



DISTÚRBIOS TIREOIDIANOS MATERNOS E TRANSTORNOS DO NEURODESENVOLVIMENTO FETAL - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Victória Silveira Abril¹, Alana Anjos da Rocha², Letícia Maria Cardoso Lima Rodrigues³, Amandha Victória de Pinho Gonzaga Rodrigues⁴, Thiago Barreto do Nascimento Filho⁵, Andrey Melo Campos⁶, Maria Eduarda da Silva Cursino Ribeiro⁷, Isana Carla Leal Souza Lordelo⁸



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p1073-1091>

Artigo recebido em 30 de Julho e publicado em 05 de Outubro de 2024

Revisão Sistemática

RESUMO

Introdução: Na vida intrauterina, os hormônios tireoidianos se tornam importantes para o crescimento e maturação do sistema nervoso central. Porém, na gestação poderá apresentar o desenvolvimento de alguns distúrbios endócrinos, entre os mais prevalentes a disfunção tireoidiana. Neste sentido, essa entrega hormonal materno-fetal é feita de forma ineficaz e pode acarretar prejuízos no processo de formação do feto, como déficits neurológicos irreversíveis.

Objetivo: Investigar a relação entre disfunções tireoideanas gestacionais e transtornos do neurodesenvolvimento fetal. **Metodologia:** Este estudo trata-se de uma revisão sistemática, realizado nas plataformas PubMed, Scopus, Cochrane Library, Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando descritores em português e inglês relacionados a distúrbios tireoidianos na gravidez, desenvolvimento neurológico e recém-nascidos: "THYROID"; "DISORDERS"; "NEURODEVELOPMENTAL"; "DISORDERS", e suas combinações com o operador booleano "AND". Foram selecionados estudos na íntegra, e desconsiderados artigos duplicados e que não abordavam o tema proposto, assim, 14 artigos constituíram a amostra final. **Resultados:** Segundo estudos, existe uma associação de distúrbios da tireóide materna a uma maior prevalência de comorbidades ligadas à prole, incluindo distúrbios do neurodesenvolvimento. Verificou-se que esse risco é maior, principalmente associando hipertireoidismo materno e transtorno do espectro autista e hipotireoidismo materno e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade. Porém, níveis elevados de TSH materno na metade da gestação não foi associado a um risco maior da prole desenvolver autismo. Além disso, ao comparar mães que estavam fazendo uso da medicação e mães eutireoidianas, houveram chances semelhantes de diagnósticos de TDAH E TEA. Porém, o tratamento excessivo pode também estar associado com a Hiperatividade. **Conclusão:** Conclui-se, portanto, que apesar das limitações na literatura, há uma possível relação entre distúrbios da tireóide e distúrbios do neurodesenvolvimento. Além disso, foi observado benefícios para prole de realizar o manejo do tratamento de distúrbios da tireoide durante a gestação.

Palavras-chave: Distúrbios da tireóide, Distúrbios do neurodesenvolvimento, Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade, transtorno do espectro autista, Hipotireoidismo, hipertireoidismo

MATERNAL THYROID DISORDERS AND FETAL NEURODEVELOPMENTAL DISORDERS - A SYSTEMATIC REVIEW"

ABSTRACT

Introduction: In intrauterine life, thyroid hormones become important for the growth and maturation of the central nervous system. However, during pregnancy, the development of some endocrine disorders may occur, among the most prevalent being thyroid dysfunction. In this sense, maternal-fetal hormonal transfer is ineffective and can lead to impairments in the fetal formation process, such as irreversible neurological deficits. **Objective:** Investigate the relationship between gestational thyroid dysfunctions and fetal neurodevelopmental disorders. **Methodology:** This study is a systematic review conducted on platforms such as PubMed, Scopus, Cochrane Library, Virtual Health Library (BIREME), Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), and Scientific Electronic Library Online (SciELO). It utilized descriptors in Portuguese and English related to thyroid disorders in pregnancy, neurological development, and newborns: "THYROID"; "DISORDERS"; "NEURODEVELOPMENTAL"; "DISORDERS," and their combinations with the boolean operator "AND." Full-text studies were selected, and duplicate articles and those that did not address the proposed theme were disregarded, resulting in a final sample of 14 articles. **Results:** According to studies, there is an association between maternal thyroid disorders and a higher prevalence of comorbidities related to the offspring, including neurodevelopmental disorders. The risk is particularly higher when associating maternal hyperthyroidism with autism spectrum disorder and maternal hypothyroidism with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). However, elevated maternal TSH levels in mid-pregnancy were not associated with a higher risk of the offspring developing autism. Additionally, when comparing mothers who were using medication and euthyroid mothers, there were similar chances of ADHD and autism diagnoses. However, excessive treatment may also be associated with hyperactivity. **Conclusion:** It can be concluded that, despite the limitations in the literature, there is a possible relationship between thyroid disorders and neurodevelopmental disorders. Furthermore, benefits were observed for the offspring from managing thyroid disorder treatments during pregnancy.

Keywords: Thyroid disorders, neurodevelopmental disorders, attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, hypothyroidism, hyperthyroidism

Instituição afiliada—Universidade Tiradentes

Autorcorrespondente: Victória Silveira Abril victoria.silveira@souunit.com.br



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

INTRODUÇÃO

A tireoide é uma glândula folicular responsável por secretar os hormônios triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4), que em níveis fisiológicos controlam a calorigênese e a temperatura corporal^(1,2), porém, quando em excesso, são hipoglicemiantes, aumentam consumo de oxigênio, diminuem rendimento energético e causam desmineralização óssea. Sua atividade secretória é controlada pelo hormônio estimulante da tireoide (TSH), secretado pela porção anterior da hipófise.^(1,3)

Na vida intrauterina, os hormônios tireoidianos se tornam importantes para o crescimento e maturação do sistema nervoso central. Até cerca de 18 a 20 semanas de gestação, o feto estará integralmente dependente destes hormônios⁽⁴⁾, que terão participação na neurogênese, migração neuronal, diferenciação neuronal, mielinização e sinaptogênese, eventos relacionados ao neurodesenvolvimento fetal.⁽⁵⁾

Além disso, ainda na vida intrauterina, estes hormônios estão associados a uma possível influência na migração celular, no desenvolvimento da camada cortical e na diferenciação celular de oligodendrócitos, astrócitos e microglia atuando assim, de forma indireta na mielinização e na expressão gênica.^(1,2)

Durante a gravidez, a mãe poderá apresentar o desenvolvimento de alguns distúrbios endócrinos, estando entre os mais prevalentes a disfunção tireoideana.⁽⁶⁾ Com isso, estima-se que em 0,2% das mulheres grávidas irá ocorrer o desenvolvimento de hipertireoidismo, uma das causas para Doença de Graves, o que irá aumentar o risco para pré-eclâmpsia, retardo no crescimento intrauterino e parto prematuro. Em contrapartida o hipotireoidismo tem uma prevalência de 0,3 a 3%, principalmente em população que têm deficiência de iodo.⁽⁶⁾

As mudanças fisiológicas gestacionais configuram a existência de um aumento na estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, associadas aos elevados níveis sanguíneos de estrógeno. Este fato conseqüentemente leva ao aumento da proteína de ligação dos hormônios tireoidianos e redução dos níveis desses hormônios na forma livre, sendo assim necessário durante a gravidez, que se tenha adaptações do corpo materno para garantir que o feto receba de forma adequada os hormônios, considerando ainda que irá ocorrer um aumento de demanda de iodo em 50% e níveis de hormônio tireoestimulante (TSH) mais baixos.^(4,7,8)

Neste sentido, existindo disfunções tireoideanas, essa entrega hormonal materno-fetal é feita de forma ineficaz e pode acarretar prejuízos no processo de formação do feto, como déficits neurológicos irreversíveis^(4,7,8). De forma corroborativa, estudos têm demonstrado à exemplo do hipotireoidismo materno, de que há nesta condição uma alteração entre a proporção de substância branca e cinzenta do sistema nervoso do feto, o que estaria associado a uma diminuição do desempenho cognitivo e sensomotor desta criança ao nascer, e principalmente a transtorno do neurodesenvolvimento que são caracterizados por déficits no desenvolvimento de



habilidades que trazem prejuízo pessoal, social, acadêmico e profissional. (DSM-5). O hipotireoidismo materno está relacionado também a um aumento de perda fetal, parto prematuro e ruptura da placenta. ^(9,6)

Apesar de diversos estudos já terem sido feitos correlacionando hipotireoidismo maternos e distúrbios do neurodesenvolvimento, é necessário um enfoque maior na temática devido aos altos gastos da saúde pública com crianças e adolescentes que apresentam algum distúrbio do neurodesenvolvimento devido a necessidade de acompanhamento multiprofissional e, em alguns casos, medicações. Além disso, conforme a FEBRASGO, toda mulher que já possui disfunção tireoidiana conhecida deve ter níveis de TSH dosados antes de gestar, porém não existem estudos robustos que afirmam a necessidade de triagem de função tireoidiana em mulheres que não apresentem disfunção prévia, mas grande parte dos autores recomendam essa prática, reforçando ainda mais a necessidade de estudos sobre a temática. ⁽¹⁰⁾

Diante do exposto, entende-se como importante a observação ampliada do tema em questão para análise e estudo de visões científicas deste cenário na atualidade e a longo prazo. Assim, o presente estudo objetiva investigar a relação entre disfunções tireoideanas gestacionais e transtornos do neurodesenvolvimento fetal, embasando-se nos preceitos de cientificidade e atualidade para contribuir com o progresso e entendimento do assunto em questão.

METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática, contemplando estudo retrospectivo e secundário, e visa sintetizar a evidência científica disponível sobre a associação entre distúrbios tireoidianos maternos e os transtornos do neurodesenvolvimento fetal. A pesquisa foi conduzida seguindo diretrizes da PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: PubMed, Scopus, Cochrane Library, Biblioteca Virtual em Saúde (BIREME), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), utilizando descritores em português e inglês relacionados a distúrbios tireoidianos na gravidez, desenvolvimento neurológico e recém-nascidos: “THYROID”; “DISORDERS”; “NEURODEVELOPMENTAL”; “DISORDERS”, e suas combinações com o operador booleano “AND”. A estratégia de busca foi desenvolvida em conjunto por dois revisores independentes e refinada após a análise dos resultados iniciais.

Somente estudos que preencheram os seguintes critérios de inclusão foram selecionados para posterior análise e obtenção de dados secundários: estudos publicados nos últimos 10 anos, cujo texto encontrava-se disponível na íntegra, estudos originais (estudos de caso-controle e coorte) publicados em periódicos indexados, e publicados em qualquer idioma. Como critérios de exclusão, foram eliminados artigos com títulos duplicados, estudos que não avaliaram a associação entre as variáveis de interesse, revisões sistemáticas, metanálises, cartas ao editor e relatos de caso.



Desta forma, dentre 173 artigos encontrados, 14 foram selecionados, quando aplicados os referidos critérios de inclusão e exclusão, respectivamente. Os dados foram extraídos de forma padronizada, onde as informações coletadas incluíram critérios como: características dos estudos (autor, ano de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, tamanho da amostra), características das participantes e dos recém-nascidos, tipo de alteração tireoidiana, principais resultados e conclusões, apontando as alterações encontradas quanto à função tireoidiana materna e/ou disfunções neurológicas da prole.

Resultados e Discussão

Os resultados a serem apresentados expressam as análises de 14 estudos selecionados, publicados entre 2014 a 2022, obedecendo os critérios de inclusão e exclusão mencionados na metodologia deste trabalho. Dentre os estudos selecionados, 10 foram do tipo coorte e 4 do tipo caso-controle, conforme demonstrado na Tabela 1.

Título	Primeiro Autor	Ano	Tipo de Estudo	Tamanho da amostra	Objetivo	Palavras-Chave	Resultados	Tipo de alteração tireoideana	Conclusão
Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e transtorno do espectro do autismo em crianças nascidas de mães com disfunção tireoidiana: um estudo de coorte nacional dinamarquês ⁽¹⁾	SL Andersen	2014	Estudo de coorte	857014 nascidos vivos e vivendo na Dinamarca com a idade de 3 anos	Examinar a associação entre hiper e hipotireoidismo e o risco de hiperatividade com déficit de atenção Transtorno do Espectro do Autismo (TDAH) e Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) na criança.	Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade; transtorno do espectro autista; hipertireoidismo; hipotireoidismo; gravidez	3,5% crianças nasceram de mães com disfunção tireoidiana. O hipertireoidismo materno aumentou o risco de desenvolver TDAH. O hipotireoidismo aumentou o risco de TEA.	Hipertireoidismo e Hipotireoidismo	O hipotireoidismo aumentou o risco de TEA. Nenhuma associação significativa foi vista para diagnóstico e tratamento materno antes do nascimento da criança.
Autoanticorpo da tireóide materna e risco elevado de autismo em uma coorte nacional de	Alan S. Brown	2014	Estudo de coorte	967	Testar a hipótese a priori de que a positividade ao TPO-Ab sérico materno (TPO-Ab+) (definido como > 156	Tireóide, autoanticorpo, autismo, coorte de nascimento, autoimune, epidemiologia	A prevalência de TPO-Ab+ materno aumentou significativamente em gestações que originaram	Hipotireoidismo	As chances de autismo aumentaram em quase 80% entre os descendentes de mães que foram TPO-Ab+

nascimento ⁽¹²⁾					UI/ml) durante a gravidez está relacionada ao autismo infantil.		prole com Autismo. As chances de autismo aumentaram aproximadamente 80% em prole de mães TPO-Ab+.		durante a gravidez, em comparação com as mães negativas. Nenhuma associação entre hipotireoidismo ou hipertireoidismo materno, nem entre os níveis maternos de TSH ou fT4 e autismo foi observada.
CDC Kerala 13: Fatores pré-natais, natais e pós-natais entre crianças (2-6 anos) com autismo - um estudo de caso-controle ⁽¹³⁾	Babu George	2014	Estudo de caso controle	343 crianças	Comparar fatores pré-natais, natais e pós natais entre crianças com autismo e um grupo controle.	Autismo, pré-natal, crianças, fatores de risco	Mostrou chances significativas para hipotireoidismo materno como um fator de risco pré-natal, natal e pós-natal para autismo.	Hipotireoidismo	Complicações obstétricas pré natais parecem ter mais risco de autismo.
Transtorno de Déficit de	Johanne T Instanes	2017	Estudo de caso-	2.322.657 de	Investigar doenças	TDAH Transtorno de	Hipotireoidismo está entre as	Hipotireoidismo e	As doenças crônicas maternas

<p>Atenção/Hiperatividade em Filhos de Mães com Doenças Inflamatórias e do Sistema Imunológico (14)</p>			<p>controle</p>	<p>pacientes com tdah e de pacientes controle</p>	<p>somáticas crônicas maternas com componentes imunológicos como possíveis fatores de risco para TDAH na prole.</p>	<p>Déficit de Atenção/hiperatividade Doença imunológica Doença inflamatória Efeitos maternos Fatores de risco</p>	<p>doenças que foram encontradas em maior frequências em mães de filhos com tdah. Hipertireoidismo não teve associação.</p>	<p>Hipertireoidismo</p>	<p>com componentes imunológicos como parte do mecanismo patogênico (esclerose múltipla, diabetes tipo 1, hipotireoidismo, artrite reumatóide e asma) foram associadas ao aumento do risco de TDAH na prole.</p>
<p>Exposição à Terapia de Substituição de Hormônio tireoideo Materno e Habilidades de Linguagem e Comunicação da Prole aos 8 Anos de Idade (15)</p>	<p>Anna S. Frank</p>	<p>2019</p>	<p>Estudo de coorte populacional</p>	<p>53.862 pares mãe-filho</p>	<p>Quantificar as associações entre a exposição pré-natal ao THRT e o risco de diagnóstico de comprometimento da linguagem e os sintomas relatados pelos pais de déficits de habilidades de linguagem e comunicação na prole aos 8 anos de idade.</p>	<p>NI</p>	<p>O comprometimento da linguagem e da fala não foi associado de forma significativa à exposição pré-natal à TRH.</p>	<p>Hipotireoidismo</p>	<p>Não houve diferença significativa nos desfechos infantis entre crianças expostas ao THRT no período pré-natal em comparação com crianças no grupo de comparação da população.</p>

Associação entre hipotireoidismo materno e transtornos do espectro do autismo em crianças ⁽¹⁶⁾	Darios Getahun	2018	Estudo de coorte retrospectivo	397.201 crianças	Determinar se o hipotireoidismo está associado a transtornos do espectro do autismo (TEA) e como essa associação é influenciada por raça-etnia, sexo e momento da exposição.	NI	Foi encontrado associação do TEA com hipotireoidismo tanto para meninos quanto para meninas. As mulheres com hipotireoidismo durante a gravidez, os níveis normais de TSH e T4 livre não foram associados a um risco maior de TEA em crianças.	Hipotireodismo	O hipotireoidismo materno está associado ao TEA em crianças de maneira dependente da raça-etnia. O manejo do hipotireoidismo materno pode melhorar o risco de ASD.
Hipotireoidismo materno e futura morbidade neurológica pediátrica da prole ⁽¹⁷⁾	Gil Gutvirtz	2019	Estudo de coorte de base populacional	217.910	Investigar a morbidade neurológica de longo prazo de crianças de mães hipotireoides durante a gravidez.	Seguimento Hipotireoidismo Longo prazo Doença neurológica Hospitalização pediátrica Gravidez	Maior número de hospitalizações relacionadas a problemas neurológicos no grupo com hipotireoidismo.	Hipotireoidismo	O hipotireoidismo materno na gravidez está independentemente associado à morbidade neurológica pediátrica de longo prazo da prole.

Insuficiência Materna Leve do Hormônio tireoidiano no Início da Gravidez e Sintomas do Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade em Crianças ⁽¹⁸⁾	Thiago Modesto	2015	Estudo de coorte	3.873 pares de crianças e cuidadores	Examinar se a exposição à insuficiência materna leve do hormônio tireoidiano no início da gravidez estava relacionada a sintomas de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em crianças aos 8 anos de idade.	NI	Hipotiroxinemia materna no início da gestação está mais associada a sintomas de TDAH em crianças de 8 anos.	Hipotiroxinemia materna	As crianças expostas à hipotiroxinemia materna no início da gravidez tinham mais sintomas de TDAH, independentemente dos fatores de confusão. Este achado sugere que a exposição intrauterina a níveis insuficientes de hormônio tireoidiano influencia o neurodesenvolvimento na prole.
O Impacto das Concentrações de Hormônio da Tireoide Gestacional nos Sintomas de TDAH da Criança ⁽¹⁹⁾	Fanni Päckilä	2014	Estudo de coorte	5.131 pares mãe-filho	O objetivo do estudo foi avaliar o efeito da disfunção tireoidiana materna durante a gravidez nos sintomas do transtorno de	NI	O sintoma de desatenção e os sintomas associados em meninas aumentaram de forma significativa a cada aumento de TSH	Hipotireoidismo materno	Crianças expostas à hipotiroxinemia materna no início da gravidez apresentaram mais sintomas de TDAH, Os aumentos na TSH materna no



					déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) de uma criança.		materno.		início da gravidez mostraram uma associação fraca, mas significativa, com os sintomas de TDAH das meninas.
Status materno de iodo em uma coorte de nascimento multiétnica do Reino Unido: associações com transtorno do espectro do autismo ⁽²⁰⁾	Kirsten Jade Cromie	2020	Estudo de coorte	6955 mães	Investigar a associação entre o status materno de iodo no meio da gravidez e um diagnóstico de TEA na criança, em uma faixa contínua de concentrações urinárias de iodo.	Transtorno do espectro autista, Iodo, Deficiência, Desenvolvimento fetal, Tireóide, Gravidez	Não houve associação entre Iodo/Creatinina ou concentrações urinárias de iodo e risco de TEA em crianças de 8 a 12 anos.	Hipotiroxinemia	Não havia evidências de um risco clínico aumentado em crianças nascidas de mães com deficiência de iodo leve a moderada em 26 semanas de gestação. Biomarcadores funcionais alternativos de exposição e uma gama mais ampla de condições podem fornecer mais informações.
Triagem Controlada da Tireoide Pré-natal II: Efeito	Charlotte Hales	2020	Estudo de coorte	475 mães	Estudos observacionais indicaram que o SGTF também	TDAH; autismo; infância; gravidez;	Não houve diferenças nas pontuações totais entre os	Hipotireoidismo	Não houve associação geral entre a SGTF e as pontuações de

do Tratamento da Função Subótima da Tireóide Materna no Comportamento Infantil ⁽²¹⁾					pode aumentar os sintomas de autismo e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH), com isso o objetivo é investigar se o tratamento de mães afetou o comportamento de seus filhos.	tireoide; tiroxina	grupos de função tireoidiana gestacional normal. Crianças de mães tratadas pontuaram acima dos limites clínicos, particularmente as super tratadas.		TDAH, TEA ou questionário de comportamento. No entanto, crianças de mães "supertratadas" apresentaram significativamente mais sintomas de TDAH e dificuldades comportamentais do que as de mães normais-GTF. A suplementação de tiroxina durante a gravidez requer monitoramento para evitar o tratamento excessivo.
Associação do uso materno de levotiroxina durante a gravidez com o nascimento da prole e os resultados do neurodesenvolvimento: um	Grace Mengqin Ge	2022	Estudo de coorte	422.156 pares mãe-filho	Avaliar as associações do tratamento materno com levotiroxina durante a gravidez com os resultados do nascimento e do neurodesenvolv	ranstorno de déficit de atenção/hiperatividade, transtorno do espectro do autismo, desfechos do nascimento, levotiroxina, gravidez,	Um risco maior de parto prematuro de crianças com exposição materna à levotiroxina durante a gravidez. Nenhuma associação foi	Hipertireoidismo e Hipotireodismo	Não há evidências de que o uso gestacional de levotiroxina esteja associado a SGA, TDAH ou TEA na prole. O tratamento gestacional com levotiroxina está associado a um

estudo de coorte de base populacional (22)					imento na prole.	materno, prole	observada para o risco de TDAH e TEA.		maior risco de parto prematuro.
Níveis de hormônio estimulante da tireoide pré-natal e neonatal e transtornos do espectro autista (23)	Vincent M. Yau	2015	Estudo caso-controlle	272	Este estudo examinou os transtornos do espectro autista (TEA) e os níveis do hormônio estimulante da tireoide (TSH) medidos no soro materno no meio da gestação e no sangue do bebê após o nascimento.	Tireoide, Hormônio estimulante da tireoide, Autismo, Gravidez, Atraso no desenvolvimento	Mães de crianças com TEA eram mais velhas. TSH foi menor no grupo de Autismo em relação ao grupo controle. Os níveis de TSH materno na metade da gestação estava associado de maneira inversa ao TEA e a seu início de forma mais precoce.	Hipotireoidismo	O risco de TEA e DD foi associado a níveis reduzidos de TSH materno medidos durante a metade da gravidez. Dado que algumas causas de disfunção da tireoide, como autoimunidade da tireoide e tumores da tireoide, podem ser reguladas durante a gravidez, essas descobertas fornecem motivação adicional para tratar distúrbios da tireoide.

Descobertas preliminares mostram que o hipotireoidismo materno pode contribuir para a morfologia cortical anormal na prole ⁽²⁴⁾	Julieta E. Lischinsky	2016	Estudo caso-controlado	46 crianças	O estudo atual examinou a TC em adolescentes jovens de uma coorte nascida entre 1996 e 2001 e acompanhada regularmente desde a infância. a maioria das mães foi subtratada enquanto seus filhos foram expostos a alguma insuficiência gestacional de TH.A hipótese é que, em relação aos controles, o HIPO apresentaria morfologia cortical atípica que refletiria a gravidade e o momento do	Hipotireoidismo, gravidez, hormônio tireoideano, córtex, ressonância magnética, FreeSurfer	O subgrupo HYPO mostrou mais afinamento do que o leve nas regiões frontal e temporal e mais espessamento nas regiões posteriores e frontais bilaterais. Variações leves de TH materno podem afetar permanentemente o córtex da prole.	Hipotireoidismo	Concluiu que o hipotireoidismo materno durante a gravidez tem manifestações duradouras na morfologia cortical de sua prole com efeitos específicos refletindo tanto a gravidade quanto o momento da insuficiência de TH materno.
--	-----------------------	------	------------------------	-------------	---	--	---	-----------------	--



***DISTÚRBIOS TIREOIDIANOS MATERNOS E TRANSTORNOS DO
NEURODESENVOLVIMENTO FETAL - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA***

Abril et. al.

					hipotireoidismo materno.				
--	--	--	--	--	-----------------------------	--	--	--	--

Tabela 1: Características dos estudos de impacto, ao longo dos últimos dez anos, sobre alterações tireoidianas maternas no neurodesenvolvimento fetal. Legenda: NI = Não informado.

Fonte: Elaborada pelos autores, 2024.

Os distúrbios da tireóide materna podem estar associados a uma maior prevalência de comorbidades ligadas à prole, incluindo distúrbios do neurodesenvolvimento.^(25,26) De acordo com SL Andersen, em um estudo dinamarquês verificou-se que esse risco é maior, principalmente associando hipertireoidismo materno e transtorno do espectro autista e hipotireoidismo materno e transtorno do déficit de atenção com hiperatividade.⁽¹¹⁾ Esse aspecto foi reforçado por Johanne T Instantes que concluiu que existe uma associação entre hipotireoidismo materno e TDAH.⁽¹⁴⁾ Além disso, não foi encontrada uma associação significativa com o distúrbio da tireóide paterno.⁽¹¹⁾ Entretanto, apesar de Alan S Brown, constatar uma chance maior de 80% em filhos de mães que apresentaram anti-TPO positivo de desenvolverem TEA, demonstrou uma controvérsia sobre a relação entre hipertireoidismo e hipotireoidismo materno e o transtorno do espectro autista, pois, apesar de não ter sido encontrado uma correlação entre ambos em seu estudo, cita outros estudos que relacionam valores extremamente baixos de T4 e o autismo, sugerindo a necessidade de mais investigações.⁽¹²⁾

Em continuidade, no estudo de caso controle realizado por Babu George com 143 crianças reforça que complicações obstétricas ocorridas antes da gestação, como hipotireoidismo materno, aumentam o risco de autismo reforça a ideia de que fatores perinatais desempenham papel crucial no desenvolvimento desse transtorno do espectro autista.⁽¹³⁾ Em contrapartida, foi visto por Vincent M. Yau em estudo baseado no Early Markers for Autism, que níveis elevados de TSH materno na metade do período gestacional não foi associado a um risco mais elevado da prole desenvolver autismo. E que os níveis de TSH foram menores no grupo materno e fetal com autismo do que o grupo controle, porém não de maneira tão significativa.⁽²³⁾

Além disso, Kirsten Jade realizou um estudo baseado nos dados do Born in Bradford, que analisou a concentração de iodo na urina de 6.644 mulheres entre a 26-28 semanas de gestação e sua relação com o autismo. Porém, não houve relação entre iodo insuficiente no segundo e terceiro trimestre e o risco maior de desenvolver autismo na prole.⁽²⁰⁾ Entretanto, foi visto, é que entre as mulheres que receberam diagnóstico durante a gestação, apenas as que tiveram durante o primeiro trimestre apresentaram maior risco de seus filhos desenvolverem o transtorno do espectro autista⁽¹⁶⁾

Além disso, o TDAH, um transtorno que afeta a atenção e habilidades de organização, aumentando a possibilidade de indivíduos sofrerem acidentes e colocando em risco o desenvolvimento de sua autoestima, e sua relação com disfunção tireoidiana^(27,28), foi analisado por Thiago Modesto. Em relação a sintomatologia do TDAH, 20,1% das crianças avaliadas apresentavam apenas desatenção, 21,3% apenas hiperatividade e 9% apresentavam os dois sintomas. Todavia, embora não tenha sido evidenciado aumento significativo do risco de filhos de mães com aumento de TSH em apresentar TDAH, foi observado que filhas apresentaram 1,2 vezes mais chance de apresentarem sintoma de desatenção e 1,4 vezes mais chance de apresentar sintoma combinados a cada aumento de TSH materno.⁽¹⁸⁾ Além disso, existe uma hipótese que o transtorno de



déficit de atenção e hiperatividade pode ser desencadeado por uma resposta inflamatória exacerbada no sistema nervoso central, decorrente de uma inflamação materna, como uma doença autoimune. ⁽¹⁴⁾

As características demográficas de mulheres com TSH elevados e as hipotiroxêmicas apresentaram um IMC pré-gestacional mais alto. ⁽¹⁸⁾ Às mulheres em que os filhos desenvolveram TEA tinham uma idade mais avançada, um maior nível educacional, menor paridade e receberam assistência de pré-natal mais cedo. Além disso, o hipotireoidismo se mostrou um fator de risco maior para desenvolver TEA em crianças do sexo feminino, apontando para uma possível interação entre gênero e disfunção tireoidiana. ⁽¹⁶⁾

Outro ponto importante, é que existe a recomendação que durante a gestação, mulheres que apresentam hipotireoidismo recebam o tratamento de terapia de reposição hormonal da tireóide (THRT), porém pesando os riscos e benefícios para mãe e para o feto. ⁽²⁹⁾ Com isso, o estudo Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study notou-se que o risco de diagnóstico de déficit de linguagem foi menor em crianças cujas mães que receberam a terapia de reposição e que 0,13% da prole das mulheres que receberam a terapia no pós-natal tiveram o diagnóstico do comprometimento de fala. ⁽¹⁵⁾

Além disso, no grupo que iniciou o tratamento no pós-natal, as crianças tiveram o diagnóstico de comprometimento de fala e linguagem 1 ano antes dos outros dois grupos. Porém, é importante ressaltar que mães que receberam o tratamento no pós-parto podem ter exposto o feto a auto-anticorpos durante toda a gestação. Outro fato importante, é que os suplementos maternos de hormônios da tireóide são essenciais principalmente durante o início da gestação, já que o iodo está ligado a linguagem mais pobres. Com isso, esse estudo concluiu que não existe um risco aumentado em crianças de mães que foram tratadas com THRT de desenvolver déficit de linguagem. ⁽¹⁵⁾ Todavia, no estudo realizado por Darius Getahun, a prole de mães com diagnóstico pré-gestacional apresentam risco maior de desenvolver autismo mesmo que os níveis de TSH e T4 materno estejam normais. ⁽¹⁶⁾

Outrossim, Grace Mengqin avaliou o uso de levotiroxina durante a gravidez e o neurodesenvolvimento da prole. Ao comparar mães que estavam fazendo uso da medicação e mães eutireoidianas, houveram chances semelhantes de diagnósticos de TDAH e TEA. ⁽²²⁾ Além disso, no Controlled Antenatal Thyroid Screening Study, demonstrou que crianças de mães que não receberam tratamento para hipotireoidismo durante a gestação obtiveram pontuação mais alta em testes para TDAH e as que tiveram tratamento apresentaram uma média nos testes próximo ao de crianças que de mães sem distúrbios na tireóide. No entanto, foi evidenciado que o tratamento excessivo pode também estar associado com a Hiperatividade, indicando que é necessário ter um manejo cuidadoso na condução. ⁽²¹⁾

Por fim, pode-se relatar que essas crianças podem ter diversas complicações, como o crescimento cerebral anormal⁽³⁰⁾. No estudo de Gil Gutvirtz, foi demonstrado um risco aumentado de internações por problemas neurológicos em filhos de mães com hipotireoidismo. Além disso, apesar de notar uma maior relação com distúrbios do movimento, principalmente epilepsia, notou-se uma associação com o comprometimento cognitivo das crianças.⁽¹⁷⁾ Reforçando isso, Julieta E. Lischinsky demonstrou que existem diferenças corticais em crianças que nasceram de mães que apresentaram níveis elevados de TSH na gestação. Pode-se concluir que essas crianças apresentaram alterações de afinamentos e espessamentos corticais em diversas regiões cerebrais, em comparação com crianças do grupo controle.⁽²⁴⁾

O afinamento ocorreu nas regiões frontal, parietal e temporal de forma bilateral, já o espessamento foi localizado mais na região superior do hemisfério esquerdo e inferior ou posterior no hemisfério direito. A região que mais demonstrou relação com hipotireoidismo grave foi o giro fusiforme esquerdo. Entretanto, mesmo graus leves de hipotireoidismo já podem causar alguma alteração no desenvolvimento da prole. Esses achados reforçam a importância do monitoramento e tratamento adequados da função tireoidiana materna para minimizar riscos ao desenvolvimento infantil.⁽²⁴⁾

Conclusão

A partir da revisão sistemática de literatura realizada sobre os distúrbios maternos da tireoide e sua relação com os distúrbios do neurodesenvolvimento, é possível concluir que existe uma relação entre os hormônios da tireoide maternos e o desenvolvimento cognitivo da prole.

É notável que há uma correlação entre hipotireoidismo e TDAH, porém a relação com o transtorno do espectro autista apresenta resultados contraditórios, refletindo a necessidade de mais estudos para uma compreensão mais clara. Além disso, mesmo nos casos leves de hipotireoidismo materno, níveis elevados de TSH materno, causaram nos filhos modificações corticais, o que pode gerar um impacto negativo no desenvolvimento neurológico. No que tange esta relação com o hipertireoidismo, as evidências disponíveis são limitadas, porém estudos sugerem que existe uma relação com aumento de casos de autismo.

Em relação ao tratamento de distúrbios da tireoide, os estudos indicaram que existem benefícios para a prole no tratamento materno durante a gestação, igualando a chances de desenvolver um distúrbio do neurodesenvolvimento à filhos de mães eutireoideanas.

De toda forma, os dados obtidos colaboram para a informação científica na área da saúde e reforçam a importância de um acompanhamento tireoideo durante a gestação e pós-parto, visando à prevenção e intervenção precoce de possíveis complicações neurodesenvolvimentais, contudo novos estudos são essenciais para



compreender com mais propriedade estas correlações, aprofundando-se em demandas de estudos com maior rigor metodológico para elucidar essa complexa interação.

Referências Bibliográficas

1. DALAN CAMPANARI, Angelo Guilherme et al. **Análise epidemiológica dos distúrbios da tireoide no Brasil: estudo ecológico.** *Revista Educação em Saúde*, 2022. Disponível em: <https://revistas.unievangelica.edu.br/index.php/educacaoemsaude/article/view/6321/4487>
2. YAU, V. M. et al. **Prenatal and neonatal thyroid stimulating hormone levels and autism spectrum disorders.** *Journal of Autism and Developmental Disorders*, v. 45, n. 3, p. 719-730, mar. 2015. DOI: 10.1007/s10803-014-2227-2. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6472909/>
3. GOLDANALISA. **Função Tireoidiana.** Homero Jackson de Jesus Lopes. 2002. Disponível em: [https://www.goldanalisa.com.br/images/upload/%7B43E10487-14C1-40F6-84F8-BEF35A95D379%7D_Funcao_Tireoidiana\[1\].pdf](https://www.goldanalisa.com.br/images/upload/%7B43E10487-14C1-40F6-84F8-BEF35A95D379%7D_Funcao_Tireoidiana[1].pdf)
4. PANAGIOTOU, G. et al. **Late offspring effects of antenatal thyroid screening.** *British Medical Bulletin*, v. 143, n. 1, p. 16-29, 22 set. 2022. DOI: 10.1093/bmb/ldac018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35868487/>
5. SALLOUM-ASFAR, S. et al. **The potential role of thyroid hormone therapy in neural progenitor cell differentiation and its impact on neurodevelopmental disorders.** *Molecular Neurobiology*, v. 61, p. 3330-3342, 2024. DOI: 10.1007/s12035-023-03751-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03751-8>.
6. GE, Grace Mengqin et al. **Maternal thyroid dysfunction during pregnancy and the risk of adverse outcomes in the offspring: a systematic review and meta-analysis.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, n. 12, p. 3821-3841, dez. 2020. DOI: 10.1210/clinem/dgaa555. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa555>
7. CROMIE, K. J. et al. **Maternal iodine status in a multi-ethnic UK birth cohort: associations with autism spectrum disorder.** *BMC Pediatrics*, v. 20, n. 1, p. 544, 5 dez. 2020. DOI: 10.1186/s12887-020-02440-y. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7718710/>



8. PEREIRA, Bruno de Freitas Ricardo et al. **Hipertireoidismo na gestação: uma revisão de literatura.** *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, São Paulo, v. 10, n. 04, abr. 2024. DOI: 10.51891/rease.v10i4.13443
9. SHIN, H. M. et al. **Prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances, maternal thyroid dysfunction, and child autism spectrum disorder.** *Endocrinology and Metabolism (Seoul)*, v. 37, n. 6, p. 819-829, dez. 2022. DOI: 10.3803/EnM.2022.1598. Epub 23 nov. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36415960/>.
10. FEBRASGO. **Rastreo, diagnóstico e manejo do hipotireoidismo na gestação.** FPS N° 10. Outubro de 2022. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/images/pec/posicionamentos-febrasgo/FPS-N10-Outubro-2022-portugues.pdf>. Acesso em: 21 set. 2024
11. ANDERSEN, S. L.; LAURBERG, P.; WU, C. S.; OLSEN, J. **Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e transtorno do espectro do autismo em crianças nascidas de mães com disfunção tireoidiana: um estudo de coorte nacional dinamarquês.** *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 99, n. 8, p. 2744-2750, 2014. DOI: 10.1210/jc.2014-1864. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24605987/>
12. BROWN, A. S.; SURCEL, H.-M.; HINKKA-YLI-SALOMÄKI, S.; CHESLACK-POSTAVA, K.; BAO, Y.; SOURANDER, A. **Autoanticorpo da tireoide materna e risco elevado de autismo em uma coorte nacional de nascimento.** *JAMA Psychiatry*, v. 71, n. 7, p. 743-751, 2014. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.151. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25445476/>
13. GEORGE, B.; PADMAM, M. S.; NAIR, M. K.; LEENA, M. L.; RUSSELL, P. S. **CDC Kerala 13: antenatal, natal and postnatal factors among children (2-6 y) with autism – a case control study.** *Indian Journal of Pediatrics*, v. 81, supl. 2, p. S133-S137, dez. 2014. DOI: 10.1007/s12098-014-1594-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25338492/>
14. INSTANES, J. T.; HALMØY, A.; ENGLAND, A.; HAAVIK, J.; FURU, K.; KLUNGSØYR, K. **Attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring of mothers with inflammatory and immune system diseases.** *Biological Psychiatry*, v. 81, n. 5, p. 452-459, mar. 2017. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.11.024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26809250/>.
15. FRANK, A. S.; LUPATTELLI, A.; BRANDLISTUEN, R. E.; NORDENG, H. **Maternal thyroid hormone replacement therapy exposure and language and communication skills of offspring at 8 years of age.** *JAMA Network Open*, v. 2, n. 10, p. e1912424, 2 out. 2019. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.12424. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31577359/>



16. GETAHUN, D.; JACOBSEN, S. J.; FASSETT, M. J.; WING, D. A.; XIANG, A. H.; CHIU, V. Y.; PELTIER, M. R. **Association between maternal hypothyroidism and autism spectrum disorders in children.** *Pediatric Research*, v. 83, n. 3, p. 580-588, mar. 2018. DOI: 10.1038/pr.2017.308. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29244797/>.
17. GUTVIRTZ, G.; WALFISCH, A.; WAINSTOCK, T.; LANDAU, D.; SHEINER, E. **Maternal hypothyroidism and future pediatric neurological morbidity of the offspring.** *Archives of Gynecology and Obstetrics*, v. 299, n. 4, p. 975-981, abr. 2019. DOI: 10.1007/s00404-019-05092-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30778727/>.
18. MODESTO, T.; TIEMEIER, H.; PEETERS, R. P.; JADDOE, V. W.; HOFMAN, A.; VERHULST, F. C.; GHASSABIAN, A. **Maternal mild thyroid hormone insufficiency in early pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children.** *JAMA Pediatrics*, v. 169, n. 9, p. 838-845, set. 2015. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0498. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26146876/>.
19. PÄKKILÄ, F.; MÄNNISTÖ, T.; POUTA, A.; HARTIKAINEN, A. L.; RUOKONEN, A.; SURCEL, H. M.; BLOIGU, A.; VÄÄRÄSMÄKI, M.; JÄRVELIN, M. R.; MOILANEN, I.; SUVANTO, E. **The impact of gestational thyroid hormone concentrations on ADHD symptoms of the child.** *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 99, n. 1, p. E1-E8, jan. 2014. DOI: 10.1210/jc.2013-2943. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24384024/>.
20. CROMIE, K. J.; THREAPLETON, D. E.; SNART, C. J. P.; TAYLOR, E.; MASON, D.; WRIGHT, B.; KELLY, B.; REID, S.; AZAD, R.; KEEBLE, C.; WATERMAN, A. H.; MEADOWS, S.; MCKILLION, A.; ALWAN, N. A.; CADE, J. E.; SIMPSON, N. A. B.; STEWART, P. M.; ZIMMERMANN, M.; WRIGHT, J.; WAIBLINGER, D.; MONWILLIAMS, M.; HARDIE, L. J.; GREENWOOD, D. C. **Maternal iodine status in a multi-ethnic UK birth cohort: associations with autism spectrum disorder.** *BMC Pediatrics*, v. 20, n. 1, p. 544, 5 dez. 2020. DOI: 10.1186/s12887-020-02440-y. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33276760/>.
21. HALES, C.; TAYLOR, P. N.; CHANNON, S.; MCEWAN, K.; THAPAR, A.; LANGLEY, K.; MULLER, I.; DRAMAN, M. S.; DAYAN, C.; GREGORY, J. W.; OKOSIEME, O.; LAZARUS, J. H.; REES, D. A.; LUDGATE, M. **Controlled antenatal thyroid screening II: effect of treating maternal suboptimal thyroid function on child behavior.** *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, n. 3, p. dgz098, mar. 2020. DOI: 10.1210/clinem/dgz098. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31665323/>.
22. GE, G. M.; CHEUNG, E. C. L.; MAN, K. K. C.; IP, P.; LEUNG, W. C.; LI, G. H. Y.; KUNG, A. W. C.; CHEUNG, C. L.; WONG, I. C. K. **Association of maternal levothyroxine use during pregnancy with offspring birth and neurodevelopmental outcomes:**



- a population-based cohort study.** BMC Medicine, v. 20, n. 1, p. 390, 8 nov. 2022. DOI: 10.1186/s12916-022-02586-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36344981/>.
23. YAU, V. M.; LUTSKY, M.; YOSHIDA, C. K.; LASLEY, B.; KHARRAZI, M.; WINDHAM, G.; GEE, N.; CROEN, L. A. **Prenatal and neonatal thyroid stimulating hormone levels and autism spectrum disorders.** Journal of Autism and Developmental Disorders, v. 45, n. 3, p. 719-730, mar. 2015. DOI: 10.1007/s10803-014-2227-2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25178989/>.
24. LISCHINSKY, J. E.; SKOCIC, J.; CLAIRMAN, H.; ROVET, J. **Preliminary findings show maternal hypothyroidism may contribute to abnormal cortical morphology in offspring.** Frontiers in Endocrinology (Lausanne), v. 7, p. 16, 25 fev. 2016. DOI: 10.3389/fendo.2016.00016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26941710/>.
25. THOMPSON, W. et al. **Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis.** Clinical Endocrinology (Oxf), v. 88, n. 4, p. 575-584, abr. 2018. DOI: 10.1111/cen.13550. Epub 2018 fev. 8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5888183/#cen13550-bib-0002>
26. JØLVING, L. R. et al. **Chronic diseases in the children of women with maternal thyroid dysfunction: a nationwide cohort study.** Clinical Epidemiology, v. 10, p. 1381-1390, 28 set. 2018. DOI: 10.2147/CLEP.S167128. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6167124/>
27. LÓPEZ-MARTÍN, S. et al. **Genética del TDAH en la práctica clínica [Genetics of ADHD in clinical practice].** Medicina (B Aires), v. 84, supl. 1, p. 26-30, mar. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38350621/>.
28. SÜRIG, L. et al. **Attention deficit hyperactivity disorder, self-esteem and the impact of treatments.** Encephale, 3 fev. 2024. DOI: 10.1016/j.encep.2023.11.009. Epub ahead of print. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38311473/>
29. PEARCE, Elizabeth N. **Management of hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy.** Endocrine Practice, v. 28, n. 7, p. 711-718, 2022. Disponível em: [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(22\)00512-2/abstract](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(22)00512-2/abstract)
30. MIRANDA, A.; SOUSA, N. **Maternal hormonal milieu influence on fetal brain development.** Brain Behavior, v. 8, n. 2, e00920, 24 jan. 2018. DOI: 10.1002/brb3.920. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29484271/>