

# DOENÇAS DA TIREÓIDE NA GRÁVIDA

JOSÉ LUÍS MEDINA, CELESTINO NEVES, ÂNGELA MAGALHÃES, LÍDIA PEREIRA-MONTEIRO, LUÍS MARQUES  
Unidade de Endocrinologia, Hospital São João, Faculdade de Medicina do Porto. Porto

## RESUMO/SUMMARY

As doenças da tireóide são mais frequentes no sexo feminino, o que é relacionado por alguns autores<sup>1</sup> com o facto de muitas doenças de foro tireoideu serem de natureza auto-imune, possivelmente secundárias aos efeitos dos esteróides sexuais no sistema imunológico; embora não tenha sido esclarecido completamente, parece que os estrogénios e os progestagénios podem modular a diferenciação e a maturação dos linfócitos, bem como a indução da resposta auto-imune. Muitas doenças auto-ímunes melhoram durante a gravidez e pioram no período pós-parto<sup>1</sup>. A disfunção tireoideia pós-parto, de natureza auto-imune, acontece com frequência, mesmo em mulheres sem história anterior de doença tireoideia. Tem sido levantada a hipótese de que as citocinas, produzidas pela mãe, feto ou placenta, inibem a resposta imunológica durante a gravidez. A redução subsequente nas citocinas inibitórias, no período pós-parto, permite a exacerbação ou a expressão da doença auto-imune<sup>1</sup>. A relação entre esteróides sexuais e o sistema imunológico parece ser complexa e é potencialmente sujeita a regulação por citocinas locais<sup>1</sup>. Embora a auto-imunidade seja, tradicionalmente, considerada a principal causa de doença tireoideia durante a gravidez, estudos recentes indicam que o hipertireoidismo causado pela produção inapropriada de hCG (*human chorionic gonadotropin*) é a causa mais comum de alteração dos testes tireoideus durante a gravidez<sup>2</sup>. Todavia, do ponto de vista clínico, o hipertireoidismo provocado pela doença de Graves é a causa mais importante de morbidade materna e fetal<sup>3</sup>.

*Palavras-chave: doenças da tireóide; gravidez; tiroxina; propiltiouracilo (PTU); metimazol (MTZ).*

## THYROID DISEASE DURING PREGNANCY

The thyroid diseases are more frequent in women, which is probably related to the fact that many thyroid diseases are of the autoimmune type, secondary to the effects of sexual steroids in the immunological system; although it had never been completely cleared up, it seems that estrogens and progestogens may modulate the lymphocyte differentiation as well as the induction of the autoimmune response. After delivery, the thyroid dysfunction of autoimmune type often occurs, even in women without previous history of thyroid disease. Some authors assume that the cytokines, produced by the mother, fetus or placenta, inhibit the autoimmune reaction during pregnancy. The subsequent reduction in the inhibiting cytokines, after delivery, allows the aggravation or the beginning of the autoimmune disease. Although autoimmunity is traditionally considered as a major cause for thyroid disease during pregnancy, recent studies indicate that the most common aetiology of disturbance of thyroid tests during pregnancy is the hyperthyroidism due to the inadequate production of human chorionic gonadotropin (hCG). However, from the clinical point of view, the hyperthyroidism caused by Graves' disease is the most important cause for maternal and fetal morbidity.

*Key words: thyroid diseases; pregnancy; thyroxine; propylthiouracil (PTU); methimazole (MTZ).*

### FISIOLOGIA DA TIREÓIDE MATERNA

Durante a gravidez existe um aumento fisiológico, para cerca do dobro, da TBG (*thyroxine-binding globulin*); este aumento é progressivo e atinge o seu máximo entre a 20ª e a 24ª semanas, mantendo-se estável a partir dessa data.

Esta proteína de transporte, apesar das suas baixas concentrações, transporta cerca de 70% das hormonas tireoideias ( $T_4 > T_3$ ) graças a uma grande afinidade para as mesmas; daí se compreende o aumento, até ao dobro, dos valores destas hormonas, quando doseadas na sua totalidade (forma livre mais a porção ligada às proteínas de transporte). Os doseamentos das hormonas tireoideias na sua forma livre mantêm-se dentro da normalidade, apesar dos seus níveis variarem conforme as técnicas utilizadas para a sua determinação e, provavelmente, também com a ingestão de iodo.

Os valores da TSH materna são normais, mas existe uma relação inversa entre eles e os da hCG; assim os seus níveis aumentam progressivamente no decurso da segunda metade da gravidez, apesar de não ultrapassarem os limites da normalidade.

A gravidez acompanha-se de uma depuração renal aumentada de iodo, originando um défice relativo do mesmo, o que conjugado com uma necessidade aumentada de  $T_4$  condiciona um aumento de captação de iodo pela tireóide, levando ao seu aumento de volume; este aumento de volume da glândula acompanha-se de um aumento dos níveis de tireoglobulina.

### PAPEL DA PLACENTA

Durante a gravidez as hormonas tireoideias maternas, na sua forma activa, apenas atravessam a placenta em quantidades muito reduzidas. A razão principal deste facto deve-se a uma desidrodinase placentária muito activa, que metaboliza as hormonas tireoideias maternas, inactivando-as, o que evita que as doenças tireoideias maternas afectem o feto, mas também impede uma terapêutica eficaz do hipotireoidismo fetal através de suplementos administrados à mãe.

Os valores muito baixos de hormonas tireoideias detectados em fetos sem tireóide deve-se, pois, à existência desta barreira placentária; supõe-se, no entanto, que numa fase precoce da gravidez, antes do início da função da tireóide fetal, haja uma transferência materna de  $T_3$  e  $T_4$  para o feto, com papel importante para o crescimento nessa fase da gestação<sup>4</sup>.

Estudos efectuados no decurso da gravidez também demonstraram transferência de  $T_4$ , cuja importância ainda não está esclarecida<sup>5</sup>.

A TSH materna não atravessa a barreira placentária, ao

contrário da TRH (*thyroid releasing hormone*) que o faz com facilidade e tem sido utilizada para acelerar a maturidade pulmonar fetal<sup>6</sup>. Todavia, nunca foi determinado o papel da TRH materna no desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide do feto.

### TIREÓIDE FETAL

O desenvolvimento da tireóide do feto inicia-se aproximadamente na mesma altura da hipófise, durante o primeiro trimestre, cerca da 8ª semana, e dá-se na ausência de níveis detectáveis de TSH. Entre a 10ª e a 12ª semanas a tireóide consegue sintetizar hormonas tireoideias.

No decurso do 2º trimestre os níveis de  $T_4$ , TSH, TRH começam a aumentar e o mecanismo de retrocontrolo está funcionando às 20 semanas. A  $T_3$  e a  $rT_3$  só se tornam detectáveis no decurso do 3º trimestre.

Na fase final do seu desenvolvimento o feto apresenta níveis de  $T_4$  e de TSH ligeiramente elevados com níveis de  $T_3$  baixos, semelhantes aos encontrados em adultos com doença aguda e da mesma forma têm níveis de  $rT_3$  elevados.

Após o nascimento há um aumento transitório da TSH e os valores de  $T_3$ ,  $T_4$  e  $rT_3$  são semelhantes aos do adulto no fim do primeiro ano de vida.

### HIPOTIREOIDISMO MATERNO

Em regiões sem deficiência de iodo, tal como acontece nos EUA, o hipotireoidismo que se desenvolve durante a gravidez é devido, com grande frequência, a doença auto-imune (doença de Hashimoto) ou disfunção tireoideia por ablação não só cirúrgica, mas também após iodo radioactivo prévio, quando usado no tratamento da doença de Graves<sup>1</sup>.

Em contraste com o hipotireoidismo materno endémico, que acontece como resultado das necessidades acrescidas de iodo durante a gravidez, o hipotireoidismo auto-imune é frequentemente associado com infertilidade. Há poucos dados sobre os efeitos do hipotireoidismo independente do iodo no desenvolvimento fetal e na gravidez<sup>1</sup>.

A mulher com hipotireoidismo clinicamente declarado tem um maior risco para anemia, pré-eclampsia, descolamento da placenta, hemorragia pós-parto e disfunção cardíaca. Também têm sido descritas anomalias congénitas. Na mulher com hipotireoidismo subclínico (TSH elevada,  $T_4$  livre normal) a gravidez tem melhor prognóstico que a da mulher com hipotireoidismo clinicamente declarado<sup>1,7</sup>. A incidência de HTA induzida pela gravidez está aumentada nas grávidas com hipotireoidismo clínico ou subclínico; todavia, a gravidade da HTA e a incidência de complicações perinatais são maiores no hipotireoidismo clinicamente declarado<sup>7-9</sup>. A morbidade e mortalidade neonatais estão directamente relacionadas com as

complicações associadas ao parto prematuro e à HTA induzida pela gravidez<sup>7,10</sup>. O tratamento imediato do hipotireoidismo diminui significativamente a incidência de HTA induzida pela gravidez<sup>7</sup>.

O quadro clínico de hipotireoidismo na mulher grávida é muitas vezes semelhante ao da grávida sem disfunção tireoideia, incluindo fadiga, perda de cabelo, pele seca, obstipação e intolerância ao frio. Cerca de 20% das grávidas com hipotireoidismo são assintomáticas e, por isso, é necessário um alto índice de suspeição. A confirmação faz-se pela medição da TSH; os níveis de T<sub>4</sub> livre podem ser baixos (hipotireoidismo declarado) ou normais (hipotireoidismo subclínico). A presença de anticorpos anti-tireoideus (AAT) sugere tireoidite de Hashimoto; neste caso a presença de AAT tem sido relacionada com maior frequência de abortamentos espontâneos, apesar do eutireoidismo clínico e bioquímico<sup>1</sup>.

Devem ser determinados os níveis de AAT e de TSH nas grávidas com bócio, diabetes mellitus tipo 1, história de abortamentos frequentes, ou antecedentes pessoais ou familiares de doença tireoideia<sup>7</sup>. A determinação da TSH deve ser repetida entre as 28 e as 32 semanas, porque, numa pequena percentagem de grávidas, pode ocorrer disfunção tireoideia com a progressão da gestação<sup>7</sup>. Nas doentes com AAT positivos é importante efectuar testes de função tireoideia nos primeiros 3 meses após o parto, mantendo a doente sob vigilância rigorosa no primeiro ano do período pós-parto<sup>7</sup>.

Quando o hipotireoidismo (clínico ou subclínico) é diagnosticado durante a gravidez, a mulher deve ser tratada, o mais rapidamente possível, com doses adequadas de hormona tireoideia (as necessidades de L-tiroxina aumentam durante a gravidez). Se não houver contra-indicação, a dose inicial de L-tiroxina deve ser de 150 mg por dia<sup>7</sup>.

Há várias explicações possíveis para o aumento das necessidades de T<sub>4</sub>: aumento da degradação placentária de T<sub>4</sub>, aumento da *clearance* materna da T<sub>4</sub> ou transferência de T<sub>4</sub> da mãe para o feto<sup>1</sup>. O tratamento tem por objectivo manter os níveis de TSH e de T<sub>4</sub> livre dentro dos limites da normalidade<sup>7</sup>.

A mulher com hipotireoidismo antes da gravidez, tratada com uma dose estável de L-tiroxina, requer 25 a 50% mais de L-tiroxina para manter os níveis de TSH na normalidade<sup>1</sup>. Kaplan<sup>11</sup> recomenda que o aumento da dose de L-tiroxina seja feito com base na elevação inicial dos níveis de TSH. Se a TSH for inferior a 10 mU/L, o aumento da dose de L-tiroxina deve ser de 41 ± 24 mg/dia; se os níveis de TSH estiverem entre 10 a 20 mU/L, o aumento deve ser de 65 ± 19 mg; para valores de TSH maiores que 20 mU/L, a dose

de L-tiroxina deve ser aumentada 105 ± 32 mg/dia<sup>8</sup>. A dose necessária durante a gravidez pode ter que ser diminuída após o parto<sup>1</sup>. A medição da TSH e da T<sub>4</sub> livre deverá ser feita às 4-8 semanas de gravidez e, posteriormente, deverá ser medida cada 2 meses para assegurar que a terapêutica com L-tiroxina está correcta<sup>7</sup>; a TSH deverá ser avaliada 6 semanas após o parto<sup>7</sup>.

Estudos recentes sugerem que o rastreio de hipotireoidismo deve ser efectuado por rotina, em todas as grávidas no primeiro trimestre<sup>12-14</sup>.

Nas doentes submetidas a tireoidectomia por carcinoma, o objectivo terapêutico consiste em manter a TSH frenada durante a gravidez<sup>8</sup>.

Nas doentes com hipotireoidismo o sulfato ferroso (usado frequentemente na gravidez), quando tomado simultaneamente com a L-tiroxina, reduz a eficácia da hormona tireoideia<sup>15</sup>. A ingestão destes dois fármacos deve ser separada por um intervalo de 2 ou mais horas<sup>7</sup>.

#### HIPERTIREOIDISMO MATERNO

A prevalência de hipertireoidismo durante a gravidez é de 0,05% a 0,2%<sup>35</sup>; tem sido associado com aumento significativo de casos de baixo peso ao nascer, malformações congénitas, mortalidade neonatal e insuficiência cardíaca materna (*quadro I*). A sintomatologia pode dar lugar a confusões com o que acontece numa gravidez normal, como seja, intolerância ao calor, hiperfagia, palpitações e dispneia de esforço. Os sintomas e sinais mais específicos podem ser a perda de peso, fraqueza muscular, aumento da frequência de movimentos intestinais e bócio<sup>1</sup>.

*Quadro I - Potenciais complicações materno-fetais no hipertireoidismo não controlado [adaptado de Mestman et al<sup>7</sup>]*

Maternas	Fetais
HTA induzida pela gravidez	Hipertireoidismo fetal
Prematuridade	Hipertireoidismo neonatal
Infecção	ACIU
Anemia	Nado morto
ICC	Prematuridade
Crise tireotóxica	Morbilidade neonatal
Placenta <i>abruptio</i>	
Abortamento	

ICC - insuficiência cardíaca congestiva; ACIU - atraso de crescimento intra-uterino

A maioria das mulheres grávidas com hipertireoidismo são portadoras de doença de Graves, mas pode haver outras causas a considerar como tireoidite, hipertireoidismo induzido por hCG ou nódulos com funções autónomas<sup>1,3</sup> (quadro II).

*Quadro II – Causas de hipertireoidismo na gravidez [adaptado de Mestman et al.<sup>7</sup>]*

---

Doença de Graves\*  
 Bócio multinodular tóxico  
 Nódulo tóxico  
 Tireoidite subaguda  
 Hipertireoidismo iatrogénico  
 Hipertireoidismo induzido pelo iodo  
 Adenoma hipofisário produtor de TSH  
*Struma ovarii*  
 Mola hidatiforme  
*Hiperemesis gravidarum*

---

\*Responsável por 85% a 90% de todos os casos.

O cintilograma está absolutamente contra-indicado durante a gravidez e o diagnóstico definitivo deve basear-se, fundamentalmente, na história, no exame físico e nos elementos laboratoriais. Destes, realçamos a TSH frenada e um valor de T<sub>4</sub> livre aumentado.

### DOENÇA DE GRAVES

Como já foi referido, a doença de Graves – caracterizada por bócio, oftalmopatia e tireotoxicose – é a causa mais frequente de hipertireoidismo na mulher grávida<sup>1</sup>. Durante a gravidez, a resposta imunológica está frenada e, por isso, muitas vezes há melhoria da doença de Graves. Mas as doentes com hipertireoidismo devem ser tratadas precocemente, logo que se faz o diagnóstico durante uma gravidez; o atraso no início do tratamento pode acompanhar-se por aumento de morbidade fetal e materna<sup>1</sup>.

O tratamento está limitado aos anti-tireoideus de síntese ou à cirurgia, porque o tratamento com iodo radioactivo está contra-indicado durante o período de gravidez.

### ANTI-TIREOIDEUS DE SÍNTESE

O propiltiouracilo (PTU) e o metimazol (MTZ) atravessam a placenta e o MTZ tem sido associado, embora raramente, com um defeito fetal que é a *aplasia cutis* – área circunscrita, focal, do couro cabeludo sem cobertura cutânea<sup>1</sup>. Estas lesões têm cerca de 3 cm de diâmetro e cicatrizam espontaneamente, com epitelialização da pele, mas não necessariamente com crescimento de cabelo<sup>16</sup>.

O PTU é o fármaco preferido para o tratamento da doença de Graves durante a gravidez, devido à menor transferência materno-fetal, ao menor risco de *aplasia cutis*, à menor excreção no leite materno e à maior capacidade para inibir a conversão da T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub><sup>17, 20, 40</sup>.

O objectivo do tratamento deve ser a manutenção do T<sub>4</sub> livre no limite superior da normalidade, mantendo a TSH indetectável ou em valores baixos; esta situação permite um tratamento com uma dose relativamente baixa de PTU. A doença pode sofrer remissão espontânea, mas têm sido relatadas exacerbações no período pós-parto. Os testes de avaliação da função tireoideia têm que ser realizados com frequência durante a gravidez e no pós-parto imediato, para se ajustar adequadamente a dose de PTU<sup>1</sup>.

A terapêutica eficaz permite prevenir as complicações materno-fetais e proporcionar o parto de um recém-nascido saudável, com todas as potencialidades para se desenvolver sem sequelas somáticas nem intelectuais<sup>18</sup>.

O excesso de tionamida pode originar bócio e hipotireoidismo fetal<sup>19</sup>. O risco de hipotireoidismo fetal é dose dependente, aumentando significativamente com doses de PTU superiores a 300 mg/dia<sup>20</sup>. Por isso, deve ser prescrita a menor dose possível de tionamida, de preferência PTU, de modo a permitir um estado fisiológico compatível com uma gravidez normal<sup>40</sup>. Se for necessária uma dose de manutenção de PTU maior que 400 mg/dia no primeiro trimestre, então é de considerar a tireoidectomia subtotal no segundo trimestre da gravidez, devido ao risco de surgir hipotireoidismo fetal com doses desta grandeza<sup>20, 40</sup>.

A hospitalização deve ser considerada para as doentes severamente sintomáticas, e para as que não respondem à terapêutica ou que tenham complicações obstétricas (toxemia, atraso de crescimento intra-uterino ou disritmia fetal)<sup>17</sup>.

A dose inicial, para a maioria das doentes, é de 50 a 100mg de PTU de 8/8 horas, ou 5 a 10 mg de MTZ duas vezes ao dia<sup>17</sup>. A dose pode variar de 50 a 200 mg de PTU de 8 em 8 horas, ou o equivalente de MTZ<sup>7, 16, 17</sup>. As doentes com bócios volumosos, doença de longa duração, ou muito sintomáticas requerem doses maiores de PTU ou de MTZ. As doentes devem ser observadas de 2 em 2 semanas e os testes repetidos de 2 em 2, ou de 4 em 4 semanas, de acordo com a situação clínica<sup>17</sup>.

Não há correlação entre os sintomas e o resultado dos testes tireoideus<sup>18</sup>. As únicas excepções são o ganho ponderal e a diminuição da frequência cardíaca, dois bons indicadores da resposta terapêutica<sup>18</sup>. A taquicardia moderada é uma resposta fisiológica durante a gravidez e um pulso de 90 a 100/min é bem tolerado, sem evidência de descompensação miocárdica durante o parto<sup>39, 40</sup>.

Frequências cardíacas inferiores a 90-100 batimentos /min podem traduzir dose excessiva de PTU ou MTZ.

Depois de algumas semanas de terapêutica com anti-tireoideus, os sintomas e os testes tireoideus melhoram significativamente e a dose da tionamida pode ser reduzida para metade da inicial<sup>17</sup>. A gravidez atenua a sintomatologia do hipertireoidismo e, por isso, habitualmente as doses de manutenção de PTU não ultrapassam 200 mg/dia, evitando o hipotireoidismo e o bócio fetal<sup>17, 20</sup>. Nas consultas subsequentes a diminuição da dose de tionamida deve ser efectuada de modo a manter o T<sub>4</sub> livre no terço superior dos limites normais<sup>20</sup>.

Na maioria dos casos a função tireoideia normaliza 3 a 8 semanas após o início do tratamento<sup>21</sup>. A ausência de resposta aos anti-tireoideus de síntese traduz geralmente má adesão ao tratamento; a resistência às tionamidas é um fenómeno raro<sup>7, 16, 18</sup>.

OT<sub>4</sub> livre é o melhor teste para monitorizar a terapêutica. A TSH materna permanece frenada durante várias semanas ou meses após a normalização do T<sub>4</sub> livre, não sendo, por isso, indicado a medição da TSH nos primeiros 2 meses da terapêutica<sup>6, 7</sup>. Todavia, posteriormente, a normalização da TSH é um bom indicador da resposta adequada ao tratamento, permitindo orientar a decisão de reduzir ou suspender o anti-tireoideu nas últimas semanas da gravidez<sup>17, 18</sup>.

Depois da doente permanecer eutireoideia durante algumas semanas com a menor dose de tionamida, 50 mg de PTU ou 5 mg de MTZ, a terapêutica anti-tireoideia pode ser suspensa<sup>17</sup>. Em cerca de 30% das doentes o tratamento pode ser suspenso entre a 32ª e a 36ª semana de gestação<sup>17</sup>. Se houver recidiva, a terapêutica é reiniciada, na maioria dos casos, com 10 mg de MTZ duas vezes ao dia ou com 200 a 300 mg de PTU em doses fraccionadas<sup>17</sup>.

Os efeitos secundários mais frequentes dos anti-tireoideus de síntese são o *rash* cutâneo e o prurido (*quadro III*); outras reacções adversas incluem febre, urticária, artralguas e leucopenia transitória<sup>7, 15</sup>. A frequência destas reacções varia de 1% a 15% e geralmente aparecem nas primeiras semanas do tratamento<sup>22</sup>. Ocasionalmente pode ocorrer icterícia colestática, síndrome *lupus-like* e poliartrite migratória<sup>7, 17</sup>. Se surgir uma reacção adversa *minor*, pode ser feita a substituição – sob vigilância rigorosa –, por outro anti-tireoideu de síntese, mas é comum haver reacção cruzada. Nalguns casos de *rash* cutâneo é possível iniciar um anti-histamínico e manter o PTU ou o MTZ<sup>17</sup>.

Em caso de agranulocitose, ou outro efeito lateral *major* – hepatite, vasculite (*quadro III*) –, a terapêutica com tionamidas tem que ser suspensa, devido à grande probabilidade de reacções cruzadas<sup>7, 16 - 18</sup>.

*Quadro III - Efeitos laterais dos anti-tireoideus de síntese [adaptado de Cooper DS 47]*

**MINOR**

FREQUENTES (1%-15%)

Rash  
Urticária  
Artralgia  
Febre  
Leucopenia transitória

RAROS

Gastrointestinais  
Alteração do olfacto e do paladar  
Artrite

**MAJOR**

RAROS (0,2%-0,5%)

Agranulocitose

MUITO RAROS

Anemia aplástica  
Trombocitopenia  
Hepatite (PTU)  
Hepatite colestática (MTZ)  
Vasculite, síndrome *lupus-like*  
Hipoprotrombinemia  
Hipoglicemia (devida a anticorpos anti-insulina)

A hepatite é um efeito secundário raro, mas potencialmente grave<sup>17, 23</sup>. As doentes devem ser informadas da necessidade de suspender imediatamente a tionamida, se surgirem sinais de hepatotoxicidade, tais como icterícia ou urina escura.

A agranulocitose é a complicação mais grave da terapêutica com tionamidas; felizmente é rara, afectando cerca de 1:300 doentes tratados com MTZ ou PTU<sup>24</sup>. A granulocitopenia é diagnosticada com uma contagem de granulócitos neutrófilos inferior a 1500/mm<sup>3</sup>; a agranulocitose é definida por uma contagem inferior a 250/mm<sup>3</sup>. A agranulocitose ocorre, geralmente, nas primeiras 12 semanas do tratamento e parece ser dose dependente; o risco é maior nas doentes com idade superior a 40 anos<sup>25</sup>. Pode ser útil determinar frequentemente o leucograma nos primeiros 90 dias de tratamento<sup>17</sup>.

A susceptibilidade parece estar ligada ao sistema HLA<sup>25, 26</sup>; por isso é de evitar os anti-tireoideus de síntese se houver história familiar de agranulocitose<sup>17</sup>. O início da agranulocitose habitualmente é súbito. Os sintomas geralmente estão relacionados com infecção da orofaringe;

todavia, sépsis, infecções cutâneas e outras infecções sistêmicas são formas de apresentação possíveis<sup>27</sup>.

As doentes são avisadas para suspender o PTU ou o MTZ aos primeiros sinais de febre, odinofagia, gengivite ou outros sinais de infecção, efectuar leucograma e contactar imediatamente o seu médico.

O tratamento da agranulocitose envolve antibióticos de largo espectro e outras medidas de suporte; o uso de corticosteróides é controverso. Adicionalmente às outras medidas terapêuticas, o uso de prednisona foi descrito como eficaz, nalgumas séries<sup>28</sup>. Contudo, a corticoterapia provavelmente é ineficaz na agranulocitose<sup>16,17,26,29</sup>. Têm sido descritos vários casos tratados com sucesso com G-CSF (*granulocyte colony stimulating factor*)<sup>23</sup>. Geralmente surge tireotoxicose após a suspensão do anti-tireoideu de síntese e é necessário usar bloqueadores beta e, nos casos de maior gravidade, com risco de crise tireotóxica, pode haver necessidade de prescrever iodetos<sup>16, 18</sup> – terapêutica de recurso, devido ao risco de originar bócio fetal e atraso de crescimento<sup>16, 18, 30, 38</sup>.

## REPERCUSSÕES SOBRE O FETO

O PTU, por ter a possibilidade de atravessar a placenta, pode inibir a produção de hormona tireoideia fetal; em 10% dos fetos, em grávidas a tomar PTU, pode surgir bócio neonatal, com ou sem hipotireoidismo; o risco de bócio neonatal parece ser dose dependente<sup>1, 7, 16 - 18</sup>.

As principais repercussões do hipertireoidismo sobre o feto estão representadas no *quadro IV*. A taquicardia fetal e o atraso de crescimento intra-uterino são as principais manifestações do hipertireoidismo fetal; pode haver bócio, detectado ocasionalmente na ecografia. O tratamento consiste em administrar à mãe medicação anti-tireoideia, que atravessa a placenta, normalizando o ritmo cardíaco e o crescimento fetal e diminuindo as dimensões da tireóide se houver bócio<sup>31, 32</sup>.

Estudos longitudinais sugerem que não há problemas a longo prazo, nomeadamente a nível da função intelectual, após exposição a tionamidas<sup>1,3,33</sup>. Como já foi referido, o hipotireoidismo neonatal pode ser evitado, na maioria dos casos, se a dose de PTU for inferior a 200 mg/dia e a do MTZ inferior a 20 mg/dia, nas últimas semanas da gravidez<sup>7, 15 - 20, 40</sup>.

O diagnóstico de hipotireoidismo fetal, resultante de excessiva ingestão de PTU ou MTZ pela mãe, pode ser feito por cordocentese<sup>7</sup>. O tratamento fetal, com L-tiroxina por injeção intra-amniótica, tem originado resolução do bócio e normalização dos testes de função tireoideia no recém-nascido<sup>34, 35</sup>.

A exposição fetal à terapêutica com iodo radioactivo

## *Quadro IV – Características clínicas do hipertireoidismo fetal [adaptado de Mestman et al. 7]*

### **Maternas**

História prévia de doença de Graves tratada com terapêutica ablativa  
Gravidezes anteriores complicadas por hipertireoidismo fetal ou neonatal  
Títulos altos de TRAb

### **Fetais**

Taquicardia fetal  
ACIU  
Bócio fetal

### **Neonatais**

Hipertireoidismo grave no recém-nascido  
Avanço da idade óssea  
Crânio-sinestose  
Atraso de crescimento e desenvolvimento

*TRAb - thyroid receptor antibody; ACIU - atraso de crescimento intra-uterino*

após a 12<sup>a</sup>-14<sup>a</sup> semana de gestação origina hipotireoidismo e deficiência mental. As doentes que, inadvertidamente, tenham recebido esta forma de tratamento depois das 12 semanas de gestação, devem ser tratadas com iodetos e tionamidas durante alguns dias, para bloquear a organificação e limitar a reciclagem do iodo radioactivo, de modo a reduzir a exposição fetal à radiação<sup>7</sup>. Estas medidas apenas são benéficas se forem aplicadas nos primeiros 10 dias após a exposição ao iodo 131<sup>36</sup>.

O bócio neonatal pode também acontecer na doença de Graves, como consequência da passagem placentária de anticorpos estimuladores da tireóide materna (TRAb). A doença de Graves neonatal ocorre em 1% das crianças nascidas de mães com doença de Graves<sup>1</sup>. O síndrome clínico da criança resolve-se com o desaparecimento dos TRAb maternos nas primeiras semanas ou meses de vida<sup>1</sup>.

De notar que a doença de Graves neonatal pode ocorrer em crianças cujas mães foram tratadas, com sucesso, a uma tireotoxicose no passado; esta situação é atribuída à persistência de TRAb na mãe. Os níveis elevados de TRAb maternos podem ser um sinal de maior risco de doença de Graves neonatal; por isso tem sido recomendado fazer o doseamento do TRAb no 3<sup>o</sup> trimestre, em grávidas com história prévia ou corrente de doença de Graves<sup>1,3</sup> (*quadro V*).

Há que suspeitar de hipertireoidismo neonatal, no recém-nascido filho de uma mãe com história de doença de Graves.

Quadro V – Indicações para determinar os níveis de TRAb na gravidez [adaptado de Mestman et al. 7]

### Doença de Graves

Hipertireoidismo fetal ou neonatal em gravidezes anteriores  
Doença activa, em tratamento com anti-tireoideus  
Eutireoidismo, pós-ablação, em presença de:

- Taquicardia fetal
  - Atraso de crescimento intra-uterino
  - Bócio fetal detectado incidentalmente em ecografia
- Tireoidite crónica sem bócio

### Recém-nascido com bócio congénito

TRAb - thyrotropin receptor antibody

O MTZ é excretado no leite, em dose superior à do PTU<sup>7, 17</sup>. A concentração de PTU no leite é baixa e a amamentação não é absolutamente proibida na mulher a tomar PTU (monitorizar a criança para disfunção tireoideia e potenciais reacções ao fármaco)<sup>1</sup>. As mães que desejem amamentar não devem tomar mais de 150 a 200 mg por dia, em doses fraccionadas após o acto de amamentar<sup>7, 17</sup>.

A cirurgia é alternativa às tionamidas para o tratamento da doença de Graves durante a gravidez; as doentes têm que ser controladas medicamente antes da cirurgia com tionamidas<sup>1, 7, 16, 17</sup>. Os iodetos estão contra-indicados durante a gravidez, porque podem originar bócio e hipotireoidismo neonatal<sup>7, 15-20, 36-40</sup>. A cirurgia tireoideia é reservada, após o 1º trimestre, para as doentes com tireotoxicose refractária ou para as doentes que não podem tolerar tionamidas durante muito tempo<sup>1, 3, 37</sup>.

É essencial confirmar que a grávida ficou com eutireoidismo após a cirurgia. Devem ser determinados os níveis de TRAb antes da tireoidectomia subtotal, porque os títulos altos de TRAb sugerem e predizem o desenvolvimento de hipertireoidismo fetal<sup>17</sup>.

O uso de bloqueadores beta é controverso, durante a gravidez; podem ser responsáveis por insuficiência placentária, atraso de crescimento intra-uterino, hipoglicemia neonatal e bradicardia<sup>1, 2</sup>. Não está claro que estas alterações sejam devidas aos bloqueadores beta<sup>3</sup>. Para alguns autores, o uso de propranolol durante o 2º trimestre de gravidez, para controlar os sintomas tireotóxicos, tem sucesso e é isento de efeitos secundários<sup>1, 3, 17</sup>. Tratamentos prolongados com bloqueadores beta estão contra-indicados, devido à potencial morbidade fetal (atraso de crescimento intra-uterino) e neonatal (depressão respiratória)<sup>3, 17</sup>.

### HIPERTIREOIDISMO INDUZIDO POR GONADOTROFINA CORIÓNICA HUMANA

O hipertireoidismo durante a gravidez pode resultar de altos níveis de hCG circulante<sup>1</sup>.

A hCG partilha com a TSH a subunidade  $\alpha$  e, em altas quantidades, pode estimular a produção de  $T_4$  e de  $T_3$ <sup>1, 47</sup> (figura 1).

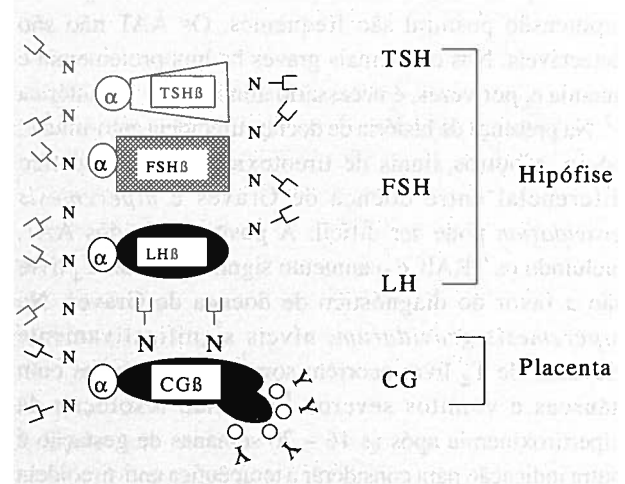


Fig. 1 - Estrutura das hormonas glicoproteicas.

As subunidades comuns  $\alpha$  e  $\beta$  estão representadas por N e O ligados aos sítios de glicosilação [adaptado de Goodwin TM et al \*].

A hCG atinge no 1º trimestre de gravidez mais de 50 000 a 100 000 mUI/ml<sup>1</sup>. Este aumento na hCG contribui para a baixa de TSH no 1º trimestre. Níveis superiores a 300000 mUI/ml podem estar associados a hipertireoidismo clínico<sup>1</sup>.

Na gravidez gemelar pode haver níveis mais elevados de hCG, assim como nas situações oncológicas, incluindo a mola hidatiforme ou o coriocarcinoma<sup>1, 7, 17-46</sup>.

Níveis normais de hCG para a gravidez podem também estar associados com hipertireoidismo ligeiro, clínico e bioquímico, nos casos de *hiperemesis gravidarum*, sugerindo que algumas doentes podem ter variantes moleculares de hCG com maior actividade estimuladora da tireóide.

Foi levantada a hipótese da hCG desempenhar papel importante na causa da *hiperemesis gravidarum* e do hipertireoidismo que muitas vezes a acompanham, embora o mecanismo exacto da hiperemese induzida por hCG não esteja ainda elucidado<sup>1</sup>.

O hipertireoidismo induzido por hCG resolve-se espontaneamente após o 1º trimestre, quando os níveis de hCG diminuem. No 1º trimestre pode ser difícil distinguir o hipertireoidismo induzido por hCG em relação à doença de Graves<sup>7, 17</sup>. Os sintomas da tireotoxicose ligeira podem



estar presentes em ambos e são bioquimicamente indistinguíveis ( $T_4$  livre elevado e TSH frenada). A ausência de bócio e de oftalmopatia sugere hipertireoidismo induzido por hCG, embora o mesmo aconteça em alguns casos de doença de Graves <sup>1, 3, 17, 46, 47</sup>.

Os critérios de diagnóstico de *hiperemesis gravidarum* incluem vômitos persistentes, cetonúria e perda de peso <sup>17, 46</sup>. Ao exame físico, a taquicardia, a desidratação e a hipotensão postural são frequentes. Os AAT não são detectáveis. Nos casos mais graves há hipoproteinemia e anemia e, por vezes, é necessária alimentação parentérica <sup>17</sup>. Na presença de história de doença tireoideia auto-imune, bócio, e outros sinais de tireotoxicose, o diagnóstico diferencial entre doença de Graves e *hiperemesis gravidarum* pode ser difícil. A positividade dos AAT, incluindo os TRAb, e o aumento significativo do  $T_4$  livre são a favor do diagnóstico de doença de Graves. Na *hiperemesis gravidarum*, níveis significativamente elevados de  $T_4$  livre ocorrem somente nas doentes com náuseas e vômitos severos <sup>17</sup>. A não resolução da hipertiroxinemia após as 16 – 20 semanas de gestação é outra indicação para considerar a terapêutica anti-tireoideia <sup>16</sup>. Nos casos de *hiperemesis gravidarum* pode haver história de sintomas idênticos em gravidezes anteriores; um dado importante é a ausência de sintomatologia de hipertireoidismo antes da gravidez. Contrariamente, na maioria dos casos em que a doença de Graves é diagnosticada, pela primeira vez, durante a gravidez, já havia sintomas antes da gestação <sup>17</sup>.

Em doentes com hipertireoidismo grave induzido por hCG, o PTU inibe a produção de hormona tireoideia; a dose de PTU deve ser cuidadosamente calculada de modo a que o nível de  $T_4$  livre fique próximo do valor máximo normal <sup>1</sup>. Contudo, nas doentes com vômitos abundantes é difícil a tolerância ao tratamento *per os*; além disso a terapêutica com tionamidas não parece reduzir a hiperemese, apesar da normalização da função tireoideia <sup>17, 46, 47</sup>.

### **TIREOIDITE POST-PARTUM**

No período pós-parto pode acontecer, como consequência de tireoidite, ou hipertireoidismo ou hipotireoidismo. A tireoidite pós-parto é uma forma transitória de disfunção tireoideia de causa auto-imune e que acontece, geralmente, 3 a 6 meses depois do parto. A clínica desenvolve-se de uma forma característica, com uma fase de hipotireoidismo, que se resolve espontaneamente, e que é precedida por uma fase de hipertireoidismo (*quadro VI*); têm sido referidas todas as fases de doença tireoideia, como sejam, o hipotireoidismo transitório, o hipertireoidismo transitório, o bócio, o hipotireoidismo

subclínico e o hipertireoidismo (*figura 2*).

### *Quadro VI – Tireoidite pós-parto: sintomas e sinais da fase de hipertireoidismo*

Taquicardia	<b>Cintilograma</b> (se não está a amamentar)
Hipersudorese	- baixa fixação
Perda rápida de peso no pós-parto	

O hipotireoidismo pós-parto ocorre em cerca de 10% das mulheres e mais de 30% destas têm anticorpos anti-peroxidase (TPO) positivos <sup>40</sup>. Por isso, é importante determinar a presença de anticorpos anti-TPO na fase pré-natal; a função tireoideia deve ser determinada 2, 4, 6 e 12 meses após o parto, se houver positividade anti-TPO durante a gravidez <sup>39</sup>.

A incidência da tireoidite pós-parto é variável, oscilando entre 2 e 16%, o que pode estar relacionado com diferenças nos critérios de diagnóstico, frequência e disponibilidade de rastreio, factores ambientais e genéticos que podem contribuir para o risco de desenvolvimento de doença tireoideia auto-imune; sabe-se, por exemplo, que a ingestão elevada de iodo aumenta a incidência de tireoidite pós-parto <sup>1</sup>.

O diagnóstico pode ser feito na fase de hipertireoidismo ou na fase de hipotireoidismo, embora muitos casos possam ser assintomáticos <sup>1</sup>. Cerca de 50% dos casos têm hipertireoidismo transitório; 25% têm hipotireoidismo transitório; os restantes 25% podem ter as duas fases da doença <sup>41</sup>.

Em relação à terapêutica, é de referir que estas doentes não devem ser tratadas com anti-tireoideus nem com iodo radioactivo; se os sintomas são muito acentuados podem ser medicadas com bloqueadores beta. A vigilância destas doentes deve ser feita com regularidade, por causa da possibilidade de se tornarem hipotireoideias antes de regressarem ao estado normal <sup>1, 3</sup>.

Os sintomas característicos da fase de hipotireoidismo podem ser do tipo da depressão pós-parto, letargia, incapacidade para perder peso e labilidade emocional; o tratamento com L- $T_4$  está indicado se o quadro clínico tem estes sintomas e o quadro bioquímico é favorável ao hipotireoidismo primário (TSH elevada e  $T_4$  livre baixa). Nas doentes com sintomas de hipotireoidismo, pequenas doses de L-tiroxina (50 mg/dia) podem ser suficientes para aliviar a sintomatologia, permitindo uma recuperação gradual da função tireoideia após a suspensão da



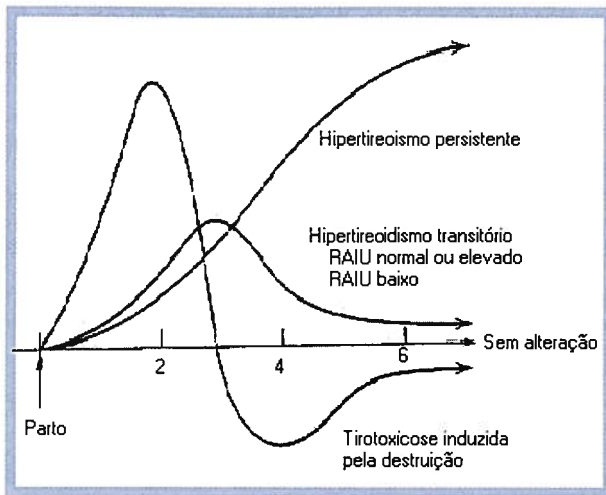


Fig 2 – Alterações na tiroxina livre em vários tipos de doença tireoideia pós-parto. Os números indicam meses depois do parto [adaptado de Amino N, et al<sup>40</sup>]. RAIU – Radioactive iodine uptake.

terapêutica<sup>7</sup>. Cerca de um terço das doentes que desenvolvem hipotireoidismo pós-parto necessitam de tratamento com L-tiroxina<sup>42</sup>. As doentes que recuperam a normalidade da função tireoideia devem ser avisadas do maior risco de voltarem a ter tireoidite pós-parto em gestações futuras e, até, de poderem vir a ter hipotireoidismo permanente<sup>1</sup>. Estudos de longo prazo demonstram que um número significativo de doentes desenvolvem hipotireoidismo permanente<sup>35,40-44</sup>. Os factores associados ao desenvolvimento de hipotireoidismo permanente, são, sobretudo, a presença de títulos elevados de anticorpos anti-TPO na fase inicial da gravidez, a gravidade do hipotireoidismo pós-parto, a multiparidade e a história prévia de abortamentos espontâneos<sup>44</sup>.

As grávidas com doença de Graves podem ter recidiva no período pós-parto. Na maioria dos casos são necessários anti-tireoideus de síntese ou terapêutica ablativa; nestas doentes a realização de cintilograma – se não estiverem a amamentar – demonstra aumento da captação do radiofármaco. Contudo, algumas doentes com doença de Graves podem desenvolver tireoidite no pós-parto, com supressão da captação do radiofármaco no cintilograma<sup>44</sup> (quadro VI).

O hipotireoidismo que se instala no período pós-parto (quadro VII) é, raramente, nos dias de hoje devido a necrose hipofisária pós-parto (síndrome de Sheehan) ou hipofisite linfocítica<sup>45</sup>; os testes de avaliação da função tireoideia nestas doentes revelam valores baixos ou normais de TSH; o hipotireoidismo é insidioso no seu início e pode ser precedido por insuficiência supra-renal secundária e hipogonadismo hipogonadotrófico<sup>1</sup>.

Quadro VII – Disfunção tireoideia pós-parto [adaptado de Mestman et al.<sup>7</sup>]

#### Tireoidite crónica

Hipertireoidismo transitório (RAIU baixa)

Hipotireoidismo transitório

Hipotireoidismo permanente

#### Doença de Graves

Exacerbação do hipertireoidismo (RAIU elevada)

Hipotireoidismo transitório por tireoidite crónica (RAIU baixa)

#### Doença hipotálamo-hipofisária

Síndrome de Sheehan

Hipofisite linfocítica

#### PATOLOGIA NODULAR

Há maior incidência de nódulos da tireóide na mulher grávida; a causa ainda é desconhecida, mas este facto pode ser o reflexo do maior cuidado médico recebido nesta fase. Parte dos nódulos estão relacionados com patologia maligna da tireóide (15% a 49%)<sup>1,7</sup>.

O exame fundamental nestes casos é a PBA (punção biópsia aspirativa) com agulha fina e o posterior estudo citológico; se o estudo é a prova de lesão benigna, esta deve ser igualmente vigiada, pois se houver aumento do nódulo deve repetir-se a PBA. Os nódulos suspeitos, ou manifestamente a favor da lesão maligna, devem ser submetidos a cirurgia. O tratamento cirúrgico deve ser realizado em fase adequada; o 3º trimestre pode precipitar um parto pré-termo e, por isso, não é recomendado; o 2º trimestre parece ser a fase mais indicada para a intervenção cirúrgica. Se a neoplasia maligna é diagnosticada no 3º trimestre, pode aguardar-se pelo fim da gravidez para proceder à cirurgia, se não se manifestarem sintomas ou sinais que impliquem uma cirurgia imediata<sup>1</sup>.

Se o estudo citológico for a favor de tumor folicular impõe-se a solução cirúrgica, dado que o diagnóstico de malignidade é apoiado em dados anatomopatológicos, como a invasão vascular e da cápsula<sup>1</sup>. O plano de tratamento mais adequado é determinado individualmente para cada doente, com a intervenção conjunta do endocrinologista e do cirurgião.

Durante a gravidez, o tratamento do hipertireoidismo causado por nódulo ou bócio multinodular tóxico é idêntico ao da doença de Graves<sup>17</sup>.

#### BIBLIOGRAFIA

- MULDER JE: Thyroid disease in women. Women's health issue, part I. Med Clin N Am 1998;82:103-1123
- GODWIN T, MONTORO MN, MESTMAN JH, et al: The role of

- chorionic gonadotropin in transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1333-37
3. MESTMAN JH: Hyperthyroidism in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1997;39:45-64
  4. PRATI M, CALVO R, MONEALE DE ESCOBAR G: Levothyroxine and 3, 5, 3' - triiodothyronine concentrations in the chicken egg, and in the embryo before and after the onset of thyroid function. *Endocrinology* 1992;130:2651-2659
  5. VULMAN T, GONS H N, DE VIJLDER JM: Maternal fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to fetal organification deficit or thyroid genesis. *N Engl J Med* 1989; 13:321
  6. DE ZEGHEN F, SPITZ B, DEVLIEGEN H. Prenatal treatment with thyrotropin releasing hormone to prevent neonatal respiratory distress. *Arch Dis Child*: 1992; 67:450-454
  7. MESTMAN JH, GOODWIN TM, MONTORO MM: Thyroid disorders in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1995;24:41-71
  8. DAVIS LE, LEVENO KJ, CUNNINGHAM FC: Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988;72:108-112
  9. LEUNG AS, MILLAR LK, KOONINGS PP, et al: Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993;81:349
  10. LUI H, MOMOTANI N, NOH JA, et al: Maternal hypothyroidism during early pregnancy and intellectual development of the progeny. *Arch Intern Med* 1994;154:785-787
  11. KAPLAN MM: Monitoring thyroxine therapy treatment during pregnancy. *Thyroid* 1992;2:147
  12. HADDOW JE, PALOMAKI GE; ALLAN WC et al: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N England J Med* 1999;341:549-55
  13. UTIGER RD: Maternal hypothyroidism and fetal development [editorial]. *N Engl J Med* 1999;341:601-602
  14. CAMPBELL NRC, HASINOFF BB; STATS H, et al: Ferrous sulphate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1992;117:1010-1013
  15. EMERSON CH: Thyroid disease during and after pregnancy. *In* Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text; 7th ed, Philadelphia; Braverman LE, Utiger RD (eds.); Lippincott-Raven Publishers; 1996;1021-31
  16. MANDEL SJ, BRENT GA, LARSEN PR: Review of antithyroid drug use during pregnancy and report of a case of aplasia cutis. *Thyroid* 1994;4:129
  17. MESTMAN JH: Hyperthyroidism in pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1998;27:127-149
  18. LOW LCK, RATCLIFF WA, ALEXANDER WD: Intrauterine hypothyroidism due to antithyroid drug therapy for thyrotoxicosis during pregnancy. *Lancet* 1978;1370
  19. WARTOFSKY L: Disease of the thyroid. *In* Harrison's Principles of Internal Medicine: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al (eds.), 14th ed, New York, McGraw - Hill 1998;2012-35
  20. WING DA, MILLAR LK, KOONINGS PP et al: A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:90-95
  21. DUCORNET B, DUPREY J: Effets secondaires des antithyroïdiens de synthèse. *Ann Med Interne (Paris)* 1988;139:410
  22. WILLIAMS K, NAYAK SU, BECKER D et al: Fifty years associated with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: What have we learned? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1727
  23. ROSOVE MH: Agranulocytosis and antithyroid drugs. *West J Med* 1977;126:339
  24. COOPER DS, GOLDMINZ D, LEVIN AA, et al: Agranulocytosis associated with antithyroid drugs: Effects of patient's age and drug dose. *Ann Intern Med* 1983;98:26-29
  25. TAMAI H, SUDO T, KIMURA A, et al: Association between the DRB1\*08032 histocompatibility antigen and methimazole-induced agranulocytosis in Japanese patients with Graves' disease. *Ann Intern Med* 1996;124:490
  26. MEYER-GESSNER M, BENKER G, LEDEROGEN S, et al: Antithyroid drug-induced agranulocytosis: Clinical experience with patients at one institution and review of the literature. *J Endocrinol Invest* 1994;17:29
  27. HAMADA N, ITOH K, MOTOTANI N, et al: Effect of corticosteroids in 10 cases of methimazole induced agranulocytosis. *Endocrinol Jpn* 1981;28:823-827
  28. TAMAI H, MKUTA T, MATSUBAYAH S, et al: Treatment of methimazole-induced agranulocytosis using recombinant human granulocyte colony stimulating factor (rhC-CSF). *J Endocrinol Metab* 1993;77:1356
  29. ROTI A, GNUDI A, BRAVERMAN LE, et al: The placental transport, synthesis and metabolism of hormones and drugs which affect thyroid function. *Endocr Rev* 1983;4:131
  30. MCKENZIE JM, ZAKARJA M: Fetal and neonatal hyperthyroidism and hypothyroidism due to maternal TSH receptor antibodies. *Thyroid* 1990;2:155-160
  31. PEKONEN F, TERAMO K, MAKINEN T, et al: Prenatal diagnosis and treatment of fetal thyrotoxicosis. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:893
  32. SOLOMON DH: Pregnancy and PTU [editorial]. *N Engl J Med* 1981;304:538
  33. DAVIDSON KM, RICHARDS DS, SCHATZ DA, et al: Successful in utero treatment of fetal goiter and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1991;324:543
  34. PERELMAN AH, JOHONSON RL, CLEMONS RD, et al: Intrauterine diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:618-621
  35. BURROW GN: Thyroid function and hyperfunction during gestation. *Endocr Rev* 1993;14:194-202
  36. Editorial: Dangers of iodides in pregnancy. *Lancet* 1970;1:1273-1274
  37. COOPER DS: Propylthiouracil levels in hyperthyroid patients unresponsive to large doses. *Ann Intern Med* 1985;192:328
  38. MOMOTANI N, HISAOKA T, NOH J, et al: Effects of iodine in thyroid status of fetus versus mother in treatment of Graves' disease complicated by pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:738-734
  39. LARSEN PR, DAVIES TY, HAY ID: The thyroid gland. *In* Williams Textbook of Endocrinology; 9th ed, Philadelphia; Wilson JD, Foster DW; Kronenberg HM, et al (eds.); W. B. Saunders Company; 1998;457-458
  40. AMINO N, MORI H, IWATANI Y, et al: High prevalence of transient postpartum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1982;306:849-852
  41. LEAROID DL, FUNG HYM, MCGREGOR AM: Postpartum thyroid dysfunction. *Thyroid* 1992;2:73-78
  42. TASHI J, AMINO N, TAMAKI H, et al: Long term follow up and HLA association in patients with postpartum hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:480
  43. OTHMAN S, PHILLIPS DIW, PARKES AB, et al: A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;32:559
  44. ECKEL RH, GREEN WL: Postpartum thyrotoxicosis in patients with Graves' disease. Association with low radioactive iodine uptake. *JAMA* 1980;243:1545
  45. ASA SL, BILBAO JM, KOVACS K, et al: Lymphocytic hypophysitis of pregnancy resulting in hypopituitarism: A distinct clinicopathologic entity. *Ann Intern Med* 1971;95:166-171
  46. GOODWIN TM, HERSHMAN JM: Hyperthyroidism due to inappropriate production of human chorionic gonadotropin. *Clin Obstet Gynecol* 1997;40:32-44
  47. COOPER DS: Treatment of thyrotoxicosis. *In* Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text; 7th ed, Philadelphia; Braverman LE, Utiger RD (eds.); Lippincott-Raven Publishers 1996;713-734