

**UNIVERSIDADE VILA VELHA - ES**  
**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**RASTREAMENTO DE HIPOTIREOIDISMO GESTACIONAL COM  
DOSAGEM DE TSH, TIROXINA LIVRE E ANTICORPO ANTI  
PEROXIDASE EM UM AMBULATÓRIO DO SUS**

**TATIANA SANTOS GUZZO DE LACERDA**

**VILA VELHA**  
**NOVEMBRO/ 2014**

**UNIVERSIDADE VILA VELHA- ES**  
**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**RASTREAMENTO DE HIPOTIREOIDISMO GESTACIONAL COM  
DOSAGEM DE TSH, TIROXINA LIVRE E ANTICORPO ANTI  
PEROXIDASE EM UM AMBULATÓRIO DO SUS**

Dissertação apresentada a Universidade Vila Velha, como pré requisito do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

**TATIANA SANTOS GUZZO DE LACERDA**

**VILA VELHA**  
**NOVEMBRO/ 2014**

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca Central / UVV-ES

L131r Lacerda, Tatiana Santos Guzzo de.

Rastreamento de hipotireoidismo gestacional com dosagem de TSH, tiroxina livre e anticorpo anti-peroxidase em um ambulatório do SUS / Tatiana Santos Guzzo de Lacerda. – 2014.

75 f.: il.

Orientador: Fausto Edmundo Lima Pereira.

Co-orientadora: Alessandra Ferri Casini.

Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Vila Velha, 2014.

Inclui bibliografias.

1. Grávidas – Avaliação de riscos de saúde. 2. Glândula tireoide. 3. Hormônios. I. Pereira, Fausto Edmundo Lima. II. Casini, Alessandra Ferri. III. Universidade Vila Velha. IV. Título.

CDD 616.44

**TATIANA SANTOS GUZZO DE LACERDA**

**RASTREAMENTO DE HIPOTIREOIDISMO GESTACIONAL COM  
DOSAGEM DE TSH, TIROXINA LIVRE E ANTICORPO ANTI  
PEROXIDASE EM UM AMBULATÓRIO DO SUS**

Dissertação apresentada a Universidade  
Vila Velha, como pré requisito do  
Programa de Pós Graduação em Ciências  
Farmacêuticas, para obtenção do grau de  
mestre em Ciências Farmacêuticas

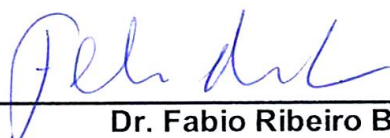
**Aprovada em 25 de novembro de 2014**

**Banca Examinadora:**



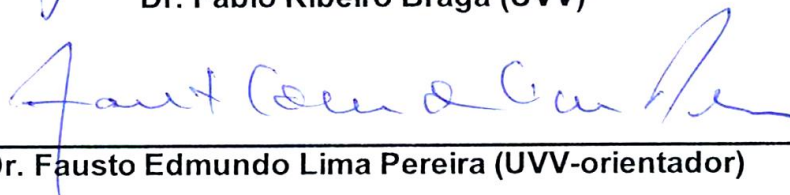
---

**Dr. Antônio Chambô Filho (EMESCAM)**



---

**Dr. Fabio Ribeiro Braga (UVV)**



---

**Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira (UVV-orientador)**

## DEDICATÓRIA

Por todo amor, por todo apoio, por toda  
inspiração e por toda paciência, esta obra  
é dedicada ao amor meu, Bernardo.  
A Gabriel, meu coração batendo fora de  
mim.

E aos meus pais por me ensinarem a  
sonhar e correr atrás do sonho.  
Essa obra também é de vocês.

## AGRADECIMENTOS

**“Sonhar é acorda-se para dentro”**

**Mario Quintana**

Ao Dr. Fausto Edmundo Pereira Lima, mais que o orientador presente, o grande mestre desde muito antes desse momento existir. Obrigada pela sabedoria e pela calma nos momentos complicados.

A Dra. Alessandra Ferri Casini, a alma inspiradora desse, que começou como um projeto de pesquisa. Esse mestrado veio da sua empolgante vontade de fazer ciência. Muito obrigada por ter abraçado o meu sonho!

Ao Dr. Luiz Claudio França, que prontamente aceitou o convite para fazer os exames ultrassonográficos das gestantes em pesquisas futuras.

Ao Dr. Gustavo Ruschi, amigo e grande incentivador desse mestrado. Obrigada por ter lido tantas vezes o projeto e a dissertação. E vem de você a inspiração para seguir em frente no doutorado!

A Dra. Fernanda Luiza Araújo, que ajudou na coleta de dados quando essa dissertação ainda era um projeto de iniciação científica. Obrigada por ceder seu tempo na minha ausência, você foi fundamental!

Ao Dr. Fabio Braga, professor que mostrou luz e inspiração para muito além desse mestrado. Seu exemplo segue comigo.

A Dra. Dyanne Delcomune, sem ela as aulas não seriam as mesmas. Obrigada por ter tornado a jornada mais tranquila, por me ouvir reclamar e por me fazer rir quando tudo parecia simplesmente complicado!

Ao Dr. Carlos Musso, pela disponibilidade em ler esta dissertação, dar as opiniões fundamentais e incentivar para que eu fosse mais longe sempre.

A Dra. Maria Carmen Silva Santos, mais que tia, o modelo de profissional e professora a ser seguido. A primeira doutora da família, uma inspiração diária de competência e amor pelo que faz.

Ao meu amado avô Dr. Noé Silva Santos, com quem aprendi a amar o que faço. É você o grande professor da arte de ser médico.

Aos colegas de tutoria, Dra. Jacqueline Rueda, Dra. Lucia Helena Lima, Dra. Racire Sampaio, Dra. Flavia Baião, Dr. Ronney Guimarães, Dra. Eliane Brito e Dra. Alessandra Casini, por terem ajudado e entendido minha ausência nas reuniões de

segunda e quinta e por suportarem os dias em que eu só sabia reclamar. Muito obrigada turma!

A Associação Beneficente Pró Matre, que cedeu o ambulatório para que os dados fossem colhidos.

A Bernardo, mais que marido, o amigo, o parceiro, o companheiro desse sonho. Obrigada pela paciência quando os papéis se acumulavam pela mesa. Sem você a jornada teria sido muito mais difícil.

A Gabriel, o filho sonhado e esperado.

A meus pais, Fernando e Christina e a minha irmã Kika, que acreditaram que esse era o caminho a ser seguido. Desde sempre. E que, por se orgulharem de mim, fazem com que eu busque ser sempre melhor. Muito obrigada por tudo.

A Stellinha, Roberta e Tiago por estarem sempre presentes.

Aos queridos ex-alunos e agora colegas de profissão, Lorena Itaborahy, Marcos Murilo Lima, Priscila Guitolini, Ryann Paseto e Ronney Guimarães, esse projeto nasceu da vontade de vocês de fazer produção científica de qualidade. Vocês foram peça fundamental na execução desse projeto.

A Marlene e Sandra, funcionárias da Pró Matre, que durante meses a fio separaram as fichas das mais de 400 pacientes que tiveram seus dados colhidos nesta pesquisa.

As gestantes do nosso ambulatório, que entenderam a importância desta pesquisa e aceitaram fazer parte dela. Meu muito obrigada!

**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1</b>	Mudanças nos componentes do eixo hipófise-tireoide durante a gestação. Fonte: adaptado de Vilar (2013).	28
<b>Figura 2:</b>	Estratificação da função tireoideana.	30
<b>Figura 3:</b>	Estratificação função tireoideana e seguimento clínico das pacientes.	30



**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1:</b>	Valores de referência para TSH, T4L, anti-TPO avaliados por eletroquimioluminescência.	<b>28</b>
<b>Tabela 2:</b>	Idade e IMC das gestantes atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.	<b>30</b>
<b>Tabela 3:</b>	Fatores de risco para hipotireoidismo em gestantes atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória	<b>30</b>
<b>Tabela 4:</b>	TSH, T4L, anti-TPO das gestantes atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.	<b>31</b>
<b>Tabela 5:</b>	Prevalência de hipotiroxinemia, hipotireoidismo subclínico, hipotireoidismo clínico e anti-TPO isoladamente positivo das gestantes atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.	<b>31</b>
<b>Tabela 6:</b>	Idade, IMC e anti-TPO de gestantes com hipotiroxinemia atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.	<b>32</b>
<b>Tabela 7:</b>	Idade, IMC e anti-TPO de gestantes com hipotireoidismo subclínico atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.	<b>32</b>
<b>Tabela 8:</b>	Idade, IMC e anti-TPO de gestantes com hipotireoidismo clínico atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.	<b>33</b>
<b>Tabela 9</b>	Prevalência de anti-TPO positivo em gestantes com hipotiroxinemia, hipotireoidismo subclínico e hipotireoidismo clínico atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória	<b>33</b>
<b>Tabela 10:</b>	Fatores de risco em gestantes com e sem doença tireoideana atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.	<b>34</b>

**LISTA DE ABREVIATURAS**

AACE - *American Association of Clinical Endocrinologists*

Ac - Anticorpo

ACOG - *American College of Obstetrics and Gynecology*

Anti-TG- Anticorpo anti-tireoglobulina

Anti-TPO- Anticorpo anti-peroxidase

ATA - *American Thyroid Association*

CEP - Comitê de ética e pesquisa

DM 1 - *Diabetes Mellitus* tipo 1

hCG - Gonadotrofina coriônica humana

HF - História Familiar

HPP - História Patológica Progressa

IC - Intervalo de confiança

IMC - Índice de Massa Corporal

MCT8 - Transportador Monocarboxilato 8

MID I - Monodeiodase tipo I

MID II - Monodeiodase tipo II

MID III - Monodeiodase tipo III

OR - *Odds Ratio*

P10 - Percentil 10

P5 - Percentil 5

PP - Pós parto

QI - Coeficiente de inteligência

RDC/ANVISA - Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Saúde

SUS - Sistema Único de Saúde

T2 - Diiodotironina

T3 - Triiodotironina

T3R-Triiodotironina reverso

T3T - Triiodotironina total

T4-Tiroxina

T4L - Tiroxina livre

T4T- Tiroxina total

TBG - Proteína carreadora de tireoglobulina

TCLE - Termo de consentimento livre esclarecido

TPP - Trabalho de parto prematuro

TSH - Hormônio tireoestimulante

UFES - Universidade Federal do Espírito Santo

UVV - Universidade Vila Velha

## RESUMO

LACERDA, Tatiana Santos Guzzo de, M.Sc., Universidade Vila Velha – ES, novembro de 2014. **Rastreamento de hipotireoidismo gestacional com dosagem de TSH, tiroxina livre e anticorpo anti-peroxidase em um ambulatório do SUS.** Orientador: Fausto Edmundo Lima Pereira. Co-orientadora: Alessandra Ferri Casini.

A primeira metade da gestação é caracterizada pela preparação do organismo materno para atender a demanda requerida pelo rápido crescimento fetal. O período gestacional implica em mudanças intensas na glândula tireoide cuja função adequada é importante tanto para a mãe quanto para o concepto, especialmente no primeiro trimestre de gravidez. O rastreio universal da função tireoideana no pré natal permanece controverso. O objetivo da pesquisa foi avaliar o perfil tireoidiano em gestantes de um ambulatório de pré-natal da região Metropolitana da Grande Vitória/ES, com dosagem de TSH, T4 livre, anticorpo anti-TPO, além da identificação de fatores de risco para doença tireoideana. A amostra mínima calculada foi de 193 gestantes. Avaliou-se 422 gestantes das quais somente 332 colheram exames laboratoriais. Foi feita anamnese obstétrica, com identificação de fatores de risco para desenvolvimento de hipotireoidismo, estabelecidos pela *American Thyroid Association* (ATA): [história patológica prévia para: hipotireoidismo, cirurgia tireoideana, *diabetes mellitus* tipo 1, doença auto imune, abortamento, trabalho de parto prematuro, irradiação da glândula tireoide ou infertilidade; idade maior de 30 anos; sintomas de alteração na função tireoideana; anti-TPO positivo; história familiar de doença tireoideana; índice de massa corporal (IMC) acima de 40kg/m<sup>2</sup>; uso de amiodarona, lítio ou contraste iodado; residente ou não em área pobre em iodo], seguido de exame físico. Posteriormente, as pacientes foram submetidas a dosagens séricas de TSH, T4L e anticorpo anti-TPO (realizadas em laboratório de rotina do SUS após jejum de 4 horas, com utilização de *kits* tendo como base eletroquimioluminescência). Os valores de TSH foram estratificados conforme recomendações do *guideline* da ATA. Os fatores de risco foram avaliados através de análise bivariada, com tabelas 2x2 e cálculo do *odds ratio* com índice de confiança de 95%. Valores de p<0,05 foram considerados significativos. As gestantes obtiveram média de idade de 25,34±5,87(14-42) anos e IMC 24,705±4,972kg/m<sup>2</sup> (15,42-46,60). Das 332 pacientes que tiveram exames colhidos obtivemos: TSH 2,17±1,27mUI/L (0,004-7,75); T4L 1,66±1,31ng/dL

(0,01-18,80); anti-TPO  $14,19 \pm 28,08$  mUI/L(0,01-281,42). As freqüências de hipotiroxinemia, hipotireoidismo subclínico, hipotireoidismo clínico, anti-TPO isoladamente positivo foram 19,87%, 20,18%, 10,24% e 3,35%, respectivamente. Não houve significância na correlação dos fatores de risco com o desenvolvimento de hipotireoidismo. A prevalência hipotireoidismo gestacional encontrada no presente estudo está acima da descrita na literatura e não houve associação significativa com fatores de risco para alterações de função tireoideana, sugerindo deste modo seu rastreamento durante a gestação.

**PALAVRAS CHAVES:** Tireoide, Dosagem Laboratorial, Gestação, Pré Natal.

## ABSTRACT

LACERDA, Tatiana Santos Guzzo de, M.Sc., University of Vila Velha – ES, november 2014. **Screening of gestacional hypothyroidism with the following dosage of TSH, free T4, antibody anti-TPO in SUS ambulatory.** Advisor: Fausto Edmundo Lima Pereira. Co-advisor: Alessandra Ferri Casini.

At first half of pregnancy, the mother body prepares itself to attend all demands required by quick fetal growth. Intense changes on thyroid gland occur during pregnancy period and shall be considered on first three months since its importance to the mother and fetus. Thyroid function traceability at pregnancy is not a consensus and is controversial all around the world. This work evaluates the thyroid profile on pregnant women at a maternity hospital ambulatory located at metropolitan region of Vitória, ES, with the following dosage of TSH, free T4, anti-TPO, and also the thyroid risk factors during. The minimum calculated sample was 193 pregnant women. We evaluated 422 pregnant women but only 332 did the laboratory tests. The next procedure was obstetric anamnesis, with the identification of the risk factors to hypothyroidism, established by American Thyroid Association (ATA): (previous pathologic history to: hypothyroidism, thyroid surgery, diabetes *melittus* type 1, self immune disease, miscarriage, premature birth, thyroid gland irradiation or infertility, age over 30 years, thyroid function change symptoms, positive anti-TPO, family history of thyroid dysfunction, BIM (body index mass) over 40 kg/m<sup>2</sup>, use of amiodarona, lithium or iodine contrast, residents or not in poor iodine areas), followed by physical examination. Afterwards, the patients were submitted to series dosages of TSH, free T4 and anti-TPO (the dosages were carried out on routine basis at a SUS laboratory, after 4 hours fasting, with the use of kits with electric chemoluminescence). The TSH values were stratified attending the recommendation of ATA guidelines. Risk factors were evaluated through bivariated analyses, 2x2 table and *odds ratio* calculations with 95% confidence rate. Values of  $p < 0,05$  were considered significant. Patients age average was 25,34±5,87 (14-42) years and BMI average was 24,705±4,972 kg/m<sup>2</sup> (15,42 - 46,60). Parameter results were as follows - mean values: TSH 2,17±1,27 mUI/L (0,004 - 7,75); free T4 1,66±1,31 ng/dL (0,01 - 18,80); anti-TPO 14,19±28,08 mUI/L (0,01 - 281,42). The frequencies of hypothyroxinemia, subclinic hypothyroidism, overt hypothyroidism, anti-TPO isolated positive were 19,87%, 20,18%, 10,24% and 3,35%. There was no significance on correlation of risks factors and the hypothyroid development. The prevalence of the pregnancy hypothyroidism found in this study is above of described and there was no significative association with risks factors on thyroid function alterations, suggesting its traceability during pregnancy.

KEY WORDS: thyroid, laboratory determinations, pregnancy, prenatal

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE ABREVIATURAS	viii
RESUMO/PALAVRAS CHAVE	x
ABSTRACT/KEY WORDS	xii
1. Introdução	17
1.1 <i>Fundamentação Teórica</i>	17
<i>A função tireoideana na gravidez</i>	17
<i>Hipotireoidismo e gestação</i>	20
2. Objetivos	26
3. Amostra e métodos	27
3.1 <i>Amostra</i>	27
3.2 <i>Métodos</i>	27
3.3 <i>Análise Estatística</i>	29
4. Resultados	30
4.1 <i>Características gerais da amostra</i>	
4.2 <i>Avaliação de TSH, T4L e anti-TPO</i>	30
4.3 <i>Distribuição das categorias de alteração da função tireoideana na amostra estudada</i>	31
4.3.1 <i>Idade, IMC e anti-TPO no grupo de gestantes com hipotiroxinemia</i>	31
4.3.2 <i>Idade, IMC e anti-TPO no grupo de gestantes com hipotireoidismo subclínico</i>	32
4.3.3 <i>Idade, IMC e anti-TPO no grupo de gestantes com hipotireoidismo clínico</i>	33
4.4 <i>Prevalência de anti-TPO com valores acima de 34 mUI/L nas 3 categorias segundo a ATA</i>	33
4.5 <i>Relação entre presença de doença tireoideana (hipotireoidismo subclínico ou clínico) e os fatores de risco investigados</i>	34
5. Discussão	35
6. Conclusão	42
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	43
ANEXO 1: Ficha de avaliação clínica do projeto “Rastreamento de hipotireoidismo gestacional com dosagem de TSH, T4L e anti-TPO em um ambulatório do SUS”	49
ANEXO 2: Parecer do Comitê de Ética da Universidade Vila Velha	51

ANEXO 3: Trabalho apresentado no Encontro Brasileiro de Tireoide	53
ANEXO 4: Ficha de avaliação clínica do projeto “Rastreamento de hipotireoidismo gestacional com dosagem de TSH, tiroxina livre e anticorpo anti-peroxidase em um ambulatório do SUS”.	54
ANEXO 5: Dados utilizados nesta pesquisa	55



## 1. INTRODUÇÃO

A primeira metade da gestação é caracterizada pela preparação do organismo materno para atender à demanda requerida pelo rápido crescimento fetal. Mesmo estando definido que 90% do crescimento fetal ocorre a partir da segunda metade da gravidez, os ajustes iniciam-se nas primeiras semanas (VILAR, 2013).

Nesse sentido, é descrito que durante a gestação, profundas e importantes modificações ocorrem em quase todos os sistemas do organismo materno, tais como: aumento da demanda glicídica, aumento da atividade lipolítica, hemodiluição, aumento na produção hormonal tireoideana, essa essencial para o desenvolvimento neuropsicomotor do feto, que é incapaz de produzir o hormônio no primeiro trimestre. Essas mudanças mantêm-se até o momento do parto, quando então retornam às funções pré-gravídicas gradativamente nas semanas seguintes (MONTENEGRO, 2011; HADDOW *et al*, 1999).

O propósito dessas modificações está na importância do organismo em adaptar-se às necessidades materno-fetais (BURROW *et al*, 1994; GLIONER *et al*, 1990). Assim, o conhecimento das adaptações fisiológicas durante a gestação é de grande importância para a adequada condução do pré natal, já que uma assistência inadequada pode culminar com sequelas definitivas para a mãe e para o feto (ZUGAIB, 2012; SAMUR *et al*, 1997).

O período gestacional implica em mudanças intensas na glândula tireoide cuja função adequada é importante tanto para a mãe quanto para o concepto, especialmente no primeiro trimestre de gravidez (STRICKER *et al*, 2007). O bom desempenho tireoideano na gravidez é acompanhado de alteração na produção de hormônios tireoideanos, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) e na ação do hormônio tireoestimulante (TSH) (COSTA *et al*, 2004).

O que torna difícil o diagnóstico da alteração tireoideana na gestação é o fato de que os sintomas normalmente encontrados são atribuídos a adaptação fisiológica nesse período da vida da mulher. Tais alterações ainda podem existir no puerpério, sendo prudente dessa forma, a reavaliação seis semanas pós-parto, quando se espera que a fisiologia da mulher volte ao estado pré-gravídico, especialmente nas pacientes que possuam anticorpo anti-peroxidase (anti-TPO) e anti-tireoglobulina (anti-TG) positivos (CIGNINI *et al*, 2012; STRICKER *et al*, 2007).

A alteração na função tireoideana materna ou só a presença do anti-TPO positivo estão associados a grandes riscos materno-fetais como: abortamento, hipertensão gestacional, trabalho de parto prematuro (TPP), descolamento prematuro de placenta, crescimento intra útero restrito, depressão pós-parto e alterações no desenvolvimento neuropsicomotor do feto (VELKENIERS *et al*, 2013; VAIDYA *et al*, 2012; WANG *et al*, 2011; MÄNNISTÖ *et al*, 2009; RUSCHI *et al*, 2009; RUSCHI *et al*, 2007; ANDRADE *et al*, 2005).

Mesmo diante de todas as complicações para o binômio materno-fetal, a necessidade de avaliação de rotina dos exames pré-natais para detectar alteração na função tireoideana ainda permanece controversa (CHANG *et al*, 2011; NEGRO *et al*, 2010).

### *1.1 Fundamentação Teórica*

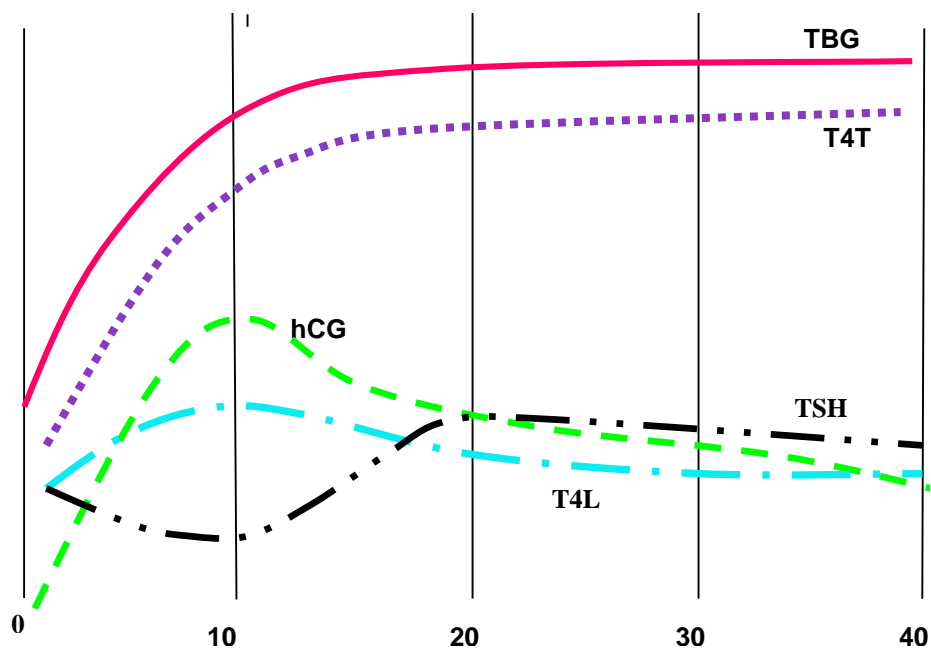
#### *A função tireoideana na gravidez*

A função tireoideana adequada é fundamental para a reprodução humana. Alterações dessa função implicam em anormalidades do desempenho reprodutivo tanto do homem quanto da mulher e quando a gestação ocorre sob essas circunstâncias pode evoluir com sérias complicações maternas e fetais (KRASSAS *et al*, 2010).

Dessa forma, é fundamental que o obstetra detenha do conhecimento da fisiologia tireoideana, suas modificações no período gravídico-puerperal e consiga fazer o melhor manejo clínico dessas alterações (FITZPATRICK, RUSSEL, 2010).

A gestação provoca um profundo impacto na glândula tireoide e na sua função. O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide materno sofre uma série de ajustes para que o feto se desenvolva e para que a placenta ative adequadamente todo o processo de iodação, transporte e metabolismo de T4 (SMALLRIDGE *et al*, 2001). Ocorre um aumento de 10% no tamanho da glândula durante a gravidez, especialmente em países com adequado suprimento de iodo, além de um aumento em 50% da necessidade diária de iodo e na produção de T3 e T4 (STAGNARO-GREEN *et al*, 2011). O bom desempenho tireoidiano na gravidez é modulado por uma sequência de três eventos descritos a seguir: (a) **Aumento nas concentrações de globina transportadora de tiroxina (TBG), transtirrina e albumina:** Inicia-se na primeira metade da gestação, mantendo-se até o término. A TBG, a transtirrina e a albumina, são as proteínas responsáveis pelo carregamento dos hormônios tireoidianos no

sangue. A TBG tem alta afinidade pelos hormônios, mas inicialmente encontra-se em baixas concentrações séricas, sendo responsável pelo transporte de 68% do T4 e por 80% do T3. Durante a gestação, devido aos elevados níveis de estrogênio, há um aumento em 2 a 3 vezes nas concentrações de TBG, sem alterar sua afinidade e as concentrações de transtirrina e albumina mantêm-se. Além disso, há um efeito combinado de aumento da síntese hepática e da glicosilação da molécula de TBG. Em consequência disso, há uma elevação de triiodotironina total (T3T) e tiroxina total(T4T), próximos ao limite superior da normalidade. Esses níveis costumam elevar-se rapidamente no início da gestação e mantêm um patamar no início do segundo trimestre. A queda dos níveis de T4L seguidas do aumento do TSH, não são normalmente detectas nos exames de rotina, ficando bem evidentes apenas em gestantes moradoras de áreas carentes em iodo (STRICKER *et al*, 2007; VIEIRA *et al*, 2004; SMALLRIDGE, LADENSON, 2001; GLIONER, 1997); (b) **Atividade agonista da gonadotrofina coriônica humana(hCG):**A subunidade *alfa* da hCG atua como agonista do TSH devido a semelhança na sua atividade. O pico de hCG ocorre entre a sétima e a décima segunda semana, podendo causar uma supressão do TSH e um discreto aumento de T4 livre (Figura 1). Esse efeito, no entanto é transitório, limitado ao primeiro trimestre de gestação e não requer tratamento (GLIONER, 1999; GRUN *et al*, 1997; GLIONER *et al*, 1993; GLIONER *et al*, 1990) e (c) **Atividade das enzimas monodeiodase tipo I, II, III:** O último evento ocorre em toda gestação, mais notadamente na segunda metade e está relacionado às modificações do metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos maternos e uma excreção urinária aumentada de iodeto com consequente diminuição da concentração plasmática de iodo (RODRIGUES *et al*, 2007). Existem 3 enzimas que catalisam a desiodação dos hormônios tireoideanos: a monodeiodase tipo I (MID I), monodeiodase tipo II (MID II) e monodeiodase tipo III (MID III). A atividade da MID I provavelmente não é alterada na gravidez. A MID II é expressa na placenta e sua atividade pode representar um mecanismo homeostático para a manutenção da produção de T3 localmente, quando as concentrações de T4 estão reduzidas. A placenta também produz grandes quantidades de MID III, que converte T4 em triiodotironina reverso (T3R) e T3 em diiodotironina (T2). Por possuir uma atividade enzimática muito alta durante a vida fetal, a MID III pode explicar as baixas concentrações de T3 e altas concentrações de T3R no metabolismo tireoideano fetal (BIANCO *et al*, 2002; BURROW *et al*, 1994;GLIONER *et al*, 1990).



**Figura 1:** Mudanças nos componentes do eixo hipófise-tireoide durante a gestação. Fonte: adaptado de Vilar (2013). TBG: proteína carreadora de tireoglobulina; T4T: tiroxina total; TSH: hormônio tireoestimulante; hCG: gonadotrofina coriônica humana; T4L: tiroxina livre.

Além dos eventos descritos acima, Ramos e colaboradores (2011), descreveram um relato de caso onde o transportador monocarboxilato 8 (MCT8) foi identificado como transportador específico de hormônio tireoidiano, com expressão tecidual, incluindo a placenta, já no início da gestação. O MCT8 permitiria o transporte do hormônio tireoidiano da mãe para o feto. Mães com deficiência desse transportador, relacionado a uma mutação heterozigota, levam a alteração do transporte hormonal. O fato do transportador ser expresso também pela placenta, determina que alterações podem surgir mesmo na ausência de mutações para MCT8 no feto. Os autores sugerem que em virtude disso, gestantes heterozigotas requerem melhor monitoramento devido ao potencial risco de déficit cognitivo fetal associado a hipotiroxinemia materna.

Dessa forma, o conjunto de modificações notadas na primeira metade da gestação nada mais é do que uma transição do estado pré gravídico para o gravídico. O desafio da tireoide materna é atingir um novo estado de equilíbrio e mantê-lo assim até o parto. Esse equilíbrio pode ser explicado pela passagem transplacentária de

hormônios tireoidianos e aumento de renovação de T4 materno, sob influência da grande atividade da MID III. Fisiologicamente isso é atingido sem dificuldade. No entanto, quando a capacidade funcional dessa glândula está prejudicada, a alteração na função tireoideana é instalada (RODRIGUES *et al*, 2007; ANDRADE *et al*, 2005; COSTA *et al*, 2004; GLIONER, 1997)

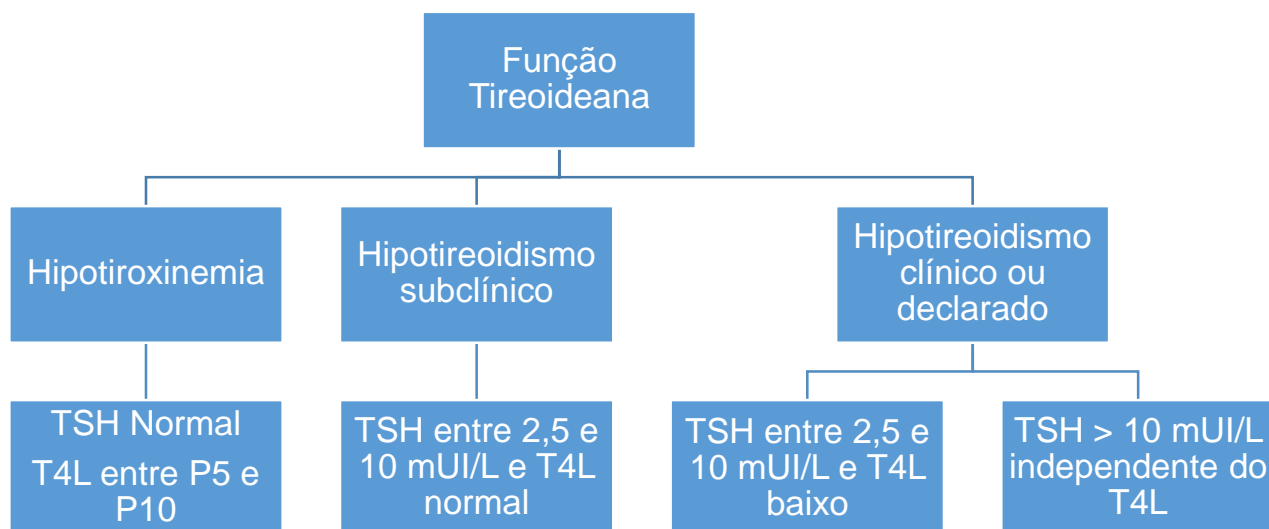
Evidências clínicas demonstraram a importância da passagem dos hormônios tireoidianos maternos pela placenta para o adequado desenvolvimento fetal, especialmente no primeiro trimestre, quando o desenvolvimento fetal é completamente dependente dos hormônios tireoidianos maternos, sobretudo para o sistema nervoso central. A mensuração de T4 no líquido celômico mostra que esse hormônio está presente a partir da quarta semana gestacional, havendo inclusive relação com o prognóstico da condição neuropsicológica fetal no pós parto (POP *et al*, 2003; HADDOW *et al* 1999; COMTEMPRÉ *et al*, 1993; MOREALE DE ESCOBAR *et al*, 1991).

### *Hipotireoidismo e Gestação*

O conceito de hipotireoidismo gestacional é amplo e entende-se como sendo alterações nos níveis séricos de TSH e/ou T4L de forma não fisiológica no período gestacional (VILAR, 2013).

O hipotireoidismo tem uma prevalência nas gestantes de aproximadamente de 2 a 3%, sendo que a maioria (2-2,5%) é representada pela forma subclínica, podendo chegar a 25% dependendo do país e do tipo de estudo realizado. A doença autoimune é a etiologia mais frequente em áreas sem deficiência de iodo, mas pode também estar relacionada com a destruição da glândula (ablação com iodo ou cirurgia) e raramente, com desordens hipotalâmicas (CIGNINI *et al*, 2012; CHANG *et al*, 2011; FITZPATRICK, RUSSEL, 2010; COSTA *et al*, 2004).

De acordo com a *American Thyroid Association* (ATA), a função tireoideana na gestação pode ser classificada em: hipotiroxinemia, quando os valores de TSH estão dentro da normalidade e T4L no percentil 5 (P5) ou percentil 10 (P10) da faixa de normalidade; subclínico: quando TSH entre 2,5 e 10mUI/L e o T4L dentro dos limites da normalidade; clínico ou declarado: quando os níveis de TSH estão acima de 2,5 mUI/L e T4 L baixo ou valores de TSH acima de 10mUI/L independente do T4L [STAGNARO-GREEN *et al*, 2011 (Figura 2)].



**Figura 2:** Estratificação da função tireoideana segundo a ATA (STAGNARO-GREEN *et al*, 2011). TSH: hormônio tireoestimulante; T4L: tiroxina livre; P5: percentil 5; P10: percentil 10.

O diagnóstico de hipotireoidismo gestacional é feito com base em parâmetros clínicos e bioquímicos. Com relação aos parâmetros clínicos, a sintomatologia da gestante é levada em consideração com bastante critério, já que o estado gravídico leva a sintomas comuns também a desordens tireoideanas. Fadiga, ganho de peso, sonolência, síndrome do túnel do carpo e constipação são achados comuns no ciclo gravídico e podem estar presentes em mulheres gestantes saudáveis. Já outros parâmetros como: intolerância ao frio, bradicardia e pele seca são mais específicos e quando presentes aumentam a suspeita diagnóstica de hipotireoidismo gestacional (VILAR, 2013; RODRIGUES *et al*, 2007).

Os parâmetros bioquímicos para o diagnóstico do hipotireoidismo gestacional são representados pela dosagem sérica de: TSH, T4L, T4T, anti-TG e anti-TPO. A dosagem de TSH é considerada o indicador mais sensível no diagnóstico de alterações da função tireoideana. Diante de um TSH elevado, a dosagem de T4L se faz necessária e possibilitará determinar se estamos diante de um hipotireoidismo clínico ou subclínico. No entanto seus valores também variam e dependem do ensaio utilizado. Devido à falta de consenso sobre a utilização de T4L para o manejo de gestantes, alguns autores sugerem dosar, em seu lugar o T4T, cuja faixa de normalidade seria obtida multiplicando-se o valor de T4T em não gestantes por 1,5 (VILAR, 2013; GLIONER, 2003).

Além da avaliação da função tireoideana, há a recomendação da adequada ingestão de iodo na dieta antes e durante a gestação (VILA *et al*, 2012).

A elevação do TSH indica hipotireoidismo primário, no entanto, ainda não há consenso qual o ponto de corte deve ser considerado na gestação, já que os valores flutuam especialmente no primeiro trimestre. Caso fosse considerado o valor de referência acima de 4mUI/L, 28% das gestantes com hipotireoidismo subclínico não seriam diagnosticadas (VILAR, 2013; PANESAR *et al*, 2001).

Em um estudo realizado por Panesar e colaboradores(2001), com 343 gestantes chinesas normais entre 5 a 41 semanas de gravidez e 63 mulheres não gestantes, escalonou os valores de TSH entre os percentis 2,5 e 97,5 e o intervalo normal encontrado no primeiro trimestre de 0,003 a 2,3 mUI/L, no segundo trimestre de 0,03 a 3,1 mUI/L no segundo trimestre e 0,13 a 3,5 no terceiro trimestre. A partir disso sugeriu-se como ponto de corte TSH acima 2,5 mUI/L no primeiro trimestre, maior do que 3,0 mUI/L no segundo e acima de 3,5mUI/L no terceiro trimestre.

Um trabalho feito por Rosário e Purisch (2011), evidenciou que é necessário a definição de um ponto de corte para o TSH, uma vez que a prevalência de hipotireoidismo subiu de 5,5% para 6,2% quando o ponto de corte saiu de 2,5 mUI/L para 2,0 mUI/L.

O guia prático do *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG - 2002) recomendou que essa dosagem fosse feita somente em gestantes de alto risco que fossem sintomáticas, com HPP de alterações tireoideanas, DM1 ou doença auto imune. Não havia a recomendação de rastreamento universal na gestação. No entanto, a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AAACE) recomenda rastreamento rotineiro da função tireoideana pré gestacional em todas as mulheres que desejam gestar e em gestantes no primeiro trimestre desde 2008 (PETAK *et al*, 2008).

A organização internacional, *Endocrine Society* (ABALOVITCH *et al*, 2007), publicou em 2007 a recomendação que, somente gestantes identificadas com risco para transtornos da tireoide deveriam ser submetidas ao rastreamento; no entanto, no mesmo ano, Vaidya e colaboradores (2007) demonstraram que se o rastreamento fosse feito apenas nessas gestantes de risco, 30% de gestantes hipotireoideas não seriam diagnosticadas. Em 2012 essa mesma instituição revisou sua recomendação e passou a orientar que o rastreamento fosse feito universalmente em todas as gestantes, da mesma forma que Milanesi e Brent (2011) que concluíram que se somente gestantes de risco fossem submetidas ao rastreamento 30 a 80% das gestantes ficariam sem diagnóstico de doença tireoideana (De GROOT *et al*, 2012).

A dosagem do anti-TPO é considerada a mais sensível e específica na avaliação da autoimunidade tireoideana. Nas pacientes com anti-TPO negativos, pode-se ampliar a avaliação com a dosagem de anti-TG (VILAR, 2013).

As complicações obstétricas e fetais da autoimunidade tireoideana e do hipotireoidismo gestacional são diversas e mais frequentes na forma clínica da doença. Entre as maternas podemos citar: anemia, hemorragia pós parto, descolamento prematuro de placenta, ruptura prematura de membranas, pré-eclâmpsia, hipertensão arterial, trabalho de parto prematuro, depressão pós parto e abortamento. Já as complicações fetais são, dentre outros desfechos desfavoráveis, a morte fetal, prematuridade, baixo peso ao nascer e alterações no desenvolvimento neuropsicomotor e redução do coeficiente de inteligência (QI) em crianças (VILAR, 2013; VELKENIERS *et al*, 2013; VAIDYA *et al*, 2012; XIAOYAN *et al*, 2012; WANG *et al*, 2011; MÄNNISTÖ *et al*, 2009; RUSCHI *et al*, 2009; RUSCHI *et al*, 2007; ANDRADE *et al*, 2005; HADDOW *et al*, 1999).

O centro do debate quanto ao rastreio ou não dos transtornos da tireoide na gestação, se baseia fundamentalmente no impacto que o tratamento terá no tratamento de gestantes com alterações tireoideanas e a percepção da diminuição das complicações maternas e fetais (NEGRO *et al*, 2010). Negro e colaboradores (2006) demonstraram uma diminuição significativa tanto nas taxas de abortamento quanto no trabalho de parto prematuro em mulheres com anticorpos isoladamente positivo que foram tratadas com levotiroxina e que tiveram seu diagnóstico feito em rastreio de pré natal.

A pesquisa realizada por Feki e colaboradores (2008) com 1519 gestantes, onde, 147 foram analisadas, a prevalência de hipotireoidismo foi de 3,2% e anti-TPO positivo 6,5%. Quando avaliado por trimestre, houve um aumento do hipotireoidismo, sendo maior no terceiro trimestre; além disso, o autor concluiu que os transtornos tireoidianos eram em sua maioria autoimunes e relacionados com história de perda gestacional prévia.

O estudo de Tan e colaboradores (2006), observou que não há aumento da incidência de complicações materno fetais de mãe hipotireoideas, se forem corretamente tratadas e mantidas as metas de TSH e T4L em cada trimestre. Esses dados foram confirmados por Negro e colaboradores (2010).

Um estudo americano, com duas mil gestantes entre a 15<sup>a</sup> e 18<sup>a</sup> semanas, identificou uma prevalência de 2,5% de hipotireoidismo subclínico em gestantes (KLEIN *et al*, 1991). O hipotireoidismo subclínico é a alteração da função tireoideana



mais frequente na gestação, tendo uma prevalência de 1,5 a 4%, dependendo do tipo estudo, da etnia materna e da suficiência de iodo (VAIDYA *et al*, 2007; CASEY, LEVENO, 2006; CASEY, *et al* 2005; MITCHEL *et al*, 2003).

Existem poucos estudos avaliando a prevalência e o impacto do hipotireoidismo na gestação na nossa população. Da mesma forma, não há um consenso sobre a necessidade de se realizar a dosagem de TSH de rotina no pré natal. Em virtude das divergências quanto ao ponto de corte para o TSH, a ATA estabeleceu que seriam considerados valores elevados de TSH acima de 2,5 mUI/L no primeiro trimestre e acima de 3,0 mUI/L nos segundo e terceiros trimestres (STAGNARO-GREEN *et al*, 2011).

Após o diagnóstico de hipotireoidismo gestacional e instalado o tratamento específico com levotiroxina, os testes de função tireoideana devem se normalizar o mais rapidamente possível e os níveis séricos de TSH devem ficar abaixo de 2,5 mUI/L no primeiro trimestre e abaixo de 3,0 mUI/L nos dois trimestres seguintes (DE GROOT *et al*, 2012).

O anti-TPO está isoladamente positivo em 10% das gestantes já nas quatorze semanas iniciais da gravidez. Está associado à perda gestacional precoce, aumento da incidência de doença hipertensiva gestacional e maior predisposição para tireoidite pós parto (SARKAR, 2012; NEGRO *et al*, 2011; STAGNARO-GREEN *et al* 1990).

Histologicamente, a presença do anti-TPO é evidenciada através da infiltração linfocítica da glândula, progressiva destruição da mesma e fragmentação da sua estrutura folicular (LAZARUS, 2002). Em semelhança com o que ocorre na tireoide, há ativação generalizada do sistema imunológico levando a uma elevada reatividade autoimune contra a unidade feto placentária. O mecanismo que explica a maior prevalência de abortos nesse caso ainda permanece sem esclarecimento (POPPE *et al*, 2008).

A elevação dos níveis do anti-TPO, por fim, é fator preditivo para o desenvolvimento do hipotireoidismo na proporção de 4,3% ao ano, quando comparada a mulheres com anticorpo negativo (PRADHAM *et al*, 2013; GLIONER, 1997).

Tendo em vista a discrepância nas opiniões que indicam ou não a realização de testes de função tireoideana rotineiramente no pré natal, definiu-se pela realização desses testes em uma coorte de gestantes atendidas em ambulatório do Sistema Único de Saúde (SUS) para verificar a prevalência de alterações da tireoide que estejam fora

das modificações fisiológicas induzidas pela gravidez. Por outro lado a confirmação destas alterações pode servir como base para a instalação de medidas adequadas após diagnóstico precoce do hipotireoidismo gestacional e para indicar a necessidade de se iniciar a investigação da função tireoideana na rotina de atendimento às gestantes da região metropolitana da Grande Vitória.

## **2. OBJETIVOS**

a) Identificar a prevalência de: hipotiroxinemia, hipotireoidismo subclínico, hipotireoidismo clínico e anticorpo isoladamente positivo.

b) Verificar se há associação dos fatores de risco propostos pela ATA com as disfunções tireoideanas.

### 3. AMOSTRA E MÉTODOS

#### 3.1 Amostra

O cálculo da amostra foi feito considerando a população da Grande Vitória, que inclui os municípios de Serra, Cariacica, Viana, Vila Velha e Guarapari, obtida do censo de 2010, no período de maio de 2013 até janeiro de 2014 (IBGE, 2012). Foram considerados a prevalência do hipotireoidismo em gestantes de 2,5%, um erro alfa de 5% e um erro beta de 20% (CIGNINI *et al*, 2012). Utilizando esses dados e o software EPINFO 3.3 para *windows*, a amostra mínima calculada foi de 193 gestantes. Considerando a grande possibilidade de perdas, por parte de pacientes que não retornaram ao pré-natal, que não realizaram os testes preconizados ou não quiseram participar da pesquisa foram avaliadas 422 gestantes das quais 332 fizeram os testes bioquímicos.

A amostra foi colhida no ambulatório de pré natal do Sistema Único de Saúde (SUS) na Associação Beneficente Pró Matre, em Vitória, pela autora que é médica e especialista em ginecologia e obstetrícia.

As gestantes incluídas estavam em qualquer idade gestacional desde que aceitassem participar do projeto assinando o Termo de Consentimento Livre Esclarecido [(TCLE) Anexo 1]. Foram excluídas gestantes com história de não adesão a protocolos médicos, gestantes com diagnóstico de distúrbios tireoidianos pré-gestacionais em uso de levotiroxina, em uso de amiodarona, lítio ou que tenham recebido recentemente contrastante radiológico iodado.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Vila Velha (CEP – UVV) com o parecer número 232.475 (Anexo 2).

#### 3.2 Métodos

Foram realizadas anamnese e exame físico das gestantes que procuraram o pré natal da Pró Matre em qualquer idade gestacional, seguido de avaliação laboratorial com dosagem de TSH, T4L e anti-TPO.

As pacientes responderam a uma ficha (Anexo 3) contendo os fatores de risco para desenvolvimento de hipotireoidismo na gestação, estabelecidos pela ATA, sendo eles: História patológica prévia (HPP) de hipotireoidismo, HPP de cirurgia tireoideana, idade superior a 30 anos, sintomas de alteração na função tireoideana,

HPP de Diabetes *Mellitus* tipo 1(DM 1), de doença auto imune, abortamento, infertilidade, trabalho de parto prematuro, de radiação da glândula tireoide, anti-TPO positivo, história familiar (HF) de doença tireoideana, índice de massa corporal (IMC) superior a 40kg/m<sup>2</sup>, uso de amiodarona, lítio e contraste iodado recente e ser moradora de área pobre em iodo(STAGNARO-GREEN *et al*, 2011).Todas as dosagens de TSH, T4L e anti-TPO foram feitas em laboratório de rotina do SUS, após jejum de 4 horas, com utilização de *kits* comerciais tendo como base eletroquimioluminescência seguindo as orientações do fabricante.

Ao realizar as dosagens séricas de TSH, estratificou-se conforme recomendações da ATA, no que se refere aos limites superiores de normalidade por trimestre. Os valores referência de TSH, T4L e anti-TPO estão descritos abaixo na tabela 1.

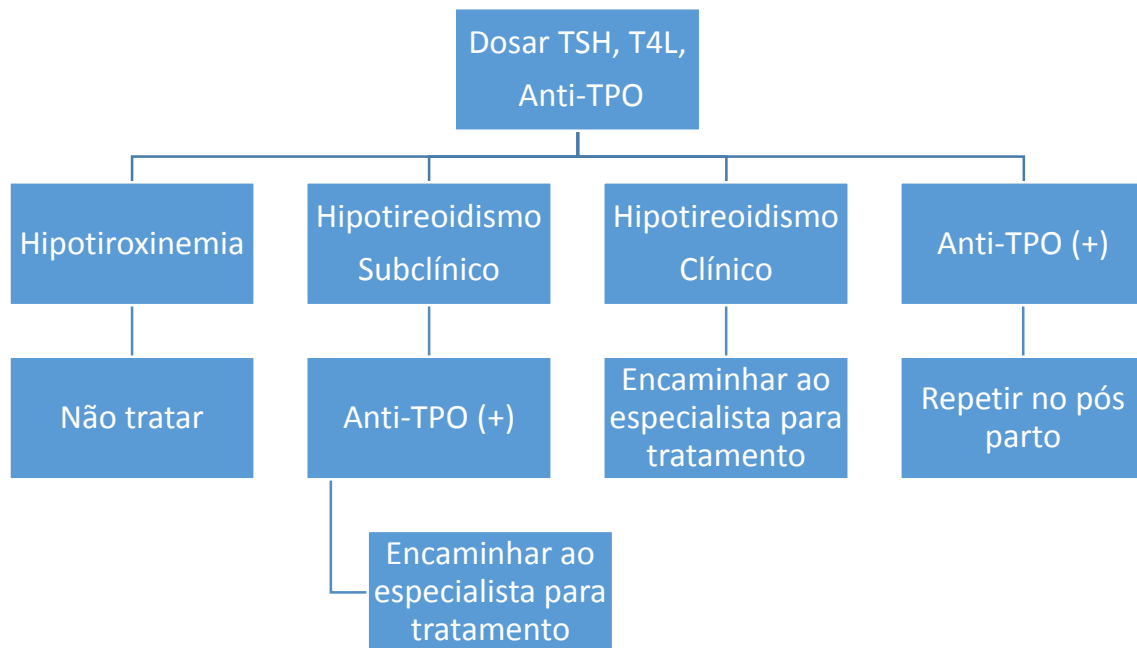
**Tabela 1:** Valores de referência para TSH, T4L, anti-TPO avaliados por eletroquimioluminescência

<b>Variáveis</b>	<b>Valor de Referência*</b>
<b>TSH (mUI/L)</b>	0,1 a 2,5 (1º trimestre) 0,2 a 3,0 (2º trimestre) 0,3 a 3,0 (3º trimestre)
<b>T4 L (ng/dL)</b>	0,93 a 1,7
<b>Anti-TPO (mUI/L)</b>	< 34

\*Método: Eletroquimioluminescência. TSH: hormônio tireoestimulante; T4L: tiroxina livre; Anti-TPO: Anticorpo anti-peroxidase.

Após repetição da dosagem sérica e confirmação das pacientes que apresentaram alterações no valor de TSH, as gestantes foram divididas em 3 grupos: hipotiroxinemia, hipotireoidismo subclínico, hipotireoidismo clínico e anticorpo isoladamente positivo.

Para a investigação da função tireoideana e seguimento clínico das pacientes, utilizamos as recomendações da ATA descritas na figura 3 (STAGNARO-GREEN *et al*, 2011).



**Figura 3:** Estratificação função tireoideana e seguimento clínico das pacientes. TSH: hormônio tireoestimulante; T4L: tiroxina livre; anti-TPO: Anticorpo anti-peroxidase.

Convém ressaltar que pacientes que apresentaram somente anti-TPO positivo e demais funções tireoideanas normais, assim como hipotiroxinemia e hipotireoidismo subclínico com anticorpo negativo também foram encaminhadas ao serviço de referência para acompanhamento médico especializado. Da mesma forma, as pacientes que necessitaram de tratamento, foram também encaminhadas ao ambulatório de endocrinologia.

### 3.3 Análise Estatística:

A análise estatística dos dados foi feita com a utilização do programa para SPSS 17.0 para *Windows*, exceto a análise dos fatores de risco feita, em tabelas 2x2 com cálculo das razões de chance (*Odds ratio*, OR) com os respectivos intervalos de confiança de 95% com o uso do EPI INFO 3.3 para *Windows*. Valores de p menores do que 0,05 foram considerados como significativos.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Características gerais da amostra

Os dados referentes as variáveis idade e IMC das 422 gestantes avaliadas inicialmente estão na tabela 2.

**Tabela 2.** Idade e IMC das gestantes atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.

Variáveis	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
<b>Idade (anos)</b>	25,34	5,87	25,00	14,00	42,00
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,70	4,97	23,90	15,42	46,60

DP (desvio padrão);IMC (índice de massa corporal).

A prevalência dos fatores de risco para hipotireoidismo avaliados em 332 gestantes está resumida na tabela 3.

**Tabela 3.** Fatores de risco para hipotireoidismo em gestantes atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.

Variáveis	Prevalência (%)
<b>História prévia de disfunção tireoideana</b>	1/332 (0,30%)
<b>História prévia cirurgia tireoideana</b>	0/332(0%)
<b>Sintomas de disfunção tireoideana</b>	14/332(4,21%)
<b>Anti-TPO positivo</b>	12/268(4,47%)
<b>História prévia de DM1</b>	0/332(0%)
<b>História prévia de doença auto imune</b>	0/332(0%)
<b>História prévia de abortamento</b>	35/332(10,54%)
<b>História prévia de trabalho de parto prematuro</b>	13/332(3,91%)
<b>HPP radiação de pescoço</b>	0/332(0%)
<b>História familiar positiva de doença tireoideana</b>	8/332(2,40%)
<b>Uso de amiodarona</b>	0/332(0%)
<b>Uso de lítio</b>	0/332(0%)
<b>Uso de contraste iodado recente</b>	0/332(0%)
<b>História prévia de infertilidade</b>	11/332(3,31%)
<b>Moradora de área pobre em iodo</b>	0/332(0%)
<b>IMC &gt; 40 kg/m<sup>2</sup></b>	4/332(0,97%)
<b>Idade &gt;30 anos</b>	178/332(53,61%)

Anti-TPO (anticorpo anti-peroxidase); DM 1 (diabetes *mellitus* tipo 1); IMC (índice de massa corporal).

#### 4.2 Avaliação do TSH, T4 livre e anti-TPO

Os resultados das dosagens de TSH e T4L realizados em 332 pacientes e anti-TPO realizados em 268 gestantes, estão na tabela 4.

**Tabela 4.** TSH, T4L, anti-TPO das gestantes atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.

Variáveis	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
TSH (mUI/L)	2,17	1,27	1,92	0,004	7,75
T4L (ng/dL)	1,66	1,31	1,02	0,09	18,80
Anti-TPO (mUI/L)	14,19	28,08	10,00	0,01	281,42

DP (desvio padrão); anti-TPO (anticorpo anti-peroxidase).

#### 4.3 Distribuição das categorias das alterações da função tireoideana na amostra estudada

A prevalência das alterações da função tireoideana, baseada na classificação da ATA, está na tabela 5 abaixo.

**Tabela 5.** Prevalência de hipotiroxinemia, hipotireoidismo subclínico, hipotireoidismo clínico e anti-TPO isoladamente positivo das gestantes atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.

Categorias segundo ATA	N(%)
Hipotiroxinemia	66/332(19,87%)
Hipotireoidismo subclínico	67/332(20,18%)
Hipotireoidismo clínico	34/332(10,24%)
Anti-TPO isoladamente positivo	9/268 (3,35%)

Anti-TPO (anticorpo anti-peroxidase); ATA (*American Thyroid Association*).



#### 4.3.1 Idade, IMC e anti-TPO no grupo de gestantes com hipotiroxinemia

A idade, o IMC e os valores das concentrações séricas do anti-TPO nas 66 pacientes com hipotiroxinemia estão na tabela 6.

**Tabela 6.** Idade, IMC e anti-TPO de gestantes com hipotiroxinemia atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.

<b>Variáveis</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Idade (anos)</b>	24,42	5,09	25,00	14,00	36,00
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25,08	4,9	24,38	16,60	42,60
<b>Anti-TPO (mUI/L)</b>	17,53	41,09	8,80	0,01	218,42

DP (desvio padrão); IMC (índice de massa corporal); Anti-TPO (anticorpo anti-peroxidase).

#### 4.3.2 Idade, IMC e anti-TPO no grupo de gestantes com hipotireoidismo subclínico

Os dados encontrados nas 67 pacientes com hipotireoidismo subclínico estão na tabela 7.

**Tabela 7.** Idade, IMC e anti-TPO de gestantes com hipotireoidismo subclínico atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.

<b>Variáveis</b>	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Idade (anos)</b>	24,79	5,80	24,00	14,00	41,00
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,77	4,83	22,7	17,40	42,00
<b>Anti-TPO (mUI/L)</b>	13,27	24,02	10,00	0,01	135,00

DP (desvio padrão); IMC (índice de massa corporal); Anti-TPO (anticorpo anti-peroxidase).

#### 4.3.3 Idade, IMC e anti-TPO no grupo de gestantes com hipotireoidismo clínico

Os resultados encontrados nas 34 pacientes com hipotireoidismo clínico estão na tabela 8.

**Tabela 8.** Idade, IMC e anti-TPO de gestantes com hipotireoidismo clínico atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.

Variáveis	Média	DP	Mediana	Mínimo	Máximo
<b>Idade (anos)</b>	25,62	6,50	26,00	15,00	42,00
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24,59	4,49	22,93	19,20	34,90
<b>Anti-TPO (mUI/L)</b>	15,35	33,73	10,00	0,01	195,00

DP (desvio padrão); IMC (índice de massa corporal); Anti-TPO (anticorpo anti-peroxidase).

#### 4.4 Prevalência de anti-TPO com valores acima de 34 mUI/L nas 3 diferentes categorias segundo a ATA

A prevalência de anti-TPO positivo em cada grupo, separado segundo as categorias propostas pela ATA, está na tabela 9.

**Tabela 9.** Prevalência de anti-TPO positivo em gestantes com hipotiroxinemia, hipotireoidismo subclínico e hipotireoidismo clínico atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.

Categorias	N(%)
<b>Hipotiroxinemia</b>	4/66(6,06%)
<b>Hipotireoidismo subclínico</b>	2/67(2,98%)
<b>Hipotireoidismo clínico</b>	1/34(2,94%)

4.5 Relação entre presença de doença tireoideana (hipotireoidismo subclínico ou clínico) e os fatores de risco investigados

A relação entre presença de fatores de risco observados na amostra e ocorrência de doença tireoideana foi calculada em 332 gestantes, através do cálculo das razões de chance em tabelas 2x2 para cada fator de risco isoladamente. Os resultados estão resumidos na Tabela 10. Os fatores de risco descritos pela ATA que não estão representados na tabela, não tiveram o cálculo de OR realizado, por não terem sido encontrados na população estudada.

**Tabela 10.** Fatores de risco em gestantes com e sem doença tireoideana atendidas no ambulatório de pré natal da Pró Matre de Vitória.

Variáveis	Doença não sim		OR (IC a 95%)	p
<b>Idade (anos)</b>				
>30	127	51	0,79(0,48-1,29)	0,375
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
>40	3	1	0,74(0,03-8,03)	0,632
<b>História prévia doença tireoideana</b>				
Sim	229	102		
Não	0	1	Indefinido	0,310
<b>Sintomas de doença tireoideana</b>				
Sim	220	98		
Não	9	5	1,15(0,35-4,21)	0,449
<b>Anti-TPO positivo</b>				
Sim	220	100		
Não	9	3	0,73(0,15-3,03)	0,450
<b>História prévia abortamento</b>				
Sim	205	92		
Não	24	11	1,02(0,45-2,29)	0,880
<b>História prévia de trabalho de parto prematuro</b>				
Sim	219	100	0,66(0,14-2,66)	0,385
Não	10	3		
<b>História familiar doença tireoideana</b>				
Sim	222	102	0,31(0,01-2,56)	0,232
Não	7	1		
<b>História prévia infertilidade</b>				
Sim	220	101	0,48(0,07-2,64)	0,282
Não	9	2		

IMC (índice de massa corporal); Anti-TPO (anticorpo anti-peroxidase); OR (*oddsratio*); IC (intervalo de confiança).

## 5. DISCUSSÃO

A relação entre hipotireoidismo e complicações gestacionais está cada vez mais em foco nos dias atuais. Diante da carência de estudos brasileiros que mostrassem a prevalência de alterações na função tireoideana e a não obrigatoriedade do rastreamento no período gestacional, esta pesquisa buscou identificar a prevalência de hipotireoidismo na gestação e sua associação ou não aos fatores de risco identificados pela ATA.

A amostra estudada foi de 422 gestantes, predominantemente jovem que foram atendidas em um ambulatório de pré natal do Sistema Único de Saúde da Grande Vitória. A amostra foi homogênea e as pacientes eram moradoras de área litorânea. A coleta de dados foi realizada por examinadora única, especialista em ginecologia e obstetrícia e todas as alterações encontradas foram encaminhadas ao endocrinologista para conduta e seguimento.

A média de idade da amostra ( $25,34 \pm 5,87$  anos) foi semelhante a relatada no estudo brasileiro de Andrade e colaboradores (2005) assim como os estudos italianos de Negro e colaboradores (2010;2011). No entanto, outros foram encontrados estudos realizados em amostras com média de idade superior, como por exemplo: 30,8 anos no estudo japonês realizado por Ohashi e colaboradores (2013) ou menores (22,18 anos) no estudo iraniano de Alavi e colaboradores (2012). É importante lembrar que a idade materna considerada de risco para hipotireoidismo pela ATA é acima de 30 anos (STAGNARO-GREEN *et al*, 2011) o que poderia explicar o fato de não ter sido observada na amostra estudada, correlação entre idade e o hipotireoidismo gestacional.

De acordo com a ATA, o IMC pré gravídico acima de  $40 \text{ kg/m}^2$  é considerado como fator de risco para desenvolvimento de hipotireoidismo na gestação. O aumento do IMC está associado a baixas concentração de tiroxina e em gestantes a obesidade mórbida é um fator de risco para alterações na função tireoideana (GOWACHIRAPANT *et al*, 2014). O IMC pré gravídico encontrado na amostra desta pesquisa foi  $24,70 \pm 4,97 \text{ kg/m}^2$ , dado esse semelhante a coorte realizada no Reino Unido por Shields e colaboradores (2011), que teve média  $27 \text{ kg/m}^2$  assim como o estudo chileno de Mosso e colaboradores (2012), que obteve média  $26,10 \text{ kg/m}^2$ .

O estudo tailandês de Gowachirapant e colaboradores (2014), com 514 pacientes, buscou determinar se a obesidade seria um fator de risco para alterações na função tireoideana, em especial a hipotiroxinemia. Baseado no IMC pré gravídico, 26% das gestantes apresentavam obesidade ou sobrepeso, sendo o IMC elevado, um fator preditivo positivo para alterações tireoideanas. No entanto observamos médias menores de IMC e prevalências elevadas de hipotireoidismo e hipotiroxinemia, o que nos leva a admitir que no nosso meio, outros fatores além dos valores do IMC, estão envolvidos no hipotireoidismo observado nas gestantes da amostra estudada.

Na avaliação da prevalência dos fatores de risco propostos pela ATA na população estudada nesta pesquisa, não foi encontrada história patológica prévia de: cirurgia tireoideana, de doença auto imune, diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1) e de radiação na região do pescoço, assim como não foi identificado uso de amiodarona e lítio e tampouco as gestantes eram moradoras de área pobre em iodo. O estudo polonês realizado por Matuszek e colaboradores (2011) com 242 gestantes, de gestação única, entre 6 e 10 semanas com ponto de corte para o TSH de 2,5 mUI/L, foram encontrados 46,4% de gestantes sem fatores de risco para hipotireoidismo, o que justifica a investigação universal no pré natal.

A pesquisa tailandesa de Poppe e colaboradores (2008) concluiu que a presença de anti-TPO positivo é um risco para abortamento e trabalho de parto prematuro, uma vez que há uma ativação generalizada do sistema imunológico nesses casos. Na pesquisa aqui descrita, encontrou-se prevalências de trabalho de parto prematuro (3,91%) e abortamento (10,54%) superiores ao estudo de Negro e colaboradores (2010). Na amostra aqui descrita, a presença de sintomas relacionados ao hipotireoidismo relatados pelas gestantes, foram menos frequentes do que o relatado por Negro e colaboradores (2010). A explicação seria a semelhança entre as queixas habituais do período gestacional e os sintomas comumente encontrados no hipotireoidismo.

Estudo chileno realizado por Mosso e colaboradores (2012), com 510 gestantes no primeiro trimestre, analisou fatores de risco e demonstrou prevalência de história patológica prévia de: abortamento 15,4%; trabalho de parto prematuro 9,1%; DM1 0,9% e história familiar de alteração na função tireoideana em 18,2%. Essas frequências são superiores aos encontrados na amostra aqui relatada. O que poderia explicar essa menor frequência daqueles fatores de risco, seria a pequena associação

com auto imunidade observada na amostra, ao contrário da alta prevalência de doenças autoimunes na amostra chilena. Da mesma forma, Männisto e colaboradores (2009) ressaltam que a associação de anti-TPO positivo como risco para complicações perinatais, é mais relevante do que o *status* das dosagens séricas dos hormônios tireoidianos.

A avaliação da dosagem sérica do TSH foi feita com base no escalonamento dos pontos de corte por trimestre proposto pela ATA e realizados previamente por Panesar e colaboradores (2001). A determinação de pontos de corte mais baixos na gestação possibilita uma maior e melhor amplitude no diagnóstico de hipotireoidismo na gestação.

A média sérica de TSH encontrada neste estudo foi  $2,171 \pm 1,27$  mUI/L e T4L  $1,666 \pm 1,311$  ng/dL, dados esses semelhantes aos encontrados por outros autores: TSH  $2,03 \pm 1,70$  mUI/L e T4L  $2,04 \pm 0,57$  ng/dL (ALAVI *et al*, 2012); média de TSH  $1,42 \pm 1,16$  mUI/L e T4L  $1,15 \pm 0,30$  ng/dL e TSH  $2,35 \pm 1,03$  mUI/L e T4L  $1,05 \pm 0,23$  ng/dL respectivamente em pesquisas brasileiras de Netto e colaboradores (2004) e Andrade e colaboradores (2005); O trabalho brasileiro realizado por Rosario e Purish (2011), com 838 gestantes no primeiro trimestre, buscou avaliar a prevalência de TSH sérico elevado em gestantes consideradas de baixo risco para hipotireoidismo na gestação. A pesquisa evidenciou que é necessário a definição de um ponto de corte para o TSH, uma vez que a prevalência do TSH sérico elevado subiu de 0,25% para 5,2% quando o ponto de corte caiu de 4 mUI/L para 2,5 mUI/L e de 5,2% para 6,2% se o ponto considerado fosse 2,0 mUI/L. A concordância dos dados encontrados na pesquisa aqui relatada com outros estudos brasileiros e mundiais ocorreu porque em todas as pesquisas citadas foi usado o ponto de corte dos valores do TSH proposto ATA (STAGNARO-GREEN, 2011).

A prevalência de hipotireoidismo materno sofre variações uma vez que a determinação de inserção de iodo no sal marinho não é obrigatória em todos os países. A principal causa do hipotireoidismo gestacional é a doença autoimune, já que a deficiência de iodo é suprida na maioria dos países pela iodinação do sal. Por outro lado, as prevalências de hipotireoidismo na gestação podem, uma vez que há uma influência no ponto de corte para TSH usado para diagnosticar alterações na função tireoideana.

Na amostra aqui estudada 18,87% das gestantes apresentavam hipotiroxinemia (24,42±5,09 anos; IMC 25,08±5,09 kg/m<sup>2</sup>; anti-TPO 17,53±41,09 ng/dL). Essa prevalência é maior do que as encontradas por Henrichs e colaboradores (2010) que foi de 1 a 2%. Estudos observacionais de Cleary-Goldman e colaboradores (2008) e de Casey e colaboradores (2007) mostraram que não há associação de desfechos desfavoráveis relacionados com a hipotiroxinemia nas gestantes e nos seus conceptos. No entanto, Pop e colaboradores (2003) e Henrichs e colaboradores (2010), mostraram que há uma redução do QI em filhos de mulheres que na gestação obtiveram valores de T4L abaixo do percentil 10 e não foram tratadas. Apesar da identificação de complicações ao binômio materno fetal, não há consenso na ATA quanto a necessidade de tratamento em pacientes com hipotiroxinemia, uma vez que a mesma é considerada como variação da normalidade (STAGNARO-GREEN *et al*, 2011). Desta forma, persiste a discussão de se realizar ou não o diagnóstico da hipotiroxinemia e a intervenção nesses casos.

Estudos randomizados comprovam que hipotireoidismo subclínico aumenta o risco de complicações maternas e fetais. No entanto, a instalação do tratamento melhora o prognóstico obstétrico e neonatal (NEGRO, STAGNARO-GREEN, 2014).

A prevalência de hipotireoidismo subclínico encontrada nesta pesquisa foi 20,18% (idade 24,79±5,09 anos; IMC 23,77±4,82 kg/m<sup>2</sup>; anti-TPO 13,27±224,02 mUI/L) sendo semelhante ao estudo indiano de Dhanwal e colaboradores (2013), que encontrou uma prevalência de 14,3% de hipotireoideidismo se o ponto de corte usado para o TSH fosse superior a 4,5mUI/L, no entanto se o limite superior da normalidade fosse 2,5 mUI/L, como proposto pela ATA, a prevalência seria superior a 50%. O estudo americano realizado por Blatt e colaboradores (2012), obteve prevalência de hipotireoidismo subclínico de 15,5%, já no estudo chileno de Mosso e colaboradores (2012) a prevalência obtida foi de 35,5%, apesar de haver no Chile a recomendação de reposição de iodo no sal desde 1979. As médias de idade, IMC e anti-TPO nos casos de hipotireoidismo subclínico encontradas em estudos de Negro e colaboradores (2010) e Männisto e colaboradores (2009) foram semelhantes aos dados obtidos na pesquisa aqui realizada. A alta prevalência de hipotireoidismo encontrada nesta pesquisa e em diversos estudos mundiais, sugere ainda mais a necessidade do rastreio baseado no ponto de corte específico por trimestre proposto pela ATA, mesmo em áreas com suporte adequado de iodo, para que os desfechos desfavoráveis materno fetais associados ao não tratamento do hipotireoidismo subclínico gestacional possam ser evitados.

O hipotireoidismo clínico tem como principal etiologia a tireoidite crônica auto imune de Hashimoto, podendo ainda ser causada por deficiência de iodo, tireoidectomia dentre outras causas (CHANG, PEARCE, 2013). A prevalência desta alteração tireoideana é bastante variável na literatura, especialmente se for levado em consideração os pontos de corte adotados. A prevalência encontrada nesta pesquisa foi 10,24%(idade  $25,62 \pm 6,5$  anos, IMC  $24,59 \pm 4,49$  kg/m<sup>2</sup>, anti-TPO  $15,35 \pm 33,73$  mUI/L). Os estudos de Haddow e colaboradores (1999) e Männisto e colaboradores (2009) mostraram dados semelhantes ao desta pesquisa. A prevalência de hipotireoidismo clínico na gestação encontrada por Glioner (1997) foi 2,2%, tendo sido adotado ponto de corte superior ao proposto pela ATA.

A autoimunidade tireoideana aumenta o risco de perda fetal, mas o tratamento não parece exercer nenhum tipo de proteção ao binômio materno fetal, apesar de ainda haver controvérsias na literatura (ABBASSI-GHANA VATI 2010/ KAPRARA, KRASSAS *et al*, 2010). Na pesquisa de Nor Azlin e colaboradores (2010), concluiu-se que pacientes com anticorpo positivo devem ter um seguimento pré natal mais cuidadoso devido aos riscos de complicações maternas e fetais. Nesse estudo 15,4% das pacientes apresentaram pré-eclâmpsia e 19,2% evoluíram com tireoidite pós parto. A coorte realizada no Brasil por Barca e colaboradores (2001), encontrou 3,65% de gestantes com anti-TPO positivo, dessas 13% evoluíram com tireoidite pós parto, o que baseado nesse estudo, justifica o seguimento pós parto dessas gestantes devido a história natural da doença tireoideana auto imune. Na amostra aqui relatada foi feita somente a dosagem de anti-TPO, uma vez que dosagem sérica de anti-TG, não é realizada de rotina em todos os laboratórios do SUS.

A prevalência de anti-TPO isoladamente positivo nesta pesquisa foi 3,35%, com valor circulante médio do anticorpo de  $14,91 \pm 28,08$  ng/dL, um pouco maior do que a publicada na literatura, que é em torno de 6ng/dL (ALAVI *et al*, 2012/ WANG *et al*, 2011). Estudo realizados por Negro e colaboradores (2010) encontraram 5,5% e Pradhan e colaboradores (2013), encontraram 40% de anti-TPO isoladamente positivo. A pesquisa de Stagnaro-Green e colaboradores (1991) concluiu que gestantes eutireoideanas, que tinham anti-TPO positivo apresentavam maior risco de abortamento. Desde então, outros estudos confirmaram a associação entre complicações gestacionais e a presença de anti-TPO positivo (PRUMMEL *et al*, 2004/ GLIONER *et al*, 1990). Assim, há uma forte associação de abortamento e trabalho de parto prematuro em gestantes com anti-TPO positivo, além de terem de 33 a 50% de



chance de desenvolverem tireoidite pós parto (THANGARATINAM *et al*, 2011; WEETMAN, 1994; LAZARUS, OTHMAN, 1991).

A análise bivariada dos fatores de risco para doença tireoideana não mostrou diferença significativa para nenhum deles na pesquisa aqui realizada. Achado semelhante foi encontrado por Mosso e colaboradores (2012) e por Matuszek e colaboradores (2011). O estudo de Vaidya e colaboradores (2007) evidenciou que, se somente as gestantes consideradas de risco para desenvolvimento de hipotireoidismo fossem rastreadas para a doença, 30% das pacientes não seriam diagnosticadas com hipotireoidismo subclínico ou clínico. Já o estudo de Negro e colaboradores (2010), separaram as gestantes em dois grupos: um com rastreio universal e outro somente em gestantes com alto risco para hipotireoidismo e a conclusão mostrou que o rastreio universal reduziu o impacto das complicações maternas e fetais. Assim, conforme demonstrando nessa pesquisa, o rastreio para hipotireoidismo na gestação se faz necessário mesmo que não sejam identificados fatores de risco.

As pacientes que participaram da amostra estudada eram moradoras de uma região litorânea e a etiologia do hipotireoidismo gestacional encontrado não foi, na sua maioria, autoimune. Embora não tenha sido possível detectar com precisão, é provável que a causa do hipotireoidismo observado na amostra estudada esteja relacionada com a quantidade de iodo ingerida. De fato, Abalovich e colaboradores (2007) mostraram que existe relação das concentrações de TSH com as quantidades de iodo ingeridas na alimentação.

No Brasil, a concentração de iodo no sal de cozinha tem sofrido variações ao longo dos anos. Entre de 1998 e 2003, a adição de iodo/kg de sal era de 40 a 100 mg. Em 2003, a Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional De Saúde (RDC/ANVISA) 130/2003, determinou como sendo próprio para consumo teor de 20 a 60 mg de iodo/kg de sal. Em 2013 a RDC/ANVISA foi editada e alterada essa concentração para 15 e 45 mg/kg de sal (BRASIL, 2013; BRASIL, 2006a; BRASIL, 2006b; KNOBEL, MEDEIROS-NETO; 2004).

Boasvasquevisque e colaboradores(2013), em estudo realizado em Vitória, ES, sugeriram que poderia haver uma ingestão excessiva de iodo pela população, em particular, pelo consumo de sal iodado nos hábitos alimentares que contenham outras fontes dietéticas ricas em iodo. Essa observação foi confirmada pela pesquisa de Almeida (2013), que avaliou o volume de tireoide de neonatos com função tireoideana

normal e iodo suficiente. Dois estudos realizados na Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) indicaram um consumo diário médio de sal *per capita* em Vitória, Espírito Santo, como sendo 12,5 gramas (MOLINA et al, 2003/ MOLINA, 2002).

Uma vez que a etiologia autoimune não foi confirmada para explicar a elevada prevalência de hipotireoidismo gestacional na amostra estudada e que a elevada ingestão de iodo poderia explicá-la, a realização de iodúria nas gestantes em estudos futuros pode esclarecer essa questão.

Desse modo, estes dados refletem a elevada prevalência de alterações na função tireoideana em gestantes, possivelmente justificados pela elevada ingestão de iodo e proximidade do mar. Além da não associação com fatores de risco para doenças tireoideanas, o que justifica sua investigação universal no pré natal.

Apesar deste não ser um estudo pioneiro no que diz respeito a avaliação da função tireoideana na gestação, a detecção de uma prevalência elevada de distúrbios tireoideanos sem associação a fatores de risco e a baixa prevalência de anticorpo anti-TPO positivo, faz com que seja necessário uma estratificação específica para as dosagens de TSH, já que as gestantes desse trabalho são moradoras de área litorânea. Dessa forma, é importante a implementação de medidas para detecção precoce dessas alterações com a instalação do rastreio universal da função tireoideana na rotina do pré natal realizado no Sistema Único de Saúde.

## 6.CONCLUSÕES

A pesquisa mostrou que:

- a) As prevalências de hipotiroxinemia, hipotireoidismo subclínico, hipotireoidismo clínico, anti-TPO isoladamente positivo foram 19,87%, 20,18%, 10,24% e 3,35%, respectivamente.
- b) Não houve associação dos fatores de risco nas pacientes com hipotireoidismo subclínico e clínico.

## REFERÊNCIAS

1. ABALOVICH M, AMINO N, BARBOUR LA, COBIN RH, De GROOT LJ, GLIONER D, MANDEL SJ, STAGNARO-GREEN A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society clinical practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab**. 2007; 92: 203-207.
2. ABBASSI-GHANA VATI M, CASEY BM, SPONG CY, MCINTIRE DD, HALVORSON LM, CUNNINGHAM FG. Pregnancy outcomes in women with thyroid peroxidase antibodies. **Obstet Gynecol**. 2010;116:381-386.
3. ALAVI A, ADABI K, NEKUIE S, JAHROMI EK, SOLATI M, SOBHANI A, KARMOSTAJI H, JAHANLOU AS. Thyroid dysfunction and autoantibodies association with hypertensive disorders during pregnancy. **J Pregnancy**. 2012; 2012:5 pages.
4. ALMEIDA RV. Normatização da volumetria sonográfica da glândula tireoide no período neonatal [Tese]. Sao Paulo: Santa Casa de São Paulo; 2013.
5. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY. Thyroid disease in pregnancy. **Int J Gynaecol Obstet**. 2002;79:171-180.
6. ANDRADE LJO; CRUZ T; DALTRO C; FRANÇA CS; NASCIMENTO AOS. Detecção do hipotireoidismo subclínico em gestantes com diferentes idades gestacionais. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2005; 49:6923-929.
7. BARCA MF, KNOBEL M, TOMIMORI E, CÂRIDA MS, ZUGAIB M, MEDEIROS-NETO G. Aspectos Ultra-Sonográficos e Prevalência da Tireoidite Pós-Parto em Gestantes Sem Disfunção Tireoideana Atendidas em Hospital Público de São Paulo. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2001;45.2: 180-189.
8. BIANCO AC, SALVATORE D, GEREBEN B, BERRY MJ, LARSEN PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of iodo thyronine selenodesiodases. **Endocr Rev**.2002;23:38-89
9. BLATT AJ, NAKAMOTO JM, KAUFMAN HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. **J Clin Endocrinol Metab**. 2012;97.3:777-784.
10. BOASQUEVISQUE PC, JARSKE RD, DIAS CC, QUINTAES IP, SANTOS MC, MUSSO C. Correlation between iodine urinary levels and pathological changes in thyroid glands. **Arq Bras Endocrinol Metabol**. 2013; 57.9:727-732.
11. BRASIL. Agência nacional de vigilância sanitária – ANVISA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 24 Fev, 2014.
12. BRASIL. Ministério da saúde, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística e Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Pesquisa e Orçamento Familiares 2002-2003. Antropometria e análise do estado nutricional de crianças e adolescentes no Brasil, 2006a.
13. BRASIL. Ministério da Saúde, Ministério da Ciência E Tecnologia, FINEP, DECIT. Termo de referência da pesquisa nacional para avaliação do impacto da iodação do sal. 2006b.
14. BURROW GN, FISHER DA, LARSEN PR. Maternal and fetal thyroid function. **N Engl J Med** 1994; 331: 1072-1078.
15. CASEY BM, DASHE JS, SPONG CY, MCINTIRE DD, LEVENO KJ, CUNNINGHAM GF. Perinatal significance of isolated maternal hypothyroxinemia identified in the first half of pregnancy. **Obstet Gynecol**. 2007;109.5:1129-1135.
16. CASEY BM, DASHE JS, WELLS CE, MCINTIRE DD, LEVENO KJ, CUNNINGHAM FG. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. **Obstetrics & Gynecology**. 2005; 105: 239-245.
17. CASEY BM, LEVENO K. Thyroid disease in pregnancy. **Obstet Gynecol**. 2006;108.5:1283-1292.

18. CHANG DL, PEARCE EN. Screening for maternal thyroid dysfunction in pregnancy: a review of the clinical evidence and current guidelines. **J Thyroid Res.** 2013;851326.8 pages.
19. CHANG DLF, LEUNG AM, BRAVERMAN LE, PEARCE EN. Thyroid testing during pregnancy at an academic Boston Area Medical Center. **J Clin Endocrinol Metab.** 2011; 96.9:1452-1456.
20. CIGNINI P, CAFÀ EV, GIORLANDINO C, CAPRIGLIONE S, SPATA A, DUGO N. Thyroid physiology and common diseases in pregnancy: review of literature. **J Prenat Med** 2012; 6.4:64-71.
21. CLEARY-GOLDMAN J, MALONE FD, LAMBERT-MESSERLIAN G, SULLIVAN L, CANICK J, PORTER TF, LUTHY TF, GROSS S, BIANCHI DW, DÁLTON ME. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. **Obstet Gynecol.** 2008;112.1:85-92.
22. COMTEMPRÉ B, JAUNIAUX E, CALVO R, JURKOVIC D, CAMPBELL S, MOREALE DE ESCOBAR G. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab.** 1993;77:1719-1722.
23. COSTA SM, NETO LS, BUESCU A, VAISMAN M. Hipotireoidismo na gestação. **Rev. Bras. Saúde Matern Infant** 2004;4.4: 351-358.
24. DE GROOT L, ABALOVICH M, ALEXANDER EK, AMINO N, BARBOUR L, COBIN RH, EASTMAN CJ, LAZARUS JH, LUTON D, MANDEL SJ, MESTMAN J, ROVET J, SULLIVAN S. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab** 2012; 97.8:2543-2565.
25. DHANWAL DK, PRASAD S, AGARWAL AK, DIXIT V, BANERJEE AK. High prevalence of subclinical hypothyroidism during first trimester of pregnancy in North India. **Indian J Endocrinol Metab.** 2013;17.2:28128-4.
26. FEKI M, OMAR S, MENIF O, TANFOUS NB, SLIMANE H, ZOUARI F, REZIGUA H, CHELLY H, KAABACHI N. Thyroid disorders in pregnancy: frequency and association with selected diseases and obstetrical complications in Tunisian women. **Clin Biochem.** 2008; 41.12:927-31.
27. FITZPATRICK DL, RUSSEL MA. Diagnosis and management of thyroid disease in pregnancy. **Obstet Gynecol Clin North Am.** 2010; 37.2: 173-193.
28. GLIONER D, DE NAYER P, BOURDOUX P, LEMONE M, ROBYN C, VAN STEIRTEGHEM A, KINTHAERT J, LEJEUNE B. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. **J Clin Endocrinol Metabol** 1990; 71.2: 276 - 287.
29. GLIONER D, DE NAYER P, ROBYN C, KINTHAERT J, MEURIS S. Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (HCG) and its free alfa and beta subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. **J Endocrinol Invest.** 1993; 16: 881-888.
30. GLIONER D. Management of hypo and hyperthyroidism during pregnancy. **Growth Horm IGF Res.** 2003; 13: 45- 54.
31. GLIONER D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. **Endocr Rev** 1997; 18.3: 404-433.
32. GLIONER D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? **Thyroid.** 1999;9.7:631-635.
33. GOWACHIRAPANT S, MELSE-BOONSTRA A, WINICHAGOON P, ZIMMERMANN MB. Overweight increases risk of first trimester hypothyroxinemia in iodine-deficient pregnant women. **Matern Child Nutr.** 2014;10.1:61-71.

34. GRUN JP, MEURIOS S, DE NAYER P, GLIONER D. The thyrotrophic role of human chorionic gonadotrophin (hCG) in the early stages of twin (versus single) pregnancies. **Clin Endocrinol (Oxf)**. 1997; 46: 719-725.
35. HADDOW JE, PALOMAKI GE, ALLAN WC, WILLIAMS JR, KNIGHT GJ, GAGNON J, O'HEIR CE, MITCHELL ML, HERMOS RJ, WAISBREN SE, FAIX JD, KLEIN RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. **The New England Journal of Medicine**. 1999;341:549-555.
36. HENRICHS J, BONGERS-SCHOKKING JJ, SCHENK JJ, GHASSABIAN A, SCHMIDT HG, VISSER TJ, HOOIJKAAS H, DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA SM, HOFMAN A, JADDOE VV, VISSER W, STEEGERS EA, VERHULST FC, DE RIJKE YB, TIEMEIER H. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: The generation R study. **J Clin Endocrinol Metab**. 2010;95:4227-4234.
37. KLEIN RZ, HADDOW JE, FAIX JD, BRAUN RS, HERMOS RJ, PULKINEN A, MITCHEL ML. Prevalence of thyroid deficient in pregnant women. **Clin Endocrinol** 1991. 35:41-46.
38. KNOBEL M, MEDEIROS-NETO G. Moléstias associadas à carência de iodo. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2004;48:53-61.
39. KRASSAS GE, POPPE K, GLIONER D. Thyroid function and human reproductive health. **Endocr Rev**. 2010; 31.5: 702.
40. LAZARUS JH, OTHMAN S. Thyroid disease in relation to pregnancy. **Clin Endocrinol**. 1991;34.1:91-98.
41. LAZARUS JH. Thyroid Dysfunction: Reproduction and Postpartum Thyroiditis. **Semin Reprod Med** 2002; 20.4: 381-388.
42. MÄNNISTÖ T, VÄÄRÄSMÄSKI M, POUTA A, HARTIKAINEN A-L, RUOKONEN A, SURCEL H-M, BLOIGU A, JÄRVELIN M-R, SUVANTO-LUUKKONEN E. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: A prospective population-based cohort study. **J Clin Endocrinol Metab** 2009; 94.3: 772-779.
43. MATUSZEK B, ZAKOŚCIELNA K, BASZAK-RADOMAŃSKA E, PYZIK A, NOWAKOWSKI A. Universal screening as a recommendation for thyroid tests in pregnant women. **Ann Agric Environ Med**. 2011;18.2:375-379.
44. MILANESI A, BRENT GA. Management of hypothyroidism in pregnancy. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**. 2011;18.5:304-309.
45. MITCHEL ML, KLEIN RZ, SARGENT JD, METER RA, HADDOW JE, WAISBREN SE, FAIX JD. Iodine sufficiency and measurements of thyroid function in maternal hypothyroidism. **Clin Endocrinol**. 2003; 58:612-616.
46. MOLINA MDCB. Hipertensão arterial e fatores nutricionais: um estudo de base populacional no município de Vitória/ES [Tese]. Vitória: Universidade Federal do Espírito Santo; 2002.
47. MOLINA MDCB, CUNHA RDS, HERKENHOFF LF, MILL JG (2003). Hipertensão arterial e consumo de sal em população urbana. **Rev Saúde Pública**, 2003. 37.6: 7437-7450.
48. MONTENEGRO CAB. **Rezende, Obstetrícia Fundamental**. Rio de Janeiro. Ed Guanabara Koogan; 2011. 12ª edição. Cap 5: 83-104.
49. MOREALE DE ESCOBAR G, OBREGÓN MJ, RUIZ DE OÑA C, CALVO R, ESCOBAR DEL REY F. Outer ring iodo thyronine deiodinases and thyroid hormone economy, response to iodine deficiency in rat fetus and neonate. **Endocrinology**. 1991;129:2663-2673.
50. MOSSO LM, MARTINEZ AG, ROJAS MP, MARGOZZINI P, SOLARI S, LYNG T, ORTIZ JÁ, CARVAJAL J. Elevada frecuencia de enfermedad tiroidea

funcional em embarazadas chilenas sin antecedentes de patologia tiroidea utilizando ele estándar de TSH internacional. **Ver méd Chile**. 2012; 1401-1408.

51. NEGRO R, FORMOSO G, MANIGIERI T, PEZZAROSSA A, DAZZI D, HASSAN H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. **J Clin Endocrinol Metab**. 2006; 91:2587–2591.

52. NEGRO R, SCHWARTZ A, GISMONDI R, TINELLI A, MANGIERI T, STAGNARO-GREEN A. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. **J Clin Endocrinol Metab** 2011; 96.6:920-924.

53. NEGRO R, SCHWARTZ A, GISMONDI R, TINELLI A, STAGNARO-GREEN A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab**. 2010; 95.4: 1699-1707.

54. NEGRO R, STAGNARO-GREEN A. Clinical Aspects of Hyperthyroidism, Hypothyroidism, and Thyroid Screening in Pregnancy. **Endocr Pract**. 2014; 21:1-34.

55. NETTO LS, COELI CM, MICMACHER E, MAMEDE SC, NAZAR LO, CORREA EK, ARRASTIA M, GALVÃO D, BUESCU A, VAISMAN M. Estudo Longitudinal do Eixo Hipófise-Tireoide Durante a Gravidez. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2004; 48.4: 493-498.

56. NOR AZLIN MI, BAKIN YD, MUSTAFA N, WAHAB NA, JOHARI MJ, KAMARUDIN NA, JAMIL MA. Thyroid autoantibodies and associated complications during pregnancy. **J Obstet Gynaecol**. 2010;30.7:675-678.

57. OHASHI M, FURUKAWA S, MICHIKATA K, KAI K, SAMESHIMA H, IKENOUE T. Risk-Based Screening for Thyroid Dysfunction during Pregnancy. **J Pregnancy**. 2013;2013:5 pages.

58. PANESAR NS, LI CY, ROGERS MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. **Ann Clin Biochem**. 2001;38.4:329-332.

59. PETAK SM, NANKIN HR, SPARK RF, SWERDLOFF RS, RODRIGUEZ-RIGAU LJ. American Association of clinical Endocrinologists Medical Guideline for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. **Endocr. Pract**. 2008; 14:802-803.

60. POP VJ, BROUWERS EP, VADER HL, VULSMA T, VAN BAAR AL, DE VILJLDER JJ. Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3 year follow up study. **Clin Endocrinol**. 2003;59:282-288.

61. POPPE K, VELKENIERS B, GLINOER D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. **Nat Clin Pract Endocrinol Metab**. 2008; 4.4:394-405.

62. PRADHAM M, ANAND B, SINGH N, MEHROTRA M. Thyroid peroxidase antibody in hypothyroidism: its effect on pregnancy. **J Matern Fetal Neonatal Med**. 2013; 26.6, 581-583.

63. PRUMMEL MF, WIERSINGA WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. **European Journal of Endocrinology**. 2004;150:751–755.

64. RAMOS HE, MORANDINI M, CARRÉ A, TRON E, FLOCH C, MANDELBROT L, NERI N, DE SARCUS B, SIMON A, BONNEFONT JP, AMIEL J, DESGUERRE I, VALAYANNOPOULOS V, CASTANET M, POLAK M. Pregnancy in women heterozygous for MCT8 mutations: risk of maternal hypothyroxinemia and fetal care. **Eur J Endocrinol**. 2011;164.2:309-14.

65. RODRIGUES LP, JORGE SRPF, ROVERAN V, YAMANO LM, VÁSQUEZ ML, AOKI T, LIMA SMMR. Quantificação de anticorpos anti-peroxidase e

anti-tireoglobulina, tireotrofina e tiroxina livre em gestantes normais. **Rev Bras Ginecol Obstet.** 2007;29.9:478-483.

66. ROSARIO PW, PURISCH S. Thyroid dysfunction in pregnancy: definition of TSH cut-off should precede the decision of screening in low-risk pregnant women. **Gynecol Endocrinol.** 2011;27.3:205-208.

67. RUSCHI GEC, CHAMBÔ AF, DE LIMA VJ, YAZAKI-SUN S, ZANDONADE E, MATTAR R. Alteração tireoideana: um fator de risco associado a depressão pós parto. **Rev. Bras. Saude Mater. Infant.** 2009; 9.2:207-213.

68. RUSCHI, GEC; YAZAKI SS; MATTAR, ROSIANE; CHAMBÔ AF; ZANDONADE E; DELIMA VJ. Aspectos epidemiológicos da depressão pós-parto em amostra brasileira/ Postpartum depression epidemiology in a Brazilian sample. **Rev. Psiquiatr. Rio Gd. Sul.** 2007; 29.3: 274-228.

69. SAHAY RK, VS NAGESH. Hypothyroidism in pregnancy. **Indian J Endocrinol Metab.** 2012; 16.3: 364–370.

70. SAMUR EA, CASTILLO CL, CASTRO RS. Propuesta de um nuevo estándar de evaluación nutricional en embarazadas. **Ver Méd Chile.** 1997;125.12:1429-1436.

71. SARKAR D. Recurrent pregnancy loss in patients with thyroid dysfunction. **Indian J Endocrinol Metab.** 2012;16.2: 350-351.

72. SHIELDS BM, KNIGHT BA, HILL A, HATTERSLEY AT, VAIDYA B. Fetal thyroid hormone level at birth is associated with fetal growth. **J Clin Endocrinol Metab.** 2011;96.6:934-938.

73. SMALLRIDGE RC, LADENSON PW. Hypothyroidism in Pregnancy: Consequences to Neonatal Health. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.** 2001; 86.6:2349-2353.

74. STAGNARO-GREEN A, ABALOVICH M, ALEXANDER EK, AZIZI F, MESTMAN J, NEGRO R, NIXON A, PEARCE EN, SOLDIN OP, SULLIVAN S, WIERSINGA W; AMERICAN THYROID ASSOCIATION TASKFORCE ON THYROID DISEASE DURING PREGNANCY AND POSTPARTUM. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. **Thyroid.** 2011; 21.10:1081-1125.

75. STAGNARO-GREEN A, ROMAN SH, COBIN RH, EL-HARAZY E, ALVAREZ-MARFANY M, DAVIES TF. Detection of at risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. **Journal of American Medical Association.** 1990; 264: 1422-1425.

76. STRICKER EM, EBERHART R, CHEVAILLER MC, PEREZ V, QUINN FA, STRICKER R. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. **Eur J Endocrinol.** 2007;157.4: 509-514.

77. TAN TO, CHENG YW, CAUGHEY AB. Are women who were treated for hypothyroidism at risk pregnancy complications? **American Journal of Obstetrics and Gynecology.** 2006;194:1-3.

78. THANGARATINAM S, TAN A, KNOX E, KILBY MD, FRANKLYN J, COOMARASAMY A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. **BMJ: British Medical Journal.** 2011;9:342.

79. VAIDYA B, ANTHONY S, BILOUS M, SHIELDS B, DRURY J, HUTCHISON, BILOUS R. Detection of Thyroid Dysfunction in Early Pregnancy: Universal Screening or Targeted High-Risk Case Finding? **J Clin Endocrinol Metab.** 2007; 92.1:203–207.

80. VAIDYA B, HUBALEWSKA-DYDEJCZYK A, LAURBERG P, NEGRO R, VERMIGLIO F, POPPE K. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. **Eur J Endocrinol.** 2012; 166.1: 49–54.



81. VELKENIERS B, VAN MEERHAEGHE A, POPPE K, UNUANE D, TOURNAYE H, HAENTJENS P. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. **Hum Reprod Update**. 2013;19.3:251-258.
82. VIEIRA JGH, KANASHIRO I, TACHIBANA TT, GHIRINGHELLO MT, HAUACHE OM, MACIEL RMB. Definição de valores normais de tiroxina livre durante a gravidez. **Arq Bras Endocrinol Metab**. 2004; 48:305-309.
83. VILA L, VELASCO I, MORALES F, SÁNCHEZ E, LAILA JM, MARINEZ-ASTORQUIZA T, PUIG DOMINGO M, EL GRUPO DE TRABAJO DE TRANSTORNOS POR DEFICIENCIA DE YODO Y DISFUNCIÓN TIREOIDEA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE ENDOCRINOLOGIA E NUTRICIÓN, SOCIEDAD ESPANHOLA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. **Med Clin (Barc)**. 2012; 3.11:509-511.
84. VILAR L. Doenças da Tireoide. Reprodução integral da parte 3, Doenças da tireoide da obra **Endocrinologia Clínica**, contendo capítulos 21 a 33. Lucio Vilar. [5. ed.] – Barueri, SP: A.C. Farmacêutica, 2013.
85. WANG QW, YU B, HUANG RP, CAO F, ZHU ZQ, SUN DC, ZHOU H. Assessment of thyroid function during pregnancy: the advantage of self-sequential longitudinal reference intervals. **Arch Med Sci**. 2011;7.4:679-684.
86. WEETMAN AP. Prediction of post-partum thyroiditis. **ClinEndocrinol**. 1994;41.1:7-8.
87. XIAOYAN HE, PINGPIN WANG, ZENGFANG WANG, XIAOQIN HE, DONGHUA XU, BIN WANG. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a metaanalysis of prospective cohort studies. **Eur J Endocrinol**. 2012; 167:455-464.
88. ZUGAIB M. **Zugaib Obstetrícia**. Conceitos e desafios. Barueri: Ed Manole; 2008. Sessão 2:170-173..

## **ANEXO1: Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE)**

### ***Projeto de Pesquisa: Alterações endócrino metabólicas em gestantes do ambulatório de pré natal da maternidade Pró Matre de Vitória***

Eu, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos, concordo em participar do projeto de pesquisa, que tem por objetivo avaliar as alterações endócrino metabólicas em gestantes. Minha participação foi solicitada uma vez que estou gestante.

**Procedimento a ser seguido:** Pacientes gestantes deverão ser submetidas a questionário para avaliar problemas relacionados a doenças endócrinas na gestação, coleta de sangue para dosagem de glicemia (açúcar no sangue), perfil lipídico (avaliação da gordura no sangue) e função da glândula tireoide. Caso você apresente alterações na dosagem de glicose inicial poderá ser necessário repetir o exame com mais duas coletas com após ingerir um líquido doce chamado *dextrosol*. Da mesma forma, se houver alteração da função da glândula tireoide, deverá ser realizado ultrassonografia de tireoide através de um aparelho chamado transdutor sobre a região anterior do pescoço. As imagens serão transmitidas para um vídeo e analisadas pelo médico, não sendo necessário nenhum preparo prévio do paciente. Estes exames são seguros e serão realizados pelo **Dr. Luiz Cláudio França**, médico experiente, demorando menos de uma hora. **Riscos e desconfortos:** Estes exames são de realização extremamente simples, não causando nenhum risco ou grande desconforto ao paciente. Você poderá sentir no máximo uma dor no local da retirada do sangue e também poderá apresentar um pequeno hematoma. Para evitar isso comprima o local por alguns minutos logo em seguida a coleta. Caso seja necessária a realização de US de tireoide não haverá motivos de preocupação, por se tratar de um exame simples onde apenas um aparelho será passado na região do pescoço. **Benefícios:** Detectar precocemente problemas de açúcar no sangue, colesterol alto e problemas na tireoide, durante a sua gravidez. É importante ressaltar que esses são exames realizados de rotina no pré-natal, estando a paciente fazendo parte ou não de projeto de pesquisa. Assim, estamos intervindo precocemente para evitar problemas futuros para você e para o seu bebê, caso seus exames estejam alterados. **Custos:** Não haverá custos para os pacientes participantes do projeto, já que os exames são fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS). **Sigilo:** Toda informação contida no meu prontuário não será fornecida a pessoas não envolvidas neste projeto de pesquisa sem o meu consentimento. Meu nome jamais será utilizado em trabalhos

científicos ou apresentações, ficando assegurado o anonimato de minha identidade.

**Liberdade do paciente:** A participação neste projeto de pesquisa é voluntária e não receberei nenhuma remuneração. Eu poderei me recusar a participar ou me retirar do projeto em qualquer momento sem penalidades ou suspensão do meu acompanhamento médico.**Consentimento pós-esclarecimento:** Declaro que o Dra. \_\_\_\_\_ me esclareceu sobre todos os itens acima. Eu livremente concordo em participar deste projeto de pesquisa e declaro que recebi uma cópia deste documento. Caso eu necessite de qualquer informação adicional sobre a minha participação neste projeto, poderei contatar a Dra. Tatiana Santos Guzzo de Lacerda (27 99328388).

\_\_\_\_\_  
Voluntário (nome, assinatura e data)

\_\_\_\_\_  
Pesquisador responsável (nome, data,

\_\_\_\_\_  
Testemunha (nome, assinatura e data)

## ANEXO2: Parecer do Comitê de Ética da Universidade Vila Velha

SOCIEDADE EDUCACIONAL  
DO ESPIRITO SANTO  
UNIDADE DE VILA VELHA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Avaliação do Perfil Endócrino Metabólico das Gestantes Provenientes do Ambulatório de Obstetrícia de Uma Maternidade de Vitória - ES

**Pesquisador:** Tatiana Santos Guzzo

**Área Temática:**

**Versão:** 3

**CAAE:** 08413612.6.0000.5064

**Instituição Proponente:** SOCIEDADE EDUC. DO ES UNIDADE DE VILA VELHA ENSINO SUPERIOR

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 232.475

**Data da Relatoria:** 24/04/2013

#### Apresentação do Projeto:

Durante a gestação sabe-se que ocorrem profundas modificações, tanto orgânicas quanto anatómicas, em quase todos os sistemas do organismo materno. O propósito dessas modificações fisiológicas está na importância de se adaptar as necessidades materno-fetal. serão avaliadas, de modo prospectivo transversal gestantes do Ambulatório de Pré-natal da Maternidade Pró Matre, através de avaliação clínica e laboratorial o perfil endócrino metabólico, e ultrassonografia de tireóide nas pacientes as quais forem observadas alterações na função tireoidiana.

#### Objetivo da Pesquisa:

**Primário:** Avaliar o perfil endócrino metabólico em grávidas do ambulatório de pré-natal em uma maternidade na cidade de Vitória, ES.

**Secundários:** Avaliar em grávidas do ambulatório de Obstetrícia o perfil glicêmico através da dosagem de glicose de jejum na primeira consulta de pré-natal e realização do teste de tolerância oral a glicose com 75 g.dextrosol(TTGO), entre 24 E 28 semanas; Perfil lipídico através da dosagem do colesterol total e suas frações lipoproteína de alta densidade, de baixa densidade, de muito baixa densidade (HDL, LDL, VLDL, respectivamente) e de triglicerídeo (Tg); Avaliar a função tireoidiana através da dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina livre (T4), anticorpo anti tireoperoxidase (anti TPO) e anti tireoglobulina (anti TG) e ultrassom (US) de tireóide se necessário.

Endereço: Rua Comissário José Dentex de Melo, 21  
Bairro: Boa Vista CEP: 29.102-770  
UF: ES Município: VILA VELHA  
Telefone: (27)3241-2080 Fax: (27)3241-2080 E-mail: cep.uvv@gmail.com

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Todos os exames laboratoriais nas quais a gestante será submetida constam como rotineiro no Protocolo do pré-natal sugerido pelo Ministério da Saúde e seguem as recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e da Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetria não oferecendo assim nenhum risco a paciente. Os Benefícios rastreamento, identificação e tratamento de doenças prevalentes na gravidez que podem levar a desfechos desfavoráveis na gestação. A Consulta será conduzida pelo médico Obstetra responsável pelo ambulatório, garantindo consultas durante toda a gestação até a resolução da mesma. Após o parto a puérpera será encaminhada ao Endocrinologista da rede de saúde mais próxima a sua residência para dar seguimento ao tratamento.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa traz benefícios as gestantes em situações de risco. Relevante pois pode ser realizados ações preventivas da intervenção que possam reduzir e prevenir desfechos desfavoráveis.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

O TCLE está de acordo com a Resolução 196/96, onde esclarece os procedimentos a serem seguidos, por exemplo: Pacientes grávidas deverão ser submetidas a questionários para avaliar problemas relacionados a doenças endócrinas na gestação, coleta de sangue para dosagem de glicemia (açúcar no sangue); perfil lipídico (avaliação da gordura no sangue) e função da glândula tireóide. Foi esclarecido que não haverá custos para as pacientes do projeto; cita que se deve preservar o sigilo e anonimato e recusar a participação quando lhe convier.

**Recomendações:**

Foram acatadas pelos autores todas as recomendações. Descreveu melhor sobre os riscos, modificou o cronograma. No entanto, não refizeram o Orçamento.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Bom Acervo Bibliográfico, atuais, contribuindo assim, com a fundamentação teórica, a viabilidade da pesquisa se dá pelo fato de que a mesma será realizada em um ambulatório, que a UVV,ES tem Convênio.

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O colegiado acata o parecer do relator.

**ANEXO 3: Ficha de avaliação clínica do projeto “Rastreamento de hipotireoidismo gestacional com dosagem de TSH, tiroxina livre e anticorpo anti-peroxidase em um ambulatório do SUS”.**

Nome \_\_\_\_\_

Idade \_\_\_\_\_ DUM \_\_\_\_\_ IG \_\_\_\_\_

Peso Pré Gravídico (kg) \_\_\_\_\_ Altura (cm) \_\_\_\_\_ IMC pré gravídico (kg/m<sup>2</sup>) \_\_\_\_\_

G \_\_\_\_\_ P \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_ UP \_\_\_\_\_ TP \_\_\_\_\_ UAB \_\_\_\_\_

<b>Fatores de Risco</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>
História prévia de disfunção tireoideana		
História prévia de cirurgia tireoideana		
Idade acima de 30 anos		
Sintomas de disfunção tireoideana		
Diabetes tipo 1		
Anticorpo positivo		
Doença auto imune		
Aborto		
Trabalho de parto prematuro		
História de radiação em cabeça e pescoço		
História familiar de doença da tireoide		
IMC >40 kg/m <sup>2</sup>		
Uso de amiodarona		
Uso de Lítio		
Moradora de área pobre em iodo		
Infertilidade prévia		

<b>Resultados de exames:</b>	<b>Data</b>	<b>Resultado</b>	<b>Repetido</b>
TSH (anotar o trimestre)			
T4L			
Anti-TPO			

American Thyroid Association – ATA

Stagnaro Green et al 2011

#### **ANEXO 4: Trabalho Apresentado no Encontro Brasileiro de Tiroide**

- a) LACERDA, TSG; CASINI, AF; GUAITOLINI, P. C. B.; GUIMARAES, R. V.; PASETO, R. P.; PEREIRA, FEL ; GRAÇA, M. P.; MARQUES, P. C. Rastreamento de hipotireoidismo gestacional com dosagens de TSH, T4L e anti-TPO em um ambulatório do SUS de Vitória ES. In: XVI EBT, 2014, São Paulo. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia. SP: Segmento Formas, 2014. v. 58. p. S65-S66.  
[http://www.abem-sbem.org.br/media/uploads/15909\\_ABEM\\_SUPL\\_582.pdf](http://www.abem-sbem.org.br/media/uploads/15909_ABEM_SUPL_582.pdf)

## ANEXO 5: Dados utilizados nesta pesquisa

Tabelas de fatores de risco para doença tireoideana de acordo com a ATA e níveis séricos de TSH, T4L e anti-TPO (n=332)

N	HPP+DOENÇA	HPP CIRUR TIR	IDADE	SINTOMAS	ANTI TPO +	DM 1
1	N	N	32	N	N	N
2	N	N	35	N	N	N
3	N	N	23	N	N	N
4	N	N	21	N	N	N
6	N	N	24	N	N	N
7	N	N	30	N	N	N
9	N	N	26	N	N	N
10	N	N	35	N	N	N
12	N	N	24	N	N	N
13	N	N	35	N	N	N
14	N	N	15	N	N	N
17	N	N	25	N	N	N
18	N	N	26	N	N	N
19	N	N	29	N	N	N
20	N	N	23	N	N	N
21	N	N	18	N	N	N
22	N	N	21	N	N	N
24	N	N	16	N	N	N
26	N	N	21	N	N	N
27	N	N	16	N	N	N
29	N	N	20	N	N	N
30	N	N	21	N	N	N
32	N	N	26	N	N	N
33	N	N	22	N	N	N
34	N	N	21	N	N	N
36	N	N	18	N	N	N
38	N	N	20	N	N	N
39	N	N	17	N	N	N
45	N	N	15	N	N	N
46	N	N	31	N	N	N
48	N	N	28	N	N	N
49	N	N	24	N	N	N
51	N	N	22	N	N	N
53	N	N	25	N	N	N
54	N	N	16	N	N	N
56	N	N	37	N	N	N
57	N	N	23	N	N	N
58	N	N	19	N	N	N
59	N	N	23	N	N	N
60	N	N	24	N	N	N



61	N	N	28	N	N	N
62	N	N	20	N	N	N
63	N	N	23	N	N	N
66	N	N	23	N	N	N
68	N	N	28	N	N	N
69	N	N	30	N	N	N
71	N	N	16	N	N	N
72	N	N	21	N	N	N
73	N	N	22	N	N	N
75	N	N	34	N	N	N
76	N	N	21	N	N	N
77	N	N	28	N	N	N
80	N	N	30	N	N	N
81	N	N	25	N	S	N
83	N	N	39	N	N	N
85	N	N	20	N	N	N
86	N	N	20	N	N	N
90	N	N	32	N	N	N
91	N	N	28	N	N	N
93	N	N	36	N	N	N
94	N	N	22	N	N	N
96	N	N	28	N	N	N
97	N	N	27	N	N	N
99	N	N	18	N	N	N
100	N	N	28	N	N	N
101	N	N	22	N	N	N
102	N	N	19	N	N	N
103	N	N	25	N	N	N
104	N	N	30	N	N	N
105	N	N	18	N	N	N
106	N	N	33	N	N	N
107	N	N	29	N	N	N
108	N	N	21	N	N	N
109	N	N	14	N	N	N
110	N	N	20	N	N	N
111	N	N	23	N	N	N
112	N	N	41	N	S	N
113	N	N	23	N	N	N
114	N	N	28	N	N	N
115	N	N	20	N	N	N
116	N	N	29	N	N	N
117	N	N	18	N	N	N
118	N	N	26	N	N	N
119	N	N	34	N	N	N
120	N	N	16	N	N	N
121	N	N	33	N	N	N
122	N	N	28	N	N	N
123	N	N	32	N	N	N
124	N	N	22	N	N	N

125	N	N	29	N	N	N
126	N	N	14	N	N	N
128	N	N	20	N	N	N
131	N	N	24	N	N	N
132	N	N	30	N	N	N
133	N	N	24	N	N	N
134	N	N	16	N	N	N
135	N	N	22	N	N	N
136	N	N	25	N	N	N
137	N	N	24	N	N	N
138	N	N	32	N	N	N
139	N	N	18	N	N	N
140	N	N	32	N	N	N
142	N	N	37	N	N	N
143	N	N	18	N	N	N
145	N	N	18	N	N	N
147	N	N	26	N	N	N
148	N	N	36	N	N	N
150	N	N	23	N	N	N
151	N	N	24	N	N	N
152	N	N	18	N	N	N
153	N	N	29	N	S	N
154	N	N	22	N	N	N
155	N	N	26	N	N	N
156	N	N	16	N	N	N
157	N	N	30	N	N	N
158	N	N	21	N	S	N
159	N	N	33	N	N	N
160	N	N	15	N	N	N
162	N	N	25	N	N	N
164	N	N	18	N	N	N
165	N	N	26	N	N	N
166	N	N	22	N	N	N
168	N	N	20	N	N	N
170	N	N	16	N	N	N
171	N	N	20	N	N	N
172	N	N	24	N	N	N
174	N	N	42	N	N	N
175	N	N	25	N	N	N
177	N	N	26	N	N	N
179	N	N	24	N	N	N
180	N	N	35	N	N	N
181	N	N	30	N	N	N
182	N	N	37	N	S	N
183	N	N	19	N	N	N
184	N	N	20	N	N	N
185	N	N	26	N	N	N
186	N	N	18	N	N	N
191	N	N	26	N	N	N

192	N	N	28	N	N	N
193	N	N	24	N	N	N
194	N	N	28	N	N	N
195	N	N	37	N	N	N
196	N	N	23	N	N	N
197	N	N	21	N	N	N
198	N	N	35	N	N	N
199	N	N	28	N	S	N
200	N	N	21	N	N	N
202	N	N	28	N	N	N
203	N	N	25	N	N	N
204	N	N	30	N	N	N
205	N	N	18	N	N	N
206	N	N	16	N	N	N
208	N	N	21	N	N	N
209	N	N	15	N	N	N
210	N	N	19	N	N	N
211	N	N	17	N	N	N
212	N	N	17	N	N	N
214	N	N	28	N	N	N
215	N	N	26	N	N	N
216	N	N	34	N	S	N
217	N	N	19	N	N	N
218	N	N	15	N	N	N
219	N	N	34	N	N	N
222	N	N	26	N	N	N
223	N	N	20	S	N	N
224	N	N	22	N	N	N
225	N	N	21	N	N	N
227	N	N	30	N	N	N
228	N	N	32	N	N	N
229	N	N	33	N	N	N
230	N	N	31	N	N	N
232	N	N	30	N	N	N
233	N	N	20	N	N	N
234	N	N	18	N	N	N
235	N	N	22	N	N	N
236	N	N	19	N	N	N
237	S	N	30	N	N	N
239	N	N	19	N	N	N
240	N	N	26	N	N	N
242	N	N	22	N	N	N
243	N	N	27	N	N	N
244	N	N	21	N	N	N
245	N	N	18	N	N	N
246	N	N	18	N	N	N
247	N	N	27	N	N	N
248	N	N	29	N	N	N
249	N	N	31	N	N	N

252	N	N	26	N	N	N
253	N	N	27	N	N	N
255	N	N	23	N	N	N
257	N	N	29	N	N	N
259	N	N	27	N	N	N
260	N	N	31	N	N	N
261	N	N	27	N	N	N
264	N	N	27	N	N	N
266	N	N	29	N	N	N
267	N	N	24	N	N	N
268	N	N	29	N	N	N
269	N	N	29	N	N	N
270	N	N	18	N	N	N
271	N	N	27	N	N	N
272	N	N	20	N	N	N
273	N	N	20	N	N	N
274	N	N	28	N	N	N
275	N	N	32	N	N	N
276	N	N	19	N	N	N
277	N	N	27	N	N	N
278	N	N	25	N	N	N
279	N	N	27	N	N	N
280	N	N	15	N	N	N
282	N	N	17	N	N	N
283	N	N	24	N	N	N
284	N	N	21	N	N	N
286	N	N	28	N	N	N
287	N	N	15	N	N	N
288	N	N	30	N	N	N
289	N	N	18	N	N	N
290	N	N	26	N	N	N
291	N	N	25	N	N	N
293	N	N	27	N	N	N
294	N	N	19	N	N	N
295	N	N	31	N	N	N
296	N	N	26	N	N	N
297	N	N	22	N	N	N
298	N	N	25	N	N	N
300	N	N	29	N	N	N
301	N	N	23	N	N	N
303	N	N	18	N	N	N
304	N	N	39	N	N	N
305	N	N	31	N	N	N
306	N	N	32	N	S	N
307	N	N	25	N	N	N
309	N	N	27	N	N	N
310	N	N	22	N	N	N
311	N	N	25	N	N	N
312	N	N	31	N	N	N

313	N	N	29	N	N	N
314	N	N	33	N	N	N
315	N	N	30	N	N	N
316	N	N	24	N	N	N
317	N	N	35	N	S	N
318	N	N	30	N	N	N
320	N	N	39	N	N	N
323	N	N	26	N	N	N
324	N	N	27	N	N	N
326	N	N	25	N	N	N
327	N	N	18	N	N	N
328	N	N	34	N	N	N
335	N	N	24	N	N	N
336	N	N	36	N	N	N
342	N	N	27	N	N	N
343	N	N	18	N	N	N
345	N	N	26	N	N	N
348	N	N	24	N	N	N
350	N	N	26	N	N	N
351	N	N	22	N	N	N
352	N	N	33	N	N	N
353	N	N	34	N	N	N
354	N	N	23	N	N	N
355	N	N	20	N	N	N
357	N	N	20	N	N	N
359	N	N	17	N	N	N
360	N	N	32	N	N	N
361	N	N	25	N	N	N
362	N	N	28	N	N	N
363	N	N	23	N	N	N
364	N	N	27	N	N	N
365	N	N	39	N	N	N
366	N	N	26	N	N	N
367	N	N	27	N	N	N
369	N	N	23	N	N	N
370	N	N	18	N	N	N
371	N	N	15	N	N	N
373	N	N	20	N	N	N
375	N	N	27	N	N	N
377	N	N	31	N	N	N
378	N	N	16	N	N	N
379	N	N	23	N	N	N
381	N	N	23	N	N	N
383	N	N	32	N	N	N
384	N	N	35	S	N	N
386	N	N	36	N	N	N
391	N	N	28	N	N	N
392	N	N	19	N	N	N
393	N	N	20	N	N	N

394	N	N	23	N	N	N
395	N	N	23	N	N	N
396	N	N	28	N	N	N
397	N	N	36	N	N	N
398	N	N	26	N	N	N
399	N	N	31	S	N	N
402	N	N	23	N	S	N
403	N	N	27	N	N	N
404	N	N	31	N	N	N
405	N	N	34	N	N	N
406	N	N	22	N	N	N
407	N	N	28	N	N	N
408	N	N	34	N	N	N
409	N	N	31	N	N	N
410	N	N	29	N	N	N
411	N	N	28	N	N	N
412	N	N	23	N	N	N
413	N	N	29	S	N	N
414	N	N	33	S	N	N
415	N	N	29	N	N	N
417	N	N	33	S	N	N
418	N	N	28	N	N	N
419	N	N	34	N	N	N
420	N	N	23	N	N	N
423	N	N	23	S	N	N
425	N	N	24	S	N	N
427	N	N	22	N	N	N
429	N	N	30	N	N	N
433	N	N	27	S	N	N
434	N	N	30	S	N	N
435	N	N	26	N	N	N
439	N	N	31	N	N	N
440	N	N	19	N	N	N
441	N	N	31	N	S	N
444	N	N	27	S	N	N
447	N	N	34	N	N	N
452	N	N	28	S	N	N
453	N	N	24	S	N	N
455	N	N	30	N	N	N
456	N	N	34	N	N	N
457	N	N	17	N	N	N
458	N	N	31	N	S	N
460	N	N	22	N	N	N
461	N	N	32	N	N	N
462	N	N	16	S	N	N
464	N	N	19	N	N	N
465	N	N	17	N	N	N

HPP AUTO IMUNE	ABORT O	TPP	RADIAÇÃO O	HF DOENÇA	IMC	AMIODARONA	LITIO
N	N	N	N	N	25,4	N	N
N	N	N	N	N	23,2	N	N
N	N	N	N	N	27,5	N	N
N	N	N	N	N	25,3	N	N
N	N	N	N	N	20,5	N	N
N	N	N	N	N	34,5	N	N
N	N	N	N	N	20	N	N
N	N	N	N	N	23	N	N
N	N	N	N	N	22,2	N	N
N	N	N	N	N	20,4	N	N
N	N	N	N	N	23,2	N	N
N	N	N	N	N	26,9	N	N
N	N	N	N	N	22	N	N
N	N	N	N	N	25,5	N	N
N	N	N	N	N	24,4	N	N
N	N	N	N	N	30,4	N	N
N	N	N	N	N	21,4	N	N
N	N	N	N	N	24,2	N	N
N	N	N	N	N	25,7	N	N
N	N	N	N	N	21,6	N	N
N	N	N	N	N	22,4	N	N
N	N	N	N	N	24,3	N	N
N	N	N	N	N	22,2	N	N
N	N	N	N	N	21,3	N	N
N	N	N	N	N	24,9	N	N
N	S	N	N	N	19	N	N
N	N	N	N	N	29,3	N	N
N	N	N	N	N	22,3	N	N
N	N	N	N	N	19	N	N
N	N	N	N	N	29,2	N	N
N	N	N	N	N	21	N	N
N	S	N	N	N	24,6	N	N
N	N	N	N	N	18,6	N	N
N	N	N	N	N	21	N	N
N	N	N	N	N	20,5	N	N
N	N	N	N	N	24,3	N	N
N	N	N	N	N	23,4	N	N
N	N	N	N	N	23	N	N
N	S	N	N	N	36,8	N	N
N	S	N	N	N	28	N	N
N	N	N	N	N	21,5	N	N
N	N	N	N	N	19,7	N	N
N	N	N	N	N	25,3	N	N
N	N	N	N	N	25,6	N	N
N	N	N	N	N	21,9	N	N
N	N	N	N	N	24,5	N	N
N	N	N	N	N	25,5	N	N

N	N	N	N	N	22,3	N	N
N	N	N	N	N	19,1	N	N
N	N	N	N	N	26,2	N	N
N	N	N	N	N	27	N	N
N	N	N	N	N	28	N	N
N	N	N	N	N	23	N	N
N	N	N	N	N	21,6	N	N
N	N	N	N	N	30,8	N	N
N	S	N	N	N	34,8	N	N
N	N	N	N	N	23	N	N
N	S	N	N	N	30	N	N
N	N	N	N	N	27,1	N	N
N	N	N	N	N	23,5	N	N
N	S	N	N	N	26	N	N
N	N	N	N	N	28,6	N	N
N	N	N	N	N	32	N	N
N	N	N	N	N	25,7	N	N
N	N	N	N	N	18,2	N	N
N	N	N	N	N	32	N	N
N	N	N	N	N	22	N	N
N	N	N	N	N	22,5	N	N
N	S	N	N	N	22	N	N
N	N	N	N	N	24	N	N
N	N	N	N	N	30,5	N	N
N	N	N	N	N	28,8	N	N
N	N	N	N	N	25,3	N	N
N	N	N	N	N	20,8	N	N
N	N	N	N	N	20,8	N	N
N	N	N	N	N	27,6	N	N
N	N	N	N	N	18,4	N	N
N	N	N	N	N	23,3	N	N
N	N	N	N	N	28,2	N	N
N	N	N	N	N	24,1	N	N
N	N	N	N	N	34,9	N	N
N	N	N	N	N	24,1	N	N
N	N	N	N	N	26,2	N	N
N	N	N	N	N	23	N	N
N	N	N	N	N	20,5	N	N
N	N	N	N	N	26,4	N	N
N	N	N	N	N	22,2	N	N
N	N	N	N	N	26,6	N	N
N	N	N	N	N	24,3	N	N
N	N	N	N	N	26,6	N	N
N	N	N	N	N	16,8	N	N
N	N	N	N	N	21	N	N
N	N	N	N	N	28,5	N	N
N	S	N	N	N	27,9	N	N
N	N	N	N	N	17,1	N	N
N	N	N	N	N	22,1	N	N



N	N	N	N	N	24	N	N
N	N	N	N	N	28,4	N	N
N	N	N	N	N	25,3	N	N
N	N	N	N	N	22,7	N	N
N	N	N	N	N	18	N	N
N	N	N	N	N	19,4	N	N
N	N	N	N	N	24,7	N	N
N	S	N	N	N	28,4	N	N
N	S	N	N	N	18,8	N	N
N	N	N	N	N	33,5	N	N
N	N	N	N	N	25,4	N	N
N	N	N	N	N	18,4	N	N
N	N	N	N	N	25,5	N	N
N	N	N	N	N	24,2	N	N
N	N	N	N	N	22,2	N	N
N	N	N	N	N	22,9	N	N
N	N	N	N	N	21,3	N	N
N	N	N	N	N	17,6	N	N
N	N	N	N	N	22	N	N
N	N	N	N	N	23,8	N	N
N	N	N	N	N	20,4	N	N
N	N	N	N	N	20,9	N	N
N	S	N	N	N	20,4	N	N
N	N	N	N	N	20,3	N	N
N	N	N	N	N	23,5	N	N
N	N	N	N	N	22,5	N	N
N	N	N	N	N	19,5	N	N
N	N	N	N	N	20,4	N	N
N	N	N	N	N	23,7	N	N
N	N	N	N	N	30,4	N	N
N	N	N	N	N	23	N	N
N	N	N	N	N	24,9	N	N
N	S	N	N	N	22,7	N	N
N	N	N	N	N	21	N	N
N	N	N	N	N	42	N	N
N	N	N	N	N	25,9	N	N
N	N	N	N	N	27,8	N	N
N	N	N	N	N	20	N	N
N	N	N	N	N	21	N	N
N	S	N	N	N	22,8	N	N
N	N	N	N	N	37,7	N	N
N	N	N	N	N	19	N	N
N	N	N	N	N	24,2	N	N
N	N	N	N	N	21	N	N
N	N	N	N	N	22	N	N
N	N	N	N	N	31	N	N
N	N	N	N	N	32,8	N	N
N	N	N	N	N	20	N	N
N	N	N	N	N	19,2	N	N

N	N	N	N	N	18,4	N	N
N	N	N	N	N	19,9	N	N
N	N	N	N	N	22	N	N
N	N	N	N	N	18,7	N	N
N	N	N	N	N	28,7	N	N
N	N	N	N	N	42,6	N	N
N	N	N	N	N	24	N	N
N	N	N	N	N	33,3	N	N
N	N	N	N	N	23	N	N
N	N	N	N	N	17,9	N	N
N	N	N	N	N	32	N	N
N	N	N	N	N	20	N	N
N	N	N	N	N	29	N	N
N	N	N	N	N	27,3	N	N
N	N	N	N	N	23	N	N
N	N	N	N	N	35,8	N	N
N	N	N	N	N	26,2	N	N
N	N	N	N	N	21,5	N	N
N	S	N	N	N	25,8	N	N
N	N	N	N	N	19,9	N	N
N	N	N	N	N	26,2	N	N
N	N	N	N	N	23,4	N	N
N	N	N	N	N	24,7	N	N
N	N	N	N	N	22,1	N	N
N	N	N	N	N	26	N	N
N	N	N	N	N	31,6	N	N
N	N	N	N	N	28	N	N
N	S	N	N	N	20,4	N	N
N	N	N	N	N	17,1	N	N
N	N	N	N	N	31,2	N	N
N	N	N	N	N	19	N	N
N	N	N	N	N	21,5	N	N
N	S	N	N	N	25,9	N	N
N	N	N	N	N	27,9	N	N
N	N	N	N	N	20,5	N	N
N	N	N	N	N	34,1	N	N
N	N	N	N	N	20,6	N	N
N	N	N	N	N	22,1	N	N
N	N	N	N	N	31,3	N	N
N	N	N	N	N	24,6	N	N
N	S	N	N	N	24	N	N
N	N	N	N	N	18	N	N
N	N	N	N	N	23,8	N	N
N	N	N	N	N	31	N	N
N	N	N	N	N	28	N	N
N	N	N	N	N	22,6	N	N
N	S	N	N	N	24,8	N	N
N	N	N	N	N	16,6	N	N
N	S	N	N	N	24,9	N	N

N	N	N	N	N	23	N	N
N	N	N	N	N	27,5	N	N
N	N	N	N	N	26,3	N	N
N	N	N	N	N	18,5	N	N
N	N	N	N	N	27,1	N	N
N	N	N	N	N	21,7	N	N
N	N	N	N	N	20,7	N	N
N	N	N	N	N	22,8	N	N
N	N	N	N	N	21,1	N	N
N	N	N	N	N	31,6	N	N
N	N	N	N	N	35,1	N	N
N	S	N	N	N	22,8	N	N
N	N	N	N	N	19,8	N	N
N	N	N	N	N	23,5	N	N
N	N	N	N	N	34,6	N	N
N	N	N	N	N	22,4	N	N
N	N	N	N	N	21,1	N	N
N	N	N	N	N	17,1	N	N
N	N	N	N	N	23,2	N	N
N	N	N	N	N	27,5	N	N
N	N	N	N	N	22,7	N	N
N	N	N	N	N	24,3	N	N
N	N	N	N	N	19,9	N	N
N	N	N	N	N	19,5	N	N
N	N	N	N	N	30,8	N	N
N	N	N	N	N	29,7	N	N
N	N	N	N	N	18,4	N	N
N	N	N	N	N	26,7	N	N
N	N	N	N	N	26,6	N	N
N	N	N	N	N	32,4	N	N
N	S	N	N	N	31,2	N	N
N	N	N	N	N	27,4	N	N
N	N	N	N	N	17,7	N	N
N	N	N	N	N	27,2	N	N
N	N	N	N	N	46,6	N	N
N	N	N	N	N	29,8	N	N
N	S	N	N	N	21,7	N	N
N	N	N	N	N	25,6	N	N
N	N	N	N	N	27,8	N	N
N	N	N	N	N	23,6	N	N
N	N	N	N	N	28	N	N
N	S	N	N	N	27,7	N	N
N	S	N	N	N	26,6	N	N
N	N	N	N	N	25,7	N	N
N	N	N	N	N	21,2	N	N
N	N	N	N	N	29,1	N	N
N	N	N	N	N	15,4	N	N
N	N	N	N	N	29	N	N
N	N	N	N	N	30,2	N	N

N	N	N	N	N	20,2	N	N
N	S	N	N	N	28,1	N	N
N	N	N	N	N	31,6	N	N
N	N	N	N	N	29,3	N	N
N	N	N	N	N	24,5	N	N
N	N	N	N	N	25,9	N	N
N	N	N	N	N	24,1	N	N
N	S	N	N	N	25	N	N
N	N	N	N	N	22	N	N
N	S	N	N	N	23,1	N	N
N	N	N	N	N	20	N	N
N	N	N	N	N	26	N	N
N	N	N	N	N	24,8	N	N
N	N	S	N	N	30,8	N	N
N	N	N	N	N	34,1	N	N
N	N	N	N	N	21,1	N	N
N	N	N	N	N	17,7	N	N
N	N	N	N	N	22,7	N	N
N	N	N	N	N	22	N	N
N	N	N	N	N	28,8	N	N
N	N	N	N	N	30,7	N	N
N	N	N	N	S	26	N	N
N	N	N	N	N	20,8	N	N
N	N	N	N	N	41,3	N	N
N	N	N	N	N	22,8	N	N
N	S	S	N	S	25,4	N	N
N	S	N	N	N	26,6	N	N
N	N	N	N	N	19,3	N	N
N	N	N	N	N	26	N	N
N	N	N	N	N	19,4	N	N
N	N	N	N	N	22	N	N
N	S	N	N	N	22,3	N	N
N	N	N	N	N	26,8	N	N
N	N	N	N	N	22	N	N
N	N	N	N	N	27,7	N	N
N	N	N	N	N	23,6	N	N
N	N	N	N	N	25,2	N	N
N	N	N	N	N	20,2	N	N
N	N	N	N	N	22,7	N	N
N	N	S	N	N	21,1	N	N
N	N	N	N	N	20,3	N	N
N	N	S	N	N	26,6	N	N
N	N	N	N	N	22,9	N	N
N	N	N	N	N	23,7	N	N
N	N	N	N	N	23,5	N	N
N	N	N	N	N	16	N	N
N	N	N	N	S	18	N	N
N	N	N	N	N	28,9	N	N
N	N	N	N	N	31,9	N	N

N	N	N	N	N	20,9	N	N
N	N	N	N	N	24,8	N	N
N	S	N	N	N	32	N	N
N	N	N	N	N	22,7	N	N
N	N	N	N	N	19,9	N	N
N	S	S	N	N	22,7	N	N
N	S	N	N	N	22,2	N	N
N	N	N	N	N	26	N	N
N	S	N	N	N	27,8	N	N
N	N	N	N	N	27,5	N	N
N	N	S	N	N	19,8	N	N
N	N	N	N	N	33,9	N	N
N	N	N	N	N	21,8	N	N
N	N	S	N	N	27	N	N
N	N	N	N	N	28	N	N
N	N	S	N	N	27	N	N
N	N	N	N	N	17	N	N
N	N	N	N	N	21,9	N	N
N	N	N	N	S	37,1	N	N
N	N	N	N	N	22,4	N	N
N	N	N	N	N	24,4	N	N
N	N	S	N	S	19,7	N	N
N	N	N	N	N	38	N	N
N	N	N	N	S	24	N	N
N	N	N	N	N	21,9	N	N
N	N	N	N	N	19,4	N	N
N	N	S	N	N	24,4	N	N
N	N	N	N	S	24	N	N
N	N	N	N	N	45,2	N	N
N	N	N	N	N	26,7	N	N
N	N	N	N	N	29	N	N
N	N	S	N	N	27,7	N	N
N	N	S	N	S	22,2	N	N
N	N	N	N	N	17,8	N	N
N	N	S	N	N	25,2	N	N
N	N	N	N	N	20,4	N	N
N	N	N	N	N	35,1	N	N
N	N	N	N	N	19,9	N	N
N	N	N	N	N	21	N	N
N	N	N	N	N	19,5	N	N

CONTRASTE	INFERTILIDADE	POBRE EM IODO	TSH	T4L	ANTI TPO
N	N	N	0,966	0,99	
N	N	N	1,790	0,74	11,08
N	N	N	3,910	1,1	0,4
N	N	N	2,480	1,12	5,86

N	N	N	2,449	1,12	10
N	N	N	1,710	0,89	0,1
N	N	N	3,170	1,16	1,6
N	N	N	0,923	9,56	
N	N	N	3,270	0,98	10
N	N	N	1,610	0,78	10
N	N	N	4,180	0,87	5,83
N	N	N	2,220	0,82	8,37
N	N	N	2,280	1,1	16,4
N	N	N	3,020	0,87	6,49
N	N	N	1,429	1,21	23,38
N	N	N	3,032	0,9	10
N	N	N	1,710	1,19	5
N	N	N	3,690	1,14	7,83
N	N	N	2,980	0,9	5
N	N	N	1,570	1,21	
N	N	N	2,000	0,83	11,3
N	N	N	2,250	0,73	6,7
N	N	N	1,404	1,02	10
N	N	N	3,940	0,94	5
N	N	N	2,300	0,94	5
N	N	N	1,990	1,3	7,13
N	N	N	1,418	1,09	10
N	N	N	2,190	1	10,37
N	N	N	1,960	1,2	0,2
N	N	N	1,510	1,19	
N	N	N	4,380	0,991	
N	N	N	1,995	1,12	11,8
N	N	N	2,410	1,12	10
N	N	N	1,270	0,9	10
N	N	N	2,400	1,1	11,9
N	N	N	1,330	1,27	0,3
N	N	N	1,886	1,1	
N	N	N	1,941	1,08	10,4
N	N	N	1,602	1,21	16,6
N	N	N	1,570	0,92	3,5
N	N	N	1,670	1,08	
N	N	N	2,060	1,47	
N	N	N	1,100	0,9	10
N	N	N	1,260	0,87	6,4
N	N	N	1,660	1,04	5
N	N	N	1,000	0,771	
N	N	N	2,320	1,22	2,3
N	N	N	2,275	1,01	20
N	N	N	2,740	1,43	1,1
N	N	N	1,282	1,27	
N	N	N	2,300	1,04	7,1
N	N	N	1,150	0,97	7,5
N	N	N	1,540	1,1	10

N	N	N	4,760	0,89	195
N	N	N	1,500	1,24	18,67
N	N	N	0,905	0,908	10
N	N	N	0,583	0,77	6,3
N	N	N	2,900	1,56	8,35
N	N	N	1,920	1,16	6,23
N	N	N	0,375	0,95	
N	N	N	2,060	0,93	10
N	N	N	1,580	0,942	
N	N	N	1,052	1,16	10
N	N	N	1,010	0,719	
N	N	N	2,810	1,04	13,17
N	N	N	0,775	1,36	
N	N	N	2,390	1,11	13,57
N	N	N	1,050	1,23	5,56
N	N	N	7,090	1,09	10
N	N	N	0,642	1,16	
N	N	N	0,310	1,22	
N	N	N	1,008	0,96	
N	N	N	4,020	1,14	10
N	N	N	2,545	1,07	10
N	N	N	7,670	0,8	10
N	N	N	1,620	0,79	10,2
N	N	N	5,820	1,2	135
N	N	N	2,710	1,16	5
N	N	N	2,570	0,98	24,11
N	N	N	0,350	1,53	14,02
N	N	N	3,620	0,8	12,11
N	N	N	1,320	1,46	10
N	N	N	3,360	1,1	
N	N	N	0,944	1,24	10
N	N	N	1,850	0,92	
N	N	N	2,010	0,75	10
N	N	N	0,706	0,93	10
N	N	N	4,470	1,02	10
N	N	N	3,420	1,32	5,96
N	N	N	1,342	1,12	10
N	N	N	1,950	1,07	17,3
N	N	N	2,550	1,02	21,34
N	N	N	2,640	1,1	10
N	N	N	4,060	0,86	8,47
N	N	N	1,420	1,24	15,19
N	N	N	2,740	1,08	
N	N	N	1,040	1,08	
N	N	N	0,558	1,13	10
N	N	N	1,150	1,11	6,98
N	N	N	1,712	1,12	10
N	N	N	4,900	1,21	9,29
N	N	N	0,930	1,2	10

N	N	N	0,950	0,094	8,6
N	N	N	1,720	1,14	10
N	N	N	0,971	0,95	14,9
N	N	N	1,390	1	6,1
N	N	N	1,100	0,88	12,49
N	N	N	1,260	1,15	10
N	N	N	0,650	1,27	5,51
N	N	N	2,250	1,06	
N	N	N	1,160	1,18	36,8
N	N	N	4,940	0,88	7,62
N	N	N	5,000	0,68	
N	N	N	2,440	1,22	
N	N	N	2,440	1,22	
N	N	N	1,220	1	39,3
N	S	N	0,984	1,29	
N	N	N	3,010	1,1	
N	N	N	1,893	1,05	10
N	N	N	0,700	1,15	11,39
N	N	N	3,420	0,92	10
N	N	N	4,000	18,8	10
N	N	N	2,937	0,96	10
N	N	N	2,500	1,16	12,2
N	N	N	2,740	1,02	10
N	N	N	2,300	10	10
N	N	N	3,900	0,9	10
N	N	N	1,980	0,94	6,7
N	N	N	3,780	0,94	8,92
N	N	N	2,920	0,83	6,04
N	N	N	2,900	1,06	8,35
N	N	N	2,200	0,84	28
N	N	N	2,290	0,78	98,3
N	N	N	3,400	10,3	
N	N	N	1,730	1,2	10
N	N	N	1,350	0,88	10
N	N	N	2,703	1,06	10
N	N	N	1,470	0,9	9,82
N	N	N	4,000	0,97	1
N	N	N	3,930	0,85	15,3
N	N	N	2,700	1,06	10
N	N	N	1,400	1,2	10
N	N	N	2,010	1,03	6,08
N	N	N	1,190	1,22	14
N	N	N	4,100	0,89	10
N	N	N	1,140	1,31	186,2
N	N	N	1,500	0,94	15,43
N	N	N	1,040	1,13	9,84
N	N	N	2,196	1,06	10
N	N	N	1,440	0,89	10
N	S	N	1,620	0,96	5,9



N	N	N	2,005	1,14	10
N	N	N	1,400	0,86	10
N	N	N	1,990	1,06	
N	N	N	1,590	1,07	7,74
N	N	N	2,830	1,08	10
N	N	N	2,400	1	10
N	N	N	0,005	1,16	10
N	N	N	1,170	1,02	7,72
N	N	N	2,900	1,04	134
N	N	N	0,887	1,29	21,4
N	N	N	2,330	1,05	
N	N	N	2,710	0,69	30
N	N	N	3,070	0,94	11,07
N	N	N	2,900	0,8	
N	N	N	6,880	0,61	10
N	N	N	1,350	0,84	5
N	N	N	1,780	1,1	10
N	N	N	4,630	0,92	6,06
N	N	N	2,790	0,95	7,4
N	N	N	1,080	0,8	10
N	N	N	0,850	0,7	10
N	N	N	2,470	1,25	10
N	N	N	0,540	1,05	10
N	N	N	3,850	0,938	10
N	N	N	1,790	1,06	10
N	N	N	3,900	0,95	10,9
N	N	N	1,147	1,16	10
N	N	N	4,400	1,1	10
N	N	N	0,004	1,27	10
N	N	N	0,890	1,06	
N	N	N	2,110	1	
N	N	N	1,610	0,91	9,95
N	N	N	5,400	0,76	5
N	N	N	0,320	1,21	10
N	N	N	1,740	0,92	
N	N	N	1,820	1,09	10
N	N	N	1,550	1,26	9,61
N	N	N	1,500	0,74	
N	N	N	1,520	1	8,8
N	N	N	0,610	1,07	10
N	N	N	3,810	1,31	10
N	N	N	1,930	0,94	
N	N	N	0,320	1,21	
N	N	N	1,720	1,13	10
N	N	N	0,940	0,9	10
N	S	N	1,501	1,21	
N	N	N	1,420	0,94	10
N	N	N	1,590	0,7	23,8
N	N	N	2,400	0,78	5

N	N	N	3,900	0,95	
N	N	N	2,300	0,96	5,2
N	N	N	2,570	1,01	
N	N	N	3,070	0,75	10
N	N	N	1,500	0,7	17,6
N	N	N	2,400	0,78	5
N	N	N	4,600	0,9	10
N	N	N	1,400	1,12	10,1
N	N	N	0,890	1,06	10
N	N	N	2,400	1	10
N	N	N	0,950	2,71	
N	N	N	5,060	1	5
N	N	N	1,880	1,13	16,3
N	N	N	1,006	1,23	20
N	N	N	3,600	0,9	10
N	N	N	1,775	1,05	10
N	N	N	1,330	0,9	
N	N	N	4,540	1,22	11,54
N	S	N	1,070	1,03	11,94
N	N	N	1,280	0,77	5
N	N	N	3,260	1,04	5
N	N	N	6,290	0,93	10
N	N	N	1,623	1,27	20
N	N	N	5,310	1,06	5,16
N	N	N	2,780	1	5
N	N	N	2,590	1,1	10,4
N	N	N	3,000	0,94	6,57
N	N	N	2,720	0,9	5
N	N	N	1,430	0,9	7,2
N	S	N	2,496	1,1	10
N	N	N	1,560	0,86	45,78
N	N	N	1,430	0,925	5
N	N	N	2,460	0,81	5
N	N	N	1,430	1,12	5
N	N	N	3,600	1	
N	N	N	2,570	1,33	5
N	N	N	1,280	0,75	12,28
N	N	N	4,890	1	10,68
N	N	N	4,057	0,9	12,5
N	N	N	1,430	1,03	5
N	N	N	1,207	1,13	123
N	N	N	1,490	0,98	10
N	N	N	0,946	1,31	21
N	N	N	1,016	1,19	
N	N	N	1,130	0,954	5
N	S	N	1,440	0,987	23,72
N	N	N	1,330	1,02	5
N	N	N	1,730	0,741	5
N	N	N	1,715	0,98	10

N	N	N	1,400	0,933	5
N	N	N	3,400	0,98	10
N	N	N	2,760	1,08	5
N	N	N	0,890	1,07	5
N	N	N	2,950	0,98	9,9
N	N	N	4,060	0,904	7,1
N	N	N	1,550	1,22	0,01
N	N	N	0,410	1,01	10
N	N	N	7,750	0,759	5
N	N	N	2,590	1,15	5
N	N	N	5,420	1,25	5
N	N	N	0,005	1,17	
N	N	N	2,660	0,88	7,21
N	N	N	0,820	0,92	
N	N	N	0,550	1	8,85
N	N	N	1,750	1,24	6,05
N	N	N	2,038	1,08	
N	N	N	1,580	1,1	13,5
N	N	N	0,650	0,8	0,27
N	N	N	1,100	0,93	
N	N	N	1,768	1,11	
N	N	N	1,680	0,857	7,31
N	N	N	0,770	1,04	18,3
N	N	N	1,500	1,13	5
N	N	N	1,700	0,935	5
N	N	N	1,690	0,091	6,63
N	N	N	0,600	1,16	
N	N	N	0,900	1,7	5
N	N	N	2,680	0,97	
N	N	N	1,760	0,83	5
N	N	N	1,680	0,92	
N	N	N	3,440	0,89	17,22
N	N	N	3,022	0,98	
N	N	N	2,174	1,02	13,3
N	N	N	2,740	1,01	0,57
N	N	N	1,110	0,99	5
N	N	N	1,190	1,12	11,9
N	N	N	2,650	1,05	5,95
N	N	N	2,480	0,98	5,2
N	N	N	1,860	1,1	0,41
N	N	N	1,950	0,8	0,59
N	N	N	2,150	0,954	5
N	N	N	1,720	1,04	53
N	N	N	2,390	1,03	0,55
N	S	N	0,670	1,16	5,12
N	N	N	1,974	1,06	0,01
N	S	N	0,720	1,08	
N	N	N	2,390	1,24	5,96
N	N	N	3,374	0,96	

N	N	N	2,370	1,06	0,12
N	N	N	0,600	1,16	
N	N	N	3,020	0,9	7,47
N	N	N	0,880	0,8	
N	S	N	2,620	0,933	15,69
N	S	N	3,860	0,764	14,33
N	N	N	1,954	1,17	13,6
N	N	N	2,150	1,02	7,59
N	N	N	1,150	0,8	0,35
N	N	N	3,340	0,99	24,9
N	N	N	2,546	1,01	10
N	N	N	2,980	0,9	0,01
N	N	N	2,280	1,01	
N	N	N	2,040	0,855	2,04
N	N	N	0,930	1,09	5
N	N	N	1,710	1,02	
N	N	N	2,030	0,698	5,35
N	N	N	2,750	0,9	7,14
N	N	N	2,430	0,904	21,57
N	N	N	3,700	0,96	
N	N	N	2,467	1,03	218,42
N	S	N	1,450	1,06	0,6
N	N	N	1,550	1,16	0,62
N	N	N	1,420	1,04	5
N	N	N	1,102	1,05	15,1
N	N	N	2,030	1,07	0,01
N	N	N	0,960	3,73	
N	N	N	0,760	1,1	
N	N	N	2,460	1,03	218,4
N	N	N	1,393	1,15	2,17
N	N	N	2,020	0,85	9,95
N	N	N	0,990	1,02	
N	N	N	4,524	0,87	
N	N	N	2,930	0,96	5