

RESUMO

A tireóide sofre importantes modificações durante a gravidez. Visando mostrar as modificações no eixo hipófise-tireóide ao longo deste período, estudamos a função tireoidiana de 587 mulheres, com dosagens de TSH, T4 livre, anti-TPO, β hCG no 1º trimestre e TSH, T4 livre e anti-TPO no 2º e 3º trimestres. Observamos aumento progressivo do TSH no 2º e 3º trimestres. Observamos aumento progressivo do TSH no 2º (média: 2,14mU/L) e 3º (média: 2,76mU/L) trimestres, em relação ao 1º (média: 1,39mU/L). No grupo com TSH abaixo do valor de referência (0,4mU/L) no 1º trimestre, a média de β hCG foi de 129.200UI/L, enquanto no grupo que apresentou níveis normais de TSH, a média foi de 34.200UI/L. Observamos, também, uma ligeira diminuição do T4 livre no 2º e 3º trimestres em relação ao 1º (médias: 1º: 1,15; 2º: 0,99; 3º: 0,94ng/dl). A presença de anti-TPO positivo ocorreu em 13,9% das mulheres. Não foram observadas alterações significativas nos valores médios de TSH e T4 livres naquelas com ou sem auto-imunidade. Entretanto, proporções significativamente maiores de gestantes apresentaram valores hormonais fora da faixa da normalidade em todos os trimestres da gestação. Concluímos que a função tireoidiana é afetada pela gravidez, com tendência ao declínio durante seu progresso, sendo este fenômeno mais marcante no grupo de gestantes anti-TPO positivas. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/4:493-498**)

Descritores: Gravidez; Eixo hipófise-tireóide; Função tireoidiana; Auto-imunidade

ABSTRACT

Longitudinal Study of Pituitary-Thyroid Axis in Pregnancy.

The thyroid undergoes important changes during pregnancy. In order to evaluate changes of the hypophyseal-thyroid axis during this period we studied the thyroid function in 587 pregnant by determining serum TSH, free T4, TPO antibodies and β hCG in the 1st trimester and serum TSH, free T4 and TPOAb in to 2nd and 3rd. We observed a progressive rise in average serum TSH in the 2nd (2.14mU/L) and 3rd (2.96mU/L) trimesters when compared to the 1st (1.39mU/L). Serum TSH values in the 1st trimester were inversely correlated with β hCG levels in as much as TSH levels below 0.4mU/L corresponded to average β hCG levels of 129,000UI/L whereas these were 34,200UI/L in the normal TSH group. A slight decrease in free T4 levels was also observed in the 2nd and 3rd trimesters (averages 1st: 1.15; 2nd: 0.99; 3rd: 0.94ng/dl). Thyroid autoimmunity defined as positive TPOAb occurred in 13.9% of our patients during pregnancy. No significant differences in TSH and free T4 medium values were found between patients with positive TPOAb and those without. However, a significantly higher proportion of pregnant had abnormal hormonal values throughout the trimesters. We conclude that thyroid function is affected by pregnancy with a tendency for decline as it progresses, a feature more easily observed in positive TPOAb group. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/4:493-498**)

Keywords: Pregnancy; Hypophyseal-thyroid axis; Thyroid function;

*Lino Sieiro Netto
Cláudia Medina Coeli
Eduardo Micmacher
Sheila da Costa Mamede
Luiz Otávio Nazar
Eunice Kássia Correa
Mirella Arrastia
Daudt Galvão
Alexandru Buescu
Mário Vaisman*

*Serviços de Endocrinologia da
Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Rio de
Janeiro (UFRJ/HUCFF) e
Clínica Médica e Pré-Natal do
Hospital Geral de Nova Iguaçu
(UNIG), Nova Iguaçu, RJ.*

*Recebido em 07/07/03
Revisado em 14/01/04 e 13/05/04
Aceito em 31/05/04*

Autoimmunity

DURANTE A GRAVIDEZ, ocorrem mudanças importantes na economia tireoideana. A alteração mais marcante no primeiro trimestre é a possível supressão do hormônio tireoestimulante (TSH), corresponde ao pico de gonadotrofina coriônica humana (β hCG), entre a 9^a e a 13^a semana de gestação (1,2). Esse hormônio, secretado pela placenta, possui molécula homóloga ao TSH, na sua sub-unidade alfa, agindo, assim, como agonista (3). Esta ação é transitória e não requer tratamento específico. Durante o primeiro trimestre, estendendo-se até o termo, ocorre um aumento na produção da globulina carreadora de tiroxina (TBG), devido ao estímulo estrogênico. Isso, por consequência, leva a um aumento da triiodotironina (T3) e a tiroxina (T4) totais, sem interferência nas suas frações livres (4).

A terceira série de eventos ocorre ao longo da gestação, mais notadamente no segundo trimestre. Três enzimas catalizam a deiodação dos hormônios tireoidianos nos tecidos. A atividade da monodeiodase tipo I (MID I), que converte T4 em T3, provavelmente não é alterada durante a gravidez. A monodeiodase tipo II (MID II), que também converte T4 em T3, é expressa na placenta e sua atividade representa o mecanismo regulatório para a manutenção da produção local de T3, quando as concentrações maternas de T4 são diminuídas. A placenta também produz grandes quantidades da monodeiodase tipo III (MIDIII), que converte T4 em T3 reverso (5).

Para um funcionamento adequado da glândula, se faz necessária uma ingestão de iodo suficiente, que na gravidez é recomendado ser de 200 μ g/dia, enquanto na não-grávida este valor fica em torno de 150 μ g/dia. Em regiões onde há baixa oferta de iodo e a ingestão de iodo é deficiente, patologias como o bócio endêmico são mais prevalentes, e recomenda-se a suplementação do íon (6,7).

A presença de auto-imunidade aumenta a possibilidade de disfunções tireoidianas na gravidez, em especial o hipotireoidismo, além de haver um maior risco de abortamento nestas pacientes (8).

O objetivo deste estudo é avaliar a evolução da função tireoideana em uma população de gestantes residentes em área geográfica com oferta adequada de iodo. Adicionalmente, pretendemos avaliar se a presença de auto-imunidade tireoideana exerce influência sobre a função tireoideana ao longo da gestação.

PACIENTES E MÉTODOS

Desenho de estudo

Estudo de coorte concorrente, tendo como base populacional as gestantes atendidas no Hospital Geral de Nova Iguaçu (Nova Iguaçu, RJ) no período compreendido entre março de 2000 e junho de 2002. A população de estudo é formada por 587 gestantes que foram submetidas a determinações de TSH, T4 livre, anticorpo antiperoxidase tireoideana (anti-TPO) ao final de cada trimestre de gestação e de gonadotrofina coriônica humana fração beta (β hCG) ao final do primeiro trimestre. As gestantes responderam a um questionário com informações sobre passado de doença tireoideana, história familiar e sintomas relacionados, sendo examinadas principalmente com o objetivo de pesquisarmos presença de bócio e/ou nódulo tireoideano. Foi realizado um inquérito alimentar em 60 gestantes, objetivando averiguar o conteúdo de iodo na alimentação. Todas assinaram termo concordando com a pesquisa e os resultados ficaram à disposição daquelas que os solicitaram.

Metodologia das dosagens laboratoriais

O TSH e T4 livre foram dosados pelo método de quimioluminescência, sendo os valores de referência, respectivamente, de 0,4 a 3,8mU/l e de 0,8 a 2,0ng/dl. A gonadotrofina coriônica humana fração beta (β HCG) foi dosada pelo método de ELISA (IMMULITE – DPC) e seus valores de normalidade variaram de 442,0 a 200.000UI/L entre a 5^a e a 12^a semanas de gestação. O anticorpo antiperoxidase tireoideana (anti-TPO) foi dosado pelo método ELISA (kit-DPC), sendo considerado como positivo qualquer valor acima de 40U/L.

Análise de dados

As análises foram realizadas empregando-se o programa Strata 7.0. Os resultados foram apresentados através dos valores de média, desvio padrão, mediana e demais quartis das distribuições das variáveis contínuas, enquanto que as variáveis categoriais foram apresentadas como proporções, e seus respectivos intervalos de confiança de 95% calculados pelo método exato. A significância estatística da diferença das médias de β HCG no primeiro trimestre do grupo de gestantes com TSH suprimido em relação às demais gestantes foi avaliada através da prova estatística de Mann-Whitney. A correlação entre os valores de TSH e β HCG no primeiro trimestre de gestação foi medida através do coeficiente de correlação de Spearman (r_s).

A evolução longitudinal dos valores de TSH e T4 livre ao longo dos trimestres de gestação foi avaliada através do teste de Friedman. Comparações *post hoc* entre trimestres adjacentes foram realizadas através

do teste de Wilcoxon com correção de Bonferroni.

Para comparação entre os grupos anti-TPO positivo e negativo com relação às proporções de gestantes classificadas segundo os valores de referência de TSH (suprimido, normal, elevado) e T4 livre (baixo, normal, elevado), empregou-se o teste do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, quando indicado.

RESULTADOS

Ao longo dos trimestres de gestação, observou-se o crescimento significativo dos valores médios de TSH, tanto globalmente ($p < 0,001$) como entre os trimestres adjacentes ($p < 0,001$; primeiro vs. segundo e segundo vs. terceiro) (tabela 1, figura 1).

Já com relação ao T4 livre, foi verificado padrão oposto com diminuição significativa dos valores médios, tanto globalmente ($p < 0,001$) como entre trimestres adjacentes ($p < 0,001$; primeiro vs. segundo e segundo vs. terceiro) (tabela 1, figura 2).

Setenta e três gestantes (12,5%; IC 95%, 9,9% - 15,4%) apresentaram valores de TSH inferiores a 0,4mU/l no primeiro trimestre da gestação. Este grupo apresentou valor de mediana (intervalo interquartil) de

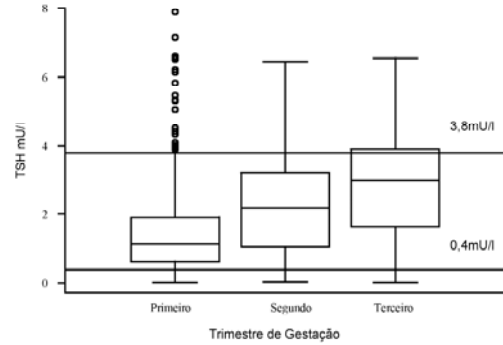


Figura 1. Distribuição dos valores de TSH ao longo dos trimestres de gestação

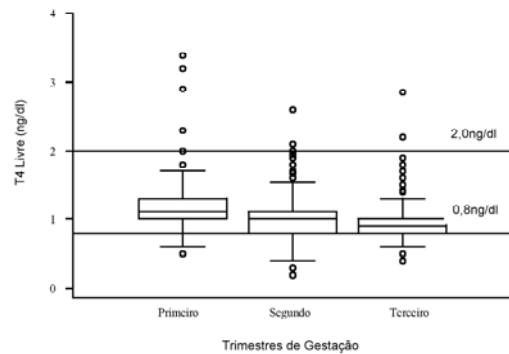


Figura 2. Distribuição dos valores de T4 ao longo dos trimestres de gestação

Tabela 1. Distribuição de T4 livre e TSH de acordo com os trimestres de gestação e positividade para anti-TPO*.

Hormônio/Trimestre	N†	Mínimo	P25%	Mediana	P75%	Máximo	Média	DP
Total								
TSH (mU/l)								
Primeiro	587	0,01	0,62	1,12	1,90	7,89	1,42	1,16
Segundo	484	0,03	1,03	2,18	3,21	6,43	2,27	1,33
Terceiro	460	0,01	1,63	2,99	3,90	6,53	2,80	1,4
T4 Livre (ng/dl)								
Primeiro	586	0,50	1,00	1,10	1,30	3,39	1,15	0,30
Segundo	484	0,20	0,80	1,00	1,10	2,60	1,00	0,27
Terceiro	459	0,40	0,80	0,90	1,00	2,85	0,94	0,26
Anti-TPO Negativo								
TSH								
Primeiro	491	0,01	0,62	1,08	1,87	6,54	1,37	1,05
Segundo	401	0,05	1,04	2,18	3,21	5,98	2,25	1,29
Terceiro	384	0,09	1,68	2,98	3,86	6,53	2,77	1,37
T4 Livre								
Primeiro	490	0,60	1,00	1,10	1,30	2,30	1,13	0,23
Segundo	402	0,50	0,70	0,90	1,20	2,30	0,99	0,45
Terceiro	385	0,40	0,80	0,90	1,00	1,90	0,94	0,24
Anti-TPO Positivo								
TSH								
Primeiro	79	0,02	0,60	1,19	2,43	7,89	1,77	1,70
Segundo	70	0,03	0,98	2,11	3,70	6,43	2,33	1,57
Terceiro	64	0,01	1,51	3,14	4,42	5,97	3,07	1,65
T4 Livre								
Primeiro	79	0,50	1,00	1,20	1,40	3,39	1,27	0,52
Segundo	69	0,40	0,80	0,90	1,20	2,60	1,01	0,34
Terceiro	63	0,60	0,70	0,90	1,00	2,85	0,95	0,38

* P25% e P75% – percentis 25% (primeiro quartil) e 75 (terceiro quartil); DP: desvio padrão.

† Diferenças nos totais de N são explicadas pela falta de informação sobre determinações laboratoriais para algumas gestantes.

β hCG igual a 129200IU/L (88090 - 177340), que foi significativamente maior do que o valor observado para o grupo com TSH normal (mediana, intervalo interquartil: 34300UI/L; 12860 - 66610) ($p < 0,001$).

Adicionalmente, verificou-se uma correlação negativa e significativa entre os níveis de TSH e de β HCG no primeiro trimestre de gestação ($r_s = -0,35$; $p < 0,001$) (figura 3).

Dezessete gestantes não apresentavam informação sobre o valor de anti-TPO. Entre as 570 restantes, observou-se que 79 (13,9%, IC 95%, 11,1% a 17,0%) apresentavam anti-TPO positivo em ao menos uma das avaliações realizadas. Não foram observadas diferenças significativas nos valores médios de TSH e T4 livre no grupo de gestantes anti-TPO positivo em relação ao grupo negativo em todos os trimestres avaliados (tabela 1). Entretanto, no grupo com anti-TPO positivo, observou-se proporções significativamente maiores de gestantes com valores fora da faixa de normalidade, tanto para TSH como para T4 livre, em todos os trimestres de gestação (tabelas 2 e 3). Em ambos os grupos, observou-se uma tendência de crescimento das gestantes com TSH elevado e T4 livre baixo ao longo dos trimestres de gestação.

DISCUSSÃO

O estudo aqui apresentado foi realizado em uma população de grávidas de um hospital público do Estado do Rio de Janeiro. Apesar de não termos dosagens de iodo urinário, solicitamos a duas nutricionistas um inquérito alimentar detalhado das gestantes (foram selecionadas 60), que mostrou haver suficiência nesta

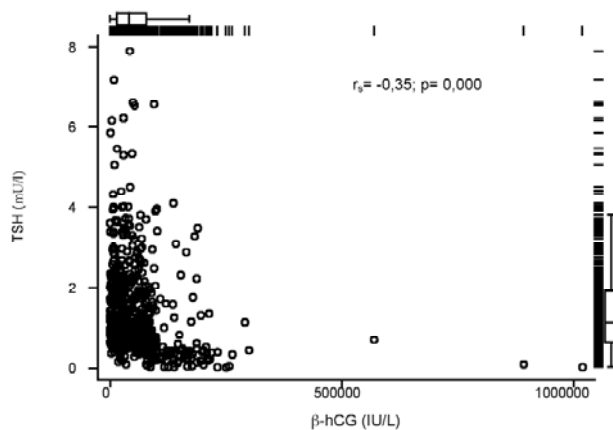


Figura 3. Correlação entre TSH e β hCG durante o primeiro trimestre de gestação

ingestão, ou seja, >200 mg/dia de iodo em 100%.

A prevalência de TSH suprimido (abaixo de 0,4mU/L) no primeiro trimestre foi de 12,5%. Como outros autores mostraram (4,9), é necessário analisar a influência da gonadotrofina coriônica, devido à sua homologia com a sub-unidade alfa do TSH, funcionando como estimulador da glândula. Nossos valores médios de β hCG nas gestantes com TSH suprimido foram significativamente maiores que nas com TSH normal (129200 vs. 34200), além de ser observada uma correlação negativa e significativa entre os dois hormônios. A propriedade tireotrófica da gonadotrofi-

Tabela 2. Classificação das gestantes em relação aos níveis de TSH segundo autoimunidade, nos trimestres de gestação.

Trimestre/ Classificação	Anti-TPO negativo		Anti-TPO positivo		P
	N†	%	N†	%	
Primeiro Trimestre					
Suprimido	59	12,0%	13	16,5%	0,028
Normal	416	84,7%	59	74,7%	
Elevado	16	3,3%	7	8,8%	
Segundo Trimestre					
Suprimido	15	3,7%	5	7,1%	0,031
Normal	334	83,3%	49	70,0%	
Elevado	52	13,0%	16	22,9%	
Terceiro Trimestre					
Suprimido	15	3,9%	4	6,3%	0,031
Normal	268	69,8%	34	53,1%	
Elevado	101	26,3%	26	40,6%	

† Diferenças nos totais de N são explicadas pela falta de informação sobre determinações laboratoriais para algumas gestantes.

Tabela 3. Classificação das gestantes em relação aos níveis de T4 livre segundo autoimunidade, nos trimestres de gestação.

Trimestre/ Classificação	Anti-TPO negativo		Anti-TPO positivo		P
	N†	%	N†	%	
Primeiro Trimestre					
Baixo	21	4,3%	4	5,1%	0,002
Normal	468	95,5%	71	89,8%	
Elevado	1	0,2%	4	5,1%	
Segundo Trimestre					
Baixo	55	13,7%	12	17,4%	0,014
Normal	347	86,3%	55	79,7%	
Elevado	0	0,0%	2	2,9%	
Terceiro Trimestre					
Baixo	72	18,7%	16	25,4%	0,007
Normal	313	81,3%	45	71,4%	
Elevado	0	0,0%	2	3,2%	

† Diferenças nos totais de N são explicadas pela falta de informação sobre determinações laboratoriais para algumas gestantes.

na coriônica foi recentemente relatada em um caso de hiperplacentose (aumento de volume da placenta com títulos muito altos de β hCG em uma gravidez normal), que foi associado a hipertireoidismo e que foi resolvido com a histerectomia pós-parto (10). Em geral, há normalização dos valores de TSH já no início do segundo trimestre, mantendo-se até o termo.

Coincidindo com a diminuição do TSH e ainda influenciado pela gonadotrofina coriônica, há uma maior média nos valores de T4 livre no primeiro trimestre em relação ao segundo e terceiro, porém, na maioria dos casos, esses se mantêm dentro da normalidade durante a gestação. Isso foi evidenciado em trabalho publicado por Ye (2) e Stockigt (11). Em gestantes com T4 livre aumentado em qualquer fase da gestação, é mandatório descartar doença de Graves com dosagem de anticorpo antirreceptor de TSH (TRAb). Por outro lado, uma dosagem de T4 livre abaixo do nível normal durante o primeiro trimestre deverá ser prontamente corrigida, uma vez que a ontogênese tireoideana fetal se inicia entre 10 e 12 semanas de gestação e a tiroxina só é secretada após a 18^a e 20^a (12). Níveis maternos subnormais deste hormônio em qualquer fase da gestação podem comprometer o desenvolvimento psicomotor da criança, o que foi visto em trabalhos recentes aos 10 meses (13) e aos 7 anos (14).

Após o primeiro trimestre, o TSH tende a se elevar, entretanto, mantendo-se dentro da faixa de normalidade. Porém, quando há concomitantemente auto-imunidade e/ou insuficiência na ingestão de iodo, a probabilidade de evolução para o hipotireoidismo cresce muito (15). Em nosso estudo, observamos o número de gestantes apresentando níveis de TSH elevados ao longo dos trimestres de gestação, sendo este fenômeno mais marcante no grupo de gestantes anti-TPO positivas.

A presença de anticorpos anti-tireoidianos pode aumentar o risco de disfunção tireoideana e também pode influenciar a progressão da gestação, independente de alterações funcionais, uma vez que sabe-se haver maior risco de abortamentos em pacientes anti-TPO positivo quando comparadas aos anti-TPO negativo (16). Quando positivo no primeiro trimestre, devemos acompanhar a gestação com muita atenção, com dosagens de TSH e T4 livre nos trimestres subseqüentes. Além dos riscos já citados para o feto, a hipofunção tireoideana pode levar a complicações maternas, como gestose hipertensiva, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, anemia e hemorragia pós-parto (17). Acrescente-se o risco aumentado de desenvolvimento de tireoidite pós-parto nas gestantes com títulos elevados de anticorpos,

com maior probabilidade ulterior de hipotireoidismo definitivo (18). Por isso, recomenda-se o estudo da glândula pelo menos até 18 meses após a gestação (19). Em nosso estudo, a prevalência de pacientes com anti-TPO positivo no decorrer da gestação foi de 13,9%. Um grupo brasileiro observou que pacientes anti-TPO positivo que evoluíram com hipotireoidismo durante a gravidez mantinham a disfunção no pós-parto, a despeito dos anticorpos declinarem ou até negativarem (18).

O presente estudo confirmou as variações fisiológicas existentes no eixo hipófise-tireóide ao longo da gestação, bem como a influência da auto-imunidade no desenvolvimento da disfunção. Estes dados devem ser levados em consideração ao se analisar os resultados das dosagens hormonais de mulheres grávidas, a fim de se evitar interpretações errôneas, com conseqüente terapia inapropriada, que pode trazer graves repercussões para a mãe e, principalmente, para o feto.

REFERÊNCIAS

1. Glinoe D, De Nayer P, Bourdoux P, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab** 1990;71:276-87.
2. Ye X, Shi L, Huang H. Longitudinal study about the function of pituitary-thyroid axis in pregnancy. **Chinese J Obstet Gyn** 2001;36(9):527-30.
3. Yoshimura M, Nishikawa M, Yoshikawa N, Horimoto M, Toyoda N, Inada M. Mechanism of thyroid stimulation by human chorionic gonadotropin in sera of normal pregnant woman. **Acta Endocrinol** 1991;124:173-8.
4. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. **Endocr Rev** 1997;18:404-33.
5. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, et al. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. **N Engl J Med** 1994;331:1739-44.
6. Laurberg P, Pedersen KM, Hreidarsson A, Sigfusson N, Iversen E, Knudsen PR. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in elderly in Iceland and Jutland, Denmark. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:765-9.
7. Nohr S, Laurberg P. Opposite variations in maternal and neonatal thyroid function induced by iodine supplementation during pregnancy. **J Clin Endocrinol Metab** 2000;85:623-7.
8. Kuffeck WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT. Increase prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. **Fertil Steril** 1999;71(5):843-8.
9. Klein RZ, Haddow JE. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. **Clin Endocrinol (Oxf)** 1991;35:41-6.
10. Ginsberg J, Lewanczuk RZ, Honore LH. Hyperplacento-

- sis: a novel cause of hyperthyroidism. **Thyroid** **2001**;11(4):393-6.
11. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. **Endocrinol Metab Clin North Am** **2001**;30(2):265-89.
 12. Delange FM, Glinoeir D. The potential repercussions of maternal, fetal and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. **Thyroid** **2000**;10:871-87.
 13. Pop VJ, Kuipens JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal ft4 concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. **Clin Endocrinol (Oxf)** **1999**;50(2):149-55.
 14. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of child. **N Engl J Med** **1999**;341(8):549-55.
 15. Caron PH. Hypothyroïdie au cours de la grossesse. **XVI-lèmes J Pyr Gynécol** **2003**;3:1-4.
 16. Glinoeir D, Poppe K. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. **Hum Reprod** **2003**;9(2):149-61.
 17. Muller A, Berghout A. Thyroid autoimmunity and pregnancy outcome. **Hot Thyroidology** **2002**;2:23-8.
 18. Barca MF, Knobel M, Tomimori E, Cardia MS, Medeiros-Neto G. Prevalence and characteristics of postpartum thyroid dysfunction in São Paulo, Brazil. **Clin Endocrinol (Oxf)** **2000**;53(1):21-31.
 19. Stagnaro-Green A. Recognizing, understanding, and treating postpartum thyroiditis. **Endocrinol Metab Clin** **2000**;29(2):321-9.

Endereço para correspondência:

Lino Sieiro Netto
R. Visconde de Ouro Preto 79/501
22250-180 Rio de Janeiro, RJ
e-mail: sieiorj@bol.com.br