

Doenças da tireoide na gestação

Egle Couto¹, Fernanda Cavichioli¹

1. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Descritores

Tireoide; Paratireoide; Gravidez; Hipotireoidismo; Tireotoxicose

CID-10

E02/E03/E05/E06

Como citar?

Couto E, Cavichioli F. Doenças da tireoide na gestação. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, nº 49/Comissão Nacional Especializada em Gestação de Alto Risco).

* Este protocolo foi validado pelos membros da Comissão Nacional Especializada em Gestação de Alto Risco e referendado pela Diretoria Executiva como Documento Oficial da Febrasgo. Protocolo Febrasgo de Obstetrícia nº 49, acesse: <https://www.febrasgo.org.br/protocolos>

PERGUNTAS

- 1. É correto afirmar que o hipertireoidismo na gravidez, quando não bem controlado, pode determinar:**
 - (a) *Diabetes mellitus* gestacional.
 - (b) Hipertensão arterial na gravidez.
 - (c) Fetos hidrôpicos.
 - (d) Fetos grandes para a idade gestacional.
- 2. O hipotireoidismo materno determina:**
 - (a) Efeitos deletérios no desenvolvimento neurocognitivo fetal.
 - (b) Maior frequência de pós-datismo.
 - (c) Maior risco de descolamento prematuro de placenta.
 - (d) Maior risco de êmese gravídica.
- 3. Em relação às modificações gravídicas normais, pode-se afirmar:**
 - (a) A glândula tireoide aumenta de tamanho em 50% quando há suficiência de iodo.
 - (b) Existe redução do hormônio tireotrófico (TSH) materno, especialmente no início da gravidez.
 - (c) A necessidade de iodo é semelhante na gravidez e fora dela.
 - (d) A produção dos hormônios da tireoide triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) diminui em aproximadamente 50%.
- 4. É correto afirmar que, na gravidez, as pacientes com hipotireoidismo tratadas com levotiroxina antes da gravidez necessitam:**
 - (a) Aumento da dose durante a gestação, com elevação da dose diária em 25% a 30%, assim que a gravidez for confirmada.
 - (b) Para avaliar se há necessidade de alterar a dose, após a mudança de dose na gestação, uma nova dosagem de T4 livre ou T4 total e TSH deve ser realizada em duas semanas.
 - (c) Não há necessidade de alterar a dose de levotiroxina durante a gestação, mas há necessidade de aumentá-la no puerpério.
 - (d) Como a tireoide aumenta na gravidez, deve-se diminuir a dose de levotiroxina.

INTRODUÇÃO

As doenças da tireoide são comuns em mulheres em idade reprodutiva e, conseqüentemente, ocorrem com certa frequência na gravidez. Há uma relação muito próxima entre a tireoide materna e a fetal, e os tratamentos utilizados na doença materna podem afetar seriamente a tireoide fetal. A autoimunidade tireoidiana foi associada a complicações gestacionais, assim como à tireotoxicose não controlada e ao hipotireoidismo não tratado. Na gravidez, pode ocorrer também a tireotoxicose transitória, que geralmente não necessita de tratamento, e, ao final, a tireoidite pós-parto também pode comprometer a saúde materna. Os nódulos e o câncer de tireoide também apresentam aspectos diferenciados na gravidez, tanto

na evolução quanto no tratamento. O hipotireoidismo ocorre em 0,2% a 1% das grávidas em áreas com ingestão adequada de iodo, e o hipertireoidismo por doença de Graves, sua causa mais comum, ocorre em 0,05% a 0,2% das gestantes.⁽¹⁾ O hipotireoidismo materno foi consistentemente associado a efeitos deletérios no desenvolvimento neurocognitivo fetal e a maior risco de complicações gestacionais,⁽²⁾ incluindo parto pré-termo, baixo peso ao nascer, perda gestacional e menor QI no conceito. O hipotireoidismo subclínico, por sua vez, tem associação variável com resultados gestacionais adversos. O controle inadequado do hipertireoidismo materno foi associado a perda gestacional, hipertensão na gravidez, parto pré-termo, baixo peso ao nascer, restrição de crescimento intrauterino, óbito fetal, tempestade tireotóxica

e insuficiência cardíaca congestiva materna. Além disso, estudos sugeriram que a exposição fetal a níveis excessivos de hormônio tireoidiano materno pode programar o conceito para desenvolver doenças como convulsões e distúrbios neurocomportamentais no futuro.⁽³⁾

ETIOLOGIA

A principal etiologia do hipotireoidismo é a deficiência de iodo, que resulta em menor síntese materna e fetal de hormônios tireoidianos, o que estimula a hipófise a produzir TSH e induz o crescimento tireoidiano, resultando em bócio materno e fetal. Em áreas com deficiência severa de iodo, os nódulos tireoidianos podem estar presentes em até 30% das gestantes.⁽⁴⁾ Nos locais em que a ingestão é suficiente, a tireoidite de Hashimoto aparece como principal causa. Os anticorpos anti-TPO e anti-TG são encontrados em 2% a 17% das gestantes.⁽⁵⁾ Em mulheres com autoimunidade tireoidiana, o hipotireoidismo pode surgir na gravidez, pelo comprometimento da habilidade da tireoide em aumentar a produção hormonal.⁽⁶⁾ A causa mais comum do hipertireoidismo em mulheres em idade reprodutiva é a doença de Graves, que ocorre em 0,2% durante a gestação. Causas menos comuns são o bócio multinodular tóxico, o adenoma tóxico, a tireoidite subaguda, o adenoma de hipófise secretor de TSH, o *struma ovarii* e as metástases funcionais de câncer de tireoide.⁽⁷⁾

FISIOPATOLOGIA

A gravidez tem profundo impacto sobre a tireoide e sua função. A glândula aumenta de tamanho em 10% quando há suficiência de iodo e em 20% a 40% na sua deficiência. A necessidade de iodo e a produção dos hormônios da tireoide triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) aumentam em aproximadamente 50%. Na avaliação da função tireoidiana materna, a interpretação dos resultados laboratoriais difere daquela da mulher não grávida. A gonadotrofina coriônica placentária (hCG) estimula a secreção dos hormônios tireoidianos, assim, induzindo a redução do hormônio tireotrófico (TSH) materno, especialmente no início da gravidez. Devido à maior produção hormonal tireoidiana, à excreção renal e ao consumo fetal, as necessidades de iodo são maiores na gestação. Mulheres com ingestão adequada não têm dificuldades para se adaptar à maior demanda. Entretanto, em áreas com deficiência leve a moderada de iodo, os estoques são gradualmente reduzidos do primeiro ao terceiro trimestre. Níveis normais de hormônios da tireoide são essenciais para a migração neuronal, mielinização e outras mudanças estruturais no cérebro fetal. A deficiência materna e fetal de iodo cursa com efeitos adversos na função cognitiva do conceito.⁽⁸⁾ Os receptores para os hormônios tireoidianos estão presentes no cérebro fetal a partir da 10ª semana de gestação. O T4 total (T4T) e o T4 livre (T4L) séricos são detectáveis no soro fetal com 12 a 14 semanas. A partir da metade da gesta-

ção, a concentração fetal de T4T começa a subir e atinge valores comparáveis aos do adulto com 36 semanas. Os níveis circulantes do metabólito ativo T3 permanecem baixos na vida fetal. Mesmo assim, os níveis cerebrais são 60% a 80% dos adultos, entre 20 e 26 semanas. E isso reflete a importância da conversão local de T4 em T3 em função da enzima de iodenase tipo 2.⁽⁹⁾

DIAGNÓSTICO

O hipotireoidismo materno é definido na presença de TSH elevado e T4L reduzido durante a gestação, utilizando-se os parâmetros específicos para cada trimestre. O padrão de referência do TSH durante a gravidez é reduzido em relação à mulher não grávida. A maior redução é observada durante o primeiro trimestre, por causa dos níveis elevados do hCG sérico, que estimulam diretamente os receptores de TSH e aumentam a produção hormonal. Nas recomendações da *American Thyroid Association* (ATA) de 2011, o limite superior de referência para o TSH durante a gestação foi definido em 2,5 mU/L para o primeiro trimestre e 3,0 mU/L para o segundo e terceiro trimestre. Tais valores foram baseados nos valores de referência obtidos a partir de seis estudos totalizando uma coorte de aproximadamente 5.500 gestantes.⁽¹⁰⁾ Desde então, coortes mais amplas estudaram valores de referência específicos para cada centro e para cada trimestre. A análise desses estudos envolveu dados de aproximadamente 60.000 gestantes. Deve-se destacar que a análise mais ampla demonstrou diferenças populacionais importantes no limite superior de referência do TSH. Reconhecendo a dificuldade da disponibilidade de curvas de referência por trimestre, específicas para cada população, os especialistas recomendam que, no primeiro trimestre, o valor inferior de referência do TSH seja reduzido em 0,4 mU/L e o limite superior em 0,5 mU/L, o que corresponde ao limite superior de TSH de 4,0 mU/L. Esse valor de referência deve ser aplicado no primeiro trimestre, entre a 7ª e a 12ª semana, com retorno gradual aos valores para a não grávida no segundo e terceiro trimestre.⁽¹⁾ O hipotireoidismo subclínico ocorre quando o TSH se encontra elevado, com T4L ou T4T normais. Por sua vez, o encontro de T4L reduzido com TSH normal caracteriza a hipotiroxinemia isolada. O T4L representa 0,03% do conteúdo sérico de T4T. Apenas o T4L fica disponível para a utilização pelos tecidos, e o restante do T4 liga-se a proteínas séricas, primariamente a TBG (*thyroxine-binding globulin*). Porém, a dosagem do T4T mostra a relação inversa esperada com o TSH sérico. Esse achado sugere que a medida do T4T pode ser superior à do T4L na gestante. A tireotoxicose é uma síndrome clínica de hipermetabolismo por quantidades suprafisiológicas de hormônios, que se caracteriza por T4L ou T4T elevados, na presença de TSH suprimido. Na tireotoxicose, o diagnóstico da causa da doença é essencial. Na gestação inicial, o diagnóstico diferencial deve ser feito entre a doença de Graves e a tireotoxicose gestacional transitória (TGT).⁽¹¹⁾ Em ambas as situações, manifes-

tações clínicas comuns incluem palpitações, ansiedade, tremores e intolerância ao calor. Se não houver história de doença tireoidiana e estigmas de doença de Graves (bócio, oftalmopatia), se a doença for leve e autolimitada e houver náuseas e vômitos, o diagnóstico de tireotoxicose gestacional transitória é provável. Além da inspeção e da palpação da tireoide, ambas essenciais, a ultrassonografia é a ferramenta mais acurada para detectar nódulos tireoidianos, determinar suas características, monitorizar o crescimento e avaliar os linfonodos cervicais. Um padrão ultrassonográfico de alta suspeição, com nódulos hipoecoicos com bordas irregulares e microcalcificações, tem correlação com chance maior que 70% de câncer, enquanto um padrão da baixa suspeição de nódulo misto sólido-cístico ou esponjiforme tem risco menor que 3%. A aspiração por agulha fina é um método diagnóstico seguro na gravidez e ela pode ser feita em qualquer trimestre.

TRATAMENTO

O tratamento do hipotireoidismo na gravidez é feito com levotiroxina sódica, geralmente utilizada por via oral, mas que pode ser também usada por via endovenosa, se necessário. Sua meia-vida biológica varia de 3 a 10 dias. É apresentada em comprimidos de 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 150, 175 e 200 µg, que devem ser ingeridos em jejum, preferencialmente 1 hora antes do café da manhã. No tratamento do hipotireoidismo na gravidez, deve-se tentar manter o TSH na metade inferior da faixa de referência para o trimestre. Quando isso não é possível, o TSH deve ser mantido abaixo de 2,5 mU/L. Até 85% das mulheres com hipotireoidismo tratadas com levotiroxina necessitam de aumento na dose durante a gestação. O ajuste deve ser feito assim que a gravidez é confirmada, aumentando-se dois comprimidos por semana⁽¹²⁾ ou a dose diária em 25% a 30%. Após cada mudança de dose, nova dosagem de T4L ou T4T e TSH deve ser realizada em três a quatro semanas. Após o parto, a dose de levotiroxina deve ser reduzida para a dose pré-gestacional, e o TSH sérico deve ser avaliado seis semanas após o parto. Entretanto, um estudo demonstrou que mais de 50% das mulheres com tireoidite de Hashimoto necessitaram de maior dose no puerpério do que utilizavam antes da gravidez, provavelmente devido à exacerbação da disfunção autoimune tireoidiana.⁽¹³⁾ Em mulheres que iniciaram levotiroxina na gravidez por autoimunidade tireoidiana, mas que não tinham elevação de TSH, a levotiroxina pode ser suspensa após o parto. As tioamidas [metimazol (MMI), carbimazol e propiltiouracil (PTU)] são os principais fármacos utilizados no tratamento do hipertireoidismo na gravidez. Elas reduzem a organificação do iodo e o acoplamento da monoiodotirosina e di-iodotirosina, inibindo, portanto, a síntese dos hormônios tireoidianos. Como o bloqueio não é absoluto e a tireoide contém um depósito de hormônio tireoidiano ligado à tireoglobulina, a normalização dos testes de função tireoidiana ge-

ralmente demora algumas semanas. A dose inicial dos fármacos antitireoidianos depende da gravidade dos sintomas e do grau de hipertiroxinemia. No geral, as doses iniciais durante a gravidez são: MMI 5-30 mg/dia (dose típica 10-20 mg/dia), carbimazol 10-40 mg/dia e PTU 100-600 mg/dia (dose típica 20-400 mg/dia). O equivalente potencial de MMI e PTU é de aproximadamente 1:20, ou seja, 5 mg de MMI correspondem a 100 mg de PTU. Como a meia-vida do PTU é mais curta do que a do MMI, a dose do primeiro costuma ser dividida em duas ou três tomas diárias. Em comparação, o MMI pode ser tomado uma vez ao dia. Efeitos colaterais ocorrem em 3% a 5% das pacientes que utilizam tioamidas, sendo mais frequentes reações alérgicas como rash cutâneo, enquanto os efeitos mais graves, como agranulocitose (0,15%) e falência hepática (<0,1%), são raros. A maioria dos efeitos colaterais se desenvolve nos primeiros meses de uso da medicação.⁽¹⁴⁾ Em 2010, o *US Food and Drug Administration* (FDA) chamou atenção para o risco de hepatotoxicidade em pacientes expostos ao PTU. Foi recomendada a limitação de seu uso ao primeiro trimestre da gravidez,⁽¹⁴⁾ exceto em pacientes com alergia ao MMI ou naquelas com tempestade tireotóxica, com monitorização das enzimas hepáticas. Outro risco envolvendo o uso de antitireoidianos na gestação refere-se ao seu potencial para efeitos teratogênicos. Desde 1972, a exposição ao MMI vem sendo associada à aplasia cutânea e a outros tipos de má-formações congênitas, como dismorfismo facial, atresia de coanas e de esôfago e defeitos de parede abdominal, oculares, do sistema urinário e de septo ventricular. Estudos recentes mostraram que essas complicações são mais comuns do que se pensava anteriormente, afetando 2% a 4% das crianças expostas ao MMI na gestação inicial, especialmente, entre a 6ª e a 10ª semana. O PTU foi previamente considerado um fármaco seguro para uso na gestação, mas um estudo dinamarquês revelou que 2% a 3% das crianças expostas desenvolveram defeitos congênitos associados à terapia.⁽¹⁵⁾ Apesar da incidência similar, os defeitos associados ao uso do PTU parecem ser menos severos do que aqueles associados ao MMI. Os agentes betabloqueadores, como o propranolol na dose de 10 a 40 mg, a cada 6 ou 8 horas, podem ser utilizados para controlar os sintomas hipermetabólicos até que seja obtido o eutireoidismo. Na maioria dos casos, o fármaco pode ser descontinuado em duas a seis semanas. O tratamento de longo prazo com betabloqueadores foi associado à restrição de crescimento intrauterino, bradicardia fetal e hipoglicemia neonatal.⁽¹⁶⁾ O TSH deve ser solicitado após seis semanas.

RECOMENDAÇÕES FINAIS

1. Quando possível, curvas de referência de TSH devem ser definidas para cada população, incluindo gestantes sem doença tireoidiana, com ingestão adequada de iodo e não portadoras de anticorpos antitireoidianos (recomendação A, nível de evidência 2).

2. Não é necessária a suplementação de iodo para mulheres que recebem levotiroxina (C,3).
3. Doses excessivas de iodo na gravidez devem ser evitadas (A,2).
4. Mulheres eutireoidianas portadoras do anti-TPO ou anti-TG devem dosar TSH no diagnóstico de gravidez e a cada quatro semanas durante esta (A,1).
5. A administração de levotiroxina para mulheres com anti-TPO e história de perda gestacional deve ser considerada, dado o potencial benefício em comparação com o baixo risco. A dose típica de início é de 25 a 50 µg por dia (C,3).
6. Na gravidez, o hipotireoidismo materno é definido como TSH elevado acima do limite superior da curva de referência específica por trimestre (A,1).
7. Quando as curvas populacionais de referência para TSH não são disponíveis, o limite superior de 4 mU/L pode ser usado (A,2).
8. O tratamento do hipotireoidismo clínico é recomendado na gravidez (A,2).
9. Gestantes com TSH > 2,5 mU/L devem ser avaliadas quanto à presença do anti-TPO (A,2).
10. No hipotireoidismo subclínico, o tratamento com levotiroxina é recomendado para mulheres com anti-TPO e TSH acima de 2,5 mU/L (C,2) ou mulheres negativas para o anti-TPO com TSH acima do limite superior da normalidade (C,3).
11. A hipotiroxinemia isolada não deve ser rotineiramente tratada na gestação (C,3).
12. No tratamento do hipotireoidismo, o TSH deve ser mantido na metade inferior da faixa de normalidade pelas curvas de referência específicas, ou abaixo de 2,5 mU/L (C,2).
13. Mulheres com hipotireoidismo clínico ou subclínico e aquelas com risco de hipotireoidismo (portadoras de anticorpos, pós-tireoidectomia ou terapia com iodo radioativo) devem ser monitoradas com TSH sérico a cada quatro semanas na gestação (A,1).
14. Mulheres com hipotireoidismo em tratamento que engravidam devem aumentar a dose da levotiroxina em 20% a 30% e contatar seu médico imediatamente (A,1).
15. Depois do parto, a dose de levotiroxina deve retornar àquela pré-gestacional, e os testes de função tireoidiana devem ser feitos com seis semanas de puerpério (A,2).
16. Quando um TSH suprimido é detectado no primeiro trimestre da gestação, a paciente deve ser avaliada por meio de anamnese, exame físico e dosagem de T4L ou T4T. A dosagem do TRAb e a do T3T podem ajudar a esclarecer a etiologia da tireotoxicose (A,2).
17. O manejo adequado da tireotoxicose gestacional transitória com hiperemese inclui terapia de suporte, hidratação e hospitalização, quando necessário. Os antitireoidianos não são recomendados, mas os betabloqueadores podem ser utilizados (A,2).
18. Em gestante com doença de Graves eutireoidiana com dose baixa de MMI (5-10 mg/d) ou PTU (100-200 mg/d), deve-se considerar a suspensão da medicação, dado o seu potencial teratogênico (C,3), e a avaliação do TSH e T4L ou T4T deve ser feita a cada duas semanas (C,3).
19. Gestantes que necessitam de doses maiores de hormônios tireoidianos devem usar PTU até 16 semanas de idade gestacional (A,2).
20. A dose de antitireoidianos, na gravidez, deve ser a menor possível para manter o TSH no limite superior ou ligeiramente acima (A,3).
21. A avaliação fetal deve ser realizada em mulheres com hipertireoidismo descontrolado na segunda metade da gravidez e naquelas com TRAb, por um especialista de medicina materno-fetal, incluindo ultrassonografia para avaliação da frequência cardíaca fetal, crescimento, volume de líquido amniótico e presença de bócio fetal (A,2).
22. Após terapia com radioiodo, a mulher deve aguardar pelo menos seis meses para engravidar (A,3).
23. Os antitireoidianos não são recomendados na fase tireotóxica da tireoidite pós-parto (A,1).
24. Não há evidências suficientes para recomendar ou não a triagem universal de TSH na gravidez.
25. Todas as gestantes devem ser triadas na consulta inicial quanto à história de disfunção tireoidiana e de tratamentos para doenças da tireoide (A,1).
26. Recomenda-se a dosagem de TSH para gestantes com (A,2):
 - História de hipotireoidismo ou hipertireoidismo ou sinais e sintomas de disfunção tireoidiana;
 - Positividade para anticorpos antitireoidianos ou bócio;
 - História de radiação de cabeça e pescoço ou cirurgia de tireoide;
 - Idade superior a 30 anos;
 - Diabetes tipo I ou outra doença autoimune;
 - História de perda gestacional, parto pré-termo ou infertilidade;
 - Mais de duas gestações anteriores;
 - História familiar de autoimunidade ou disfunção tireoidiana;
 - Obesidade mórbida;
 - Uso de amiodarona ou lítio, ou administração recente de contraste iodado;
 - Residência em área com deficiência de iodo.

RESPOSTAS

1: B; 2: A; 3: B; 4: A.

REFERÊNCIAS

- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-89.
- van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):605-19.
- Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Foetal programming by maternal thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(6):751-8.
- Delange FM, Dunn JT. Iodine deficiency. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's – The thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 264-88.
- Moreno-Reyes R, Glinoeer D, Van Oyen H, Vandevijvere S. High prevalence of thyroid disorders in pregnant women in a mildly iodine-deficient country: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(9):3694-701.
- Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2587-91.
- 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.
- World Health Organization (WHO)/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Children's Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). *Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination*. Geneva: WHO; 2007.
- Kester MH, Martinez de Mena R, Obregon MJ, Marinkovic D, Howatson A, Visser TJ, et al. Iodothyronine levels in the human developing brain: major regulatory roles of iodothyronine deiodinases in different areas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3117-28.
- Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al.; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011;21(10):1081-125.
- Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;167(3):648-52.
- Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(7):3234-41.
- Galofré JC, Haber RS, Mitchell AA, Pessah R, Davies TF. Increased postpartum thyroxine replacement in Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid*. 2010;20(8):901-8.
- Nakamura H, Miyauchi A, Miyawaki N, Imagawa J. Analysis of 754 cases of antithyroid drug-induced agranulocytosis over 30 years in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4776-83.
- Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Birth defects after early pregnancy use of antithyroid drugs: a Danish nationwide study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4373-81.
- Rubin PC. Current concepts: beta-blockers in pregnancy. *N Engl J Med*. 1981;305(22):1323-6.