

Hipertiroidismo e Antitiroideos de Síntese na Gravidez

Vera Oliveira*, Paulo Correia**, João Paulo Marques***, Elvira Marta****, Sandra Paiva#, Luisa Ruas##

*Serviço de Obstetrícia do Departamento de Medicina Materno Fetal, Genética e Reprodução Humana; Director
Professor Doutor Agostinho Almeida Santos
Hospitais da Universidade de Coimbra - Coimbra*

*Serviço de Endocrinologia; Directora: Professora Manuela Carvalheiro
Hospitais da Universidade de Coimbra - Coimbra*

RESUMO

O hipertiroidismo é, após a diabetes, a patologia endócrina mais comum na gravidez, sendo a doença de Graves, uma doença autoimune, a causa mais frequente. O hipertiroidismo associado à gravidez pode revelar-se um desafio diagnóstico e um dilema terapêutico. Quando não reconhecido e tratado adequadamente pode trazer consequências graves para a mãe e para o feto e recém-nascido. Primeiro são lembradas, de forma resumida, a fisiologia da tiróide e suas alterações durante a gravidez, assim como o desenvolvimento e funcionamento da tiróide fetal. Posteriormente é feita uma revisão sobre ao hipertiroidismo na gravidez, sua etiologia, diagnóstico e tratamento. Os antitiroideos de síntese (ATS) são o tratamento de primeira linha na gravidez sendo o propiltioracil (PTU) o fármaco mais adequado, não só pelas suas propriedades farmacocinéticas mas, e principalmente, devido à ausência de efeitos teratogénicos conhecidos. Deve usar-se a menor dose possível para evitar o principal efeito secundário, o hipotiroidismo fetal. Assim, o objectivo do tratamento deve ser a manutenção da T4 livre materna no limite superior da normalidade. Finalmente salienta-se que a amamentação não está contra-indicada em mulheres sob tratamento com ATS.

Palavras-chave: Hipertiroidismo, antitiroideos de síntese, gravidez

SUMMARY

Hyperthyroidism, usually attributable to Graves' disease, an autoimmune disease, is the most common endocrinopathy in pregnancy, second only to diabetes. Hyperthyroidism associated with pregnancy may pose a diagnostic challenge and a therapeutic dilemma. Unrecognised or inadequately treated, hyperthyroidism has serious effects on the mother and particularly on the foetus and neonate. A summary of the physiology of the thyroid gland is presented, along with the changes associated with pregnancy, and the development and function of the foetal thyroid. Afterwards, a revision of hyperthyroidism in pregnancy,

*Interna do 5º ano do internato complementar de Ginecologia e Obstetrícia

**Interno do 5º ano do internato complementar de Ginecologia e Obstetrícia

***Interno do 5º ano do internato complementar de Ginecologia e Obstetrícia

****Assistente Hospitalar Graduada Ginecologia/obstetrícia

Assistente Hospitalar Graduada Endocrinologia

Assistente Hospitalar Endocrinologia

its etiology, diagnosis and treatment is made. Antithyroid drugs (ATD) are the treatment of choice in pregnancy. Either propylthiouracil (PTU) or methimazole (MMI) may be used, although PTU is the drug of choice, given its pharmacokinetic properties and the absence of known teratogenic effects. The lowest effective dose should be used in order to avoid the commonest secondary effect, foetal hypothyroidism. Therefore, the aim of the treatment should be the maintenance of maternal free T4 levels in the high normal range. Breastfeeding is not contraindicated in women on ATD.

Key words: Hyperthyroidism, antithyroid drugs, pregnancy

INTRODUÇÃO

A prevalência de hipertiroidismo durante a gravidez é de aproximadamente 0,02%, sendo a doença de Graves a causa mais frequente.¹ Esta doença autoimune caracteriza-se pela presença de imunoglobulinas (Trab) estimuladoras do receptor da hormona tireostimulante (TSH) e é responsável por cerca de 90% dos casos de hipertiroidismo em mulheres em idade reprodutiva.² Após o diagnóstico, o tratamento deve ser instituído o mais precocemente possível, já que o hipertiroidismo não controlado pode estar associado a complicações graves para a mãe e, principalmente, para o feto e recém-nascido. O tratamento médico é a terapêutica de eleição. No entanto, o uso inadequado de antitiroideos de síntese (ATS) pode levar, entre outras consequências, ao aparecimento de hipotiroidismo fetal e neonatal. Várias publicações têm sido feitas acerca do tema nos últimos anos. Será feita uma revisão sobre o hipertiroidismo e o uso de ATS durante a gravidez e a amamentação. Para melhor compreensão serão lembradas, previamente e de forma resumida, a fisiologia da tiróide e suas alterações durante a gravidez, assim como o desenvolvimento e funcionamento da tiróide fetal.

FISIOLOGIA DA TIRÓIDE

A regulação da função tiroideia está sob controle do eixo hipotalâmico-hipofisário. A TSH libertada pela hipófise anterior liga-se a receptores específicos existentes na superfície da célula folicular, estimulando a síntese e secreção das hormonas tiroideias. Por sua vez, a secreção da TSH é estimulada pela hormona de libertação da tireotropina (TRH) de origem hipotalâmica e directamente inibida, por um mecanismo de retrocontrolo negativo, pelas próprias hormonas tiroideias.

A síntese de hormonas tiroideias depende da entrada adequada de iodo na tiróide. O iodo penetra na tiróide sob a forma de iodo inorgânico, proveniente da desiodação das hormonas tiroideias ou dos alimentos, água e medicamentos ingeridos. A síntese e secreção das hormonas tiroideias pode ser compartimentada em quatro etapas sequenciais:

- 1º) **Transporte activo do iodo** inorgânico para o interior da célula tiroideia e do lúmen folicular;
- 2º) **Oxidação** do iodo por acção de uma peroxidase;
- 3º) **Organificação**, através da ligação do iodo oxidado a resíduos tirosil da tireoglobulina, uma glicoproteína sintetizada no interior da célula folicular. Como consequência formam-se os precursores inactivos monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT). Posteriormente, essas iodotirosinas sofrem condensação oxidativa, novamente por acção de uma peroxidase, produzindo várias idotironinas nomeadamente T4 e T3.
- 4º) **Libertação das hormonas activas** no sangue após hidrólise da tireoglobulina por proteases.

A glândula tiroideia constitui a única fonte de T4 endógena, sendo responsável apenas por cerca de 20% da T3. A restante T3 é formada em tecidos extra glandulares, através da remoção enzimática de um iodo à molécula de T4. No sangue, a T4 e T3 encontram-se quase totalmente ligadas a proteínas plasmáticas. A T4 liga-se preferencialmente à Globulina de Ligação da Tiroxina (TBG) e em menor quantidade a uma pré-albumina (transtiretina) e à albumina. A T3 apresenta uma ligação cerca de 10 a 20 vezes menos forte à TBG que a T4. Em consequência, a concentração de T3 livre no plasma é 8 a 10 vezes superior à de T4 livre. Apenas a fracção hormonal livre é activa.

FISIOLOGIA DA TIRÓIDE NA GRAVIDEZ

Quatro importantes alterações fisiológicas ocorrem durante a gravidez influenciando a actividade tiroideia materna e fetal.²

1) Alteração do metabolismo da Globulina Ligadora da Tiroxina (TBG): Durante a gravidez e devido ao hiperestrogenismo, a concentração de TBG em circulação duplica, não só pela estimulação da produção hepática como pelo aumento da sua semi-vida plasmática. Consequentemente, surge numa primeira fase uma diminuição da T4 e T3 livres a que se segue uma estimulação da produção hormonal, aumentando a concentração total de T4 e T3, de forma a manter a fracção livre e activa dentro dos valores normais. Assim, para a avaliação da função tiroideia da grávida, deve dosear-se a TSH e a fracção hormonal livre, pois a fracção total está fisiologicamente aumentada devido ao aumento da TBG. Os resultados devem ser interpretados à luz de valores de referência adaptados à grávida (Tabela 1).

2) Diminuição do iodo sérico:

O iodo sérico encontra-se em equilíbrio dinâmico entre a utilização tiroideia e a excreção renal. Na gravidez, devido à estimulação da função renal, há um aumento da sua depuração o que, associado ao maior consumo, leva a uma diminuição do iodo plasmático. Esta espoliação de iodo durante a gravidez pode levar a um desequilíbrio na normal fisiologia da função tiroideia materna e fetal, sobretudo em regiões endémicas de défice de iodo.

3) Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG):

A Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG) e a Hormona Tiroestimulante (TSH) partilham uma subunidade α . Elevadas concentrações de hCG no primeiro trimestre podem activar os receptores da TSH estimulando a produção tiroideia.

4) O papel da placenta:

Na gravidez, as hormonas tiroideias maternas, na sua forma activa, apenas atravessam a placenta em quantidades muito reduzidas. Isto deve-se ao facto de existir uma enzima placentária, a deiodinase tipo III, que inactiva a T4 e a T3, removendo-lhe moléculas de iodo, as quais ficam assim disponíveis para a utilização fetal. Por outro lado, a placenta permite a passagem livre do iodo, das imunoglobulinas inibidoras ou estimulantes da tiróide e dos antitiroideus de síntese, sendo totalmente impermeável à TSH.

TIRÓIDE FETAL

A tiróide fetal inicia o seu desenvolvimento por volta da 8ª semana e entre a 10ª e a 12ª semanas inicia a síntese de hormonas tiroideias.³

No primeiro trimestre o desenvolvimento fetal está dependente das hormonas tiroideias maternas mas, após a 12ª semana, em fetos com função tiroideia normal, muito pouca ou nenhuma T4 materna atravessa a placenta.⁴ Ensaios de perfusão placentar mostraram que apenas 0,008% da T4 materna chegam ao feto.² Estudos realizados em fetos normais mostraram que T4, T3, TSH e TBG fetais são produzidos no final do primeiro trimestre, aumentando

	Não Grávida	1º Trimestre	2º Trimestre	3º Trimestre
T4L (pmol/l)	11-23	11-22	11-19	7-15
T3L (pmol/l)	4-9	4-8	4-7	3-5
TSH (μ m/l)	0-4	0-1,6	1-1,8	7-7,3

Tabela 1

Valores de referência dos testes de função tiroideia. T4L (T4 Livre); T3L (T3 livre); TSH (Hormona tiroestimulante). Adaptado de Girling J C, Thyroid disease, Dez.2000

progressivamente com o avançar da gestação. O mecanismo de retrocontrolo tiroideu-hipotalâmico-hipofisário do feto está funcionando às 20 semanas. A T4 total e T4 livre do feto atingem níveis semelhantes aos do adulto pelas 36 semanas de gravidez. A T3 fetal permanece em baixa concentração, resultado da ineficaz conversão periférica da T4 (principal fonte de T3 no adulto).³

HIPERTIROIDISMO NA GRAVIDEZ

A incidência de hipertiroidismo é de 2 por cada 1000 grávidas.¹ A doença de Graves, uma doença auto-imune caracterizada pela existência de imunoglobulinas (Trab) que estimulam o receptor da TSH, é responsável por 90 a 95% dos casos de hipertiroidismo na gravidez.² Outras causas existem, mas são muito menos frequentes (Tabela 2).^{3,5}

O hipertiroidismo, quando não diagnosticado e controlado pode ter consequências materno-fetais e no recém nascido potencialmente graves (Tabela 3).⁶

As imunoglobulinas (Trab) atravessam facilmente a placenta e podem causar hipertiroidismo fetal e neonatal.^{1,7} Este é responsável pelo aparecimento de arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca congestiva fetal/neonatal, hipertensão pulmonar, hepatoesplenomegália e aceleração na maturação do esqueleto. Alguns recém-nascidos apresentam exoftalmia e/ou edema periorbitário. A existência de malformações congénitas associadas ao hipertiroidismo não controlado, foi descrita em 1984 por Momotani mas não foi confirmado em trabalhos posteriores.¹

O diagnóstico de hipertiroidismo durante a gravidez é muitas vezes difícil. O estado de hipermetabolismo fisiológico associado à gestação é responsável pelo aparecimento de sintomas tais como náuseas e vômitos, aumento do apetite, intolerância ao calor, tremor, taquicardia. Toda esta sintomatologia pode, no entanto, estar relacionada com um hipertiroidismo.² A favor deste será a existência de exoftalmia ou a frequência cardíaca superior a 100 batimentos por minuto durante a manobra de Valsalva.

Tabela 2
Causas de Hipertiroidismo na Gravidez

Causas de Hipertiroidismo na Gravidez
Doença de Graves
Adenoma Tóxico
Bócio Multinodular Tóxico
Adenoma Hipofisário Produtor de TSH
Doença do Trofoblasto
Iatrogénico

Tabela 3
Potenciais complicações no hipertiroidismo não controlado. RCIU (Restrição de Crescimento Intrauterino)

Maternas	Fetais/Recém-nascido
Insuficiência Cardíaca Congestiva	RCIU/Baixo Peso
Hipertensão Arterial	Prematuridade
Crise Tireotóxica	Hipertiroidismo Fetal/Neonatal
	Morte Fetal/Neonatal
	Malformações Minor (?)

Assim, o diagnóstico é não só clínico mas, principalmente, laboratorial: TSH <0,05Uu/ml associado a um aumento de T4 ou T3 livre. Se o diagnóstico não é claro pode-se aguardar e repetir os doseamentos hormonais passadas três ou quatro semanas, já que a grávida, na maioria dos casos, tolera o hipertiroidismo moderado sem dificuldades. A determinação de anticorpos estimulantes do receptor da TSH (Trab) não é fundamental, mas pode ser útil como marcador de prognóstico alertando para a possibilidade de hipertiroidismo fetal ou neonatal.

Não sendo possível fazer um rastreio a todas as grávidas, devem-se pedir os testes de função tiroideia sempre que existirem antecedentes de hipertiroidismo, história familiar de doença autoimune ou sempre que haja suspeita clínica.

TRATAMENTO

Iodo radioactivo

O tratamento com iodo radioactivo está totalmente contra-indicado durante a gravidez e amamentação. O iodo atravessa livremente a placenta e destrói irreversivelmente a glândula tiroideia fetal.^{2,8}

Cirurgia

A tiroidectomia bilateral subtotal deve ser o tratamento de segunda linha, sempre que falha o tratamento médico ou quando existem sintomas de compressão devido ao bócio. Deve ser realizada no segundo trimestre, quando há menor risco de abortamento.^{1,2,8}

Tratamento médico

Bloqueadores β – Tratamentos curtos com fármacos como o propranolol podem ser usados para controlar a taquicardia na crise tireotóxica. Esmolol, um bloqueador β cardioselectivo de administração endovenosa, é usado para controle da frequência cardíaca em emergências que não respondem a altas doses de propranolol.^{1,8}

Antitiroideus de síntese – Derivados da Tioureia, o Propiltiouracilo (PTU) e o Metimazol (MTZ) são fármacos de primeira escolha para o tratamento da tirotoxicose na gravidez. (1, 2, 6, 8)

1) -Antitiroideus de síntese (ATS)

Mecanismo de acção

Propiltiouracilo e Metimazol diminuem a síntese das hormonas tiroideias inibindo a peroxidase tiroideia, responsável pela incorporação e oxidação do iodo nos resíduos tirosil da tireoglobulina. O PTU interfere ainda na conversão periférica da T4 em T3 inibindo a deiodinase tipo I. Os ATS induzem também uma redução gradual nos níveis de anticorpos (Trab) ao inibirem a actividade das células T.¹

Efeitos secundários

MATERNOS:

A **leucopenia** (leucocitose <4000/mm³) é o efeito adverso mais frequente (12% das doentes), sendo habitualmente transitória. Por outro lado, a **agranulocitose** (neutrófilos <250/mm³), embora rara, é a reacção secundária mais temida. Ocorre em cerca de 0,2% das doentes, geralmente nas primeiras 12 semanas de tratamento e é dose dependente. A susceptibilidade parece estar ligada ao sistema HLA, por isso é de evitar os ATS se houver história familiar de agranulocitose. O início é habitualmente súbito, pelo que os doentes devem suspender os ATS aos primeiros sinais de infecção, efectuando um leucograma de controlo. A **hepatite** é outro efeito secundário raro mas potencialmente grave, devendo as doentes ser informadas que devem suspender a terapêutica sempre que surjam sinais de hepatotoxicidade tais como icterícia ou colúria.^{1,3}

FETO E RECÉM-NASCIDO:

Malformações congénitas: Em 1972 Milham e Elledge associaram pela primeira vez o aparecimento de *aplasia cutis* (área focal, circunscrita, do couro cabeludo sem cobertura cutânea) ao uso de MTZ.⁶ Posteriormente outros casos foram descritos, embora estudos mais recentes não tenham conseguido demonstrar esta associação.^{1,6} Mais preocupante que a *aplasia cutis* são as recentes descrições de embriopatias associadas ao MTZ (8 casos) que incluem atresia anal, atresia das coanas, fistula traqueo-esofágica, hipoplasia mamilar, anomalias faciais e perturbações do desenvolvimento psicomotor.

É de salientar que nenhum destes casos foi relacionado com a exposição ao PTU.⁶

Hipotiroidismo fetal e neonatal: Os ATS atravessam facilmente a placenta inibindo a produção de hormonas tiroideias fetais, levando conseqüentemente ao aparecimento de hipotiroidismo fetal e neonatal. Entre 10 a 20% dos recém nascidos expostos *in útero* às doses habituais de ATS desenvolvem hipotiroidismo assintomático e transitório, que não requer tratamento.^{2,9} No entanto, em alguns casos, pode ser mais grave, e o bócio resultante levar a algum compromisso respiratório. O hipotiroidismo fetal pode ainda ser responsável pelo aparecimento de RCIU e atraso no desenvolvimento psicomotor, mesmo quando o tratamento neonatal é iniciado precocemente.¹⁰ Este efeito parece ser dose dependente, aumentando significativamente com doses superiores a 300 mg/dia, embora estudos mais recentes não tenham encontrado esta associação.⁹ A terapêutica combinada à mãe com L-tiroxina foi sugerida, mas não traz qualquer vantagem fetal ou materna pois, se por um lado as hormonas tiroideias não atravessam a placenta, por outro levam à necessidade de aumentar a dose de ATS e assim a um maior risco de hipotiroidismo fetal.⁶ Em determinados casos seleccionados, tais como existência de elevados níveis de anticorpos (Trab) no sangue materno ou aparecimento de cardiomegalia, bócio ou hidrópsia fetal, a análise do sangue fetal por cordocentese pode ser realizada.¹⁰ No hipertiroidismo fetal aumenta-se a dose de ATS, no hipotiroidismo fetal reduzem-se os fármacos antitiroideus e o tratamento fetal com L-tiroxina por injeção intra-amniótica pode ser utilizado como meio de obter a resolução do bócio e a normalização da função tiroideia fetal e do recém-nascido⁽¹⁰⁾.

Esquema terapêutico

Na gravidez, o ATS de eleição é o PTU, que apresenta várias vantagens em relação ao MTZ, tais como uma menor passagem placentar (1/4 do MTZ, embora mais recentemente estudos *in vitro* tenham falhado na demonstração desta diferença entre os dois fármacos⁹), uma maior capacidade de inibir a conversão periférica de T4 em T3 e, principalmente, a ausência

de efeitos teratogénicos conhecidos associados.^{1,6,8} Assim, se uma mulher com hipertiroidismo pretende engravidar, ou se a doença é diagnosticada durante a gravidez, deve-se iniciar o tratamento com PTU. No entanto, se já está medicada com MTZ pode continuar com a terapêutica, nomeadamente se a gravidez for diagnosticada já no final do primeiro trimestre.

A dose inicial, para a maioria das doentes, é de 50 a 100 mg de PTU de 8/8 horas. O objectivo do tratamento deve ser a manutenção da T4 livre no limite superior da normalidade, mantendo a TSH em valores baixos, o que permite um tratamento com uma dose relativamente baixa. O nível de T4 materno é utilizado como indicador indirecto da manutenção da síntese tiroideia fetal.⁸

As doentes devem ser avaliadas de 2 em 2 semanas e os testes de função tiroideia de 2 em 2 ou 4 em 4 semanas, de acordo com a situação clínica. A gravidez atenua a sintomatologia e, habitualmente, as doses de manutenção não ultrapassam 200mg/dia. Se for necessária uma dose de manutenção de PTU superior a 400mg/dia no primeiro trimestre, então é de considerar a tiroidectomia subtotal no segundo trimestre, devido ao risco já referido de hipotiroidismo fetal.

A T4 livre é o melhor teste para monitorizar a terapêutica. A TSH permanece frenada várias semanas ou meses após a normalização da T4. No entanto, posteriormente, a normalização da TSH é um bom indicador da resposta ao tratamento, permitindo orientar a decisão de reduzir, ou suspender, os ATS nas últimas semanas de gravidez. Em cerca de 30% das doentes o tratamento pode ser suspenso entre a 32ª e a 36ª semanas de gestação.³ Em geral, o hipertiroidismo na doença de Graves tende a melhorar ao longo da gravidez, embora exacerbações possam ocorrer numa fase inicial. Esta melhoria espontânea da sintomatologia poderá dever-se ao facto de a própria gravidez estar associada a uma modulação da resposta imune que pode, eventualmente, conduzir a uma diminuição progressiva dos títulos de anticorpos.^{2,5}

Amamentação

No passado, a amamentação estava contra-indicada em mulheres sob tratamento com ATS, o que se

baseava no pressuposto que elevadas concentrações dos fármacos chegavam ao leite materno (LM). Em 1980, Kampmann publicou um trabalho com o título "Propylthiouracil in human milk: Revision of a dogma" onde chegou à conclusão de que apenas uma pequeníssima percentagem da dose administrada é excretada pelo leite materno (aproximadamente 0,025%).⁶

O MTZ, devido às suas propriedades farmacocinéticas (menor ligação às proteínas plasmáticas e maior lipossolubilidade) é secretado numa maior proporção (cerca de 4 a 7 vezes mais) que o PTU.^{1,6}

Nas últimas duas décadas vários estudos foram publicados, incluindo, no total, cerca de 200 crianças de mães medicadas com PTU ou MTZ e a amamentar. Da análise de todos estes estudos chegaram às seguintes conclusões: 1º) o uso de ATS durante a amamentação não alterou de modo significativo a função tiroideia do recém-nascido; 2º) o desenvolvimento intelectual e somático destas crianças foi normal; 3º) não houve relato de nenhum caso de efeitos adversos potencialmente associados aos ATS, tal como rash, agranulocitose ou disfunção hepática. Resumindo, o uso de ATS durante a amamentação parece ser seguro. As doses recomendadas são de 20 mg/dia para o MTZ e de 450 mg /dia, ou menos, para o PTU.⁶

CONCLUSÃO

O hipertiroidismo afecta 2/1000 grávidas, sendo a doença de Graves responsável por cerca de 90% dos casos. Quando não reconhecido e tratado adequadamente pode trazer consequências graves para a mãe e, principalmente, para o feto e recém-nascido; a prematuridade e a morte fetal e neonatal ocorrem

mais frequentemente quando não há um diagnóstico precoce e não é instituído o tratamento.

Os ATS são o tratamento de primeira linha na gravidez sendo o PTU o fármaco mais adequado, não só pelas suas propriedades farmacocinéticas mas, e principalmente, devido à ausência de efeitos teratogénicos conhecidos. Deve-se usar a menor dose possível para evitar o principal efeito secundário, o hipotiroidismo fetal. Assim, o objectivo do tratamento deve ser a manutenção da T4 livre materna no limite superior da normalidade.

Finalmente, não há contra-indicação ao uso de ATS durante a amamentação

BIBLIOGRAFIA

1. Atkins P, Cohen B, Phillips BJ: Drug Therapy for Hyperthyroidism in Pregnancy. *Drug Safety*, 23:229-244, 2000
2. Girling JG: Thyroid Disease in pregnancy. *Hospital Medicine*, 61: 834-839, 2000
3. Medina JL, Neves C, Magalhães A et al. Doenças da tiróide na Grávida. *Acta Médica Portuguesa*, 15: 211-220, 2002
4. Vulsma T, Margareth HG, Vijlder JLL: Maternal-fetal transfer of T4 in congenital hypothyroidism due to a total organification defect ore thyroid agenesis. *N Engl J Med*, 321: 13-16, 1989
5. Glinoeer D: Thyroid Hyperfunction During Pregnancy. *Thyroid*, 8: 859-864, 1998
6. Mandel S J, Cooper D S: The use of Antithyroid Drugs in Pregnancy and Lactation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 86: 2354-2359, 2001
7. Zimmeran D: Fetal and Neonatal Hyperthyroidism. *Thyroid*, 9:727-733, 1999
8. Masiukiewicz US, Burrow GN: Hyperthyroidism in Pregnancy: Diagnosis and Tratement. *Thyroid*, 9: 647-652, 1999
9. Gallagher MP, Schachner HC, Levine LS et al: Neonatal Thyroid enlargement associated with PTU therapy of Grave's disease during pregnancy: a problem revised. *J Pediatr*, 139: 896-900, 2001
10. Nachum Z, Rakover Y, Weiner Ehud et al: Graves' disease in Pregnancy: Prospective evaluation of a selective invasive treatment protocol. *Am J Obstet Gynecol*, 189(1): 159-65, 2003