

Como tratar a tireotoxicose por doença de Graves em grávidas: uma revisão sistemática

How to treat thyrotoxicosis due to Graves' disease in pregnant women: a systematic review

Ana Carolina do Nascimento Lopes¹, Anna Carla Garcia Cabral¹,
Arquimedes Vieira Rezende Filho¹, Bruna Alves Caixeta¹, Hugo Cesar de Queiroz Froes¹,
Fernanda Silveira Tavares², Roberto José Bittencourt³

Resumo

Objetivo: Fazer uma revisão sistemática com inclusão seletiva de estudos visando avaliar como tratar a tireotoxicose por doença de *Graves* em grávidas. **Métodos:** Foram identificados estudos relevantes publicados nos últimos 5 anos entre o período de janeiro de 2011 a março de 2016, através de pesquisa de artigos nas bases de dados, *Cochrane Clinical Answers*, *PubMed*, *Scielo*, Banco de Teses e Dissertações da Capes, *MEDLINE*, *LILACS* e *EMBASE*. Especificamente, foram utilizados os seguintes itens de pesquisa: *hyperthyroidism in pregnancy*, *antithyroid drugs and pregnancy*, *thyrotoxicosis in pregnancy*, *Graves' disease in pregnant*. Não houve restrições quanto ao idioma para a busca inicial. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos de corte e caso-controle. **Resultados:** foram selecionados 4 artigos que contemplaram os critérios de inclusão, sendo que cada um estudaram a disponibilidade, efetividade e segurança do tratamento da tireotoxicose em grávidas. **Discussão:** Vários estudos têm relacionado hipertireoidismo durante gravidez com um aumento do risco de anomalias congênitas. No entanto, as evidências sobre o impacto das medicações antitireoidianas (ATDs) sobre os resultados da gravidez permanecem controverso. **Conclusões:** Uma definitiva resposta quanto a teratogenicidade comparada a tratamentos ATDs em mulheres grávidas com hipertireoidismo ainda não é evidente e estudo epidemiológicos adicionais são necessários. Entretanto, apesar da limitada evidência disponível, conclui-se que o PTU é a escolha mais segura para tratamento de mulheres grávidas com hipertireoidismo de acordo com o risco de anomalias ao nascimento.

Palavras chaves: tireotoxicose; hipertireoidismo; grávidas; tratamento.

1. Acadêmicos do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

2. Médica, docente do curso de medicina da Universidade Católica de Brasília

3. Médico, doutor, docente do Curso de Medicina da Universidade Católica de Brasília

E-mail do primeiro autor: anacarolina.lopes@gmail.com

Recebido em 04/04/2016

Aceito, após revisão, em 17/04/2016

Abstract

Objective: Make a systematic review with selective inclusion of studies to evaluate how to treat thyrotoxicosis due to Graves' disease in pregnant women. **Methods:** Relevant studies published in the last five years between the period January 2011 to March 2016 were identified through research articles in the databases, Cochrane Clinical Answers, PubMed, Scielo, Bank of Theses and Dissertations of Capes, MEDLINE, LILACS and EMBASE. Specifically, the following search items were used: hiperthyroidism in pregnancy, and pregnancy antithyroid drugs, thyrotoxicosis in pregnancy, Graves' disease in pregnant. There were no restrictions on the language for the initial search. RCTs were included (ECR), cutting studies and case-control. **Results:** were selected 4 articles contemplated the inclusion criteria, each of which studied the availability, effectiveness and safety of treatment of thyrotoxicosis in pregnant women. **Discussion:** Several studies have linked hyperthyroidism during pregnancy with an increased risk of congenital anomalies. However, evidence on the impact of antithyroid drugs (ATDs) on pregnancy outcomes remain controversial. **Conclusions:** A definitive answer as teratogenicity compared to ATDs treatments in pregnant women with hyperthyroidism is still unclear and further epidemiological studies are needed. However, despite the limited available evidence, it is concluded that the OCT is the safest choice for treatment of pregnant women with hyperthyroidism according to the risk of birth defects.

Key words: thyrotoxicosis; hyperthyroidism; pregnant women; treatment

Introdução

Distúrbios metabólicos, incluindo a disfunção da tireoide, é comum, afetando 1% a 2% das mulheres grávidas.^{1,2} As doenças da tireoide durante a gravidez estão relacionadas com a saúde materna e complicações fetais.³ Portanto, o tratamento oportuno durante a gravidez é importante na prevenção de resultados adversos maternos e fetais.³ O hipertireoidismo é menos comum do que o hipotireoidismo, ocorrendo em 1 a 2 de cada 1.000 mulheres grávidas.^{3,4}

O hipertireoidismo é o resultado de um excesso de hormônios da tireoide, o diagnóstico precoce durante a gravidez torna-se difícil pois os sinais e sintomas coincidem com os da gravidez, como náuseas e vômitos, aumento do apetite, intolerância ao calor, insônia, alterações do hábito intestinal, fadiga, irritabilidade ou ansiedade.² Os sintomas incomuns da gravidez normal, mas encontrados no hipertireoidismo, são falhas a perda ou ganho de peso apesar de orientações da dieta.² Taquicardia, hipertensão arterial sistêmica, tremores, proptose, aumento da

tireoide ou nódulos também podem estar presentes.

Tireotoxicose ocorre em aproximadamente 0,2% das gestações, sendo que a causa mais comum de hipertireoidismo é a doença de *Graves*.^{5,6,7} Outras causas incluem; doença trofoblástica gestacional, tóxico bócio multinodular ou adenoma tóxico solitário, e tireoidite.³ Descrita por Robert Graves em 1835, a doença de *Graves* (DG), é comum em mulheres jovens em idade fértil sendo caracterizada por uma condição autoimune que leva à superatividade da tireoide.^{2,7,8} Ocorrendo em aproximadamente 0,5% da população e constituindo de 90 a 95% de hipertireoidismo associado com a gravidez.² A exata etiologia da doença de *Graves* permanece desconhecida, mas a interação entre suscetibilidade genética e fatores ambientais desencadeadores parece ser de fundamental importância no seu desenvolvimento.⁹ O receptor do TSH (TSHR) constitui o auto-antígeno primário da doença de *Graves*, pois sofre estimulação por anticorpos específicos direcionados contra ele.¹⁰

Um número crescente de estudos tem vinculado consistentemente o hipertireoidismo durante a gravidez, com um risco aumentado de baixo peso ao nascer^{7,11}, parto prematuro^{7,12,13} e malformações congênitas.^{7,14,15} O tratamento do hipertireoidismo durante a gravidez ainda é

objeto de discussões. Porém, não há qualquer dúvida quanto à necessidade de compensar o quadro de tireotoxicose com a utilização de medicações antitireoidianas (ATDs), usando-se a menor dose efetiva possível.¹⁶

A primeira linha de tratamento do hipertireoidismo durante a gravidez são as medicações antitireoidianas sendo as tioamidas a classe disponível. Esta categoria inclui propiltiouracil (PTU), metimazol (MMI) e Carbimazole (CMZ).^{2,7} Seus mecanismos de ações são baseados na inibição da produção de T4. PTU também bloqueia a conversão de T4 em T3.² Evidências sobre o impacto das medicações ATDs sobre os resultados da gravidez permanecem inconclusivas. Outras terapias como: tireoidectomia e ablação com iodo radioativo também são descritas na literatura. A escolha de tratamento é determinada por fatores clínicos e sociais, preferência do paciente e os recursos disponíveis.¹⁷

O objetivo deste estudo é avaliar as disponibilidades de métodos terapêuticos bem como sua efetividade e segurança na tireotoxicose por doença de *Graves* em grávidas.

Métodos

Pesquisa bibliográfica e seleção de estudos

Para a identificação dos estudos que avaliaram como tratar a tireotoxicose por doença de *Graves* em grávidas a seguinte

estratégia de busca foi utilizada: as bases de dados *Cochrane Clinical Answers*, *PubMed*, *Scielo*, Banco de Teses e Dissertações da Capes, *MEDLINE*, *LILACS* e *EMBASE* foram revisadas para a busca de artigos publicados entre janeiro de 2011 e março de 2016, utilizando a combinação de palavras/termos: *hyperthyroidism in pregnancy*, *antithyroid drugs and pregnancy*, *thyrotoxicosis in pregnancy*, *Graves' disease in pregnant*. Não houve restrições quanto ao idioma de publicação para os estudos identificados. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR), corte e caso-controle.

Extração de dados

Os títulos e os resumos dos artigos foram de forma independente rastreada por dois revisores (A.C.G e B.C). Os artigos a serem incluídos para a seleção de texto completo foram comparados durante uma reunião de consenso. Em caso de discordância, um terceiro revisor (A.C.L) foi consultado sobre a decisão de inclusão ou exclusão para a avaliação de texto completo. Artigos que não contribuíram para a resolução de nossa pesquisa foram excluídos após a avaliação de texto completo. Depois de consenso foram incluídos os artigos restantes para crítica avaliação e foram avaliados de forma independente por dois revisores.

O critério inicial de inclusão dos estudos foi a existência da combinação das palavras/termos descritas. Foram encontrados

958 títulos e selecionados 477, não repetidos. O resultado é apresentado na tabela 1. Na seleção dos resumos, foram selecionados os estudos em acordo com os critérios de inclusão previamente estabelecidos (tabela 2) que faziam referência a como tratar a tireotoxicose por doença de Graves em grávidas.

Dos 477 títulos, foram selecionados 56 resumos. O critério adotado na seleção dos textos integrais foi existência de descrição de métodos terapêuticos na abordagem da tireotoxicose em grávidas. Foram selecionados 18 artigos, destes, foram incluídos ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos de corte e caso-controle. O levantamento foi concluído com 4 artigos afins, cujas intervenções contemplavam os objetivos do presente estudo.

Resultados

Foram selecionados 4 artigos que contemplaram os critérios de inclusão, sendo que cada um desses analisaram a disponibilidade, efetividade e segurança do tratamento da tireotoxicose por doença de *Graves* em grávidas. A realização de metanálise não foi possível devido à heterogeneidade de intervenções e desfechos entre os estudos, impossibilitando uma comparação. Assim, foi feita a descrição individual de cada estudo, conforme apresentado na Tabela 3.

Tratar a tireotoxicose por doença de Graves em grávidas

Tabela 1 - Títulos encontrados e selecionados nas bases de dados eletrônicas de livre acesso e acesso restrito, 2016

Bases de dados	Encontrados	Selecionados
LILACS	20	14
MEDLINE	286	156
Banco de teses (Capes)	154	97
Cochrane	2	0
Scielo	26	12
Embase	298	103
PubMed	172	95
Total	958	477

Tabela 2 - Critérios de inclusão definidos com base na pergunta que norteia a revisão

Critérios de inclusão definidos com base na pergunta que norteia a revisão: Como tratar a tireotoxicose por doença de Graves em grávidas	
I.	Período de busca (últimos 5 anos)
II.	População-alvo (gestantes)
III.	Intervenção (tratamento de hipertireoidismo)
IV.	Desfechos (eficácia e segurança dos tratamentos disponíveis)

Tratar a tireotoxicose por doença de Graves em grávidas

Tabela 3 - Descrição dos artigos de pesquisa selecionados

Nº	Autor e ano de publicação	Tipo de Estudo e localização	Período	Amostra	Objetivos	Conclusão
1	Yoshihara et al, 2014	Estudo Retrospectivo. Japão.	1999- 2011	n= 91 grávidas.	Avaliar a frequência de eventos adversos após a administração inicial ATD à doença de Graves não previamente tratada.	O PTU tem sido a droga de 1ª escolha devido a ocorrência de teratogenicidade associada ao MMI durante o primeiro trimestre de gravidez.
2	Yoshihara et al, 2014	Estudo retrospectivo. Japão.	1999- 2010.	n=6941 mulheres com DG	Avaliar o tratamento da DG com drogas antitireoidianas no 1º trimestre da gravidez e a prevalência de Malformações Congênitas	A exposição in útero a MMI durante o 1º trimestre da gravidez aumentou a taxa de malformações congênitas.
3	Gianetti et al, 2015	Estudo Retrospectivo. Itália.	1992- 2005	n= 379 gestações.	Avaliar a segurança de ATD durante a gravidez.	Uma clara demonstração de teratogenicidade associada ao uso de MMI está faltando, porém é razoável seguir as diretrizes atuais e conselhos para tratamento com PTU em mulheres com hipertireoidismo durante o primeiro trimestre da gravidez.
4	C-H Chen et al (2011)	Estudo de caso controle pareado. Taiwan.	Janeiro-Dezembro de 2005	n= 2830 mães com hipertireoidismo e 14 150 mães sem hipertireoidismo	Comparar o risco de resultados adversos da gravidez (BPN, parto pré-termo, PIG e anomalias congênitas) entre mulheres grávidas com hipertireoidismo em uso de medicações antitireoidianas durante a gravidez.	Percebe-se um aumento do risco de BPN entre bebês de mães com hipertireoidismo que recebem tratamento PTU durante a gravidez, em relação ao não tratados com mães hipertireoidismo.

Yoshihara *et al* (2014), em seu primeiro estudo avaliaram a frequência de eventos adversos após a administração inicial ATDs em mulheres grávidas com doença de Graves (DG) não previamente tratadas. Foram revisados os prontuários de 91 mulheres grávidas não tratadas, recém-diagnosticadas com GD. Entre o período de 1 de Janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2011. A análise estatística considerou o qui-quadrado *test* ou teste exato de Fisher. Os resultados das análises estatísticas foram consideradas significativas para valores $P < 0,05$. O estudo considerou o uso de metimazol (MMI) no tratamento de 40 pacientes e propiltiouracil (PTU) em 51 pacientes.

As reações adversas mais comumente relatadas foram pruridos e erupções cutâneas. Das pacientes tratadas com MMI 5 (5/40; 12,5%) apresentaram reações cutâneas. Quanto as tratadas com PTU 5 pacientes (5/51; 9,8%) apresentaram algum tipo de reação adversa, sendo hepatotoxicidade em 2 pacientes e reações cutâneas em 3. A comparação com a taxa esperada de eventos adversos em não grávidas mostrou que a frequência de eventos adversos em grávidas foi baixa.

Duas das 5 pacientes do grupo que tiveram reações cutâneas com MMI não interromperam o tratamento. Contudo, o prurido e erupções cutâneas causadas pela

droga foram resolvidas. Nas outras 3 pacientes houve a substituição do medicamento, MMI para PTU ou iodeto de potássio. Tendo assim solucionado o quadro. As reações cutâneas nestas 5 pacientes ocorreram duas a seis semanas após o início da MMI. Desfecho: todos os recém-nascidos nasceram hígidos e a termo. A taxa de parto prematuro foi de 7,5% (3/40) nas pacientes tratadas com MMI, e registrou-se um caso de anomalia congênita, onfalocele.

Considerando as 51 pacientes tratadas com PTU, 26 iniciaram o tratamento durante o 1º trimestre, 22 durante o 2º trimestre, e 3 pacientes durante o 3º trimestre. Efeitos adversos ocorreram em cinco pacientes (5/51; 9,8%); sendo a hepatotoxicidade em 2 pacientes e reações cutâneas em 3. Nenhuma das pacientes tiveram efeitos adversos hematológicos- agranulocitose ou vasculite. As pacientes que desenvolveram hepatotoxicidade descontinuaram o uso de PTU. As funções hepáticas de ambas as pacientes melhoraram imediatamente após interrupção do PTU. Sendo o tratamento substituído de PTU para iodeto de potássio. Desfecho: todos os recém-nascidos nasceram hígidos e a termo.

As reações cutâneas ocorreram em três pacientes tratados com PTU. Sendo que duas delas continuaram o uso de PTU, e o prurido e as erupções cutâneas foram resolvidos. Foi necessário descontinuar o PTU na terceira

paciente. O tratamento foi alterado de PTU para iodeto de potássio, e a função da tiroide foi normalizada. A taxa de parto prematuro foi 7,8% (4/51), e não houve registro de anomalia congênita nas pacientes tratadas com PTU.

Houve contudo diferença significativa na frequência de eventos adversos entre MMI e PTU. As medicações ATDs devem ser usadas para tratar o hipertireoidismo na GD durante a gravidez. Nas últimas décadas, MMI e PTU foram igualmente utilizados para tratar a GD durante a gravidez, independentemente do trimestre. Nos últimos anos, o PTU tem sido a droga preferida por causa de preocupações sobre teratogenicidade associada ao MMI durante o primeiro trimestre de gravidez. A recomendação sugere o uso de ATD PTU durante o primeiro trimestre da gravidez, MMI durante o segundo trimestre. A taxa de parto prematuro por pacientes tratados com um ATD foi elevada em comparação com a taxa de 5% na população geral.

Em um segundo estudo Yoshihara *et al*, demonstraram a prevalência de malformações congênitas associadas ao tratamento da doença de Graves com medicações ATDs durante o primeiro trimestre da gravidez. Em um estudo retrospectivo, foram revistos os casos de 6941 mulheres com DG, entre 1 de Janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2010. O diagnóstico da

DG baseou-se na clínica, dados do exame físico e laboratoriais.

Considerando a amostra, um caso de malformação congênita foi relatado. Tireoidectomia total ou subtotal foi realizada para tratar 1.008 das mães antes ou durante a gravidez atual, e 380 mães foram submetidas a tratamento com I-131 antes da gravidez atual. As outras mulheres com hipertireoidismo foram tratadas com MMI, PTU, ou iodeto de potássio durante a gravidez. No estudo as pacientes foram classificadas em três grupos: grávidas que receberam MMI, PTU ou nenhuma medicação (grupo controle) para o tratamento da doença de Graves no primeiro trimestre da gravidez. Considerando os respectivos grupos, calculou-se em seguida a taxa de malformações congênitas com base no número de crianças em cada grupo, ou seja, o número de nascidos vivos associado ao número de perdas perinatal.

No estudo, o *odds ratio* (OR), 95% intervalo de confiança (IC), e valores de P foram calculados para cada associação. Durante o 1º trimestre da gravidez, 1426 mulheres foram tratadas isoladamente com MMI e 1578 com PTU, e 2065 mulheres que não receberam medicação para o tratamento DG durante o 1º trimestre serviu como o grupo controle. As 1675 pacientes restantes foram tratadas com iodeto de potássio (394 mulheres), levotiroxina (838 mulheres), ou

mais de uma droga durante o primeiro trimestre (443 mulheres).

A taxa global de crianças com malformação congênita foi 2,5% (152 de 5997 crianças). A taxa de má formação fetal do grupo MMI foi de 4,1% (50 de 1231 crianças), no grupo que receberam o tratamento com PTU foi de 1,9% (26 de 1.399 crianças) e no controle grupo foi de 2,1% (40 de 1906 crianças). A taxa global de malformações no grupo MMI foi significativamente maior do que no grupo controle ($P= 0,002$). Contudo, não houve aumento na taxa global de grandes anomalias no grupo PTU em comparação com o grupo controle ($P= 0,709$).

Com a análise de regressão logística multivariada, as pacientes tratadas com MMI durante a gravidez tiveram um risco maior de gerarem bebês com malformação congênita (OR, 2,28; IC 95%, 1,54-3,33; $P 0,0002$) do que as que não receberam qualquer medicação para o tratamento da doença de *Graves*. Por outro lado, não há um aumento do risco de malformação congênita entre as pacientes tratadas com PTU (OR, 0,66; IC 95%, 0,41-1,03; $P 0,079$).

Gianetti *et al* (2014), em seu estudo avaliaram a segurança de ATDs durante a gravidez. Em um estudo retrospectivo, analisou-se os registros clínicos de mulheres grávidas afetadas por doenças da tireoide em oito departamentos italianos de

endocrinologia. Um total de 379 gestações foram selecionadas e divididas em 5 grupos: (1) pacientes tratadas com MMI e eutireoidea durante a gravidez ($n = 89$); (2) tratadas com MMI e hipertireoidismo em pelo menos duas ocasiões ($n = 35$); (3) tratadas com PTU e sem alterações durante a gravidez ($N = 32$); (4) tratadas com PTU e hipertireoidismo pelo menos, duas vezes ($n = 20$); e (5) não tratadas com ATD ($n = 203$).

Os dados sobre a função da tireoide materna, abortos espontâneos, tipo de parto, peso neonatal, comprimento e TSH, complicações perinatais e malformações congênitas foram analisados. A idade gestacional no parto, a taxa de parto vaginal, peso neonatal, comprimento e TSH não diferiram significativamente entre os grupos. Dentro de todos os grupos, as taxas de aborto espontâneo e de malformações congênitas não foram maiores do que na população em geral. Segundo Gianetti *et al*, faz-se necessário uma clara demonstração quanto aos efeitos teratogênicos relacionados ao uso MMI. Portanto, torna-se mais seguro o seguimento das diretrizes atuais e conselhos para tratamento do hipertireoidismo durante o primeiro trimestre da gravidez. Potenciais estudos em todo o mundo são necessários para esclarecer totalmente a questão da segurança quanto a administração de drogas ATD durante gravidez.

C-H Chen *et al* (2011), em um estudo de caso-controle pareado, compararam, usando dois grandes grupos de população em todo o país com base em um conjunto de dados, o risco de resultados adversos na gravidez como baixo peso ao nascer (BPN), parto pré-termo, pequenos para a idade gestacional (PIG), e anomalias congênitas entre mulheres grávidas com hipertireoidismo. Considerando uma amostra total de 2.830 pacientes com hipertireoidismo e 14.150 selecionadas aleatoriamente da mesma idade sem hipertireoidismo, classificados em três grupos: (1) em tratamento com propiltiouracil (PTU) durante a gravidez; (2) em tratamento com metimazole (MMI) / Carbimazole; (3) nenhum tratamento com drogas antitireoidianas durante a gravidez.

Métodos condicionais com análises de regressão logística foram realizadas para examinar o risco de resultados adversos da gravidez entre estes três grupos. Como resultado as mulheres que receberam tratamento com PTU durante a gravidez tiveram um maior risco de dar à luz bebês de baixo peso do que aquelas que não receberam tratamento com medicações ATDs (odds ratio = 1,40; IC 95% 1,00- 1,96). No entanto, filhos de mulheres que recebem MMI como tratamento não tiveram um risco aumentado de qualquer efeito adverso em relação às mães que não receberam tratamento com drogas

antitireoidianas. Conclui-se neste estudo um aumento do risco de BPN entre bebês de mães com hipertireoidismo que recebem tratamento PTU durante a gravidez, em relação ao não tratados com mães hipertireoidismo.

Discussão

Vários estudos têm relacionado hipertireoidismo durante gravidez com um aumento do risco de anomalias congênitas. No entanto, as evidências sobre o impacto da ATDs como PTU e MMI sobre os resultados da gravidez permanece controverso. Neste estudo, analisou-se como tratar a tireotoxicose por doença de *Graves* em grávidas associado ao risco de anomalias congênitas. Contudo, houve uma ligeira tendência para um aumento do risco de malformações congênitas em crianças cujas mães foram tratadas com ATD em comparação com aquelas que não receberam qualquer ATD, grupos controles.

No entanto, uma limitação a estes estudos foi discernir entre o efeito do hipertireoidismo propriamente versus os efeitos dos fármacos na produção de eventos adversos fetais. Em seguida, comparou-se usar o PTU com MMI em relação à taxa global de anomalias. Em conjunto, os resultados indicaram que o PTU é a escolha mais segura para o tratamento de hipertireoidismo em mulheres grávidas no primeiro trimestre de acordo com o risco de defeitos de nascimento. Esta conclusão está

em conformidade com a literatura, na qual prediz ser o PTU o agente de primeira linha para a gestão de hipertireoidismo durante a gravidez. Os estudos propostos concluíram ser o MMI teratogênico, na maior parte dos casos associadas com embriopatias causadas por exposição ao MMI no primeiro trimestre da gravidez, sendo este um período crítico da formação do embrião. No presente estudo, entre os 4 estudos que examinam a relação da exposição a ATD e ao risco de defeitos congênitos, as conclusões do mostraram que o tratamento MMI significativamente aumentou o risco de malformações congênicas.

Mudanças entre PTU e MMI no tratamento de pacientes grávidas com hipertireoidismo são descritas nos estudos, a razão pela qual há preferência em alterar tratamento, provavelmente está relacionado com as potenciais preocupações sobre os efeitos teratogênicos do MMI no primeiro trimestre da gravidez, e a hepatotoxicidade de PTU durante a gravidez. Assim, foi sugerido que, em mulheres grávidas, o uso PTU deve ser restrito ao primeiro trimestre, e o MMI deve, então, ser usado durante o restante da gravidez para minimizar potenciais riscos para o feto e a mãe.

Em suma, nossa pesquisa fornece estimativas importantes do uso de medicamentos que são relevantes para os cuidados de mulheres grávidas com hipertireoidismo. No entanto, uma definitiva resposta quanto a

teratogenicidade comparada as medicações ATDs em mulheres grávidas com hipertireoidismo ainda não é evidente e estudos epidemiológicos adicionais são necessários.

Conclusão

Conclui-se, apesar da limitada evidência disponível, que o PTU é a escolha mais segura para tratamento de mulheres grávidas com hipertireoidismo durante o primeiro trimestre devendo o MMI, então, ser usado durante o restante da gravidez para minimizar potenciais riscos para o feto e a mãe de acordo com o risco de anomalias ao nascimento.

Referências

1. Labadzhyan A, Gregory BA, Jerome HM, Angela M. Thyrotoxicosis of Pregnancy. *J Clin Transl Endocrinol*. 2014 December 1; 1(4): 140–144.
2. Fitzpatrick DL, Russell MA. Diagnosis and Management of Thyroid Disease in Pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 37. 2010; 173–193.
3. Khalid BAE, Sami AT. Thyroid dysfunction in pregnancy. *International Journal of General Medicine*. 2012; 227–230.
4. Miho I, Naoko A, Gideon K, Shinya I. Hyperthyroidism during pregnancy. *Canadian Family Physician*. July 2009; Vol 55.

5. Ecker JL, Musci TJ. Treatment of thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*; 24:575–589.
6. Mestman JH. Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004; 18:267–288.
7. Yoshihara A *et al*. Treatment of Graves' Disease with Antithyroid Drugs in the First Trimester of Pregnancy and the Prevalence of Congenital Malformation. *J Clin Endocrinol Metab*. July 2012; 97(7):2396–2403.
8. Neves C, Alves M, Delgado JL, Medina JL. Doença de Graves. *ArquiMed*, 2008; Vol. 22, Nº 4/5.
9. Sgarbi JA, Maciel RMB. Patogênese das doenças tiroidianas autoimunes. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; vol.53, n.1, pp.5-14.
10. Hipertireoidismo- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Projeto Diretrizes- Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina.
11. Phoojaroenchanachai M, Sriussadaporn S, Peerapatdit T, Vannasaeng S, Nitiyanant W, Boonnamsiri V, Vichayanrat A. Effect of maternal hyperthyroidism during late pregnancy on the risk of neonatal low birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001; 54:365–370.
12. Lazarus JH, Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 53:265–278 5.
13. Luewan S, Chakkabut P, Tongsong T. Outcomes of pregnancy complicated with hyperthyroidism: a cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 283:243–247.
14. Galofre JC, Davies TF. Autoimmune thyroid disease in pregnancy: a review. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009; 18:1847–1856.
15. Momotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T. Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1984; 20:695–700.
16. Almeida CA, Neto LV, Mamede da Costa SM, Buescu A, Vaisman M. Hipertireoidismo por doença de Graves durante a gestação. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005; 27(5): 263-7.
17. Elston MS, Tu'akoi K, Meyer-Rochow GY, Tamatea JA, Conaglen JV. Pregnancy after definitive treatment for Graves' disease--does treatment choice influence outcome? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014 Aug; 54(4):317-21.
18. Ai Yoshihara *et al*. Frequency of Adverse Events of Antithyroid Drugs Administered during Pregnancy. Hindawi Publishing Corporation *Journal of thyroid Research*, volume 2014, Article ID 952352, 4 pg.
19. Gianetti *et al*. Pregnancy outcome in women treated with methimazole or propylthiouracil during pregnancy. *J Endocrinol Invest*. 2015; 38:977–985.