



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA - PIC/UniCEUB

Thiago do Amaral Cavalcante

Felipe Nogueira Affiune Silva

Determinação do intervalo de referência de TSH sérico em mulheres saudáveis no primeiro trimestre gestacional no Distrito Federal segundo recomendações recentes da ATA

BRASÍLIA

2020



Thiago do Amaral Cavalcante

Felipe Nogueira Affiune Silva

Determinação do intervalo de referência de TSH sérico em mulheres saudáveis no primeiro trimestre gestacional no Distrito Federal segundo recomendações recentes da ATA

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica
apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.
Orientação: Prof. Dra. Gabriela Resende Vieira de Sousa

BRASÍLIA

2020

Resumo

O hormônio tireoidiano é essencial para o desenvolvimento gestacional em diversos aspectos. O hipotireoidismo representa um risco importante para desfechos obstétricos desfavoráveis e alterações no desenvolvimento infantil. Durante a gestação o organismo materno se adapta para responder de forma adequada a um aumento do consumo deste hormônio produzindo cerca de 50% a mais do mesmo, garantindo um desenvolvimento fetal normal. Em 2017 a ATA publicou novas diretrizes recomendando o cálculo de valores de referência laboratoriais para o acompanhamento gestacional em cada trimestre respectivamente e relacionados à população local, se possível. Este trabalho teve como objetivo primário a aferição e comparação local de dados fornecidos em prontuário para a determinação dos valores de referência para o 1º trimestre gestacional de gestantes em pré-natal nas Unidades Básicas de saúde de Sobradinho-DF. A presente pesquisa foi realizada de forma analítica e retrospectiva, com avaliação de prontuários em um corte transversal. Envolveu 108 gestantes no primeiro trimestre gestacional, previamente hígdas, sem comorbidades associadas já em acompanhamento prévio em UBS da região. Os valores de TSH identificados no presente estudo variam de 0,1 a 3,18 mU/L. Esses valores são semelhantes aos resultados encontrados em outras populações analisadas e compatíveis com a recomendação da ATA de valores mínimo e máximo menores em gestantes em relação aos valores da população em geral que são de 0,5 a 4,5 mU/L aproximadamente. Não foram encontradas correlações significativas entre as variáveis TSH e peso, idade, idade gestacional e IMC na nossa população. Conclui-se portanto, que para o cálculo mais adequado do valor de referência de TSH sérico em gestantes no primeiro trimestre, é necessário uma avaliação de uma amostra com um número maior de pacientes e uma avaliação mais criteriosa de outros fatores interferentes, como por exemplo, a ingestão de iodo, presença de autoanticorpos da tireoide, etc.

Palavras-chave: Gestante. Tireoide. Hormônio.

Listas de figuras, tabelas, quadros, gráficos, símbolos e abreviações

Gráfico 1 - Gráfico frequência x TSH sérico em gestantes durante o primeiro trimestre gestacional.....	11
TABELA 1 - Perfil da amostragem avaliada.....	13

Abreviações:

Beta-hCG - gonadotrofina coriônica humana.....	6
TSH - hormônio Tireoestimulante.....	6
TBG - globulina ligadora de tiroxina.....	6
ATA - American Thyroid Association	6
mUI/l - mili unidades internacionais por litro	7
DF - Distrito Federal	7
T4l - Tiroxina livre circulante	7
T3 - Tri-iodotironina	7
IMC - índice de massa corporal	7
anti-TPO - autoanticorpo tireoperoxidase	8
UBS - Unidades Básicas de Saúde	10
CEP - comitê de ética e pesquisa	10
Kg - quilograma	10
PA - pressão arterial	10

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	6
FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	7
METODOLOGIA.....	9
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	10
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	12
REFERÊNCIAS.....	12
Apêndice A -	19
Apêndice B -	22

1. Introdução

O hormônio tireoidiano é essencial para o sucesso gestacional, pois além de influenciar diretamente o desenvolvimento placentário, atua no desenvolvimento cerebral do feto (1). Além disso, atua na maturação óssea, diferenciação, homeostase celular, regulação do metabolismo de órgãos e tecidos e tem um efeito permissivo sobre ações dos fatores de crescimento (2,3). O hipotireoidismo durante a gestação, quando não tratado, representa um risco potencial para o feto e para a mãe e está diretamente relacionado com desfechos obstétricos adversos e alterações no desenvolvimento infantil (4).

A tireoide fetal é inativa até aproximadamente a vigésima semana gestacional, sendo a tireoide materna responsável por suprir, via transplacentária, a quantidade de hormônios tireoidianos necessária para o desenvolvimento adequado do feto. É fundamental ressaltar que há alterações tireoidianas fisiológicas durante a gestação. O pico de Beta-hCG (gonadotrofina coriônica humana) entre a sétima e a décima segunda semana gestacional é responsável por uma queda nos níveis do hormônio Tireoestimulante (TSH) principalmente no primeiro trimestre. Isso ocorre devido à semelhança estrutural entre a molécula de hCG e o TSH que faz com que o primeiro atue como um agonista nos receptores de TSH. Além disso, os elevados níveis de estrógeno resultam em um aumento da globulina ligadora de tiroxina (TBG), a qual se liga ao hormônio T4, aumentando os níveis séricos de T4 Total e diminuindo o T4 Livre gradualmente (forma ativa). O aumento da metabolização periférica dos hormônios tireoidianos ocorre devido a uma maior expressão da enzima deiodinase tipo 3 pela placenta, responsável por converter T4 em T3 reverso (forma inativa). Por fim, devido ao aumento da volemia na gestação, há um aumento da taxa de filtração glomerular e, conseqüentemente, perda aumentada de Iodo urinário, o que contribui também para as alterações significativas nos níveis de hormônios tireoidianos na gestação (4).

Devido às alterações no funcionamento tireoidiano durante a gestação, aumento do consumo, excreção e metabolização, é necessário um aumento compensatório na síntese hormonal para manter-se os níveis adequados. A tireoide na gravidez é capaz de aumentar em 50% sua secreção hormonal para disponibilidade adequada de hormônios para o desenvolvimento fetal normal (5,6). As alterações tireoidianas específicas da gravidez em conjunto com a maior demanda por parte do feto podem expor uma disfunção tireoidiana pré-existente na gestante, caracterizando uma doença tireoidiana gestacional (4).

A American Thyroid Association (ATA) publicou no ano de 2017 novas diretrizes sobre

doenças tireoidianas na gestação, estabelecendo novos valores de referência para os resultados de exames laboratoriais em gestantes (7). Essa nova diretriz contrapõe-se à versão anterior, publicada em 2011, em relação ao limite superior para o Hormônio Tiroestimulante sérico (TSH) no primeiro trimestre da gestação, o qual tinha como referência o valor de 2,5 mUI/l (8). A nova diretriz recomenda que os valores de referências para o TSH sejam específicos para cada trimestre gestacional, devido às mudanças hormonais específicas de cada período, e baseado em estudos de populações locais. Porém, quando não for possível fazer o levantamento com base na população, recomenda-se que haja redução de 0,4 mUI/l no limite inferior e 0,5 mUI/l no limite superior em relação aos valores de referência adotados para as não gestantes. Estudos recentes indicam que os limites superiores de TSH de 2,5 ou 3,0 mUI/l são considerados baixos para definir uma anormalidade da glândula (4,7).

Dessa forma, o presente estudo busca realizar essa análise recomendada pela ATA na população local a fim de fundamentar uma melhoria na aferição das taxas hormonais tireoidianas específicas de acordo com o período gestacional para os serviços de saúde básica da região administrativa do DF.

Este trabalho tem como objetivo principal definir os limites de valores de referência do TSH sérico para o primeiro trimestre gestacional de mulheres saudáveis, sem comorbidades prévias em população de região administrativa do Distrito Federal. Os objetivos secundários são: 1) Correlacionar níveis de TSH em gestantes saudáveis do DF no primeiro trimestre gestacional com variáveis como etnia e medidas antropométricas. 2) Descrever a prevalência da positividade dos anticorpos antitireoperoxidase em uma população de gestantes do DF no primeiro trimestre.

2. Fundamentação

As disfunções tireoidianas na gestação representam um risco potencial para a saúde da mãe e do feto. Dessa forma, tanto hipertireoidismo quanto hipotireoidismos devem ser precocemente diagnosticados e tratados para que não haja desfecho obstétrico desfavorável. O hipotireoidismo durante a gravidez pode aumentar o risco de prematuridade, baixo peso ao nascer, abortos e pré-eclâmpsia, além de comprometer o neurodesenvolvimento da criança, retardando as habilidades motoras e de linguagem (9,10).

Há fatores que influenciam a função tireoidiana durante a gestação: a ingestão de iodo, por ser componente do hormônio tireoidiano, em que a deficiência grave de iodo materno pode

levar ao hipotireoidismo e ao cretinismo nos filhos (11); a etnia (12,13); idade materna ; história de tabagismo (14); altos níveis de IMC estão associados a altas concentrações de TSH, baixas concentrações de T4L (15,16) e altas concentrações de T3 livre, além de uma maior relação T3:T4. No entanto, quando esses fatores são analisados em conjunto, eles não previram com precisão o risco de disfunção tireoidiana na população geral, portanto, os aspectos clínicos não podem ser usados para esse fim (14). O hipotireoidismo materno subclínico é aquele em que há elevadas concentrações de TSH e concentrações normais de T4L, e é mais prevalente (ocorre em 3,5 a 18% das gestantes) (17,18) do que o hipotireoidismo materno evidente, em que há elevadas concentrações de TSH e baixas concentrações de T4L, que ocorre em 0,2 a 0,6% das gestantes (1,19,20). A doença tireoidiana autoimune é o principal fator de risco para o hipotireoidismo materno, em que há positividade para o autoanticorpo tireoperoxidase (anti-TPO), e ocorre em aproximadamente 1/3 das gestantes com hipotireoidismo subclínico (21,22). Apesar dos riscos de desfechos adversos associadas à doença subclínica serem inferiores aos associados à doença evidente, a maior prevalência de doença subclínica faz dela um importante problema de saúde pública (23).

O hipertireoidismo patológico (doença de Graves, nódulos ou bóciós tóxicos) durante a gravidez é menos comum, e ocorre entre 0,4 a 1% antes da gravidez e com frequência de 0,2% durante a gravidez (24). Já o hipertireoidismo gestacional (concentrações elevadas de T4 e TSH suprimido) é mais frequente, ocorrendo em aproximadamente 1 a 3% das gestações, com a maioria dos casos sendo secundários às altas concentrações de hCG. Em aproximadamente 50% dos casos, o hipertireoidismo gestacional co-ocorre com a hiperêmese gravídica (24). O hipertireoidismo tem sido associado a resultados negativos durante a gravidez, e há dados publicados que sugerem que altas concentrações de T4L materno podem ser tão prejudiciais para o neurodesenvolvimento infantil quando concentrações baixas (23).

O hipotireoidismo evidente está associado a um maior risco de complicações durante a gravidez, como parto prematuro, baixo peso ao nascimento, aborto espontâneo, pré-eclâmpsia e efeitos prejudiciais relacionados ao neurodesenvolvimento fetal (9). Não há nenhuma evidência de que mulheres com hipotireoidismo tratado têm risco aumentado de complicações na gravidez em comparação àquelas com função tireoidiana normal, o que não é verdadeiro para as mulheres com hipotireoidismo não tratado (4). O tratamento com levotiroxina deve ser implementado o mais precocemente possível (7), já que a transferência placentária de T4 materno é crucial para o desenvolvimento cerebral do feto.

O hipotireoidismo subclínico está associado a um maior risco de abortamento, descolamento prematuro de placenta, parto prematuro, pré-eclâmpsia e morte neonatal (25,26), e não está relacionado a efeitos prejudiciais neurocomportamentais (27,28,29). Estudos mostram que a combinação entre hipotireoidismo subclínico e positividade para anti-TPO está associada a um maior risco de abortamento espontâneo, diabetes gestacional e parto prematuro (30,31,32).

A positividade para anti-TPO, marcador de autoimunidade tireoidiana, é o fator de risco mais importante para disfunção da tireoide durante a gestação (4), e, por si só, está associada a maior risco de abortamento e parto prematuro (30,33,34).

A hipotiroxinemia é uma doença específica da gestação em que há um estado de deficiência de iodo ou ocorre quando há níveis normais de iodo e os níveis de T4 e T4L não se elevam, mesmo após a suplementação de iodo (35,36); há, portanto, concentrações normais de TSH e baixas concentrações de T4L. Está associada a efeitos adversos neurocomportamentais e a um atraso cognitivo não verbal nos filhos (29,30,37,38).

A maioria dos casos de hipertireoidismo subclínico gestacional é transitória e fisiológica, portanto, há falta de estudos mostrando a associação entre essa condição e desfechos desfavoráveis (21). Porém, o hipertireoidismo subclínico pode ser uma forma subclínica da doença de Graves, então as concentrações de T4L que permanecem acima do limite superior da normalidade podem estar associadas à redução do peso ao nascer e a efeitos prejudiciais neurocognitivos (23,38).

O Brasil não possui uma referência específica de valor de TSH para cada região, usando valores aproximados para cada trimestre, essa prática sabidamente tem resultado em tratamentos desnecessários e falha diagnóstica (4). Formas patológicas de hipertireoidismo gestacional estão relacionadas a maior risco de pré-eclâmpsia, prematuridade, baixo peso ao nascer e insuficiência cardíaca materna (24,39,40), porém, na maioria desses estudos, há falta de dados sobre os efeitos do tratamento ou incluem apenas mulheres que receberam drogas anti-tireoidianas (4).

Um estudo feito no estado de Minas Gerais constatou um valor de referência para TSH no primeiro trimestre de gestação de 2.68 mU/L, ou seja, um limite um pouco maior que o previsto. Além disso, é de se ressaltar que nesse estudo a ultra-sonografia tireoidiana e a tireoglobulina não foram realizadas para excluir a autoimunidade tireoidiana, contudo esse fato poderia ser usado para justificar um maior limite de referência sérico de TSH que o apresentado

no estudo, e não um menor (41). Outro estudo, desta vez no Rio de Janeiro, demonstrou algo diferente que o estudo de Minas Gerais, a população local não apresentou deficiência de iodo, e sendo assim não necessita de nenhum tipo de suplementação (42). Sendo assim, fica evidente que em um país de dimensões continentais como o Brasil existem demandas diferentes para cada população sendo necessário a realização de estudos regionais para averiguar qual o valor de normalidade para cada local.

3. Metodologia

Inicialmente este estudo foi pensado em ser um projeto transversal de coorte prospectivo e realizado em uma população que inclui gestantes que fazem acompanhamento pré-natal no sistema público de Saúde do Distrito Federal. O objetivo era avaliar um total de 120 mulheres grávidas saudáveis, com ingestão ótima de iodo, sem uso de medicação contínua previamente à gestação e sem doença tireoidiana conhecida previamente de uma população local em um posto de saúde básica, seguindo-se as recomendações do guideline de 2017 da *American Thyroid Association* e da *National Academy of Clinical Biochemistry*(7). O estudo foi realizado na região administrativa de Sobradinho, abrangendo as Unidades Básicas de Saúde (UBS) de número 1 a 6 da região. Como critério de inclusão, seriam recrutadas gestantes saudáveis, tendo gravidez espontânea e idade gestacional de até 15 semanas definida pela ultrassonografia ou pela data da última menstruação. Seriam excluídas do estudo pacientes com história pessoal ou familiar de tireoidopatias, em uso de medicamentos ou suplementos que possam alterar o funcionamento da tireoide e que possuem bócio palpável ao exame físico. Se excluirmos também mulheres com gestações múltiplas ou portadoras de doenças crônicas (7,27,43). As gestantes que apresentarem os critérios de inclusão seriam convidadas a participar da pesquisa e, caso concordem, deverão ler e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido submetido e aprovado anteriormente pelo CEP (APÊNDICE A).

Seria coletada história clínica e realizado o exame físico geral com avaliação das medidas antropométricas, altura (metros), peso (kg), índice de massa corporal (IMC) e medida da pressão arterial (PA). As amostras de sangue seriam obtidas de cada gestante participante pela manhã pelo serviço da UBS após 10 a 12 horas de jejum, e seria determinado o TSH sérico. Sendo os valores de referência para TSH entre 0,5-2,0 mU/L (7,44) e para T4 livre entre 0.84 e 1.38 ng/dL (7). Também seria realizado anti-TPO, para afastar patologias autoimunes. Esses dados iriam ser coletados e armazenados para posterior análise em um questionário realizado pelo pesquisador com a gestante (APÊNDICE B).

Devido a pandemia de COVID-19, o presente estudo precisou ter sua metodologia

adaptada, foi realizado um estudo retrospectivo por revisão de prontuários no qual se mantiveram os critérios de exclusão e inclusão supracitados. Os prontuários analisados pertenciam às UBS de número 1,5 e 6. Nestes prontuários foram coletados dados referentes a idade gestacional, dosagem de TSH nas gestantes, dados sociais, tal como estado civil, escolaridade e escolaridade, e dados antropométricos, tais como IMC, peso, altura e pressão arterial. O presente projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de ética em Pesquisa (CEP) do UniCEUB (instituição proponente) e da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (Instituição Coparticipante).

Os dados coletados foram analisados utilizando software estatístico SPSS v17(SPSS Inc, Chicago, IL, EUA), com testes para análise de variáveis contínuas, pelo teste T (gaussianas) ou Mann Whitney (não gaussianas). E por fim, a correlação linear foi avaliada pelo coeficiente de correlação de Pearson.

Os resultados obtidos foram comparados aos já publicados na literatura.

4. Resultados e discussões

Foram avaliados prontuários de 108 pacientes gestantes previamente hípidas Unidades Básicas de Saúde 1,5 e 6 de Sobradinho-DF. A faixa etária variou de 16 a 45 anos, com média de idade de 29 anos, provenientes da mesma área geográfica e atendidas rotineiramente em uma das Unidades Básicas de Saúde entre os anos de 2018 e 2020. Dentre o grupo analisado, 59 eram pardas (54%), 9 amarelas (8%), 9 pretas (8%), 28 brancas (25%) e 3 não classificadas (2%), segundo os prontuários. O peso das pacientes variou de 41,7 kg a 121,4 kg, sendo a média de 66,61 kg e o IMC seguindo uma variação de 17,26 a 40,52 sendo a média de 25,85. A idade gestacional das pacientes variou entre 2 semanas e 4 dias e 15 semanas e 4 dias, sendo a média de 10 semanas e 2 dias de gestação. Conforme descrito em Tabela 1.

Na última década, muitos estudos publicados sobre intervalos de referência da função tireoidiana durante gravidez. Na análise de pacientes atual, observamos que existem grandes correspondências nos intervalos de referência de TSH entre essa população local e as referências recomendados pela ATA na gestação, quando não é possível fazer se cálculo. Nesse caso, recomenda-se que haja redução de 0.4 mUI/l no limite inferior e 0,5 mUI/l no limite superior em relação aos valores de referência adotados para as não gestantes

A definição de um intervalo de referência normal de TSH em mulheres grávidas é crítica e deve, idealmente, ser derivada de dados da população local. Existe uma variação substancial entre as populações, com muitas investigações recentes confirmando um intervalo de referência superior de TSH mais liberal em mulheres grávidas saudáveis sem doença da tireoide. Além

disso, o Brasil é um país de dimensões continentais com características étnicas e geográficas que variam de uma região para outra.

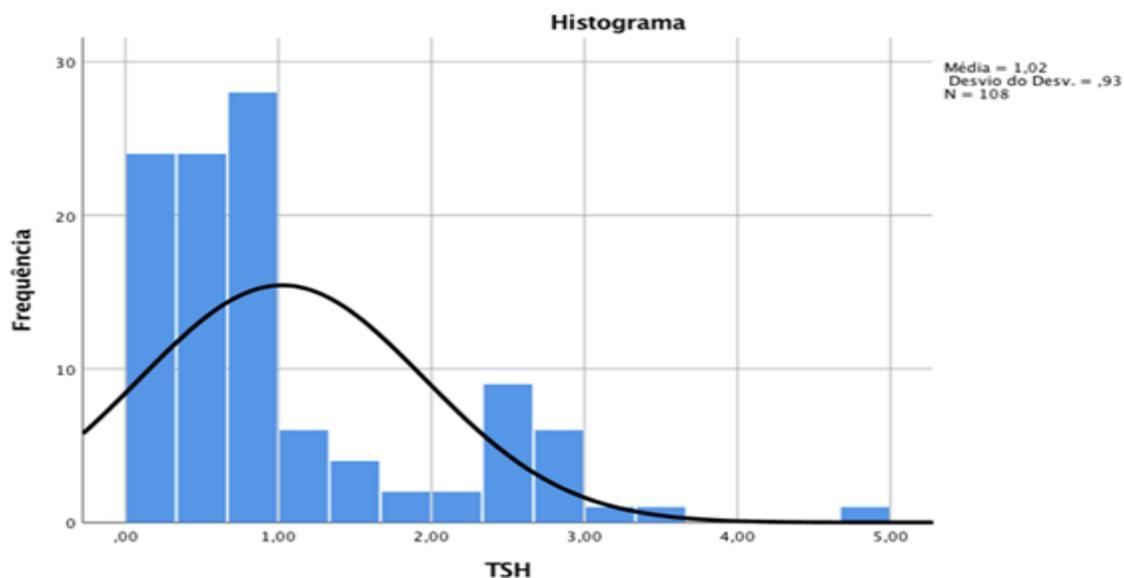
TABELA 1 - Perfil da amostragem

	n	Mínimo	Máximo	Média	Mediana	Desvio Padrão
Idade(anos)	108	16	45	29	30	7,22
Peso (KG)	108	41.7	121.4	66.61	64.77	12.89
Altura(m)	108	1.47	1.75	1.60	1.6	0.065
IMC	108	17.26	40.52	25.85	24.95	4.84
Idade gestacional (semanas + dias)	108	2 semanas e 5 dias	14 semanas e 4 dias	10 semanas e 1 dia	9 semanas e 4 dias	4 semanas
TSH	108	0.1	4,87	1.02	0,71	0,92

A definição de um intervalo de referência normal de TSH em mulheres grávidas é crítica e deve, idealmente, ser derivada de dados da população local. Existe uma variação substancial entre as populações, com muitas investigações recentes confirmando um intervalo de referência superior de TSH mais liberal em mulheres grávidas saudáveis sem doença da tireoide. Além disso, o Brasil é um país de dimensões continentais com características étnicas e geográficas que variam de uma região para outra.

A avaliação na nossa população do exame da função tireoidiana TSH indicou que cerca de 95% (102/108) dos pacientes tinham parâmetros de função tireoidiana entre 0,1 mU/L e 3,18 mU/L como demonstrado no Gráfico 1 abaixo. Os níveis séricos de TSH dos pacientes cujos prontuários foram analisados foram correlacionados com outros índices coletados, como IMC, idade gestacional e peso.

Gráfico 1 - Gráfico frequência x TSH sérico em gestantes durante o primeiro trimestre gestacional



A mediana dos valores coletados de TSH ficou em 0,71 mU/L, percentis 2,5 e 97,5 % com os valores de 0,1 mU/L e 4,87 mU/L, respectivamente. Segundo Medici, 2015, seis estudos de coorte que definiram entre 0,1 e 2,5 mU/L, cerca de 97,5% das pacientes avaliadas na revisão, a estimativa de TSH sérico em pacientes gestantes no primeiro trimestre (45). De qualquer forma, uma definição sólida e com uma avaliação multicêntrica local, com mais pacientes é fundamental para uma correta interpretação dos resultados laboratoriais e uma boa conduta frente às gestantes em um acompanhamento pré-natal.

Em relação a avaliação de correlação entre os valores de TSH e a idade, encontramos uma correlação não relevante estatisticamente ($p=0,455$; $r=0,04$). Na literatura recente, observamos uma replicação do resultado encontrado, não sendo identificadas alterações de dosagem sérica de TSH com relevância estatística relacionada à idade das gestantes em um estudo contendo 3324 gestantes (47).

Quanto à avaliação de correlação de TSH e idade gestacional, observamos não houve correlação com relevância estatística ($p=0,905$; $r=0,12$). Valores inferiores de TSH sérico durante o período gestacional podem predizer um desenvolvimento fetal comprometido e portanto, um recém-nascido pequeno para a idade gestacional (45). Assim como valores de TSH sérico inferiores aos valores de referência, podem levar à aumento de risco de desordens hipertensivas.

Outra correlação analisada foi entre de TSH e peso, sendo encontrados resultados tampouco revelando-se estatisticamente relevante ($p=0,404$; $r=0,090$). Sendo assim, a correlação específica dessas variáveis não foram observados no presente estudo.

Quanto à correlação dos IMCs, não houve relação com relevância estatística ($p=0,778$; $r=0,031$). Segundo a literatura atual, quadros de hipotireoidismo, mantém uma prevalência mais elevada de obesidade nessa população, um aumento de 0,025 de TSH e decréscimo de 0,009 de T4L pode representar ao final da gravidez um aumento de 10 kg (46). Entretanto, os valores séricos de TSH, não seguiram nenhum padrão passível de correlação, visando-se uma perspectiva de linearidade com o aumento do IMC, portanto a avaliação estatística foi irrelevante neste contexto clínico.

6. Considerações finais

Os hormônios tireoidianos, conforme apresentado, tem grande importância no bom desenvolvimento fetal, sobretudo do sistema nervoso central (1), sendo então de extrema valia que se conheça o perfil tireoidiano regional para que se possa organizar melhor as políticas públicas de saúde locais. Neste trabalho foi possível estimar que a população estudada tem uma dosagem de TSH aproximada da sugestão do valor de referência recomendado pela ATA (7), contudo é de se ressaltar que são necessários mais estudos com um “n” maior de pacientes para compreender melhor o perfil da população local, além da análise completa de outros fatores interferentes nesse valor que não puderam ser analisados no presente estudo.

7. Referências Bibliográficas

1. KRASSAS, G. E.; POPPE, Kris; GLINOER, Daniel. Thyroid function and human reproductive health. **Endocrine reviews**, v. 31, n. 5, p. 702-755, 2010.
2. YEN, Paul M. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. **Physiological reviews**, v. 81, n. 3, p. 1097-1142, 2001.
3. SIRAKOV, Maria et al. Thyroid hormone's action on progenitor/stem cell biology: new challenge for a classic hormone?. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1830, n. 7, p. 3917-3927, 2013.
4. KOREVAAR, Tim IM et al. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 10, p. 610, 2017.
5. STAGNARO-GREEN, Alex. Postpartum management of women begun on levothyroxine during pregnancy. **Frontiers in endocrinology**, v. 6, p. 183, 2015.
6. TINGI, Efterpi et al. Benign thyroid disease in pregnancy: A state of the art review. **Journal of clinical & translational endocrinology**, v. 6, p. 37-49, 2016.

7. ALEXANDER, Erik K. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. **Thyroid**, v. 27, n. 3, p. 315-389, 2017.
8. STAGNARO-GREEN, Alex et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. **Thyroid**, v. 21, n. 10, p. 1081-1125, 2011.
9. VAN DEN BOOGAARD, Emmy et al. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. **Human reproduction update**, v. 17, n. 5, p. 605-619, 2011.
10. HADDOW, James E. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 8, p. 549-555, 1999.
11. ZIMMERMANN, Michael B. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. **Paediatric and perinatal epidemiology**, v. 26, p. 108-117, 2012.
12. BENHADI, N. et al. Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. **Clinical endocrinology**, v. 66, n. 6, p. 765-770, 2007.
13. DHATT, Gurdeep Singh et al. Thyrotrophin and free thyroxine trimester-specific reference intervals in a mixed ethnic pregnant population in the United Arab Emirates. **Clinica Chimica Acta**, v. 370, n. 1-2, p. 147-151, 2006.
14. KOREVAAR, Tim IM et al. Risk factors and a clinical prediction model for low maternal thyroid function during early pregnancy: two population-based prospective cohort studies. **Clinical endocrinology**, v. 85, n. 6, p. 902-909, 2016.
15. KNIGHT, Bridget A. et al. Maternal hypothyroxinaemia in pregnancy is associated with obesity and adverse maternal metabolic parameters. **European journal of endocrinology**, v. 174, n. 1, p. 51-57, 2016.
16. MOSSO, Lorena et al. Early pregnancy thyroid hormone reference ranges in Chilean women: the influence of body mass index. **Clinical endocrinology**, v. 85, n. 6, p. 942- 948, 2016.
17. ABALOVICH, M. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**

92, S1–S47 (2007).

18. BLATT, Amy J.; NAKAMOTO, Jon M.; KAUFMAN, Harvey W. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 3, p. 777-784, 2012.

19. MEDICI, Marco et al. Thyroid function in pregnancy: what is normal?. **Clinical chemistry**, p. clinchem. 2014.236646, 2015.

20. POP, Victor; BROEREN, Maarten; WIERSINGA, Wilmar. The attitude toward hypothyroidism during early gestation: time for a change of mind?. **Thyroid**, v. 24, n. 10, p. 1541-1546, 2014.

21. CASEY, Brian M. et al. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. **Obstetrics & Gynecology**, v. 107, n. 2, p. 337-341, 2006.

22. KOREVAAR, Tim IM et al. Stimulation of thyroid function by human chorionic gonadotropin during pregnancy: a risk factor for thyroid disease and a mechanism for known risk factors. **Thyroid**, v. 27, n. 3, p. 440-450, 2017.

23. KOREVAAR, Tim IM et al. Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 4, n. 1, p. 35-43, 2016.

24. COOPER, David S.; LAURBERG, Peter. Hyperthyroidism in pregnancy. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 1, n. 3, p. 238-249, 2013.

25. SHEEHAN, Penelope M. et al. Maternal thyroid disease and preterm birth: systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 11, p. 4325-4331, 2015.

26. NEGRO, Roberto; STAGNARO-GREEN, Alex. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. **Bmj**, v. 349, p. g4929, 2014.

27. BALOCH, Zubair et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. **Thyroid: official journal of the American Thyroid Association**, v. 13, n. 1, p. 3, 2003.

28. HENRICHS, Jens et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 95, n. 9, p. 4227-4234, 2010.
29. JULVEZ, Jordi et al. Thyroxine levels during pregnancy in healthy women and early child neurodevelopment. **Epidemiology**, v. 24, n. 1, p. 150-157, 2013.
30. KOREVAAR, Tim IM et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 11, p. 4382-4390, 2013.
31. KARAKOSTA, Polyxeni et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 12, p. 4464-4472, 2012.
32. YING, Hao et al. Maternal TSH level and TPOAb status in early pregnancy and their relationship to the risk of gestational diabetes mellitus. **Endocrine**, v. 54, n. 3, p. 742- 750, 2016.
33. THANGARATINAM, Shakila et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. **Bmj**, v. 342, p. d2616, 2011.
34. HE, Xiaoyan et al. Thyroid antibodies and risk of preterm delivery: a meta-analysis of prospective cohort studies. **European journal of endocrinology**, p. EJE-12-0379, 2012.
35. BERBEL, Pere et al. Delayed neurobehavioral development in children born to pregnant women with mild hypothyroxinemia during the first month of gestation: the importance of early iodine supplementation. **Thyroid**, v. 19, n. 5, p. 511-519, 2009.
36. NEGRO, Roberto et al. Hypothyroxinemia and pregnancy. **Endocrine Practice**, v. 17, n. 3, p. 422-429, 2011.
37. HENRICHS, Jens et al. Maternal hypothyroxinemia and effects on cognitive functioning in childhood: how and why?. **Clinical endocrinology**, v. 79, n. 2, p. 152- 162, 2013.
38. MEDICI, Marco et al. Maternal thyroid hormone parameters during early pregnancy and birth weight: the Generation R Study. **The Journal of Clinical Endocrinology &**

Metabolism, v. 98, n. 1, p. 59-66, 2013.

39. Aggarawal, N., Suri, V., Singla, R., Chopra, S., Sikka, P., Shah, V. N., & Bhansali, A. (2014). Pregnancy outcome in hyperthyroidism: a case control study. *Gynecologic and obstetric investigation*, 77(2), 94-99.

40. LUEWAN, Suchaya; CHAKKABUT, Patom; TONGSONG, Theera. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. **Archives of gynecology and obstetrics**, v. 283, n. 2, p. 243-247, 2011.

41. Rosario, P. W., Carvalho, M., & Calsolari, M. R. (2016). TSH reference values in the first trimester of gestation and correlation between maternal TSH and obstetric and neonatal outcomes: a prospective Brazilian study. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 60(4), 314-318.

42. Saraiva DA, Morais NAOES, Martins Corcino C, Martins Benvenuto Louro Barbara T, Schtscherbyna A, Santos M, Botelho H et al. Iodine status of pregnant women from a coastal Brazilian state after the reduction in recommended iodine concentration in table salt according to governmental requirements. *Nutrition*. 2018;53:109-14.

43. DE ASSIS, Almeida et al. Recent recommendations from ATA guidelines to define the upper reference range for serum TSH in the first trimester match reference ranges for pregnant women in Rio de Janeiro. **Arch Endocrinol Metab**.2018

44. Portaria N 56, de 29 de janeiro de 2010. **MINISTERIO DA SAÚDE, acesso em 05 de agosto de 2020, disponivel em** <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2010/prt0056_29_01_2010.html>

45. MEDICI, Marco, et al. Thyroid function in pregnancy: what is normal?. *Clinical chemistry*, 2015, 61.5: 704-713.

46. BESTWICK, Jonathan P., et al. Thyroid stimulating hormone and free thyroxine in pregnancy: expressing concentrations as multiples of the median (MoMs). *Clinica chimica acta*, 2014, 430: 33-37.

47. SHENG, Yonghong, et al. Reference Intervals of Thyroid Hormones and Correlation of

BMI with Thyroid Function in Healthy Zhuang Ethnic Pregnant Women. *BioMed Research International*, 2018, 2018.

APÊNDICE - A

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

“Determinação do intervalo de referência de TSH sérico em mulheres saudáveis no primeiro trimestre gestacional no Distrito Federal segundo recomendações recentes da ATA” Instituição das pesquisadoras: UniCEUB Pesquisadora responsável [professora orientadora, graduada]: Gabriela Resende Vieira de Sousa Pesquisadoras assistentes [alunos de graduação]: Thiago do Amaral Cavalcante e Felipe Nogueira Affiune Silva.

Você está sendo convidado(a) a participar do projeto de pesquisa acima citado. O documento abaixo contém todas as informações necessárias sobre a pesquisa que está sendo realizada. Sua colaboração neste estudo será de muita importância para nós, mas se desistir a qualquer momento, isso não causará nenhum prejuízo.

O nome deste documento que você está lendo é Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Antes de decidir se deseja participar, de livre e espontânea vontade, você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida participar, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma cópia do mesmo.

Antes de assinar, faça perguntas esclarecendo todas suas dúvidas, entretanto a equipe dessa pesquisa responderá às suas perguntas a qualquer momento.

Natureza e objetivos do estudo

- O objetivo deste estudo é Definir os limites de valores de referência do TSH sérico para o primeiro trimestre de gestantes saudáveis, sem comorbidades prévias na população local
- Você está sendo convidado a participar exatamente por se enquadrar no perfil de pacientes que gostaríamos de avaliar, sendo os critérios:
 - o Idade: entre 18 e 35 anos
 - o Estar grávida
 - o Não ser portadora de doença tireoidiana

Procedimentos do estudo

- Sua participação consiste em ser submetido a avaliação clínica, com base no peso (kg), altura (metros), IMC, circunferência abdominal (CA), aferição de pressão arterial (PA) e circunferência cervical (CC), associado a resposta de um questionário contendo dados como idade, sexo, etnia, grau de escolaridade, estado civil, profissão, estimativa da renda familiar, presença ou não de tabagismo, presença ou não de etilismo e realização ou não de atividades físicas regulares (pelo menos 150 minutos por semana). Não haverá nenhuma outra forma de envolvimento ou comprometimento neste estudo.
- A pesquisa será realizada no Centro Universitário de Brasília (UniCEUB) e nas UBS de Sobradinho de 1 a 6
- Consentimento de acesso dos pesquisadores aos prontuários do paciente.

Riscos e benefícios

- O presente estudo não possui riscos ao paciente, por se tratar de uma análise clínica e de dados dos prontuários.
- Caso esse procedimento possa gerar algum tipo de constrangimento você não precisa realizá-lo.
- Sua participação poderá ajudar no maior conhecimento principalmente sobre a correlação clínica e laboratorial entre o curso natural de uma gravidez e a dosagem hormonal de TSH, mas além disso ajudar a interpretar a relação entre as alterações no decorrer do desenvolvimento do curso de uma gravidez de baixo risco e na resposta hormonal específica da população pesquisada. Por fim, pretendemos promover conhecimento científico de um tema muito abordado mas que pouco se sabe sobre essas correlações atualmente.

Participação, recusa e direito de se retirar do estudo

- Sua participação é voluntária. Você não terá nenhum prejuízo se não quiser participar.
- Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com uma das pesquisadoras responsáveis.
- Conforme previsto pelas normas brasileiras de pesquisa com a participação de seres humanos, você **não** receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

Confidencialidade

- Seus dados serão manuseados somente pelos pesquisadores e não será permitido o acesso por outras pessoas.
- O material com as suas informações ficará guardado sob a responsabilidade dos pesquisadores com a garantia de manutenção do sigilo e confidencialidade. Os dados e instrumentos utilizados ficarão arquivados com os pesquisadores responsáveis por um período de 5 anos, e após esse tempo serão destruídos.
- Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas, congressos, ou qualquer meio científico, entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, **sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.**

Se houver alguma consideração ou dúvida referente aos aspectos éticos da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Brasília – CEP/UniCEUB, que aprovou esta pesquisa, pelo telefone 3966.1511 ou pelo e-mail cep.uniceub@uniceub.br. Também entre em contato para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo.

Eu, _____ RG _____, após receber uma explicação completa dos objetivos do estudo e dos procedimentos envolvidos, e sanar todas as dúvidas que tive até o momento, concordo voluntariamente em fazer parte deste estudo. Este Termo de Consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelos pesquisadores responsáveis, e a outra será fornecida ao senhor(a).

Brasília, ____ de _____ de _

Participante

Gabriela Resende Vieira de Sousa, celular (61) 98137-3201, e-mail: gabrirvsousa@gmail.com

Thiago do Amaral Cavalcante, celular (61) 999825977, e-mail: thiagoamaral97@gmail.com

Felipe Nogueira Affiune Silva, celular (62)99565320, e-mail: feaffiune@hotmail.com

Endereço das responsáveis pela pesquisa:

Instituição: UniCEUB Endereço: SEPN 707/907 – Campus do UniCEUB Bairro: /CEP/Cidade: Asa Norte, CEP 70790-075, Brasília -DF

Endereço do(a) participante-voluntário(a)

Domicílio: (rua, praça, conjunto):

Bloco: /No: /Complemento:

Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:

Ponto de referência:

APÊNDICE- B

Questionário

Responda os itens a seguir assinalando os hábitos de vida que corresponde a sua realidade e respondendo a escrito a resposta quando solicitado:

Idade: _____ Sexo: _____

Etnia: _____

Estado civil: _____

Escolaridade: _____

Profissão: _____

Idade Gestacional pela DUM: _____

Idade Gestacional por US: _____

Renda familiar:

() até 1 salário mínimo. () de 1 a

3 salários mínimos. () de 3 a 5

salários mínimos. () de 5 a 10

salários mínimos. () acima de 10

salários mínimos.

Habitos de vida:

() Atividade física de pelo menos 150 minutos semanais () Tabagismo se sim, quantos maços por dia? _____

() Etilismo se sim, com que frequência? _____

RESULTADO

Exame físico:

Peso(kg): _____

Altura(m): _____

IMC: _____

Circunferência abdominal(cm): _____

Pressão arterial: _____

Circunferência cervical(cm): _____

Exame laboratorial:

TSH: _____

T4L: _____

Ac anti TPO (se disponível): _____

