinização local da T4 materna nos tecidos fetais e não dos níveis de T3 maternos, pelo que tanto a T3 como a T4 encontradas no cérebro fetal são dependentes da T4 materna.[4, 14] Os autores propuseram então que os danos cerebrais fetais irreversíveis podiam ocorrer no início da gestação, secundários a um baixo

nível de FT4 materna. Esta hipótese é suportada pelos dados do estudo prévio de *Pop et al.*[82](1999) em que foi reportada uma associação entre níveis baixos de FT4 materna no 1º trimestre e défice no desenvolvimento psicomotor e mental dos filhos.

As evidências atuais indicam que nas mulheres com hipotiroidismo detetado no início da gestação e tratadas com LT4, não se espera aumento do risco de baixo QI nos filhos.[52]

Em 1969, *Man et al*[83]., reportaram que o hipotiroidismo materno ligeiro estava associado com QI mais baixo nos filhos. A constatação deste facto promoveu um interesse crescente nas últimas décadas relativamente ao impacto do HSC materno na gestação e o desenvolvimento neuropsicológico dos filhos.[1]

O estudo de coorte retrospectivo de *Haddow et al.*[24], publicado em 1999, foi o primeiro a confirmar esta associação, através da comparação do QI de 62 crianças entre os 7 e 9 anos, cujas mães tinham valores de TSH acima do percentil 98, com 124 crianças cujas mães eram eutiroides. As mães faziam parte de um coorte de 25216 mulheres previamente rastreadas para o Síndrome de Down no segundo trimestre. Os seus filhos apresentaram um QI cerca de 4 pontos inferior aos filhos das mães do grupo de controlo ($p=0.06$) e, além disso, 15% dos casos tinham um QI menor ou igual a 85 comparando a apenas 5% dos controlos ($P=0.08$). Das 64 mulheres com elevação da TSH, 48 não foram tratadas com LT4 e o QI dos filhos destas foi cerca de 7 pontos inferior ao dos filhos das 128 mulheres controlo ($P=0.005$) e 19% dos casos tinham um QI menor ou igual a 85, com apenas 5% dos controlos nessa situação ($P=0.007$). Estes resultados sugerem que o maior efeito no desenvolvimento neurológico dos filhos ocorre nas mães com hipotiroidismo não tratadas. Porém este estudo não distingue as formas clínica e subclínica do hipotiroidismo, pelo que é necessário criticismo na interpretação destes resultados não devendo ser retiradas conclusões acerca do HSC. Neste estudo é defendida a realização do rastreio universal na primeira visita pré-natal, preferencialmente no 1º trimestre.

Pop et al.[84] em 1995, realizaram um estudo sobre o efeito da patologia tiroideia na depressão e na tiroidite pós-parto, no qual mediram os níveis de anticorpos anti-TPO, FT4 e outros índices às 32 semanas de gestação em 293 mulheres. Deste coorte fizeram uma avaliação do desenvolvimento neurológico dos filhos aos 5 anos, não tendo encontrado diferenças no grupo de grávidas com FT4 diminuída às 32 semanas. Os autores colocaram como hipótese explicativa para a ausência de diferenças em ambos os grupos, que a análise feita às 32 semanas poderia ser muito tarde para avaliar esta relação, dado que nesta altura a tiróide fetal já se encontra funcionante e consegue atenuar a falta de T4 materna. Assim, a análise deveria ser feita antes de ter início a produção fetal de hormonas tiroideias. Reportaram ainda uma diminuição média de 10,5 pontos no QI dos filhos de mulheres com títulos elevados de anticorpos anti-TPO durante a gestação. Perante estes resultados, os autores hipotetizam que as deficiências no desenvolvimento neurocognitivo dos filhos estejam relacionadas com a patologia auto-imune da tiróide e não com a deficiência de hormonas tiroideias. Porém essa hipótese não pode ser comprovada devido ao reduzido tamanho da amostra, sendo exaltada pelos autores a necessidade de realizar estudos com amostras maiores de grávidas com anticorpos anti-TPO positivos para averiguar essa relação.

Subsequentemente, *Pop et al.[82].*, em 1999, analisaram 220 grávidas assintomáticas às 12 e 32 semanas de gestação que possuíam níveis de FT4 abaixo do percentil 10. Os filhos foram avaliados aos 10 meses de idade através da Escala de Desenvolvimento Infantil de Bayley, tendo sido reportado um atraso neurocognitivo significativo nos casos em que tinham sido detetados níveis de FT4 abaixo do percentil 10 às 12 semanas, mas não às 32 semanas. Concluíram portanto que níveis baixos de FT4 no início da gestação podem constituir um importante fator de risco para deficiências no neurodesenvolvimento fetal.

Em 2003, *Pop et al.[85]* testaram as mesmas crianças para reportar o follow-up aos 3 anos de idade tendo concluído que os filhos de mães com hipotiroxinemia tinham um

desempenho mental e motor significativamente pior, suportando as conclusões do estudo anterior.

Smit et al.[86] em 2000, demonstraram uma diminuição de 16 pontos no índice de desenvolvimento mental (MDI) durante o primeiro ano de vida dos filhos de 7 mulheres com HSC durante a gestação, comparando aos filhos de 6 mulheres eutiroideias ($p=0.03$). Uma nova avaliação destas crianças em idade escolar seria relevante para verificar o impacto a longo prazo no seu desenvolvimento mental.

O estudo de *Li et al.*[5], em 2010, no qual foram rastreadas 1268 mulheres entre as 16-20 semanas de gestação para disfunção tireoideia e avaliado o desenvolvimento intelectual e motor dos seus filhos aos 25-30 meses de idade, demonstrou pontuações significativamente mais baixas ($P=0.008$) na Escala de Bayley de Desenvolvimento Infantil e no MDI nos 9 filhos de mães com HSC na gestação comparativamente aos filhos das grávidas eutiroideias.

O estudo de *Behrooz et al.*[87] em 2011, analisou 44 crianças entre os 4 e os 15 anos, reporta não ter encontrado relação entre o HSC e diminuição do QI dos filhos, no entanto estabelece uma relação entre o peso à nascença e o nível de educação materno com o QI de performance dos filhos, e entre o nível de educação materno e o QI verbal dos filhos. Estas conclusões reforçam a importância de analisar criticamente os possíveis fatores confundidores presentes nos estudos que investigam a relação entre o HSC materno e o QI dos filhos.

Na recente meta-análise de *Fan et al.*[88] (2016) que analisou 6 estudos nos quais foram avaliadas crianças entre os 2 e os 8 anos, foi reportada uma associação entre HSC materno e diminuição de 8,76 pontos na pontuação de inteligência e de 9,98 pontos na pontuação do desenvolvimento motor dos filhos. Os autores destacam o estatuto socioeconómico como importante fator para o desenvolvimento das crianças, pelo que pode induzir viés nas conclusões, reforçando a importância da análise crítica dos estudos. Concluem ainda que os estudos existentes são insuficientes e não providenciam poder estatístico suficiente para obter conclusões.

Perante a divergência parcial dos dados investigados há autores que especulam que o HSC possa ter efeitos nocivos em funções específicas, tais como a memória ou a orientação visuoespacial, em vez de ser responsável por um declínio global do QI.[1, 21]

Um dos problemas mais comuns nos estudos que avaliam as complicações associadas à disfunção tiroideia é a inadequação da amostra populacional.[31, 89]

A comparação dos resultados apresentados pelos vários estudos realizados até hoje, incluindo os supracitados, é difícil, devido à diferença entre as idades em que foram realizados os testes, os testes utilizados,[1] os valores de corte escolhidos e a definição de HSC considerada pelos autores.[4, 47, 90]

As guidelines da *European Thyroid Association*[91] de 2014, consideram que a evidência de associação entre deficiência no desenvolvimento neuropsicológico e HSC materno na gestação é controversa e insuficiente. Esta opinião é facilmente compreendida após uma análise de alguns dos estudos publicados sobre o tema. Nos estudos chineses de *Li et al.*[5](2010) e *Sue et al.*[55](2011), foi reportada uma associação entre níveis ligeiramente elevados de TSH no início da gestação e fraco desenvolvimento intelectual e motor nas crianças. Porém, vários estudos recentes, como o de *Henrichs et al.*[92](2010), *Behrooz et al.*[87](2011), *Julvez et al.*[93](2013) e *Chen et al.*[94](2015), referem não encontrar evidências desta associação. O estudo de *Korevaar et al.*[20](2015), que avaliou 3839 crianças com uma média de 6 anos de idade, faz a mesma referência, porém reporta que concentrações diminuídas de FT4 podem ter um efeito importante no desenvolvimento neurocognitivo.

Nas guidelines da *Endocrine Society* [95] de 2007, é considerado que o hipotireoidismo clínico está associado a défices do desenvolvimento intelectual fetal e que não há evidências suficientes para concluir o mesmo em relação ao HSC.

6. TRATAMENTO

A levotiroxina oral é o tratamento de eleição uma vez que se trata de um fármaco de categoria A, com uma semi-vida longa (7 dias) e que é parcialmente convertido em T3 no organismo, resultando em níveis fisiológicos tanto de T3 como T4, com apenas uma dose diária. Existe alguma incerteza quanto à dose que deve ser utilizada, sendo normalmente baseada na opinião do especialista.[96] *Mohanty et al.*[7](2014) defendem que deve ser iniciado com uma dose baixa de 12,5-25 µg/dia e para manutenção utilizar 2-2,4 µg/kg/dia.[7] *Yu et al.*[97](2013) recomendam que a dose de início seja de acordo com o valor de TSH. Assim, para valores de TSH de 2,5-5,0 mIU/L, 5,0-8,0 mIU/L e superior a 8,0 mIU/L, deve ser iniciado o tratamento com doses de LT4 de 50 µg, 75 µg e 100 µg respectivamente. Esta estratégia é apoiada pelas guidelines da *Endocrine Society*[2](2012).

A dose de LT4 normalmente requer um aumento em 30-50% do valor inicial por volta das 4-6 semanas,[98] embora algumas mulheres também necessitem de ajustes no 2º e 3º trimestres.[99]

Abalovich et al.[96](2013) reportaram que no seu estudo, a dose de LT4 necessária para alcançar o eutiroidismo era TSH dependente, com uma média de 80 µg/dia quando TSH < 4,2 mIU/L e média de 95 µg/dia quando TSH > 4,2 mIU/L. Além disso 90% das mulheres grávidas não necessitaram de novos incrementos de dose ao longo da gestação.

O objetivo do tratamento deve ser atingir o eutiroidismo na pré-concepção e no primeiro trimestre devido à potencial relevância na otimização do neurodesenvolvimento fetal.[100] Atualmente, algumas das guidelines sugerem tratar o HSC com LT4 antes da concepção e durante a gestação com o objetivo de manter os níveis de TSH dentro da metade inferior do intervalo de referência específico de cada trimestre. [33, 91]

O estudo de *Negro et al.*[101](2006) reportou uma diminuição significativa de abortamento e parto pré-termo nas mulheres grávidas com TSH maior ou igual a 2,5 mIU/L e presença de anticorpos anti-TPO que foram tratadas com LT4.

O estudo de *Abalovich et al.*[102](2002) defende o tratamento de todas as grávidas com hipotiroidismo, reportando que a evolução das gestações sem complicações se relaciona com o correto tratamento da grávida e não com o facto de o hipotiroidismo ser clínico ou subclínico.

Porém vários autores advogam que devido à ausência de estudos que evidenciem uma melhoria no neurodesenvolvimento dos filhos de mulheres grávidas com HSC submetidas a tratamento, o rastreio e tratamento destas mulheres deve ser encarado com cautela.[4, 48, 103-105]

No estudo prospetivo randomizado de *Lazarus et al.*[21] (2012), foi avaliado o impacto do tratamento com levotiroxina em 21846 mulheres grávidas com nível de TSH superior ao percentil 97, ou FT4 inferior ao percentil 2,5 ou ambos. As medições séricas foram feitas numa idade gestacional média de 12 semanas e 3 dias e foi avaliado o QI dos filhos aos 3 anos de idade, sendo que não foram encontradas diferenças significativas no QI médio e na proporção de crianças com QI inferior a 85 entre as 390 crianças cujas mães receberam tratamento na gravidez e as 404 crianças cujas mães não foram tratadas.

O estudo *CATS* [21](2012) não encontrou uma relação significativa entre o tratamento com LT4 e o QI dos filhos de mulheres grávidas com HSC ou hipotiroxinemia. No entanto, neste estudo o tratamento foi iniciado no final no 1º trimestre o que pode ter sido muito tarde, tal como defendido por *Pop et al.*[82](1999) que reportam que este se torna ineficaz quando iniciado após as 12 semanas. Além disso a avaliação dos filhos foi feita aos 3 anos de idade o que pode ter sido muito cedo para detetar claramente as diferenças cognitivas.[22]

Maraka et al.[106](2016) reportaram uma diminuição do risco de baixo peso à nascença e baixo APGAR nos filhos das mulheres grávidas com HSC tratadas com LT4.

O recente estudo de *Casey B.M.*[104] (2017) analisou 667 grávidas com HSC e 526 com hipotiroxinemia, tendo reportado ausência de melhorias significativas ($p=0,71$) no neurodesenvolvimento dos filhos das mães tratadas com LT4 (QI avaliado aos 5 anos de idade)

e ausência de impacto significativo na prevenção de complicações da gestação e neonatais. Além disso não reportou uma relação com o estado dos anticorpos anti-TPO.

O editorial referente a este estudo [107] destaca o facto de a randomização das grávidas ter sido feita apenas às 17 semanas, o que pode interferir largamente com as conclusões, dado que a tiróide fetal se torna funcionalmente ativa mais cedo. Portanto o que este estudo demonstra é que se o rastreio e tratamento apenas forem feitos no final do 2º trimestre, é muito improvável que ofereçam benefício.

As guidelines da *American Thyroid Association*[33] (2017) recomendam o tratamento das mulheres grávidas com HSC e anticorpos anti-TPO positivos e das mulheres grávidas com TSH > 10 mIU/L independentemente dos anticorpos anti-TPO. Consideram que pode ser ponderado o tratamento nas grávidas com anticorpos anti-TPO positivos e com TSH > 2,5 mIU/L mas inferior ao valor de corte específico do trimestre, e nas grávidas com anticorpos anti-TPO negativos e TSH superior ao valor de corte específico do trimestre mas inferior a 10 mIU/L. Não recomendam o tratamento em caso de anticorpos anti-TPO negativos e níveis normais de TSH específicos para o trimestre e população estudada. Recomendam a medição dos níveis de TSH mensalmente até às 16-20 semanas e pelo menos 1 vez entre as 26-32 semanas tanto nas mulheres com HSC na gestação que não recebem tratamento no início desta, para monitorizar progressão para hipotiroidismo clínico, como nas mulheres grávidas com HSC a receber tratamento com LT4.

A *Endocrine Society*[2](2012) recomenda o tratamento com LT4 em todas as mulheres grávidas com HSC com anticorpos anti-TPO positivos pois considera que embora não existam evidências quanto a melhorar o desenvolvimento neurológico dos filhos a longo prazo, há evidências de que melhora os resultados obstétricos. Recomenda ainda a medição dos níveis de TSH a cada 4-6 semanas ao longo da gestação.

A *European Thyroid Association* recomenda o tratamento de todas as mulheres grávidas com HSC (com ou sem anticorpos anti-TPO positivos).[91]

As guidelines da *American Congress of Obstetricians and Gynecologists*[108] não recomendam o tratamento do HSC.

Apesar da falta de uniformidade nas diretrizes, a maioria dos clínicos atualmente opta por tratar as mulheres grávidas com HSC dado existir alguma evidência de que reduz o risco de abortamento e de outras consequências obstétricas adversas.[22]

O estudo de *Shields et al.*[109](2013) defende que as mulheres com HSC na gestação devem ser submetidas a uma reavaliação da função tiroideia 6 semanas pós-parto para averiguar se é necessário manter o tratamento. De salientar, que quando este é descontinuado, há maior probabilidade de reaparecer o HSC numa gestação futura pelo que estas mulheres deverão ser avaliadas em relação à função tiroideia antes de engravidar novamente ou o mais precocemente possível após engravidar.

A principal complicação do tratamento com LT4 prende-se com a possibilidade de provocar tireotoxicose (sobretratamento), cujas consequências no desenvolvimento cerebral fetal são semelhantes às do hipotireoidismo. O hipertireoidismo pode ainda provocar fibrilhação auricular, falência cardíaca ou morte materna e morte fetal.[110] O risco de sobretratamento é particularmente elevado no HSC (12%) quando comparado ao hipotireoidismo clínico (2,5%), uma vez que o tratamento pode normalizar os níveis de TSH mas provocar níveis normais-altos de FT4 dado que estes se encontravam normais antes do tratamento.[20, 110] Esta situação ocorre principalmente quando o tratamento é feito antes do pico de beta hCG (10 semanas) uma vez que nessa altura vai haver um aumento da produção de T4 e a LT4 pode provocar um excesso de FT4, dado que não existe nenhum mecanismo de feedback negativo entre a beta hCG e a FT4, originando uma situação de hipertireoidismo iatrogénico. [6, 20]

Recentemente, o estudo de coorte retrospectivo de *Maraka et al.* [111](2017), reportou que o tratamento das mulheres grávidas com HSC, utilizando LT4, reduziu o risco de abortamento, porém, aumentou o risco de complicações importantes. As gestantes tratadas apresentaram “adjusted odds” mais elevados de parto pré-termo (odds ratio 1.60: 1.14 para

2.24), diabetes gestacional (1.37: 1.05 para 1.79) e pré-eclâmpsia (1.61: 1.10 para 2.37). Além disso, o benefício mencionado apenas se verificou nas mulheres com níveis de TSH pré-tratamento entre 4,1-10,0 mIU/L e não nas que tinham níveis entre 2,5-4,0 mIU/L, o que desperta preocupação em relação a um possível sobretratamento das mulheres que se encontram neste segundo grupo. É mencionado que nas guidelines propostas na *Endocrine Society Meeting* de 2016 os critérios adotados serão: recomendar iniciar tratamento para níveis de TSH superiores a 4,0 mIU/L e presença de anticorpos anti-TPO e ponderar iniciar tratamento para níveis de TSH superiores a 2,5 mIU/L ou ausência de anticorpos anti-TPO. Além disso, relata que menos de 16% das grávidas em estudo com HSC receberam o tratamento preconizado pelas guidelines e que 1,2% foram medicadas com fármacos que não a LT4. Os autores consideram que a causa para estes achados é multifatorial e inclui a falta de uniformidade existente entre as várias guidelines e a falha de adesão à terapêutica.

Dada a falta de uniformidade nas recomendações das várias guidelines atuais, os clínicos devem discutir com as grávidas os potenciais benefícios da terapia com LT4 e ter em conta os aspetos menos apelativos (por exemplo a toma diária de comprimidos, realização frequente de análises e de consultas) bem como o contexto e preferências de cada gestante.[47, 106, 112] A criação e difusão de protocolos padronizados para o tratamento destas mulheres poderia evitar desconforto e poupar tempo e dinheiro.[113]

O selénio tem um papel regulador na ativação e inativação das hormonas tiroideias, tendo sido demonstrado que a sua deficiência provoca uma inibição da deiodinase tipo I, o que impede o catabolismo das hormonas tiroideias e diminui a excreção renal de iodo, provocando um aumento dos valores séricos de T4. Assim, a deficiência em selénio pode apresentar um papel protetor dos efeitos nocivos da deficiência de iodo.[114, 115] Portanto, a suplementação com selénio isolado pode agravar o hipotiroidismo, devendo estar associada a uma suplementação com iodo. Atualmente recomenda-se que o tratamento com selénio se deva

confinar a ensaios randomizados de larga-escala até que a sua eficácia segurança estejam comprovadas. [18]

7. RASTREIO

Para que uma doença seja considerada elegível a ser rastreada deve cumprir alguns requisitos tais como: ser uma doença grave, o tratamento antes do estabelecimento da doença ser vantajoso comparado com o tratamento após o estabelecimento desta e a prevalência da doença nas pessoas assintomáticas deve ser elevada na população a rastrear.[116]

Atualmente existe um amplo debate sobre a necessidade de um rastreio universal para disfunção da tiróide nas gestantes. Quem argumenta a favor cita a elevada prevalência de hipotiroidismo (clínico e subclínico) durante a gravidez, o cariz pouco dispendioso do tratamento (LT4), a facilidade de acesso ao teste de rastreio e o seu baixo custo (medição de TSH) e a boa relação custo-eficácia da estratégia de rastreio. Quem argumenta contra cita a falta de evidência de que a identificação e tratamento das mulheres grávidas com hipotiroidismo melhore o prognóstico materno-fetal.[1, 117] Existe ainda a questão da identificação e tratamento do HSC poder originar consequências negativas como estigma social, ansiedade e tireotoxicose iatrogénica.[110]

O rastreio dirigido ao grupo de alto-risco engloba as mulheres que tenham história pessoal ou familiar de disfunção tiroideia, história familiar de doença auto-imune da tiróide, cirurgia da tiróide prévia, mais de 30 anos, sintomas de disfunção tiroideia ou a presença de bócio, anticorpos anti-TPO positivos, diabetes tipo 1 ou outra doença auto-imune (artrite reumatoide, doença de Sjögren, etc.), história de abortamento, parto pré-termo ou infertilidade, história de radiação da cabeça ou pescoço, obesidade mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$), uso de amiodarona ou lítio, administração recente de contraste iodado radiológico, residência em área de deficiência de iodo moderada a grave[7], nível sérico de TSH no limite superior da

normalidade antes da gravidez e TSH elevada detetada pela 1ª vez durante gravidez prévia.[33, 35, 118] Estas mulheres apresentam um risco 6 vezes superior de desenvolver hipotiroidismo (clínico ou subclínico).[117]

Os potenciais benefícios do rastreio de HSC estão associados com a eventual redução de consequências adversas materno-fetais. Os benefícios a longo-prazo incluem a hipótese de eliminar o risco de défices no desenvolvimento neurocognitivo dos filhos devido a HSC materno não diagnosticado ou tratado.[89]

No estudo de *Negro et al.*[119] foi reportado que o rastreio universal não resultou numa diminuição das consequências negativas materno-fetais quando comparado ao rastreio de grupos de alto risco, no entanto, o tratamento das mulheres grávidas identificadas no grupo de baixo risco foi associado a uma diminuição de eventos adversos.

Relativamente ao custo-eficácia do rastreio da função tiroideia de mulheres grávidas foram realizados dois estudos. No primeiro estudo, de Dosiou et al.[120](2008), foram comparadas três estratégias: não rastrear, um rastreio único medindo os níveis de anticorpos anti-TPO e um rastreio único medindo os níveis de TSH. O rastreio com TSH foi custo-eficaz comparando à ausência de rastreio e o rastreio com anticorpos anti-TPO foi custo-eficaz comparando com o rastreio com TSH. Assim concluiu que rastrear é mais custo-eficaz dado que o método está largamente disponível, é fácil (venopunção) e relativamente barato. No segundo estudo, de Thung et al.[110](2009), foi desenvolvido um modelo de análise (modelo de árvore de decisão) que comparou o custo-eficácia entre ausência de rastreio e rastreio medindo os níveis de TSH, com implementação de tratamento com LT4 nas mulheres com HSC. O custo-eficácia foi considerado dependente da capacidade do tratamento do HSC reduzir a probabilidade dos filhos terem um QI inferior a 85. Utilizando dados de vários estudos realizados e considerando uma prevalência do HSC de 2,5%, foi estimada, por cada 100,000 mulheres grávidas rastreadas, uma poupança de \$8,356,383, menos 175 casos de filhos com

QI inferior a 85 e menos 22,7 casos com QI inferior a 70, verificando-se um aumento de 589,3 QALY dos filhos.

Portanto, este estudo concluiu que o rastreio do HSC era custo-eficaz perante várias circunstâncias. No entanto, dado que o modelo utilizado foi baseado em dados observacionais, os autores consideram que para ser implementado um modelo de rastreio universal, é necessário um ensaio randomizado que demonstre uma relação causal entre o rastreio e tratamento das grávidas com HSC e diminuição dos défices no neurodesenvolvimento dos filhos.

Até à data, os vários estudos publicados com análise da comparação da eficácia entre uma estratégia de rastreio universal e um rastreio de grupos de alto-risco, reportaram que uma grande percentagem de mulheres grávidas com hipotiroidismo clínico/subclínico (cerca de 1/3) não é detetada quando usada a segunda estratégia.[89, 117, 121]

A falha no rastreio seletivo resulta frequentemente da complexidade e número de parâmetros estabelecidos para a elegibilidade do rastreio levando os médicos a não rastrear por não os terem presentes. Desta forma, tanto a *American Thyroid Association*[33] como a *Endocrine Society*[2] recomendam o rastreio de todas as mulheres com mais de 30 anos, pois embora não haja um aumento da prevalência de doença auto-imune da tiróide nesta faixa etária, esta estratégia pode melhorar substancialmente a eficácia do rastreio por aumentar o número de mulheres rastreadas.[13]

Atualmente, as guidelines da *Endocrine Society*[2], da *American Association of Clinical Endocrinologists* [122] e da *American Congress of Obstetricians and Gynecologists*[108] recomendam a estratégia de rastreio apenas dos grupos de alto risco. As guidelines da *American Thyroid Association*[33](2017), consideram que não há evidências suficientes para recomendar a favor ou contra o rastreio universal.

Existe controvérsia sobre qual o método mais eficaz de rastreio. As guidelines da *American Thyroid Association* [33] consideram que deve ser realizada a medição dos níveis de

TSH, seguida da avaliação dos anticorpos anti-TPO caso apresente níveis de TSH entre 2,5-10 mU/L, o mais cedo possível após a confirmação da gestação.

Os TRAb não estão incluídos no rastreio pois embora haja um risco elevado de dano severo no neurodesenvolvimento fetal, a incidência é muito baixa (1:180000) e os testes existentes não são facilmente executados.[14]

8. CONCLUSÃO

As hormonas tiroideias são fundamentais para o correto neurodesenvolvimento fetal, tendo sido relatada em vários estudos uma associação entre baixos níveis de FT4 maternos (que ocorrem no hipotiroidismo clínico e na hipotiroxinemia) e défices neurocognitivos nos filhos. No entanto, essa relação não está comprovada para o HSC, havendo atualmente vários estudos com resultados contraditórios. Embora existam vários estudos que relatem a presença de associação entre HSC materno e défices neurocognitivos nos filhos, existem também muitos estudos que negam essa associação. São de realçar como pontos importantes na análise dos estudos existentes: a presença de possíveis fatores confundidores como por exemplo o nível de educação materno e o estatuto socioeconómico, que se revelam importantes fatores para o desenvolvimento das crianças; a possível inadequação da amostra populacional; as idades das crianças em que foram realizados os testes; os testes utilizados; os valores de corte escolhidos e a definição de HSC utilizada pelos autores do estudo.

Outro ponto importante é a deficiência de iodo materna. Embora não haja evidência suficiente de que a sua suplementação na gestação previna o HSC, sabe-se que está relacionada com uma diminuição do QI dos filhos, pelo que, globalmente é recomendada a suplementação durante a pré-conceção, a gestação e a amamentação em mulheres que não estão medicadas com hormona tiroideia.

Em relação ao tratamento de grávidas com HSC utilizando LT4, não está comprovado que diminua o risco de défices neurocognitivos. Porém, dado o potencial risco dos efeitos

adversos do HSC, a escassa evidência de efeitos nocivos do tratamento e o baixo custo associado ao tratamento com LT4, a maioria dos clínicos opta por tratar estas mulheres, sendo esta decisão apoiada pela maioria das guidelines atuais, destacando que as guidelines mais recentes da *American Thyroid Association*[33](2017) recomendam a utilização de valor de corte de TSH > 4,0 mIU/L quando não se encontram disponíveis valores específicos da população e do trimestre. Tendo em conta a falta de evidência do benefício do tratamento, a abordagem atualmente considerada como mais correta é a discussão entre os clínicos e as grávidas sobre os potenciais benefícios e aspetos menos apelativos do tratamento, sendo a decisão final tomada tendo em conta o contexto e preferências individuais de cada grávida.

Por fim, relativamente ao tipo de rastreio que deve ser adotado, embora alguns estudos tenham relatado uma melhor relação custo-eficácia do rastreio universal quando comparado ao rastreio de grupos de alto-risco, a maioria das guidelines atuais, perante a falta de evidência de benefício inequívoco do tratamento do HSC, recomendam a segunda estratégia e as mais recentes guidelines da *American Thyroid Association*[33](2017), consideram que não há evidências suficientes para recomendar a favor ou contra o rastreio universal.

Concluindo, dada a relevância deste tópico na saúde materno-fetal e a falta de evidências relativas a diversos sub-tópicos, torna-se premente a necessidade de mais estudos, de preferência randomizados, longitudinais e prospetivos que colmatem as insuficiências dos estudos efetuados até hoje e assim permitam alcançar conclusões robustas e definir a melhor estratégia de rastreio, prevenção e tratamento.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Negro, R. and A. Stagnaro-Green, *Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy*. BMJ, 2014. **349**: p. g4929.
2. De Groot, L., et al., *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(8): p. 2543-65.
3. Stagnaro-Green, A., et al., *Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum*. Thyroid, 2011. **21**(10): p. 1081-125.
4. Gyamfi, C., R.J. Wapner, and M.E. D'Alton, *Thyroid dysfunction in pregnancy: the basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management*. Obstet Gynecol, 2009. **113**(3): p. 702-7.
5. Li, Y., et al., *Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25-30 months*. Clin Endocrinol (Oxf), 2010. **72**(6): p. 825-9.
6. Maraka, S., D.T. O'Keeffe, and V.M. Montori, *Subclinical Hypothyroidism During Pregnancy-Should You Expect This When You Are Expecting?: A Teachable Moment*. JAMA Intern Med, 2015. **175**(7): p. 1088-9.
7. RAJAT MOHANTY, S.P., BABITA RAMANI, *Subclinical Hypothyroidism During Pregnancy: A Clinical Review*. Indian Journal of Clinical Practice, 2014. **25**(5).
8. Blatt, A.J., J.M. Nakamoto, and H.W. Kaufman, *National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(3): p. 777-84.
9. Li, C., et al., *Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women?* J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(1): p. 73-9.
10. Nambiar, V., et al., *Prevalence and impact of thyroid disorders on maternal outcome in asian-Indian pregnant women*. J Thyroid Res, 2011. **2011**: p. 429097.
11. Sahu, M.T., et al., *Overt and subclinical thyroid dysfunction among Indian pregnant women and its effect on maternal and fetal outcome*. Arch Gynecol Obstet, 2010. **281**(2): p. 215-20.
12. V., F., *Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians*. Mayo Clin Proc., 2009.
13. Potlukova, E., et al., *Is age a risk factor for hypothyroidism in pregnancy? An analysis of 5223 pregnant women*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(6): p. 1945-52.
14. Morreale de Escobar, G., M.J. Obregon, and F. Escobar del Rey, *Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?* J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(11): p. 3975-87.
15. Stricker, R., et al., *Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals*. Eur J Endocrinol, 2007. **157**(4): p. 509-14.
16. Glinioer, D., et al., *Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **79**(1): p. 197-204.
17. Glinioer, K.P.D., *Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy*. Human Reproduction Update, 2003. **9**(2): p. 149-161.
18. Reid, S.M., et al., *Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(5): p. CD007752.

19. Marwaha, R.K., et al., *Residual goitre in the postiodization phase: iodine status, thiocyanate exposure and autoimmunity*. Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **59**(6): p. 672-81.
20. Korevaar, T.I.M., et al., *Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study*. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2015. **4**(1): p. 35-43.
21. Lazarus, J.H., et al., *Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function*. N Engl J Med, 2012. **366**(6): p. 493-501.
22. Lazarus, P.N.T.J.H., *Subclinical hypothyroidism in pregnancy. What next after CATS ?* Thyroid International, 2014(2).
23. Glinoe, D., *What happens to the normal thyroid during pregnancy?* Thyroid, 1999. **9**(7): p. 631-5.
24. Haddow, J.E., et al., *Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child*. N Engl J Med, 1999. **341**(8): p. 549-55.
25. Skeaff, S.A., *Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child*. Nutrients, 2011. **3**(2): p. 265-73.
26. Klubo-Gwiedzinska, J., et al., *Levothyroxine treatment in pregnancy: indications, efficacy, and therapeutic regimen*. J Thyroid Res, 2011. **2011**: p. 843591.
27. Andersson, M., V. Karumbunathan, and M.B. Zimmermann, *Global iodine status in 2011 and trends over the past decade*. J Nutr, 2012. **142**(4): p. 744-50.
28. Limbert, E., et al., *Iodine intake in Portuguese pregnant women: results of a countrywide study*. Eur J Endocrinol, 2010. **163**(4): p. 631-5.
29. Bath SC, S.C., Golding J, Emmett P, Rayman MP., *Effect of inadequate iodine status in UK pregnant women on cognitive outcomes in their children: results from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)*. Lancet, 2013. **27**: p. 331-337.
30. Stagnaro-Green, A., S. Sullivan, and E.N. Pearce, *Iodine supplementation during pregnancy and lactation*. JAMA, 2012. **308**(23): p. 2463-4.
31. McLeod, D.S. and H.D. McIntyre, *Subclinical hypothyroidism and related biochemical entities in pregnancy: implications and management*. Obstet Med, 2010. **3**(4): p. 139-44.
32. Murcia, M., et al., *Effect of iodine supplementation during pregnancy on infant neurodevelopment at 1 year of age*. Am J Epidemiol, 2011. **173**(7): p. 804-12.
33. Alexander, E.K., et al., *2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum*. Thyroid, 2017.
34. Saúde, D.D.-G.d., *Aporte de iodo em mulheres na preconcepção, gravidez e amamentação*. Orientação da Direção-Geral da Saúde, 2013(011/2013).
35. Mandel, S.J., C.A. Spencer, and J.G. Hollowell, *Are detection and treatment of thyroid insufficiency in pregnancy feasible?* Thyroid, 2005. **15**(1): p. 44-53.
36. Glinoe, D., *The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology*. Endocr Rev, 1997. **18**(3): p. 404-33.
37. Skjöldebrand, L., et al., *Thyroid associated components in serum during normal pregnancy*. Acta Endocrinol (Copenh), 1982. **100**(4): p. 504-11.
38. Ain, K.B., Y. Mori, and S. Refetoff, *Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration*. J Clin Endocrinol Metab, 1987. **65**(4): p. 689-96.
39. Gyamfi Bannerman, C., *Basic science and clinical evidence regarding treatment of subclinical hypothyroidism during pregnancy*. Clin Obstet Gynecol, 2011. **54**(3): p. 488-92.
40. Weeke, J., et al., *A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy*. Acta Endocrinol (Copenh), 1982. **101**(4): p. 531-7.

41. Hernandez, A., et al., *Type 3 deiodinase deficiency causes spatial and temporal alterations in brain T3 signaling that are dissociated from serum thyroid hormone levels*. Endocrinology, 2010. **151**(11): p. 5550-8.
42. de Escobar, G.M., M.J. Obregon, and F.E. del Rey, *Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2004. **18**(2): p. 225-48.
43. Bliddal, S., et al., *Gestational age-specific reference ranges from different laboratories misclassify pregnant women's thyroid status: comparison of two longitudinal prospective cohort studies*. Eur J Endocrinol, 2014. **170**(2): p. 329-39.
44. Yan, Y.Q., et al., *Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. **74**(2): p. 262-9.
45. Soldin, O.P., *Thyroid function testing in pregnancy and thyroid disease: trimester-specific reference intervals*. Ther Drug Monit, 2006. **28**(1): p. 8-11.
46. Korevaar, T.I., et al., *Ethnic differences in maternal thyroid parameters during pregnancy: the Generation R study*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(9): p. 3678-86.
47. Maraka, S., et al., *Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Thyroid, 2016. **26**(4): p. 580-90.
48. Wiles, K.S., S. Jarvis, and C. Nelson-Piercy, *Are we overtreating subclinical hypothyroidism in pregnancy?* BMJ, 2015. **351**: p. h4726.
49. Maraka, S., N.S. Ospina, and V.M. Montori, *Subclinical Hypothyroidism Overdiagnosis in Pregnant Women-Reply*. JAMA Intern Med, 2015. **175**(11): p. 1873.
50. Kim, H.S., et al., *Gestational Age-specific Cut-off Values Are Needed for Diagnosis of Subclinical Hypothyroidism in Early Pregnancy*. J Korean Med Sci, 2015. **30**(9): p. 1308-12.
51. Yim, C.H., *Update on the Management of Thyroid Disease during Pregnancy*. Endocrinol Metab (Seoul), 2016. **31**(3): p. 386-391.
52. Laurberg, P., et al., *Screening for overt thyroid disease in early pregnancy may be preferable to searching for small aberrations in thyroid function tests*. Clin Endocrinol (Oxf), 2013. **79**(3): p. 297-304.
53. Casey, B.M., et al., *Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes*. Obstet Gynecol, 2005. **105**(2): p. 239-45.
54. Negro, R., et al., *Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(9): p. E44-8.
55. Su, P.Y., et al., *Maternal thyroid function in the first twenty weeks of pregnancy and subsequent fetal and infant development: a prospective population-based cohort study in China*. J Clin Endocrinol Metab, 2011. **96**(10): p. 3234-41.
56. Korevaar, T.I., et al., *Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(11): p. 4382-90.
57. Tudela, C.M., et al., *Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes*. Obstet Gynecol, 2012. **119**(5): p. 983-8.
58. Liu, H., et al., *Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study*. Thyroid, 2014. **24**(11): p. 1642-9.
59. Wang, S., et al., *Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy*. J Endocrinol Invest, 2012. **35**(3): p. 322-5.
60. Casey, B.M., et al., *Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy*. Obstet Gynecol, 2007. **109**(5): p. 1129-35.

61. Chen, L.M., et al., *Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e109364.
62. Wilson, K.L., et al., *Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy*. Obstet Gynecol, 2012. **119**(2 Pt 1): p. 315-20.
63. Stagnaro-Green, A., et al., *The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery*. Thyroid, 2005. **15**(4): p. 351-7.
64. Klein, R.Z., et al., *Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring*. J Med Screen, 2001. **8**(1): p. 18-20.
65. Kharb, S., D. Sardana, and S. Nanda, *Correlation of thyroid functions with severity and outcome of pregnancy*. Ann Med Health Sci Res, 2013. **3**(1): p. 43-6.
66. Mannisto, T., et al., *Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(7): p. 2725-33.
67. van den Boogaard, E., 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): p. 605-19.
68. Nelson, D.B., et al., *Subsequent pregnancy outcomes in women previously diagnosed with subclinical hypothyroidism*. Am J Perinatol, 2014. **31**(1): p. 77-84.
69. Benhadi, N., et al., *Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death*. Eur J Endocrinol, 2009. **160**(6): p. 985-91.
70. Mannisto, T., et al., *Neonatal outcomes and birth weight in pregnancies complicated by maternal thyroid disease*. Am J Epidemiol, 2013. **178**(5): p. 731-40.
71. Allan, W.C., et al., *Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening*. J Med Screen, 2000. **7**(3): p. 127-30.
72. Wikner, B.N., et al., *Maternal use of thyroid hormones in pregnancy and neonatal outcome*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008. **87**(6): p. 617-27.
73. Santini, F., et al., *Mechanisms in endocrinology: the crosstalk between thyroid gland and adipose tissue: signal integration in health and disease*. Eur J Endocrinol, 2014. **171**(4): p. R137-52.
74. Sanyal, D. and M. Raychaudhuri, *Hypothyroidism and obesity: An intriguing link*. Indian J Endocrinol Metab, 2016. **20**(4): p. 554-7.
75. Mosso, L., et al., *Early pregnancy thyroid hormone reference ranges in Chilean women: the influence of body mass index*. Clin Endocrinol (Oxf), 2016. **85**(6): p. 942-948.
76. Martin, M.J. and K.S. Blair, *Comment on: Subclinical hypothyroidism and its relation to obesity in patients before and after Roux-en-Y gastric bypass*. Surg Obes Relat Dis, 2015. **11**(6): p. 1263-5.
77. Cleary-Goldman, J., et al., *Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome*. Obstet Gynecol, 2008. **112**(1): p. 85-92.
78. Mannisto, T., et al., *Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(3): p. 772-9.
79. Mannisto, T., et al., *Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(3): p. 1084-94.
80. Chen, S., et al., *Preconception TSH Levels and Pregnancy Outcomes: a Population-based Cohort Study in 184,611 women*. Clin Endocrinol (Oxf), 2017.
81. Calvo, R.M., et al., *Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(4): p. 1768-77.

82. Pop VJ, K.J., Van Baar AL, Verkerk G, Van Son MM, de Vijlder JJ, et al. , *Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy*. Clinical Endocrinology 1999. **50**(2): p. 149-55.
83. Man, E.B. and W.S. Jones, *Thyroid function in human pregnancy*. American Journal of Obstetrics & Gynecology. **104**(6): p. 898-908.
84. Pop, V.J., et al., *Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development?* J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(12): p. 3561-6.
85. POP V.J., B.E.P., *Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study*. CLINICAL ENDOCRINOLOGY 2003. **59**: p. 282-288.
86. Smit, B.J., et al., *Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function*. Acta Paediatrica, 2000. **89**(3): p. 291-295.
87. Behrooz, H.G., et al., *Subclinical hypothyroidism in pregnancy: intellectual development of offspring*. Thyroid, 2011. **21**(10): p. 1143-7.
88. Fan, X. and L. Wu, *The impact of thyroid abnormalities during pregnancy on subsequent neuropsychological development of the offspring: a meta-analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016. **29**(24): p. 3971-6.
89. Negro, R. and J.H. Mestman, *Thyroid disease in pregnancy*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2011. **25**(6): p. 927-43.
90. Schneuer, F.J., et al., *Association and predictive accuracy of high TSH serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(9): p. 3115-22.
91. Lazarus, J., et al., *2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children*. Eur Thyroid J, 2014. **3**(2): p. 76-94.
92. Henrichs, J., et al., *Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(9): p. 4227-34.
93. Julvez, J., et al., *Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment*. Epidemiology, 2013. **24**(1): p. 150-7.
94. Chen, L.M., et al., *Effect of gestational subclinical hypothyroidism on early neurodevelopment of offspring*. J Perinatol, 2015. **35**(9): p. 678-82.
95. Abalovich, M., et al., *Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(8 Suppl): p. S1-47.
96. Abalovich, M., et al., *Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy*. Thyroid, 2013. **23**(11): p. 1479-83.
97. Yu, X., et al., *The pattern of thyroid function of subclinical hypothyroid women with levothyroxine treatment during pregnancy*. Endocrine, 2013. **44**(3): p. 710-5.
98. Vadeloo, T., et al., *Thyroid testing in pregnant women with thyroid dysfunction in Tayside, Scotland: the thyroid epidemiology, audit and research study (TEARS)*. Clin Endocrinol (Oxf), 2013. **78**(3): p. 466-71.
99. Verga, U., et al., *Adjustment of L-T4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or post-ablative hypothyroidism*. Clin Endocrinol (Oxf), 2009. **70**(5): p. 798-802.
100. Kothari, A. and J. Girling, *Hypothyroidism in pregnancy: pre-pregnancy thyroid status influences gestational thyroxine requirements*. BJOG, 2008. **115**(13): p. 1704-8.
101. Negro, R., et al., *Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(7): p. 2587-91.

102. Abalovich, M., et al., *Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy*. *Thyroid*, 2002. **12**(1): p. 63-8.
103. Brabant, G., et al., *Management of subclinical hypothyroidism in pregnancy: are we too simplistic?* *Eur J Endocrinol*, 2015. **173**(1): p. P1-P11.
104. Casey, B.M., et al., *Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(9): p. 815-825.
105. Blumenthal, N.J. and C.J. Eastman, *Beneficial Effects on Pregnancy Outcomes of Thyroid Hormone Replacement for Subclinical Hypothyroidism*. *J Thyroid Res*, 2017. **2017**: p. 4601365.
106. Maraka, S., et al., *Effects of Levothyroxine Therapy on Pregnancy Outcomes in Women with Subclinical Hypothyroidism*. *Thyroid*, 2016. **26**(7): p. 980-6.
107. Cooper, D.S. and E.N. Pearce, *Subclinical Hypothyroidism and Hypothyroxinemia in Pregnancy - Still No Answers*. *N Engl J Med*, 2017. **376**(9): p. 876-877.
108. American College of, O. and Gynecologists, *Practice Bulletin No. 148: Thyroid disease in pregnancy*. *Obstet Gynecol*, 2015. **125**(4): p. 996-1005.
109. Shields, B.M., et al., *Five-year follow-up for women with subclinical hypothyroidism in pregnancy*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(12): p. E1941-5.
110. Thung, S.F., E.F. Funai, and W.A. Grobman, *The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism*. *Am J Obstet Gynecol*, 2009. **200**(3): p. 267 e1-7.
111. Maraka, S., et al., *Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment*. *BMJ*, 2017. **356**: p. i6865.
112. Tng, E.L., *The debate on treating subclinical hypothyroidism*. *Singapore Med J*, 2016. **57**(10): p. 539-545.
113. Negro, R., D. Dazzi, and A. Pezzarossa, *The management of thyroid disease by GPs*. *Fam Pract*, 2001. **18**(2): p. 195-8.
114. Contempré, B., et al., *Effect of selenium supplementation on thyroid hormone metabolism in an iodine and selenium deficient population*. *Clinical Endocrinology*, 1992. **36**(6): p. 579-583.
115. Trumpff, C., et al., *Mild iodine deficiency in pregnancy in Europe and its consequences for cognitive and psychomotor development of children: a review*. *J Trace Elem Med Biol*, 2013. **27**(3): p. 174-83.
116. Klein, T.A., *Thyroid dysfunction in pregnancy: the basic science and clinical evidence surrounding the controversy in management*. *Obstet Gynecol*, 2009. **113**(6): p. 1372, author reply 1372-3.
117. Vaidya, B., et al., *Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding?* *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(1): p. 203-7.
118. Wang, W., et al., *The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy*. *Eur J Endocrinol*, 2011. **164**(2): p. 263-8.
119. Negro, R., et al., *Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. **95**(4): p. 1699-707.
120. Dosiou, C., et al., *Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis*. *Eur J Endocrinol*, 2008. **158**(6): p. 841-51.
121. Horacek, J., et al., *Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding*. *Eur J Endocrinol*, 2010. **163**(4): p. 645-50.
122. Hossein Gharib, R.H.C., and Richard A. Dickey, *SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM DURING PREGNANCY: POSITION STATEMENT FROM THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL*

ENDOCRINOLOGISTS. ENDOCRINE PRACTICE 1999. 5(6 November/December): p. 367-368.