Thyroid Disease in Pregnancy
Doença Tiroideia na gravidez

Mónica Centeno[1], Maria Raquel Carvalho[2], Maria José Monteiro[3], Ana Catarina Massa[4], Sandra Belo[5], Gabriela Namora[6], Sandra Paiva[7], António Carlos Lobo[8], Maria Lopes Pereira[9]

INTRODUÇÃO

A disfunção tiroideia é a segunda causa mais comum de disfunção endócrina durante a gravidez a seguir à diabetes gestacional e associa-se a um aumento de risco de eventos obstétricos e perinatais adversos[1-3].

O rastreio universal da disfunção tiroideia na gravidez é controverso[4,5]. No entanto, existe evidência razoável que suporta a recomendação do doseamento da TSH no início da gravidez nas seguintes situações consideradas de risco[6]:

1. História prévia de hipo/hipertiroidismo ou presença de quadro clínico sugestivo de disfunção tiroideia
2. Presença de anticorpos anti -tiroideus ou bócio
3. História de cirurgia da tiroide ou de irradiação da cabeça/pescoço
4. Diabetes tipo 1 ou outra doença autoimune
5. História de abortos, infertilidade ou parto pré-termo
6. História familiar de disfunção tiroideia ou doença tiroideia autoimune
7. Índice de massa corporal ≥40 Kg/m^2
8. Terapêutica recente com amiodarona, lítio ou administração recente de contraste iodado
9. Residência em área de insuficiência moderada a grave em iodo
10. Idade materna >30 anos

1. Assistente Hospitalar Graduada em Obstetrícia. Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução. Hospital de Santa Maria – CHULN.
2. Endocrinologista. CUF Tejo.
3. Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia. Hospital de Braga, E.P.E.
4. Assistente Hospitalar de Ginecologia /Obstetrícia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central.
5. Assistente Hospitalar de Endocrinologia. CHU de São João.
6. Assistente Hospitalar em Ginecologia/Obstetrícia. CHU de São João.
7. Assistente Hospitalar Graduada em Endocrinologia. Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.
8. Assistente Hospitalar Graduado em Obstetrícia. CHUC – Maternidade Dr. Daniel de Matos.
9. Assistente Hospitalar Graduada em Endocrinologia. Hospital de Braga EPE.

FISIOLOGIA DA TIROIDE DURANTE A GRAVIDEZ

Tiroide materna

A gravidez condiciona um aumento das necessidades metabólicas e as hormonas tiroideias têm um papel fundamental nas adaptações fisiológicas que visam colmatar essas necessidades. O tamanho da tiroide aumenta 10-40% durante a gravidez e a produção de hormonas tiroideias aumenta cerca de 50%[6]. A concentração sérica de TBG (globulina ligante da tiroxina) duplica e ocorre um aumento de cerca de 50% dos níveis de triiodotironina (T3) e tetraiodotironina ou tiroxina (T4). O pico dos níveis séricos destas duas últimas hormonas ocorre por volta das 16 – 20 semanas de gestação[7]. Estas modificações implicam um aumento de cerca de 50% das necessidades diárias de iodo.

Dada a similaridade estrutural entre a hCG (gonadotrofina coriónica humana) e a TSH (tirotrofina), os níveis crescentes de hCG durante o primeiro trimestre de gravidez condicionam uma estimulação dos recetores da TSH com aumento da produção das hormonas tiroideias e subsequente supressão dos níveis de TSH[8-12]. Por outro lado, o aumento da *clearance* renal de iodo secundário ao incremento da taxa de filtração glomerular condiciona uma redução nos níveis circulantes de iodo contribuindo para um desafio ainda maior no que respeita à produção de hormonas tiroideias[11-12].

Durante o primeiro trimestre da gravidez os níveis de T4 e T3 totais podem encontrar-se aumentados, os níveis de T4 e T3 livres dentro dos valores de referência ou ligeiramente aumentados e a TSH pode estar diminuída. Cerca de 15% das grávidas saudáveis apresentam valores de TSH < 0.4 mU/L no primeiro trimestre[13]. Assim, este "hipertiroidismo" subclínico transitório deve ser considerado um achado normal. Situações

clínicas associadas a níveis superiores de hCG (ex: gravidez múltipla, doença trofoblástica gestacional) podem causar produção exagerada de hormonas tiroideias, supressão mais marcada da TSH[14] e quadro clínico de hipertiroidismo.

Os doseamentos séricos de T4 são influenciados pelos níveis variáveis de TBG e de albumina, sendo a TSH sérica considerada o melhor marcador da função tiroideia no início da gravidez[15]. A T4 total é também um marcador fiável, mas apenas no final da gravidez[6].

De acordo com a *American Thyroid Association* (ATA) os valores de referência da TSH durante a gravidez devem ser definidos usando curvas específicas para a população e específicas por trimestre. Quando não se dispõe destas curvas ajustadas, a ATA sugere a utilização dos valores usados para a população geral reduzindo o limite superior do normal em 0.5 mU/L e o limite inferior do normal em 0.4 mU/L. Este ajuste corresponde a um intervalo de normalidade entre 0.1 e 4.0 mU/L durante o primeiro trimestre com um retorno gradual para valores da população geral nos segundo e terceiro trimestres[6,16].

Tiroide fetal

O feto inicia a produção de hormonas tiroideias por volta da 12.ª semana, mas a sua síntese só se torna relevante após as 18-20 semanas de gestação e aumenta gradualmente até ao termo[17]. Assim, o feto depende totalmente das hormonas tiroideias maternas durante a primeira metade da gravidez. O desenvolvimento do sistema nervoso fetal é fortemente mediado pelas hormonas tiroideias[18]. Por esta razão, a função tiroideia materna no início da gravidez pode afetar consideravelmente o neuro desenvolvimento do feto/recém-nascido/criança.

HIPOTIROIDISMO

Definição

O hipotiroidismo é uma condição caracterizada por produção insuficiente de hormonas tiroideias. Pode ser classificado em primário (disfunção intrínseca da tiroide) ou central (secundário se a etiologia é hipofisária ou terciário se a causa é hipotalâmica)[19].

Na gravidez o hipotiroidismo primário define-se pela elevação dos níveis de TSH acima dos valores de referência específicos da população e do trimestre. Como acima referido, se estes valores não estiverem disponíveis pode considerar-se o valor de 4.0 mU/L como o limite superior do normal[6]. Dependendo da gravidade da disfunção tiroideia, o hipotiroidismo pode classificar-se como clínico (TSH elevada e T4 livre diminuída) ou subclínico (TSH elevada com T4 livre normal).

Incidência

A incidência do hipotiroidismo clínico na gravidez varia entre 0.3-0.5%[20,21]. O hipotiroidismo subclínico é mais frequente afetando 0.25 a 2.5% das grávidas[22,23]. A incidência de hipotiroidismo em grávidas com diabetes tipo 1 é muito superior afetando 5 – 8 % destas mulheres[24].

Etiologia

A principal causa de hipotiroidismo no mundo é a carência de iodo. Nos países sem carência de iodo a etiologia mais comum é a tiroidite autoimune[25]. Outras causas incluem a cirurgia à tiroide e a terapêutica prévia com iodo radioativo.

Manifestações clínicas

A maioria das pacientes são assintomáticas. As manifestações clínicas são semelhantes às que ocorrem na população não grávida e incluem fadiga, fraqueza generalizada, pele seca, ganho de peso, intolerância ao frio, obstipação, queda de cabelo, alterações da voz e edemas[26]. Muitos destes sintomas e sinais são frequentes na gravidez normal, o que dificulta o diagnóstico clínico.

Diagnóstico

O diagnóstico de hipotiroidismo durante a gravidez estabelece-se através do doseamento da TSH. Quando o valor da TSH se encontra acima de 2.5 mU/L devem ser doseados os anticorpos anti-peroxidase (anti-TPO). E para valores de TSH acima de 4.0 mU/L deve ser solicitado também o doseamento de T4 livre.

O hipotiroidismo clínico diagnostica-se quando os valores da TSH são > 4.0 mU/L e os de T4 livre se encontram abaixo do limite inferior de referência. O diagnóstico de hipotiroidismo subclínico é feito quando os valores de TSH se encontram acima de 4 mU/L e a T4 livre é normal. De realçar que, se a TSH for superior a 10 mU/L, independentemente da T4 livre, a conduta é semelhante à preconizada para o hipotiroidismo clínico.

Complicações

O hipotiroidismo clínico associa-se a risco aumentado

de aborto (30%), de complicações hipertensivas da gravidez (22%), de parto pré-termo (20%), de descolamento prematuro de placenta normalmente inserida (DPPNI) (3%) e de mortalidade perinatal (12%)[27-30]. Os filhos de mães com hipotiroidismo clínico têm maior risco de alterações neuropsicológicas e cognitivas, apresentando, em média, um decréscimo de 7 pontos no quociente de inteligência quando comparados com a população geral[31].

A associação entre o hipotiroidismo subclínico e os desfechos obstétricos adversos é muito mais subtil e a magnitude do risco é menor comparativamente ao hipotiroidismo clínico. As principais complicações obstétricas e perinatais associadas ao hipotiroidismo subclínico são: o aborto espontâneo, o descolamento prematuro de placenta normalmente inserida e a morte neonatal[32]. Alguns estudos sugerem uma associação entre hipotiroidismo subclínico e atraso do desenvolvimento cognitivo nas crianças, mas esta associação não foi sempre encontrada[33-37].

O doseamento dos anticorpos anti-TPO parece ser útil nas grávidas com TSH no limite superior do normal (2.5-4.0 mU/L) e naquelas com hipotiroidismo subclínico uma vez que a positividade para estes anticorpos duplica o risco de aborto[6,38,39]. A relação entre a presença destes anticorpos e o risco de parto pré-termo, DPPNI e morte perinatal é controversa[40-44].

Conduta Clínica

O tratamento recomendado para o hipotiroidismo clínico é a administração oral, em jejum, de levotiroxina sintética (LT4)[6].

Durante a gravidez a maioria das mulheres com diagnóstico prévio de hipotiroidismo necessita de aumentar a dose de LT4[30,44,45]. Assim, sugere-se que esta seja aumentada em 25-30% logo no início da gestação. Uma estratégia possível é prescrever 2 comprimidos extra por semana (9 comprimidos por semana em vez de 7 comprimidos por semana)[6,44,46]. A TSH deve ser monitorizada a cada 4 a 6 semanas até metade da gravidez e depois, de novo, às 30 semanas[47]. O objetivo é manter a TSH entre 0.5 e 2.5 mU/L[8]. Após o parto a dose de levotiroxina deve ser reduzida para a dose da preconceção e a função tiroideia deve ser reavaliada 6 semanas depois[6].

Hipotiroidismo diagnosticado na gravidez (Figura 1): A ATA recomenda a seguinte conduta:

– **Iniciar terapêutica** com levotiroxina se os valores de TSH forem>10 mU/L ou se os valores de TSH forem entre 4 a 10 mU/L e os anticorpos anti-TPO forem positivos.

– **Considerar terapêutica** com levotiroxina (25 a 50 mcg/d com reavaliação da função tiroideia após 4 semanas) se:

- os valores de TSH forem entre 2.5 a 4.0 mU/L e os anticorpos anti-TPO forem positivos, ou
- os valores de TSH forem entre 4 a 10 mU/L mesmo que os anticorpos anti-TPO sejam negativos.

Após o parto a terapêutica com levotiroxina deve ser descontinuada se tiver sido iniciada na gravidez e a dose administrada tiver sido ≤50 mcg/d. A função tiroideia deve ser reavaliada 6 semanas após o parto[47].

A **hipotiroxinémia isolada** na gravidez não deve ser medicada uma vez que não há evidência de que o tratamento desta situação com LT4 diminua os efeitos obstétricos e neonatais adversos[6].

HIPERTIROIDISMO

Definição e incidência

O hipertiroidismo caracteriza-se pela produção excessiva de hormonas tiroideias.

Na gravidez tem uma prevalência de 0.1 a 0.4%[1,52].

Etiologia

A doença de Graves, patologia autoimune causada por anticorpos que se ligam aos recetores da TSH, é a causa mais comum de hipertiroidismo na gravidez (85%)[1,53].

Outras causas possíveis são o "hipertiroidismo" transitório mediado pela hCG (também conhecido como tireotoxicose gestacional transitória), o bócio multinodular tóxico e o adenoma tóxico.

Manifestações clínicas

Os sintomas do hipertiroidismo mimetizam as alterações decorrentes do estado hipermetabólico da gravidez e incluem palpitações, sudorese, intolerância ao calor, ansiedade, insónias, perda de peso e tremor. Ao exame físico pode objetivar-se taquicardia, diaforese, hiperreflexia, exoftalmia ou bócio difuso.

Diagnóstico

Mulheres com sintomas ou sinais de hipertiroidismo devem ser avaliadas com doseamentos de TSH, T3 e T4 livres[54-56]. O hipertiroidismo clínico é diagnosticado quando a TSH é inferior a 0.1 mU/L e os valores de T4 ou de T3 livres acima do limite superior do normal.

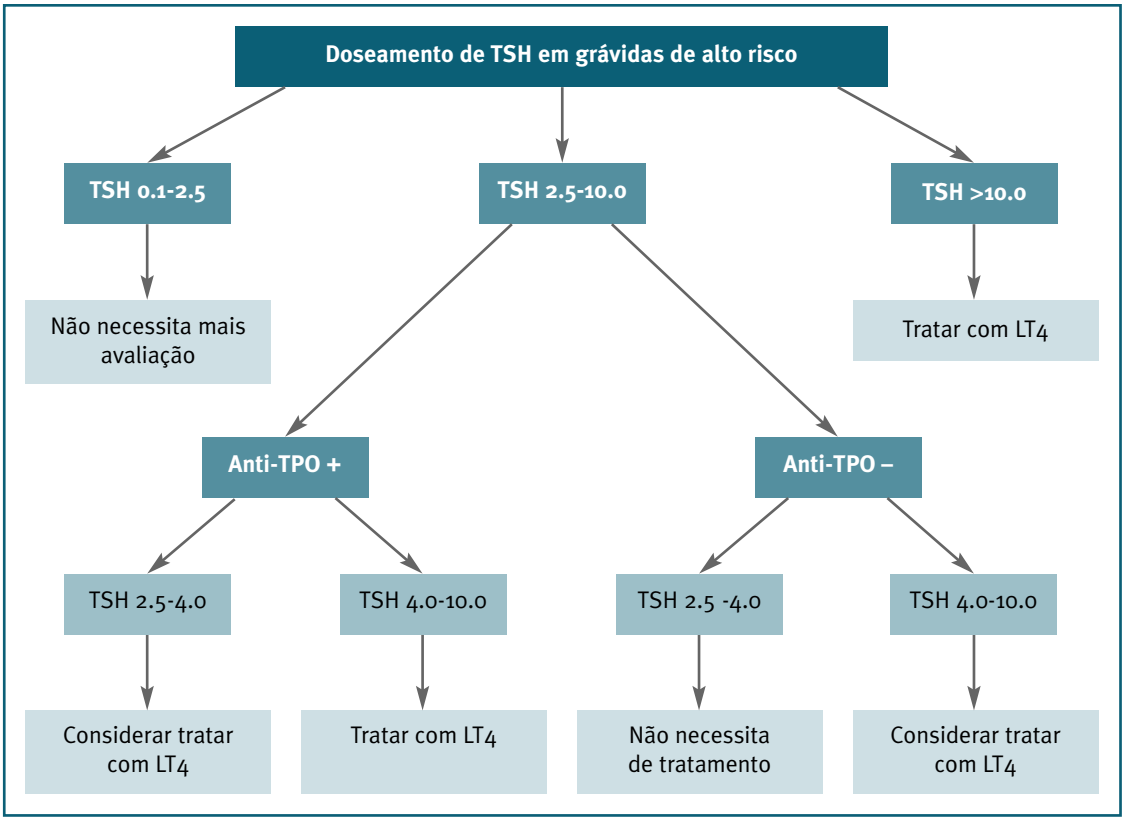


FIGURA 1. Abordagem do hipotiroidismo diagnosticado na gravidez. (Adaptado da ref. 6)

Denomina-se hipertiroidismo subclínico quando os níveis de TSH são < 0.1 mU/L e os de T4 e de T3 livres são normais. O diagnóstico de doença de Graves faz-se perante um quadro de hipertiroidismo e a presença de anticorpos para os recetores da TSH (TRAbs).

Complicações

O hipertiroidismo não controlado na gravidez está associado a risco aumentado de aborto, hipertensão gestacional, pré-eclampsia, prematuridade, restrição de crescimento fetal, morte fetal e complicações maternas potencialmente graves como a "tempestade" tiroideia e a insuficiência cardíaca congestiva[57-59].

Os TRAbs atravessam a placenta podendo condicionar disfunção tiroideia fetal[2]. Níveis elevados de TRAbs (2 a 3 × acima do limite superior do normal) são preditores de disfunção tiroideia neonatal[6,59].

Conduta Clínica

As grávidas com hipertiroidismo devem ser vigiadas por uma equipa multidisciplinar incluindo endocrinologistas, obstetras e neonatalogistas. Os níveis de TSH, T4 e T3 livres devem ser monitorizados a cada 4 a 6 semanas[47], e os TRAbs avaliados aquando da confirmação da gravidez, às 18-22 semanas e, de novo, às 30-34 semanas para avaliar a necessidade de monitorização do recém nascido[8].

A terapêutica médica é recomendada nos casos de hipertiroidismo clínico devido a doença de Graves, adenoma tóxico e bócio multinodular tóxico[6]. Os fármacos anti-tiroideus devem ser utilizados na menor dose possível com o objetivo de manter a T4 livre no limite superior do normal, independentemente do valor de TSH[60] de modo a prevenir o hipotiroidismo fetal[61].

Os fármacos mais usados são o metimazol e o propiltiouracilo. Ambos atravessam a placenta podendo influenciar o desenvolvimento fetal causando malformações, bócio ou hipotiroidismo fetal[2]. O propiltiouracilo é o fármaco de primeira escolha até às 16 semanas de gestação uma vez que o metimazol está associado mais frequentemente a anomalias congénitas (*aplasia cutis*, defeitos do escalpe, onfalocelo, fístula traqueo-esofágica)[8,47]. Após as 16 semanas ambos os fármacos podem ser utilizados.

Estes fármacos podem causar efeitos adversos em cerca de 3 a 5% das mulheres, sendo as reações alérgicas os mais comuns. Efeitos mais graves são mais raros e podem incluir agranulocitose (<0,15% e insuficiência hepática (<1%)[62,63]. A terapêutica concomitante com beta-bloqueantes (propranolol ou metoprolol) pode ser necessária por um curto período de tempo para controlar sintomas incapacitantes como palpitações, ansiedade, tremores e insónias.

A tiroidectomia raramente é necessária durante a gravidez e deve ser reservada para casos graves de hipertiroidismo que não respondem à terapêutica médica ou que não a tolerem. Se necessária, deve ser realizada no segundo trimestre[64]. A utilização de iodo radioativo está contraindicada na gravidez.

O hipertiroidismo subclínico e a tireotoxicose gestacional não necessitam de terapêutica durante a gravidez, no entanto, deve considerar-se a monitorização da função tiroideia a cada 4 a 6 semanas para confirmar o diagnóstico e avaliar a evolução da doença.

Conduta relativa ao feto/recém-nascido

Os filhos de grávidas com doença de Graves têm um risco de 1 a 5% de desenvolverem hipertiroidismo fetal ou neonatal devido à passagem transplacentária de TRAbs. Este risco pode ser ainda maior se os níveis de TRAbs forem muito elevados.

Alguns sinais relacionados com o hipertiroidismo fetal podem ser detetados por ecografia obstétrica: taquicardia, bócio, restrição de crescimento fetal, insuficiência cardíaca ou hidrópsia[47].

Nas situações em que as grávidas foram medicadas com anti-tiroideus, os recém-nascidos podem desenvolver hipotiroidismo devido à passagem transplacentária daqueles fármacos e inibição da tiroideia fetal.

Os neonatalogistas devem ser informados sobre a eventual terapêutica materna com anti-tiroideus e sobre os níveis de TRAbs para procederem à adequada monitorização da função tiroideia do recém-nascido quando indicado[61].

NÓDULOS TIROIDEUS

A prevalência de nódulos tiroideus durante a gravidez varia entre 3 e 21%[65-67].

A história pessoal e familiar de doença benigna ou maligna da tiroide são fatores importantes na avaliação de risco nestas situações. O exame objetivo deve incluir a inspeção e palpação da tiroide e do pescoço[68]. Recomenda-se ainda avaliação ecográfica da glândula e o doseamento da TSH.

A aspiração por agulha fina tem as mesmas indicações que no indivíduo adulto e a cirurgia pode estar indicada quando existir crescimento rápido do nódulo, compressão de estruturas anatómicas adjacentes ou achados suspeitos na citologia. A cirurgia deve ser realizada, quando indispensável, preferencialmente no segundo trimestre da gravidez[69].

CARCINOMA DA TIROIDE

Cerca de uma em cada mil grávidas com nódulos da tiroide palpáveis têm um carcinoma e 5 a 10% de todos os tumores da tiroide são malignos. A orientação das neoplasias da tiroide na gravidez requer uma equipa multidisciplinar envolvendo cirurgiões, endocrinologistas e obstetras. A maioria das neoplasias da tiroide são bem diferenciadas e têm um curso indolente[70] podendo na maioria das situações protelar-se a cirurgia para o pós-parto.

O prognóstico das neoplasias da tiroide não parece ser influenciado pela gravidez[71].

Na grávida com antecedentes de carcinoma da tiroide de origem folicular é recomendado obter informação clínica do Endocrinologista/Oncologista acerca do nível de TSH pretendido, que varia com o estadiamento da situação tumoral prévia à gravidez. Se não existir evidência de doença, a gravidez não parece aumentar o risco de recorrência. Mulheres submetidas a terapêutica ablativa com iodo radioativo devem protelar a gravidez, pelo menos, 6 meses.[6]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. Br Med Bull 2011;137-48

2. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De GrootLJ, Glinoer D, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: na Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2007;92 Suppl:s1-47

3. Fan X, Wu L. the impact of thyroid abnormalities during pregnancy on subsequent neuropsychological development of the offspring: a meta-analiysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2016;29:3971-6

4. Lazarus JH, Bestwick JP, Shannon S, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. N Engl J Med 2012; 366:493.

5. Negro R, Schwartz A, Gismondi R et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. J Clin Endocrinol Metal 2010; 95: 1699.

6. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dou-

siou C, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid 2017; 27:315-89

7. Weeke J, Dybkjaer L, Granline K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulff E, Laurberg P, Magnusson B. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines during normal pregnancy. Acta Endocrinol. 1982; 101(4):531-7

8. Smith A, Eccles-Smith J, Lust K. Thyroid disorders in pregnancy and postpartum. Aust Prescr 2017; 41:214-9

9. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr. Rev. 1997; 18(3):404-33

10. Teng W, Shan Z, Patil-Sisoda K, Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. Lancet Diabetes Endocrinol 2013; 1:228-37

11. Yazbeck CF, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. Med Clin N Am 2012; 96:235-56

12. Fantz CR, Daggo-Jack S, Ladenson JH, Gronowski AM. Thyroid function during pregnancy. Clin Chem 1999; 45:2250-8

13. Soldin OP, Tractenberg RE, Hollowell JG, Jonklaas J, Janicic N, Soldin SJ. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, thyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. Thyroid. 2004; 14(12):1084-90

14. Sapin R, D'Herbomez M, Schilienger JL. Free Thyroxine measured with equilibrium dialysis and nine immunoassays decreases in late pregnancy. Clin Lab 2004; 50:581-84

15. Glinoer D, Spencer CA. Serum TSH determinations in pregnancy: how, when nd why? Nat Rev Endocrinol. 2010; 6:526-9

16. Lambert-Messerlian G, McClain M, Haddow JE, et al. First and Second-Trimester thyroid hormone reference data in pregnant woman: a FaSTER (First and Second- Trimester Evaluation of Risk for aneuploidy). Research Consortium study. Am J Obstet Gynecol 2008; 199:62. e1

17. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med 1994; 331:1072

18. Williams GR, Neurodevelopmental and neurophysiological actions of thyroid hormone. J Neuroendocrinol 2008; 20:784-94

19. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol 2013; 57:265-91

20. Montoro MN. Management of hypothyroidism during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1997; 40:65-80

21. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A and al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. Clin Endocrinol 1991; 35:41-6

22. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE,K et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications; implications for population screening. J Med Screen 2000; 7:127.

23. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. Clin Endocrinol (Oxf) 1991; 35:41.

24. Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, Robertson C, Stagnaro-Green A. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:10-6

25. Ban Y, Greenberg DA, Davies TF, Jacobson E, Conception E, Tomer Y. Linkage analysis of thyroid antibody production: evidence for shared susceptibility to clinical autoimmune thyroid disease. J Clin Endocrinol Metabol 2008; 93:3589-96

26. Rakel RE, Textbook of Family Practice. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders;2002

27. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD007752

28. Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. Obstet Gynecol 1993; 81:349-53

29. Davis LE, Leveno KJ, Cunningham FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. Obstet Gynecol 1988; 72:108-12

30. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. Thyroid. 2002 Jan; 12(1):63-8

31. López-Munoz E, et al. Hypothyroidism and isolated hyputhyroxinemia in pregnancy, from physiology to the clinic. Taiwan J Obstet Gynecol 2019; 58:757-63

32. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe Dt, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid 2016; 26:580.

33. Nelson SM, Haig C. Mc Connachie A, et al. Maternal thyroid function and child educational attainment: prospective cohort study. BMJ 2018; 360:k452

34. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. N Engl J Med 1999; 341:549.

35. Li Y, Shan Z, Teng W, et al. Neurologic development affect neuropsychological development of their children at 25-30 months. Clin Endocrinol (Oxf) 2010; 72:825.

36. Smit BJ, Kok JH, Vulsma T, et al. Neurologic development of thew newborn and young child in relation to maternal thyroid function. Acta Paediatr 2000; 89:291.

37. Fan X, Wu L. The impact of thyroid abnormalities during pregnancy on subsequent neuropsychological development of the offspring: a meta-analysis. J Matern fetal Neonatal Med 2016; 29:3971

38. Liu H, Shan Z, Li C, et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. Thyroid 2014;24: 1642.

39. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. Clin Endocrinol 2011; 74:513-19

40. Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Cunningam FG. Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. Obstet Gynecol 2010; 116:381-6

41. Wasserman EE, Nelson K, Rose NR, Eaton H, Pillion JP, et al. Maternal thyroid autoantibodies during the third trimester and hearing deficits in children: an epidemiologic assessment. Am J Epidemiol 2008; 167:701-10

42. Haddow JE, Cleary-Goldman J, Mc Clain MR, et al. First and second trimester risk of aneuploidy (FaSTER) Research Consortium. Thyroperoxidase and thyroglobulin antibodies in early pregnancy and preterm delivery. Obstet Gynecol 2010; 116:58-62

43. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid antibody positivity in first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:E920-24

44. Alexander EK, Marqusse E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxi-

ne requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. N Engl J Med 2004; 351:241-9

45. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need for thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. N Eng J Med 1990; 323:91-6

46. Yassa L, Narqusse E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. J Clini Endocrinol Metab 2010; 95:3234-41

47. Kalra B, Sawhney K, Kalra S. Management of thyroid disorders in pregnancy: Recommendations made simple. J Pak Med 2017; 67(9):1452-55

48. Girling J. Review Thyroid disease in pregnancy. RCOG 2008; 10:237-243

49. World Health Organization. WHO Global Database on iodine deficiency www.who.int/vmnis/iodine/data/en/

50. Shi X, Han C, Li C, Mau J, Wang W, Xie X, Li C, Xu B, Meng T, Du J, Zhang S, Gao Z, Zhang G, Fan C, Shan Z, Teng W. Optimal and safe upper limits of iodine intake for early pregnancy in iodine-sufficient regions: a cross-sectional study of 7190 pregnant woman in Chin. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015; 10084):1630-8

51. Taylor PN, Okosieme OE, Dayan CM, Lazarus JH. Therapy of endocrine disease: impact of iodine supplementation in mild-to-moderate iodine deficiency: systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol 2013; 170:R1-15

52. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. Endocr Rev 2010; 31:702

53. Coopee DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. Lancet Diabetes Endocrinol. 2013; 1 (3):238-49.

54. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: Pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocr Rev 1997; 18:404-33

55. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med 1994; 331:1072-8

56. Nguyen C, Sasso E, Barton L, Mestman J. Graves' hyperthyroidism in pregnancy: a clinical review. Clin Diab and Endocrinol 2018; 4:4

57. Davis LE, Lucas MJ, Hankins GD, Roark ML, Cunningham FG, Thyrotoxicosis complicating pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 1989; 160:63-70

58. Laurberg P, Bournaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. Eur J Endocrinol. 2009; 160:1-8

59. Abeillon-du Payrat J, Chikh K, Bossard N, Bretones P, Gaucherand P, Claris O, Charrie A, RaverotV, Orgiazzi J, Borson-Chazot F, Bournaiud C. Predictive value of maternal second-generation thyroids-binding inhibitory immunoglobulin assay for neonatal autoimmune hyperthyroidism. Eur J Endocrinol. 2014; 171:451-60

60. Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. N Eng. J. Med. 1986; 315(1):24-8.

61. Earl R, Crowther CA; Middleton P. Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2013:CD008633

62. Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J, Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98-4776-83

63. Watanabe N, Narimatsu H, Noh JY, Yamaguchi T, Kobayashi K, Kami M, Kunii Y, Mukasa K, Ito K. Antithyroid drug-induced hematopoietic damage: a retroapective cohort study of agranulocytosis and pancytopenia involving 50,385 patients with Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98-4776-53

64. Patil-SSisodia K, Mestman JH. Graves hyperthyroidism and pregnancy: a clinical update. Endocr Pract 2010; 16:118-29

65. Glinoer D, Soto MF, Bourbdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, Kinthaert J, Robijn C, de Nayer P. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73:421-27

66. Struve CW, Haupt S, Ohlen S. Influence of frequency of previous pregnancies on the prevalence of thyroid nodules in women without clinical evidence of thyroid disease. Thyroid 1993; 3:7-9

67. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC. The effect of pregnancy on the prevalence of thyroid nodule formation. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:1010-14

68. Tan GH, Gharib H, Reading CC. solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. Arch Intern Med 1995; 155:2418-23

69. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA, Bahn RS. Management of thyroid nodules in pregnancy. Arch Intern Med 1996; 156:2317-20

70. ACOG practice bulletin 148. Thyroid disease in pregnancy. 2015

71. Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. J. Clin. Endocrinol. Metab.1997; 82(9):2862-6