

Aspectos Ultra-Sonográficos e Prevalência da Tireoidite Pós-Parto em Gestantes Sem Disfunção Tireóidea Atendidas em Hospital Público de São Paulo

**Maria Fernanda Barca
Meyer Knobel
Eduardo Tomimori
Maria Silvia Córdia
Marcelo Zugaib
Geraldo Medeiros-Neto**

Unidade de Tireóide, Serviço de Endocrinologia e Metabologia e Serviço de Obstetrícia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP.

*Recebido em 20/04/00
Revisado em 03/07/00
Aceito em 30/07/00*

RESUMO

Avaliamos prospectivamente a função, as imagens ultra-sonográficas e a auto-imunidade tireóidea em grupo racial heterogêneo de 800 mulheres grávidas, primíparas ou múltiparas (1 a 7 gestações prévias) atendidas em hospital universitário de São Paulo durante o pré-natal. Quarenta e seis pacientes foram excluídas do estudo por apresentarem diagnóstico confirmado de doença tireóidea anterior; das 754 restantes, 386 abandonaram o seguimento antes ou após o parto. Assim, a coorte avaliada no puerpério constituiu-se de 368 puérperas, examinadas aos 3, 6, 12 meses e no 2º ano pós-parto. Embora 29 pacientes tenham tido aumento transitório daqueles anticorpos antitireóideos, caracterizando reação de auto-imunidade, estes progressivamente declinaram ou tornaram-se negativos durante o puerpério. Entretanto, nenhuma destas evoluiu com disfunção tireóidea durante o acompanhamento. Quarenta e nove pacientes (13,3%) desenvolveram progressivamente alterações funcionais da tireóide (principalmente hipotireoidismo), provavelmente devido à TPP. Além disso, a continuação do seguimento mostrou que em 18 a 24 meses, 42 mostraram níveis séricos de anti-TPO mais elevados, em comparação aos valores do primeiro ano. Os fatores de risco para o desenvolvimento da TPP, presentes durante a gravidez, foram: (1) níveis relativamente baixos de anti-TPO, entre 60 e 100U/mL [risco relativo ou odds ratio de 3,1] e (2) alterações estruturais ultra-sonográficas da tireóide no primeiro trimestre [odds ratio de 6,4]. Concluímos que a prevalência de TPP em hospital público de São Paulo foi de 13,3%, considerando as 368 pacientes seguidas. Em 29 puérperas foi diagnosticada forma transitória de reação tireóidea auto-imune, caracterizada por elevação dos níveis séricos de anti-TPO, que posteriormente regrediram. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/2:180-189)

Unitermos: Gravidez; Puerpério; Função tireóidea; Auto-anticorpos; Tireoidite pós-parto.

ABSTRACT

We evaluated thyroid function, ultrasound images and presence of autoantibodies in a mixed racial group of 800 unselected primiparous or multiparous (1-7 previous pregnancies) pregnant women attended in a public hospital in the city of São Paulo. Forty-six patients were excluded from the study because of a confirmed diagnosis of a thyroid condition. Thus, a total of 754 women were available for further studies in the postpartum period. A relatively large number of those patients (n= 386) were lost or unavailable to follow-up either before or after delivery. A cohort of 386 puerperal healthy women was followed-up regularly at 3, 6, 12 and 24 months during the postpartum period, with regular thyroid function tests, random urine iodine measurements, assays for serum autoantibodies against thyroid antigens and imaging by ultrasound. Twenty-nine patients had a transient rise of anti-TPO-Ab characterizing an autoimmune reaction. These antibodies titres progressively declined or became negative. Moreover none of these patients have evidence for altered thyroid function during the 18-24 months of follow-up. Forty-nine patients (13.3%) changed their thyroid status, mainly to hypothyroidism, indicating

the presence of a postpartum thyroid dysfunction (PPTD). Further follow-up studies have evidenced that at 18-24 months of examination 42/49 had serum levels of anti-TPO-Ab that were more elevated as compared with the first year values. Predictive factors found during pregnancy for developing PPTD, were: (1) relatively low levels of anti-TPO-Ab (between 60 and 100U/mL) [odds ratio 3:1] and (2) ultrasonographic thyroid structural changes in the first trimester [odds ratio 3.5:1]. In conclusion, the prevalence of PPTD was 13.3% considering only those postpartum women actually followed-up (n= 368). A transient form of thyroid autoimmune reaction, characterized by elevated serum titers of anti-TPO-Ab that further declined and reached the normal range, was observed in 29 puerperal women. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2001;45/2:180-189)

Keywords: Pregnancy; Follow-up; Thyroid function; Autoantibodies; Postpartum thyroiditis.

FREQÜENTEMENTE OCORRE DISFUNÇÃO tireóidea em puérperas nos 12 meses pós-parto (1). Esta pode manifestar-se na forma de tireoidite pós-parto (TPP), doença auto-imune caracterizada pelo desenvolvimento de tireotoxicose e/ou hipotireoidismo, ambos transitórios ou permanentes (2,3).

A incidência (3 a 17%) descrita mundialmente relaciona-se, principalmente, à variabilidade do número de pacientes estudadas, da frequência de avaliação da função tireóidea puerperal, dos critérios diagnósticos empregados e das diferenças metodológicas dos ensaios hormonais (4-9). Entretanto, o consenso geral é que a doença ocorre em 5-9% da população feminina não selecionada, no período pós-parto (4,7).

A TPP associa-se ao recuo imunológico presente em mulheres com anticorpos tireóideos pré-existent. O incremento nos títulos, presumivelmente, relaciona-se à remoção da imunossupressão observada durante a gravidez normal. Assim, esta disfunção é distúrbio auto-imune precipitado por alterações imunológicas do puerpério (2). Consoante, a biópsia da tireóide mostra infiltração linfocitária semelhante à observada na tireoidite de Hashimoto (10).

No período pós-parto, o hipertireoidismo pode acontecer por surgimento ou recorrência de doença de Graves ou representar a fase tireotóxica da TPP. As manifestações de hiperfunção tireóidea são mais evidentes naquela primeira situação. Como a tireotoxicose pós-parto é processo destrutivo, a captação de radioiodo é muito baixa, tanto precoce como tardiamente à administração do isótopo. É freqüente a presença de títulos positivos de anticorpos antiperoxidase (anti-TPO), ocasionalmente acompanhados por anti-

tireoglobulina (anti-Tg) (11). Exceto pela coexistência de doença de Graves, os anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb) não são detectáveis. Assim, aquela hiperfunção é diagnosticada pelo TSH e captação de radioiodo suprimidos, acompanhados por elevação de (T4 livre) T4L ou (T3 livre) T3L.

Os sintomas de hipotireoidismo mais comuns incluem indisposição física, dores pelo corpo, memória comprometida, pele seca e intolerância ao calor. O TSH sérico pode encontrar-se discreta ou evidentemente elevado junto aos hormônios tireóideos livres reduzidos ou no limite inferior do normal.

Embora a tireotoxicose da TPP apresente caráter usualmente regressivo, vários estudos de longa duração documentam a persistência do hipotireoidismo em 20 a 30% dos casos (3). A recorrência da TPP tem sido registrada por vários autores, tanto em casuísticas com poucos pacientes (12) como naquelas com número grande de casos; o grau referido oscila entre 30 a 70% (13,14), principalmente nas pacientes acometidas por episódio prévio de TPP.

O recurso da ultra-sonografia tem demonstrado ecogeneidade difusa ou multifocal reduzida, refletindo a morfologia anormal, consistente com infiltração linfocitária da tireóide (15).

Existem evidências denotando que o aumento precoce da Tg sérica (indicador adicional da destruição glandular) pode colaborar na identificação das pacientes sob risco de TPP (16).

Tem sido sugerido que a variação geográfica na incidência de TPP pode relacionar-se com diferenças na ingestão de iodo. Entretanto, nem a incidência nem a severidade da TPP foram afetadas pelo maior ou menor aporte dietético (17) ou mesmo pela administração terapêutica de iodo (18).

Nesse estudo avaliamos a função tireóidea, características ultra-sonográficas e títulos de anticorpos anti-TPO puerperais, em coorte de gestantes, examinadas aos 3, 6, 12 e no 2^o. ano pós-parto. Essas gestantes não exibiam alteração morfológica glandular ao exame clínico e ao exame por ultra-som, assim como eram portadoras de função tireóidea normal e títulos de anti-TPO <100U/mL.

CASUÍSTICA

Plano de estudo

Após seleção, as grávidas foram seguidas prospectivamente por um dos autores (MFB). O propósito geral do estudo foi exposto às gestantes e obtido o consentimento informado. Aquele estava consoante com as recomendações da Declaração de Helsinki e foi

aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Cerca de 830 mulheres grávidas foram vistas no primeiro trimestre de gestação. Destas, 800 foram incluídas, pois preencheram os critérios de nuliparidade ou multiparidade com gravidez normal (ausência de complicações obstétricas ou clínicas) e com facilidade de retorno ao HCFMUSP para acompanhamento. Entre a 10^a e 14^a semana de gestação, foram realizados exame clínico, diagnóstico laboratorial da função tireóidea (T4 total, T4 livre, TSH e Tg), pesquisa de anticorpos antitireóideos (anti-TPO, anti-Tg e TRAb) e ultra-sonografia tireóidea. Uma amostra urinária foi coletada, aleatoriamente, de vinte pacientes para determinação da concentração de iodo. A cada dois meses, durante toda a gravidez, as pacientes foram seguidas, na Clínica Obstétrica. Uma semana após o parto (pós-parto imediato) foram encaminhadas à Unidade de Tireóide quando passaram a ser examinadas em intervalos regulares e repetiu-se a avaliação clínica, laboratorial e ultra-sonográfica aos 3, 6 e 12 meses pós-parto e no 2^o ano.

Nesse último período, foram examinadas somente as puérperas que completaram o 1^o ano de seguimento.

Assim, os critérios de seleção para o estudo incluíram pacientes sem disfunção tireóidea, sem aumento glandular constatado pela ultra-sonografia (realizada entre a 10^a e 14^a semanas de gestação), portadoras de títulos negativos (<60U/mL) ou suspeitos (60-100U/mL) de anti-TPO.

MÉTODOS

Avaliação da função tireóidea

O TSH e o T4L foram medidos por ensaio imunoenzimático (*Baxter Diagnostics Inc., Deerfield, EUA* - sistema automatizado STRATUS). A sensibilidade funcional média é, respectivamente, 0,05 μ U/mL e 0,4ng/mL; os coeficientes de variação (CVs) intra- e inter-ensaio são 5,3% e 6,0% e 6,0% e 7,0% respectivamente. Valores normais: TSH= 0,4 a 4,0 μ U/mL; T4L= 0,6 a 2,0ng/dL.

A Tg foi dosada por método imunorradiométrico (*DYNtest Tg, BRAHMS Diagnostica, Berlim, Alemanha*), com sensibilidade de 0,4ng/mL e CVs de 9,0% e 10,0% respectivamente. Valores normais: 0,5 a 15,5ng/mL.

Os anticorpos anti-Tg e anti-TPO foram quantificados por radioensaio (*DYNtest anti-Tg e DYNtest anti-TPO, BRAHMS Diagnostica, Berlim, Alemanha*), com limites de sensibilidade de 10U/mL e 15U/mL respectivamente. Os CVs são 8,0% e 9,0%

e 7,2% e 12,2% respectivamente. Os resultados são considerados positivos para anti-Tg >200U/mL e anti-TPO >100U/mL (considerados negativos abaixo de 60U/mL, suspeitos entre 60 e 100U/mL).

O TRAb foi pesquisado por radiobioensaio competitivo (*TSH receptor antibody kit, KRONUS, San Clemente, EUA*), com valores expressos em porcentagem de inibição (TBII) pela amostra de ligação do ¹²⁵I TSH a receptores solubilizados. Os resultados foram considerados positivos quando a porcentagem de inibição foi maior que 15%.

Avaliação ultra-sonográfica

O estudo ultra-sonográfico foi realizado pelo mesmo observador (ET), mediante equipamento *Aloka SSD 500* (Tóquio, Japão), com transdutor linear de 7,5MHz, através de contato direto. A paciente foi mantida em posição supina e com o pescoço moderadamente estendido, tendo sido obtidas imagens longitudinais e transversais. O cálculo de volume tireóideo foi realizado assumindo-se que cada lobo da glândula apresenta forma elíptica; de cada lobo e istmo foi medido o diâmetro do eixo longo (D1) em corte longitudinal e o diâmetro do eixo curto (D2) e a espessura (D3) em corte transversal. O volume de cada lobo foi estimado pela fórmula geométrica: D1 x D2 x D3 x 0,523. O volume glandular total foi calculado pela soma dos volumes dos lobos.

O exame por ultra-som foi considerado normal quando a tireóide apresentava padrão uniforme (homogeneidade) do nível médio do eco com maior amplitude (mais brilhante) em comparação aos músculos cervicais. O resultado era considerado positivo no encontro de hipoecogeneidade difusa ou de múltiplas áreas focais com baixa ecogeneidade, dispersas em ambos os lobos da tireóide resultando em aparência heterogênea. Os aspectos sonográficos alterados seguiram os critérios descritos por Adams et al. (15); alterações estruturais mínimas não foram consideradas patológicas.

Concentração de iodo urinário

Coletamos amostra aleatória de urina de 20 gestantes no primeiro trimestre para avaliar o teor de iodo ingerido. Enviamos ao *Laboratory of the Program Against Micronutrient Malnutrition, Centers for Disease Control, Atlanta, EUA*, onde foram submetidas à medida por técnica semi-automatizada. Atualmente, a mediana da concentração urinária de iodo (em μ g/L) de alíquotas ocasionais é considerada o parâmetro bioquímico laboratorial real da utilização de iodo pela comunidade.

Análise Estatística dos Dados

Submetemos os dados para análise através de ANOVA. Os resultados foram expressos como média±DP. As comparações múltiplas foram realizadas usando o teste de Fisher ou estatística de Wilks e a comparação entre as médias pelo teste t de Student para amostras pareadas ou não pareadas. O nível de significância utilizado para os testes foi de 5%. Utilizamos o programa GraphPad Prism2 (*GraphPad Intuitive Software for Science, San Diego, EUA*) para realização dos testes paramétricos e não-paramétricos apropriados.

RESULTADOS

1. Período de gravidez

Examinamos 800 grávidas, com idade variável entre 15 e 42 anos (média 26,1±4,8 anos). O peso corporal variou de 46 a 105kg (61,0±9,9kg) e a altura, de 1,45 a 1,80m (1,62±0,6m). Estas pacientes, primíparas ou multíparas, constituíram coorte mista de negros (12%), mulatos (23%) e brancos (65%). Nas multíparas, o número de gestações prévias variou de 1 a 7 (2,1±1,1) e número de abortos de zero a seis. Cinquenta e nove pacientes (7,3% do total) exibiam história familiar de doença tireóidea, incluindo bócio familiar em 27

(3,4%), nódulos em 19 (2,4%), hipertireoidismo em 8 (1,0%) e hipotireoidismo em 5 (0,6%).

Constatamos glândula tireóidea aumentada em 21 pacientes (2,6%). Quarenta e seis pacientes exibiam testes anormais da função tireóidea e níveis séricos positivos de anticorpos antitireóideos (figura 1). Destas, 16 referiram história prévia de doença do Graves e duas tiveram hipotireoidismo com atrofia de tireóide. Nas remanescentes, 28 apresentavam títulos de anti-TPO >100U/mL e/ou anti-Tg >200U/mL. As 46 mulheres foram excluídas do estudo porque o objetivo foi avaliar TPP em grávidas sem evidências clínicas ou laboratoriais de disfunção tireóidea atual ou pregressa; além disso, exibiam história familiar de doença tireóidea.

As setecentas e cinquenta e quatro gestantes incluídas foram consideradas híginas e portadoras de função tireóidea normal (figura 1). Estas exibiam massa glandular média de 10,2±2,8g (a massa tireóidea em 67 grávidas normais no 1º trimestre variou de 10,0 a 14,8g; dado não publicado).

A excreção de iodo representada pela mediana da concentração urinária foi de 167,8µgI/L. Estes valores não foram estatisticamente diferentes daqueles obtidos na população geral de São Paulo (n= 20; 170,0µgI/L) (19).

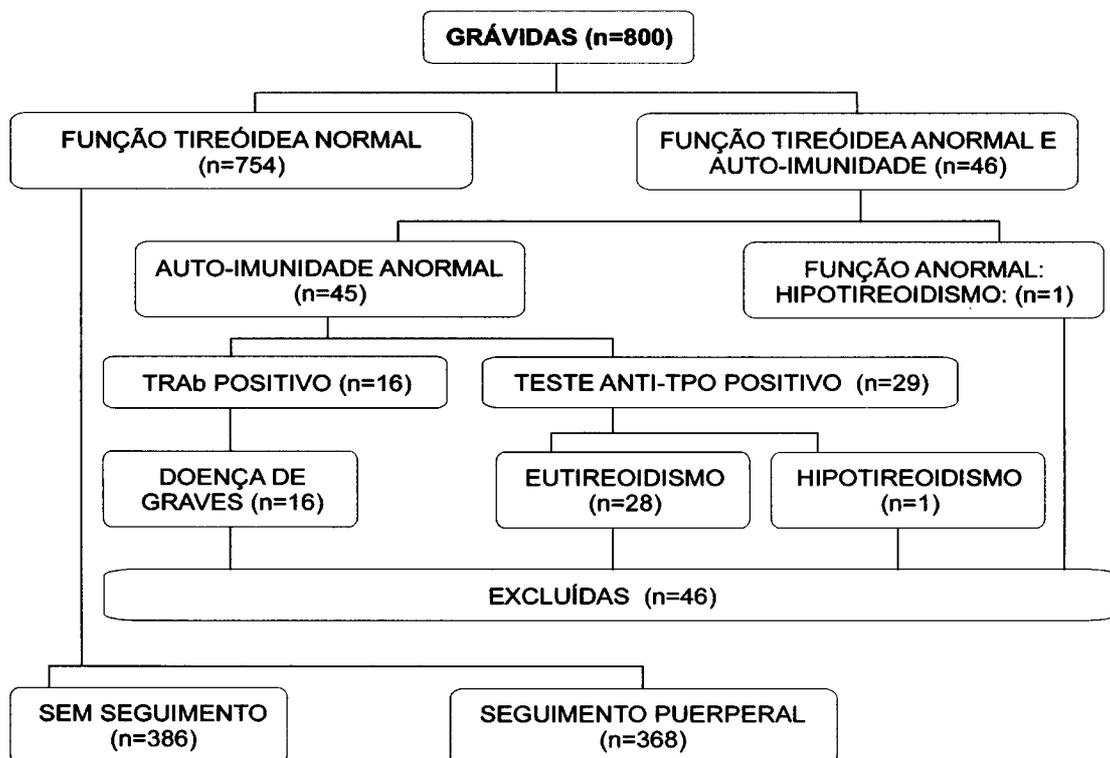


Figura 1. Fluxograma de avaliação das gestantes examinadas durante o primeiro trimestre de gravidez.

2. Período Pós-parto

No pós-parto (figura 2), 386 pacientes não retornaram às consultas periódicas ou tornaram-se indisponíveis para seguimento, por várias razões. A mais freqüente foi o não comparecimento às consultas subseqüentes, após a primeira avaliação no pós-parto imediato. As características demográficas das pacientes que não retornaram não diferiram estatisticamente do grupo estudado em idade, proporção racial, número de partos e abortos, tabagismo, peso corpóreo e incidência familiar de doença de tireóide. Portanto, permaneceram sob acompanhamento 368 puérperas.

Este grupo foi examinado aos 3, 6 e 12 meses, conforme o plano do estudo. Ao fim de 12 meses, 226 pacientes (61,4%) foram consideradas clínica, laboratorial e ultra-sonograficamente normais. Destas, 189 puérperas constituíram grupo *controle normal* (tabela 3). As 142 pacientes restantes (38,6%) exibiam função tireóide e/ou imagem ultra-sonográfica anormal. Trinta e três foram excluídas por terem nódulos e cistos tireóideos durante a atual gravidez.

As 109/142 objeto deste estudo (figura 2) foram subdivididas em dois grupos, segundo os níveis séricos anti-TPO e avaliação ultra-sonográfica:

Grupo 1 (G1): 44 pacientes com títulos elevados de anti-TPO (>100U/mL) e alterações ecográficas da tireóide. Essas foram classificadas como: *grau 1*, glândula totalmente hipoecogênica; *grau 2*, cerca de 75% de ecogeneidade e *grau 3*, aproximadamente 50% da glândula com áreas hipoecogênicas. Assim, 22 pacientes exibiam grau 1, 18 grau 2 e 4 pacientes grau 3.

Grupo 2 (G2): 34 pacientes com títulos positivos de anti-TPO (>100U/mL), mas sem alterações estruturais tireóideas ao ultra-som (hipoecogeneidade ausente).

Não houve diferença estatisticamente significativa nos volumes tireóideos médios nos 2 grupos de pacientes durante a gravidez e no puerpério.

Das 31 pacientes restantes, 21 exibiam títulos negativos de anti-TPO associados à ultra-sonografia

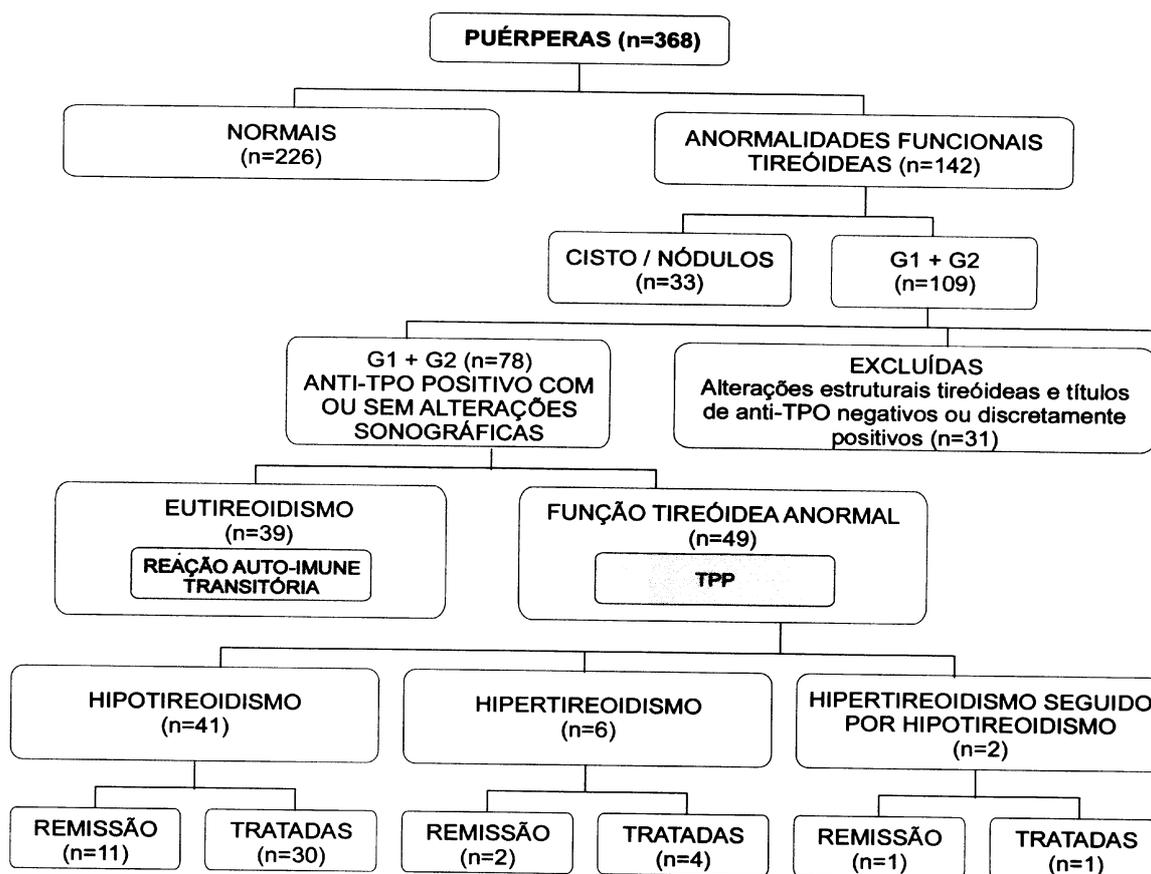


Figura 2. Fluxograma de avaliação durante o seguimento das puérperas durante o 1º ano pós-parto.

Tabela 1. Prevalência de TPP ao redor o mundo (modificado de Stagnaro-Green, 1993).

Autores (referência)	Ano	País	Seguimento (meses)	Pacientes (n)	Gravidez Triagem #	TPP (%)
Amino et al. (4)	1982	Japão	6	507	N	5,5
Jansson et al. (5)	1984	Suécia	5	460	N	6,5
Freeman et al.	1986	EUA	3	212	N	1,9
Nikolai et al. (20)	1987	EUA	3	238	N	6,7
Lervang et al.	1987	Dinamarca	12	591/69*	N	3,9
Fung et al. (6)	1988	Reino Unido	12	901/220*	S	16,7
Rasmussen et al.	1990	Dinamarca	12	736/56*	S	3,3
Rajatanavin et al. (8)	1990	Tailândia	12	812/70*	N	1,1
Roti et al.	1991	Itália	12	372	N	4,8
Walfish et al. (9)	1992	Canadá	12	1.376	N	6,0
Stagnaro-Green et al. (26)	1992	EUA	6	545/70*	S	8,8
Pop et al.	1993	Holanda	4	303	S	7,2
Kuijpers et al. (24)	1998	Holanda	36	320/291*	S	12,4
Kent et al. (25)	1999	Austrália	6	1.816/748*	N	4,7-11,5
Barca et al.	2000	Brasil	12	754/368*	S	13,3

* No. total de pacientes triadas/no. total de pacientes propectivamente acompanhadas no pós-parto.
Indica se a paciente foi (S) ou não (N) examinada pela primeira vez durante a gravidez.

alterada e 10 mostravam títulos positivos de anti-TPO, porém não realizaram exame ultra-sonográfico. Foram excluídas da análise por não apresentarem condições de classificação no G1 ou G2.

Portanto, 78/368 pacientes com títulos positivos de anti-TPO, com ou sem alterações ecográficas, foram consideradas portadoras de TPP. Entretanto, durante o seguimento destas 78 por 12 meses, 29 exibiram declínio progressivo do anti-TPO (n= 8) ou anti-TPO negativo (n= 21), sem desenvolvimento de função tireóidea alterada e foram consideradas como acometidas por agressão auto-imune *transitória*. As restantes, 49/78 apresentaram hipotireoidismo (41/78), hipertireoidismo (6/78) ou hipertireoidismo seguido por hipotireoidismo (2/78). Assim, 13,3% de todas as pacientes no pós-parto (49/368) exibiam TPP definitiva caracterizada por testes funcionais tireóideos anormais, alterações estruturais ecográficas e títulos positivos de anti-TPO (figura 2).

Tabela 2. Anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO) e aspectos ultra-sonográficos (hipoecogenicidade) em puérperas (n= 109)* com (grupo 1, G1) e sem (grupo 2, G2) alterações ecográficas.

Grupo**	n	Anti-TPO	Alterações ultra-sonográficas	% do total de pacientes acompanhados (n= 368)
G1	44	+	+	11,9
G2	34	+	-	9,2

* Trinta e uma pacientes exibiam somente títulos séricos positivos de anti-TPO ou alterações ultra-sonográficas leves e não apresentaram condições de classificação no G1 ou G2.

** A tireoidite pós-parto foi confirmada no primeiro ano de seguimento em 35 pacientes do G1 e 14 pacientes do G2.

Tabela 3. Níveis séricos (média±DP) de TSH, Tg, e anti-TPO aos 3, 6 e 12 meses de acompanhamento de puérperas controles normais e puérperas com (grupo 1, G1) e sem (grupo 2, G2) alterações ecográficas.

Função Tireóidea	Controles (n= 189)	G1 (n= 44)	G2 (n= 34)
3 meses			
TSH (mu/L)	1,43±0,6	3,19±7,76*	1,90±1,20
Anti-TPO (U/mL)	32,3±18,1	322,7±19,6*	68,4±148,7*
Tg (µg/L)	6,14±3,8	12,01±15,91*	6,15±5,21
6 meses			
TSH (mu/L)	1,39±0,6	4,49±8,59*	2,13±1,84*
Anti-TPO (U/mL)	31,5±18,8	646,5±1618,3*	145,0±233,5*
Tg (µg/L)	6,14±3,8	12,24±16,46*	5,07±4,11
12 meses			
TSH (mu/L)	1,43±0,61	3,55±5,97*	2,33±1,98*
Anti-TPO (U/mL)	30,2±17,3	632,7±1658,0*	200,3±425,6*
Tg (µg/L)	6,09±3,68	9,39±13,83*	6,08±5,52

* p<0,05 vs. controles

3. Resultados dos testes de função tireóidea e níveis séricos de tireoglobulina

Conforme exposto na tabela 3, as pacientes do Grupo 1 (G1) mostraram níveis de TSH e Tg significativamente mais altos aos 3, 6 e 12 meses do puerpério, comparados às 189 pacientes normais no mesmo período. No grupo 2 (G2), os valores médios de TSH aumentaram progressivamente aos 6 e 12 meses e foram significativamente mais altos quando comparados aos controles normais. No G2 não houve diferença significativa na concentração sérica média da Tg em

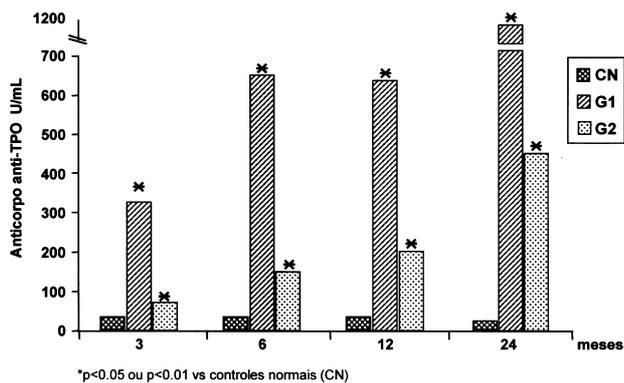


Figura 3. Valores séricos médios de anti-TPO nos grupos G1 e G2 de pacientes com TPP, em comparação às puérperas controles normais.

relação às normais. Os níveis séricos de anticorpo anti-Tg foram analisados em todas as pacientes durante os 12 meses de pós-parto e mostraram-se repetidamente normais (<200U/mL). Entretanto, pacientes dos grupos G1 e G2 tinham valores médios de anti-TPO mais altos a cada exame, quando comparados ao grupo controle (figura 3).

Os níveis médios de T4 nos 2 grupos não foram significativamente diferentes do grupo normal (resultados não mostrados). O peso da tireóide não diferiu entre o grupo controle e os grupos G1 e G2 durante o período puerperal. Quando comparamos o peso glandular determinado durante gravidez (primeiro trimestre) aos valores obtidos em vários períodos de seguimento (3, 6, 12 meses pós-parto), não encontramos diferença significativa entre os vários grupos de pacientes. Em 5 gestantes do G2 foram constatadas alterações ultra-sonográficas estruturais mínimas no transcorrer dos 12 meses pós-parto.

As determinações séricas de TRAb estiveram consistentemente abaixo de 15% (negativa), nos três grupos de pacientes (G1, G2 e controle) antes e depois do parto.

4. Avaliação das pacientes portadoras de TPP durante o segundo ano pós-parto

As pacientes com TPP definitiva (n= 49; 43 com hipotireoidismo e 6 com hipertireoidismo) foram reavaliadas durante o segundo ano pós-parto entre 18 e 24 meses (média 20,6 meses).

Verificamos que 14/49 puérperas exibiram recuperação espontânea da disfunção tireóideia. Trinta e uma das 49 pacientes permaneceram hipotireóideas e 4/49 continuaram hipertireóideas. Todas foram tratadas conforme sua condição clínica.

Embora hipotireóideas, 7/31 pacientes evoluíram apresentando títulos séricos negativos de anti-TPO, anteriormente positivos. Independentemente da anormalidade funcional, 42/49 com níveis alterados destes anticorpos mostraram irregularidades ecográficas persistentes.

5. Fatores preditivos

Comparamos, através de análise multivariada, características dos grupos G1 e G2 entre o puerpério e a gravidez. Consideramos a idade das pacientes, número de gestações, abortos, história familiar de doença tireóideia, testes de função tireóideia, anticorpos anti-tireóideos, peso e anormalidades ultra-sonográficas da tireóide durante a gestação e aos 3, 6 e 12 meses de pós-parto. Apenas duas variáveis mostraram ter valor preditivo para ocorrência de TPP: (1) A presença de níveis séricos suspeitos de positividade de auto-anticorpos anti-TPO entre 60 e 100U/mL no primeiro trimestre de gestação [risco relativo ou *odds ratio* de 3,14 e IC (intervalo de confiança) 95% entre 1,2-10,2, $p < 0,05$]; (2) Modificações estruturais ultra-sonográficas da tireóide durante o primeiro trimestre da gravidez [risco relativo ou *odds ratio* de 6,4, IC 95% entre 1,35-30,78, $p < 0,01$]; (3) Pacientes com ambos parâmetros alterados, isto é, anti-TPO entre 60-100U/mL e irregularidades ultra-sonográficas estruturais (risco relativo ou *odds ratio* de 15,0 para desenvolver TPP, IC 95% entre 2,87-78,6, $p < 0,001$).

Embora desconhecendo os títulos de anti-TPO anteriores à gravidez, de 19 pacientes com valores de anti-TPO entre 60 e 100U/mL, 11 (58%) desenvolveram TPP. Das 349 gestantes com título de anti-TPO negativo (<60U/mL), apenas 10,9% desenvolveram TPP ($p < 0,05$). Da mesma maneira, de 32 grávidas com alterações ao ultra-som durante a 10^a e 14^a semana, 18 (56,3%) tiveram TPP, ao passo que em 336 pacientes prenhes com o US normal, apenas 31 (8,4%) exibiram TPP ($p < 0,05$).

DISCUSSÃO

A TPP é complicação conhecida do período do pós-parto. Caracteriza-se pela produção de hipertireoidismo transitório e, mais freqüentemente, por hipotireoidismo (ou ambos), pela presença de níveis séricos positivos de anticorpos anti-TPO e graus variáveis de alterações estruturais ecográficas tireóideas (hipoecogeneidade). Após os primeiros registros científicos de TPP há cerca de 18 anos, incluindo dados epidemiológicos de áreas geográficas diferentes (4,5,20), muito se tem aprendido sobre a fisiopatologia, curso

clínico e evolução desta doença. Sua prevalência encontra-se ao redor de 8%, variando de 1,1% a 16,7% (tabela 1). A grande discrepância desta frequência na literatura decorre da inclusão de pacientes com doença de tireóide auto-imune ativa, previamente diagnosticada, tempo inadequado de seguimento (quanto mais longo o acompanhamento puerperal, mais alta a incidência de auto-anticorpos positivos), ausência de estudos ultra-sonográficos para verificar mudanças estruturais da tireóide e a ocorrência de glândula tireóide aumentada. No presente estudo, a prevalência de TPP foi estabelecida em puérperas sem disfunção tireóide no 1º trimestre da gravidez, em período de seguimento superior a 12 meses pós-parto. Excluiu pacientes com função tireóide normal, mas portadoras de títulos positivos de anti-TPO. Incluiu, entretanto, aquelas com títulos negativos (<60U/mL) e suspeitos (60-100U/mL) do anticorpo. É oportuno assinalar o relato de Chamas et al. (21) que estudaram 100 puérperas da cidade do Rio de Janeiro, reavaliadas apenas uma vez aos 5 meses no período pós-parto. A prevalência observada de anormalidades funcionais e/ou imunológicas de tireóide foi de 8%. É possível que um acompanhamento mais prolongado viesse a indicar níveis relativos mais elevados de incidência de disfunção tireóide pós-parto naquela população.

O diagnóstico de doença tireóide auto-imune progressiva associada aos auto-anticorpos circulantes positivos, mesmo com função normal, à existência de função tireóide alterada (tanto hiper quanto hipotireoidismo), à ocorrência de nódulo(s) ou cisto(s) (confirmados por ultra-sonografia) ou à presença de tireóide atrófica, foram consideradas razões suficientes para a exclusão de gestantes deste estudo prospectivo. Assim, abrangemos aquelas sem nenhuma evidência clínica, laboratorial ou ultra-sonográfica de doença tireóide existente no primeiro trimestre da gravidez. No período puerperal, número significativo de pacientes não retornaram ou ficaram indisponíveis para seguimento, principalmente por razões sócio-econômicas ou não compreenderam a necessidade dos 12 meses de acompanhamento. Portanto, as conclusões de nosso estudo referem-se às 754 gestantes selecionadas durante gravidez e mais particularmente àquelas pacientes acompanhadas durante 12 a 24 meses pós-parto (n= 368).

Para diagnosticar a TPP, selecionamos mães com títulos positivos de anti-TPO (>100U/mL) e irregularidades estruturais ultra-sonográficas glandulares, associadas a alterações funcionais tireóideas. Assumindo que títulos positivos de anti-TPO são indicativos de doença auto-imune da tireóide (22,23), 78/368 puérperas exibiram auto-imunidade anormal.

Entretanto, durante o seguimento constatamos que 29 das 78 pacientes apresentaram declínio ou negatificação dos níveis séricos de anti-TPO sem evidências de alteração funcional da tireóide, e foram consideradas portadoras de forma transitória de agressão auto-imune com eutireoidismo. As 49/368 restantes mostraram títulos positivos de anti-TPO, testes anormais de função tireóide compatíveis tanto com hipotireoidismo progressivo ou hipertireoidismo transitório, confirmando a incidência de TPP definitiva em 13,3% daquelas pacientes. Este resultado está consoante com o estudo recente realizado por Kuijpers e cols. (24) na Holanda, que encontraram prevalência de 12,4% de TPP em 291 puérperas sem doença tireóide prévia. Igualmente concorda com Kent e cols. (25) que detectaram TPP em 11,5% de 748 puérperas da Austrália Ocidental.

Convém mencionar que outros estudos, como o de Fung e cols. (6), incluíram pacientes com títulos positivos de anti-TPO sem evidência de disfunção tireóide. Essa abrangência pode elevar a prevalência materna de TPP, pois mais de 50% daquelas pacientes correm risco de desenvolver o distúrbio (23). No presente trabalho, envolvemos somente grávidas sem disfunção tireóide, segundo critérios clínicos e laboratoriais, sem manifestação de aumento glandular, presença de cistos e nódulos, conforme a ultra-sonografia, assim como ausência de títulos séricos positivos (>100U/mL) de anti-TPO.

Os níveis de tireoglobulina foram mais elevados no grupo G1, que incluía pacientes com títulos séricos mais altos de anti-TPO. Isso pode refletir forma mais agressiva de TPP, com alterações citotóxicas para o folículo causando liberação de Tg na circulação. Por outro lado, o grupo G2 apresentou valores mais baixos de Tg sérica, talvez sugerindo variante menos destrutiva de TPP. Como indicado por estudos ultra-sonográficos periódicos, o volume tireóide não apresentou qualquer variação importante durante a gravidez ou no período pós-parto. Assim, aquela suposta forma mais destrutiva de TPP não pode ser confirmada mediante correlação com decréscimo no volume ou peso glandular.

A detecção de título elevado de anti-TPO no primeiro trimestre da gestação reflete possibilidade aumentada de TPP e mulheres com anti-TPO positivo apresentam risco relativo de 20 a 80 para desenvolver o distúrbio (23,24,26-28). Kuijpers e cols. (24) indicaram recentemente que uma entre quatro mulheres com TPP confirmada não possui título detectável de anti-TPO durante a gravidez. Portanto, um máximo de dois terços dos casos de TPP podem ser previstos pela presença de anti-TPO no início da gravidez.

Como a função tireóidea foi normal nas pacientes examinadas durante o primeiro trimestre de gravidez e como excluimos gestantes com doenças manifestas de tireóide, a prevalência de TPP (13,3%) pode representar doença tireóidea auto-imune recentemente estabelecida no pós-parto. Títulos de anti-TPO entre 60 e 100U/mL e alterações estruturais ultra-sonográficas glandulares foram considerados preditivos para o desenvolvimento de TPP. Títulos de anti-TPO entre 60 e 100U/mL elevaram em 3 vezes a possibilidade de originar TPP [IC (intervalo de confiança) 95%: 1,2-10,2]. Da mesma maneira, alterações tireóideas ultra-sonográficas presentes no primeiro trimestre acarretaram aumento de 6,4 vezes na probabilidade de geração de TPP (IC 95%: 1,4-30,8). Quando ambos os parâmetros encontravam-se alterados, isto é, concomitância de anti-TPO entre 60 e 100U/mL e anormalidades ultra-sonográficas estruturais, houve um incremento de 15 vezes no risco de produção de TPP.

Existe controvérsia se o teor dietético de iodo é fator de risco para o desenvolvimento de TPP (1,2). Prevalências semelhantes do distúrbio têm sido referidas tanto em área geográfica com alta ingestão de iodo, tal como o Japão (22), quanto em área com consumo marginal baixo, como a Europa (29). No presente estudo mostramos que a ingestão iódica, avaliada pela sua excreção urinária, encontrava-se suficiente. Assim, não foi possível determinar se esse aporte de iodo poderia influenciar o surgimento da TPP.

Em conclusão, examinamos coorte de gestantes normais segundo avaliação clínica, laboratorial e ultra-sonográfica durante o primeiro trimestre de gravidez. No puerpério, 13,3% apresentaram títulos séricos positivos de anti-TPO, alterações estruturais ecogênicas e função tireóidea anormal. A incidência de TPP, relativamente alta, encontrada nesse estudo pode ser explicada pela cuidadosa investigação hormonal e monitorização ultra-sonográfica durante 18 a 24 meses no período pós-parto. Seguimento mais longo daquelas puérperas portadoras de título positivo de anti-TPO será de grande valor para a história natural dessa doença auto-imune.

AGRADECIMENTOS

Este estudo contou com recursos da FAPESP (Processos Nos 93/4916-4 e 95/0145-9) assim como apoio financeiro de Klabin & Irmãos, São Paulo. Somos gratos à Sra. Sandy May (*Laboratory of the Program Against Micronutrient Malnutrition, Atlanta, USA*) pelas determinações do iodo urinário. A análise estatística foi conduzida por Sra. Creusa Maria Roveri Dal Bó a quem expressamos nossa gratidão. Reconhecemos o experiente

trabalho da secretária Sra. Maria Suzette Pott. Agradecemos igualmente, o apoio valioso de Jacyra M. Lima e Natalia Avila no seguimento de nossas pacientes.

Este trabalho foi apresentado, em parte, no *Mayo Clinic Jacksonville Symposium, Thyroid Disease in Pregnancy and the Post-partum Period* (Jacksonville, USA, Nov. 5-8, 1998).

REFERÊNCIAS

1. Stagnaro-Green A. Postpartum thyroiditis. Prevalence, etiology and clinical implications. *Thyroid Today* 1993;16(4):1-11.
2. Davies TF. The thyroid immunology of postpartum period. *Thyroid* 1999;9:675-84.
3. Othman S, Phillips DIW, Parkes AB, Richards CJ, Harris B, Fung H, et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1990;32:559-64.
4. Amino N, Mori H, Iwatani Y, Tanizawa O, Kawashima M, Tsuge I, et al. High prevalence of transient postpartum thyrotoxicosis and hypothyroidism. *N Engl J Med* 1982;306:849-52.
5. Jansson R, Bernander S, Karlsson A, Levin K, Nilsson G. Auto-immune thyroid dysfunction in the postpartum period. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:681-7.
6. Fung HY, Kologlu M, Collison K, John R, Richards CJ, Hall R, et al. Postpartum thyroid dysfunction in Mid-Glamorgan. *Brit Med J* 1988;296:241-4.
7. Gerstein HC. How common is postpartum thyroiditis? A methodologic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1990;150:1397-400.
8. Rajatanavin R, Chailurkit L, Tiarungsikul K, Chalayondeja W, Jittivanich U, Puapradit W. Postpartum thyroid dysfunction in Bangkok. A geographical variation in the prevalence. *Acta Endocrinol* 1990;122:283-7.
9. Walfish PG, Meyerson J, Provias JP, Vargas MT, Papsin FR. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction. Results of a survey from Toronto, Canada. *J Endocrinol Invest* 1992;15:265-72.
10. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, et al. Postpartum thyroiditis: a clinical, histologic and immunologic study of 15 cases. *Am J Clin Pathol* 1993;100:200-5.
11. Lazarus JH. Clinical manifestations of postpartum thyroid disease. *Thyroid* 1999;9:685-9.
12. Amino N, Miyai K, Kuro P, et al. Transient postpartum hypothyroidism: fourteen cases with autoimmune thyroiditis. *Ann Intern Med* 1977;87:155-9.
13. Dahlberg PA, Jansson R. Different aetiologies in postpartum thyroiditis. *Acta Endocrinol* 1983;104:195-200.
14. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ, Harris B. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. *Br J Gen Pract* 1996;47:305-8.
15. Adams H, Jones MC, Othman S, Lazarus JH, Parkes AB, Hall R, et al. The sonographic appearances in PPT. *Clin Radiol* 1992;45:311-15.

16. Parkes AB, Black EG, Adams H, John R, Richards CJ, Hall R, et al. Serum thyroglobulin - An early indicator of autoimmune postpartum thyroid disease. **Clin Endocrinol** 1994;41:9-14.
17. Othman S, Phillips DIW, Lazarus JH, Parkes AB, Richards C, Hall R. Iodine metabolism in postpartum thyroiditis. **Thyroid** 1992;2:107-11.
18. Kampe O, Jansson R, Karlsson FA. Effects of L-thyroxine and iodide on the development of auto-immune postpartum thyroiditis. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;70:1014-8.
19. Knobel M, Umezawa ES, Cardia MS, Martins MJT, Correa MLC, Gianella-Neto D, et al. Elevated anti-galactosyl antibody titers in endemic goiter. **Thyroid** 1999;9:493-8.
20. Nikolai TF, Turney SL, Roberts RC. Postpartum lymphocytic thyroiditis. Prevalence, clinical course, and long-term follow-up. **Arch Intern Med** 1987;147:221-4.
21. Chamas HP, Pazos-Moura CC, Henriques JLM, Bordallo MA, Sichieri R, Dimetz T, et al. Estudo da função tireóidea em puérperas da cidade do Rio de Janeiro. **Arq Bras Endocrinol Metab** 1996;40:50-3.
22. Goldman JM. Postpartum thyroid dysfunction. **Arch Intern Med** 1986;146:1296-99.
23. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Postpartum auto-immune thyroid syndrome: a model of aggravation of auto-immune disease. **Thyroid** 1999;9:705-13.
24. Kuijpers JL, Pop VJ, Vader HL, Drexhage HA, Wiersinga WM. Prediction of postpartum thyroid dysfunction: can it be improved? **Eur J Endocrinol** 1998;139:36-43.
25. Kent GN, Stuckey BGA, Allen JR, Lambert T, Gee V. Postpartum thyroid dysfunction: clinical assessment and relationship to psychiatric affective morbidity. **Clin Endocrinol** 1999;51:429-38.
26. Stagnaro-Green A. Post-miscarriage thyroid dysfunction. **Obst Gynecol** 1992;80:490-2.
27. Rajatanavin R. Postpartum thyroid dysfunction: a viewpoint from Thailand. **Ann Acad Med** 1993;22:587-92.
28. Lazarus JH, Ludgate M, Parkes AB. Autoimmune thyroiditis: repercussions during and after pregnancy. In: Pinchera A, Mann K, Hostalek U, eds. **The Thyroid and Age**. Schattauer:Stuttgart. 1998,pp.15-27.
29. Prentice LM, Phillips DIW, Sarsero D, Beever K, McLachlan SM, Smith BR. Geographical distribution of subclinical auto-immune thyroid disease in Britain: a study using highly sensitive direct assays for autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase. **Acta Endocrinol** 1990;123: 493-8.

Endereço para correspondência:

Geraldo Medeiros-Neto
Unidade de Tireóide, Hospital das Clínicas da FMUSP
Av. Enéas Carvalho de Aguiar 155, 8o. andar, bloco 3
05403-900 São Paulo, SP
e.mail: medneto@uol.com.br