

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Allana Brito Farias Lessa
Ana Rita de Oliveira Passos
Daniela Andrade Roque Falci
Mabelly Andrade Corrêa**

**AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES EM
GESTANTES COM HIPERTIREOIDISMO**

IPATINGA

2016

Allana Brito Farias Lessa
Ana Rita de Oliveira Passos
Daniela Andrade Roque Falci
Mabelly Andrade Corrêa

**AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES EM
GESTANTES COM HIPERTIREOIDISMO**

Trabalho de Conclusão de Curso a ser apresentado ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES Univaço, como requisito parcial para a graduação no Curso De Medicina.

Prof.^a Orientadora: Cristiana Sampaio Mota.

IPATINGA

2016

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES EM GESTANTES COM HIPERTIREOIDISMO

Allana Brito Farias Lessa¹, Ana Rita de Oliveira Passos¹, Daniela Andrade Roque Falci¹,
Mabelly Andrade Corrêa¹ & Cristiana Sampaio Mota²

1 - Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2 - Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

RESUMO

Introdução: A gravidez é marcada por uma maior necessidade de produção dos hormônios da tireoide, visto que, principalmente no primeiro trimestre, o feto é suprido pelos hormônios maternos. Por isso, a avaliação da função tireoidiana se faz necessária. As dificuldades enfrentadas pelos médicos envolvidos no acompanhamento do pré-natal de pacientes com hipertireoidismo, ao se depararem com importante morbidade no período perinatal, reforçam a relevância do tema estudado, que se apresenta com escassez de estudos na literatura. **Objetivo:** Avaliar e analisar a presença de complicações da gestação em gestantes portadoras de hipertireoidismo, e descrever o perfil sociodemográfico dessas, que foram atendidas no Ambulatório de Endocrinologia e Metabologia Geral de Alto Risco do HC-UFG. **Metodologia:** Estudo transversal de caráter documental e descritivo. O banco de dados foi composto por 238 gestantes. O grupo caso contou com 119 dessas gestantes com história de hipertireoidismo passado ou ativo, atendidas no período de 1995 a 2005. **Resultados:** O presente estudo abrange um total de 238 mulheres, sendo que 119 fizeram parte do grupo controle (grupo A). O grupo-caso foi dividido de acordo com as alterações de T4L no 2º e 3º trimestres gestacionais em B, C e D. No grupo B, as gestantes não apresentavam alteração do T4L; no grupo C, as gestantes apresentavam alteração do T4L em algum dos trimestres analisados; e no grupo D as gestantes que tinham alteração nos dois trimestres. Esses grupos eram compostos de 63, 56 e 21 mulheres, respectivamente. As complicações compuseram 47,9% das gestações de mulheres com hipertireoidismo. Porém, as que apresentaram significância estatística foram anemia, crescimento intrauterino restrito e internações. **Conclusão:** Gestantes com hipertireoidismo apresentaram como etiologia mais frequente a autoimune. Demonstraram uma maior prevalência de complicações no grupo com hipertireoidismo, principalmente quando o T4L se apresentou alterado. A anemia correspondeu à complicação mais frequente em gestantes com hipertireoidismo, juntamente com CIUR e a necessidade de internação. Dessa forma, enfatiza-se a importância do diagnóstico e tratamento, visto que a não compensação do T4 livre apresentou influência para que ocorressem complicações gestacionais. São necessários mais estudos para indicar se há implicação dessas complicações no pós-parto.

Palavras-chave: Hipertireoidismo. Tireoide. Complicações na Gravidez.

INTRODUÇÃO

O hipertireoidismo tem sido descrito como fator de risco para apresentação de complicações na gestação, tanto maternas quanto fetais e apresenta prevalência de 0,02 a 3% de todas as gestações (NAZARPOUR et al., 2015; ALAMDARI et al., 2013). Algumas alterações fisiológicas da gestação podem imitar sinais observados no hipertireoidismo, como aumento do metabolismo basal e da frequência cardíaca, fadiga, ansiedade, palpitações, intolerância ao calor, pele quente e úmida, tremor de extremidades e sopro sistólico. Portanto, mulheres grávidas com hipertireoidismo podem exacerbar essa clínica e serem levadas às complicações que serão descritas a seguir (NAZARPOUR et al., 2015).

Essas complicações, principalmente em pacientes não controladas, incluem doença hipertensiva da gestação (DHG), insuficiência cardíaca congestiva, descolamento prematuro de placenta, anemia, parto prematuro e hemorragia pós-parto. Em relação ao feto, podem ocorrer crescimento intrauterino restrito (CIUR), icterícia, malformações congênitas, baixo peso ao nascer, pequenos para a idade gestacional, dificuldade respiratória, disfunção tireoidiana neonatal e ameaça de aborto (KRASSAS; KARRAS; PONTIKIDES, 2015).

A Doença de Graves (DG) é a causa mais comum de hipertireoidismo estando presente em 85 - 95% dos casos. Está relacionada com estimulação do receptor de tireotropina por auto anticorpos que estimulam a tireoide (TRABS) e diversos tecidos, regulando a lipólise, atividade osteoclástica e outras (ALVES et al., 2007; MACIEL; MAGALHÃES, 2008; SANTOS, 2009).

No início da gestação, ocorre elevação dos níveis plasmáticos de estrógeno, ocasionando um aumento da síntese de Globulina Carreadora de Tiroxina (TBG). Como resultado, há um aumento nas concentrações séricas de tetraiodotironina (T4) e tri-iodotironina (T3) totais, as quais atingem o máximo por volta da 12^a e 14^a semanas e se estabilizam até o final da gestação (MACIEL; MAGALHÃES, 2008; SAKI et al., 2014; KRASSAS; KARRAS; PONTIKIDES, 2015).

Além disso, outra alteração relevante é a estimulação da tireoide materna pela gonadotrofina coriônica (HCG), que atinge seu pico entre a 8^a e 14^a semanas de gestação, levando a um aumento na produção de T4L e, conseqüentemente, por feedback negativo, os níveis de TSH se reduzem, retornando aos níveis de normalidade a partir da 20^a semana. Essa estimulação ocorre devido ao fato de o HCG ter uma subunidade-alfa comum ao TSH e uma homologia significativa entre as subunidades-beta (MEISTER et al., 2005; ALVES et al., 2007; BÁRTHOLO et al., 2014).

A tireoide do feto está presente a partir da 7ª semana de gestação, e inicia seu funcionamento entre 10 e 12 semanas, produzindo os hormônios tireoidianos T3 e T4, fundamentais para o crescimento e neurodesenvolvimento fetal, metabolismo e termogênese. Assim, a partir de 12 semanas, a tiroide fetal já é sensível à ação desencadeada pelos TRABs maternos que atravessam a placenta e podem estimular ou bloquear os receptores de TSH fetais. Esse mecanismo pode estar relacionado à presença de CIUR como complicação do hipertireoidismo na gestação (EL BABA; AZAR, 2012; COOPER et al., 2013; JERÓNIMO et al., 2014).

Além disso, a doença também pode interferir na passagem de nutrientes materno-fetais, um segundo mecanismo de desenvolvimento de CIUR. Em mulheres com hipertireoidismo e não grávidas, a degradação de lipídios e proteínas ocorre de forma mais intensa do que a síntese, resultando em diminuição de colesterol, triglicérides, ácidos graxos livres e proteínas teciduais (LOEB, 1995). Assim, essas mulheres se encontram, frequentemente, em um estado de deficiência calórica crônica, apesar do aumento da ingestão alimentar, também interferindo no crescimento fetal. (REED LAUSEN et al., 1998).

O conjunto da demanda fisiológica da gestação e do aumento da demanda de ferro associada ao hipertireoidismo gera alteração na hematopoiese, o que resulta em deficit de hemoglobina e torna o hipertireoidismo um fator de risco para anemia na gestação.

Estudos demonstraram que os hormônios tireoidianos influenciam direta ou indiretamente a hematopoiese, gerando decréscimo da demanda de oxigênio ou indiferenciação eritroide, redução da ação do ácido retinoico e interferência na síntese de eritropoetina. Também atuam como moduladores da atividade normal da medula óssea, por meio do estímulo à linfopoese B primária e do controle das células pró-B, requeridas para a produção das células B na medula óssea. Isso eleva a relação mieloide-eritroide devido ao aumento de células da linhagem mieloide e redução das células da linhagem eritroide. (CASTRO et al., 2011).

Por meio de minuciosa triagem para doença tireoidiana na gestação e tratamento correto do hipertireoidismo materno, pode-se reduzir a ocorrência das complicações maternas e fetais citadas acima (ZÁRATE et al., 2009; KRASSAS; KARRAS; PONTIKIDES, 2015).

Os valores de referência para TSH plasmático durante a gravidez são diferentes a cada trimestre analisado, de acordo com os valores indicados pelo laboratório. Caso não estejam disponíveis, a Associação Americana de Tireoide (ATA) recomenda os seguintes valores: primeiro trimestre, 0.1-2.5 mIU/L; segundo trimestre, 0.2-3.0 mIU/L; terceiro trimestre, 0.3-3.0 mIU/L, apesar de sua recomendação ser de nível insuficiente segundo a Força Tarefa de

Serviços Preventivos dos Estados Unidos (ROSS et al., 2016; KRASSAS; KARRAS; PONTIKIDES, 2015).

Mensurações de T4L plasmático em mulheres grávidas são duvidosas devido ao aumento da TBG. O método considerado padrão ouro na quantificação de T4L é a diálise de equilíbrio ou ultrafiltrado plasmático, apesar de serem caros e de difícil acesso. Na impossibilidade de se usar esses métodos, indica-se a realização de quaisquer outros disponíveis nos laboratórios, mas consciente das limitações de cada um. Portanto, sabe-se que a quantificação do TSH sérico tem mais acurácia do que quaisquer desses métodos alternativos (KRASSAS; KARRAS; PONTIKIDES, 2015; ROSS et al., 2016).

O tratamento do hipertireoidismo em gestantes é realizado por meio de drogas antitireoidianas (DAT) e cirurgia. Considera-se a radioablação contraindicada para esse grupo. O uso do Propiltiouracil (PTU) é preferencialmente indicado no primeiro trimestre, devido à não associação com efeitos teratogênicos. Porém, mediante sua comprovada hepatotoxicidade, não é recomendada a terapêutica com essa droga nos subseqüentes trimestres. Alguns autores indicam a troca pelo metimazol (MMI) no segundo e terceiro trimestres, pois existem estudos descrevendo correlações com atresia esofágica e de coanas, faces dismórficas, e aplasia de pele no primeiro trimestre, ficando a escolha do tratamento a critério médico (MAIA et al. 2013; ROSS et al., 2016).

A tireoidectomia é raramente indicada somente em casos de hipersensibilidade ou contraindicações aos DAT disponíveis, para pacientes que não aderem ao tratamento ou refratárias ao tratamento com altas doses de DAT. Se indicada, o tempo oportuno para a tireoidectomia abrange o 2º trimestre gestacional (ROSS et al., 2016).

Se a etiologia do hipertireoidismo não for autoimune ou se for por hiperemese gravídica, o uso de drogas antitireoidianas não é recomendado, sendo realizado tratamento de suporte e hospitalização, se necessário (ROSS et al., 2016).

As dificuldades enfrentadas por obstetras em acompanhamento pré-natal de pacientes com hipertireoidismo, por pediatras e endocrinologistas, ao se depararem com um número importante de processos de morbidade no período perinatal, reforçam a relevância do tema estudado, que se apresenta com escassez de estudos na literatura, tanto no aspecto clínico como no epidemiológico (BÁRTHOLO et al., 2014).

Tendo em vista esses aspectos, o presente estudo teve como objetivo avaliar e analisar a presença de complicações da gestação em gestantes portadoras de hipertireoidismo, e descrever o perfil sociodemográfico dessas mulheres, que foram atendidas no Ambulatório de

Endocrinologia e Metabologia Geral e Alto Risco do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG).

MÉTODOS

Foi realizado estudo transversal de caráter documental e descritivo. Para construção da base de dados do estudo, obtiveram-se registros de prontuários de gestantes provenientes da dissertação de mestrado de Cristiana Sampaio Mota Souza, no Programa de Pós-graduação de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, em 2008. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, na data de 09/11/2005, protocolado como ETIC 357/05. No entanto, a dissertação supracitada utilizou os dados relacionados à prematuridade, baixo peso e pequeno para idade gestacional e sua relação com o hipertireoidismo, enquanto o atual estudo avalia a ocorrência de outras complicações nas gestações que serão citadas nas variáveis de estudo, e sua possível correlação com o hipertireoidismo, além de apresentar as características sociodemográficas, epidemiológicas e clínicas do grupo de gestantes com hipertireoidismo.

O banco de dados foi composto por 238 gestantes. O grupo caso conteve 119 destas gestantes com história de hipertireoidismo passado ou ativo, atendidas no período de 1995 a 2005, no Ambulatório de Endocrinologia Geral e de Alto Risco do Hospital das Clínicas (HC)-UFMG. As gestantes selecionadas para esse grupo foram as que apresentaram hipertireoidismo (bócio difuso tóxico, bócio nodular tóxico, bócio multinodular) diagnosticadas com propedêutica adequada no período pré-concepcional e gestantes com diagnóstico realizado no período gestacional. Já o grupo controle foi composto por, também, 119 gestantes sem doença tireoidiana com datas de parto no mesmo período das gestantes do grupo-caso, acompanhadas no pré-natal de risco habitual do ambulatório Carlos Chagas e que tiveram seus partos na maternidade do HC-UFMG. Foram excluídas as gestantes que apresentavam tireotoxicose gravídica, e alterações pré-gestacionais que comprometiam o bem-estar fetal, sendo elas: doença materna sistêmica, infecções, gestação múltipla, polidrâmnio, peso materno pré-gestacional inferior a 45 Kg, etilismo e tabagismo.

Foram realizados, como propedêutica adequada, a realização de exames laboratoriais quantitativos de hormônio estimulante da tireoide (TSH) e tiroxina livre (T4L), pelo método de quimioluminescência. Os laboratórios responsáveis pelas medidas hormonais foram o

Laboratório Central da Faculdade de Medicina e outros laboratórios da região metropolitana de Belo Horizonte, credenciados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Os valores de referência para o TSH foram de 0,3 a 5,0 mU/ml; do T4 livre, 0,8 a 2,0 ng/dl de acordo com os laboratórios que foram utilizados na época. O diagnóstico de hipertireoidismo se deteve em obter TSH suprimido ($< 0,3$ mU/ml) e/ou T4 livre acima do valor considerado normal ($> 2,0$ ng/dl), associados ou não a dados clínicos (MESTMAN, 1997; MASIUKIENWICZ et al., 1999).

As variáveis do estudo foram determinadas e caracterizadas entre maternas e fetais. Levando em consideração que as gestantes foram pareadas em relação a peso e idade, as variáveis maternas englobam idade na época do parto, entre 18 a 44 anos; início do pré-natal (semana de gestação); peso pré-gestacional em quilograma; altura em centímetros; índice de massa corporal (IMC) calculado na 1ª consulta de pré-natal de acordo com peso e altura informados pela gestante; estado civil; grau de escolaridade, história obstétrica (número de gestações, partos e abortos); diagnóstico etiológico do hipertireoidismo pelas características clínicas, laboratoriais e/ou ultrassonográficas.

Além disso, determinou-se a presença de complicações durante a gestação, relacionadas ao hipertireoidismo, como: doença hipertensiva gestacional; descompensação tireoidiana com necessidade de internação; mixedema; infecções em geral; anemia, considerando-se o nível de hemoglobina < 11 g/dl; uso de antitireoidianos ou não durante a gestação; tipo de droga antitireoidiana (metimazol e/ou propiltiouracil); função tireoidiana média do T4l (em ng/dl) no 2º e 3º trimestres gestacionais; controle adequado ($T4l > 0,8$ ng/dl e $< 2,0$ ng/dl); controle inadequado ($T4l \geq 2,0$ ng/dl), considerando-se que esses valores de referência foram utilizados pelos laboratórios supracitados, na época da coleta de dados. Apesar da Associação Americana de Tireoide (ATA) sugerir o controle com T4 total e realizar cálculo do índice de T4L (FUNG; MALHOTRA; SELVA, 2003; WHO, 2016).

As variáveis fetais consideradas foram: tipo de parto (vaginal, cesariano, fórceps); crescimento intrauterino restrito (CIUR), caracterizado por um potencial de crescimento do concepto reduzido, justificado por um processo patológico. O diagnóstico de CIUR é obtido pela análise dos dados clínicos e propedêutica complementar (ultrassonografia, biometria fetal, avaliação do líquido amniótico e dopplerfluxometria) (SANTOS et al., 2005).

Foram realizados cruzamentos de dados levando em consideração a função tireoidiana no 2º e 3º trimestres de gestação, já que no 1º trimestre, por meio da estimulação da HCG e sua homologia com a molécula de TSH, ocorre um aumento da produção de T4 livre. Além disso, nos dois últimos trimestres gestacionais, ocorrem as maiores taxas de crescimento linear e

ganho de tecido adiposo fetal, o que poderia influenciar nas taxas de CIUR em caso de hipertireoidismo gestacional (MACGILLIVRAY, 1999; MEISTER et al. , 2004; BÁRTHOLO et al., 2014).

Os materiais utilizados para cruzamento do banco de dados foram a dissertação de mestrado de nossa orientadora e computadores pessoais. Tais dados foram tratados pelos programas EPI Info 7.1.5.2, SPSS 15.0 e Microsoft Office 2013, e revisados por 4 integrantes do atual trabalho, em momentos distintos.

RESULTADOS

O presente estudo abrange um total de 238 mulheres, sendo que 119 fizeram parte do grupo controle (**grupo A**), e as outras 119, do grupo-caso. O grupo-caso foi dividido em gestantes com hipertireoidismo sem alterações de T4L no 2º e 3º trimestres gestacionais (**grupo B**), gestantes com hipertireoidismo com alteração do T4L no 2º e/ou 3º trimestres gestacionais (**grupo C**) e gestantes com alteração do T4L, tanto no 2º como no 3º trimestres gestacionais (**grupo D**), sendo os grupos compostos de 63, 56 e 21 mulheres, respectivamente.

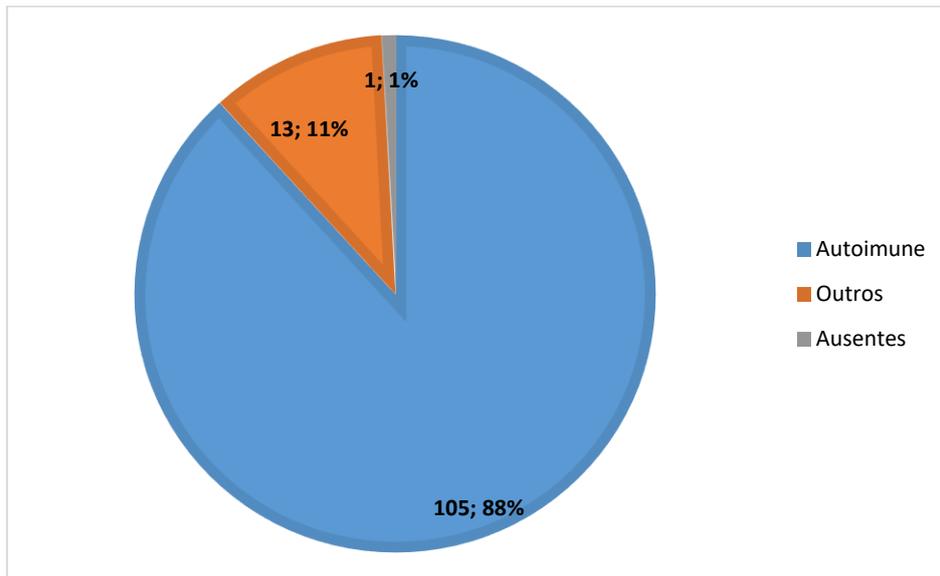
Tabela 1. Variáveis sociodemográficas de gestantes de Belo Horizonte, MG (Grupo-caso).

VARIÁVEL	N	%
Idade (\pm DP)	30,2 \pm 6,3	
IMC (\pm DP)	23,7 \pm 3,7	
Gestação (\pm DP)	3,2 \pm 1,9	
Parto (\pm DP)	1,7 \pm 1,5	
Aborto (\pm DP)	0,5 \pm 0,9	
Estado civil		
Solteiro	44	38,2
Separada	8	7,0
Casada	63	54,8
Ausentes	4	
Escolaridade		
Analfabeto	0	0,0
1º grau incompleto	31	43,7
1º grau completo	19	26,8
2º grau incompleto	5	7,0
2º grau completo	13	18,3
3º grau	3	4,2
Ausentes	48	
Profissão		
Do lar	53	54,1
Doméstica	17	17,3
Estudante	3	3,1
Outras	25	25,5
Ausentes	21	
Via de Parto		
Cesárea	48	49,0
Fórceps	1	1,0
Normal	49	50,0
Ausentes	21	
Início do pré-natal		
< 10 semanas	20	18,2
11 a 20 semanas	62	56,4
21 a 30 semanas	21	19,1
> 30 semanas	7	6,4
Ausentes	9	

No grupo-caso, a média da idade e desvio-padrão foi de 30,2 \pm 6,3 anos. Considerando-se a média da paridade e respectivo erro-padrão, os valores foram de 1,7 \pm 1,5. O número de gestações seguiu esta distribuição: primigesta (14,7%), secundigesta (16,7%), tercigesta (28,4%) e acima de 3 gestações (41,2%). A média do número de abortos pregressos foi de 0,5 \pm 0,9. Em relação ao IMC, a média foi de 23,7 \pm 3,7. Mais da metade das mulheres iniciou o pré-

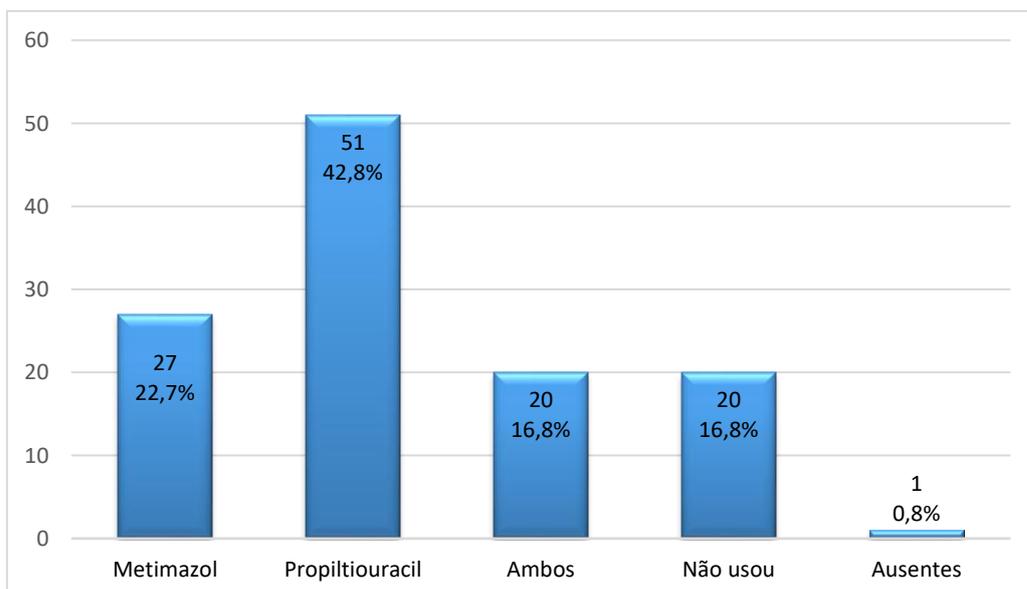
natal entre 11 e 20 semanas de gestação (56,4%). A maioria dessas mulheres era casada (54,8%), do lar (54,1%), possuía 1º grau incompleto como escolaridade (43,7%). Metade das gestantes evoluiu com parto normal (Tabela 1).

Gráfico 1: Etiologia do Hipertireoidismo em gestantes de Belo Horizonte, MG.



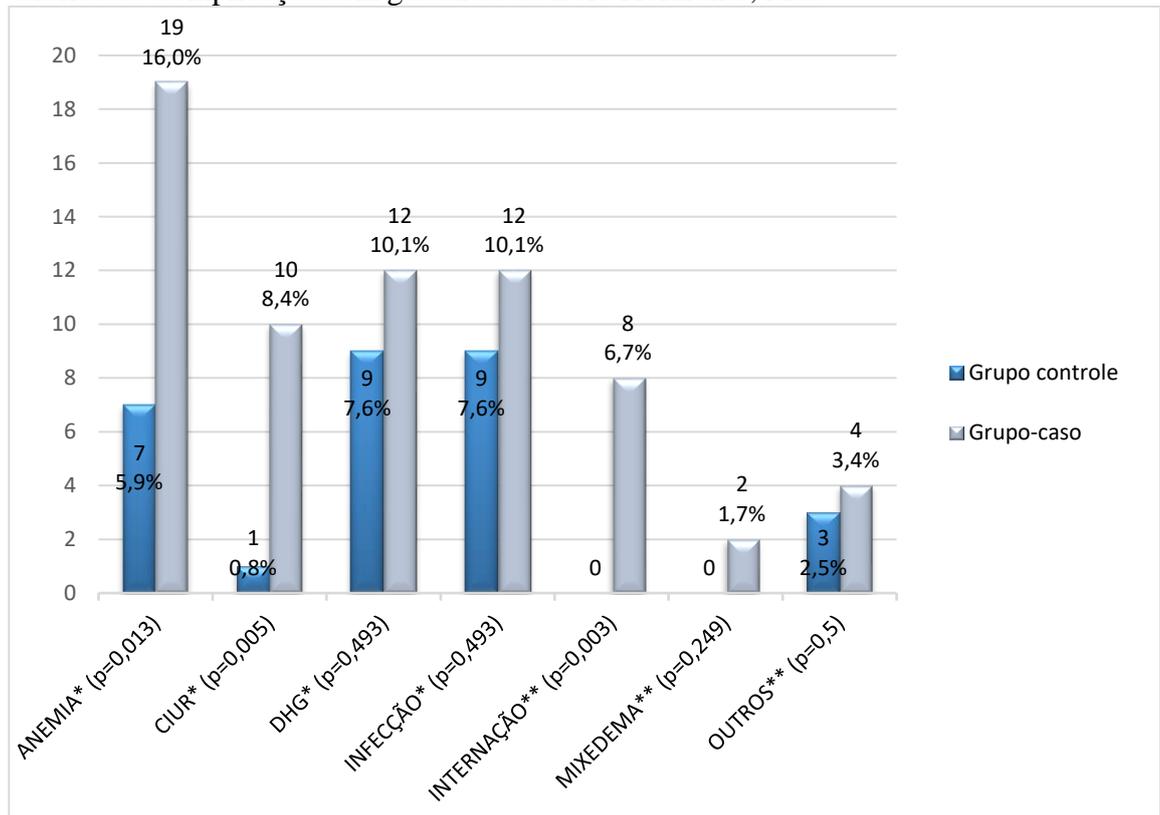
O hipertireoidismo autoimune (doença de Graves) foi a etiologia que predominou em 88% das pacientes, seguida das formas não autoimunes (11%), entre elas, o bócio uninodular tóxico ou doença de Plummer, juntamente com o bócio multinodular tóxico (Gráfico 1).

Gráfico 2: Medicamentos utilizados em gestantes com hipertireoidismo de Belo Horizonte, MG.



O propiltiouracil foi a droga utilizada em 42.8%; o metimazol, em 22.7%; e ambas as drogas em momentos distintos da gestação, em 16.8% das pacientes que receberam tratamento para o hipertireoidismo. Vinte mulheres não fizeram uso de nenhum medicamento. (GRÁFICO 2)

Gráfico 3: Complicações em gestantes de Belo Horizonte, MG.



*Teste qui-quadrado **Teste de Fisher

As complicações compuseram 47,9% das gestações de mulheres com hipertireoidismo. Dentre elas, a anemia foi a mais comum, responsável por 16% dos casos. As demais complicações do grupo das gestantes com hipertireoidismo incluíram crescimento intrauterino restrito (8,4%), necessidade de internação (6,7%), doença hipertensiva gestacional (10,1%) e infecções (10,1%), entre elas, infecção urinária baixa, pielonefrite, infecção de vias aéreas superiores, herpes e condilomatose genital. Outras complicações menos comuns foram ameaça de abortamento e litíase renal (Gráfico 3).

Do grupo controle, 27 (aproximadamente 22.7%) mulheres apresentaram uma ou mais complicações, sendo que destas, 9 (7.6%) tiveram DHG, 9 (7.6%) apresentaram alguma infecção, 7 (5.9%) anemia, 1(0.8%) CIUR e 3 (2.5%) tiveram outras complicações.

Em relação ao grupo-caso com T4L normal, 24 (38.1%) gestantes apresentaram complicações. Dentre estas, 11 (17.5%) eram anemia, 7(11.1%) algum tipo de infecção, 4 (6.3%) DHG, 4 (6.3%) CIUR, 3 (4.8%) necessitaram de internação, 1(1.6%) mixedema.

Já quanto ao grupo-caso com alteração do T4L no 2º e/ou 3º trimestres, as complicações fizeram parte da gestação de 58.9% das mulheres. Observou-se que 8 (14.3%) tiveram anemia, 8 (14.3%) cursaram com DHG, 6 (10.7%) apresentaram CIUR, 5 (8.9%) infecção, 5 (8.9%) evoluíram com internação, 4 (7.1%) tiveram outras complicações, e apenas 1 (1.8%) caso de mixedema.

O subgrupo D obteve um total de 15 (71.4%) gestantes com complicações. A intercorrência mais prevalente nessa população foi o CIUR, responsável por 28.6% das complicações, seguido de infecções e necessidade de internação, ambos, perfazendo 14.3% das intercorrências. Anemia e DHG corresponderam, ambas, a 9,5% das mesmas e apenas 1 gestante apresentou mixedema.

Tabela 2: Complicações em gestantes do Grupo Controle e gestantes do Grupo-caso com T4 livre normal.

COMPLICAÇÕES	GRUPO A		GRUPO B		P
	NÃO	SIM	NÃO	SIM	
Complicações	92 (77.3%)	27(22.7%)	39 (61.9%)	24(38.1%)	0,028 *
Anemia	112(94.1%)	7(5.9%)	52 (82.5%)	11(17.5%)	0.013*
CIUR	118(99.2%)	1 (0.8%)	59 (93.7%)	4 (6.3%)	0.049**
DHG	110(92.4%)	9 (7.6%)	59 (93,7%)	4 (6,3%)	1,000 **
Infecção	110(92.4%)	9 (7.6%)	56 (88.9%)	7 (11.1%)	0.421*
Internação	119(100%)	0%	60 (95.2%)	3 (4,8%)	0.040**
Mixedema	119(100%)	0%	62(98.4%)	1 (1.6%)	0.346**
Outros	116(97.5%)	3 (2.5%)	63 (100%)	0 (0%)	0.552**

*Teste qui-quadrado

Grupo A: gestantes do grupo controle

**Teste de Fisher

Grupo B: gestantes do grupo-caso com T4l < 2 no 2º e 3º trimestres

Ao cruzar os dados entre o grupo controle e o caso sem alteração de T4L, detectou-se uma maior concentração de complicações no segundo grupo, sendo o resultado estatisticamente significativo ($p=0.028$). Dentre essas, anemia, CIUR e internações estiveram mais presentes no **grupo B**, com significância estatística ($p=0.013$, 0.049 e 0.04 , respectivamente). (Tabela 2).

Tabela 3: Complicações em gestantes do Grupo Controle e gestantes do Grupo-caso com T4 livre alterado no 2º e/ou 3º trimestre.

COMPLICAÇÕES	GRUPO A		GRUPO C		P
	NÃO	SIM	NÃO	SIM	
Complicações	92 (77.3%)	27(22.7%)	23(41.1%)	33(58.9%)	0.000*
Anemia	112(94,1%)	7 (5.9%)	48 (85.7%)	8 (14.3%)	0.083**
CIUR	118(99.2%)	1 (0.8%)	50(89.3%)	6(10,7%)	0.005**
DHG	110(92.4%)	9 (7.6%)	48 (85.7%)	8 (14.3%)	0.161*
Infecção	110(92.4%)	9 (7.6%)	51 (91.1%)	5 (8.9%)	0.770**
Internação	119(100%)	0 (0%)	51 (91.1%)	5 (8.9%)	0.003**
Mixedema	119(100%)	0 (0%)	55(98,2%)	1 (1,8%)	0,320**
Outros	116(97.5%)	3 (2.5%)	52(92.9%)	4 (7.1%)	0.212**

*Teste qui-quadrado

Grupo A: gestantes do grupo controle

**Teste de Fisher

Grupo C: gestantes do grupo-caso com T4I > 2 no 2º e/ou 3º trimestres

Na análise entre o grupo controle e o **grupo C**, a maior concentração de complicações no grupo-caso também foi de relevância estatística ($p = 0.000$). Porém, apenas a necessidade de internação e CIUR apresentaram-se estatisticamente significativos ($p = 0.003$ e 0.005 , respectivamente) (Tabela 3).

Tabela 4: Complicações em gestantes do Grupo-caso com T4 livre normal e gestantes do Grupo-caso com T4 livre alterado no 2º e/ou 3º trimestres.

COMPLICAÇÕES	GRUPO B		GRUPO C		P
	NÃO	SIM	NÃO	SIM	
Complicação	39(61.9%)	24(38.1%)	23(41.1%)	33(58.9%)	0,023 *
Anemia	52(82.5%)	11(17.5%)	48(85.7%)	8(14.3%)	0.637 *
CIUR	59(93.7%)	4 (6.3%)	50(89.3%)	6(10.7%)	0.513 **
DHG	59(93,7%)	4(6,3%)	48(85.7%)	8(14.3%)	0,151*
Infecção	56(88.9%)	7 (11.1%)	51(91.1%)	5 (8.9%)	0.693 *
Internação	60(95.2%)	3 (4.8%)	51(91.1%)	5 (8.9%)	0.473**
Mixedema	62(98.4%)	1 (1.6%)	55(98,2%)	1(1,8%)	1,000**
Outros	63(100%)	0 (0%)	52(92.9%)	4 (7.1%)	0.046**

*Teste qui-quadrado

Grupo B: gestantes do grupo-caso com T4I < 2 no 2º e 3º trimestres

**Teste de Fisher

Grupo C: gestantes do grupo-caso com T4I > 2 no 2º e/ou 3º trimestres

Já ao comparar os **grupos B e C**, é possível afirmar que houve maior prevalência de intercorrências no grupo com alterações no T4L ($p=0.023$). Porém, dentre as complicações especificadas no estudo, não foi possível afirmar uma maior concentração de qualquer uma destas, apresentando $p>0.05$. Obteve-se significância estatística em outras complicações, em maior concentração no **grupo C** ($p=0.046$). A Tabela 4 demonstra essas análises.

Tabela 5: Complicações em gestantes do Grupo Controle e gestantes do Grupo-caso com T4 livre alterado no 2º e 3º trimestres.

COMPLICAÇÕES	GRUPO A		GRUPO D		P
	NÃO	SIM	NÃO	SIM	
Complicações	92(77,3%)	27(22,4%)	6 (28,6%)	15 (71,4%)	0,000*
Anemia	112 (94,1%)	7 (5,9%)	19 (90,5%)	2 (9,5%)	0,624**
CIUR	118 (99,2%)	1 (0,8%)	15 (71,4%)	6 (28,6%)	0,000**
DHG	110 (92,4%)	9 (7,6%)	19 (90,5%)	2 (9,5%)	0,670**
Infecção	110 (92,4%)	9 (7,6%)	18 (85,7%)	3 (14,3%)	0,390**
Internação	119 (100%)	0 (0%)	18 (85,7%)	3 (14,3%)	0,003**
Mixedema	119 (100%)	0 (0%)	20 (95,2%)	1 (4,8%)	0,150**
Outras	116 (97,5%)	3 (2,5%)	21 (100%)	0 (0%)	1,000**

*Teste qui-quadrado Grupo A: gestantes do grupo controle

** Teste Fisher Grupo D: gestantes do grupo-caso com T4l > 2 no 2º e 3º trimestres

Ao cruzar os dados do grupo controle com os do **grupo D**, observou-se maior concentração de complicações em geral, CIUR e necessidade de internação neste segundo grupo ($p=0.000$, 0.000 e 0.003 , respectivamente).

Tabela 6: Complicações em gestantes do Grupo-caso com T4 livre não alterado no 2º e 3º trimestres e gestantes do Grupo-caso com T4 livre alterado no 2º e 3º trimestres.

COMPLICAÇÕES	GRUPO B		GRUPO D		P
	NÃO	SIM	NÃO	SIM	
Complicações	39(61.9%)	24(38.1%)	6 (28,6%)	15 (71,4%)	0,008*
Anemia	52 (82,5%)	11 (17,5%)	19 (90,5%)	2 (9,5%)	0,502**
CIUR	59 (93,7%)	4(6,3%)	15(71,4%)	6 (28,6%)	0,014**
DHG	59 (93,7%)	4(6,3%)	19 (90,5%)	2 (9,5%)	0,637**
Infecção	56 (88,9%)	7 (11,1%)	18 (85,7%)	3 (14,3%)	0,705**
Internação	60(95,2%)	3 (4,8%)	18 (85,7%)	3 (14,3%)	0,162**
Mixedema	62 (98,4%)	1 (1,6%)	20 (95,2%)	1 (4,8%)	0,440**
Outras	63 (100%)	0 (0%)	21 (100%)	0 (0%)	-

*Teste qui-quadrado Grupo B: gestantes do grupo-caso com T4I < 2 no 2º e 3º trimestres

**Teste Fisher Grupo D: gestantes do grupo-caso com T4I > 2 no 2º e 3º trimestres

Já ao comparar os dados do grupo sem alterações do T4 L e do grupo com alterações do T4 L no 2º e 3º trimestres, as complicações em geral e CIUR estiveram mais presentes, também no **grupo D** (p=0.035 e 0.014 respectivamente).

DISCUSSÃO

Diversos estudos demonstraram um aumento significativo das complicações na população de mulheres grávidas com hipertireoidismo. Como exemplo, em um estudo de coorte realizado nos Estados Unidos, em 2013, com uma amostra de 233512 gestações, Mannisto e colaboradores analisaram 417 gestantes com hipertireoidismo e perceberam associação da doença com o aumento de pré-eclampsia (OR = 1.78, 99% CI = 1.08–2.94) e internação em UTI (OR = 3.70, 99% CI = 1.16–11.80), complicações que condizem com nosso estudo. Um trabalho, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP, registrou um percentual de 43,3% de complicações dentre as gestantes do grupo-caso, de forma semelhante aos 47,9% encontrados no presente estudo. (PINHEIRO et al., 2008; MÄNNISTÖ,2013).

Nazapour et al., em 2015, realizaram uma revisão bibliográfica de 11 artigos relacionados com o hipertireoidismo na gestação e, concluíram que é bem documentada a associação da doença com algumas complicações, dentre elas, aborto, natimortalidade, prematuridade, CIUR e pré-eclâmpsia. (NAZARPOUR et al., 2015).

Ao considerar-se a presença ou não de controle da função tireoidiana no 2º ou 3º trimestres, percebeu-se incidência de complicações significativamente maior no grupo de gestantes com níveis de T4I elevados, nos dois últimos trimestres de gestação, assim como nos achados de Montoro et al. (1981), Davis e Stretton (1989). No entanto, grande parte dos trabalhos apresentados na literatura analisaram as gestantes quanto ao tratamento, se tratadas ou não tratadas e sua relação com a presença das complicações, o que não foi contemplado neste estudo. Diante dessas afirmações acerca das complicações durante a gestação e o parto, é possível inferir que o prognóstico e os resultados materno-fetais são diretamente relacionados com o controle do hipertireoidismo. (MESTMAN, 1997, MÄNNISTÖ et al., 2013).

As gestantes são consideradas vulneráveis à anemia devido à elevada demanda de ferro para suprir a necessidade da mãe e do feto. Devido a esse fato, ambos os grupos (controle e caso) do presente estudo apresentaram a anemia como complicação mais prevalente, correspondendo a 16% das complicações em mulheres com hipertireoidismo. Em um estudo relatado por Castro et al, 2011, a anemia esteve presente em 34% deste grupo. (ARAÚJO et al., 2013).

Apenas o fato da presença do diagnóstico de doença tireoidiana já influencia a ocorrência da anemia, o que pode sugerir que a variação dos níveis de T4 livre não altere significativamente a presença da complicação. Dessa maneira, a ausência de relevância estatística dessa complicação entre o grupo-caso com alteração de T4 livre e o grupo-caso com T4 livre normal observada no presente estudo poderia ser explicada. No estudo de Silva (2010), realizado com 27 gestantes com Doença de Graves ativa, em tratamento, a incidência de anemia correspondeu a 22,2% nesse grupo, corroborando os dados do atual estudo.

Há descrição de vários autores mostrando que o hipertireoidismo causa CIUR em gestações, condizente com o corrente estudo. Assim foi descrito por Kriplani et al. (1994) em uma pesquisa realizada com 32 gestantes com hipertireoidismo em que 22% delas apresentaram pré-eclâmpsia e 13% CIUR. O mesmo foi relatado por Luewan et al. (2011) em um estudo com 540 gestantes, entre elas, 180 portadoras de hipertireoidismo e no estudo de Sahu et al. (2010) feito com 633 gestantes. O trabalho de Saki et al. (2014) avaliou 600 gestantes e demonstrou que a disfunção tireoidiana aumenta o risco de CIUR em 4,57 vezes, interferindo na maturação de tecidos fetais como cérebro, ossos e músculos (NAZARPOUR et al., 2015).

Encontrou-se no presente estudo um percentual de 8,4% de CIUR no conjunto de gestantes do grupo caso, e um percentual de 28,6% entre as gestantes que apresentaram valores de T4L alterados nos dois últimos trimestres gestacionais. Tais resultados sugerem e reforçam a importância de se manter níveis de T4L adequados por um maior período de tempo durante a gestação como ponto central no tratamento das gestantes com hipertireoidismo (DAVIS et al., 1989).

Em relação aos distúrbios hipertensivos, o “Generation R Study” descrito por Krassas, Karras e Pontikides, em 2015, demonstrou que, no hipertireoidismo diagnosticado e em casos de T4L no limite superior da normalidade no início da gestação, havia associação com um risco aumentado desses distúrbios, após análise dos hormônios tireoidianos plasmáticos de 5153 mulheres grávidas (KRASSAS; KARRAS; PONTIKIDES, 2015).

No entanto, em um estudo realizado com 600 mulheres grávidas, no sul do Irã, em 2014, não houve casos de pré-eclâmpsia encontrados em pacientes com diagnóstico de hipertireoidismo. No presente estudo, não foram percebidas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos caso e controle (NAZARPOUR et al., 2015).

Neste estudo, as causas responsáveis pela internação corresponderam a medidas de suporte clínico direcionadas a um quadro de hipertireoidismo descompensado ou para tratamento de outras complicações. Somente foi descrito por Mannisto et al. (2013), o fato de a doença aumentar o risco de internações em UTI.

Dentre as limitações deste trabalho, pode-se ressaltar a pulverização da amostragem que se tornou mais evidente em algumas variáveis. Como exemplo, constatou-se que o mixedema contemplou apenas 2 gestantes, o que pode ter limitado a conclusão a respeito dessas variáveis. O grupo D também apresentou tal peculiaridade, limitando, portanto, as análises sobre as complicações.

Outra limitação importante está relacionada ao próprio delineamento do trabalho, por se tratar de um estudo retrospectivo. Por ser um trabalho que envolve coleta de dados preexistentes, não foi possível contar com informações completas das pacientes, seja por negligência de importantes dados clínicos e/ou laboratoriais, ou pela omissão da sua documentação em prontuário.

Destaca-se, também, que o método indicado como adequado para diagnóstico foi a quimioluminescência, que teve como valores de referência os utilizados pelos laboratórios citados no ano em que foi realizado o pré-natal. Porém, atualmente esse método é descrito como alternativo ao padrão ouro, que é a diálise de equilíbrio ou ultrafiltrado plasmático. Diante das dificuldades de realizar esses métodos, a ATA sugere a realização do cálculo do índice de T4L

através do T4 total. As limitações desse método de diagnóstico e controle do T4L podem ter superestimado ou subestimado os valores desse marcador, o que pode ter influenciado na formação dos grupos (ROSS et al., 2016; KRASSAS; KARRAS; PONTIKIDES, 2015).

Ademais, nas gestantes com doença de Graves, a presença dos anticorpos TRAB poderia associar-se a alterações da função tireoidiana do feto, devido à sua passagem pela barreira placentária. Como a pesquisa do TRAB não era normalmente incluída na rotina do pré-natal do sistema público de saúde, poucas gestantes tiveram acesso a esse exame. Portanto, não foi possível avaliar essa variável e suas repercussões (MESTMAN, 1997; ALVES et al., 2007).

CONCLUSÃO

As gestantes com hipertireoidismo, que participaram deste estudo, atendidas no ambulatório de Endocrinologia e Metabologia de Alto Risco do HC-UFMG, no período de 1995 a 2005, apresentaram uma idade média de 30.2 anos e índice de massa corporal médio de 23.7, eram predominantemente casadas, múltiparas, portadoras de doença autoimune, com baixa escolaridade e se ocupavam de atividade doméstica. A maioria delas iniciou o pré-natal na entre 11 a 20 semanas e fez uso do propiltiouracil. Metade dessas gestantes evoluiu com o parto normal.

A gravidez é marcada por alterações fisiológicas que resultam em maior necessidade de produção de hormônios tireoidianos, principalmente no primeiro trimestre. Apesar dessas alterações fisiológicas, gestantes com o diagnóstico de hipertireoidismo apresentaram maior frequência de complicações gestacionais, mesmo na presença de T4L normal.

A anemia correspondeu à complicação mais frequente em gestantes com hipertireoidismo, juntamente com CIUR e a necessidade de internação, apresentando aumento significativo em relação às mulheres grávidas eutireoidianas.

É de fundamental importância ressaltar que a possibilidade de crescimento fetal restrito na gestação foi estreitamente relacionado com a alteração dos níveis de hormônios tireoidianos nos dois últimos trimestres gestacionais. Dessa forma, enfatiza-se a importância do diagnóstico e tratamento em tempo hábil, visto que a falta de normalização do T4 livre durante a gestação também se apresentou influente para a ocorrência de complicações gestacionais de uma maneira geral.

São necessários mais estudos a fim de confirmar os achados deste estudo e avaliar a possibilidade de estender as análises para o período perinatal.

AVALIAÇÃO DA OCORRÊNCIA DE COMPLICAÇÕES EM GESTANTES COM HIPERTIREOIDISMO

Allana Brito Farias Lessa¹, Ana Rita de Oliveira Passos¹, Daniela Andrade Roque Falci¹,
Mabelly Andrade Corrêa¹ & Cristiana Sampaio Mota²

1 - Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2 - Docente do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES – Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil. Orientadora do TCC.

ABSTRACT

Introduction: Pregnancy is marked by an increased need for production of thyroid hormones since, especially in the first trimester, the fetus is supplied by maternal hormones. Therefore, the evaluation of thyroid function is needed. The difficulties faced by in prenatal care of patients with hyperthyroidism, when they face a large number of morbidity of patients in the perinatal period, reinforce the relevance of the subject studied, which have just a few studies in the literature. **Objective:** Evaluate and analyze the presence of pregnancy complications in pregnant women with hyperthyroidism and to describe the socio-demographic profile of those who were treated at High Risk Endocrinology and Metabology Clinic from HC-UFG. **Methods:** A cross-sectional, documentary and descriptive study. The database was composed of 238 pregnant women. The study group contained 119 of these women with active or past history of hyperthyroidism, attended from 1995 to 2005. **Results:** This study covers a total of 238 women, and 119 were part of the control group (group A). The case group was divided according to the T4I changes in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy in groups B, C and D. In group B, patients had no change of T4I; in group C, patients showed abnormal T4I in some of the analyzed trimesters; and group D contained pregnant women who had changes in both 2nd and 3rd trimesters. These groups consisted of 63, 56 and 21 women, respectively. 47.9% of pregnancies showed complications in women with hyperthyroidism. However, the ones that showed statistical significance were anemia, restriction of intrauterine growth and hospitalizations. **Conclusion:** The most frequent cause of the disease in pregnant women was autoimmune hyperthyroidism. They showed a higher prevalence of pregnancy complications even in the presence of normal T4I. These complications were even more pronounced when the current T4I changed, especially in the last two trimesters. Anemia corresponded to the most frequent complication in pregnant women with hyperthyroidism. Anemia, Intrauterine growth restriction and the need for hospitalization showed significant increase compared to euthyroid pregnant women. Further studies are needed to indicate whether there are implications of these complications in postpartum.

Key words: Hyperthyroidism. Thyroid. Pregnancy Complications.

REFERENCIAS

- ALAMDARI, S. et al. Management of hyperthyroidism in pregnant: comparison of recommendations of american thyroid association and endocrin society. *Journal of thyroid and research*. v.2013, p.1-6, 2013
- ALVES, M. et al. Disfunção tiroideia na gravidez. *Rev Port End Diab Metab*, v. 2, p. 47-56, 2007.
- ARAÚJO, M. C. K. et al. A tireoide no feto e recém-nascido: peculiaridades funcionais e principais doenças tireoidianas. *Ped*, v. 25, n. 1/2, p. 51-60, 2003.
- BÁRTHOLO, B. G. R.; MONTEIRO, D. L. M.; TRAJANO, A. J. B. Hipertireoidismo na gestação. *Revista Hupe*, v. 13, n. 3, p. 72-79, 2014.
- BORGES, A. A. et al. Infecção Urinária em Gestantes Atendidas em um Laboratório Clínico de Goiânia-Go Entre 2012 e 2013. *Estudos*, v. 41, n. 3, 2014.
- BRANDÃO, A. A. et al. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *J. bras. Nefrol*, v. 32, n. 4, p. 1-3, 2010.
- CASTRO, R. D. et al. Mielograma de ratas com disfunção tireoidiana. *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec*. v. 63, n. 5, p. 1246-1250, 2011.
- COOPER, P. L. D. S. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*, v.1, p. 238-249, 2013.
- DAVIS, L. E. et al. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, v. 160, n. 1, p. 63-70, 1989.
- EL BABA, K. A.; AZAR, S. T. Thyroid dysfunction in pregnancy. *Int J Gen Med*, v. 5, p. 227-230, 2012.
- FRANCO, G. M. *Centralização cerebral maternal na Doença Hipertensiva Específica da gestação*. 2015. 125 f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Goiás. Goiânia, 2015.
- FUNG, S.; MALHOTRA, R.; SELVA D. Thyroid orbitopathy. *Aust Fam Physician*, v. 3, n. 1, p. 615-620.
- GROOT, L. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 97, n. 8, p. 2543-2565, 2012.
- HACKENHAAR, A. A.; ALBERNAZ, E. P.; TOMASI, E. Infecção urinária sintomática na gestação e sua associação com desfechos neonatais e maternos desfavoráveis. *Vitalle*, v. 23, n. 2, p. 19-26, 2011.
- INOUE, M., ARATA, N., KOREN, G., ITO, S. Hyperthyroidism during pregnancy. *Journal Canadian Family Physician*, v. 55, p. 701-703, 2009.

- JERÓNIMO, M. et al.; Hipertireoidismo neonatal transitório. *Rev. Port. Endocrinol. Diabetes Metab.*, v. 9, n. 2, p. 157-161, 2014.
- KRASSAS, G.; KARRAS, S. N.; PONTIKIDES, N. Thyroid diseases during pregnancy: A number of important issues. *Hormones (Athens)*, v. 14, n. 1, p. 59-69, 2015.
- LOEB, J. N. Metabolic changes in thyrotoxicosis. In: WERNER AND INGBAR'S. *The Thyroid, a Fundamental and Clinical Text*, p. 1619-1673, 1995.
- MACGILLIVRAY, L. R.; ATWOOD, J. L. Structural classification and general principles for the design of spherical molecular hosts. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 38, n. 8, p. 1018-1033, 1999.
- MACIEL, L. M. Z.; MAGALHÃES, P. K. R. Tireoide e Gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 52, n. 7, 2008.
- MAIA A. L. et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, v. 57, n. 3, 205-232, 2013.
- MÄNNISTÖ, T. et al. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 98, n. 7, p. 2725-2733, 2013.
- MASIUKIENWICZ, U.S.; BURROW, G.N. Hyperthyroidism in pregnancy: diagnosis and treatment. *Thyroid*. v. 9, n. 7, p. 647-652, 1999.
- MEISTER, L. H. F. et al. Hyperthyroidism due to secretion of human chorionic gonadotropin in a patient with metastatic choriocarcinoma. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, v. 49, n. 2, p. 319-322, 2005.
- MESTMAN, J. H. Hyperthyroidism in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*, v. 40, n. 1, p. 45-64, 1997.
- MONTORO; MARTIN et al. Successful outcome of pregnancy in women with hypothyroidism. *Annals of Internal Medicine*, v. 94, n. 1, p. 31-34, 1981.
- NAZARPOUR, Sima et al. Thyroid dysfunction and pregnancy outcomes. *Iranian journal of reproductive medicine*, v. 13, n. 7, p. 387, 2015.
- PINHEIRO, A. T. et al. Hipertireoidismo na gravidez: repercussões materno-fetais. *Ver Bras Ginecol. Obstet.*, v. 30, n. 9, p. 452-458, 2008.
- REED LARSEN, P. et al. The thyroid gland. In: WILSON, J.D.; FOSTER, D.W.; KRONENBERG, H.M.; LARSEN, P.R. *William's Textbook of Endocrinology*, p. 1819, 1998.
- ROSS, D. S. et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*, 2016.

SAKI, F. et al. Thyroid function in pregnancy and its influences on maternal and fetal outcomes. *International journal of endocrinology and metabolism*, v. 12, n. 4, 2014.

SANTOS, S. R. X. *Desordens tireoidianas em pacientes portadores de Hepatite C*. 70 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, 2009.

SILVA, L. R. *Repercussões materno-fetais e neonatais da doença de graves na gestação*. 131 f. Dissertação (Mestrado em Pediatria) – Universidade Federal do Pará. Curitiba, 2010.

STAGNARO-GREEN, A. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*, v. 21, n. 10, p. 1081-1125, 2011.

VAINBOIM, T. B. Representação da doença e internação e níveis de ansiedade e depressão em pacientes com hipertireoidismo internados comparados a pacientes ambulatoriais. *Psicologia Hospitalar*, v. 3, n. 1, p. 103-120, 2005.

VISSENBERG, R. et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Human reproduction update*, v. 18, n. 4, P. 360-373, 2012.

WHO. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. *World Health Organization, Geneva*; 2016.

ZÁRATE, A. et al. Thyroid dysfunction: a topic of Constant review for the gynaecologist, for her frequency in the women. *Ginecol Obstet Mex*, v. 77, n. 2, p. 96-102, 2009.