

# Avaliação dos efeitos do hipotireoidismo na gestação

## Avaliation of hypothyroidism effects in pregnancy

Natália Barth<sup>1</sup>; Bianca Pizzolotto da Costa<sup>1</sup>; Fábio Kerber Slongo<sup>1</sup>;  
Mabel Cristina Nascimento<sup>1</sup> & Gustavo Müller Lara<sup>2</sup>

**RESUMO** - A gestação induz diversas alterações fisiológicas maternas, sendo uma delas a função tireoidiana. Quando há a presença de anticorpos antitireoidianos ou ingestão deficiente de iodo, as alterações aumentam ainda mais, resultando em hipotireoidismo materno e/ou fetal ocasionando complicações para a mãe e para o feto durante a gravidez. Estudos relatam que filhos de mães hipotireoidianas não tratadas durante a gravidez podem apresentar deficiências no desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC). É aconselhável que mulheres que possuem hipotireoidismo estabilizem a doença antes da gestação para a prevenção de maiores complicações. Devido a isto, tornam-se importante realçar o diagnóstico e o tratamento de gestantes hipotireoidianas, eliminando, desta forma, os riscos de prováveis complicações tanto para a gestante quanto para o feto.

**PALAVRAS-CHAVE** - Gestação, hipotireoidismo, glândula tireóide.

**SUMMARY** - Pregnancy induces many physiological maternal changes, being one of them the thyroid function. When there is the presence of anti-thyroid antibodies or deficient ingestion of iodine, the alterations increase even more, resulting matern and/or fetal hypothyroidism, occasioning complications for the mother and for the fetus during pregnancy. Studies report that children of mothers with untreated hypothyroidism during pregnancy can develop significant decrease in intellectual development of the offspring. We point that women with hypothyroidism stabilize their disease before pregnancy to avoid bigger complications. With this literature review we aim to show the importance of the diagnosis and treatment of pregnant women with hypothyroidism, excluding the risk of complications to the mother and the fetus.

**KEYWORDS** - Pregnancy, hypothyroidism, thyroid gland

### INTRODUÇÃO

Mulheres em idade fértil e durante a gestação comumente apresentam distúrbios tireoidianos. FANTZ *et al.*,<sup>8</sup> A frequência de hipotireoidismo na gestação varia em cada país, porém estima-se em torno de 0,3% a 25%. Em países que não possuem deficiência ingesta de iodo, a doença tireoidiana autoimune é a principal causa de hipotireoidismo. Esta doença relaciona-se com um grande número de complicações para a mãe e para o desenvolvimento dos fetos, sendo as mais freqüentes a hipertensão gestacional e o baixo peso fetal. SMALLRIDGE<sup>32</sup> Vários estudos têm demonstrado que a presença de anticorpos anti-tireoidianos; especialmente o anticorpo anti-tireoperoxidase, pode ocasionar complicações para a mãe e o feto, tais como a deterioração da função tireoidiana das mães e aumento de abortos espontâneos. As mulheres com abortos no primeiro trimestre de gestação apresentam elevados níveis de anti-TPO em comparação com as que não abortaram. BRENT; GLINOER; STAGNARO-GREEN<sup>2,11,33</sup> As mulheres moradoras de regiões com deficiência moderada de iodo (ingestão < 100µg/dL) têm um aumento na concentração de TSH, comparando-se com mulheres de regiões suficientes de iodo. Esse aumento apresenta-se maior nas mulheres que apresentam auto-imunidade tireoidiana, podendo levar a hipotireoidismo materno e/ou fetal. BRENT; GLINOER<sup>2,11</sup> O desenvolvimento intelectual dos filhos de mães hipotireoidianas pode ser afetado se não tratado durante a gestação. SMALLRIDGE; BRENT; MORREALE<sup>32,2,29</sup> Por isso, o rastreamento precoce de gestantes com risco de hipotireoidismo deve ser inserido na rotina de hospitais e clínicas obstétricas, pois, se tratadas, pode-se atenuar ou até mesmo eliminar o risco de complicações. MANDEL *et al.*,<sup>26</sup> **Mudanças na função tireoidiana durante a gestação** A gestação leva à modificações funcionais e estruturais na tireóide que simulam alterações patológicas; ela interfere

na fisiologia tireoidiana através de várias vias. O eixo hipotálamo-hipófise-tireóide materno, durante o período gestacional, sofre uma série de adaptações. O feto irá desenvolver, também, seu próprio eixo e a placenta irá desempenhar um papel ativo no transporte e metabolismo do iodo e da tiroxina (T4), de modo que, no curso da gestação, há três séries de eventos atuando na fisiologia tireoidiana, resultando em efeitos complexos provisórios ou permanentes. ANDRADE *et al.*,<sup>1</sup>

A primeira seqüência de eventos começa durante a primeira metade da gestação e se mantém até o término. Os hormônios tireoidianos são transportados no sangue através de proteínas; estas são: globulina transportadora da tiroxina (TBG), transtirretina (TBPA) e albumina. A TBG encontra-se em baixa concentração sérica; no entanto, apresenta alta afinidade com os hormônios tireoidianos sendo, responsável por grande parte do transporte de T4 (68%) e T3 (80%). Durante a gestação, a TBG aumenta de duas a três vezes, enquanto as concentrações de TBPA e albumina permanecem inalteradas; porém, a afinidade das três proteínas por T3 e T4 não é significativamente alterada. O aumento de TBG ocorre nas primeiras semanas de gestação, com pico em torno da 21ª semana, mantendo-se assim até o final desse período.

Os níveis elevados de estrógenos induzem o aumento de TBG pelo efeito combinado de aumentar a síntese hepática e também a sinalização da molécula de TBG. Os níveis de T3 e T4 aumentam durante a gestação como resultado dessas alterações, ficando nos limites superiores da normalidade. Esses níveis costumam elevar-se acentuadamente no início da gestação e mantém um platô no início do segundo trimestre em cerca de 30-100% dos valores anteriores a gestação. Os hormônios livres tendem a reduzir, com um ligeiro aumento de TSH, resultante da estimulação do eixo hipófise-tireóide. As mulheres grávidas que residem em áreas suficientes de iodo têm uma diminuição da

Recebido em 13/10/2008

Aprovado em 05/01/2010

<sup>1</sup>Acadêmicos do curso de Biomedicina, Centro Universitário Feevale, Novo Hamburgo, RS – Brasil.

<sup>2</sup>Docente da disciplina de Imunologia Clínica, Centro Universitário Feevale, Novo Hamburgo, RS – Brasil.

Email para contato: nataliabarth@gmail.com

fração livre limitada de 10 a 15%, no entanto, em locais de restrição ou deficiência de iodo a redução é significativamente mais pronunciada. GLINOER<sup>10,17</sup>

A segunda seqüência de eventos ocorre transitoriamente durante o primeiro trimestre, resultante da estimulação direta da tireóide materna por níveis elevados de gonadotrofina coriônica (hCG), que é acompanhada por uma inibição parcial do eixo hipófise-tireóide. Coincidentemente, com o pico na concentração de hCG, entre 8-14 semanas de gestação, há uma diminuição transitória no TSH sérico, GLINOER<sup>10,17</sup> Aproximadamente 20% das grávidas normais apresentam níveis séricos de TSH no limite inferior da normalidade (<0,20 µUI/mL), sendo os níveis de hCG significativamente aumentados, comparando-se com os 80% restantes de grávidas com os níveis de TSH inalterados. GLINOER<sup>15,10</sup>

A terceira seqüência de eventos inicia-se na segunda metade da gestação, relacionando-se com as modificações do metabolismo periférico dos hormônios tireoidianos maternos. Existem três enzimas que catalisam a desiodação dos hormônios tireoidianos. A atividade da Deiodase tipo I provavelmente não é modificada na gravidez. A Deiodase tipo 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 encontram-se reduzidas. A placenta também contém grandes quantidades de Deiodase tipo III, enzima que converte T4 para T3 reverso e T3 para T2. Por possuir uma atividade enzimática extremamente alta durante a vida fetal, esta enzima pode explicar as baixas concentrações de T3 e altas concentrações de T3 reverso, características do metabolismo hormonal da tireóide fetal. GLINOER; BURROW<sup>17,3</sup>

Em conjunto, ocorrem diversas alterações no organismo materno a fim de ajustar a produção hormonal, atingindo um novo estado de equilíbrio; isso requer uma produção hormonal aumentada pela glândula tireóide materna. Uma vez atingido o equilíbrio, as demandas hormonais são mantidas até o término, provavelmente através da passagem transplacentária de hormônios da tireóide materna e aumento do *turnover* de T4 materno, sob a influência da alta atividade da deiodase tipo III.

Para gestantes de países que apresentam insuficiência de iodo, o desafio da tireóide materna é chegar a esse equilíbrio e mantê-lo até o fim da gestação. Todavia, essas alterações fisiológicas são atingidas sem dificuldade pela tireóide normal; contudo, isso não acontece quando a glândula materna está prejudicada, como ocorre na doença tireoidiana auto-imune, hipotireoidismo ou quando a gestante possui dieta pobre em iodo. GLINOER<sup>16,17</sup>

### Hipotireoidismo materno

A associação de hipotireoidismo com anovulação fez com que muitos médicos concluíssem que gestações complicadas por hipotireoidismo eram extremamente raras. BRENT; METSMAN<sup>2,27</sup> Contudo, estudos posteriores indicam que estas mulheres, se tratadas, podem engravidar e desenvolver os fetos sem maiores complicações. BRENT; LEUNG<sup>2,25</sup> O SNC fetal depende de iodo e T4 para seu desenvolvimento durante toda a gestação, sendo, desta forma, extremamente necessária a avaliação das crianças nascidas de mães com severa deficiência de iodo. CAO *et al.*<sup>4</sup> demonstraram que as gestantes que receberam iodo durante o primeiro e segundo trimestre, apenas 2% de seus filhos apresentaram moderada ou severa anormalidade neurológica. Contudo, se essa suplementação for feita tardiamente durante o terceiro trimestre ou no início do pós-parto, as

anormalidades aumentam aproximadamente 9%. SMALLRIDGE; CAO<sup>32,4</sup>

O hipotireoidismo materno normalmente é causado por tireoidite auto-imune ou por destruição da glândula (ablação com iodo ou cirurgia) e, raramente, por desordem hipotalâmica-hipofisária. Os efeitos do hipotireoidismo materno não tratado são muitos para as mães e para os fetos (quadro 1). SMALLRIDGE; MONTORO<sup>32,28</sup> LEUNG *et al.*<sup>25</sup> acompanharam 68 mulheres com hipotireoidismo durante toda a gestação, das quais 23 apresentavam hipotireoidismo clínico e 45 subclínico. Como resultado, a prevalência de hipertensão gestacional foi elevada em ambos os grupos, sendo 22% para o clínico e 15% no subclínico, em comparação com 7,6% do grupo sem disfunção. Nos recém nascidos o baixo peso foi a complicação mais comum dos filhos de mães com hipotireoidismo clínico, sendo encontrado em aproximadamente 22%. As malformações congênicas e natimortos foram observados nas gestantes que não foram tratadas adequadamente. DAVIS *et al.*,<sup>6</sup> acompanharam 18 mulheres diagnosticadas com hipotireoidismo clínico, sete dessas mulheres apresentaram pré-eclampsia e três tiveram descolamento precoce de placenta e hemorragia pós-parto. Foi observado baixo peso fetal (< 2000g) em cinco e dois natimortos. Das 12 gestantes com hipotireoidismo subclínico avaliadas, duas apresentaram pré-eclampsia e hemorragia pós-parto.

O hipotireoidismo clínico e subclínico, se não tratado, pode estar relacionado com número aumentado de abortos espontâneos. Além disso, essas mulheres apresentam frequentemente anti-TPO positivo (80% *versus* 9% das mulheres com TSH normal) e alguns estudos tem confirmado o aumento da incidência de abortos durante o primeiro trimestre de gestação, WASSERSTRUM *et al.*,<sup>36</sup> e que a reposição de T4 poderia beneficiar um pequeno grupo dessas mulheres com historia de abortos recorrentes (VAQUEIRO *et al.*,<sup>34</sup>).

Vários estudos têm relatado que filhos de mães com hipotireoidismo descompensado durante a gestação podem apresentar significante decréscimo do quociente de inteligência (QI). Aproximadamente 20% dessas crianças têm níveis de QI igual ou menor que 85, mostrando, dessa forma, a importância da avaliação da função tireoidiana antes ou durante o início da gravidez. SMALLRIDGE; MORREALE; GLINOER<sup>32,29,14</sup>.

Materno	Fetal
Hipertensão Gestacional	Prematuridade
Pré-eclampsia	Baixo peso ao nascimento
Descolamento prévio da placenta	Natimorto
Anemia	Sofrimento fetal
Hemorragia pós-parto	

Quadro 1. Hipotireoidismo materno: efeitos na mãe e feto

### Efeitos no desenvolvimento do feto

Evidências clínicas (POP *et al.*,<sup>31</sup>) e experimentais (MORREALE *et al.*,<sup>30</sup>) evidenciaram a importância da passagem transplacentária dos hormônios tireoidianos no desenvolvimento do feto, principalmente quando se trata de SNC. Assim é que o T4 tem sido mensurado no líquido celômico humano desde a quarta semana de gestação, CONTEMPRÉ<sup>5</sup>, sendo detectado no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos com agenesia ou disgenesia tireoidiana. VULSMA *et al.*,<sup>35</sup>

Atualmente, existem publicações chamando atenção ao papel da condição hormonal tireoidiana materna no prognóstico neuropsicológico fetal após o nascimento. HADDOW *et al.*,<sup>18</sup>

### Hipotireoidismo subclínico

O hipotireoidismo é uma condição em que se encontram elevações séricas do hormônio estimulante da tireóide (TSH) ( $> 5 \mu\text{U/ml}$ ), na vigência de níveis séricos normais de hormônios tireoidianos. HUBER *et al.*<sup>19</sup>. O aumento dos níveis de TSH estimula a glândula tireóidea a produzir mais hormônios tireoidianos e, nestes casos, enquanto houver tecido tireoidiano responsivo, ocorrerá normalização da produção hormonal tireoidiana, caracterizando assim o hipotireoidismo subclínico. LARSEN *et al.*,<sup>22</sup>

Na grande maioria das vezes, o quadro clínico do hipotireoidismo subclínico é pouco consistente e na gestante apresenta como complicador do fato de sua sintomatologia, na sua maioria, ser semelhante ao da gestação normal, portanto seu diagnóstico laboratorial e determinação de sua prevalência são de fundamental relevância, tendo em vista a prevenção de complicações maternas para o concepto. ANDRADE *et al.*,<sup>1</sup>

### Diagnóstico Laboratorial

A determinação sérica do TSH (invariavelmente elevado no hipotireoidismo primário) é considerada o indicador mais sensível. As concentrações de T4 livre podem estar dentro dos limites da normalidade em pacientes com hipotireoidismo subclínico, diminuindo de acordo com a gravidade do quadro. Os níveis de T3 livre podem estar ainda normais mesmo quando o T4 livre já se encontra em níveis baixos. Os níveis de T3 e T4 totais estão elevados durante a gestação devido ao aumento da concentração de TBG, não sendo úteis para o diagnóstico.

A determinação de anticorpos anti-TPO é importante na identificação de tireoidite de Hashimoto como a etiologia do hipotireoidismo, além de ser um marcador de risco das pacientes que podem desenvolver a doença durante a gravidez ou disfunção tireoidiana pós-parto. Foi relatada também a associação de anti-TPO a um risco aumentado de aborto espontâneo em aproximadamente 17% de gestantes, quando comparado com 8,4% em mulheres com anticorpos negativos. FANTZ; SMALLRIDGE; LAZARUS; GLINOER<sup>8,32,23,14</sup>.

### Tratamento

Mulheres portadoras de hipotireoidismo e que pretendente engravidar precisam manter um diagnóstico e tratamento prévio à gestação. É necessário manter o TSH e o T4 livre monitorados a partir do primeiro trimestre com revisão a cada 6 a 8 semanas. E, se preciso, aumentar a dose de reposição de levotiroxina (l-T4). Esse aumento da dose de reposição de l-T4 tem sido relatado por vários autores. Uma das causas que tenta explicar a etiologia do aumento da necessidade de T4 é que no primeiro trimestre ocorre o aumento da TBG, permanecendo assim até o final da gestação e durante a segunda metade da gestação há aumento do tamanho da placenta, com maior atividade da deiodase tipo III inativando os hormônios tireoidianos e, também, a expansão do volume plasmático. Tem sido sugerido que gestantes que fazem suplementação com sulfato de ferro que reduz a absorção de T4 necessitam também de aumento da dose de reposição hormonal. BRENT; DEGROOT; MANDEL<sup>2,7,26</sup>.

O aumento da necessidade de l-T4 está relacionado com a etiologia do hipotireoidismo. Pacientes atireóticas por ablação cirúrgica e/ou radioiodo necessitaram aumentar a dose de reposição durante a gestação em comparação com paciente com tireoidite de Hashimoto que necessitaram de uma reposição bem menor. BRENT; KAPLAN<sup>2,20</sup>.

Em pacientes em que o diagnóstico é realizado durante a

gravidez o reajuste da dose é realizado 6 semanas após o início do tratamento com a dosagem de TSH verificada a cada 6 a 8 semanas. Paciente submetidas à ressecção de tireóide para tratamento de neoplasias e com reposição de dose suprafisiológicas de hormônios precisam de aumento da dose já no primeiro trimestre de gestação. BRENT *et al.*<sup>2</sup>.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando todos os fatos apresentados, conclui-se que é de fundamental importância o screening de mulheres grávidas com hipotireoidismo clínico e subclínico; devido a isto, fica clara a necessidade de inclusão no exame pré-natal de solicitações periódicas de TSH e T4 livre.

A gravidez gera inúmeros fenômenos fisiológicos no organismo materno, o que, adicionado de alguns fatores de predisposição, pode desencadear complicações extremamente importantes para o desenvolvimento do feto.

É importante, também, a preocupação da gestantes com seu estado de saúde, pois o interesse dela aumenta as chances de descoberta de doenças em seu estado subclínico.

### REFERÊNCIAS

1. ANDRADE LJO, CRUZ T, DALTRO C, FRANÇA CS, NASCIMENTO AOS. Detecção do Hipotireoidismo Subclínico em Gestantes Com Diferentes Idades Gestacionais. Arq Bras Endocrinol Metab. vol 49 n°6 Dezembro 2005
2. BRENT GA. Maternal hypothyroidism: recognition and management. Thyroid 1999.
3. BURROW GN, FISHER DA, LARSEN PR. Maternal and fetal thyroid function. N Engl J Med 1994; 331: 1072-8
4. CAO XY, JIANG XM, DOU ZH, RAKEMAN MA, ZHANG ML, O'DONNELL K, MA T, AMETTE K, DELONG N, DELONG GR. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. N Engl J Med 1994; 331: 1739-44.
5. CONTEMPRÉ B, JAUNIAUX E, CALVO R, JURKOVIC D, CAMPBELL S, MORREALE DE ESCOBAR G. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1993;77:1719-22.
6. DAVIS LE, LEVENO KJ, CUNNINGHAM FG. Hypothyroidism complicating pregnancy. Obstet Gynecol 1988; 72: 108-12.
7. DEGROOT LJ, LARSEN PR, HENNESMANN G. Thyroid dysfunction in the pregnant patient. In: Glinoe D. Thyroid and its diseases. 6th ed. New York: Churchill Livingstone; 1996.
8. FANTZ RC, DAGOGO-JACK S, LANDENSON HJ, GRONOWSKI MA. Thyroid function during pregnancy. Clin Chem 1999; 45: 2250-8.
9. FUKUSHI M, HONMA K, FUJITA K. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child [letter]. N Engl Med 1999.
10. GLINOER D, DE NAYER P, BOURDOUS P, LEMONE M, ROBYN C, VAN STEIRTEGHEM A, KINTHAERT J, LEJEUNE B. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1990;71: 276-87.
11. GLINOER D, DELANGE F, LABOUREUR I, DE NAYER PH. Maternal and neonatal thyroid function at birth in the area of marginally low iodine intake. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 800-5.
12. GLINOER D, FERNANDEZ-SOTO ML, BOURDOUX P, LEJEUNE B, DELANGE F, LEMONE M, KINTHAERT J, ROBJIN C, GRUN JP, DE NAYER P. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 421-7.
13. GLINOER D. Management of hypo-and hyperthyroidism during pregnancy. Growth Horm IGF Res 2003; 13: S45-S54.
14. GLINOER D. Potential repercussions for the progeny of maternal hypothyroxinemia during pregnancy. Thyroid 2000; 10: 59-62.
15. GLINOER D. The regulation of thyroid function in pregnancy pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. Endocrinol Rev 1997; 18: 404-3.
16. GLINOER D. The thyroid in pregnancy: a European perspective. Thyroid Today 1995.
17. GLINOER D. What happens to the normal thyroid during pregnancy? Thyroid 1999.

18. HADDOW JE, PALOMAKI GE, ALLAN WC, WILLIAMS JR, KNIGHT GJ, O'HEIR CE. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-55.
19. HUBER G, STAUB JJ, MEIER C, MITRACHE C, GUGLIELMETTI M, HUBER P. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of TSH, thyroid reserve and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002.
20. KAPLAN MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid* 1992.
21. KLEIN RZ, HADDOW JE, FAIX JD, BROWN RS, HERMOS RJ, PULKKINEN A, MITCHELI ML. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 41-6.
22. LARSEN PR, DAVIES TF, HAY ID. The thyroid gland. In: Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR, editors. *Williams textbook of endocrinology*, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1998. p.389-516.
23. LAZARUS JH, PARKES AB, HALL R, ADAMS H, Premawardhana. influence of postpartum thyroiditis and antiTPO antibodies on symptomatology in the postpartum period. *J. Endocrinol.* 1993; 137: 208-10.
24. LEUNG AS, MILAR LK, KOONINGS PP, MONTORO MM, MESTMAN JH. Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 349-53.
25. LEUNG AS, MILLAR LK, KOONINGS PP, MONTORO M, MESTMAN JH. Perinatal outcome in hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 108-2
26. MANDEL SJ, BRENT GA, LARSEN PR. Levothyroxine therapy in patients with thyroid disease. *Ann Intern Med* 1993; 119: 492-502.
27. MESTMAN JH, GOODWIN TM, MONTORO MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 41-71.
28. MONTORO MN. Management of hypothyroidism during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 40: 65-80.
29. MORREALE DE ESCOBAR G, OBREGÓN MJ, ESCOBAR DEL REY F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3975-87
30. MORREALE DE ESCOBAR G, OBREGÓN MJ, RUIZ DE OÑA C, CALVO R, ESCOBAR DEL REY F. Outer ring iodothyronine deiodinases and thyroid hormone economy, responses to iodine deficiency in the rat fetus and neonate. *Endocrinology* 1991;129:2663-73.
31. POP VJ, BROUWERS EP, VADER HL, VULSMA T, VAN BAAR AL, DE VIJLDER JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*2003;59(3):282-8.
32. SMALLRIDGE RC. Hypothyroidism and pregnancy. *Endocrinologist* 2002; 12: 454-63.
33. 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. *JAMA* 1990; 264: 1422-5.
34. VAQUERO E, LAZZARIN N, DE CAROLIS C, VALENSISE H, MORETTI C, RAMANINI C. MILD thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach. *Am J Reprod Immunol* 2000; 43: 204-8.
35. VULSMA T, GONS MH, DE VIJLDER JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med* 1989;321:13-6.
36. WASSERSTRUM N, ANANIA CA. Perinatal consequences of maternal hypothyroidism in early pregnancy and inadequate replacement. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995.

**ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:**

Natália Barth  
Rua Emilio Hanschild  
CEP. 70525-180 Novo Hamburgo - RS

# TEAC

## Título de Especialista em Análises Clínicas

A avaliação prática do conhecimento em análises clínicas.

Valorize a sua profissão e sua carreira

Inscreva-se!!!

[www.sbac.org.br](http://www.sbac.org.br)

Realização:

