

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Rastreo, diagnóstico e manejo do hipertireoidismo na gestação

Número 8 – Agosto 2022

A Comissão Nacional Especializada em Gestão de Alto Risco da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) e o Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) referendam este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

Pontos-chave

- As alterações fisiológicas da gestação que interferem na produção, liberação e disponibilidade da forma ativa dos hormônios interferem no diagnóstico e manejo do hipertireoidismo durante a gestação.
- A tireotoxicose gestacional ou hipertireoidismo transitório está relacionada com a produção aumentada de gonadotrofina coriônica humana (hCG) e é a causa mais comum de hipertireoidismo na gestação, podendo permanecer até a 18ª semana.
- O hipertireoidismo não tratado pode levar a repercussões fetais, neonatais e maternas.
- O tratamento medicamentoso do hipertireoidismo na gestação pode acarretar riscos fetais, neonatais e/ou maternos que o obstetra deve conhecer.
- A principal patologia associada etologicamente ao hipertireoidismo na gestação é a doença de Graves (DG).
- O diagnóstico de hipertireoidismo na gestação é preferencialmente feito por meio da dosagem de tiroxina livre (T4L) e hormônio estimulador da tireoide (TSH).
- A dosagem de anticorpo antirreceptor do TSH (TRAb) permite o diagnóstico da DG, que representa uma importante causa de hipertireoidismo.
- A droga de primeira escolha para o tratamento do hipertireoidismo na gestação no primeiro trimestre é a propiltiouracila (PTU), enquanto no segundo e terceiro trimestres e também no puerpério é o metimazol (MMZ).
- Durante o aleitamento materno, é permitida a utilização de drogas antitireoidianas.
- O iodo radioativo (¹³¹I) não deve ser utilizado na gestação ou aleitamento materno.

Recomendações

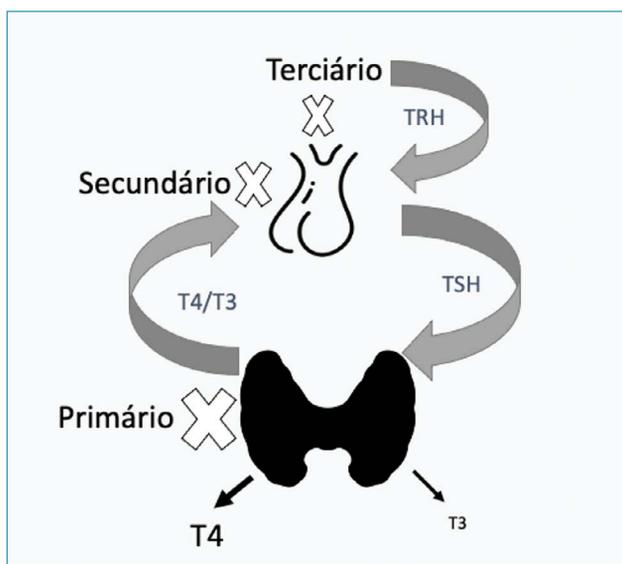
- O diagnóstico do hipertireoidismo deve ser firmado quando o TSH está suprimido (<0,1 mUI/L) e a T4L está acima do limite superior da normalidade do *kit* laboratorial adotado.
- Não é recomendado o uso de drogas antitireoidianas para o tratamento da tireotoxicose gestacional ou hipertireoidismo subclínico.
- Diante da suspeita de tireotoxicose gestacional, sempre que possível, deve-se afastar a DG com a dosagem de TRAb.
- Todo hipertireoidismo clínico deve ser tratado na gestação, em vista dos riscos fetais, neonatais e maternos da doença.
- As doses de drogas antitireoidianas (PTU e MMZ) devem ser as menores possíveis para a manutenção dos níveis de T4L no limite superior de normalidade do *kit* laboratorial utilizado, considerando a passagem dessas medicações pela placenta e o risco do hipotireoidismo fetal.
- As doses preconizadas de PTU são de 200 a 400 mg diários, divididos em três doses diárias. A PTU apresenta menor teratogenicidade e maiores efeitos colaterais que o MMZ. É utilizada preferencialmente no período pré-concepcional e no primeiro trimestre de gestação. O MMZ, por sua vez, é recomendado nas doses de 10 a 30 mg diários, ingeridos em dose única. O MMZ é preferencialmente utilizado nos segundo e terceiro trimestres de gestação, bem como durante a amamentação.
- As gestantes com hipertireoidismo devem ser acompanhadas em pré-natal de alto risco. Salvo outras complicações, elas devem ter retornos quinzenais até a 28ª semana e semanais a partir de então até o parto.
- Não é recomendado o tratamento da fase hipertireóideia da tireoidite pós-parto com drogas antitireoidianas.

Contexto clínico

Na gestação, existe aumento do estímulo ao eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, por diferentes mecanismos:⁽¹⁾

- Aumento na concentração sérica de estrógenos, acompanhada de aumento da globulina ligadora de hormônios tireoidianos (TBG – *thyroxine binding protein*) e consequente redução das frações livres dos hormônios tireoidianos (HTs);
- Maior depuração de iodo;
- Maior degradação dos HTs pelas desidases placentárias;
- Aumento na concentração sérica de hCG, que estimula o tecido tireoidiano, por reação cruzada com o receptor de TSH, podendo gerar o bócio e o hipertireoidismo transitório da gestação.

Esse estímulo ao eixo explica por que as gestantes apresentam, especialmente no primeiro trimestre, concentrações de TSH menores do que as não grávidas.⁽¹⁾ As demandas metabólicas são maiores no primeiro trimestre da gestação, período crítico para a ocorrência das disfunções tireoidianas em razão das alterações no estímulo da glândula tireoide. Todas as mudanças descritas na fisiologia do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide asseguram a oferta de HT para o feto, especialmente no período em que a tireoide fetal ainda não é funcionalmente madura. O desenvolvimento da glândula inicia-se na oitava semana, porém somente entre a 18ª e a 20ª semana de gestação é que ela funciona plenamente, portanto, até esse momento, o feto depende totalmente da transferência placentária de HTs maternos. Existe um mecanismo compensatório, via *feedback*, entre tireoide, hipófise e hipotálamo que regula o funcionamento glandular. Conhecer esse mecanismo auxilia a encontrar a causa de uma possível disfunção (Figura 1).



TRH: hormônio liberador de tireotrofina; TSH: hormônio estimulador da tireoide; T4: tiroxina; T3: triiodotironina

Fonte: Elaboração própria – Grupo de Trabalho para Disfunções Tireoidianas na Gestação (Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM).

Figura 1. Representação esquemática do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide apontando os tipos de hipotireoidismo

Em virtude das alterações fisiológicas que ocorrem na gestação, anteriormente citadas, os valores de referência do TSH, T4L e T4 total (T4T) devem ser ajustados.⁽²⁾ Em relação ao TSH, isso significa que, se reduzirmos 0,4 mU/L do limite inferior da referência apresentada pelo *kit*, o nível de TSH para diagnóstico do hipertireoidismo seria <0,1 mU/L para a maioria dos laboratórios. Essa é uma recomendação da Associação Americana de Tireoide (ATA) e se mostrou adequada como determinante da faixa de referência específica para gestantes em estudo realizado recentemente numa população saudável no Rio de Janeiro.^(2,3) A tireotoxicose é uma síndrome clínica caracterizada por hipermetabolismo e hiperatividade resultantes de exposição à quantidade excessiva de HTs. A principal causa de tireotoxicose é a hiperfunção da glândula tireoide, denominada de hipertireoidismo, que é caracterizado laboratorialmente pela redução nos níveis de TSH com ou sem elevação da concentração de HTs.⁽⁴⁾

Como o hipertireoidismo pode se apresentar na gestação e quais suas principais etiologias?

A DG, de etiologia autoimune, é a causa patológica mais comum do hipertireoidismo no período gestacional, representando 95% dos casos. Ocorre em 0,4% a 1% das mulheres antes da gestação e em aproximadamente 0,2% durante a gestação. Já a tireotoxicose transitória gestacional (TTG), ou hipertireoidismo transitório gestacional, é o principal diagnóstico diferencial de DG e a condição clínica mais encontrada, podendo ocorrer em até 5% das gestações e sendo limitado à primeira metade da gestação. Essa condição é caracterizada pela redução do TSH, com ou sem elevação da T4L. A elevação do hCG no início da gestação é a causa da estimulação tireoidiana, provocando quadro de hipertireoidismo brando e transitório, podendo estar associada a hiperêmese gravídica. Existe maior risco para a TTG em condições de alta concentração de hCG, como gestação gemelar, mola hidatiforme e coriocarcinoma.⁽⁴⁾

Outras causas de hipertireoidismo na gravidez são: adenoma tóxico, tireoidite subaguda, bócio multinodular ou iatrogênico por ingesta excessiva de HTs.^(2,5) O hipertireoidismo pode se manifestar na gravidez como:

- **Hipertireoidismo clínico** franco ou manifesto, que é caracterizado por redução do TSH e níveis de HT elevados, sobretudo a T4L;
- **Hipertireoidismo subclínico**, que é caracterizado por redução do TSH e HTs normais.

Os cenários possíveis em gestantes com hipertireoidismo se correlacionam com o momento do diagnóstico, o tratamento prévio e/ou atual e a qualidade do controle metabólico (Quadro 1) (Figura 2).

Hipertireoidismo com diagnóstico prévio à gestação

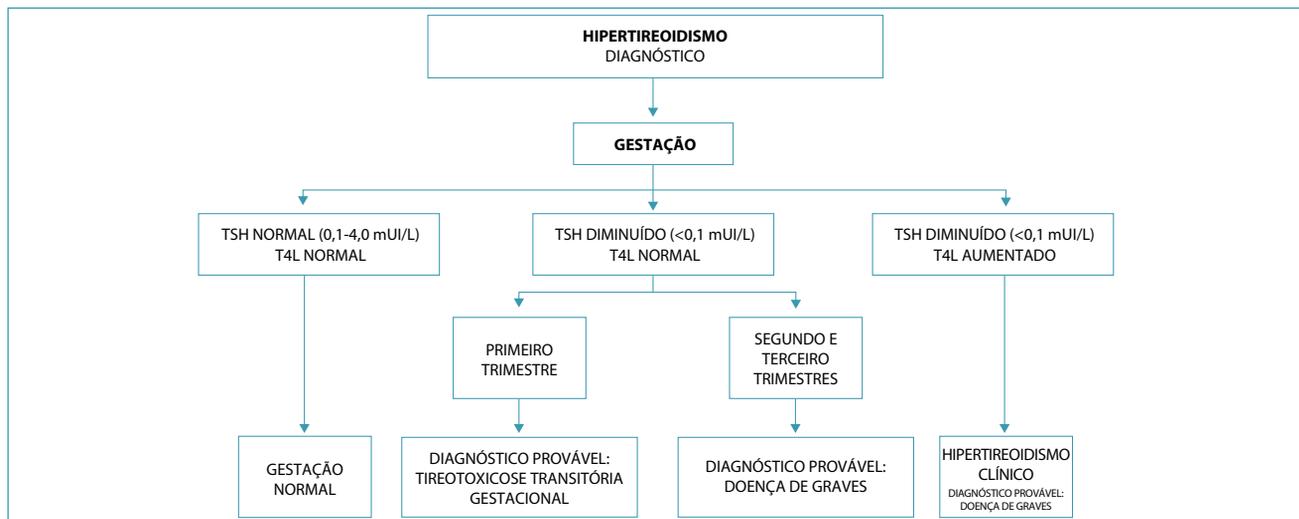
- *DG em remissão*: quando a gestante teve o diagnóstico de DG, foi submetida a tratamento clínico com droga

Quadro 1. Diagnósticos relacionados ao hipertireoidismo na gestação que podem impactar a conduta clínica

	Diagnóstico	TSH	T4L	TRAB
Hipertireoidismo diagnosticado previamente à gestação	DG em remissão	Normal	Normal	Não é necessário
	DG após tratamento com RAI ou cirurgia, em terapia com LT4	Normal	Normal	Solicitar
	DG controlada em uso de doses baixas de DAT	Normal	Normal	Solicitar
	DG não controlada em uso de doses elevadas de DAT	Baixo	Elevado	Solicitar
	Outras causas de hipertireoidismo (BMNT ou BUNT)	Normal ou reduzido	Normal ou elevado	Não é necessário
Hipertireoidismo com diagnóstico na gestação	Hipertireoidismo subclínico Diagnóstico provável: TTG	<0,1 mU/L	Normal	Solicitar somente se existir suspeita de DG
	Hipertireoidismo clínico Diagnóstico provável: DG	<0,1 mU/L	Elevado	Solicitar

TSH: hormônio estimulador da tireoide; T4L: tiroxina livre; T4T: tiroxina total; T3T: triiodotironina total; DG: doença de Graves; RAI: radioiodoterapia; LT4: levotiroxina; DAT: droga antitireoidiana; BMNT: bócio multinodular tóxico; BUNT: bócio uninodular tóxico; TTG: tireotoxicose transitória da gestação

Fonte: Elaboração própria – Grupo de Trabalho para Disfunções Tireoidianas na Gestação (CNEGAR e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM).



TSH: hormônio estimulador da tireoide; T4L: tiroxina livre.

Fonte: Elaboração própria – Grupo de Trabalho para Disfunções Tireoidianas na Gestação (CNEGAR e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM).

Figura 2. Hipertireoidismo diagnóstico

antitireoidiana (DAT) e encontra-se em remissão após a suspensão do medicamento, mantendo-se com função tireoidiana normal. Essa paciente deve ter sua função tireoidiana monitorizada durante a gestação e, em caso de normalidade, não há necessidade de testes ou monitorização fetal adicionais. Cuidado especial deve ser tomado no período pós-parto, pois existe risco aumentado de recorrência da DG e tireoidite puerperal.

- *DG após tratamento com ¹³¹I ou cirurgia:* quando a paciente necessita de reposição com levotiroxina. Há necessidade de monitorar o TRAB, pois ele pode estar elevado mesmo após o tratamento, o que aumenta o risco de hipertireoidismo fetal por passagem placentária.
- *DG em uso de doses baixas de DAT:* quando a paciente está em tratamento com DAT para DG com doses baixas – 5-10 mg de MMZ ou 50-200 mg de PTU –, encontra-se controlada e deseja engravidar ou está grávida. As DATs podem ser suspensas dependendo dos fatores de risco de recorrência.
- *DG em uso de doses elevadas de DAT:* quando a paciente se encontra com dificuldade de controle do hiperti-

reoidismo, pode ser recomendada a terapia definitiva com ¹³¹I ou exérese cirúrgica antes da gestação. Caso ela engravide inadvertidamente, sugere-se a manutenção do medicamento.

- *Pacientes com hipertireoidismo por outras causas como bócio multinodular ou uninodular tóxico:* nesse quadro, sugere-se tratamento definitivo antes da gestação e, caso a paciente engravide antes disso, é preconizado manter a terapia medicamentosa, sem a necessidade de monitorização de TRAB.

Hipertireoidismo com diagnóstico durante a gestação

- *Hipertireoidismo subclínico:* apresenta-se com TSH < 0,1 mUI/L e T4L normal, e o diagnóstico é laboratorial. A paciente não deve ser tratada com DAT e é importante o diagnóstico diferencial entre TTG e DG.
- *Hipertireoidismo clínico:* apresenta-se com TSH < 0,1 mUI/L e T4L elevado. O diagnóstico mais provável é o de DG. É importante a definição etiológica com a dosagem de TRAB para avaliar tratamento e monitorização fetal.

Quais sintomas na gestante devem fazer o profissional de saúde suspeitar de hipertireoidismo?

Os sinais e sintomas do hipertireoidismo estão ligados ao estado clínico de hipermetabolismo. Deve-se suspeitar de estado hipermetabólico quando a gestante apresentar palpitações e/ou taquicardia, irritabilidade e agressividade, inquietação, tremores finos, sudorese, pele quente e perda de peso ou ganho de peso inferior ao esperado. Evidentemente, por serem sintomas inespecíficos, podem passar despercebidos, particularmente na gestação. Achados mais específicos incluem bócio, oftalmopatia e mixedema pré-tibial, sugestivos de DG.^(6,7)

Quais valores de TSH e T4L fazem o diagnóstico de hipertireoidismo?

O diagnóstico laboratorial de hipertireoidismo na gestação é definido como TSH diminuído e T4L elevado, usando-se valores de referência específicos para gestantes.⁽⁸⁾ É importante ressaltar que os valores de referência da função tireoidiana durante a gestação são diferentes, devido às alterações fisiológicas próprias da gravidez e às características dos ensaios laboratoriais usados nessa avaliação. Além disso, a suficiência em iodo na população e a raça também podem influenciar esses parâmetros. Assim, é recomendado pelas sociedades de especialistas que os valores de referência para gestantes sejam determinados para cada população, de acordo com cada trimestre e usando ensaios específicos.^(2,6) Mas, não havendo disponibilidade dessa curva de referência, pode-se considerar o que consta a seguir:

TSH

Sabendo-se que o TSH no primeiro trimestre da gestação encontra-se baixo devido às altas concentrações de hCG e que há dificuldades em obter uma padronização, o limite inferior da normalidade pode ser considerado como 0,1 mUI/L.^(7,9)

A partir do segundo trimestre, as concentrações de TSH aumentam discretamente, e o limite inferior de normalidade em gestantes pode ser considerado o mesmo usado para indivíduos fora da gestação.⁽²⁾ Pacientes com diagnóstico de hipertireoidismo por DG apresentam TSH < 0,1 mU/L e, frequentemente, TSH indetectável.

T4T

A concentração de T4T aumenta progressivamente até atingir a 16ª semana, quando se estabiliza, influenciada pelo aumento do TBG. A partir desse período, até o parto, considera-se 1,5 vez os valores de referência fornecidos pelo laboratório para pessoas não gestantes. Portanto, é esperada concentração elevada de T4T durante uma gestação normal, ou seja, valores no limite superior ou mesmo acima dos valores de referência habituais.^(2,6,10)

T4L

O padrão-ouro de dosagem de T4L é por cromatografia líquida por espectrometria de massa ou diálise de equilíbrio

ou ultrafiltração, que eliminam qualquer interferência.⁽²⁾ Mas essas metodologias são custosas e não disponíveis na maioria dos laboratórios. Os imunoenaios automatizados, amplamente usados, sofrem interferência do excesso de TBG, particularmente a partir do segundo trimestre, fornecendo valores falsamente baixos de T4L.

A despeito tanto das dificuldades fisiológicas da gestação como daquelas relativas às variações impostas pelo método laboratorial utilizado, a melhor opção para o diagnóstico de hipertireoidismo clínico na gestante é por meio de concentrações elevadas de T4L, acima do limite superior da referência do laboratório considerado, em conjunto com TSH baixo ou suprimido.

A TTG deve ser tratada com DATs?

As DATs não são recomendadas para o tratamento da TTG, pois nessa condição ocorre normalização espontânea das concentrações de HTs até o término do primeiro trimestre, podendo persistir até 18ª semana de gestação, e pelo fato de esses medicamentos estarem associados a malformações congênitas e hipertireoidismo fetal.⁽²⁾

Qual deve ser a conduta perante o diagnóstico do hipertireoidismo subclínico?

Gestantes com hipertireoidismo subclínico apresentam TSH suprimido e níveis dos hormônios tireoidianos (T4L) dentro do valor de referência para gestantes. A questão mais importante é definir o diagnóstico diferencial entre a TTG e outras formas de hipertireoidismo leve, entre as quais a mais comum é a DG. Sempre que possível, esse acompanhamento inicial deve ser feito pelo obstetra em parceria com o endocrinologista. Anamnese cuidadosa e exame físico com ênfase em estigmas para DG (bócio e oftalmopatia) devem ser feitos, devendo-se repetir a dosagem de TSH e T4L. As dosagens de TRAb e T3 podem auxiliar no diagnóstico etiológico. Na TTG, em geral, o quadro clínico é mais leve e pode haver sobreposição com sinais e sintomas de hiperêmese gravídica (náuseas e vômitos no início da gestação com perda de peso > 5%, desidratação e cetonúria); não há história pregressa de doença tireoidiana e nem estigmas da DG como bócio e oftalmopatia.⁽⁹⁾ Destaca-se, porém, que a DG também pode se manifestar de forma mais leve na gestação, inclusive com hipertireoidismo subclínico; nesse caso, a paciente geralmente tem história prévia de doença tireoidiana, podendo ou não apresentar bócio e oftalmopatia.

A presença do TRAb circulante confirma a DG.⁽⁹⁾

Quais exames subsidiários devem ser solicitados para definir o diagnóstico etiológico de hipertireoidismo?

O diagnóstico etiológico de hipertireoidismo na gestação é fundamental, porque demanda tratamentos diferentes e apresenta prognósticos diversos (Quadro 2). O principal exame auxiliar no diagnóstico é a dosagem de TRAb, particularmente diante de um hipertireoidismo clínico, vis-

to que é sensível e específico para a DG. Na ausência de TRAb, um aumento importante também nas concentrações de T3 (total ou livre), em relação à T4, sugere DG. A T3 está discretamente elevada em <20% das mulheres afetadas por TTG.^(10,11) A ultrassonografia de tireoide pode ser útil quando a suspeita etiológica recai sobre o bócio multinodular tóxico ou adenoma tóxico (doença de Plummer).^(10,11) A cintilografia tem contraindicação absoluta na gravidez. É importante o alerta de que o uso da biotina deve ser sempre suspenso antes da coleta de sangue para essas dosagens, pois a maioria dos ensaios para avaliação da função tireoidiana sofre interferência, que mimetiza o hipertireoidismo clínico, com supressão de TSH, elevação de T4L e TRAb positivo.⁽¹²⁾ É recomendado suspender também as vitaminas pelo menos 48 horas antes da coleta de sangue.

Quadro 2. Diagnóstico diferencial entre DG e TTG

	Doença de Graves	TTG
TRAb	Positivo	Negativo
T3	Elevado	Normal
T3:T4	Elevado	Baixo
T4L	Muito aumentado	Pouco aumentado
TSH	Suprimido	Baixo ou suprimido

TTG: tireotóxicose transitória gestacional; DG: doença de Graves; TSH: hormônio estimulador da tireoide; TRAb: anticorpo contra o receptor de TSH; T3: triiodotironina; T4L: tiroxina livre; T3:T4: relação entre as concentrações de T3 e T4
Fonte: Elaboração própria – Grupo de Trabalho para Disfunções Tireoidianas na Gestação (CNEGAR e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM).

Quais pacientes com hipertireoidismo devem ser tratadas na gestação?

O hipertireoidismo clínico, franco ou manifesto, está associado a desfechos desfavoráveis na gestação quando não tratado adequadamente. O mau controle da tireotóxicose está associado a perda fetal, hipertensão gestacional, prematuridade, baixo peso ao nascimento, restrição de crescimento intrauterino, crise tireotóxica e insuficiência cardíaca congestiva materna.⁽¹³⁾ Dessa forma, as pacientes portadoras de hipertireoidismo clínico devem ser tratadas, enquanto aquelas com hipertireoidismo subclínico e/ou TTG devem receber apenas tratamento sintomático e monitorização.⁽²⁾

Como deve ser a assistência para pacientes com diagnóstico de hipertireoidismo subclínico?

Não há evidências de piora de desfechos maternos ou fetais em gestantes portadoras de hipertireoidismo subclínico.^(11,14) Por essa razão, não há indicação de tratamento com DAT para essas gestantes. A piora ou evolução para hipertireoidismo clínico durante a gestação é incomum, porém o TSH e a T4L devem ser monitorizados a cada quatro semanas com o objetivo de identificar as pacientes que evoluem desfavoravelmente.⁽²⁾ A dosagem do TRAb é importante para o diagnóstico etiológico do hipertireoidismo subclínico e nos casos de TRAb positivo; se as concentrações forem maiores que três vezes o limite superior

da normalidade, nova medição deve ser feita entre a 18ª e 22ª semana, quando a tireoide fetal está totalmente formada. O TRAb deve ser monitorizado, pois sabidamente atravessa a placenta.⁽²⁾ Nos casos de DG, um cuidado especial deve ser tomado após o parto devido ao aumento da recorrência da doença no puerpério, e a paciente deve ser encaminhada a um serviço de endocrinologia para monitorização da função tireoidiana nesse período. A TTG é outra causa de hipertireoidismo subclínico na gestação, assim a função tireoidiana (TSH, T4L) deve ser monitorizada a cada quatro semanas, até que haja normalização, geralmente por volta da 14ª a 18ª semana. Após essa normalização da função tireoidiana e se não houver doenças associadas, a gestante pode ter acompanhamento normal. Especial atenção deve ser tomada quando houver associação com hiperêmese gravídica; nesses casos, controle dos vômitos e hidratação endovenosa podem ser necessários. Alguns casos podem demandar internação.^(2,15) Em situações em que há taquicardia com desconforto da gestante e elevação de T4L, podem-se utilizar medicamentos sintomáticos, como os betabloqueadores. A medicação de preferência é o propranolol, administrado em doses de 10 a 40 mg a cada oito horas, por curto tempo, até se normalizar a T4L.⁽²⁾ O uso prolongado do propranolol na gestação foi associado a bradicardia fetal, hipoglicemia neonatal e restrição de crescimento fetal, portanto ele deve ser usado pelo menor tempo possível.⁽¹⁶⁾

Quais devem ser os cuidados pré-concepcionais na mulher com hipertireoidismo?

O planejamento de uma gravidez deve ser bastante discutido entre a mulher em idade fértil com hipertireoidismo e o seu médico. É importante informar os riscos teratogênicos e obstétricos do hipertireoidismo, bem como de seu complexo tratamento durante a gestação. Recomenda-se que seja instituído o tratamento e que a mulher esteja em eutireoidismo estável com doses baixas de DAT (5-10 mg/dia de MMZ ou 50-200 mg de PTU) antes de se considerar a concepção. Esse estado pode ser considerado quando dois exames consecutivos apontam eutireoidismo com intervalo mínimo de um mês entre eles.^(2,6) Particularmente em condições de difícil controle da doença com DATs, o tratamento definitivo com ¹³¹I ou tireoidectomia deve ser oferecido previamente à concepção. É importante lembrar que, em casos de tratamento com ¹³¹I, mesmo que se atinja controle do hipertireoidismo a curto/médio prazo, há grandes chances de uma piora imunológica com altos títulos de TRAb circulantes em resposta à terapia, o que pode perdurar por alguns meses. Mulheres tratadas há pelo menos seis meses com baixas doses de DAT – 5-10 mg/dia de MMZ ou 100-200 mg/dia de PTU – e bem controladas podem ter a suspensão da medicação considerada no primeiro trimestre, em vista do potencial teratogênico dessas drogas, desde que monitoradas quanto à função tireoidiana regularmente.^(7,17)

Em que tipo de pré-natal deve ser acompanhada a grávida com hipertireoidismo?

A gestante com hipertireoidismo clínico, em vista da complexidade do ajuste medicamentoso e do risco materno e fetal, deve ser acompanhada em pré-natal de alto risco. Nesse acompanhamento, faz-se necessária interação permanente entre o obstetra e o endocrinologista, bem como acompanhamento especial de monitorização do feto.^(2,6)

Como deve ser o tratamento medicamentoso do hipertireoidismo diagnosticado na gravidez?

PTU e MMZ são os medicamentos disponíveis para o tratamento do hipertireoidismo durante a gestação. Devido aos efeitos adversos, sobretudo a possibilidade de malformações congênitas e hipotireoidismo fetal, recomenda-se usar a menor dose possível, que mantenha a mãe levemente tireotóxica a fim de preservar a função tireoidiana fetal, pois as DATs atravessam a barreira placentária.^(10,18) A dose depende do nível da T4L. As doses variam entre 5 e 30 mg ao dia de MMZ (média de 10-20 mg), em tomada única diária, e entre 100 e 600 mg ao dia de PTU (média de 200-400 mg), divididos em duas a três tomadas diárias.⁽²⁾ As doses iniciais das DATs devem ser proporcionais à gravidade da tireotoxicose, medida pelo nível de T4L. No quadro 3, encontra-se uma sugestão de doses para MMZ e PTU adaptada da diretriz da ATA para tratamento do hipertireoidismo e tireotoxicose para não gestantes e ajustadas para as doses recomendadas às gestantes (Figura 3).⁽⁵⁾ A PTU é o medicamento de escolha quando é necessária a terapia até a 16ª semana de gestação, devido ao menor risco e à menor gravidade das malformações congênitas associadas. Caso seja necessário manter a DAT após a 16ª semana, a PTU pode ser trocada pelo MMZ, pelo maior risco de hepatotoxicidade atribuído à PTU. No entanto, a troca de medicamento pode gerar descontrole da doença. Desse modo, é necessário avaliar a gestante individualmente para decidir sobre a necessidade da troca das medicações. A equivalência de doses entre MMZ e PTU é de 1:20 (5 mg de MMZ equivale a 100 mg de PTU).⁽²⁾ Em caso de início de tratamento após a 16ª semana de gestação, recomenda-se iniciar a terapia com MMZ.⁽²⁾ Há tendência de melhora da DG durante a gestação, devido às mudanças imunológicas da gravidez e ao aumento do hormônio ligado à TBG; por essa razão, as doses das DATs precisam ser revistas a cada visita, sendo recomendada redução de 30% a 50% da dose quando a T4L atingir o limite superior da normalidade.⁽⁵⁾ O uso do ¹³¹I está contraindicado na gestação, por atravessar a barreira placentária e causar hipotireoidismo fetal e também pela exposição do feto à radiação. A tireoidectomia, durante a gestação, pode ser indicada em casos em que há efeitos adversos graves relacionados às DATs e quando não se consegue atingir as metas terapêuticas de controle do hipertireoidismo

mesmo com altas doses de DATs (>40 mg de MMZ ou 600 mg de PTU).⁽²⁾ Se necessária, a melhor época para a tireoidectomia é o segundo trimestre da gestação. O preparo pode ser realizado com betabloqueadores. Deve-se ter cuidado especial nas gestantes com TRAb muito elevado (>3 vezes o valor de referência), já que a redução do TRAb após a cirurgia é lenta e, mesmo com o sucesso no controle do hipertireoidismo materno, ainda pode haver risco de hipertireoidismo fetal, sendo necessário manter a monitorização fetal.⁽²⁾

Como deve ser o tratamento para a mulher que já estava medicada para hipertireoidismo e engravidar?

Para pacientes com baixo risco para recorrência de DG que estão eutireoidianas e engravidam em uso de baixas doses de DAT (5-10 mg MMZ ou 50-200 mg PTU), sugere-se a suspensão das DATs e a observação da função tireoidiana. É importante levar em consideração outros fatores associados à recorrência da doença, como níveis elevados de TRAb, uso de DAT por tempo inferior a seis meses, TSH suprimido em uso de DAT, bócio volumoso, presença de oftalmopatia e necessidade de doses superiores a 5-10 mg de MMZ ou 50-200 mg de PTU (Quadro 4). Em casos de alto risco para recorrência, sugere-se manter PTU ou trocar MMZ para PTU, na proporção de 1:20. Durante a gestação pode haver melhora do quadro de hipertireoidismo, levando à necessidade de doses menores das DATs ou até mesmo à suspensão da medicação. Por essa razão, os ajustes de dose baseados nas avaliações laboratoriais seriadas devem ser feitos durante toda a gestação.⁽²⁾

Quadro 3. Doses de MMZ e PTU sugeridas para início de tratamento em gestantes de acordo com o nível de T4L

NÍVEL DE T4L (número vezes em relação ao limite superior normal)	METIMAZOL MG	PROPILTIOURACILA MG
Até 2 vezes	5-10	100-200
Entre 2 e 3 vezes	10-20	200-400
Acima de 3 vezes	20-30	400-600

T4L: tiroxina livre.

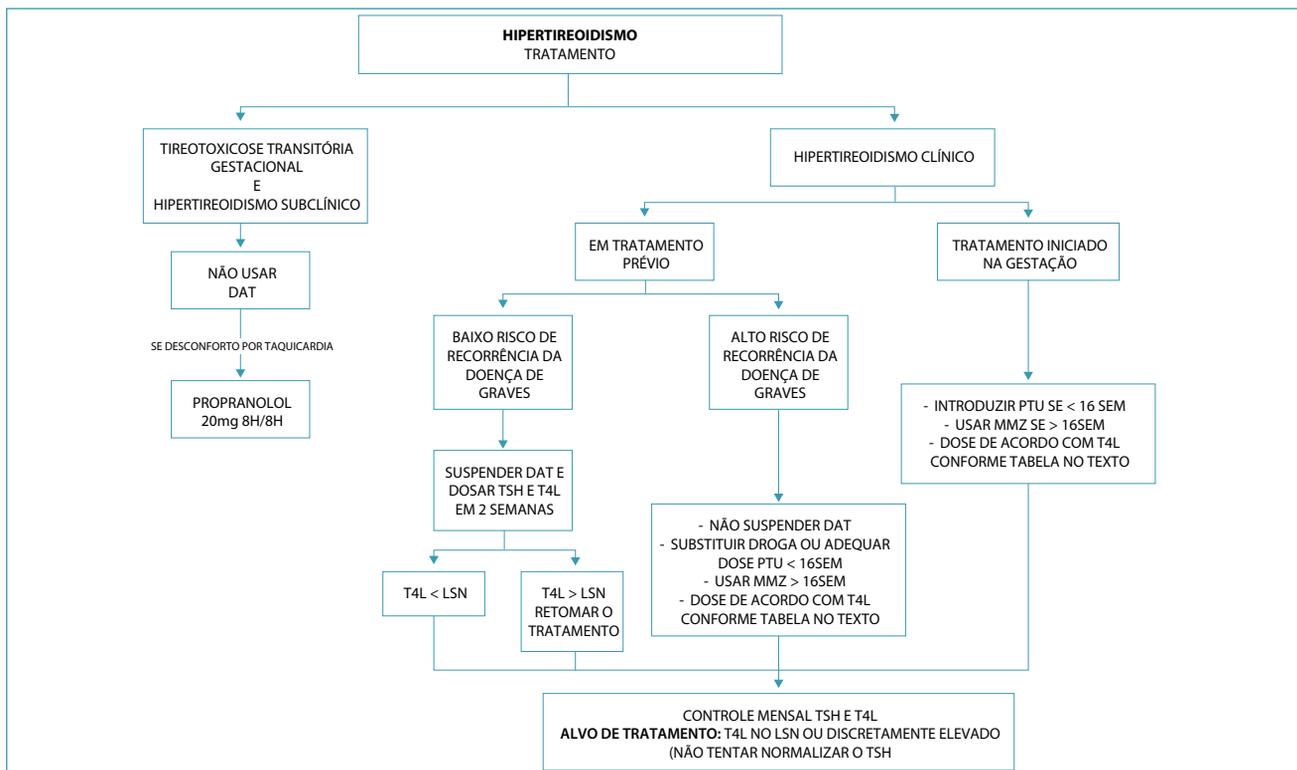
Fonte: Adaptada de: Ross et al.⁽⁹⁾

Quadro 4. Critérios de alto risco para recorrência da DG após suspensão das DATs em gestantes

Níveis elevados de TRAb (3 vezes o limite superior de normalidade)
Uso de DATs por menos de 6 meses
TSH suprimido em uso de DATs
Bócio volumoso
Oftalmopatia de Graves
Necessidade de doses superiores a 5-10 mg de MMZ ou 50-200 mg de PTU

MMZ: metimazol; PTU: propiltiouracila; DG: doença de Graves; DATs: drogas antitireoidianas; TRAb: anticorpo antirreceptor de TSH; TSH: hormônio estimulador da tireoide.

Fonte: Elaboração própria – Grupo de Trabalho para Disfunções Tireoidianas na Gestação (CNEGAR e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM).



TSH: Hormônio estimulador da tireoide; T4L: Tiroxina livre; DAT: Droga antitireoidiana; PTU: Propiltiuracil; MMZ: Metimazol; LSN: Limite superior da normalidade.
 Fonte: Elaboração própria – Grupo de Trabalho para Disfunções Tireoidianas na Gestação (CNEGAR e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM).

Figura 3. Hipertireoidismo – tratamento

Quais são os efeitos adversos materno-fetais do tratamento com drogas antitireoidianas?

As DATs são os pilares do tratamento do hipertireoidismo na gestação. As drogas mais utilizadas são a PTU e o MMZ. Ambas interferem fundamentalmente no processo de formação do hormônio tireoidiano, inibindo sua síntese. Contudo, podem produzir efeitos indesejáveis. Para a mãe, os efeitos colaterais ocorrem em 3% a 5% e são, na maioria, reações alérgicas eruptivas ou sintomas gastrointestinais. Nesses casos, pode-se controlar com sintomáticos (anti-histamínicos) ou realizar a troca entre DATs. Contudo, em 0,1% a 0,15%, eles podem levar a efeitos graves, como agranulocitose e insuficiência hepática. Esses dois efeitos são contraindicação absoluta para o uso de DATs e, caso ocorram com uma delas, não se recomenda a troca para outra. A paciente deve ser encaminhada para serviço especializado com urgência, e a tireoidectomia pode ser considerada, idealmente no segundo trimestre. Todas as gestantes em uso de DATs devem ser alertadas de que, na presença de sinais e/ou sintomas gripais como febre e odinofagia, existe a possibilidade de agranulocitose, devendo-se coletar hemograma, suspender a DAT e iniciar antibioticoterapia imediatamente se confirmado o diagnóstico.^(17,19) Os efeitos para o feto se devem à passagem transplacentária dessas medicações. No primeiro trimestre, deparamo-nos com os efeitos teratogênicos. O MMZ leva a complicações em 2% a 4% das gestações. A

malformação mais conhecida é a *aplasia cutis*, contudo outras malformações são descritas: atresia cloacal e esofágica, defeitos de formação da parede abdominal e malformações oculares, cardíacas e do sistema urinário. A PTU pode também levar a malformações fetais em 2% a 3%. As malformações que podemos encontrar são cistos cervicais e anormalidades do trato urinário masculino. É importante frisar que as malformações relacionadas à PTU costumam ser menos graves que aquelas desencadeadas pelo MMZ.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Além do aspecto de interferência na formação fetal, essas medicações, ao atravessarem a barreira placentária, podem interferir na síntese de hormônio tireoidiano fetal, causando hipotireoidismo fetal. Dessa forma, o manuseio preciso dessas medicações durante a gestação é fundamental. A dose de DATs deve ser a mínima necessária. O propranolol também pode ser utilizado no controle dos sintomas do hipertireoidismo. Caso esse uso se estenda a longos períodos, pode causar restrição de crescimento fetal, bradicardia fetal e hipoglicemia neonatal.⁽²¹⁾

Como monitorar o tratamento para hipertireoidismo e qual a meta laboratorial a ser alcançada?

A meta durante o tratamento de hipertireoidismo na gestação é manter a T4L em concentrações no limite superior da normalidade ou discretamente elevada. Dessa maneira, evita-se o tratamento excessivo com DATs e, conseqüentemente, o hipotireoidismo fetal. A monitorização deve ser feita a

cada 2-4 semanas, até a gestante estar com uma dose estável de DAT. Depois, o seguimento pode ser feito a cada quatro semanas. O TSH pode permanecer baixo ou indetectável por semanas, mesmo após a diminuição da T4L. Portanto, o TSH não deve ser um parâmetro de seguimento durante o tratamento. O hipertireoidismo na gestante estará bem controlado na presença de T4L no limite superior do normal (ou discretamente elevado), mesmo com o TSH ainda baixo.^(2,8) Pacientes com DG devem dosar o TRAb logo no primeiro trimestre. Se as concentrações forem maiores que três vezes o limite superior da normalidade, nova medição deve ser feita entre a 18ª e a 22ª semana, quando a tireoide fetal está totalmente formada. O TRAb deve ser monitorizado, pois sabidamente atravessa a placenta. Na persistência de títulos elevados de TRAb, deve ser feita a avaliação de bócio fetal e monitorização, pelo risco aumentado de hipertireoidismo fetal e neonatal. Se os títulos negativarem ou diminuírem, o risco de complicações materno-fetais é menor.^(2,22)

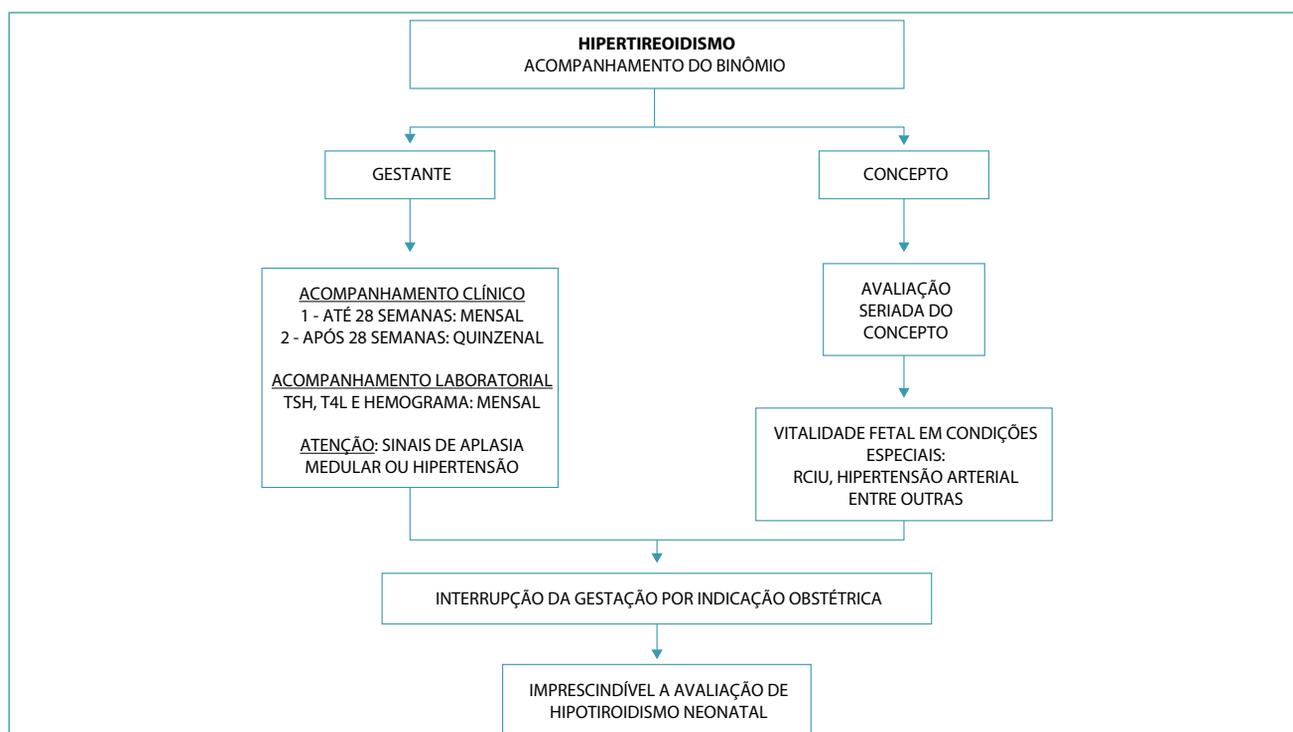
Como e com que intervalo deve ocorrer o acompanhamento materno-fetal?

Como regra geral, aconselha-se acompanhamento multiprofissional envolvendo o médico obstetra e o endocrinologista em ambiente de pré-natal de alto risco. A frequência dessas consultas deve ser quinzenal até a 28ª semana e depois semanal até o parto. Durante toda a gestação, o feto deve ser monitorado quanto a sua formação, crescimento e sinais de hipotireoidismo ou hipertireoidismo. Após a 28ª semana, recomenda-se, em situações específicas – como na

restrição de crescimento fetal –, incluir avaliações periódicas da vitalidade fetal (Figura 4).^(5,6)

Como diagnosticar e conduzir o hipertireoidismo ou hipotireoidismo fetal?

O hipertireoidismo fetal normalmente se manifesta com taquicardia fetal persistente (FCF > 170 bpm) por mais de 10 minutos em gestantes com DG. Outros sinais clínicos fetais podem ser: restrição de crescimento fetal, bócio fetal, maturação óssea acelerada e, em casos mais extremos, insuficiência cardíaca congestiva e hidropsia. O hipertireoidismo fetal é desencadeado pela passagem de TRAb pela barreira placentária, estimulando excessivamente a formação e liberação de HTs do feto. Trata-se de gestantes que devem ser acompanhadas de forma particularizada por equipe de medicina fetal experiente. Essa condição pode inclusive se estender ao período neonatal, devendo haver acompanhamento rigoroso pelo obstetra e neonatologista. Uma condição que deve ser considerada de alto risco é o cenário de mulheres com diagnóstico prévio de DG que realizaram ¹³¹I ou tireoidectomia previamente à gestação. Essas mulheres, por não fazerem mais uso de DATs, podem permanecer produzindo TRAb, causando hipertireoidismo fetal e/ou neonatal.^(6,23,24) O hipotireoidismo fetal normalmente se manifesta pelo bócio fetal, em decorrência da passagem de DATs ou, raramente, pela passagem de TRAb inibidor, que diminuiria a produção de HTs pelo feto. A gestante deve ser acompanhada por equipe de medicina fetal experiente. A cordocentese ou a dosagem dos HTs em líquido amniótico para o diagnóstico de hipotireoidismo fetal é extremamen-



TSH: Hormônio estimulador da tireoide; T4L: Tiroxina livre; RCIU: Restrição crescimento intrauterino.

Fonte: Elaboração própria – Grupo de Trabalho para Disfunções Tireoidianas na Gestação (CNEGAR e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia – SBEM).

Figura 4. Hipertireoidismo – Acompanhamento do binômio

te controversa, assim como a administração de levotiroxina em líquido amniótico.⁽⁶⁾ Em caso de bócio fetal volumoso, deve-se discutir a necessidade de EXIT (*ex-utero intrapartum treatment*) no parto.

Como prescrever tratamento para hipertireoidismo durante a lactação?

As DATs são secretadas no leite materno, mas em concentrações muito baixas. A amamentação é segura com doses até 20 mg/dia de MMZ e 450 mg/dia de PTU.⁽²⁾ A tomada da DAT deve ser feita imediatamente após amamentar.⁽¹⁰⁾ A preferência é por MMZ, devido aos efeitos colaterais associados à PTU.⁽⁵⁾ Não há necessidade de monitoramento da função tireoidiana do lactente, pois não há evidência de que o uso de DAT leve ao hipotireoidismo ou comprometimento no crescimento e no desenvolvimento neurocognitivo da criança.⁽²⁵⁾ Não existem dados suficientes que demonstrem que o hipertireoidismo interfere na lactação, portanto ele deve ser tratado de acordo com o seu diagnóstico.⁽²⁾ O tratamento com ¹³¹I só pode ser indicado após a suspensão da amamentação por pelo menos três meses e a amamentação não deve ser retomada,⁽²⁶⁾ pois a concentração de iodo radioativo na glândula mamária pode aumentar o risco de câncer de mama futuramente.⁽²⁷⁾ O propranolol pode ser usado durante a amamentação, sem risco para a criança ou interferência na capacidade da lactação. Entretanto, o atenolol não é recomendado, pois é secretado no leite materno, causando bradicardia e hipoglicemia na criança.⁽²⁸⁾

Como prestar assistência à puérpera com tireotoxicose?

A tireotoxicose que surge no período pós-parto é causada frequentemente pela tireoidite pós-parto (TPP), definida como disfunção tireoidiana autoimune no primeiro ano do puerpério, excluindo-se a DG.^(8,25) Outra possibilidade é a recidiva ou ativação da DG no puerpério. É importante diferenciar entre essas duas principais causas. A incidência da TPP é extremamente variável, atingindo cerca de 15% dos casos.⁽²⁾ Acomete mais frequentemente mulheres com história anterior de TPP, que apresentam anticorpos antitireoidianos positivos antes da gestação (em tratamento com levotiroxina ou em eutireoidismo), com outra doença autoimune associada (diabetes insulino dependente, artrite reumatoide etc.) ou mesmo com DG em remissão.⁽²⁹⁾ O quadro clínico típico começa com uma fase tóxica, hipertireoidismo clínico e laboratorial, seguido de hipotireoidismo e posteriormente recuperação da função tireoidiana. A função tireoidiana mostra TSH suprimido e T4L elevado, definindo a tireotoxicose (fase tóxica), e a presença de anticorpos antitireoidianos, particularmente o anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO), caracteriza a TPP. A fase de tireotoxicose geralmente é leve e autolimitada, durando de um a três meses, quando a paciente pode apresentar palpitações, tremores, fadiga e nervosismo. É importante, nessa fase, diferenciá-la da DG deflagrada no período pós-parto (Figura 1) (Quadro 5). Geralmente a fase de hipertireoi-

dismo da TPP aparece nos primeiros meses após o parto, enquanto a DG pode surgir depois de três meses após o parto.⁽³⁰⁾ Devido ao processo destrutivo da TPP, observam-se concentrações mais elevadas de T4 em relação a T3, enquanto na DG, há predomínio de concentrações mais altas de T3 do que de T4. A presença de TRAb favorece o diagnóstico da DG. A cintilografia deve ser evitada, devido à passagem do radioisótopo para o leite materno. Se for imprescindível para o diagnóstico, opta-se por usar ^{99m}Tc ou ¹²³I, com meias-vidas menores, orientando-se retirar e desprezar o leite materno durante 1-5 dias, respectivamente, até a retomada da amamentação.⁽³¹⁾ O tratamento da fase tóxica da TPP pode ser instituído para atenuar o quadro clínico, usando-se betabloqueadores, que não são contraindicados durante o aleitamento. A dose de propranolol é dada de acordo com os sintomas, podendo-se iniciar com 10 mg, três vezes ao dia. Já o atenolol deve ser evitado, pois é secretado no leite materno, causando bradicardia e hipoglicemia no lactente. O uso de DAT é contraindicado na TPP.⁽²⁾ A monitorização com TSH e T4L deve ser feita a cada 4-8 semanas.⁽²⁹⁾ A preocupação após a fase de hipertireoidismo é a de hipotireoidismo, que pode ser mais sintomática, ocorrendo após 3-12 meses do parto.⁽²⁾ O tratamento com levotiroxina deve ser iniciado se a paciente apresentar sintomas importantes, se estiver amamentando, se a elevação de TSH se mantiver por mais de seis meses e, principalmente, se estiver planejando nova gestação. A retirada da levotiroxina pode ser planejada após 6-12 meses do tratamento. A monitorização do TSH e T4L deve ser feita anualmente, devido ao alto risco de desenvolvimento de hipotireoidismo permanente após quadro de TPP.^(2,6)

Quadro 5. Diagnóstico diferencial entre tireoidite pós-parto e doença de Graves

	Tireoidite pós-parto	Doença de Graves
Instalação após o parto	<3 a 6 meses	>3 a 6 meses
TRAb	Negativo	Positivo
Anti-TPO	Presente	Pode estar presente
T3:T4	Baixa (T4 >> T3)	Elevada (T3 >> T4)
Vascularização da tireoide	Normal	Aumentada

TRAb: anticorpo contra o receptor de hormônio estimulador da tireoide; anti-TPO: anticorpo antitireoperoxidase; T3:T4: relação das concentrações de triiodotironina e tiroxina.
Fonte: Elaboração própria — Grupo de Trabalho para Disfunções Tireoidianas na Gestação (CNEGAR e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia — SBEM).

Considerações finais

O hipertireoidismo na gestação representa um grande desafio tanto para o obstetra como para o endocrinologista. As alterações da gestação sobre a fisiologia hormonal tireoidiana, as complicações fetais, neonatais e maternas da doença não tratada e as repercussões fetais e maternas, e as minúcias do tratamento medicamentoso na gestação são aspectos importantes que devem estar no radar desse acompanhamento. No primeiro trimestre de gestação, deve ser dado destaque à tireotoxicose gestacional, presente em até 5% das gestações. Sua etiopatogenia relaciona-se primordialmente à produção de

hCG, leva à sintomatologia normalmente mais relacionada a hiperêmese gravídica e dispensa tratamento com drogas antitireoidianas. Um aspecto importante é a diferenciação com a DG diagnosticada na gestação. De maneira geral, a patologia mais associada ao hipertireoidismo na gestação é a DG. Esse aspecto traz também os efeitos do TRAb sobre a função tireoidiana fetal, visto que esses anticorpos ultrapassam a barreira placentária. O não tratamento do hipertireoidismo está ligado a uma série de intercorrências, tais como: perda fetal, hipertensão, prematuridade, restrição do crescimento fetal, hipertireoidismo fetal, crise tireotóxica, insuficiência cardíaca congestiva materna e óbito materno, esse último raro. Dessa forma, faz-se importante o tratamento adequado do hipertireoidismo na gestação. Contudo, as drogas disponíveis para esse tratamento, da classe das tiaminas, a PTU e MMZ, são potenciais substâncias teratogênicas, podem causar hipotireoidismo fetal e bócio, e estão relacionadas a uma série de efeitos colaterais na grávida, alguns muito graves, como a hepatite e a pancitopenia. Outros tratamentos mais efetivos, como o ^{131}I , são proscritos na gestação e na amamentação, devido a sua capacidade de levar à lesão tireoidiana fetal e neonatal. A cirurgia representa maior risco na gestação e deve ser indicada em situações muito específicas. Com toda essa dinâmica, faz-se necessário um tratamento medicamentoso com a menor dose possível de medicação durante a gestação. O controle sistemático laboratorial dos efeitos colaterais e fetais e um criterioso acompanhamento obstétrico também são imprescindíveis. O parto não necessariamente representa um alívio, pois o rebote do sistema autoimune – suprimido na gestação – e o retorno a condições normais de produção e transporte periférico do HT podem desencadear quadros novos de DG, bem como piorar a DG já existente. Por último, é importante frisar que o tratamento medicamentoso do hipertireoidismo não contraindica a amamentação, mas cuidados adicionais devem ser adotados.

Referências

- Korevaar TI, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: new insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(10):610-22. doi: 10.1038/nrendo.2017.93
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457
- Morais NS, Assis AS, Corcino CM, Saraiva DA, Barbara T, Ventura CD, et al. Recent recommendations from ATA guidelines to define the upper reference range for serum TSH in the first trimester match reference ranges for pregnant women in Rio de Janeiro. *Arch Endocrinol Metab*. 2018;62(4):386-91. doi: 10.20945/2359-3997000000064
- Melmed S, Auchus RJ, Goldfine AB, Koenig RJ, Rosen CJ. *Williams textbook of endocrinology*. 14th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for diagnosis and management of hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421. doi: 10.1089/thy.2016.0229
- Thyroid disease in pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstet Gynecol*. 2020;135(6):e261-74. doi: 10.1097/AOG.0000000000003893
- Cooper DS, Laurberg P. Hyperthyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013;1(3):238-49. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70086-X
- Korevaar TIM, Pearce EN. Thyroid disorders during preconception, pregnancy, and the postpartum period. In: Braverman LE, Cooper DS, Kopp PA, editors. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 11th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 2021. p. 922-40.
- Iijima S. Pitfalls in the assessment of gestational transient thyrotoxicosis. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(8):662-7. doi: 10.1080/09513590.2020.1754391
- Kobaly K, Mandel SJ. Hyperthyroidism and pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019;48(3):533-45. doi: 10.1016/j.ecd.2019.05.002
- Cuff RD. Hyperthyroidism during pregnancy: a clinical approach. *Clin Obstet Gynecol*. 2019;62(2):320-9. doi: 10.1097/GRF.0000000000000435
- Barbesino G. Misdiagnosis of Graves' Disease with apparent severe hyperthyroidism in a patient taking biotin megadoses. *Thyroid*. 2016;26(6):860-3. doi: 10.1089/thy.2015.0664
- Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH. Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol*. 1994;84(6):946-9.
- Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*. 2006;107(2 Pt 1):337-41. doi: 10.1097/01.AOG.0000197991.64246.9a
- Weeke J, Dybkaer L, Granlie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulf E, Laurberg P, et al. A longitudinal study of serum TSH, and total and free thyroxines during normal pregnancy. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1982;101(4):531-7. doi: 10.1530/acta.0.1010531
- Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med*. 1981;305(22):1323-6. doi: 10.1056/NEJM198111263052205
- Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Antithyroid drug side effects in the population and in pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1606-14. doi: 10.1210/jc.2015-4274
- Momotani N, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Antithyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. Optimal regimen for fetal thyroid status. *N Engl J Med*. 1986;315(1):24-8. doi: 10.1056/NEJM198607033150104
- De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2543-65. doi: 10.1210/jc.2011-2803
- Laurberg P, Bornaud C, Karmisholt J, Orgiazzi J. Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(1):1-8. doi: 10.1530/EJE-08-0663
- Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2004;351(3):241-9. doi: 10.1056/NEJMoa040079
- Lee SY, Pearce EN. Assessment and treatment of thyroid disorders in pregnancy and the postpartum period. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(3):158-71. doi: 10.1038/s41574-021-00604-z
- Paschke R, Niedziela M, Vaidya B, Persani L, Rapoport B, Leclere J. 2012 European Thyroid Association guidelines for the management of familial and persistent sporadic non-autoimmune hyperthyroidism caused by thyroid-stimulating hormone receptor germline mutations. *Eur Thyroid J*. 2012;1(3):142-7. doi: 10.1159/000342982
- Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76-94. doi: 10.1159/000362597
- Azizi F, Khoshnati M, Bahraini M, Hedayati M. Thyroid function and intellectual development of infants nursed by mothers taking methimazole. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3233-8. doi: 10.1210/jcem.85.9.6810
- Gorman CA. Radioiodine and pregnancy. *Thyroid*. 1999;9(7):721-6. doi: 10.1089/thy.1999.9.721
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020
- Shannon ME, Malecha SE, Cha AJ. Beta blockers and lactation: an update. *J Hum Lact*. 2000;16(3):240-5. doi: 10.1177/089033440001600313
- Stagnaro-Green A. Approach to the patient with postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(2):334-42. doi: 10.1210/jc.2011-2576
- Amino N, Arata N. Thyroid dysfunction following pregnancy and implications for breastfeeding. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(4):101438. doi: 10.1016/j.beem.2020.101438
- Romney BM, Nickoloff EL, Esser PD, Alderson PO. Radionuclide administration to nursing mothers: mathematically derived guidelines. *Radiology*. 1986;160(2):549-54. doi: 10.1148/radiology.160.2.3726137

Carlos Alberto Maganha 

Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos, São José dos Campos, SP, Brasil.

Rosiane Mattar 

Departamento de Obstetrícia, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, Brasil.

Cleo Otaviano Mesa Júnior 

Universidade Federal Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

Suemi Marui 

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Sara Toassa Gomes Solha 

Policlínica Municipal, Sorocaba, SP, Brasil.

Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira 

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Alberto Carlos Moreno Zaconeta 

Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil.

Renato Teixeira Souza 

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Conflitos de interesse: nada a declarar.**Comissão Nacional Especializada em Gestão de Alto Risco da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo)****Presidente:**

Rosiane Mattar

Vice-presidente:

Alberto Carlos Moreno Zaconeta

Secretária:

Mylene Martins Lavado

Membros:

Maria Rita de Figueiredo Lemos Bortolotto

Fernanda Santos Grossi

Vera Therezinha Medeiros Borges

Inessa Beraldo de Andrade Bonomi

Janete Vettorazzi

Carlos Alberto Maganha

Renato Teixeira Souza

Felipe Favorette Campanharo

Sara Toassa Gomes Solha

Arley Cleverson Belo da Silva

Elton Carlos Ferreira

Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)**Presidente:**

Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira (RJ)

Vice-presidente:

Danilo Glauco Pereira Villagelin Neto (SP)

Diretores:

Rafael Selbach Scheffel (RS)

Cléo Otaviano Mesa Júnior (PR)

Gláucia Maria Ferreira da Silva Mazeto (SP)

Maria Izabel Chiamolera (SP)

Helton Estrela Ramos (BA)