

Artigo Original

Revisão Baseada na Evidência: Rastreio Universal de Disfunção Tiroideia na Pré-concepção e na Gravidez



Nuno Hipólito dos Santos^a, Maria Joana Santos^b

^a ACeS Braga / USF + Carandá, Braga, Portugal.

^b Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2017-12-29

Accepted/Aceite: 2019-01-103

Online: 2019-09-30

Palavras-chave:

Complicações da Gravidez
Cuidado Pré-Natal
Doenças da Tiróide/diagnóstico
Testes de Função Tiróideia
Tirotropina

R E S U M O

Objetivo: Analisar a evidência existente sobre o rastreio universal de disfunção tiroideia na pré-concepção e na gravidez.

Metodologia: Foi pesquisada a MEDLINE e também sites de medicina baseada na evidência para encontrar normas de orientação clínica (NOC), meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos aleatorizados (ECA) e estudos de custo-benefício, utilizando os termos MeSH: *Pregnancy, Prenatal Care, Thyrotropin*. Para avaliar a qualidade dos estudos e a força de recomendação foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)*, da American Family Physician.

Resultados: Foram identificados 157 artigos, dos quais foram selecionados 9 para este estudo. Três normas de orientação clínica, duas revisões sistemáticas, dois estudos clínicos aleatorizados e dois estudos custo-benefício cumpriram os critérios de inclusão. A literatura consulta não é unanime nas recomendações. No entanto, a evidência científica mais sólida recomenda que deve ser feito o rastreio universal da disfunção tiroideia.

Conclusão: Há evidência suficiente para afirmar que todas as mulheres em pré-concepção ou no primeiro trimestre de gravidez devem realizar rastreio da disfunção tiroideia - Força de Recomendação B. Contudo, são necessários mais estudos para reforçar estes dados.

Evidence Based Review: Thyroid Dysfunction Universal Screening During Prenatal Care and Pregnancy

A B S T R A C T

Objective: To analyze the existing evidence about thyroid dysfunction universal screening in prenatal care and pregnancy.

Methods: MEDLINE and evidence-based websites were searched for guidelines, meta-analysis, systemic reviews, randomized clinical trial and cost-effectiveness studies using the MeSH terms: *Pregnancy, Prenatal Care, Thyrotropin*. To assess the quality of the studies and strength of the recommendation we used *Strength of Recommendation Taxonomy (SORT)* from American Family Physician.

Results: Were identified 157 studies of which nine were selected for this review. Three guidelines, two systemic reviews, two randomized studies and two cost-effectiveness studies met the inclusion criteria. The evidence is not unanimous. The strongest evidence recommends the universal screening of thyroid dysfunction.

Conclusion: The randomized clinical trials suggest the universal screening of thyroid dysfunction during preconception or during the first trimester of pregnancy. However, more research is needed in order to support these data. The available clinical guidelines do not support universal screening, partly because they do not include recent randomized studies on the subject.

Keywords:

Pregnancy Complications
Prenatal Care
Thyroid Diseases/diagnosis
Thyroid Function Tests
Thyrotropin

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: nunohsantos@gmail.com (Nuno Santos)

Avenida Dr. Porfirio da Silva, 91 3º Esq.

4715-044 Braga

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.14.1.AO170049>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

Estima-se que as alterações da função tiroideia, nomeadamente subclínicas, sejam frequentes nas mulheres em idade fértil. Estudos realizados nos EUA apontam para uma prevalência de hipotiroidismo na gravidez de cerca de 2% a 3%, sendo que, destes, aproximadamente 80% correspondem a casos de hipotiroidismo subclínico.^{1,2} O hipertiroidismo é uma patologia ainda menos comum durante a gravidez, afetando 0,2% a 0,4% das gestações.³ Estudos recentes demonstram que o rastreio da disfunção tiroideia durante a gravidez, apenas nas mulheres com antecedentes pessoais ou outros fatores de risco para patologia tiroideia, pode não detetar 30% a 80% das mulheres com hipotiroidismo.⁴

A disfunção tiroideia parece estar associada a múltiplas alterações, quer durante a gravidez quer do recém-nascido. No início da gravidez, o hipotiroidismo não tratado, clínico ou subclínico, está potencialmente associado a alterações do desenvolvimento psicomotor da criança, aumento do risco de parto pré-termo, pré-eclâmpsia e aumento da mortalidade fetal.⁵

Por outro lado, o hipertiroidismo clínico não tratado pode estar associado ao aumento da probabilidade de aborto espontâneo em qualquer fase da gravidez, risco de parto pré-termo, baixo peso fetal à nascença e consequências maternas potencialmente graves, como insuficiência cardíaca.⁶

As causas mais comuns, quer do hipotiroidismo quer do hipertiroidismo, são as doenças autoimunes, como a tiroidite linfocítica crónica e a doença de Graves. Esta última é a causa mais comum de hipertiroidismo nas mulheres grávidas.⁶

Durante a gravidez, os valores de referência para o diagnóstico de disfunção tiroideia são diferentes daqueles usados para a população geral. Esta diferença pode levar a dificuldades na interpretação dos dados e na correta referenciação hospitalar. Durante o primeiro trimestre de gravidez há um aumento da gonadotropina coriônica humana (hCG). Por semelhanças estruturais com a *thyroid-stimulating hormone* (TSH), a hCG atua nos receptores tiroideus de TSH, com consequente aumento da tiroxina livre (T4L) e da triiodotironina livre (T3L). Por mecanismo de *feedback* negativo, há uma diminuição fisiológica da TSH.⁷ Assim, os valores de referência devem ser ajustados consoante o trimestre em que é feita a análise. A Associação Americana de Tiroide sugere que, no primeiro trimestre, o limite inferior da TSH deva ser reduzido em 0,4 mU/L enquanto que o limite superior deve ser reduzido em aproximadamente 0,5 mU/L relativamente aos valores de referência. Nos restantes trimestres os valores são semelhantes aos da mulher não grávida.⁸⁻¹²

Não existem dados sobre a prevalência de hipotiroidismo e hipertiroidismo subclínico em mulheres em idade fértil em Portugal. No entanto, um estudo de 2010 realizado em múltiplos hospitais portugueses mostra défices ligeiros a moderados de iodo nas mulheres grávidas. Este défice acentua-se nas regiões de interior de Portugal, mas também nas ilhas. Aproximadamente 25% das mulheres portuguesas têm défices severos de iodo.⁹ Perante estes resultados, a Direção-Geral de Saúde emitiu uma norma de orientação clínica referente ao aporte de iodo durante a gravidez, que recomenda a suplementação universal com iodo na pré-conceção, gravidez e período de amamentação, dado o défice de iodo estimado na população portuguesa.¹⁰ Contudo, e apesar da realidade portuguesa já descrita, a implementação universal da suplementação com iodo na pré-conceção e gravidez sem o prévio conhecimento da função tiroideia da mulher pode induzir ou agravar alterações de função tiroideia em mulheres com disfunção tiroideia previamente não diagnosticada.¹¹ Apesar disso, atualmente não existe

uma indicação formal para realizar rastreio de alterações da função tiroideia em mulheres grávidas ou durante a pré-conceção no nosso país.

Uma vez que, atualmente, não é recomendado pelas organizações de saúde portuguesas um rastreio universal da disfunção tiroideia, é expectável que um grande número de mulheres com disfunção tiroideia não diagnosticada previamente não tenha acesso à vigilância e tratamento adequados durante a pré-conceção, gravidez e período pós-parto. Serve esta revisão para analisar as vantagens e desvantagens de um rastreio organizado de alterações da função tiroideia a todas as mulheres na pré-conceção e gravidez.

Métodos

A pesquisa bibliográfica foi feita com recurso às seguintes bases de dados: MEDLINE, *National Guidelines Clearinghouse*, *Guidelines Finder*, *Canadian Medical Association Practice Guidelines InfoBase*, *Cochrane*, *Bandolier*, *DARE*, *TRIP Database* e *Índex Revistas Médicas Portuguesas*. Destas bases de dados foram retiradas normas de orientação clínica (NOC), meta-análises (MA), revisões sistemáticas (RS), ensaios clínicos aleatorizados (ECAs) e estudos de custo-benefício. Foram utilizados os seguintes termos MeSH: “*Pregnancy*”, “*Prenatal Care*”, “*Thyrotropin*”. Foram pesquisados artigos publicados entre janeiro de 2006 e janeiro de 2017 em língua inglesa, portuguesa e espanhola.

Os critérios utilizados para a inclusão dos artigos nesta revisão foram definidos segundo o Modelo PICO:

- **População** – mulheres em pré-conceção ou grávidas no primeiro trimestre;
- **Intervenção** – pesquisa de valores séricos de *thyroid-stimulating hormone* (TSH);
- **Comparação** – rastreio de alteração da função tiroideia apenas nas mulheres consideradas de risco (com base na norma da DGS sobre a avaliação e monitorização da função tiroideia⁷ ou rastreio universal;
- **Resultados** – alteração das práticas clínicas em vigor em Portugal.

Para avaliar a qualidade dos estudos e a força de recomendação foi utilizada a escala *Strength of Recommendation Taxonomy* (SORT), da American Family Physician.¹²

Resultados

Foram identificados 157 artigos, dos quais nove cumpriam os critérios de inclusão e foram selecionados para este estudo: três normas de orientação clínica, duas revisões sistemáticas, dois estudos clínicos aleatorizados e dois estudos custo-benefício (Fig. 1).

Normas de orientação clínica (NOC)

Foram incluídas três NOC neste estudo.

Em 2006, a Fundação Britânica de Tiroide apenas recomendava o rastreio de doenças tiroideias a mulheres com antecedentes pessoais de: diabetes *mellitus* tipo 1; história de patologia tiroideia; doença tiroideia ativa; antecedentes familiares de doença tiroideia; bócio; e sintomas de hipotiroidismo (B, evidência moderada).¹³

Em 2012, a Endocrine Society publica nas *guidelines* relativas à disfunção tiroideia durante a gravidez que o rastreio de mulheres saudáveis não é recomendado (Nível I, fraca evidência).¹⁴

A Associação Americana de Tiroide publicou em 2017 as normas de diagnóstico de doença tiroideia durante a gravidez e

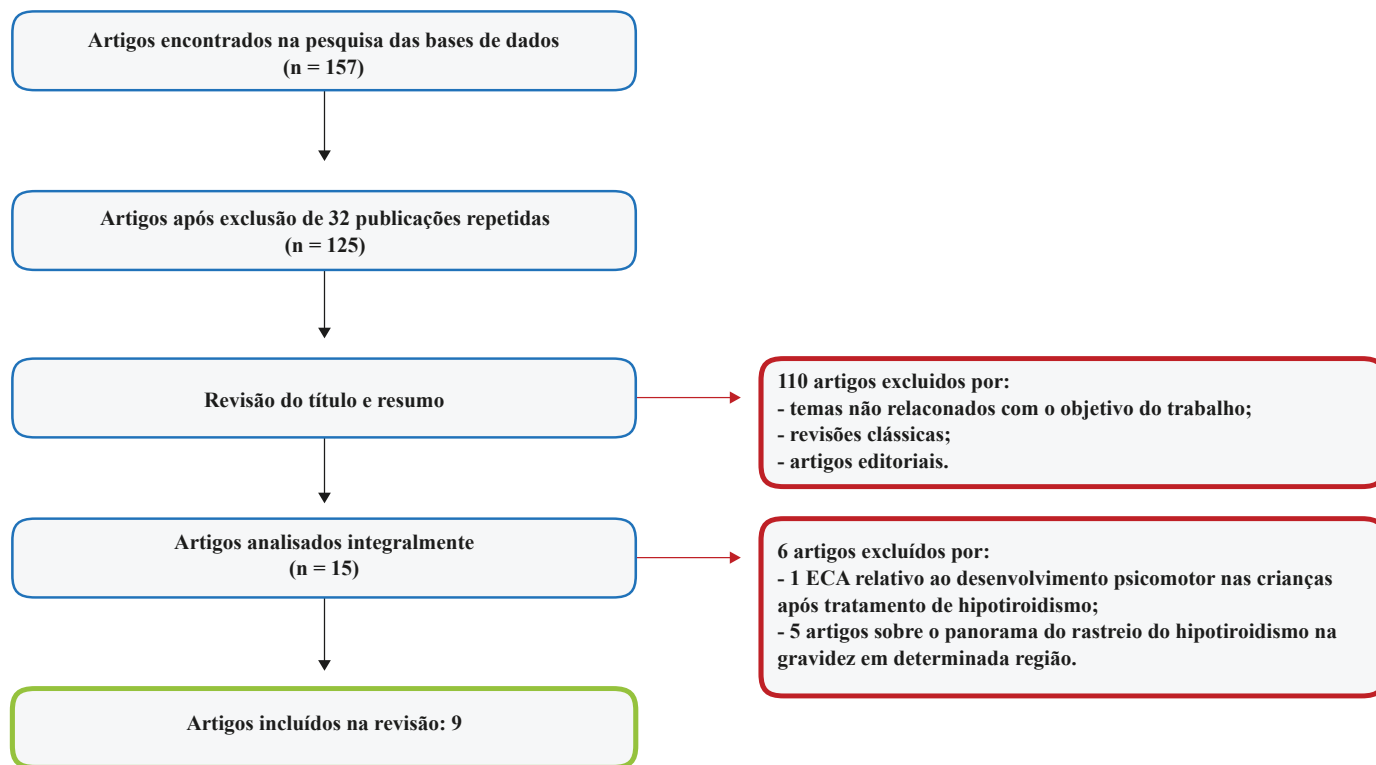


Figura 1. Seleção de artigos

ECA: ensaio clínico aleatorizado

período pós-parto. Segundo este documento, não há evidência suficiente para tomar uma posição a favor ou contra o rastreio universal durante o primeiro trimestre (Nível I, fraca evidência). Os autores não recomendam o rastreio universal da hormona T4L (Nível D, evidência moderada).⁸

Na Tabela 1 estão reunidas as principais recomendações das NOC consultadas.

Artigos Originais

Ensaio clínico aleatorizados

O primeiro estudo prospectivo e aleatorizado sobre este tema foi publicado em 2010 no *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (JCEM).¹⁵ Trata-se de um estudo italiano, multicêntrico, que incluiu 4562 mulheres no primeiro trimestre de gravidez, sem antecedentes conhecidos de patologia tiroideia. Foram feitos doseamentos de TSH, T4L e anticorpos anti-tiroideus no primeiro trimestre em todas as mulheres. As participantes foram divididas em dois grupos. O primeiro grupo foi submetido a um rastreio de função tiroideia de acordo com fatores de risco para patologia tiroideia (às mulheres que não tinham indicação para realizar o rastreio neste grupo foi-lhes colhido sangue e analisado no período pós-parto), e o segundo a um rastreio universal de função tiroideia. Em cada um dos grupos, as mulheres foram subdivididas em dois grupos, aquelas que apresentavam um baixo risco de patologia tiroideia e as que tinham alto risco. Foram analisadas

e comparadas as complicações maternas e neonatais nos quatro subgrupos. Assim no grupo do rastreio universal de disfunção tiroideia, nomeadamente no subgrupo de mulheres de baixo risco para patologia tiroideia foi encontrada uma prevalência de hipotireoidismo de 2,5%. Nestas mulheres a probabilidade de terem um evento adverso na gravidez foi de 34,9%.

Foi necessário rastrear 36 mulheres para identificar uma mulher com alteração da função tiroideia (IC 95%: 27-48). O rastreio universal levou a uma redução de 2,48% dos eventos adversos na gravidez ($p = 0,012$); (*odds ratio* 0,43; IC 95% 0,25-0,7). Isto ocorreu porque as mulheres que, apesar do baixo risco, tinham disfunção tiroideia e fizeram rastreio universal, foram tratadas. Pelo contrário, no primeiro grupo as mulheres com disfunção tiroideia e baixo risco não foram identificadas e, consequentemente, não foram tratadas. O mesmo não se verificou nas mulheres com alto risco de disfunção tiroideia, uma vez que todas foram rastreadas e tratadas. Benefício de tratamento: o tratamento da disfunção tiroideia revelou-se muito benéfico, sendo necessário tratar 1,8 mulheres para evitar 1 evento adverso (IC 95%: 1,4-2,5).

Mais recentemente, foi realizado um outro estudo prospetivo, na China, com 1671 mulheres grávidas, divididas em dois grupos: rastreio universal com 675 grávidas e grupo de controlo com 996 grávidas (foi colhido sangue na consulta do primeiro trimestre, mas apenas analisado após o parto). O risco de aborto espontâneo foi menor no grupo do rastreio universal relativamente ao grupo

Tabela 1. Resumo das Normas de Orientação Clínica

Guideline	Orientação
British Thyroid Foundation (2006)	Rastreio apenas em função dos antecedentes pessoais.
The Endocrine Society (2012)	Não está indicado o rastreio de mulheres sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo.
American Thyroid Association (2017)	Não há evidência suficiente para recomendar o rastreio universal.

de controlo (3,1 vs 8,5%, OR = 0,343, 95% CI 0,21 – 0,56, $p < 0,001$).^{15,16}

Na **Tabela 2** estão reunidas as principais recomendações dos ensaios clínicos aleatorizados consultadas.

Estudos de custo-benefício

Em 2009, foi publicado um estudo de custo-benefício que comparou o rastreio universal e o rastreio apenas em mulheres com fatores de risco para patologia tiroideia. Foi encontrada uma menor proporção de filhos com QI inferior a 85 e 70 nas mulheres que realizaram o rastreio universal, sendo que esta diferença levou a um ganho de 589.3 QALYs (*quality-adjusted life year*). Os autores concluíram que o rastreio universal da disfunção tiroideia com o doseamento isolado de TSH pode ser custo-eficaz.¹⁷

Mais recentemente, foi realizado um outro estudo de custo-benefício que comparou três possíveis atitudes: (1) rastreio universal; (2) rastreio de mulheres com alto risco de doença autoimune da tiroide; (3) não realização de qualquer rastreio. Este foi o primeiro estudo a incluir apenas dados de estudo clínicos aleatorizados e a demonstrar o benefício em realizar o rastreio universal do hipotiroidismo de causa autoimune. O facto de este estudo se basear em dados obtidos após a realização de estudos clínicos aleatorizados permite inferir com maior exatidão a frequência e o tipo de eventos adversos que ocorrem nas três situações distintas. Este estudo concluiu que o rastreio universal é a atitude mais custo-eficaz. No entanto, também o rastreio apenas de mulheres com fatores de risco mostrou benefícios quando comparado com a não realização de qualquer rastreio. Para além disso, concluiu-se que o rastreio universal tinha um baixo custo por QALY.¹⁸

Revisão sistemática

Uma revisão sistemática sobre as doenças tiroideias durante a gravidez, publicada em 2012, analisou a literatura disponível relativamente ao hipertiroidismo e ao hipotiroidismo.¹⁹ Até à data, apenas um estudo randomizado tinha sido realizado com o objetivo de esclarecer se o rastreio universal seria a atitude mais indicada.¹⁵ Com base na existência de apenas um estudo randomizado, foi concluído que a evidência existente quanto à eficácia do rastreio universal das doenças tiroideias era contraditória. Para melhor esclarecimento desta questão são necessários mais estudos aleatórios e estudos relativos ao custo-benefício. A revisão discute também a dificuldade de introduzir o rastreio universal de forma eficiente, uma vez que a maior parte das mulheres grávidas tem a sua primeira consulta entre a oitava e a décima semana de gestação, sendo que idealmente a disfunção tiroideia deveria ser diagnosticada e tratada na pré-conceção.

Uma outra revisão sistemática sobre este tema publicada no mesmo ano releva a dificuldade de estabelecer um consenso sobre este tema, uma vez que a disfunção tiroideia na gravidez pode ter diferentes etiologias.²⁰ São apontados como fatores a favor do rastreio universal: a elevada prevalência da patologia tiroideia em mulheres em idade fértil; as complicações obstétricas que podem advir da ausência de diagnóstico e tratamento (infertilidade, morte fetal *in utero*, restrição crescimento intra-uterino, hipertensão na gravidez, descolamento da placenta anormalmente inserida e prematuridade fetal); e as possíveis consequências nos lactentes (nomeadamente as alterações no desenvolvimento psicomotor). Como argumentos contra o rastreio, os autores apresentam a potencial deteção de alterações fisiológicas que podem ser confundidas com alterações patológicas, como o hipotiroidismo subclínico. Esta revisão sistemática conclui que, em função da evidência existente, o rastreio universal deve ser realizado na pré-conceção (SIGN evidência B).

Discussão

Ao longo deste trabalho foi possível rever algumas das questões que mais dúvidas suscitam na orientação da disfunção tiroideia na pré-conceção e durante a gravidez. A existência de um número reduzido de artigos que cumpria os critérios de inclusão, a escassez de estudos aleatorizados e as dificuldades na interpretação dos resultados de estudos retrospectivos e transversais foram as principais limitações que encontramos. De ressaltar a importância de conhecer o tipo de populações incluídas nos estudos, nomeadamente em relação à existência de défices de iodo ou às políticas de suplementação com iodo durante a gravidez. Os dois estudos prospetivos e aleatorizados publicados apontam para a vantagem do rastreio universal. Também os estudos de custo-eficácia, ainda que escassos, parecem apontar para um benefício no rastreio universal, quer na fase de pré-conceção quer durante o primeiro trimestre de gestação.

A fraca qualidade da evidência ainda existente nesta área influenciou de forma muito pertinente as normas de orientação clínica atualmente em vigor. As normas mais recentes sobre o tema não aconselham o rastreio universal de disfunção tiroideia durante a gravidez ou na pré-conceção, mas os níveis de evidência apresentados por estas instituições são reconhecidamente baixos.

Dados os benefícios que parecem existir em termos de saúde no diagnóstico e tratamento atempados da disfunção tiroideia na pré-conceção e gravidez, mesmo que subclínica, e o baixo custo relativo do doseamento isolado de TSH, esta questão permanece pertinente. Por outro lado, a suplementação universal com iodo na pré-conceção e gravidez, recentemente introduzida em Portugal,

Tabela 2. Resumo dos Estudos Clínicos Aleatorizados

Referência	Intervenção	Resultados	Limitações do estudo	Nível de Evidência
Negro <i>et al</i> (2010) 4562 Mulheres	Rastreio patologia tiroideia em mulheres com fatores de risco para patologia tiroideia <i>versus</i> Rastreio universal de todas as mulheres grávidas	Rastreio universal permitiu redução do risco de eventos adversos obstétricos nas mulheres consideradas de baixo risco (OR 0,43, IC 0,26, 0,70) e que não seriam identificadas pelos fatores de risco de disfunção tiroideia	Subvalorização dos efeitos do rastreio universal nos resultados finais por limitação do tamanho amostral	1
Ma <i>et al</i> (2015) 1671 Mulheres	Foram rastreadas 675 mulheres grávidas <i>versus</i> 996 em grupo de controlo, cujas alterações foram apenas detetadas no pós-parto	Risco de aborto espontâneo menor no grupo de rastreio universal comparativamente a grupo controlo (3,1% vs 8,5%, OR = 0,343, 95% CI 0,21 – 0,56, $p < 0,001$)	Limitações na interpretação de resultados por diferenças entre grupos; randomização por <i>cluster</i> ; estudo não duplamente cego.	2

levantam questões relativamente às mulheres com patologia tiroideia previamente não diagnosticada.

Em conclusão, a literatura consultada apresenta dados contraditórios relativamente à pertinência do rastreio universal da disfunção tiroideia durante a gravidez e na pré-conceção. No entanto, os estudos mais robustos do ponto de vista metodológico, ainda que escassos, parecem apontar no sentido da vantagem do rastreio universal da disfunção tiroideia. Contudo, são necessários mais estudos clínicos aleatorizados e estudos de custo-benefício que fortaleçam esta conclusão. Devem ser ponderadas as vantagens e desvantagens clínicas, mas também financeiras, do rastreio universal. A decisão de rastrear todas as mulheres, idealmente na pré-conceção, deve ter em conta não só os custos imediatos, mas também os custos a médio e longo prazo que possam estar associados à ausência de rastreio.

Apesar destas limitações, há evidência suficiente para afirmar que todas as mulheres em pré-conceção ou durante o primeiro trimestre de gravidez devem realizar rastreio de disfunção tiroideia – Força de Recomendação B.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de interesse: Nenhum na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências

- Chang DL, Leung AM, Braverman LE, Pearce NL. Thyroid testing during pregnancy at an Academic Boston Area Medical Center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:E1452–6. doi: 10.1210/jc.2011-0360.
- Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol.* 1991; 35:41-6.
- Yim CH. Update on the management of thyroid disease during pregnancy. *Endocrinol Metab.* 2016; 31:386-91.
- Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW. National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and portpartum. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:777-84. doi: 10.1210/jc.2011-2038.
- Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:203-7.
- Andersen SL, Lauberg P. Managing hyperthyroidism in pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health.* 2016;8:497-504.
- Bliddal S, Feldt-Rasmussen U, Boas M. Gestational age-specific reference ranges from different laboratories misclassify pregnant women's thyroid status: comparison of two longitudinal prospective cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2014; 170:329-39. doi: 10.1530/EJE-13-0672.
- Alexander E, Pearce E, Brent G, Brown R, Chen H, Dosiou C, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27:315-389. doi: 10.1089/thy.2016.0457
- Limbert E, Prazeres S, São Pedro M, Madureira D, Miranda A, Ribeiro M, et al. Iodine intake in portuguese pregnant women: results of a countrywide study. *Eur J Endocrinol.* 2010; 163: 631-5. doi: 10.1530/EJE-10-0449.
- Pereira A, Castelão C, Limbert E, et al. Aporte de iodo em mulheres na pré-conceção, gravidez e amamentação. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2013.
- Andersen SL, Laurberg P. Iodine supplementation in pregnancy and the dilemma of ambiguous recommendations. *Eur Thyroid J.* 2016; 5:35-42. doi: 10.1159/000444254.
- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician.* 2004; 69:548-56.
- British Thyroid Association. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. 2006. [accessed Oct 2017] Available from: http://www.btf-thyroid.org/images/documents/tft_guideline_final_version_july_2006.pdf.
- De Groot L, Abalovich M, Alexander E, Amino N, Barbour L, Cobin R, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2543-65. doi: 10.1210/jc.2011-2803.
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:1699-1707. doi: 10.1210/jc.2009-2009.
- Ma L, Qi H, Chai X, Jiang F, Mao S, Liu J, et al. The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicenter single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29:1391-4. doi: 10.3109/14767058.2015.1049150.
- Thung SF, Funai ED, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200-67.e1-267.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2008.10.035.
- Doslou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:1536-46. doi: 10.1210/jc.2011-2884.
- Vissenberg R, van den Boogaard E, van Wely M, van der Post J, Fliers E, Bisschop P, et al. Treatment of thyroid disorders before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2012;18:360-73. doi: 10.1093/humupd/dms007.
- Vila L, Velasco I, González S, Morales F, Sánchez E, Laila JM, et al. Detection of thyroid dysfunction in pregnant women: universal screening is justified. *Med Clin.* 2012; 139:509.e1-509.e11. doi: 10.1016/j.medcli.2012.06.004.