

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Declaração de entrega do Trabalho de Conclusão de Curso

Declaro que o trabalho intitulado “Hipotireoidismo e Gestação: Diagnóstico e Manejo Clínico” realizado pelo(s) aluno(s) Maria Júlia Marcolini Engler e Murilo Paludetto Minicucci Cruz está apto para entrega, apresentação e avaliação das bancas nomeadas.

Prof. Dra. Teresa Cristina Piscitelli Bonanséa

Assinatura do Orientador do Trabalho

UNIVERSIDADE SANTO AMARO

CURSO DE MEDICINA

Maria Júlia Marcolini Engler

Murilo Paludetto Minicucci Cruz

**HIPOTIREOIDISMO E GESTAÇÃO: DIAGNÓSTICO E MANEJO
CLÍNICO**

São Paulo

2024

Maria Júlia Marcolini Engler
Murilo Paludetto Minicucci Cruz

**HIPOTIREOIDISMO E GESTAÇÃO: DIAGNÓSTICO E MANEJO
CLÍNICO**

Projeto de Pesquisa para Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como
requisito parcial para obtenção do título
Bacharel em Medicina.

Orientadora Dra. Teresa Cristina Piscitelli
Bonanséa

São Paulo

2024

E48h

Engler, Maria Júlia Marcolini.

Hipotireoidismo e gestação: diagnóstico e manejo clínico / Maria Júlia Marcolini Engler, Murilo Paludetto Minicucci Cruz. – São Paulo, 2024.

30 p. : il., P&B.

Orientadora: Profa. Me. Teresa Cristina Piscitelli Bonanséa.

TCC Graduação. (Curso Superior em Medicina) – Universidade Santo Amaro, 2024.

Bibliografia incluída.

1. Disfunção tireoidiana. 2. Hipotireoidismo. 3. Gestação. I. Cruz, Murilo Paludetto Minicucci. II. Bonanséa, Teresa Cristina Piscitelli, orient. III. Universidade Santo Amaro. IV. Título.

CDD 616.4

Maria Julia Marcolini Engler
Murilo Paludetto Minicucci Cruz

**HIPOTIREOIDISMO E GESTAÇÃO: DIAGNÓSTICO E MANEJO
CLÍNICO**

**Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do
título Bacharel em Medicina.**

Orientador: Prof. Dra. Teresa Cristina Piscitelli Bonanséa

São Paulo, ____ de _____ de 2024

Banca Examinadora

Prof. Dra. Teresa Cristina Piscitelli Bonanséa

Orientador

Prof^a. Dr^a. Ma. Claudia. Cristina. Maciel

Avaliador

Prof^a. Dr^a. Ma. Ana. Cristina. Zollner

Avaliador

Maria Julia Marcolini Engler, Murilo Paludetto Minicucci Cruz, Teresa Cristina Piscitelli Bonanséa. *HIPOTIREOIDISMO E GESTAÇÃO: DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO*. [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Santo Amaro, 2024.

INTRODUÇÃO: O hipotireoidismo é uma condição endócrina que resulta da deficiente produção ou ação dos hormônios tireoidianos e tem prevalência em torno de 4% a 10% na população geral, sendo sete vezes mais frequente no sexo feminino. Durante a gestação, alterações fisiológicas ocorrem estimulando a tireoide materna a suprir a necessidade aumentada de hormônios que esse período demanda. Quando a capacidade da glândula encontra-se comprometida pode prejudicar o metabolismo materno e fetal, acarretando em complicações para ambos. O objetivo deste estudo foi identificar e analisar o impacto do diagnóstico precoce e destacar o manejo clínico adequado do hipotireoidismo na gestação.

MÉTODOS: Para compor essa revisão narrativa que teve como fonte de pesquisa artigos vindos das bases de dados PubMed, Scielo e FEBRASGO, foram utilizadas os seguintes descritores: “Hypothyroidism”, “Pregnancy”, “Pregnancy Complications”, “Thyroid Disease”. Foram selecionados artigos em inglês e português no intervalo de 2004 a 2024. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** No período gestacional, adaptações fisiológicas maternas ocorrem para atender às demandas metabólicas elevadas, com isso as concentrações das frações livres e do hormônio tireoestimulante (TSH) estabelecem um novo equilíbrio. Em virtude da flutuação na concentração dos hormônios durante a gestação, o diagnóstico do hipotireoidismo mostra-se desafiador. Para o rastreio, o parâmetro utilizado é a dosagem sérica do TSH e, frente à conhecida redução fisiológica nos seus níveis durante a gravidez, quando elevado é altamente sugestivo de disfunção. A complementação com a dosagem da fração livre de tiroxina (T4) e do anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO) podem ser necessários para elucidação diagnóstica. A avaliação da função tireoidiana deve ser precoce, principalmente em mulheres sob maior risco para disfunção da glândula. Diante da confirmação diagnóstica, o tratamento deve ser iniciado com levotiroxina de acordo com os níveis de TSH, com posterior monitoramento laboratorial e ajuste da dose. Em casos de hipotireoidismo pré-estabelecido, a gestação pode demandar um aumento na dose do medicamento. O hipotireoidismo pode acarretar em complicações entre 2-10 a cada 1.000 gravidezes. Isso porque os hormônios tireoidianos são cruciais para um adequado crescimento somático e desenvolvimento neurológico dos descendentes, e têm um papel significativo no desenvolvimento placentário inicial. Dentre as complicações envolvidas tem-se: aborto, parto prematuro, hipertensão arterial/pré eclâmpsia, entre outras. **CONCLUSÃO:** A abordagem precoce, o ajuste terapêutico adequado e o monitoramento laboratorial tornam-se estratégias centrais na prevenção de complicações associadas ao hipotireoidismo na gestação, reforçando a importância do acompanhamento pré-natal, indispensável para uma gravidez segura e bem-sucedida.

Palavras-chave: Hipotireoidismo. Gestação. Disfunção Tireoidiana. Complicações Gestacionais.

ABSTRACT

BACKGROUND: Hypothyroidism is an endocrine condition that results from deficient production or action of thyroid hormones and has a prevalence of approximately 4% to 10% in the general population, being seven times more common in females. During pregnancy, the maternal thyroid undergoes physiological changes to produce the additional hormones needed to support the increased demands of this period. When the gland's capacity is compromised, it can impair both maternal and fetal metabolism, leading to complications for both. The aim of this study was to identify and analyze the impact of early diagnosis and highlight the appropriate clinical management of hypothyroidism during pregnancy. **METHODS:** This narrative review used research articles from the PubMed, Scielo, and FEBRASGO databases, with the following descriptors: "Hypothyroidism," "Pregnancy," "Pregnancy Complications," and "Thyroid Disease." Articles in English and Portuguese from 2004 to 2024 were selected. **RESULTS AND DISCUSSION:** During pregnancy, maternal physiological adaptations occur to meet the increased metabolic demands, resulting in a new balance in the concentrations of free fractions and thyroid-stimulating hormone (TSH). Due to hormonal fluctuations during pregnancy, the diagnosis of hypothyroidism is challenging. For screening, the standard parameter is serum TSH measurement, and given the known physiological reduction in TSH levels during pregnancy, elevated TSH is highly suggestive of dysfunction. Complementary tests for free thyroxine (T4) and thyroid peroxidase antibody (anti-TPO) may be necessary for diagnostic clarification. Thyroid function assessment should be conducted early, especially in women at higher risk for gland dysfunction. Upon diagnostic confirmation, treatment should be initiated with levothyroxine based on TSH levels, followed by laboratory monitoring and dose adjustment. In cases of pre-established hypothyroidism, pregnancy may require an increased medication dose. Hypothyroidism can lead to complications in 2-10 out of every 1,000 pregnancies. Thyroid hormones are essential for adequate fetal somatic growth and neurological development and play a significant role in early placental development. Complications include miscarriage, preterm birth, hypertension/preeclampsia, among others. **CONCLUSION:** Early intervention, appropriate therapeutic adjustments, and laboratory monitoring are central strategies in preventing complications associated with hypothyroidism during pregnancy, underscoring the importance of prenatal care, which is essential for a safe and successful pregnancy.

Keywords: Hypothyroidism. Pregnancy. Thyroid Dysfunction. Pregnancy Complications.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. MÉTODOS.....	12
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	13
3.1 Fisiologia Tireoidiana Materna.....	13
3.2 Achados laboratoriais.....	16
3.3 Tratamento.....	20
3.4 Complicações.....	23
3.5 Proposta de fluxograma.....	25
4. CONCLUSÃO.....	25
5. REFERÊNCIAS.....	26

HIPOTIREOIDISMO E GESTAÇÃO: DIAGNÓSTICO E MANEJO CLÍNICO

HYPOTHYROIDISM AND PREGNANCY: DIAGNOSIS AND CLINICAL MANAGEMENT

Engler, Maria Júlia Marcolini¹

Cruz, Murilo Paludetto Minicucci²

Bonanséa, Teresa Piscitelli³

RESUMO

INTRODUÇÃO: O hipotireoidismo é uma condição endócrina que resulta da deficiente produção ou ação dos hormônios tireoidianos e tem prevalência em torno de 4% a 10% na população geral, sendo sete vezes mais frequente no sexo feminino. Durante a gestação, alterações fisiológicas ocorrem estimulando a tireoide materna a suprir a necessidade aumentada de hormônios que esse período demanda. Quando a capacidade da glândula encontra-se comprometida pode prejudicar o metabolismo materno e fetal, acarretando em complicações para ambos. O objetivo deste estudo foi identificar e analisar o impacto do diagnóstico precoce e destacar o manejo clínico adequado do hipotireoidismo na gestação.

MÉTODOS: Para compor essa revisão narrativa que teve como fonte de pesquisa artigos vindos das bases de dados PubMed, Scielo e FEBRASGO, foram utilizadas os seguintes descritores: “Hypothyroidism”, “Pregnancy”, “Pregnancy Complications”, “Thyroid Disease”. Foram selecionados artigos em inglês e português no intervalo de 2004 a 2024. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** No período gestacional, adaptações fisiológicas maternas ocorrem para atender às demandas metabólicas elevadas, com isso as concentrações das frações livres e do hormônio tireoestimulante (TSH) estabelecem um novo equilíbrio. Em virtude da flutuação na concentração dos hormônios durante a gestação, o diagnóstico do hipotireoidismo mostra-se desafiador. Para o rastreo, o parâmetro utilizado é a dosagem sérica do TSH e, frente à conhecida redução fisiológica nos seus níveis durante a gravidez, quando elevado é altamente sugestivo de disfunção. A complementação com a dosagem da fração livre de tiroxina (T4) e do anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO) podem ser necessários para elucidação diagnóstica. A avaliação da função tireoidiana deve ser precoce, principalmente em mulheres sob maior risco para disfunção da glândula. Diante da confirmação diagnóstica, o tratamento deve ser iniciado com levotiroxina de acordo com os níveis de TSH, com posterior monitoramento laboratorial e ajuste da dose. Em casos de hipotireoidismo pré-estabelecido, a gestação pode demandar um aumento na dose do medicamento. O hipotireoidismo pode acarretar em complicações entre 2-10 a cada 1.000 gravidezes. Isso porque os hormônios

¹ Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. mjmarcoliniengler@gmail.com

² Graduando em Medicina da Universidade Santo Amaro. murilompaludetto@gmail.com

³ Professor Orientador. Titulação, Universidade Santo Amaro -SP – tebonanse@hotmail.com

tireoidianos são cruciais para um adequado crescimento somático e desenvolvimento neurológico dos descendentes, e têm um papel significativo no desenvolvimento placentário inicial. Dentre as complicações envolvidas tem-se: aborto, parto prematuro, hipertensão arterial/pré eclâmpsia, entre outras. **CONCLUSÃO:** A abordagem precoce, o ajuste terapêutico adequado e o monitoramento laboratorial tornam-se estratégias centrais na prevenção de complicações associadas ao hipotireoidismo na gestação, reforçando a importância do acompanhamento pré-natal, indispensável para uma gravidez segura e bem-sucedida.

Palavras-chave: Hipotireoidismo. Gestação. Disfunção Tireoidiana. Complicações Gestacionais.

ABSTRACT

BACKGROUND: Hypothyroidism is an endocrine condition that results from deficient production or action of thyroid hormones and has a prevalence of approximately 4% to 10% in the general population, being seven times more common in females. During pregnancy, the maternal thyroid undergoes physiological changes to produce the additional hormones needed to support the increased demands of this period. When the gland's capacity is compromised, it can impair both maternal and fetal metabolism, leading to complications for both. The aim of this study was to identify and analyze the impact of early diagnosis and highlight the appropriate clinical management of hypothyroidism during pregnancy. **METHODS:** This narrative review used research articles from the PubMed, Scielo, and FEBRASGO databases, with the following descriptors: "Hypothyroidism," "Pregnancy," "Pregnancy Complications," and "Thyroid Disease." Articles in English and Portuguese from 2004 to 2024 were selected. **RESULTS AND DISCUSSION:** During pregnancy, maternal physiological adaptations occur to meet the increased metabolic demands, resulting in a new balance in the concentrations of free fractions and thyroid-stimulating hormone (TSH). Due to hormonal fluctuations during pregnancy, the diagnosis of hypothyroidism is challenging. For screening, the standard parameter is serum TSH measurement, and given the known physiological reduction in TSH levels during pregnancy, elevated TSH is highly suggestive of dysfunction. Complementary tests for free thyroxine (T4) and thyroid peroxidase antibody (anti-TPO) may be necessary for diagnostic clarification. Thyroid function assessment should be conducted early, especially in women at higher risk for gland dysfunction. Upon diagnostic confirmation, treatment should be initiated with levothyroxine based on TSH levels, followed by laboratory monitoring and dose adjustment. In cases of pre-established hypothyroidism, pregnancy may require an increased medication dose. Hypothyroidism can lead to complications in 2-10 out of every 1,000 pregnancies. Thyroid hormones are essential for adequate fetal somatic growth and neurological development and play a significant role in early placental development. Complications include miscarriage, preterm birth, hypertension/preeclampsia, among others. **CONCLUSION:** Early intervention, appropriate therapeutic adjustments, and laboratory monitoring are central strategies in preventing complications associated with hypothyroidism during pregnancy, underscoring the importance of prenatal care, which is essential for a safe and successful pregnancy.

Keywords: Hypothyroidism. Pregnancy. Thyroid Dysfunction. Pregnancy Complications.

1. INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é uma condição endócrina que resulta da deficiente produção ou ação dos hormônios tireoidianos (HTs) com conseqüente alentecimento dos processos metabólicos. Estima-se que a prevalência dessa doença na população geral seja em torno de 4% a 10%,¹ sendo sete vezes mais frequente no sexo feminino.² O hipotireoidismo primário é a forma mais comum de apresentação da doença, tendo como principal etiologia a tireoidite de Hashimoto, com prevalência de 12% a 13% na população.³

A frequência do hipotireoidismo na gestação varia em cada país, porém apresenta-se em cerca de 0,3% a 25% da população.⁴ No que tange ao contexto clínico, o período gestacional representa um estresse para a glândula tireoide em virtude de um aumento do estímulo ao eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, sendo um período crítico para a ocorrência de disfunções tireoidianas. Desde o momento da concepção, ocorrem alterações fisiológicas que estimulam a glândula a suprir a necessidade aumentada de secreção de hormônios no período gestacional. Essas alterações asseguram a oferta adequada de HTs para o feto até que sua glândula encontre-se funcionalmente madura e independente.³

Quando a capacidade da glândula encontra-se comprometida, como ocorre no hipotireoidismo, a deficiência hormonal fica ainda mais evidente e pode prejudicar o metabolismo da mãe e do feto, acarretando em complicações para ambos. Os HTs são fundamentais para o adequado desenvolvimento neurofuncional e cognitivo do concepto, sendo assim, a doença acarreta maiores riscos de complicações obstétricas como: abortos espontâneos, hipertensão gestacional, prematuridade,

baixo peso ao nascer, mortalidade perinatal, deterioração da função tireoidiana materna, entre outros.^{3,4}

A investigação do hipotireoidismo em gestantes denota dificuldade devido a ambiguidade no que se refere a elevação do hormônio tireoestimulante (TSH), um dos definidores laboratoriais do hipotireoidismo primário.³ O *screening* universal para disfunção tireoidiana no início da gestação não tem sido recomendado pela maioria das sociedades científicas, apesar de controverso. No entanto, é necessário que o hipotireoidismo seja pesquisado em casos de suspeita clínica e em gestantes com risco para desordens tireoidianas.⁵

Deste modo, entende-se a importância de estabelecer diretrizes para elucidação diagnóstica precoce e manejo clínico, que podem, potencialmente, atenuar ou eliminar o risco de complicações. Recomenda-se também que mulheres com diagnóstico prévio de hipotireoidismo sejam aconselhadas a estabilizar sua doença antes da gestação e, assim, prevenir intercorrências.⁴

Portanto, visto que o hipotireoidismo afeta um número considerável de mulheres em idade reprodutiva e causa diversas complicações tanto à mãe quanto ao feto, os objetivos deste estudo foram identificar e analisar o impacto do diagnóstico precoce e manejo clínico adequado do hipotireoidismo na gestação; descrever a fisiologia tireoidiana materna; identificar a forma de rastreamento e os fatores de maior risco para a doença; levantar os critérios para diagnóstico; destacar o protocolo de tratamento para manejo clínico; esclarecer as possíveis complicações materno-fetais diante da doença na gestação.

2. MÉTODOS

Essa pesquisa trata-se de uma revisão narrativa de literatura que utilizou como fonte de pesquisa artigos vindos das bases de dados PubMed, Scielo e

FEBRASGO. A partir dos descritores “Hypothyroidism”, “Pregnancy”, “Pregnancy Complications”, “Thyroid Disease” a pesquisa foi restrita às datas de publicação do ano de 2004 a agosto de 2024 e foram incluídos apenas artigos em inglês e português. Os artigos selecionados foram organizados e analisados conforme o ano de publicação, método de estudo e proximidade entre os resumos dos artigos e a proposta desta pesquisa.

Sendo assim, a população de interesse teve como foco mulheres gestantes que apresentam desordens tireoidianas. As buscas se basearam em todas as diretrizes da prática clínica propostas para gestantes com hipotireoidismo considerando os critérios para o diagnóstico e manejo na gestação.

Essa pesquisa dispensou, conforme a Resolução 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde, a submissão e aprovação deste projeto em Comitês de Ética e Pesquisa (CEP) bem como uso de Termos de Consentimento Livre Esclarecido. Por se tratar de uma revisão narrativa, não houve riscos para nenhum paciente ou quebra de sigilo.

Finalmente, através dessa revisão ficou evidente a importância do diagnóstico precoce e o adequado manejo clínico do hipotireoidismo durante a gestação, possibilitando a diminuição da incidência dos riscos e complicações tanto maternas quanto fetais.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Fisiologia Tireoidiana Materna

Um conjunto de significativas alterações funcionais ocorrem na gestação determinando modificações marcantes da função tireoidiana.⁵ As adaptações fisiológicas maternas ocorrem em resposta à fisiologia fetal e as necessidades fetais

de tiroxina (T4). Por volta da 12^a semana, a tireoide fetal é funcional, contudo, não produz tiroxina suficiente até 18-20 semanas de gestação.^{3,6}

Precocemente, ainda na primeira metade da gestação, uma série de alterações fisiológicas determinam níveis elevados de estrogênio que, por sua vez, promove um aumento da concentração da globulina ligadora de tiroxina (TBG)^{3,4,6} pelo efeito combinado de aumento da síntese hepática e sinalização da sua molécula, reduzindo, dessa forma, sua depuração.^{7,8} Esta proteína, juntamente com a transtirretina e albumina, é responsável pelo transporte dos HTs, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4). Enquanto a concentração de albumina e transtirretina permanecem inalteradas, a TBG aumenta seu nível sérico já nas primeiras semanas, atingindo o pico em torno da 21^a semana de gestação com a concentração de duas a três vezes maior. Diante desse processo, denota-se níveis de T3 e T4 elevados na gestação, com tendência a situar-se no limite superior de normalidade. No início da gestação esses níveis costumam elevar-se acentuadamente e, por volta de 12^a a 14^a semana, atingem um platô em cerca de 30-100% dos valores antes da concepção. Em virtude da estimulação do eixo hipófise-tireoide, os hormônios livres tendem a reduzir seus valores à medida que há um ligeiro aumento do TSH. Essas alterações nas concentrações das frações livres e do TSH para o novo equilíbrio não são usualmente detectadas nos testes de rotina, porém nas gestantes que vivem em áreas carentes em iodo, ficam bem evidentes.^{4,5,9}

Ainda no primeiro trimestre da gestação, ocorre a estimulação direta da tireoide materna pelas concentrações elevadas de gonadotrofina coriônica (hCG), que é acompanhada por uma inibição do eixo hipófise-tireoide.^{3,4,6} Por volta da 8^a a 14^a semana de gestação, este aumento atinge seu pico ao mesmo tempo em que há

uma diminuição no TSH sérico, resultando em um aumento temporário do T4 livre.^{4,5,10} Na maioria das gestações normais, o efeito estimulatório da hCG sobre a tireoide é de curta duração e, geralmente, não detectável.^{4,5}

No decorrer da gestação ocorrem modificações no metabolismo periférico dos HTs maternos por meio de sua desiodação pela placenta.³ Três enzimas, denominadas desiodases, catalisam a desiodação dos HTs nos tecidos humanos, modificando a sinalização dos HTs nas células-alvo para regular o reservatório de T3 citoplasmático, a concentração nuclear de T3 e a saturação dos receptores de HTs, independentemente dos níveis circulantes de HTs.^{4,11} A desiodase tipo I aparenta não ter sua atividade modificada pela gestação. Já a desiodase tipo II é expressa na placenta e sua atividade confere um mecanismo homeostático para a manutenção da produção de T3 localmente, enquanto as concentrações de T4 maternas encontram-se reduzidas. A desiodase tipo III também é encontrada em grandes quantidades na placenta e efetua a conversão de T4 para T3 reverso, e T3 para T2.⁴ Esta alta atividade durante a vida fetal pode explicar as concentrações baixas de T3 e altas de T3 reverso, que são características do metabolismo hormonal da tireoide fetal. Como os HTs podem alcançar o feto através da placenta, do líquido amniótico e do cordão umbilical, as desiodases são expressas em todo o feto, sendo sua ativação ou inativação crucial para protegê-lo de uma exposição inadequada aos HTs.^{4,11,12}

As alterações metabólicas correspondentes à primeira metade da gestação constituem uma fase transitória de um estado de pré-concepção para gravidez. Uma vez que o novo equilíbrio tenha se estabelecido, as demandas hormonais aumentadas são mantidas até o termo, através da passagem transplacentária de

hormônios da tireoide materna e aumento do *turnover* de T4 materno, presumivelmente sob a influência da alta atividade da deiodase tipo III.⁴

A glândula tireoide normal não demonstra qualquer dificuldade em responder a essas alterações funcionais. No entanto, esse não é o caso quando sua capacidade funcional estiver comprometida, como ocorre na doença tireoidiana auto-imune ou no hipotireoidismo.^{4,5}

3.2 Achados laboratoriais

O diagnóstico do hipotireoidismo durante a gravidez pode ser desafiador por vários motivos. Primeiro, os sintomas do hipotireoidismo nesse período apresentam grande sobreposição com os sintomas da gestação propriamente dita, principalmente em razão aos elevados níveis de HCG e estrogênio. O segundo desafio vem da flutuação na concentração dos hormônios durante a gestação, o que torna difícil estabelecer valores de referência.^{10,13} Um estudo recente demonstrou que mudanças significativas nos níveis de HTs ocorrem mesmo dentro do primeiro trimestre. Portanto, qualquer estratégia para detectar precocemente valores anormais de parâmetros tiroideus no primeiro trimestre precisa estar relacionada com a idade gestacional exata no momento da determinação.¹⁴

Para o rastreio de disfunções tireoideanas, o achado mais sensível é a dosagem sérica de TSH, que se encontra elevado no hipotireoidismo primário, sobretudo em mulheres provenientes de áreas com deficiência de iodo.^{15,16} A avaliação da função tireoidiana deve ser realizada o mais precocemente possível, de preferência no início do primeiro trimestre gestacional. Diante da conhecida redução fisiológica nos níveis de TSH durante a gravidez, elevações nesses níveis são altamente sensíveis e sugestivos de disfunção. Preferencialmente, devem ser

levados em conta os valores de referência específicos de cada trimestre fornecidos pelo laboratório para a população local de gestantes. Contudo, na ausência de valores de referência, de acordo com a mais recente diretriz norte-americana, os limites superiores de normalidade para TSH no primeiro trimestre de gestação, podem ser calculados reduzindo 0,5 mIU/L do limite superior dos valores de referência de TSH para mulheres não grávidas. Portanto, para a maioria dos centros, o limite superior de TSH para gestantes será de 4,0 mIU/L.^{3,16,17}

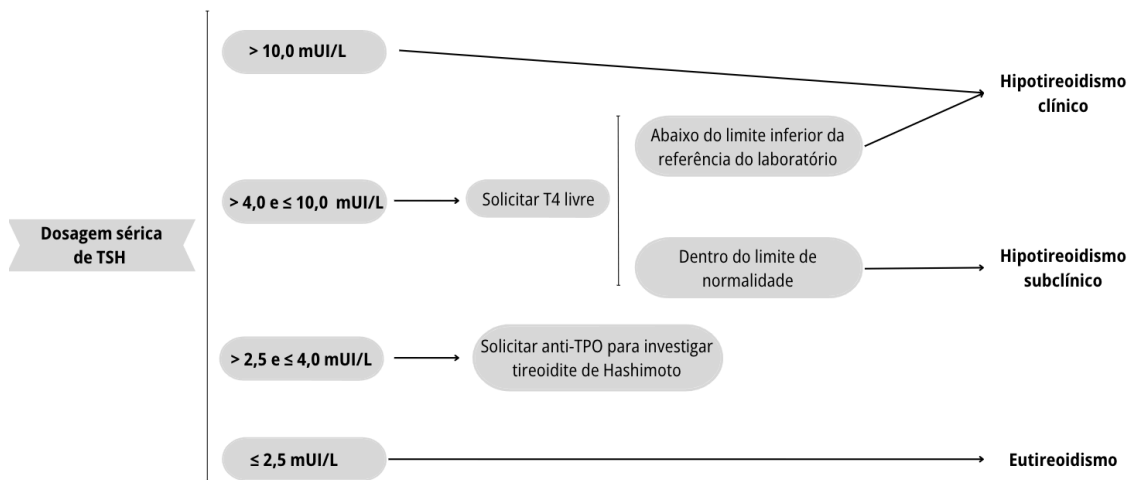
Nesse cenário, diante de níveis de TSH em concentrações acima de 10,0 mIU/L, o diagnóstico de hipotireoidismo está confirmado e a paciente deve iniciar o tratamento de imediato. Não obstante, se os valores de TSH estão entre $> 4,0$ mIU/L e $\leq 10,0$ mIU/L, a fração livre de T4 deve ser solicitada para elucidação diagnóstica, considerando a possibilidade de estar diante de um hipotireoidismo subclínico quando o achado encontra-se dentro da normalidade (Quadro 1).^{3,18}

As concentrações de T4 livre tendem a diminuir de acordo com a gravidade do caso, já o T3 livre pode ser encontrado em níveis normais ainda que diante de níveis de T4 livre abaixo da normalidade. No entanto, os níveis de T3 e T4 totais, encontram-se elevados durante a gestação em função do aumento da concentração de TBG, não sendo aplicados para diagnóstico.⁴

Somado a isso, diante dos valores de TSH $> 2,5$ mIU/L e $\leq 4,0$ mIU/L, a determinação do anticorpo anti-TPO é importante na identificação da tireoidite de Hashimoto como a etiologia do hipotireoidismo (Quadro 1), além de ser um marcador de risco das pacientes que podem desenvolver a doença durante a gravidez ou disfunção tireoidiana pós-parto. Em aproximadamente 85% a 90% dos casos, a tireoidite de Hashimoto apresenta anticorpos antitireoidianos circulantes, sendo o anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO) o mais comum, e diante dessa

condição, a paciente pode apresentar falha progressiva da tireoide.³ Além disso, tem sido relatado a associação de anti-TPO a um risco elevado de aborto espontâneo em cerca de 17% das gestantes, quando comparado com 8,4% em mulheres com o anticorpo negativo.⁴

Quadro 1. Fluxograma de avaliação da função tireoidiana para rastreio de hipotireoidismo:



Fonte: Elaboração própria

Diante de sinais e sintomas que aumentam o índice de suspeição, bócio, histórico de doença da tireoide, positividade para anti-TPO ou doença autoimune, deve ser solicitado o nível sérico de TSH e, caso venha dentro da faixa de referência normal, deve-se obter o nível de T4 livre.^{2,19} Se o resultado de T4 livre vier normal, não é necessário prosseguir com mais avaliações da tiroide. Contudo, caso venha abaixo do esperado, o médico deve rever as medicações em uso pela paciente, avaliar a glândula tireoide e considerar a síndrome do eutireoideo doente, a qual pode ocorrer em pacientes com doenças sistêmicas não relacionadas com a tireoide. Ademais, um nível baixo de T4 livre sugere teste de anti-TPO para elucidação da etiologia do hipotireoidismo (Quadro 1).²

Além disso, de acordo com a última recomendação da Associação Americana de Tireoide (ATA), o médico deve identificar as pacientes sob maior risco de desenvolver disfunção da tireoide conforme os critérios apresentados no Quadro 2. Nesses casos selecionados, estará recomendada a dosagem de TSH antes da concepção ou na primeira consulta pré-natal.^{3,17,19}

Quadro 2. Critérios de risco para disfunção tireoidiana durante a gestação, de acordo com a Associação Americana de Tireoide:

- História de irradiação de cabeça/pescoço
- Cirurgia tireoidiana ou radioterapia prévias
- *Diabetes mellitus* tipo 1 ou outra doença autoimune
- Autoimunidade tireoidiana previamente conhecida ou presença de bócio
- História de hipo/hipertireoidismo
- Sinais/sintomas de disfunção tireoidiana
- Obesidade mórbida (IMC \geq 40 Kg/m²)
- História de perda fetal, parto prematuro ou infertilidade
- Uso de Amiodarona ou lítio, ou administração recente de contraste iodado
- História familiar de doença tireoidiana autoimune ou disfunção tireoidiana
- Residente em área com insuficiência moderada a severa de iodo
- Idade > 30 anos
- \geq 2 gestações

Fonte: Adaptado de FEBRASGO, 2022.

Estima-se que pelo menos 2% a 3% das mulheres saudáveis não grávidas em idade fértil têm TSH elevado, e 30% a 60% das mulheres grávidas com TSH elevado têm anticorpos antitireoideos detectáveis.²⁰ Segundo a orientação das diretrizes clínicas, o hipotireoidismo em mulheres grávidas deve ser tratado para prevenir complicações.^{5,21}

Contudo, o American Congress of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), a American Thyroid Association (ATA), a Endocrine Society, a American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) e a European Thyroid Association (ETA) atualmente não recomendam um *screening* universal para o hipotireoidismo materno, a orientação limita-se a um rastreio seletivo entre as gestantes consideradas em risco de doenças da tireoide.^{5,14,15,17,21,22,23} Enquanto as sociedades

científicas apoiam fortemente a identificação agressiva de casos para testar mulheres de alto risco na 9ª semana ou na primeira consulta do pré-natal, também é reconhecido que, na maioria das situações, a determinação do risco individual, com uma lista crescente de critérios, pode não ser viável.¹⁴ Sendo assim, testar apenas as mulheres grávidas de consideradas de alto risco poderia deixar de diagnosticar cerca de um terço das mulheres com hipotireoidismo.¹¹

Uma revisão sistemática, com metanálise, que comparou a avaliação universal da função tireoidiana para gestantes e o rastreamento apenas seletivo, concluiu que quase metade dos casos de disfunção tireoidiana deixaram de ser diagnosticados quando apenas mulheres consideradas de alto risco foram investigadas.³ Outro estudo brasileiro mostrou que 41,2% das gestantes ficaram sem diagnóstico por não preencherem nenhum critério para rastreamento seletivo. Assim, a disfunção tireoidiana durante a gestação apresenta considerável prevalência e, frequentemente, é assintomática ou oligossintomática.^{3,17}

3.3 Tratamento

O hipotireoidismo deve ser tratado antes mesmo da concepção, diante de um diagnóstico já estabelecido, com levotiroxina (primeira escolha) com o objetivo de manter o TSH abaixo de 2,5 mUI/L em mulheres que planejam engravidar^{11,14,19} Assim que a gravidez for confirmada, as mulheres com diagnóstico e tratamento prévio devem ter o TSH e T4 livre monitorados a partir do primeiro trimestre.²⁴ Não raramente, a dose de levotiroxina deve ser aumentada em 30% ou mais com o objetivo de reduzir o risco de hipotireoismo materno durante o primeiro trimestre.^{2,24,25,26} A necessidade de ajuste da dose ocorre em razão ao aumento da TBG estimulado pelo estrogênio no início da gravidez, levando a uma deficiência de T4

livre.^{12,19,26,27} O tratamento subsequente é guiado pelo controle dos níveis de TSH na primeira consulta pré-natal e, posteriormente, a cada quatro semanas, ajustando a dose conforme a faixa de referência.^{2,25,26}

Necessidades aumentadas de levotiroxina cessam no período pós-parto, retornando a dose habitual pré-concepção. Diversas causas têm sido exploradas para explicar a etiologia dessa necessidade aumentada. No primeiro trimestre ocorre aumento da concentração de TBG que é sustentada até o final da gestação, e durante a segunda metade da gestação ocorre aumento do tamanho da placenta, com maior atividade da deiodase tipo III inativando os HTs e, também, a expansão do volume plasmático. Além disso, tem sido sugerido que gestantes em suplementação de sulfato de ferro tem a absorção de T4 reduzida, necessitando de aumento da dose de reposição hormonal. Por isso, aconselha-se que os suplementos de ferro sejam separados da administração do hormônio tireoidiano por um mínimo de 4 horas.^{4,6}

Somado a isso, tem sido demonstrada a relação entre o aumento da necessidade de levotiroxina à etiologia do hipotireoidismo. Pacientes atireóticas por ablação cirúrgica e/ou radioiodo necessitam aumentar a dose da reposição significativamente durante a gestação, enquanto as pacientes deficientes do hormônio por tireoidite de Hashimoto necessitam de um ajuste menor. Provavelmente, tal fato é explicado pela presença de uma reserva residual com capacidade de compensar as necessidades requeridas.⁴

Para mulheres cujo hipotireoidismo é diagnosticado durante a gravidez, o tratamento com levotiroxina deve ser iniciado imediatamente de acordo com os níveis de TSH, a fim de normalizar a função tireoidiana o mais breve possível.^{6,11,13} A levotiroxina deve ser ajustada para atingir um TSH no limite inferior do intervalo de

referência específico do trimestre. Caso esses valores não estejam disponíveis localmente, as concentrações de TSH materno devem ser mantidas em $\leq 2,5$ mUI/l no primeiro trimestre e $\leq 3,0$ mUI/l no segundo e terceiro trimestres.⁶ A reavaliação da função da glândula deve ser realizada em um prazo de 30-40 dias e, posteriormente, a cada quatro a seis semanas.^{11,24} Geralmente, a levotiroxina pode precisar ser aumentada incrementalmente a cada quatro a seis semanas durante a gestação. Os testes de função tireoidiana são necessários nesse intervalo para garantir uma dosagem adequada em resposta aos níveis de TSH.^{4,6}

Após o término da gravidez, a dose deve ser reduzida com posterior monitorização dos níveis séricos de TSH após seis semanas.^{11,23,28}

No que tange a dose da levotiroxina, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) recomenda o esquema representado no Quadro 3.³

Quadro 3. Recomendação da dose de levotiroxina segundo a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia:

TSH (mUI/L)	T4 livre	anti-TPO	Dose de levotiroxina
> 10,0	-	-	2 mcg/Kg/dia
> 4,0 e $\leq 10,0$	Abaixo do limite inferior da referência do laboratório	-	2 mcg/Kg/dia
> 4,0 e $\leq 10,0$	Dentro do limite de normalidade	-	1 mcg/Kg/dia
> 2,5 e $\leq 4,0$	-	Positivo	50 mcg/dia

Fonte: FEBRASGO, 2022.

Durante a gravidez, o aumento da TBG leva a uma excreção de iodo aumentada através dos rins, reforçando as exigências da função da tireoide. A produção de T3 e T4 aumenta em aproximadamente 50%, enquanto a necessidade de iodo praticamente duplica.^{12,24,27} Nesse sentido, gestantes e lactantes precisam de

250 µg de iodo diário para suprir as exigências impostas à glândula. No entanto, em razão à pequena janela terapêutica e ao risco aumentado em caso de sobredosagem, o iodo na forma de suplemento e dietético não deve exceder 250 µg/dia.^{6,11,12,24}

As pacientes com hipotireoidismo prévio ou diagnóstico da doença na triagem gestacional devem ser acompanhadas em pré-natal de alto risco, preferencialmente em conjunto com o endocrinologista. Ademais, as pacientes portadoras de risco de maior relevância para descompensações do metabolismo tireoidiano durante a gestação, sugere-se a mesma conduta. Tais fatores estão ilustrados no Quadro 4.³

Quadro 4. Fatores de maior risco para descompensação do metabolismo da tireoide:

- Irradiação prévia de cabeça e pescoço;
- Antecedente de cirurgia tireoidiana e/ou radioterapia;
- *Diabetes mellitus* tipo 1 e outras doenças autoimunes;
- Autoimunidade (anti-TPO positivo) identificada previamente a gestação ou presença de bócio;
- História prévia de hipo ou hipertireoidismo.

Fonte: FEBRASGO, 2022.

3.4 Complicações

O hipotireoidismo pode acarretar em complicações entre 2-10 a cada 1.000 gravidezes.² Os HTs estão direta e indiretamente envolvidos em múltiplos processos metabólicos e de tropismo celular durante a vida intrauterina. Eles são cruciais para um adequado crescimento somático e desenvolvimento neurológico dos descendentes.^{9,29,30}

Aproximadamente na 6ª semana de gestação, a participação do T4 livre materno inicia a proliferação e migração neuronal no córtex cerebral fetal, no hipocampo e na eminência ganglionar medial fetal. Além disso, os HTs estão envolvidos no crescimento axonal, ramificação dendrítica e sinaptogênese, diferenciação e migração glial, bem como no início da mielinização.^{11,28,30,31}

Os HTs maternos também têm um papel fisiológico significativo no desenvolvimento placentário inicial, regulando a proliferação e invasão do trofoblasto humano. A invasão inadequada de células trofoblásticas pode resultar em uma placenta anormal, a qual constitui um risco aumentado para parto prematuro.^{9,12,32,33} A função placentária também pode sofrer alterações e acarretar em uma nutrição inadequada para o feto, aumentando o risco de desfechos adversos.³⁴ Portanto, a homeostase endócrina é essencial para uma gravidez bem sucedida com resultados favoráveis. A placenta é um órgão endócrino importante nesse contexto, desempenhando um papel crucial na adaptação fisiológica materna à gravidez.³⁵

A deficiência de iodo e baixas concentrações de HTs são fatores de risco para complicações obstétricas, como aborto, anemia, hipertensão arterial e pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, parto prematuro, hemorragia pós-parto, insuficiência cardíaca, baixo peso ao nascer, síndrome de dificuldade respiratória neonatal e natimorto.^{11,36}

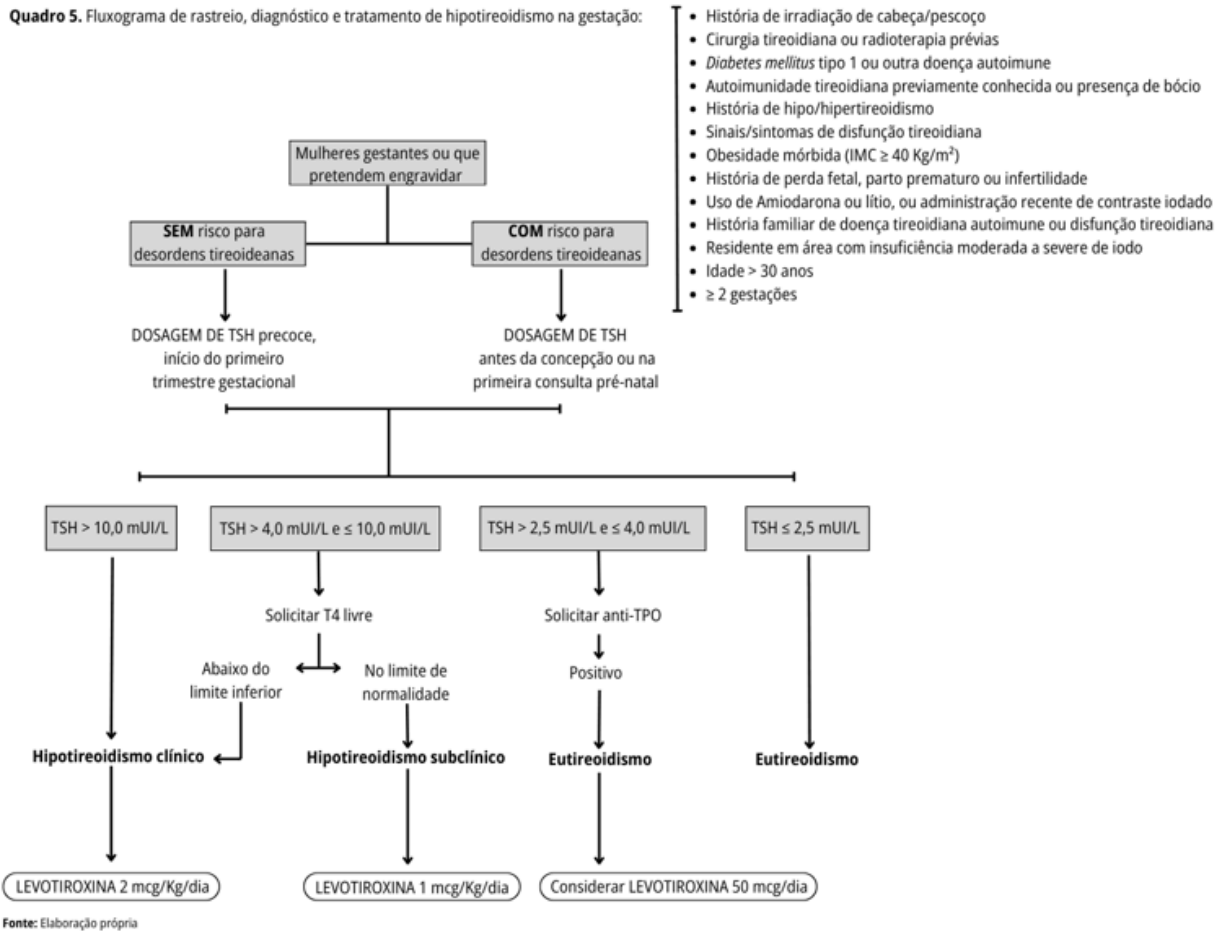
Ressalta-se também que mulheres com anti-TPO circulantes, mesmo com TSH dentro da normalidade, apresentam maior risco de complicações na gravidez em comparação às mulheres com anticorpos negativos.^{3,22}

Desse modo, as alterações metabólicas que ocorrem na mãe e no feto durante a gravidez e o papel dos HTs na manutenção do crescimento e desenvolvimento do feto são cruciais. A necessidade de controle endócrino para

suportar as funções fisiológicas durante a gravidez é evidente pelas mudanças hormonais e suas flutuações, desde a pré-concepção até o período pós natal.³⁵

3.5 Proposta de fluxograma

Quadro 5. Fluxograma de rastreamento, diagnóstico e tratamento de hipotireoidismo na gestação:



4. CONCLUSÃO

Em conclusão, os distúrbios da tireoide são de grande relevância para a saúde pública, além de ser um dos problemas mais comuns globalmente entre as desordens endócrinas, também se destaca por suas potenciais complicações, especialmente na gestação. O funcionamento adequado da tireoide materna é crucial para uma gravidez com desfechos favoráveis. As adaptações hormonais que

ocorrem durante esse período refletem uma resposta fisiológica complexa para atender às demandas metabólicas elevadas pela necessidade crescente de HTs.

O diagnóstico e manejo adequado dessa condição são de extrema importância, visto que o hipotireoidismo não tratado pode resultar em complicações. O diagnóstico desafiador devido à da flutuação na concentração dos hormônios reforça a importância de uma avaliação laboratorial precisa, especialmente com a dosagem de TSH e T4 livre, idealmente no início da gestação. A dosagem de anti-TPO também é relevante, pois a presença desses anticorpos aumenta o risco de disfunção tireoidiana e outras complicações.

Sendo assim, a monitorização dos níveis de TSH e a suplementação de levotiroxina, quando indicada, são fundamentais para o manejo eficaz e seguro da função tireoidiana, fazendo-se necessário ainda um acompanhamento regular com adaptações nas doses ao longo da gravidez.

Portanto, o conhecimento das alterações fisiológicas tireoidianas e o rastreamento, principalmente nas gestantes de maior risco, são essenciais para garantir desfechos positivos. A abordagem precoce, o ajuste terapêutico adequado e o controle dos parâmetros específicos de cada trimestre tornam-se estratégias centrais na prevenção de complicações associadas ao hipotireoidismo na gestação, reforçando a importância do acompanhamento pré-natal, indispensável para uma gravidez segura e bem-sucedida.

REFERÊNCIAS

1. Sgarbi J, Teixeira P, Maciel L, Mazeto G, Vaisman M, Montenegro Junior R, et al. consenso de tireoide Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e

- Metabologia The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism [Internet]. 2013. Available from: <https://www.scielo.br/j/abem/a/rtN69TFwHzvnYhHR7KZq6mg/?format=pdf&lang=pt>
2. Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. American Family Physician [Internet]. 2021 May 15;103(10):605–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33983002/>
 3. Solha S, Mattar R, Teixeira P, Chiamolera MI, Maganha CA, Zaconeta AC, et al. Rastreo, diagnóstico e manejo do hipotireoidismo na gestação [Internet]. FEBRASGO POSITION STATEMENT. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) ; 2022 [cited 2024 Nov 6]. Available from: <https://www.febrasgo.org.br/images/pec/posicionamentos-febrasgo/FPS-N10-Outubro-2022-portugues.pdf>
 4. Costa S, Netto L, Buescu A, Vaisman M. Hipotireoidismo na Gestação. Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil. 2004 Oct;4:351–8.
 5. Maciel LMZ, Magalhães PKR. Tireóide e gravidez. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [Internet]. 2008 Oct 1;52:1084–95. Available from: <https://www.scielo.br/j/abem/a/nFnp6p44th9V7ryb3GrqVLF/>
 6. Yap YW, Onyekwelu E, Alam U. Thyroid disease in pregnancy. Clinical Medicine. 2023 Mar;23(2):125–8.
 7. Chen A, Luo Z, Zhang J, Cao X. Emerging research themes in maternal hypothyroidism: a bibliometric exploration. Frontiers in immunology. 2024 Mar 26;15.
 8. Koren R, Wiener Y, Or K, Benbassat CA, Koren S. Thyroid Disease in Pregnancy: A Clinical Survey among Endocrinologists, Gynecologists, and Obstetricians in Israel. The Israel Medical Association journal : IMAJ [Internet]. 2018 Mar;20(3):167–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29527855/>
 9. Medenica S, Nedeljkovic O, Radojevic N, Stojkovic M, Trbojevic B, Pajovic B. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility. European Review for Medical and Pharmacological Sciences [Internet]. 2015;19(6):977–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25855922/>
 10. Adoueni VK, Azoh AJC, Kouame E, Meless DG, Sibailly P, Derbe AK, et al. Prevalence and correlates of hypothyroidism in pregnancy: a cross-sectional study at Bouget General Hospital, Ivory Coast. The Pan African Medical Journal [Internet]. 2022 [cited 2023 Sep 17];41:37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35382044/>
 11. López-Muñoz E, Mateos-Sánchez L, Mejía-Terrazas GE, Bedwell-Cordero SE. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia in pregnancy, from physiology

- to the clinic. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019 Nov;58(6):757–63.
12. Mallawa Kankanamalage O, Zhou Q, Li X. Understanding the Pathogenesis of Gestational Hypothyroidism. *Frontiers in Endocrinology*. 2021 May 25;12.
 13. Jansen HI, Boelen A, Heijboer AC, Bruinstroop E, Fliers E. Hypothyroidism: The difficulty in attributing symptoms to their underlying cause. *Frontiers in Endocrinology*. 2023 Feb 6;14(1).
 14. Velasco I, Taylor P. The role of levothyroxine in obstetric practice. *Annals of Medicine*. 2017 Oct 11;50(1):57–67.
 15. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada NC de, Bravo PP, et al. Diretrizes de prática clínica para o tratamento do hipotireoidismo. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [Internet]. 1º de junho de 2013;57:265–91. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/RyCDtMtQqCKP5vG8hVSwpQC/?lang=en>
 16. Neeta Dhabhai, Chowdhury R, Virmani A, Chaudhary R, Taneja S, Mittal P, et al. Burden, risk factors and outcomes associated with adequately treated hypothyroidism in a population-based cohort of pregnant women from North India. *PLoS ONE* [Internet]. 2023 Sep 13 [cited 2024 Nov 12];18(9):e0282381–1. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10499229/>
 17. Martins T, Silva N, Débora Ayres Saraiva, Carolina Martins Corcino, Schtscherbyna A, Karina Lúcia Moreira, et al. Selective case finding versus universal screening for detecting hypothyroidism in the first trimester of pregnancy: a comparative evaluation of a group of pregnant women from Rio de Janeiro. *Archives of Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2020 Mar 18 [cited 2024 Feb 4]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10118952/>
 18. Hwa Young Ahn, Ka Hee Yi. Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and Postpartum: 2023 Revised Korean Thyroid Association Guidelines. *Endocrinology and Metabolism*. 2023 Jun 30;38(3):289–94.
 19. Hammond KR, Cataldo NA, Hubbard JA, Malizia BA, Steinkampf MP. Gestational hypothyroidism: development of mild hypothyroidism in early pregnancy in previously euthyroid women. *Fertility and Sterility* [Internet]. 2015 Jun;103(6):1532-1536.e1. Available from: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(15\)00205-8/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(15)00205-8/fulltext)
 20. van Trotsenburg ASP. Management of neonates born to mothers with thyroid dysfunction, and points for attention during pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Jul;34(4):101437.
 21. Knøsgaard L, Andersen S, Hansen AB, Vestergaard P, Andersen SL. Maternal hypothyroidism and adverse outcomes of pregnancy. *Clinical Endocrinology*. 2022 Nov 22;
 22. 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. *Clinical Endocrinology*. 2018 Feb 8;88(4):575–84.
23. Mintziori G, Goulis D. European Thyroid Association guidelines in comparison with the American Thyroid Association and Endocrine Society practice guidelines for the screening and treatment of hypothyroidism during pregnancy. *HORMONES*. 2014 Dec 15;
 24. Sparre M. [Hypothyroidism during pregnancy risks the child's neurocognitive development. New guidelines and remaining knowledge gaps]. *Lakartidningen* [Internet]. 2016;113. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26859855/>
 25. Maraka S, Singh Ospina NM, O'Keeffe DT, Rodriguez-Gutierrez R, Espinosa De Ycaza AE, Wi CI, et al. Effects of Increasing Levothyroxine on Pregnancy Outcomes in Women with Uncontrolled Hypothyroidism. *Clinical endocrinology* [Internet]. 2017 Jan 1;86(1):150–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5161643/>
 26. Kashi Z, Bahar A, Akha O, Hassanzade S, Esmaeilisaraji L, Hamzehgardeshi Z. Levothyroxine Dosage Requirement During Pregnancy in Well-Controlled Hypothyroid Women: A Longitudinal Study. *Global Journal of Health Science* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2019 Sep 5];8(4):227. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873573/>
 27. Júlia Siscart, Perejón D, Maria Catalina Serna, Oros M, Godoy P, Sole E. Prevalence, risk factors, and consequences of hypothyroidism among pregnant women in the health region of Lleida: A cohort study. *PloS one*. 2023 Oct 13;18(10):e0278426–6.
 28. Nava-Ocampo AA, Soldin OP, Koren G. Hypothyroidism during pregnancy. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien* [Internet]. 2004 Apr 1;50:549–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15116798/>
 29. 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. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* [Internet]. 2018 Feb 1;65(2):107–13. Available from: <https://www.elsevier.es/en-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-hypothyroidism-during-pregnancy-its-association-S253001641730280X>
 30. Batistuzzo A, Ribeiro MO. Clinical and subclinical maternal hypothyroidism and their effects on neurodevelopment, behavior and cognition. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. 2020;64(1):89–95.
 31. 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. *Clinical Endocrinology*. 2018 Feb 8;88(4):575–84.
 32. Kiran Z, Sheikh A, Malik S, Meraj A, Masood M, Ismail S, et al. Maternal characteristics and outcomes affected by hypothyroidism during pregnancy (maternal hypothyroidism on pregnancy outcomes, MHPO-1). *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019 Dec;19(1).

33. Ranit Hizkiyahu, Badeghiesh A, Haitham Baghlaf, Dahan MH. Associations between hypothyroidism and adverse obstetric and neonatal outcomes: a study of a population database including over 184,000 women with hypothyroidism. *Journal of maternal-fetal and neonatal medicine (Online)*. 2023 Nov 7;36(2).
34. Geng X, Chen Y, Wang W, Ma J, Wu W, Li N, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and pregnancy outcomes of levothyroxine sodium tablet administration in pregnant women complicated with hypothyroidism. *Annals of Palliative Medicine*. 2021 Jan;0(0).
35. Zhou Q, Acharya G. Editorial: Placental Hormones and Pregnancy-Related Endocrine Disorders. *Frontiers in Endocrinology*. 2022 Apr 28;13.
36. Sun Q, Chen Y, Ye F, Liu J, Liu D, Ao B, et al. Association of hypothyroidism during pregnancy with preconception and early pregnancy exposure to ambient particulate matter. *Environmental Science and Pollution Research*. 2023 Jul 12;30(37):88084–94.