

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

SISBI/UFU



1000244180

MON
612.3
C3B12
TES/MEH

ESTUDO DAS CONCENTRAÇÕES E LIMITES DE
REFERÊNCIA DOS HORMÔNIOS TIREOIDEANOS NOS
TRÊS TRIMESTRES DA GESTAÇÃO NORMAL.
AÇÃO DA HCG SOBRE O TSH E FT4.

CALIL CARVALHO NETO

ORIENTADORA: *Prof.^a Dr.^a Maria Célia dos Santos*

Dissertação de mestrado apresentada
ao Departamento de Clínica Médica
da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal de Uberlândia.

“Os resultados nunca vem antes de nos arriscarmos.”

Wes Beavis

“A semente da grandeza germina no sonho.”

Wes Beavis

AGRADECIMENTOS

- Ao Prof. Gladstone Rodrigues da Cunha Filho, Reitor Universidade Federal de Uberlândia pela amizade e compreensão na aquisição de equipamento e material que permitiram realizar o presente trabalho.
- Ao Prof. Renato Sologuren Achá, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Medicina Reitor UFU, pelo companherismo e incentivo não medindo esforços e viabilizando recursos que possibilitaram a conclusão deste estudo.
- Aos Diretores do Hospital de Clínicas e ao Diretor Executivo da FAEPU, colegas e amigos Professores José Alfredo e Raif, Samuel e Prof. Lindolfo, incentivadores constantes que atenderam os recursos necessários para implantação desta dissertação.
- Aos Professores e colegas de Departamento pela compreensão, tolerância e incentivo ao longo desta jornada.
- Aos Professores Fouad Khalil e Marcelo Tavares pelo interesse e orientação da análise estatística.
- Às pacientes que de maneira desinteressada e responsável participaram, permitindo a realização desta pesquisa.
- Às enfermeiras Alderi, Maria do Carmo, Taís e Maria da Luz, pela disposição e simpatia na coleta das amostras.

- Ao Dr. Ademir, Celeste, Selma, João Bosco e Jurandir do Laboratório de Análises Clínicas do HCUFU, pelo zelo na guarda do material e competência na realização das dosagens.
- Às secretárias do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Maria Lúcia, e em especial, à Ana Cláudia pelo carinho e incansável reformulação dos textos; e a Eleusa do Ambulatório de GO, pela alegria constantes e interesse no agendamento das pacientes.
- Aos meus filhos Tânia, Calil Júnior, Marcelo e Paula, que souberam tolerar o mau humor e às vezes o abandono, colaborando cada um a seu modo nesta travessia.
- À Dona Conceição, minha mãe, pela eterna preocupação acudindo a tudo e a todo momento, para que seu filhinho pudesse cumprir este trabalho; à Edna, irmã querida, pronta para o que der e vier e responsável pela revisão do texto.
- Agradeço, finalmente, à Deus pela bondade de permitir viver com saúde, dando-nos força para vencer desafios, que criou colocando no meu convívio esta mulher formidável, batalhadora, dinâmica, persistente e amiga que é a Professora Maria Célia Santos, minha orientadora, a quem serei eternamente grato.

ÍNDICE

1- INTRODUÇÃO	1
2- OBJETIVOS	20
3- MATERIAL E MÉTODOS	22
3.1- Casuística	23
3.1.a- Seleção do Grupo de Estudo	23
3.1.b- Critérios de Inclusão	23
3.1.c- Seleção do Grupo Controle	24
3.2- Métodos	25
3.2.1- Técnica de Obtenção das Amostras	25
3.2.2- Dosagens Hormonais	25
3.2.2.1- Passos Técnicos do Método de Imunoensaio por Quimioluminescência de Fase Sólida.....	26
3.2.2.2 - Dosagem de T4.....	26
3.2.2.3- Dosagem de T3	27
3.2.2.4- Dosagem de F T4	27
3.2.2.5- Dosagem de FT3	28
3.2.2.6- Dosagem do Hormônio Estimulador da Tireóide	29
3.2.2.7- Dosagem da Gonadotrofina Coriônica	29
3.2.2.8- Dosagem do Anticorpo Anti-tireoperoxidase	30
3.2.2.9- Dosagem do Anticorpo Anti-tireoglobulina	31
3.3- Análise Estatística	31
4- RESULTADOS	33

5- DISCUSSÃO	66
6- CONCLUSÕES.....	81
7- RESUMO	84
8- SUMARY	87
9- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89
10- ANEXOS	118

SIGLAS

Ac- Tg	Anticorpo anti-tireoglobulina
Ac – TPO	Anticorpo anti-tireoperoxidase
DIT	Di-iodotirosina
DPC	Diagostic Products Corporation
FT₃	3, 5,3' tri-iodotironina livre
FT₄	Tiroxina livre
FSH	Hormônio Folículo Estimulante
HCG	Gonadotrofina coriônica humana
HCUFU	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
LH	Hormônio Luteinizante
MIT	Mono-iodotironina
P<	Significativo
P<<	Altamente significativo
p>	Não significativo
T₂	Di-iodo-L-tironina
T₃	3, 5, 3' tri-iodotironina
T₄	Tetra-iodotironina (tiroxina)
TBG	Inter-alfa-globulina carreadora da tiroxina
TBPA	Pré-albumina ligadora da tiroxina
Tg	Tireoglobulina
TPNH	Trifósforo piridino nucleotídeo hidrogenase
TRH	Hormônio liberador da tireotrofina
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
RT₃	3, 5', 3' tri-iodotironina reversa

1 - Introdução

Dentre as intercorrências do ciclo gestatório, as doenças da tireóide são, sem dúvida, uma das patologias endócrinas que mais acometem as mulheres em idade reprodutiva (GLINOER, 1997; HANNA e cols., 1998). Reconhece-se, há tempo, a correlação entre a gravidez e as alterações funcionais da tireóide. Durante a gestação, há indícios de que a dinâmica funcional desta glândula está alterada afetando, virtualmente, todos os aspectos da economia dos hormônios tiroideanos, refletindo maior demanda metabólica (ROMALDINI, 1983). Por sua vez, a hiper ou a hipofunção tireoideana podem comprometer a fertilidade da mulher e contribuir para reduzir sobremaneira a sobrevivência e o desenvolvimento fetal (ROMALDINI, 1983; GIROUX e cols., 1997).

Todas as doenças da tireóide, cuja maior incidência se verifica no sexo feminino, são encontradas durante a gestação. Nesta, o quadro clínico das moléstias tiroideanas é de difícil diagnóstico tendo importância fundamental o estudo da função glandular através da dosagem dos hormônios tireóideos (BISHNOI e SACHMECHI, 1996).

Iodo e aminoácidos constituem substratos essenciais para formar os hormônios tiroideanos (ROMALDINI, 1983). O iodo, na forma de iodeto, atinge o organismo pela ingestão de alimentos e água, principais fontes desse elemento na natureza; é absorvido pelo trato gastrointestinal, em média de 60µg diários (KRZYCZKOWSKA-SENDRAKOWSKA e cols., 1993; WOHLK e cols., 1993; KABYEMELA e cols., 1996; BACZYK e cols., 1997), encontrando-se no plasma em concentrações de 0,18 a 0,4 µg/ml (DOWLING e cols., 1967); do espaço extravascular, 30% são concentrados

na tireóide e os 70% restantes distribuem-se no "pool" extratireoideano, sendo excretados pelos rins. A depuração renal do iodo é de 35 ml/minuto e a tireoideana é de 17 ml/minuto (DAVISON, 1983; DAFNIS e SABATINI, 1992). Aproximadamente 95% do total do iodeto armazenado no organismo encontram-se na tireóide e os demais 5% circulam como hormônios no plasma e tecidos. A entrada do iodeto na tireóide se realiza ativamente através da bomba de iodo, correlacionada ao sistema ATPase Na^+ , K^+ , dependente; esta bomba é estimulada pela tireotrofina hipofisária (TSH) e pela baixa concentração de iodo no plasma, sendo inibida por certos íons como tiocianato e perclorato (INGBAR, 1988).

Após transporte para o interior da célula folicular tireoidiana, o iodeto entra numa série de reações, as quais, ao final, levam à síntese dos hormônios tireoideanos ativos (TAUROG, 1978). A primeira destas reações envolve a oxidação do iodeto na presença da peroxidase, enzima capaz de utilizar peróxido de hidrogênio gerado pela oxidação da trifósforo piridino nucleotídeo hidrogenase (TPNH). O composto intermediário formado, o iodo de maior valência (I^+), liga-se rapidamente à posição três da molécula da tirosina, presente na cadeia peptídica da tireoglobulina, formando a mono-iodotirosina (MIT); a incorporação de outro átomo de iodo na posição 5, forma a di-iodotirosina (DIT) (ROMALDINI, 1983).

O modo pelo qual ocorre a síntese dos hormônios tireoideanos "in vivo" ainda é desconhecido. Duas hipóteses receberam as principais atenções (TAUROG, 1978), de acordo com a primeira, a tiroxina e 3, 5, 3' tri-iodotironina são formadas pela interação de um DIT ligado a

peptídeo com um produto da oxidação do DIT ou MIT, respectivamente; no caso do DIT, o produto sugerido é o ácido 3, 5 - di-iodo-4-hidroxi-fenilpirúvico (TAUROG, 1978). O ponto de vista mais considerado difere do acima por requerer o acoplamento de duas iodotironinas. Assim, pela associação de uma molécula de DIT e outra de MIT formam-se a 3, 5, 3' tri-iodotironina (T3) e, em pequena proporção, a 3, 5', 3' tri-iodotironina reversa (rT3) (De GROOT e cols., 1972; CHOPRA, 1976). O acoplamento de duas moléculas de DIT forma a tetra-iodotironina ou tiroxina (De GROOT e cols., 1972).

A tireoglobulina, uma glicoproteína com peso molecular de 660.000 e constante de sedimentação de 19 S, constitui o repositório de toda a tiroxina, tri-iodotironina e da maior parte do MIT e DIT (ROBBINS e cols., 1978). Sua secreção ocorre normalmente pela glândula tireóide, encontrando-se em pequenas quantidades (1 a 27 ng/ml) no soro de indivíduos normais (Van HERLE e cols., 1973; PINCHERA e cols., 1977; PACINI e cols., 1980).

Os hormônios tireoideanos são secretados sob estímulo do TSH que ativa a captação de gotículas de tireoglobulina pelos pseudópodos da margem apical da célula folicular, as quais vão se coalescer com lisossomas contendo peptidases e proteases, enzimas capazes de degradar a tireoglobulina para liberar T4, T3, rT3, I⁻ e pequenas concentrações de iodotirosinas (ALPERS e cols., 1955; De GROOT e cols., 1972; CHOPRA, 1976; WU e cols., 1976; MACIEL e cols., 1979).

No plasma existe grande variedade de iodotironinas e de seus derivados metabólicos. Destas, a maior concentração é da tiroxina, a única biologicamente ativa e originada, somente, da secreção direta da glândula tireóide (GORBMAN, 1978). A maioria de T3 e rT3 plasmático é derivada dos tecidos periféricos por mono-deiodinação de T4 (BRAVERMAN e cols., 1970; CHOPRA, 1976). A tiroxina, sob a ação da 5' mono-deiodinase, perde um átomo de iodo do anel externo da molécula formando T3 (ROBBINS e cols., 1978); na presença da 5 mono-deiodinase forma-se rT3 pela remoção de outro átomo de iodo do anel interno da molécula (PAPAVASILEOU e cols., 1977). Ambos os hormônios estão, eles mesmos, sujeitos à ação de ambas as enzimas para formar três diferentes di-iodo-L-tironinas (T2) e estas, por sua vez, são mono-deiodinadas para fornecer a 3 e 3'- mono-iodotironinas (TOFT e cols., 1976) além de tironinas não iodinadas, todas biologicamente inativas (FISHER, 1997). Os derivados deaminados e descarboxilados do T4 e T3 (tetrac e triac, respectivamente) também são metabolizados por deiodinação e conjugação, seguidos de excreção biliar (INGBAR, 1988).

A produção diária de T4 pela glândula tireóide é de $87 \pm 3.9 \mu\text{g/dl}$, 84% dos quais são mono-deiodinados em T3 ou rT3, resultando concentração média de T4 sérico de $8,6 \pm 0,5 \mu\text{g/dl}$ (CHOPRA e cols., 1978). Os valores médios de T3 são de 128 ng/dl e os de rT3, de 48 ng/dl (GEFFNER e cols., 1975).

Ao entrarem no sangue, os principais produtos da secreção tiroideana e do metabolismo periférico de T3 e T4, são conjugados a várias

proteínas, todas sintetizadas no fígado (ROBBINS e cols., 1978; HOCMAN, 1981).

As principais proteínas condutoras dos hormônios tireoideanos são a inter-alfa-globulina carreadora da tiroxina (TBG), a pré-albumina ligadora da tiroxina (TBPA) e a albumina (MAZZAFERRI, 1982; HOFFENBERGER e RAMSDEN, 1983).

A TBG é glicoproteína com peso molecular de 54 KD cuja concentração no plasma é de 2 mg/dl; 20% de seu peso constituem-se de carboidratos e, em cada molécula, estão presentes cerca de 10 moles de ácido siálico (TOFT e cols. 1976; FRESCO e cols., 1982; BRENT, 1997). A meia vida da TBG no plasma é de cerca de cinco dias e o ritmo de depuração metabólica, de 16 mg diários.

A TBPA é uma proteína com peso molecular de 55 KD sintetizada no fígado e plexo coróide, compondo-se de 4 cadeias polipeptídicas idênticas, de 127 aminoácidos cada, apresentando concentração plasmática de 25 mg/dl e vida média de dois dias (TOFT e cols., 1976).

Cerca de 70% de T4 ligam-se à TBG e 10% à albumina do soro (ROBBINS e RALL, 1956; HIRSCHFELD e SODERBERG, 1960). Aproximadamente 0,05% da tiroxina total encontra-se não ligada às proteínas do plasma (FT4) (GEORGIU e CRISTOFIDIS, 1996). Este produto é livre para entrar nas células e estimular o metabolismo do organismo (OPPENHEINER, 1968). A tri-iodotironina está, da mesma forma,

conjugada à TBG e à albumina porém em ligação de menor afinidade; cerca de 0,4% existe na forma livre (FT3) (CHOPRA e cols., 1978).

O funcionamento da tireóide está sob a ação do eixo hipotálamo-hipofisário. A secreção glandular tireoideana é ativada pelo hormônio estimulador da tireóide (TSH) sintetizado na hipófise anterior e liberado quando a concentração dos hormônios tireoideanos livres diminui no sangue (BURROW, 1990). Assim, a função tireoideana está sob controle de um clássico sistema de "feed-back" negativo (NAGAYAMA e cols., 1993; De-LEO e cols., 1998).

O nível no qual os hormônios tireoideanos inibem a secreção do TSH é determinado pela concentração do hormônio liberador da tireotrofina (TRH), secretado por neurônios peptidérgicos no hipotálamo sob a influência de neurônios aminérgicos (BURROW, 1990). O TRH é um tripeptídeo com ação capaz de estimular a secreção de TSH, apesar de sua meia vida no sangue ser inferior a um minuto; o hormônio chega à hipófise através do sistema porta-hipofisário, estimulando a produção da tireotrofina (BURROW e cols., 1975) e, possivelmente, distribui-se por todo o cérebro agindo como neurotransmissor (DYER e DYBALL, 1974). Não está claro se existem outras alças de "feed-back" no eixo hipotálamo-hipófise-tireóide; não há evidências convincentes para indicar que o TSH faça alguma alça de "feed-back" que module a secreção do TRH (BURROW, 1990).

O hormônio estimulador da tireóide é uma glicoproteína (peso molecular 28000), composta de duas subunidades, alfa e beta, assim como o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo estimulante (FSH);

na verdade, a subunidade alfa do TSH é virtualmente idêntica àquela do LH, FSH e da gonadotrofina coriônica humana (HARADA e cols., 1979). A subunidade beta, no entanto, é específica para o TSH e, provavelmente, confere-lhe especificidade, apresentando-se envolvida na ligação desse hormônio à membrana da célula tireóide, resultando na estimulação da adenilciclase e aumento da formação do AMPc (AMIR e cols., 1980). O TSH no soro humano varia, normalmente, em concentrações de 0,5 a 3 μ U/ml; em indivíduos normais, o ritmo de secreção diário é de 100 m μ /dia (INGBAR, 1988). Foram identificadas, em extratos hipofisários, formas de TSH de elevado peso molecular (TSH "big") e de sua subunidade beta (TSH - β "big") que podem ser responsáveis pela heterogenicidade da molécula (PIERCE e PARSONS, 1981).

Além da regulação da função tireoideana pela hipófise, reconhece-se outro mecanismo intratireoideano de auto-regulação da síntese hormonal dependente de iodo e independente do TSH (INGBAR, 1972; TAKASU e cols., 1974).

Ainda é especulativa a maneira de penetração dos hormônios tireóideos nas células periféricas. Admitiu-se que o fenômeno fosse apenas passivo, por difusão simples, mas, atualmente, acredita-se na presença de receptores específicos, presentes na membrana celular e que, a partir desta fixação, o transporte de T3 e T4 se faria de forma ativa (MEDEIROS-NETO e cols., 1969). Sítios de conjugação saturáveis, específicos para T3 e T4 estão presentes nos núcleos, mitocôndrias e membranas plasmáticas de vários órgãos (INGBAR, 1988). Nestes, a ação

dos hormônios produz dois efeitos: um, imediato, de fosforilação oxidativa, nas mitocôndrias da célula, regulando o metabolismo energético (HOCH, 1966); e outro, mediante a ativação da adenilciclase da membrana, com a formação de novas proteínas (SOKOLOFF e cols; 1968).

Os hormônios tiroideanos atuam sobre grande variedade de processos metabólicos, influenciando a concentração e atividade de numerosas enzimas; estimulam a calorigênese o que reflete um maior consumo de oxigênio no organismo; exercem efeito sobre o metabolismo das proteínas e participam rotineiramente de todas as etapas do metabolismo dos carboidratos, lípideos e vitaminas (INGBAR, 1988), bem como sobre a secreção, degradação e resposta tecidual de praticamente todos os hormônios (GREENBERG e cols., 1974; HOCH, 1974; FREEDBERG e HAMOLSKY, 1974); têm ação sobre o crescimento somático, desenvolvimento do sistema nervoso central e do aparelho cardio-circulatório (MARANHÃO e cols., 1992).

Na gravidez ocorrem importantes modificações na fisiologia da tireóide. A glândula aumenta difusamente de tamanho; histologicamente, os folículos se apresentam bem desenvolvidos, com colóide abundante, compatíveis com a secreção e síntese ativa dos hormônios tiroideanos (BECKS e BURROW, 1991).

No ciclo gravídico ocorre carência relativa de iodo decorrente do aumento do clearance renal (HALNAN, 1958; DAVISON, 1983; CHEUNG e SWAMINATHAN, 1989) e do consumo pela unidade feto-placentária (ODDIE e cols., 1977; BALLABIO e cols., 1989; PORTERFIELD

E HENDRICH, 1992). Estas perdas tendem a diminuir os níveis circulantes do iodo inorgânico induzindo compensatório aumento do clearance do iodo tireoideano, acompanhado de maior entrada do iodo na glândula tireóide. Estes mecanismos indicam que a atividade tireoideana está aumentada durante a gravidez demonstrando marcada ação funcional desta glândula, durante o período gestatório (STOFFER e cols., 1957; ABOUL-KHAIR e cols., 1964; ABOUL-KHAIR e CROOKS, 1965).

A taxa do metabolismo basal se eleva durante o 2º trimestre, sendo comum o incremento de 20 - 30% por ocasião do parto (INGBAR, 1988).

Dentre as alterações da função tireoideana, a mais precoce e acentuada é o aumento dos níveis séricos de T3, T4 e rT3 (REFETOFF, 1989; BURROW e cols., 1994), conseqüente aos elevados níveis da TBG no plasma induzidos pela ação dos estrogênios, produzidos pela unidade feto-placentária em resposta aos maiores níveis da HCG (MARUO e cols., 1991). Estes hormônios promovem aumento da síntese e liberação hepática da glicoproteína (HARADA e cols., 1979; GUILLAUME e cols., 1985), maior capacidade de ligação dos hormônios tireoideanos à TBG e menor união à TBPA (ROBBINS e cols., 1978; SWAHNEY, 1981), além de elevar a concentração de ácido siálico nas cadeias de oligossacarídes, influenciando a estabilidade e o clearance da TBG no soro (AIN e cols., 1987; AIN e REFETOFF, 1988) e, portanto, a meia vida circulante, que se eleva de 15 minutos para três dias (GÄRTNER e cols., 1981; BRENT, 1997).

A tiroxina e a 3, 5, 3' tri-iodotironina aumentam significativamente durante o 1º e 2º trimestres atingindo concentrações máximas a cerca de vinte semanas que são mantidas até o termo (GLINOER, 1997). Devido a afinidade vinte vezes maior de T4 pela TBG em relação a T3, as alterações nos níveis de T4 acompanham, mais proximamente, as mudanças da proteína ligadora da tiroxina. Assim, a relação T3/T4 permanece, essencialmente, inalterada durante toda a gestação (GLINOER e cols., 1990).

Embora haja alta concentração sérica de T3 e T4 na gravidez, as frações livres, para ambos os hormônios, encontram-se, em geral, dentro dos limites da normalidade. No entanto, recentemente, descreveu-se que as concentrações da tiroxina livre podem se apresentar elevadas durante o 1º trimestre (GUILLAUME e cols, 1985; GLINOER e cols, 1990; BALLABIO e cols, 1991) e diminuídas durante o 2º e 3º trimestres da gestação (GLINOER e cols, 1990; BALLABIO e cols, 1991).

A tireoglobulina sérica eleva-se na gravidez (RASMUSSEN e cols., 1989); o aumento ocorre precocemente no 1º trimestre, mas é nos estágios mais tardios da gestação, em particular próximo ao termo, que o fato é mais pronunciado (TORRIGIANI e cols., 1969; Van HERLE e cols., 1973; PACINI e cols., 1980; RASMUSSEN e cols., 1989; ROTI e cols., 1981). O mecanismo do aumento da Tg sérica correlacionou-se inicialmente com os elevados níveis da HCG no final do 1º trimestre (REFETOFF e LEVER, 1983), hipótese não comprovada uma vez que as alterações da Tg se manifestam quando os níveis da HCG estão diminuídos. Recentemente,

observou-se correlação entre o aumento sérico da Tg com a elevação do TSH, maior proporção da relação T3/T4 (GLINOER, 1997) e maior volume da glândula tireóide durante o ciclo gestatório (GLINOER e cols., 1993).

O sistema de "feed-back" negativo do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide ocorre normalmente nas gestantes, uma vez que a concentração sérica da tireotrofina, durante a maior parte do período gravídico, é similar àquelas de mulheres não grávidas (WEEKE e cols., 1982; GUILLAUME e cols., 1985). No entanto, não existe consenso na literatura descrevendo-se valores de TSH elevados (LEMARCHAND-BERAUD e VANNOTTI, 1969; KANNAN e cols., 1973), normais (FISHER e cols., 1970; YAMAMOTO e cols., 1979) ou reduzidos (PEKONEN e cols., 1988) durante a gestação normal.

A tireóide fetal humana desenvolve a capacidade de concentrar iodo e sintetizar hormônios entre 10 e 13 semanas de gestação (FISHER e DUSSAULT, 1974; AMINO e cols., 1982; BACHRACH e cols., 1982), na mesma época em que a hipófise começa a sintetizar TSH (GREENBERG e cols., 1970; FISHER, 1997). O TSH hipofisário e o sérico estão presentes em níveis reduzidos em torno de 08 a 10 semanas de gravidez e são regulados pelo TRH placentário, antes do início da secreção do TRH hipotalâmico que ocorre após 20 semanas (KOIVUSALO, 1981; LARSEN e cols., 1981; POLK e cols., 1988). As concentrações plasmáticas fetais da tireotrofina aumentam e atingem dosagens máximas entre 20 e 30 semanas, permanecendo relativamente altas até o termo (KILBY e cols., 1998). O aumento da concentração do TSH na hipófise e no sangue fetal,

durante o 2º trimestre, coincide com o desenvolvimento da circulação porta-hipotálamo-hipofisária, que facilita a modulação do TRH (BECKS e BURROW, 1991).

A tiroxina é detectada na corrente sanguínea fetal entre 8 a 10 semanas de gestação, aumentando progressivamente, até o termo (BURROW e cols., 1994). Este incremento é acompanhado de elevação das concentrações da TBG e da tiroxina livre, indicando maturação da síntese e secreção dos hormônios tireoideanos fetais (FISHER e POLK, 1989).

A 3, 5, 3' tri-iodotironina é praticamente indetectável no feto até a 30ª semana de gestação, pois na vida intra-uterina ocorre conversão preferencial de T4 para rT3 (GLORIEUX e cols., 1988). Os níveis séricos de T3 aumentam ligeiramente no termo devido a maturação progressiva da 5' mono-deiodinase no fígado fetal e aumento da conversão hepática de T4 à T3 (KILBY e cols., 1998), enquanto o rT3 permanece elevado durante toda a gestação.

Os hormônios tireoideanos têm importante papel sobre o desenvolvimento do feto; para que seus tecidos apresentem perfeito processo de maturação e diferenciação é necessário que estes estejam em concentrações adequadas na corrente sanguínea fetal (QUINTANA, 1993). A ação hormonal tireoideana é mediada no feto por receptores nucleares específicos presentes no pulmão, cérebro, coração e fígado; a ativação destes receptores pelas iodotironinas desencadeia a transcrição genética resultando em crescimento e diferenciação celular (BURROW e cols., 1994). Em decorrência destes fatos, os efeitos do hipotiroidismo sobre o

desenvolvimento cerebral são intensos, pois a maturação do sistema nervoso ocorre desde a vida intrauterina até o terceiro ano de vida pós-natal; conseqüentemente, a deficiência dos hormônios tiroideanos e/ou do iodo durante este período crítico, resulta não só em retardo do desenvolvimento de todas as células do organismo, mas também em distúrbio mental irreversível (DELANGE, 1995). No entanto, outros estudos referem que estatura, peso, aspecto físico, comportamento, adaptação extrauterina e desenvolvimento pós-natal imediato são usualmente normais em neonatos com hipotiroidismo, mesmo naqueles com agenesia da tireóide (FISHER, 1991; LaFRANCHI e cols., 1995).

Outra importante função destes hormônios refere-se à maturidade pulmonar fetal (LECLEN e cols., 1995). Acredita-se que os hormônios tiroideanos induzam a maturação tanto estrutural (SERMAN e cols., 1994) como bioquímica do pulmão fetal (DI FIORI e WILSON, 1994). Apesar disto, sua utilização para acelerar a produção de surfactantes apresenta, ainda, pouca aplicabilidade clínica (MORALES e cols., 1989; SOSENKO e FRANK, 1989; DUDKIEWICZ e OSLISLO, 1995).

A elevação de T3 e T4 no período neonatal imediato sugere que as iodotironinas, também, exerçam importante papel na regulação térmica nas primeiras horas de vida, adaptando o recém-nascido às condições extra-uterinas (SILVA E SÁ e cols., 1988).

A placenta foi considerada por muito tempo órgão impermeável aos hormônios tiroideanos; acreditava-se que as iodotironinas maternas não estariam disponíveis para o feto e não seriam necessárias

para o seu desenvolvimento normal até que ocorresse o início de sua própria função tiroideana (CONTEMPRÉ e cols., 1993). Posteriormente, ficou evidenciado que a placenta humana atua como barreira relativa para a transferência materno-fetal dos hormônios tiroideanos (FISHER, 1997). Estudos experimentais demonstraram que a tiroxina e a tri-iodotironina estão disponíveis para o embrião, antes do início do desenvolvimento tiroideano e que o transporte materno-fetal das iodotironinas persiste até o termo (SKJÖLDEBRAND e cols., 1982; CONTEMPRÉ e cols., 1993; BURROW e cols., 1994).

A tiroxina e a tri-iodotironina foram detectadas em tecidos embrionários e fetais, particularmente, no cérebro (BERNAL e PEKONEN, 1984; FERREIRO e cols., 1988; VULSMA e cols., 1989) a partir de nove semanas de gestação, indicando que os hormônios tiroideanos já estariam presentes no feto antes do terceiro mês de gravidez. Em estudos recentes, demonstrou-se a presença de T₄, T₃ e rT₃ no líquido celômico em concentrações similares aos níveis maternos (CONTEMPRÉ e cols., 1993); os valores destes hormônios no líquido amniótico refletem, em geral, os níveis séricos fetais (BURROW, 1990). A aparente normalidade de lactentes, congenitamente hipotiroideos e com defeito da organificação ao nascer, sugere possível transferência materno-fetal de T₄, durante toda a gestação, embora em concentrações inferiores à dos recém-nascidos normais (VULSMA e cols., 1989).

A placenta é impermeável ao TSH tanto em animais quanto em humanos; no líquido amniótico suas concentrações se correlacionam

com as do cordão umbilical e não com os níveis séricos maternos (BECKS e BURROW, 1991). O hormônio liberador da tireotrofina (TRH), ao contrário, cruza a barreira placentária, sendo detectado no líquido amniótico; apesar disto, exerce pouca ou nenhuma influência na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide fetal (MESTMAN e cols., 1995). O iodo concentra-se na tireóide do feto a partir da décima semana de gestação apresentando livre passagem materno-fetal (FISHER, 1997).

Durante a gravidez, a função da tireóide é investigada, basicamente, através das dosagens dos hormônios tireoideanos, pois, o estado hipermetabólico da gestação normal pode, muitas vezes, apresentar sinais e sintomas que se confundem com aqueles das doenças tireoideanas (BURROW, 1994). Como anteriormente descrito, as alterações hormonais e metabólicas da gestação resultam em profundas modificações dos parâmetros bioquímicos da função tireoideana (INNERFIELD e HOLLANDER, 1977). A gravidez pode ser vista como condição fisiológica na qual vários eventos atuando independente, sinérgica ou mesmo antagonicamente, concorrem para modificar a economia dos hormônios tireoideanos (GLINOER, 1997). A ocorrência destes fatos, em diferentes momentos da gravidez, resulta em efeitos complexos que podem ser transitórios ou persistirem até o termo (BRAVERMAN, 1970). O entendimento destas alterações fisiológicas tem importância fundamental para, corretamente, diferenciarem-se gestantes com doenças tireoideanas daquelas que apresentam alterações próprias da adaptação da tireóide ao ciclo gestatório (KAPLAN, 1992; MESTMAN e cols., 1995). Portanto, o

estudo dos hormônios tireoideanos durante a gestação deverá levar em conta a idade da gestação em que os exames laboratoriais são realizados (BRENT, 1997).

Até o início da década de 1980, o radioimunoensaio foi a técnica mais utilizada para a determinação da função glandular tireoideana; posteriormente, surgiram métodos imunométricos, mais sensíveis e específicos para as dosagens de T3, T4, FT3, FT4 e TSH.

A medida dos hormônios tireoideanos totais constitui o método mais simples e mais utilizado para se avaliar a função da glândula tireóide (CHOPRA e cols., 1978); no entanto, na gravidez, as concentrações séricas destes hormônios não refletem o verdadeiro estado tireoideano devido à elevação das proteínas transportadoras, em especial, da TBG (CHOPRA e cols., 1978). Portanto, a determinação das frações livres de T3 e T4 refletem, mais acuradamente, o estado funcional da tireóide. De início, as dosagens foram realizadas por métodos diretos (CHRISTENSEN, 1959; STERLING e HEGEDUS, 1962) que, desafortunadamente, apresentaram-se complexos e pouco fidedignos. Em seguida, surgiram técnicas indiretas, como o índice de tiroxina livre e a relação T4/TBG que, embora simples de realização, constituem apenas medidas indiretas da concentração destes hormônios (WILKE, 1982). Por isso, desenvolveram-se medidas diretas em substituição aos procedimentos anteriormente realizados (EKINS, 1979; AMINO e cols., 1982; GOW e cols., 1985). No entanto, o estudo dos hormônios tireoideanos livres durante a gestação ainda permanece controverso, descrevendo-se concentrações séricas do FT4 aumentadas

(BOSS e KINGSTONE, 1979; YAMAMOTO e cols., 1979; HARADA e cols., 1979), diminuídas (EMRICH e cols., 1981; FRANKLIN e cols., 1983; KUBASIK e cols., 1983; WANG e cols., 1985; RATCLIFFE e STEWART, 1986; WITHERSPOON e cols., 1988) ou normais (AMINO e cols., 1981; BYFIELD e cols., 1983; HINDLE e HALDON, 1986). Por outro lado, os níveis de FT3 também apresentam valores reduzidos (FRANKLIN e cols., 1983; WANG e cols., 1985; PACCHIAROTTI e cols., 1986; FORSHAW e van HEYNINGEN, 1987), normais (WILKE e cols., 1984; WITHERSPOON e cols., 1988) ou elevados (BURROW e cols., 1975; HARADA e cols., 1979; ROTI e cols., 1991) durante o período gravídico.

As dosagens do TSH durante a gestação também têm suscitado várias controvérsias com valores que se apresentam elevados (RASMUSSEN e cols., 1989), normais (KVETNY e POULSEN, 1984; INGBAR, 1988; GLINOER e cols., 1990) ou reduzidos (CALVO e cols., 1990; WOHLK e cols., 1993).

Nos últimos anos, GLINOER e cols. (1990), CALVO e cols. (1990), BALLABIO e cols. (1991), e FOULK e cols. (1997) observaram que as concentrações séricas de TSH se apresentavam diminuídas no primeiro trimestre de gestação, ao mesmo tempo em que se elevavam os valores de FT4. Estes resultados têm sido correlacionados com os elevados níveis da gonadotrofina coriônica, embora AMIR e INGBAR (1983), AMIR e cols. (1985) e NORMAN e cols. (1985) refiram que as dosagens de TSH e de FT4 não sofrem modificações no 1º trimestre de gestação em decorrência da presença do hormônio gonadotrófico humano.

Verifica-se, portanto, que os dados da literatura são muito controversos em relação às dosagens dos hormônios tireoideanos na gravidez. Isto, talvez, esteja relacionado com a diversidade de técnicas utilizadas para as determinações hormonais e/ou as importantes modificações fisiológicas que a glândula tireóide sofre durante o ciclo gravídico (GLINOER e cols., 1990). Torna-se necessária, portanto, a padronização das concentrações destes hormônios em cada laboratório, no sentido de se obterem parâmetros que possam ser utilizados na prática diária e que avaliem, adequadamente, a evolução de T3, T4, FT3, FT4 e TSH durante o período gestatório.

2 - Objetivos

- Através da utilização da técnica de imunoensaio por quimioluminescência de fase sólida quantificar as concentrações e os limites de referência de T3, T4, FT3, FT4 e TSH, durante o 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal;
- Estudar a correlação entre os níveis de HCG/TSH, HCG/FT4 e TSH/FT4 no 1º trimestre gestacional.

3 - Material e Métodos

3.1- Casuística

3.1.a- Seleção do Grupo de Estudo

Foram estudadas, prospectivamente, amostras de sangue obtidas de 36 gestantes atendidas no Ambulatório de Pré-Natal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCUFU), no período compreendido entre julho de 1997 e setembro de 1998. Neste estudo, participaram pacientes clinicamente normais, ou seja, que não apresentavam qualquer patologia intercorrente ou decorrente do ciclo gestatório, obtendo-se estes dados pela anamnese, exame físico e dados laboratoriais constantes dos exames de rotina do pré-natal. A idade gestacional foi calculada para todas gestantes com base na data da ocorrência da última menstruação segundo a Regra de Naegele. Todas as pacientes deram à luz na Maternidade do HCUFU.

3.1.b- Critérios de Inclusão

Para entrar no estudo as gestantes tiveram que preencher os seguintes critérios de inclusão:

- a) estar no primeiro trimestre da gravidez;
- b) apresentar ciclos menstruais normais prévios à gestação;
- c) não ter cardiopatias, nefropatias, endocrinopatias e, em especial, tireoidopatias;
- d) apresentar normalidade nos exames laboratoriais da rotina de pré-natal (tipagem sanguínea e RH, hemograma, glicemia de jejum, urina tipo I,

urocultura, reações sorológicas para sífilis, toxoplasmose, rubéola e HIV I, II);

- e) não desenvolver doenças durante a gravidez em acompanhamento;
- f) apresentar dosagens dos anticorpos anti-tireoglobulina (ac-Tg) e anti-tireoperoxidase (ac-TPO) negativos;
- g) não relatar na história obstétrica três ou mais abortamentos;
- h) não utilizar medicações que interfiram nas dosagens hormonais.

3.1.c- Seleção Grupo Controle

O grupo controle foi constituído por amostra de sangue de 37 mulheres não grávidas, não usuárias de anticoncepcionais hormonais e que foram selecionadas entre pacientes do ambulatório de ginecologia, funcionárias e médicas do HCUFU. Estas pacientes preencheram os mesmos critérios de inclusão estabelecidos para a entrada das gestantes no trabalho, exceto estar no 1º trimestre de gestação.

Tanto as gestantes como as pacientes do grupo controle, uma vez explicado o teor do projeto de pesquisa e os procedimentos a que seriam submetidas, manifestaram, por escrito, sua concordância em participar. O trabalho teve a aprovação da comissão de normas éticas em pesquisa do HCUFU.

3.2- Métodos

3.2.1- Técnica de Obtenção das Amostras

As amostras de sangue obtidas, em jejum, por punção venosa periférica foram colocadas em 2 tubos de ensaio de 10ml cada, sem anticoagulante. A seguir, o material foi, imediatamente, encaminhado ao laboratório para ser centrifugado a 2.500 r.p.m., durante 10 minutos (centrífuga 5416 - Eppendorf). O soro obtido foi estocado a -20°C até o término da obtenção total das amostras do estudo; posteriormente, foram realizadas as dosagens hormonais específicas. De cada gestante foi colhida uma amostra de sangue em cada trimestre da gestação e no grupo controle realizou-se punção venosa única até o décimo dia do ciclo menstrual.

3.2.2- Dosagens Hormonais

As dosagens dos hormônios tiroideanos e dos anticorpos anti-tireoglobulina e anti- tireoperoxidase foram realizadas pela técnica de Imunoensaio por quimioluminescência de fase sólida utilizando-se aparelho "IMMULITE" (Automated Chemiluminescent Immunoassay System) (Diagnostic Products Corporation - DPC, Los Angeles). O processamento das amostras foi realizado no laboratório de análises clínicas do HCUFU, em duplicada, utilizando-se "Kit" IMMULITE - DPC (Los Angeles).

3.2.2.1- Passos Técnicos do Método Imunoensaio por Quimioluminescência de Fase Sólida

- I. Introdução da amostra de sangue do paciente na Unidade Teste (IMMULITE).
- II. Adição à Unidade Teste, simultaneamente, de um reagente contendo hormônio e/ou anticorpo marcado com fosfatase alcalina e de outro contendo hormônio e/ou anticorpo não marcado.
- III. Incubação por 30 minutos à 37°C, sob agitação intermitente.
- IV. Lavagem por centrifugação.
- V. Introdução à Unidade Teste do éster-fosfato de adamantyl - dioxetano (substrato quimioluminescente).
- VI. Incubação por 10 minutos.
- VII. Captação pelo fotoluminômetro do sistema IMMULITE do composto intermediário luminescente (dioxetane instável).
- VIII. Registro por sistema externo computadorizado da leitura luminescente, para cada tipo de hormônio e/ou anticorpo dosado, segundo curva padrão específica para cada "kit".

3.2.2.2 - Dosagem de T4

A dosagem da tiroxina total foi realizada pelo método de imunoensaio por quimioluminescência de fase sólida, utilizando-se "Kit" IMMULITE total T4 (DPC - Los Angeles). A sensibilidade do método definido pela concentração de dois desvios-padrão acima da dose padrão zero foi de

0,4 µg/dl. O coeficiente de variação intraensaio foi de 8.4, 6.7 e 6.3% na concentração média de 3.8, 8.9 e 11.0 µg/dl, respectivamente, e o coeficiente de variação interensaio foi de 9.2, 6.7 e 9.8% na concentração média de 3.9, 9.5 e 13.3 µg/dl. O valor de referência do método foi de 4.5 a 12.5 µg/dl.

3.2.2.3- Dosagem de T3

Os valores da 3, 5, 3' tri-iodotironina foram detectados pela técnica de imunoensaio por quimioluminescência de fase sólida utilizando-se "Kit" IMMULITE Total T3 (DPC - Los Angeles). A sensibilidade do método, definido como a concentração de dois desvios-padrão abaixo da dose padrão zero, foi de 35ng/dl. O coeficiente de variação intraensaio calculado em 6 de 50 amostras de sangue, foi de: 13.2, 10.3, 7.5, 5.7, e 5.4% nas concentrações médias de 62.5, 90, 159, 186, 296 e 392 ng/dl, respectivamente. O erro interensaio, nas mesmas concentrações anteriores, foi de 15.6, 13.3, 10.1, 9.7, 7.1 e 7.7%. O valor de referência do procedimento foi de 82 a 179 ng/dl.

3.2.2.4- Dosagem de FT4

Para dosagem da tiroxina livre, empregou-se o método de imunoensaio por quimioluminescência de fase sólida, utilizando-se "Kit" IMMULITE Free T4 (DPC - Los Angeles). A sensibilidade do método, definido pela concentração de dois desvios-padrão abaixo da dose padrão zero, foi de 0.15 ng/dl. O coeficiente de variação intraensaio foi calculado a

partir dos resultados observados para cada três de vinte exames, realizados em duplicata. Os resultados observados foram de 8.3, 5.3 e 8.3% nas concentrações médias de 0.6, 3.0 e 5.4 ng/dl, respectivamente. O erro interensaio foi calculado para cada uma de três amostras de sangue, sendo realizadas dez a vinte duplicatas de cada amostra. Os resultados obtidos foram de 9.1, 10.9 e 9.0% nas concentrações médias de 0.7, 1.1 e 2.0 ng/dl, respectivamente. O valor de referência do método foi 0.8 a 1.9 ng/dl.

3.2.2.5- Dosagem de FT3

Para detecção da 3, 5, 3' tri-iodotironina livre utilizou-se a técnica de imunoensaio por quimioluminescência de fase sólida, utilizando-se "Kit" IMMULITE Free T3 (DPC - Los Angeles). A sensibilidade do método, definido pela concentração de dois desvios-padrão abaixo da dose padrão zero, foi de 1 pg/ml. Os coeficientes de variação intraensaio e interensaio foram calculados em 6 amostras de sangue, processadas em duplicatas, num total de 40 exames e 80 duplicatas. Os resultados obtidos permitiram calcular o erro intraensaio de 14.1, 11.0, 8.4, 7.4, 6.1 e 5.8% nas concentrações médias de 1.7, 2.9, 3.7, 4.6, 5.6 e 10.2 pg/ml, respectivamente. O coeficiente de variação interensaio foi de 17.1, 14.1, 10.5, 9.1, 7.5 e 7.6% nas mesmas concentrações referidas. O valor de referência do procedimento foi de 1.5 a 4.1 pg/ml para adultos eutiroideanos.

3.2.2.6- Dosagem de Hormônio Estimulador da Tireóide (TSH)

A dosagem do hormônio estimulador da tireóide (TSH) foi obtido pela técnica de imunoensaio por quimioluminescência de fase sólida, utilizando-se "Kit" IMMULITE Third Generation TSH (DPC - Los Angeles). A sensibilidade do método, definido como a concentração de dois desvios-padrão acima da dose padrão zero foi de, aproximadamente, 0.002 μ IU/ml. O coeficiente de variação intraensaio foi calculado para cada uma de quatro diferentes amostras de sangue, sendo realizadas "n" duplicatas de cada amostra. Os resultados obtidos foram de 13.8, 6.2, 3.9 e 4.5% nas concentrações médias de 0.0, 1.3, 3.8 e 20.3 μ IU/ml, respectivamente. O coeficiente de variação interensaio foi estimado a partir dos resultados observados em quatro amostras de sangue, dosadas em "n" diferentes tempos; os resultados observados foram de 17.5, 10.0, 8.9 e 8.8% nas concentrações médias de 0.0, 1.1, 3.6 e 22.7 μ IU/ml, respectivamente. O valor de referência do método para indivíduos eutiroideanos foi de 0.4 a 4.0 μ IU/ml.

3.2.2.7- Dosagem da Gonadotrofina Coriônica Humana (HCG)

A dosagem da sub-unidade β da gonadotrofina coriônica humana foi realizada por imunoensaio quimioluminescente de fase sólida, utilizando "Kit" IMMULITE[®] HCG (DPC – Los Angeles). A sensibilidade do método, definido pela concentração de dois desvios-padrão acima da dose padrão zero, foi de aproximadamente 1,1 mIU/ml. O coeficiente de variação intraensaio calculado para cada uma de quatro amostras de sangue, a partir

dos resultados de "n" duplicatas de cada amostra, foi de 5.2; 4.7; 5.5; 3.6% nas concentrações médias de 30.9; 84.6; 492.0; 3329.0; 1000.0 mIU/ml, respectivamente. O coeficiente interensaio foi calculado para cada uma de quatro amostras de sangue, dosadas em "n" diferentes ensaios. Os valores encontrados foram de 8.6; 9.9; 7.8% nas concentrações médias de 37.0; 106.0; 171.0 e 3569.0 mIU/ml, respectivamente. O valor de referência para mulheres não grávidas foi de 5 mIU/ml.

3.2.2.8 - Dosagem de anticorpo anti-tireoperoxidase (anti-TPO)

A detecção do anticorpo anti-TPO foi obtida pela técnica de imunoenensaio quimioluminescente de fase sólida utilizando-se "Kit" IMMULITE anti-TPO-ab (DPC - Los Angeles). A sensibilidade do ensaio, definido como dois desvios-padrão acima da dose padrão zero, foi de 7 IU/ml. O erro intraensaio foi calculado para cada uma de três amostras de sangue, sendo realizadas 20 dosagens em duplicata de cada amostra. Os resultados observados foram de 4.3, 3.5 e 5.6% nas concentrações médias de 55.0, 185.0 e 825.0 IU/ml, respectivamente. O cálculo para o coeficiente de variação interensaio foi obtido para cada uma de quatro amostras, analisadas em 20 diferentes dosagens e os resultados foram de 10.5, 8.7, 7.8 e 10.5% nas concentrações médias de 57.0, 183.0, 345.0 e 619.0 IU/ml, respectivamente. O valor esperado para positividade foi ≥ 35 IU/ml. O ensaio foi padronizado nos termos da "WHO First International Reference Preparation para anti-TPO", número 66/387.

3.2.2.9 - Dosagem de anticorpo anti-tireoglobulina (anti-Tg)

Para se dosarem os anticorpos anti-Tg utilizou-se a técnica de imunoensaio por quimioluminescência de fase sólida, empregando-se "Kit" IMMULITE anti-Tg (DPC - Los Angeles). A sensibilidade do método, definido pela concentração de dois desvios-padrão acima da dose padrão zero foi de, aproximadamente, 1 IU/ml. O coeficiente de variação intraensaio foi determinado em cada uma de quatro amostras, dosadas em cinco diferentes ensaios. Os resultados observados foram de 2.3; 2.3; 2.7 e 3.9% nas concentrações médias de 66.0; 223.0; 548.0 e 1092.0 IU/ml, respectivamente. O coeficiente de variação interensaio foi calculado para cada uma de quatro amostras de sangue, sendo realizadas 20 dosagens em duplicata de cada amostra. Os resultados observados foram de 8.1; 4.2; 9.1 e 6.9% nas concentrações médias de 101.0; 163.0; 1197.0 e 1796.0 IU/ml, respectivamente. Os valores esperados para o ensaio variaram de não detectável a 40.0 IU/ml. O ensaio foi padronizado nos termos do "WHO First International Reference Preparation para anti-Tg", número 65/93.

3.3- Análise estatística

As comparações entre raça, idade, paridade e número de abortamentos das pacientes do grupo de gestantes e do grupo controle foram realizadas através do Teste "t" de Student ($p \leq 0,05$).

As variáveis relacionadas com as dosagens dos hormônios tiroideanos foram aferidas através da média, desvio-padrão, valor máximo,

valor mínimo, intervalo da média, intervalo do desvio-padrão, amplitude total e limite de referência para os três trimestres da gestação e para o grupo controle. Para efeito de análise dos resultados utilizaram-se, apenas, a média, o desvio-padrão e o limite de referência (intervalo de normalidade).

A comparação dos valores obtidos nas dosagens hormonais entre os três trimestres da gravidez foi realizada pelo Teste das Diferenças das Médias, enquanto a comparação entre o grupo controle e o grupo de estudo foi realizada através do Teste "t" de Student ($p \leq 0,05$).

A correlação entre a β -HCG e TSH; β -HCG e FT4; TSH e FT4 foi realizada através do coeficiente de correlação de Pearson e Lee (BEIGUELMAN, 1996).

4 - Resultados

As variáveis relacionadas com a raça, idade, paridade e número de abortamentos anteriores, para o grupo de estudo e grupo controle, estão representadas nas tabelas 1 e 2. Em relação à raça, verificou-se que 75.0% das gestantes eram brancas e 25.0% não brancas; no grupo controle isto ocorreu em 75.6% e 24.4%, respectivamente, não havendo diferença significativa entre os dois grupos em relação à variável estudada. A idade das pacientes do grupo de gestantes variou de 17 a 39 anos com média de 22.2 anos; no grupo controle a idade oscilou de 16 a 38 anos com média de 22.7 anos. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a distribuição das idades do grupo de estudo em relação ao grupo controle quando avaliados pelo Teste "t" de Student. Em relação à paridade constatou-se que 44.0% das gestantes eram primigestas; 22.2% referiam um parto anterior; 22.2% relatavam dois partos anteriores e 11.1% eram multíparas. Quanto ao grupo controle, 54.0% eram nulíparas; 18,9% primíparas; 21,6% secundíparas e 5,4% multíparas. A análise destes dados demonstrou homogeneidade entre os dois grupos em relação ao fator paridade ($p \leq 0.05$). Observou-se que 88.9% das gestantes estudadas negaram abortamento prévio e 11.1% referiram um aborto anterior. No grupo de pacientes não grávidas 100.0% não citaram abortamentos anteriores. A análise desta variável demonstrou não haver diferença significativa entre os grupos de estudo e controle em relação ao número de abortamentos. Quanto ao tipo de parto ocorreu em 44.5% por via vaginal e em 55.5% cesareana. A cesárea iterativa foi a indicação mais freqüente (45.0%), seguida de sofrimento fetal (15,0%), amniorrexe prematura (10,0%)

e apresentação pélvica (10,0%). Os dados relacionados com os resultados perinatais dos 36 recém nascidos mostraram que 91.7% nasceram com peso ≥ 2.500 gramas. Colocando-se os pontos correspondentes aos pesos dos recém nascidos, em função da idade gestacional, na curva de crescimento ponderal intra-uterino (normal para o HC da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP) observou-se que 80.6% tiveram desenvolvimento apropriado para a idade da gestação; 11.1% apresentaram peso ao nascer abaixo do percentil 10 (pequenos para a idade gestacional) e 8.3% acima do percentil 90 (grandes para a idade gestacional). Quanto ao índice de Apgar, 100.0% dos recém nascidos tiveram nota ≥ 7 no 5º minuto de vida.

Tabela 1- Distribuição das 36 pacientes do grupo de gestantes de acordo com a raça, idade, antecedentes obstétricos, resolução da gravidez, peso e índice de Apgar dos recém nascidos (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998).

Paciente	Prontuário	Raça	Idade (anos)	Ant. Obst.	Tipo Parto	Indicação Cesárea	Peso R.N. (gr)	Apgar 1º e 5º	
1. T.L.S	552684	B	26	G3P2A0	PC	ITERATIVA	3240	9	10
2. E.N.P	149385	B	19	G1P0A0	PN	-	2980	9	10
3. A.C.S	734323	B	23	G2P1A0	PC	ITERATIVA	3140	9	9
4. V.J.P	484928	B	22	G4P3A0	PN	-	2900	9	9
5. L.M.S	700061	B	18	G2P1A0	PC	ITERATIVA	2290	5	8
6. M.S.C	700204	B	20	G1P0A0	PN	-	3240	9	9
7. V.G.S	786557	B	23	G1P0A0	PN	-	2320	9	10
8. A.C.M	258047	B	22	G2P0A0	PN	-	2740	8	9
9. V.M.G	682958	B	22	G2P1A0	PC	R.P.M	2880	9	9
10. A.L.S.O	54823	B	18	G1P0A0	PN	-	3200	9	10
11. R.J.O	467943	NB	28	G3P2A0	PC	R.P.M	2800	10	10
12. M.A.H.A	70777	B	22	G3P2A0	PN	-	3200	9	9
13. A.T.P	663278	B	17	G1P0A0	PC	H. UTERINA	3200	9	9
14. M.S.P.L	763542	B	20	G1P0A0	PN	-	3880	8	10
15. C.F.H	773288	B	19	G1P0A0	PN	-	3100	10	10
16. M.O.S	753015	NB	17	G3P2A0	PN	-	3100	10	10
17. S.F	392835	B	31	G3P1A1	PC	ITERATIVA	3140	9	9
18. A.N.C.P	753538	B	23	G3P1A1	PC	ITERATIVA	2500	8	9
19. L.C.I.S	629038	NB	16	G2P0A1	PN	-	2600	8	9
20. C.A.L	156141	B	22	G1P0A0	PC	PELVICO	3050	7	9
21. C.S	650791	B	23	G2P1A0	PC	PELVICO	3800	9	9
22. M.J.C.F	751172	NB	19	G3P2A0	PC	ITERATIVA	2900	8	9
23. A.F.R.P.S	417676	B	17	G1P0A0	PC	S. FETAL	2300	8	9
24. A.S.G	235066	B	17	G1P0A0	PN	-	3100	7	8
25. V.M.A	627074	NB	21	G4P3A0	PC	ITERATIVA	2500	8	9
26. E.C	141793	B	20	G1P0A0	PC	S. FETAL	3010	6	9
27. A.M.P.S	63141	NB	38	G4P2A1	PC	ITERATIVA	3100	9	9
28. S.F.S	796996	B	29	G1P0A0	PC	D. FUNCIONAL	2840	9	9
29. R.C.M	308734	B	22	G1P0A0	PN	-	2750	7	9
30. L.F.G	346983	NB	22	G1P0A0	PC	D. TRAJETO	3010	7	9
31. R.F.S	581671	B	18	G1P0A0	PN	-	2980	9	9
32. D.F.S	469032	B	26	G4P1A2	PC	ITERATIVA	3170	8	9
33. D.M.S	263281	NB	21	G2P1A0	PN	-	2980	9	9
34. E.N.R	259048	B	39	G3P1A1	PC	E. FUNCIONAL	2940	8	9
35. V.P.R	795122	B	23	G2P0A1	PC	S. FETAL	3970	4	8
36. N.C.S	78648	B	17	G1P0A0	PN	-	2800	9	9

B: Branca; NB: Não Branca; G: Gestação; P: Paridade; A: Abortamento; PN: Parto Normal; PC: Parto Cesárea; R.P.M: Rotura Prematura das Membranas; H. UTERINA: Hipertonia Uterina; S. FETAL: Sofrimento Fetal; D. FUNCIONAL: Distócia Funcional; D. TRAJETO: Distócia Trajeto; E. FUNCIONAL: estréia Funcional.

Tabela 2- Distribuição das 37 pacientes do grupo controle de acordo com a raça, idade e antecedentes obstétricos (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998).

Paciente	Prontuário	Raça	Idade (anos)	Antecedentes Obstétricos
1. MP	477044	B	33	G0P0A0
2. JSG	266962	B	21	G0P0A0
3. ZRF	452701	NB	38	G0P0A0
4. SPOM	826446	B	29	G0P0A0
5. FES	357160	B	22	G0P0A0
6. VHA	174483	NB	22	G4P4A0
7. AM	697692	B	33	G2P2A0
8. FVD	169641	B	25	G0P0A0
9. DKCA	530421	B	30	G2P2A0
10. LF	832434	B	24	G1P1A0
11. KJM	136781	B	21	G0P0A0
12. LJAL	674883	B	23	G0P0A0
13. ESV	716380	B	22	G0P0A0
14. AGC	824984	NB	17	G0P0A0
15. ARC	154572	NB	18	G1P1A0
16. TDP	710984	B	23	G0P0A0
17. LMA	479520	NB	20	G0P0A0
18. CSS	830098	B	21	G0P0A0
19. SNN	759647	B	24	G0P0A0
20. KMP	773270	NB	19	G2P2A0
21. GHJM	301337	B	17	G0P0A0
22. VMS	386729	B	19	G0P0A0
23. DRF	759454	B	22	G2P2A0
24. MAPR	263772	B	23	G2P2A0
25. MBF	155124	B	20	G0P0A0
26. MCA	583755	B	23	G1P1A0
27. ACM	359390	NB	21	G3P3A0
28. KPM	151267	NB	20	G1P1A0
29. RMS	304379	B	23	G0P0A0
30. ICC	202104	B	20	G1P1A0
31. ICAR	353784	B	24	G1P1A0
32. JOP	316969	NB	22	G2P2A0
33. JZM	619548	B	24	G2P2A0
34. LFS	111247	B	18	G0P0A0
35. IOM	578643	B	23	G2P2A0
36. ARS	774748	B	16	G1P1A0
37. LOS	159409	B	17	G0P0A0

B: branca; NB: não branca; G: gestação; P: paridade; A: abortamento

Nas tabelas 3 e 4 e na figura I encontram-se os valores da tiroxina (T4) para o 1º, 2º e 3º trimestres das 36 gestantes do grupo de estudo e das 37 pacientes do grupo controle. Verifica-se que os valores médios de T4 para o 1º trimestre foram de $13.1 \pm 4.3 \mu\text{g/dl}$; no 2º trimestre, $13.6 \pm 2.8 \mu\text{g/dl}$ e no 3º trimestre, $14.1 \pm 2.4 \mu\text{g/dl}$. No grupo controle a concentração média da tiroxina foi de $8.0 \pm 1.0 \mu\text{g/dl}$. A evolução das concentrações séricas de T4 nos três trimestres da gestação apontaram para valores estatisticamente mais elevados entre o 1º e 2º trimestres ($p < 0.05$), sendo a elevação altamente significativa do 1º para o 3º trimestre ($p < 0.05$), não se verificando, no entanto, aumento significativo do 2º para o 3º trimestre de gestação (figura VII). Em relação ao grupo controle observa-se na figura VIII que a evolução da tiroxina durante a gestação foi semelhante ao observado para a 3, 5, 3' tri-iodotironina, ou seja, a concentração sérica de T4 apresentou progressiva elevação durante os três trimestres da gravidez em comparação ao grupo de pacientes não grávidas. O limite de referência da tiroxina no 1º trimestre esteve compreendido entre 7.6 - 21.3 $\mu\text{g/dl}$; no 2º trimestre, 10.9 - 19.2 $\mu\text{g/dl}$ e no 3º trimestre, 11.0 - 18.6 $\mu\text{g/dl}$; para o grupo controle os valores foram de 6.7 - 9.8 $\mu\text{g/dl}$ (tabela 3).

Tabela 3- Médias dos valores de T4 ($\mu\text{g/dl}$) obtidos para cada paciente, em duplicata, no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998).

		Gestantes			Controle	
		1º T	2º T	3º T		
1	T.L.S	19.5	17.2	16.4	1.M.P	7.2
2	E.N.P	24.0	20.8	22.4	2.J.S.G	9.8
3	A.C.S	25.6	26.8	25.3	3.Z.R.F	8.1
4	V.J.P	25.2	27.8	23.5	4.S.P.O.M	10.3
5	L.M.S	30.8	22.7	23.4	5.F.E.S	8.0
6	M.S.C	23.0	24.3	27.1	6.V.H.A	7.8
7	V.G.S	8.0	12.6	12.8	7.A.M	8.4
8	A.C.M	5.8	14.0	18.0	8.F.V.D	8.2
9	V.M.G	13.4	13.1	13.9	9.D.K.C.A	7.9
10	A.L.S.O	15.7	15.1	13.1	10.L.F	9.1
11	R.J.O	12.4	14.5	12.9	11.K.J.M	6.2
12	M.A.H.A	14.3	13.3	14.0	12.L.J.A.L	7.1
13	A.T.P	13.8	17.8	16.8	13.E.S.V	7.4
14	M.S.P.L	14.1	20.2	20.4	14.A.G.C	7.4
15	C.F.H	12.9	17.6	18.4	15.A.R.C	9.7
16	M.O.S	14.0	13.0	16.9	16.T.D.P	8.5
17	S.F	9.3	11.9	13.8	17.L.M.A	7.5
18	A.N.C.P	14.2	11.8	13.6	18.C.S.S	6.3
19	L.C.I.S	13.9	13.4	15.6	19.S.N.N	8.5
20	C.A.L	13.3	11.1	12.2	20.K.M.P	8.1
21	C.S	14.1	14.7	14.9	21.G.H.J.M	8.7
22	M.J.C.F	18.1	14.1	11.6	22.V.M.S	6.8
23	A.F.R.P.S	9.8	12.1	14.4	23.D.R.F	6.3
24	A.S.G	10.6	14.3	14.1	24.M.A.P.R	6.4
25	V.M.A	7.6	8.7	12.5	25.M.B.F	8.7
26	E.C	11.4	9.1	11.3	26.M.C.A	7.7
27	A.M.P.S	10.9	10.2	13.1	27.A.C.M	8.1
28	S.F.S	16.2	16.1	15.4	28.K.P.M	8.3
29	R.C.M	8.4	11.3	11.4	29.R.M.S	8.3
30	L.F.G	8.3	11.2	9.7	30.I.C.C	8.6
31	R.F.S	13.4	15.0	13.6	31.I.C.A.R	9.1
32	D.F.S	17.7	17.2	14.9	32.J.O.P	7.1
33	D.M.S	10.5	10.6	10.7	33.J.Z.M	8.4
34	E.N.R	8.7	9.1	9.8	34.L.F.S	7.3
35	V.P.R	6.0	8.5	11.2	35.I.O.M	7.5
36	N.C.S	13.5	13.1	14.1	36.A.R.S	8.2
					37.L.O.S	10.2

Tabela 4- Valores de T4 ($\mu\text{g/dl}$) no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998).

Grupo Gestantes	T4 ($\mu\text{g/dl}$)							
	\bar{X}	SD	V. M.	V.m.	I.M	I.S.D	A.T	I.N
1º T	13.1	4.3	24.0	5.5	13.1 \pm 1.8	3.6 - 6.4	13.7	7.6 – 21.3
2º T	13.6	2.8	20.3	8.5	13.6 \pm 1.2	2.3 – 4.1	8.9	10.9 – 19.2
3º T	14.1	2.4	20.4	9.7	14.1 \pm 1.0	1.9 – 3.5	7.5	11.0 – 18.6
Grupo Controle	8.0	1.0	10.4	6.3	8.0 \pm 0.4	0.8 – 1.4	4.1	6.7 – 9.8

T.: trimestre de gestação; \bar{X} : média; SD: desvio-padrão; V. M: valor máximo; V. m: valor mínimo; I.M: intervalo da média; I.S.D: intervalo do desvio padrão; A.T: amplitude total; I.N: intervalo de normalidade

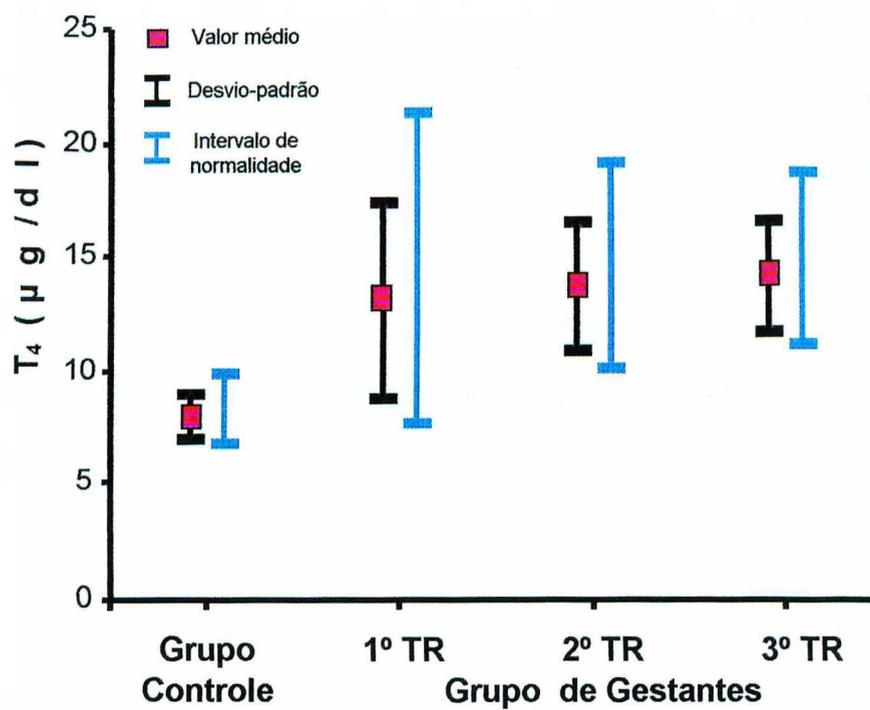


Figura I- Distribuição dos valores médios, desvio-padrão e intervalo de normalidade de T_4 ($\mu\text{g/dl}$) no 1º, 2º, 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU - julho de 1997 a setembro 1998).

Os valores da 3, 5, 3' tri-iodotironina (T3) das 36 gestantes estudadas e 37 pacientes do grupo controle estão representados nas tabelas 5 e 6 e na figura II. No 1º trimestre a concentração média de T3 foi de 210.2 ± 51.1 ng/dl; no 2º trimestre, 236.3 ± 53.8 ng/dl e no 3º trimestre, 253.8 ± 61.1 ng/dl. O valor médio obtido no grupo controle foi de 119.6 ± 19.8 ng/dl. Os níveis séricos de T3 apresentaram elevação altamente significativa do 1º para o 2º e do 1º para o 3º trimestre da gestação ($p < 0.05$), não havendo, no entanto, diferenças significativas nas concentrações hormonais obtidas do 2º para o 3º trimestre (figura VII). Em relação ao grupo controle, as dosagens de T3 mostraram-se significativamente mais elevadas nos três trimestres gestacionais em relação ao grupo de mulheres não grávidas, ou seja, os níveis séricos da 3, 5, 3' tri-iodotironina foram significativamente mais baixos neste grupo, em relação ao das gestantes normais (figura VIII). O intervalo de normalidade para o T3 no 1º trimestre foi de 145.8 - 307.1 ng/dl; no 2º trimestre, 168.6 - 338.3 ng/dl e no 3º trimestre, 176.9 - 370.0 ng/dl. Para o grupo controle os valores de referência foram de 94.5 - 157.5 ng/dl (tabela 5).

Tabela 5- Médias dos valores de T3(ng/dl) obtidos para cada paciente, em duplicata, no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998).

		Gestantes			Controle	
		1º T	2º T	3º T		
1	T.L.S	196.00	184.00	173.5	1.M.P	98.5
2	E.N.P	232.0	243.5	187.0	2.J.S.G	159.5
3	A.C.S	205.0	198.5	218.5	3.Z.R.F	97.5
4	V.J.P	166.0	207.0	191.0	4.S.P.O.M	1.3
5	L.M.S	238.0	240.5	250.5	5.F.E.S	1.4
6	M.S.C	258.0	241.0	243.0	6.V.H.A	61.3
7	V.G.S	130.0	255.0	225.0	7.A.M	110.5
8	A.C.M	169.0	260.0	376.5	8.F.V.D	112.0
9	V.M.G	209.5	226.5	283.0	9.D.K.C.A	147.5
10	A.L.S.O	253.5	303.0	330.0	10.L.F	141.5
11	R.J.O	267.5	323.0	273.0	11.K.J.M	69.2
12	M.A.H.A	280.0	259.5	264.5	12.L.J.A.L	119.5
13	A.T.P	227.0	317.0	296.0	13.E.S.V	103.6
14	M.S.P.L	274.0	401.0	364.0	14.A.G.C	100.4
15	C.F.H	245.0	304.0	387.0	15.A.R.C	171.0
16	M.O.S	274.0	211.0	270.0	16.T.D.P	107.0
17	S.F	195.0	199.0	211.0	17.L.M.A	145.5
18	A.N.C.P	247.0	184.0	287.0	18.C.S.S	110.5
19	L.C.I.S	172.0	231.0	207.0	19.S.N.N	115.5
20	C.A.L	251.0	231.0	284.0	20.K.M.P	118.5
21	C.S	172.5	232.0	218.5	21.G.H.J.M	105.5
22	M.J.C.F	170.0	183.0	167.5	22.V.M.S	99.5
23	A.F.R.P.S	197.0	218.5	236.0	23.D.R.F	86.6
24	A.S.G	282.5	249.0	311.5	24.M.A.P.R	106.9
25	V.M.A	156.5	207.5	341.0	25.M.B.F	98.3
26	E.C	141.5	133.0	168.5	26.M.C.A	126.0
27	A.M.P.S	142.0	153.0	280.5	27.A.C.M	113.6
28	S.F.S	284.0	277.0	278.0	28.K.P.M	127.5
29	R.C.M	222.0	234.5	230.5	29.R.M.S	122.0
30	L.F.G	146.5	233.0	194.0	30.I.C.C	132.5
31	R.F.S	157.5	239.5	278.0	31.I.C.A.R	99.9
32	D.F.S	320.0	328.5	320.0	32.J.O.P	118.0
33	D.M.S	165.5	170.5	175.5	33.J.Z.M	129.5
34	E.N.R	161.0	187.0	165.0	34.L.F.S	119.0
35	V.P.R	152.0	204.0	217.0	35.I.O.M	129.5
36	N.C.S	204.0	234.0	227.0	36.A.R.S	140.0
					37.L.O.S	137.5

Tabela 6- Valores de T3 (ng/dl) no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998).

Grupo Gestantes	T3 (ng/dl)							
	\bar{X}	SD	V. M.	V.m.	I.M	I.S.D	A.T	I.N
1º T	210.2	51.1	320.0	130.0	210.2 \pm 21.2	42.2 – 74.9	161.3	145.8 – 307.1
2º T	236.3	53.8	401.0	133.0	236.33 \pm 23.1	44.6 – 78.8	170.0	168.6 – 338.3
3º T	253.8	61.1	387.0	168.0	253.8 \pm 26.2	50.6 – 89.5	193.1	176.9 – 370.0
Grupo Controle	119.6	19.8	171.0	86.7	119.6 \pm 8.4	16.7 – 29.4	84.3	94.5 – 157.5

T.: trimestre de gestação; \bar{X} : média; SD: desvio-padrão; V. M: valor máximo; V. m: valor mínimo; I.M: intervalo da média; I.S.D: intervalo do desvio padrão; A.T: amplitude total; I.N: intervalo de normalidade

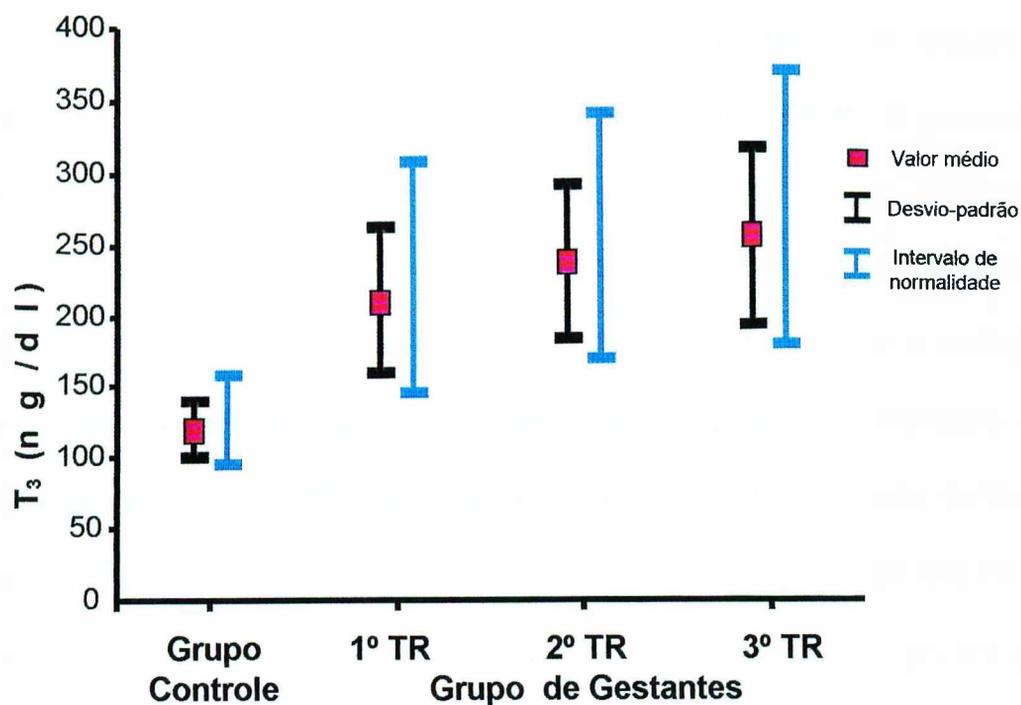


Figura II- Distribuição dos valores médios, desvio-padrão e intervalo de normalidade de T₃ (ng/dl) no 1º, 2º, 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU - julho de 1997 a setembro 1998).

As tabelas 7 e 8 contêm os valores da tiroxina livre (FT4) nos diferentes períodos da gestação bem como em relação ao grupo controle. O valor médio de FT4 obtido no 1º trimestre da gestação foi de 1.1 ± 0.4 ng/dl; no 2º trimestre, 0.9 ± 0.2 ng/dl e no 3º trimestre, 0.9 ± 0.1 ng/dl (figura III). No grupo controle o nível médio foi de 1.2 ± 0.2 ng/dl. Em relação à evolução das concentrações séricas da tiroxina livre durante a gestação, verificou-se que os valores hormonais não apresentaram diferença significativa do 1º para o 2º trimestre ($p > 0.05$), no entanto, do 2º para o 3º houve diminuição estatisticamente significativa de FT4, sendo a redução dos níveis séricos altamente significativa do 1º para o 3º trimestre da gestação ($p << 0.05$). As dosagens de FT4 realizadas no grupo controle quando comparadas com as do grupo de estudo, demonstraram que no 1º trimestre não ocorreram diferenças significativas entre os dois grupos ($p > 0.05$), no entanto, as concentrações séricas de FT4 apresentaram progressiva e significativa diminuição no 2º e 3º trimestres em relação ao grupo de pacientes não grávidas, (figura VIII). O intervalo de normalidade para FT4 no 1º trimestre foi de 0.8 - 1.8 ng/dl; no 2º trimestre, 0.6 - 1.4 ng/dl e no 3º trimestre, 0.6 - 1.2 ng/dl. No grupo controle os valores foram de 0.9 - 1.7 ng/dl (tabela 7).

Tabela 7- Médias dos valores de FT4(ng/dl) obtidos para cada paciente, em duplicata, no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998).

		Gestantes			Controle	
		1º T	2º T	3º T		
1	T.L.S	1.1	1.0	1.2	1.M.P	1.1
2	E.N.P	2.6	1.0	0.9	2.J.S.G	1.4
3	A.C.S	0.8	1.0	0.9	3.Z.R.F	1.1
4	V.J.P	0.9	1.2	0.8	4.S.P.O.M	1.4
5	L.M.S	1.2	1.0	0.8	5.F.E.S	1.1
6	M.S.C	0.8	0.8	1.1	6.V.H.A	1.2
7	V.G.S	1.1	1.1	0.9	7.A.M	1.2
8	A.C.M	0.6	1.4	0.9	8.F.V.D	2.1
9	V.M.G	1.0	0.8	0.9	9.D.K.C.A	1.1
10	A.L.S.O	1.3	1.0	0.8	10.L.F	1.2
11	R.J.O	1.0	0.9	0.8	11.K.J.M	1.1
12	M.A.H.A	0.8	0.9	0.9	12.L.J.A.L	1.1
13	A.T.P	1.6	1.1	1.0	13.E.S.V	1.1
14	M.S.P.L	0.4	0.2	<0.2	14.A.G.C	1.1
15	C.F.H	1.3	1.1	1.2	15.A.R.C	1.2
16	M.O.S	1.1	1.3	1.1	16.T.D.P	1.2
17	S.F	1.2	1.5	1.0	17.L.M.A	0.9
18	A.N.C.P	0.8	1.2	0.7	18.C.S.S	1.1
19	L.C.I.S	1.4	0.9	1.1	19.S.N.N	1.1
20	C.A.L	1.2	0.8	0.7	20.K.M.P	1.1
21	C.S	0.8	0.6	0.5	21.G.H.J.M	1.3
22	M.J.C.F	1.3	1.0	0.7	22.V.M.S	1.0
23	A.F.R.P.S	1.1	0.9	1.0	23.D.R.F	1.0
24	A.S.G	0.9	0.8	0.9	24.M.A.P.R	1.0
25	V.M.A	1.0	0.8	0.9	25.M.B.F	1.2
26	E.C	0.9	1.2	0.9	26.M.C.A	1.1
27	A.M.P.S	1.1	0.6	1.0	27.A.C.M	1.2
28	S.F.S	1.1	0.9	1.1	28.K.P.M	1.2
29	R.C.M	1.2	0.9	0.9	29.R.M.S	1.2
30	L.F.G	0.8	0.9	0.7	30.I.C.C	1.2
31	R.F.S	1.5	1.0	0.8	31.I.C.A.R	1.5
32	D.F.S	1.3	0.9	1.0	32.J.O.P	0.9
33	D.M.S	0.9	0.8	0.6	33.J.Z.M	1.2
34	E.N.R	1.0	0.7	0.7	34.L.F.S	1.1
35	V.P.R	0.8	0.7	0.7	35.I.O.M	1.3
36	N.C.S	1.0	0.8	0.9	36.A.R.S	1.6
					37.L.O.S	1.6

Tabela 8- Valores de FT4 (ng/dl) no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998).

FT3 (ng/dl)									
Grupo	\bar{X}	SD	V. M.	V.m.	I.M	I.S.D	A.T	I.N	
Gestantes									
1º T	1.1	0.4	2.6	0.4	1.1 ± 0.1	0.1 – 0.5	1.0	0.8 – 1.8	
2º T	0.9	0.2	1.6	0.2	0.9 ± 0.1	0.1 – 0.3	0.7	0.6 – 1.4	
3º T	0.9	0.1	1.2	0.2	0.9 ± 0.0	0.1 – 0.2	0.5	0.6 – 1.2	
Grupo Controle	1.2	0.2	2.1	0.9	1.2 ± 0.1	0.1 – 0.3	1.1	0.9 – 1.7	

T.: trimestre de gestação; \bar{X} : média; SD: desvio-padrão; V. M: valor máximo; V. m: valor mínimo; I.M: intervalo da média; I.S.D: intervalo do desvio padrão; A.T: amplitude total; I.N: intervalo de normalidade.

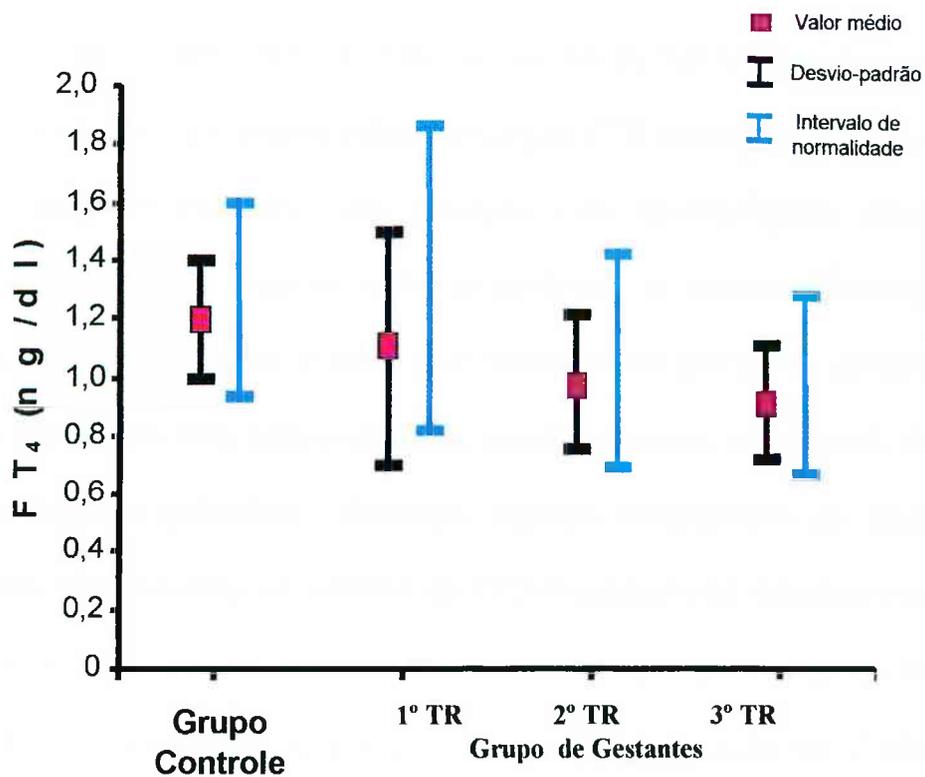


Figura III- Distribuição dos valores médios, desvio-padrão e intervalo de normalidade de FT₄ (ng/dl) no 1º, 2º, 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro 1998).

As concentrações séricas da 3, 5, 3' tri-iodotironina livre (FT3) no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação encontram-se nas tabelas 9 e 10. A análise da figura IV demonstra que a média observada no 1º trimestre foi de 3.8 ± 0.7 pg/ml; no 2º trimestre, 3.8 ± 0.5 pg/ml e no 3º trimestre, 3.6 ± 0.5 pg/ml. No grupo controle o valor da média foi de 3.3 ± 0.5 pg/ml. Nota-se na figura VII que as concentrações séricas de FT3 obtidas do 1º para o 2º e do 2º para 3º trimestres da gestação não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre si ($p > 0.05$), o mesmo ocorrendo em relação às dosagens do 1º para o 3º trimestre da gestação; portanto, os níveis séricos de FT3 permaneceram, essencialmente, constantes durante todo o período gravídico. Contudo, quando comparados ao grupo de mulheres não grávidas, os valores de FT3 mostraram-se significativamente mais elevados nos três trimestres da gravidez ($p < 0.05$) (figura VIII). O intervalo de normalidade para a 3, 5, 3' tri-iodotironina livre no 1º trimestre foi de 1.9 - 5.1 pg/ml; no 2º trimestre, 3.0 - 4.9 pg/ml e no 3º trimestre, 2.8 - 4.7 pg/ml. Para o grupo controle o limite de referência foi de 2.7 - 4.2 pg/ml (tabela 9).

Tabela 9- Médias dos valores de FT3 (pg/ml) obtidos para cada paciente, em duplicata, no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998).

		Gestantes			Controle	
		1º T	2º T	3º T		
1	T.L.S	4.4	3.9	3.4	1.M.P	2.7
2	E.N.P	5.3	4.6	3.9	2.J.S.G	3.3
3	A.C.S	4.2	3.4	3.8	3.Z.R.F	3.1
4	V.J.P	3.7	3.8	3.0	4.S.P.O.M	3.4
5	L.M.S	4.2	4.6	3.9	5.F.E.S	3.7
6	M.S.C	3.8	4.5	3.6	6.V.H.A	2.6
7	V.G.S	2.5	4.0	3.5	7.A.M	7.8
8	A.C.M	3.3	4.3	3.2	8.F.V.D	3.4
9	V.M.G	4.4	3.8	3.9	9.D.K.C.A	2.7
10	A.L.S.O	4.4	4.4	3.6	10.L.F	3.4
11	R.J.O	4.3	4.4	3.4	11.K.J.M	2.9
12	M.A.H.A	2.4	3.5	2.3	12.L.J.A.L	3.9
13	A.T.P	3.4	4.2	3.5	13.E.S.V	3.8
14	M.S.P.L	3.4	4.3	3.6	14.A.G.C	2.8
15	C.F.H	3.4	3.8	3.3	15.A.R.C	3.9
16	M.O.S	2.6	2.9	3.1	16.T.D.P	3.0
17	S.F	3.2	3.6	2.9	17.L.M.A	2.7
18	A.N.C.P	3.3	3.2	3.3	18.C.S.S	4.4
19	L.C.I.S	3.4	3.3	3.3	19.S.N.N	3.6
20	C.A.L	4.5	3.6	3.8	20.K.M.P	3.3
21	C.S	3.3	4.0	3.9	21.G.H.J.M	3.2
22	M.J.C.F	4.5	3.5	3.6	22.V.M.S	3.3
23	A.F.R.P.S	4.3	3.6	4.0	23.D.R.F	2.7
24	A.S.G	3.9	3.9	3.6	24.M.A.P.R	2.5
25	V.M.A	3.1	3.6	5.5	25.M.B.F	2.8
26	E.C	2.6	2.3	2.9	26.M.C.A	2.7
27	A.M.P.S	3.9	3.6	4.0	27.A.C.M	2.8
28	S.F.S	3.5	3.3	3.7	28.K.P.M	3.7
29	R.C.M	4.6	3.5	4.0	29.R.M.S	3.8
30	L.F.G	3.5	4.1	3.6	30.I.C.C	3.6
31	R.F.S	4.7	4.6	4.2	31.I.C.A.R	3.7
32	D.F.S	5.2	4.9	4.5	32.J.O.P	3.4
33	D.M.S	3.4	3.3	3.4	33.J.Z.M	3.7
34	E.N.R	3.3	2.9	3.0	34.L.F.S	3,8
35	V.P.R	2.7	2.9	2.4	35.I.O.M	3,5
36	N.C.S	4.1	4.3	3.4	36.A.R.S	3,6
					37.L.O.S	3,9

Tabela 10- Valores de FT3 (pg/ml) no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998).

FT3 (pg/ml)		\bar{X}	SD	V. M.	V.m.	I.M	I.S.D	A.T	I.N
Grupo	Gestantes								
1º T		3.8	0.7	5.3	2.5	3.8 ± 0.3	0.5 – 1.0	3.2	1.9 – 5.1
2º T		3.8	0.5	4.9	2.4	3.8 ± 0.2	0.4 – 0.8	1.8	3.0 – 4.9
3º T		3.6	0.5	5.5	2.4	3.6 ± 0.2	0.4 – 0.8	1.8	2.8 – 4.7
Grupo Controle		3.3	0.5	7.9	2.6	3.3 ± 0.2	0.4 – 0.7	6.0	2.7 – 4.2

T.: trimestre de gestação; \bar{X} : média; SD: desvio-padrão; V. M: valor máximo; V. m: valor mínimo; I.M: intervalo da média; I.S.D: intervalo do desvio padrão; A.T: amplitude total; I.N: intervalo de normalidade

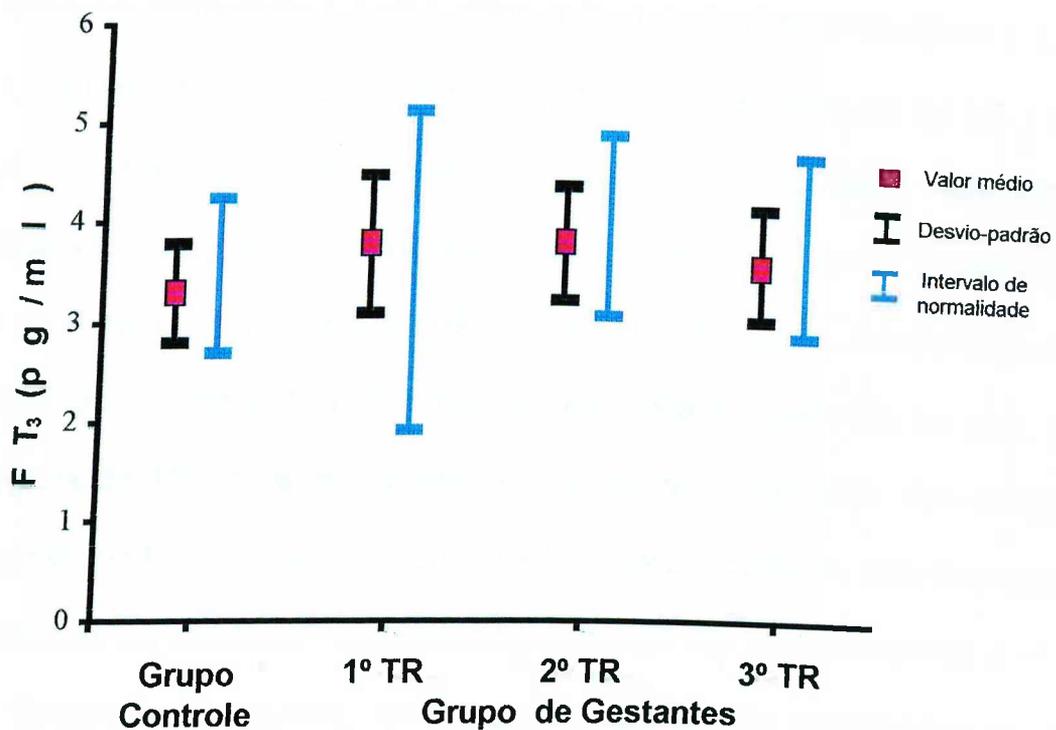


Figura IV- Distribuição dos valores médios, desvio-padrão e intervalo de normalidade de FT₃ (pg/ml) no 1º, 2º, 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro 1998).

Os valores da tireotrofina (TSH) obtidos para cada trimestre nas 36 gestantes estudadas, bem como para as 37 pacientes do grupo controle estão colocados nas tabelas 11 e 12. Na figura V temos a representação gráfica dos valores das concentrações médias obtidas, que foram no 1º trimestre $1.5 \pm 0.8 \mu\text{U/ml}$; $1.7 \pm 1.1 \mu\text{U/ml}$ no 2º trimestre e $1.8 \pm 1.0 \mu\text{U/ml}$ no 3º trimestre. Para o grupo controle a média foi de $1.5 \pm 0.8 \mu\text{U/ml}$. Na figura VII verifica-se que não ocorreram alterações estatisticamente significativas nos níveis hormonais de TSH do 1º para o 2º e do 2º para o 3º trimestre ($p > 0.05$), porém, a diferença foi estatisticamente significativa entre o 1º e 3º trimestres da gestação ($p < 0.05$), ou seja, os valores de TSH apresentaram-se diminuídos no 1º trimestre em relação àqueles do final da gestação. Em relação ao grupo controle, não ocorreram variações significativas nos níveis hormonais de TSH obtidos durante o 1º e 3º trimestres da gravidez. No entanto, a variação foi significativa no 2º trimestre quando as concentrações séricas da tireotrofina mostraram-se acima da variação normal para mulheres não grávidas. O intervalo de normalidade para o TSH no 1º trimestre foi de: $0.3 - 3.2 \mu\text{U/ml}$; no 2º trimestre, de $0.2 - 3.9 \mu\text{U/ml}$ e $0.5 - 3.8 \mu\text{U/ml}$ no 3º trimestre; para o grupo controle o valor foi de $0.5 - 3.1 \mu\text{U/ml}$ (tabela 11).

Tabela 11- Médias dos valores de TSH(μ IU/ml) obtidos para cada paciente, em duplicata, no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998).

		Gestantes			Controle	
		1º T	2º T	3º T		
1	T.L.S	1.8	1.3	1.4	1.M.P	1.8
2	E.N.P	0.0	0.8	0.7	2.J.S.G	2.0
3	A.C.S	1.1	0.5	0.9	3.Z.R.F	1.8
4	V.J.P	1.3	0.0	1.1	4.S.P.O.M	0.7
5	L.M.S	2.0	1.8	2.4	5.F.E.S	0.2
6	M.S.C	0.6	0.6	0.7	6.V.H.A	1.4
7	V.G.S	1.4	2.1	1.3	7.A.M	3.2
8	A.C.M	2.8	4.2	4.0	8.F.V.D	3.2
9	V.M.G	2.6	3.1	3.2	9.D.K.C.A	0.8
10	A.L.S.O	0.5	2.8	2.0	10.L.F	1.5
11	R.J.O	2.4	4.0	1.5	11.K.J.M	1.3
12	M.A.H.A	1.3	1.1	1.7	12.L.J.A.L	1.6
13	A.T.P	0.5	1.1	1.0	13.E.S.V	2.2
14	M.S.P.L	0.5	0.7	1.0	14.A.G.C	0.9
15	C.F.H	2.4	2.2	3.4	15.A.R.C	0.3
16	M.O.S	1.1	0.5	1.1	16.T.D.P	2.7
17	S.F	2.7	3.1	2.8	17.L.M.A	1.1
18	A.N.C.P	0.6	0.2	1.0	18.C.S.S	1.2
19	L.C.I.S	1.3	4.2	4.4	19.S.N.N	1.4
20	C.A.L	3.0	3.8	3.6	20.K.M.P	0.8
21	C.S	0.1	0.3	0.2	21.G.H.J.M	0.6
22	M.J.C.F	0.5	0.5	1.0	22.V.M.S	1.1
23	A.F.R.P.S	1.1	1.3	2.1	23.D.R.F	0.6
24	A.S.G	2.8	1.9	1.7	24.M.A.P.R	1.3
25	V.M.A	1.4	1.1	2.4	25.M.B.F	1.8
26	E.C	2.4	1.5	2.4	26.M.C.A	1.5
27	A.M.P.S	0.3	0.8	2.2	27.A.C.M	1.2
28	S.F.S	1.5	1.5	1.7	28.K.P.M	1.7
29	R.C.M	3.0	2.0	2.8	29.R.M.S	1.3
30	L.F.G	1.3	2.0	1.6	30.I.C.C	1.0
31	R.F.S	0.5	1.2	1.4	31.I.C.A.R	1.2
32	D.F.S	1.4	1.1	1.3	32.J.O.P	2.6
33	D.M.S	1.5	0.8	0.5	33.J.Z.M	1.2
34	E.N.R	1.9	2.7	2.2	34.L.F.S	4.1
35	V.P.R	2.0	1.8	1.6	35.I.O.M	1.2
36	N.C.S	0.4	0.6	0.7	36.A.R.S	1.4
					37.L.O.S	1.6

Tabela 12- Valores de TSH ($\mu\text{IU/ml}$) no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998).

Grupo Gestantes	TSH ($\mu\text{IU/ml}$)							
	\bar{X}	SD	V. M.	V.m.	I.M	I.S.D	A.T	I.N
1º T	1.5	0.8	3.1	0.0	1.5 ± 0.3	0.7 – 1.3	2.8	0.3 – 3.2
2º T	1.7	1.1	4.2	0.0	1.7 ± 0.5	0.9 – 1.7	3.7	0.2 – 3.9
3º T	1.8	1.0	4.0	0.0	1.8 ± 0.4	0.8 – 1.4	3.1	0.5 – 3.8
Grupo Controle	1.5	0.8	4.1	0.2	1.5 ± 0.3	0.6 – 1.2	3.8	0.5 – 3.1

T.: trimestre de gestação; \bar{X} : média; SD: desvio-padrão; V. M: valor máximo; V. m: valor mínimo; I.M: intervalo da média; I.S.D: intervalo do desvio padrão; A.T: amplitude total; I.N: intervalo de normalidade

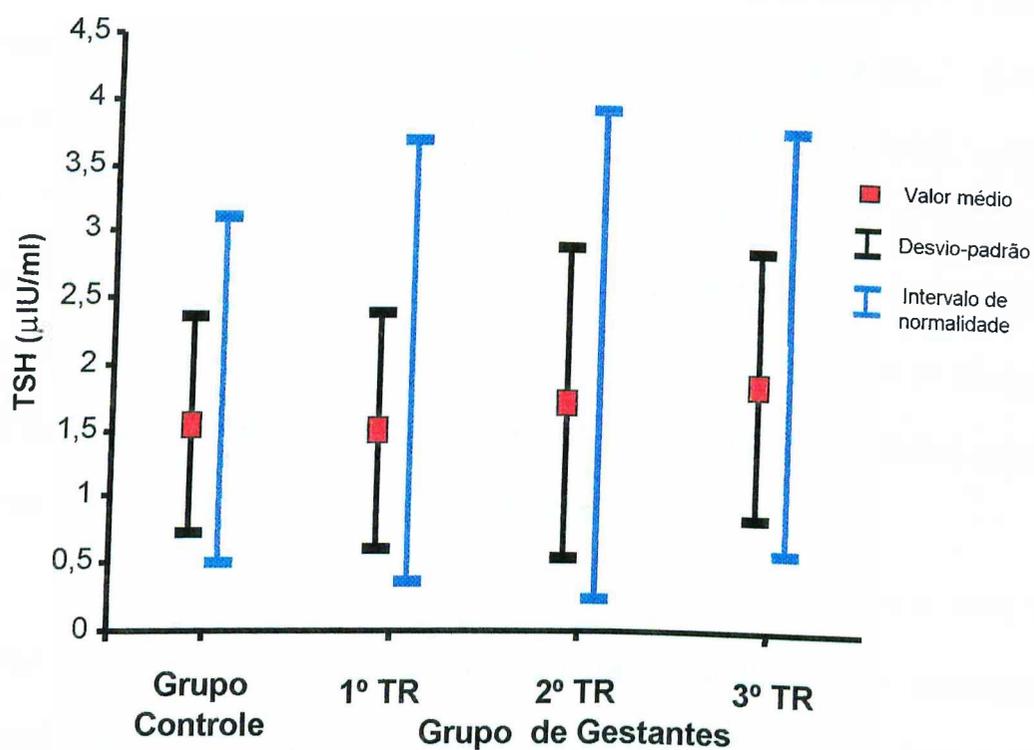


Figura V- Distribuição dos valores médios, desvio-padrão e intervalo de normalidade de TSH ($\mu\text{IU/ml}$) no 1º, 2º, 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU - julho de 1997 a setembro 1998).

Os valores da fração β da gonadotrofina coriônica (β -HCG) obtidos para cada trimestre da gestação estão nas tabelas 13 e 14. A média verificada para o 1º trimestre foi de 84069.7 ± 67447.5 mIU/ml; no 2º trimestre, 39994.0 ± 49037.0 mIU/ml e no 3º trimestre, 27270.5 ± 29718.1 mIU/ml (figura VI). A dosagem para o grupo controle manteve-se sempre < 1 mIU/ml (pacientes não grávidas). A comparação da dosagem média da β -HCG entre os trimestres da gravidez (figura VII), mostrou valores significativamente menores entre o 1º e 2º e entre 1º e 3º trimestres ($p < 0.05$), não havendo diferenças significativas entre 2º e 3º trimestres da gestação ($p > 0.05$). O intervalo de normalidade para o HCG no 1º trimestre foi de $8014.0 - 219048.0$ mIU/ml; no 2º trimestre, $2279.0 - 129043.0$ mIU/ml e no 3º trimestre, $15544.0 - 63641.5$ mIU/ml.

A ação da β -HCG sobre os níveis de TSH e FT4 foi estudada no 1º trimestre da gestação, demonstrando uma correlação negativa entre os níveis de β -HCG e TSH ($r = -0.89$) e entre TSH e FT4 ($r = -0.83$); e uma correlação positiva entre β -HCG e FT4 ($r = 0.36$).

Tabela 13- Médias dos valores de β -HCG(mIU/ml) obtidos para cada paciente, em duplicata, no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998).

		Gestantes			Controle	
		1º T	2º T	3º T		
1	T.L.S	3538.0	42760.0	2212.5	1.M.P	<1.0
2	E.N.P	204660.0	25720.0	30920.0	2.J.S.G	<1.0
3	A.C.S	23960.0	123360.0	34080.0	3.Z.R.F	<1.0
4	V.J.P	3038.0	113080.0	2406.0	4.S.P.O.M	<1.0
5	L.M.S	28240.0	20800.0	25400.0	5.F.E.S	<1.0
6	M.S.C	3762.5	31320.0	116520.0	6.V.H.A	<1.0
7	V.G.S	27560.0	20600.0	2140.0	7.A.M	<1.0
8	A.C.M	245960.0	121080.0	77040.0	8.F.V.D	<1.0
9	V.M.G	78040.0	12720.0	17800.0	9.D.K.C.A	<1.0
10	A.L.S.O	187880.0	13200.0	4196.5	10.L.F	1.7
11	R.J.O	33680.0	11120.0	10040.0	11.K.J.M	2.4
12	M.A.H.A	22600.0	35960.0	31360.0	12.L.J.A.L	2.6
13	A.T.P	176280.0	12520.0	12000.0	13.E.S.V	1.3
14	M.S.P.L	120640.0	19400.0	62840.0	14.A.G.C	2.1
15	C.F.H	49520.0	39240.0	92920.0	15.A.R.C	<1.0
16	M.O.S	20280.0	75800.0	49520.0	16.T.D.P	<1.0
17	S.F	33480.0	12920.0	19480.0	17.L.M.A	1.6
18	A.N.C.P	46560.0	255360.0	35980.0	18.C.S.S	<1.0
19	L.C.I.S	64960.0	6104.0	3000.0	19.S.N.N	<1.0
20	C.A.L	157800.0	9880.0	3703.5	20.K.M.P	<1.0
21	C.S	126440.0	15920.0	9320.0	21.G.H.J.M	<1.0
22	M.J.C.F	182880.0	34440.0	2555.0	22.V.M.S	<1.0
23	A.F.R.P.S	70880.0	36800.0	24600.0	23.D.R.F	<1.0
24	A.S.G	107960.0	39320.0	48560.0	24.M.A.P.R	<1.0
25	V.M.A	32960.0	12080.0	4011.5	25.M.B.F	1.8
26	E.C	18120.0	95860.0	10000.0	26.M.C.A	<1.0
27	A.M.P.S	161080.0	49080.0	19000.0	27.A.C.M	<1.0
28	S.F.S	63120.0	13120.0	103035.0	28.K.P.M	2.1
29	R.C.M	112960.0	8600.0	9550.0	29.R.M.S	<1.0
30	L.F.G	9320.0	7684.0	2305.0	30.I.C.C	<1.0
31	R.F.S	182880.0	24680.0	17856.0	31.I.C.A.R	<1.0
32	D.F.S	88880.0	6544.0	3916.5	32.J.O.P	<1.0
33	D.M.S	133160.0	23120.0	102280.0	33.J.Z.M	1.2
34	E.N.R	38000.0	18480.0	34040.0	34.L.F.S	<1.0
35	V.P.R	101120.0	11920.0	26760.0	35.I.O.M	<1.0
36	N.C.S	64200.0	38200.0	38120.0	36.A.R.S	1.3
					37.L.O.S	<1.0

Tabela 14- Valores de β - HCG (mIU/ml) no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998).

B-HCG (mIU/ml)								
Grupo	\bar{X}	SD	V. M.	V.m.	I.M	I.S.D	A.T	I.N
Gestantes								
1º T	84069.7	67447.5	245960.0	3038.0	84069.7 ±	55934.0 –		8014.0 –
							211034.0	
					36150.0	98828.0		219048.0
2º T	39994.0	49037.0	255360.0	6104.0	39994.0 ±	40666.0 –		2279.0 –
							126764.0	
					17197.0	71852.0		129043.0
3º T	27270.5	29718.1	116520.0	2140.0	27270.5 ±	24645.0 –		15544.0 –
							48097.0	
					11726.0	41423.0		63641.5

T.: trimestre de gestação; \bar{X} : média; SD: desvio-padrão; V. M: valor máximo; V. m: valor mínimo; I.M: intervalo da média; I.S.D: intervalo do desvio padrão; A.T: amplitude total; I.N: intervalo de normalidade

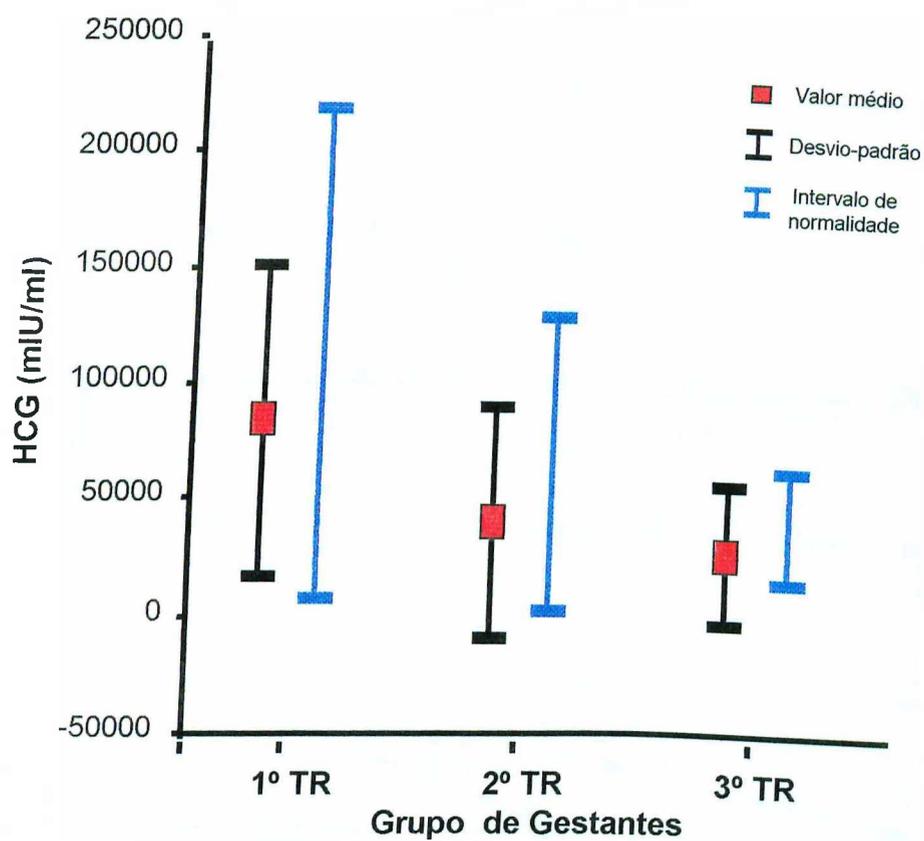


Figura VI- Distribuição dos valores médios, desvio-padrão e intervalo de normalidade da β -HCG (mIU/ml) no 1º, 2º, 3º trimestres da gestação normal (HCUFU - julho de 1997 a setembro 1998).

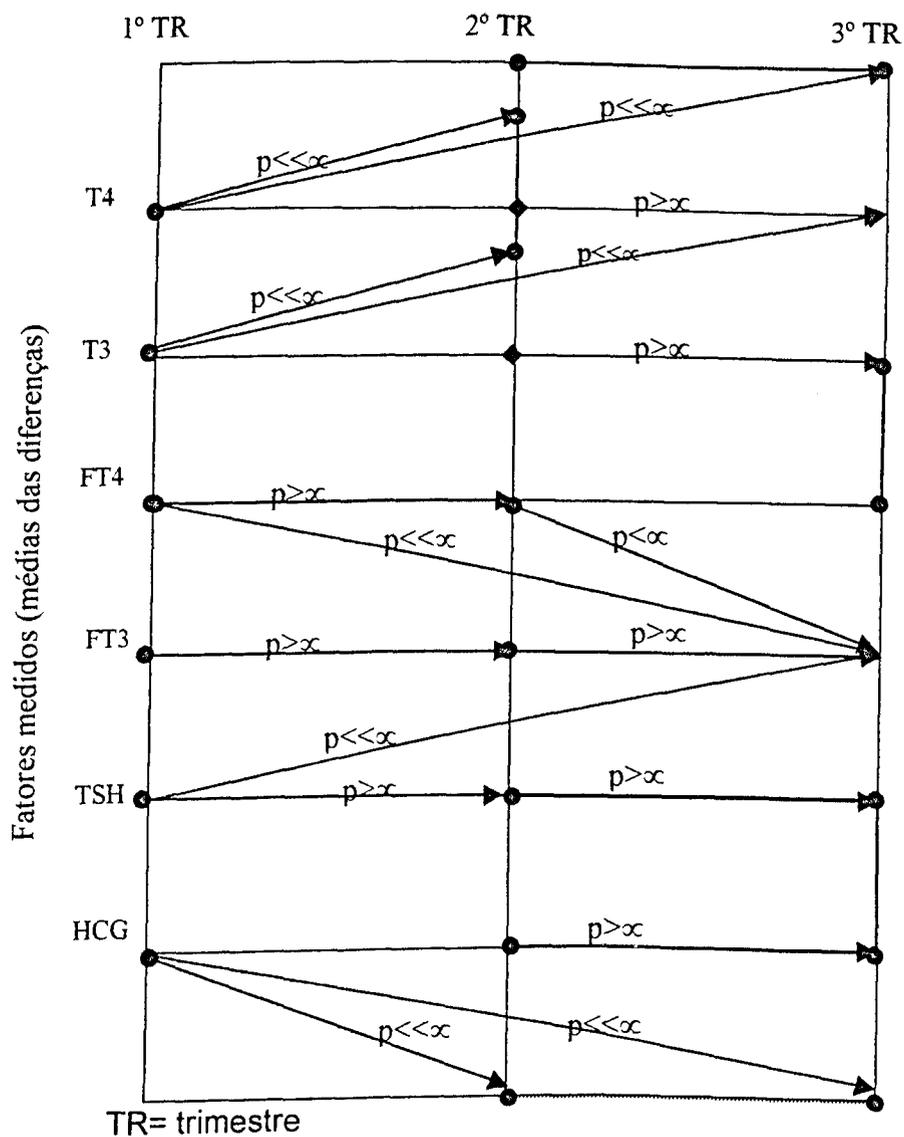


Figura VII- Evolução de T4, T3, FT4, FT3, TSH e HCG no 1°, 2° e 3° trimestres de gestação normal (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998).

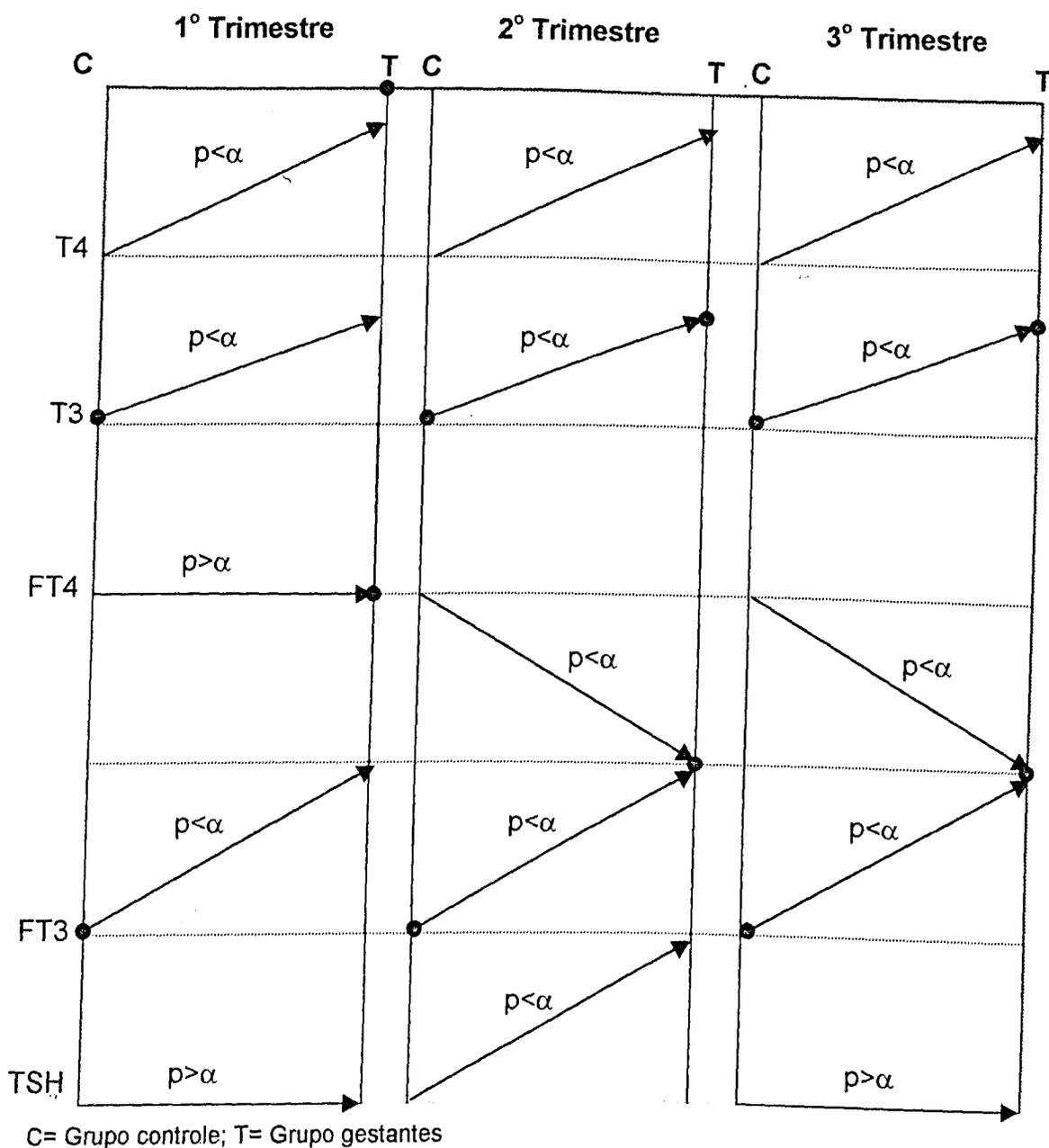


Figura VIII- Evolução de T4, T3, FT4, FT3 e TSH no grupo controle em relação aos trimestres da gestação normal (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998).

As dosagens dos anticorpos anti-tireoglobulina e anti-tireoperoxidase foram negativas tanto no grupo de estudo como no controle, tendo sido excluídas do trabalho três pacientes que apresentaram valores acima dos limites de referência para o método (tabela 15).

Tabela 15- Médias dos valores dos anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) e anti-tireoglobulina (anti-Tg) (IU/ml) obtidos para cada paciente, em duplicata, no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998).

		Gestantes						Controle		
		1º T		2º T		3º T				
		A-TPO	A-Tg	A-TPO	A-Tg	A-TPO	A-Tg	A-TPO	A-Tg	
1	T.L.S	<20	12.7	<20	15.3	<20	11.8	1.M.P	21.6	<10
2	E.N.P	<20	<10	<20	<10	<20	<10	2.J.S.G	26.0	<10
3	A.C.S	<20	<10	<20	<10	<20	<10	3.Z.R.F	<20	<10
4	V.J.P	<20	10.0	<20	12.2	<20	<10	4.S.P.O.M	<20	<10
5	L.M.S	<20	<10	<20	<10	<20	<10	5.F.E.S	<20	<10
6	M.S.C	<20	<10	<20	<10	<20	<10	6.V.H.A	<20	<10
7	V.G.S	<20	<10	<20	<10	<20	<10	7.A.M	<20	<10
8	A.C.M	19.1	27.9	12.6	38.9	9.2	15.1	8.F.V.D	<20	<10
9	V.M.G	<20	<10	<20	<10	<20	<10	9.D.K.C.A	<20	<10
10	A.L.S.O	<20	<10	<20	<10	<20	<10	10.L.F	<20	<10
11	R.J.O	<20	<10	<20	<10	<20	<10	11.K.J.M	26.0	<10
12	M.A.H.A	<20	<10	<20	<10	<20	<10	12.L.J.A.L	26.2	<10
13	A.T.P	<20	<10	<20	<10	<20	<10	13.E.S.V	24.7	<10
14	M.S.P.L	<20	19.3	<20	16.5	<20	17.2	14.A.G.C	<20	<10
15	C.F.H	<20	<10	<20	<10	<20	<10	15.A.R.C	34.2	<10
16	M.O.S	<20	<10	<20	<10	<20	<10	16.T.D.P	20.9	13.5
17	S.F	<20	<10	<20	<10	<20	<10	17.L.M.A	<20	15.0
18	A.N.C.P	<20	<10	<20	<10	<20	<10	18.C.S.S	22.3	21.1
19	L.C.I.S	21.4	<10	<20	<10	<20	<10	19.S.N.N	<20	21.4
20	C.A.L	<20	<10	<20	<10	<20	<10	20.K.M.P	<20	<10
21	C.S	<20	13.9	<20	14.3	<20	16.6	21.G.H.J.M	21.6	12.5
22	M.J.C.F	<20	<10	<20	<10	<20	<10	22.V.M.S	<20	<10
23	A.F.R.P.S	<20	<10	<20	<10	<20	<10	23.D.R.F	<20	<10
24	A.S.G	<20	<10	<20	<10	<20	<10	24.M.A.P.R	<20	<10
25	V.M.A	<20	<10	<20	<10	<20	<10	25.M.B.F	<20	<10
26	E.C	<20	<10	<20	<10	<20	<10	26.M.C.A	<20	<10
27	A.M.P.S	<20	<10	<20	<10	<20	<10	27.A.C.M	<20	<10
28	S.F.S	<20	<10	<20	<10	<20	<10	28.K.P.M	20.5	<10
29	R.C.M	<20	<10	<20	<10	<20	<10	29.R.M.S	<20	<10
30	L.F.G	<20	<10	<20	<10	<20	<10	30.I.C.C	<20	<10
31	R.F.S	<20	<10	<20	<10	<20	<10	31.I.C.A.R	<20	<10
32	D.F.S	<20	<10	<20	<10	<20	<10	32.J.O.P	<20	<10
33	D.M.S	<20	<10	<20	<10	<20	<10	33.J.Z.M	<20	<10
34	E.N.R	21.7	<10	<20	<10	<20	<10	34.L.F.S	33.1	<10
35	V.P.R	17.6	13.7	13.6	<10	20.5	13.5	35.I.O.M	<20	<10
36	N.C.S	<20	<10	<20	<10	<20	<10	36.A.R.S	<20	<10
								37.L.O.S	23.7	<10

5 - Discussão

A concepção é seguida por uma série de adaptações hormonais e metabólicas que envolvem a maioria do sistema endócrino materno (BURROW e cols., 1994). Em relação a tireóide, houve grande expansão no entendimento da fisiologia desta glândula durante as duas últimas décadas (GLINOER e cols., 1990); no entanto, o mecanismo preciso que regula a sua função durante a gravidez ainda permanece desconhecido (INNERFIELD e HOLLANDER, 1977; HOLLINGSWORTH e cols., 1980; FISHER, 1983; HOFFENBERGER e RAMSDEN, 1983).

Está bem estabelecido que a prenhez normal acompanha-se de aumento da TBG e dos hormônios tireoideanos totais (WOHLLK e cols., 1993; MESTMAN e cols., 1995); entretanto, ainda permanecem em discussão as alterações que ocorrem nos níveis do TSH (LEMARCHAND-BERAUD e VANNOTTI, 1969; HARADA e cols., 1979; SMITH e BOLD, 1983) e dos hormônios tireoideanos livres (BOSS e KINGSTONE, 1979; PARDRIDGE, 1982; SKJÖLDEBRAND e cols., 1982; EKINS, 1992), bem como o papel, em potencial, da HCG sobre a função tiroideana durante a gestação normal (HARADA e cols., 1979; HOLLINGSWORTH e cols., 1980; FISHER, 1983; GUILLAUME e cols., 1985; MANN e cols., 1986).

O presente trabalho, longitudinal e prospectivo, visou a contribuir com os estudos sobre o perfil tireoideano na gravidez, na medida em que objetivou analisar as concentrações e os intervalos de normalidade destes hormônios durante o 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal, além de verificar a influência da HCG sobre o TSH e o FT4 durante o 1º trimestre da gestação.

Os grupos experimental e controle se mostraram homogêneos no que diz respeito a raça, idade, paridade e número de abortamentos anteriores. Tanto as gestantes estudadas como as mulheres não grávidas se apresentaram clinicamente eutiroideanas e as dosagens dos anticorpos (antitireoglobulina e antitireoperoxidase) foram negativas em todas amostras de sangue analisadas. A evolução da gravidez no grupo de 36 gestantes transcorreu dentro da normalidade, não se verificando a ocorrência de abortamento ou trabalho de parto prematuro. O parto ocorreu em 94.4% das gestantes acima de 37 semanas. Utilizando-se curva padrão de crescimento intra-uterino estabelecida por MATHEUS (1977), constatou-se que 80.6% dos recém natos se apresentaram com peso adequado para idade gestacional. O índice de Apgar foi ≥ 7 no quinto minuto de vida em 100% dos neonatos.

É característico do ciclo gestatório a elevação dos níveis séricos totais de T3 e T4 (PACHIAROTTI e cols., 1986; BURROW, 1990). Em 1982, WEEKE e cols. observaram que as concentrações destes hormônios se elevavam a partir do 1º trimestre e permaneciam aumentadas, porém estáveis, durante o 2º e 3º trimestres da gestação. SKJÖLDEBRAND e cols. (1982) verificaram que a tiroxina apresentava importante aumento sérico até a décima sexta semana de gravidez que persistia até o termo; o comportamento da 3, 5, 3' tri-iodotironina se fazia de maneira semelhante elevando-se até a décima quarta semana e mantendo-se nos níveis superiores da normalidade até o termo. Para WOHLK e cols (1993), a elevação dos níveis séricos totais de T3 e T4 ocorreu em toda a gravidez,

porém de maneira assincrônica, pois o aumento da tri-iodotironina se fez de maneira progressiva durante a primeira metade da gestação, enquanto a de T4 aconteceu apenas no 1º trimestre para logo estabilizar-se; ambos os hormônios, entretanto, mantiveram concentrações acima dos valores controles.

Tal como demonstrado por WEEKE e cols (1982); SMITH E BOLD, (1983); BURROW (1990); GLINOER e cols. (1990); WOHLK (1993), os resultados deste estudo demonstraram que tanto o T3 quanto o T4 séricos totais aumentaram durante a gestação, apresentando valores significativamente mais elevados nos três trimestres gravídicos em relação ao grupo controle. À semelhança do observado por WEEKE e cols (1982); SKJÖLDEBRAND e cols (1982) e QUINTANA (1993), a elevação destes níveis foi significativamente mais acentuada no 2º e 3º trimestres, em relação ao primeiro, embora não se observasse diferença significativa entre o 2º e 3º trimestres da gravidez, demonstrando que o aumento ocorreu no início da gestação e as concentrações se mantiveram elevadas até o termo.

O aumento que ocorre nos valores séricos dos hormônios tireoideanos (T3, T4) durante a gestação relaciona-se com o incremento da TBG no plasma, induzido pela ação dos estrogênios (ROBBINS e NELSON, 1958; BRAUNSTEIN e HERSHMAN, 1976) já que a TBPA e a albumina permanecem estáveis, apresentando pequena diminuição próximo ao termo (GUILLAUME e cols., 1985; BALL e cols., 1989; PRICE e cols., 1989; RODIN, 1989). Em decorrência disto o "pool" extracelular da TBG se eleva de 2.700 para 7.400 nmoles durante o 1º trimestre, acompanhado de maior

capacidade de ligação da glicoproteína aos hormônios tireoideanos (ROBBINS e NELSON, 1958; OPPENHEIMER, 1968). Para assegurar a homeostasia dos hormônios livres, paralelamente, a tireóide eleva a produção diária de T4 de 1 a 3% acima dos níveis basais (GLINOER e cols., 1990) havendo, portanto, um período transitório, no início da gestação, durante o qual as concentrações da TBG e dos hormônios tireoideanos totais se apresentam em constante alteração (GLINOER, 1997) até se atingir um estado de equilíbrio em que a produção de T3 e T4 se torne similar àquela fora do período gestacional (BECKS e BURROW, 1991).

Neste estudo, observou-se que as concentrações de T3 e T4 se apresentaram elevadas no 1º trimestre e mantiveram-se constantes durante o 2º e 3º trimestres da gestação. Infere-se destes encontros que, possivelmente, estas alterações estejam relacionadas com os mecanismos de ajustes da economia glandular tiroideana acima descritos, em especial aqueles que ocorrem nas fases iniciais da gravidez (1º trimestre).

A medida dos hormônios tireoideanos totais constitui o método mais rotineiro para se avaliar a função tiroideana (HAY e KLEE, 1988). Contudo, na gravidez, as concentrações séricas de T3 e T4 totais não representam o real estado tiroideano, devido às mudanças nas concentrações séricas das proteínas carreadoras destes hormônios (RAJATANAVIN e BRAVERMAN, 1983; WARTOFSKY, 1984; HAY e KLEE, 1988). Assim, a função da tireóide é melhor avaliada através da dosagem dos hormônios tireoideanos livres no soro (ROTI e cols., 1991). Nos estudos iniciais, para se realizar tais determinações, diferentes métodos foram

empregados; no entanto, os resultados na literatura se apresentaram muito controvertidos. Para HARADA e cols. (1979), as concentrações de FT4 se mostraram elevadas a partir da décima semana até o termo, enquanto, YAMAMOTO e cols. (1979) verificaram que os níveis da tiroxina livre foram significativamente aumentados da 8^o à 15^o e da 32^o à 39^o semana de gestação. De acordo com MALKASIAN e MAYBERRY (1970), os níveis de FT4 não diferiram daqueles encontrados em mulheres não grávidas eutiroideanas, fato corroborado por SOUMA e cols. (1973) e EKINS e ELLIS (1976). Para STERLING e HEGEDUS (1962), os valores da tiroxina livre apresentaram importante diminuição durante todo período gestacional. Estas divergências entre autores foram atribuídas à utilização, nesses estudos, de métodos indiretos para a realização dos ensaios (Mc LAGAN e HOWARTH, 1969; ROOSDORP e JOUSTRA, 1979) e às interferências, nessas técnicas, dos elevados níveis da TBG (WILKE, 1982) e dos ácidos graxos livres no soro (BAYER, 1991) e da baixa concentração da albumina (SAKATA e cols., 1993) durante a gravidez.

Nos últimos anos, com o surgimento de ensaios que utilizam análogos para a dosagem dos hormônios tireoideanos livres, observou-se diminuição de FT4 no final da gravidez (FRANKLYN e cols., 1983; PRICE e cols., 1989; BALL e cols., 1989) e elevação da concentração sérica deste hormônio durante o 1^o trimestre da gestação (FOULK e cols., 1997).

Para WOHLK e cols. (1993), as concentrações de FT4 se apresentaram elevadas no 1^o trimestre e reduziram, significativamente, durante o 2^o e 3^o trimestres, mantendo, porém, os valores dentro dos limites

de referência para pacientes não grávidas. Em 1990, GLINOER e cols. demonstraram que os níveis séricos de FT4 diminuíram cerca de 30% na gestação tardia em relação aos valores da gravidez inicial e das mulheres não grávidas. Segundo FOULK e cols. (1997), os níveis de FT4 são, significativamente, maiores no 1º que no 2º e 3º trimestres da gravidez.

Neste estudo utilizou-se método de imunoensaio quimioluminescente, que não sofre interferência das concentrações da albumina sérica, da TBG e dos ácidos graxos livres (WOSILAIT, 1977; EKINS, 1979; WENZEL, 1981; MELMED e cols., 1982; WITHERSPOON e cols., 1988). À semelhança do observado por GLINOER e cols. (1990), ROTI e cols. (1991), WOHLK e cols. (1993) e FOULK e cols. (1997), os resultados do presente trabalho mostraram que os níveis de FT4 se apresentavam mais elevados no 1º trimestre seguido de diminuição durante o 2º e 3º trimestres. A razão para o incremento da tiroxina livre no início da gestação tem sido imputada à ação tireotrófica da gonadotrofina coriônica humana (GLINOER e cols., 1993 e FOULK e cols., 1997). Isto foi evidenciado, neste estudo, ao se constatar correlação significativamente positiva entre as concentrações da β -HCG e as de FT4 no 1º trimestre da gestação, confirmando os relatos descritos por YAMAMOTO e cols. (1979); HARADA e cols. (1979); PEKONEN e cols. (1988); YOSHIKAWA e cols. (1989) e HERSHMAN (1992). A posterior diminuição destes níveis observados no 2º e 3º trimestres concorda com os relatos de SKJÖLDEBRAND e cols. (1982); SMITH e BOLD (1983); PRICE e cols. (1989) BALL e cols. (1989) e GLINOER e cols. (1990). A redução dos níveis

de FT4 na segunda metade da gestação tem suscitado algumas hipóteses ainda sem comprovação. Postula-se que esta diminuição decorreria da dessaturação da TBG, já que esta aumentaria sua capacidade de ligação deixando maior quantidade de sítios de união disponíveis para o T4, com conseqüente diminuição dos hormônios tireoideanos livres (GLINOER e cols., 1990). Outros referem que o desaparecimento do efeito tireoestimulante da HCG determinaria diminuição de FT4, o que significaria um estado de "hipotireoidismo compensado" decorrente do aumento da capacidade de ligação dos receptores tissulares induzidos pelos estrógenos (MUSA e cols., 1969; WEEKE e cols., 1982; KVENTY e POULSEN, 1984; CHAN e SWAMINATHAN, 1988). Outra hipótese é que a gravidez representa evento, verdadeiramente, fisiológico e que a diminuição dos hormônios tireoideanos livres poderia ser atribuída ao aumento da concentração da TBG, afetando o padrão de liberação do hormônio e atuando na redistribuição destes para órgãos específicos durante a gestação (EKINS e cols., 1992).

Em relação às dosagens de FT3, os resultados na literatura também são controvertidos. KVENTY e POULSEN, (1984) verificaram que as concentrações da tri-iodotironina livre diminuíram com o evoluir da gestação normal, fato atribuído ao aumento do clearance deste hormônio pelos rins. Para PACCHIAROTTI e cols. (1986), os níveis séricos de FT3 seguiram as concentrações de FT4 apresentando-se, ambos os hormônios, progressivamente diminuídos durante o ciclo gestatório, embora com valores compreendidos dentro das concentrações estabelecidas para

pacientes normais. SILVA e SILVA (1981), estudando as concentrações plasmáticas de FT3 em área com deficiência de iodo, constataram que ocorreu aumento destes níveis durante toda a gestação e que estes não se modificaram com a suplementação de iodo durante a gravidez. As observações de OSATHANONDH e cols. (1975), são de que a 3, 5, 3' tri-iodotironina livre permanece em níveis constantes durante todo o período gravídico. No presente estudo, verificou-se que os valores de FT3 permaneceram constantes durante toda a gestação, porém, com concentrações significativamente mais elevadas em relação ao grupo controle. Estes achados estão em acordo com os resultados observados por BURROW e cols. (1975) e SJKÖLDEBRAND e cols. (1982).

As dosagens do TSH foram preconizadas para se avaliar o estado da função tireoideana na gravidez; no entanto, ainda não existe consenso quanto à evolução das concentrações deste hormônio durante a gestação normal.

Os estudos de PACCHIAROTTI e cols. (1986) e GOH e cols., (1993), evidenciaram aumento dos valores plasmáticos de TSH nos três trimestres da gravidez, acontecendo alterações significativas destes níveis apenas entre o início e o período tardio da gestação. Segundo WEEKE e cols. (1982), o TSH mostrou ter alcançado concentrações mais elevadas no 2º e 3º trimestres, ocorrendo, no entanto, semelhança entre as dosagens do 1º trimestre em relação ao período pós-parto. Por outro lado, NASRALA e cols. (1983) relataram que os níveis de TSH se elevaram com o evoluir da gestação, porém, mantendo-se dentro da variação para mulheres

não grávidas. Estudo longitudinal, realizado por RASMUSSEN e cols. (1989), mostrou que o TSH manteve concentrações inalteradas durante toda gestação, quando comparado com o período pós-parto. Estudando mulheres grávidas, em áreas com oferta normal de iodo, BERGHOUT e cols. (1994) observaram que as dosagens de TSH permaneceram constantes durante o ciclo gravídico. As discrepâncias encontradas nos resultados desses autores, possivelmente, relacionam-se com a utilização, nesses estudos, de técnicas pouco sensíveis e com baixa especificidade para as dosagens do TSH, além da interferência de substâncias tireoestimulantes como a HCG sobre os ensaios (MARUO e cols., 1991).

Nos últimos anos, com o advento dos métodos laboratoriais imunométricos, GLINOER e cols. (1990); CALVO e cols., (1990); BALLABIO e cols., (1991) e FOULK e cols. (1997) demonstraram que as concentrações de TSH se apresentavam diminuídas no 1º trimestre em concomitância com os elevados níveis de HCG; após este período, o TSH se elevava, progressivamente, atingindo seus maiores valores no final da gravidez.

Neste estudo, o TSH foi dosado por técnica imunométrica de 3º geração com grande sensibilidade e especificidade (SCHLIENGER e cols., 1993). O método emprega anticorpos monoclonais anti-TSH humano; não sofre interferência da HCG (SETH e cols., 1984) e apresenta elevada sensibilidade funcional (0.002 IU/ml), com conseqüente possibilidade de detectar pequenas alterações nas concentrações séricas da tireotrofina. Utilizando-se desta técnica, verificou-se, como referido por GLINOER e cols. (1990) e FOULK e cols. (1997), que os valores plasmáticos de TSH

apresentaram-se diminuídos no 1º trimestre, elevando-se com diferença significativa em relação ao 3º trimestre.

A redução das concentrações séricas do TSH no 1º trimestre da gravidez foi relacionada com a atividade da gonadotrofina coriônica humana sobre a função glandular tireoideana (GLINOER e cols., 1993). Este fato foi relatado primeiramente por REFETOFF e cols. (1976). Os autores postularam que a supressão do hormônio estimulador da tireóide poderia estar relacionada com a atividade da HCG e do TSH coriônico (HENNEN e cols., 1969). Posteriormente, outras evidências indicaram que este hormônio não apresentava importância significativa como agente estimulador da tireóide e que o pico da HCG, no 1º trimestre, coincidia com importante aumento na atividade da função tiroideana (HARADA e cols., 1979). As bases clínicas para essas observações surgiram da presença de hipertiroidismo em pacientes com gravidez molar (HERSHMAN, 1992; MANN e HOERMANN, 1993), coriocarcinoma (GODEAU e cols., 1980; KENNEDY e cols., 1990) e câncer de várias origens (KUNG e cols., 1990; TODA e cols., 1995). Outros estudos sugeriram, no entanto, que o efeito estimulador da HCG nessas condições patológicas decorria não apenas dos níveis extremamente elevados da glicoproteína mas da presença de isoformas da HCG (não glicosilada e asialo-HCG) com potente ação tireotrófica (HOERMANN e cols., 1994; YOSHIMURA e cols., 1994; YAMAZAKI e cols., 1995).

GLINOER e cols., (1993), estudando grávidas com 8 a 14 semanas, verificaram correlação significativamente negativa entre as

concentrações de HCG e TSH e relação linear entre aquele hormônio e os níveis de FT4. Estas observações foram corroboradas por FOULK e cols. (1997), e no presente trabalho, ao se constatar que a imunoreatividade da HCG se correlacionava com a diminuição dos níveis de TSH e elevação das concentrações de FT4 durante o 1º trimestre. Ainda que esta atividade tireotrófica tenha sido questionada por KENNEDY e cols., (1992a) e KENNEDY e cols., (1992b), existem evidências significativas de que a HCG atua diretamente sobre a glândula tireóide materna durante a gravidez normal (HERSHMAN, 1992). Neste sentido, KIMURA e cols. (1990), não somente demonstraram o alto nível de correlação entre as concentrações séricas da HCG e a atividade estimuladora tireoideana, mas também que a imunoneutralização da HCG nessas gestantes abolia completamente sua capacidade de ativar a produção do AMP cíclico pelas células da tireóide "in vivo" e "in vitro". Estudos recentes indicaram que a HCG intacta tem baixa afinidade pelos receptores de TSH, apresentando efeitos negligenciáveis sobre a função tireoideana (HOERMANN e cols., 1994; YOSHIMURA e cols., 1994; YAMAZAKI e cols., 1995 e FOULK e cols., 1997) e que as formas não glicosiladas e asialo-HCG estão presentes na gestação inicial em quantidades suficientes para estimular o receptor de TSH (HOERMANN e cols., 1994) no sentido de elevar a produção da tiroxina livre e, subseqüentemente, inibir a produção do hormônio estimulador da tireóide (FOULK e cols., 1997). Neste sentido, KRATZER e cols. (1991) demonstraram aumento de duas a três vezes nas concentrações destas isoformas da HCG no 1º trimestre em relação ao 2º trimestre da gestação.

HARADA e cols., (1979) calcularam que, para cada unidade de HCG havia diminuição de 0.2 mIU de TSH; GLINOER (1997) referiu que o efeito estimulador da HCG era débil, pois para cada 10.000 mIU/l ocorria aumento médio de 0.6 pmol/l de FT4 e uma diminuição de TSH de 0.1 mIU/l. Assim, a elevação das concentrações de FT4 somente ocorreriam no 1º trimestre se os níveis séricos da HCG estivessem acima de 50.000 – 75.000 mIU/l. Este fato pode ser constatado no presente trabalho ao se verificar a presença de níveis médios da β -HCG no 1º trimestre de 84.000 mIU/ml, seguidos de diminuição na segunda metade da gestação, persistindo até o termo.

Na maioria das gestantes, os efeitos estimuladores da HCG sobre a função tiroideana são de pequena duração e não facilmente detectados (GLINOER, 1997), sendo importante, do ponto de vista clínico, determinar com que freqüência a supressão do TSH pode ocorrer na gravidez inicial. Neste estudo, constatou-se que 8% das grávidas apresentaram níveis de TSH abaixo dos limites de referência do método, percentual este inferior ao relatado por GLINOER e cols., (1990).

O motivo da elevação dos níveis séricos do TSH nos estágios tardios da gestação permanece em discussão, podendo ser conseqüente à diminuição da ação tireotrófica da β -HCG no 2º e 3º trimestres da gestação (GLINOER e cols., 1990) ou a redução relativa do iodo durante a gravidez normal (SILVA e SILVA, 1981).

A correlação negativa entre os níveis de TSH/FT4 observada neste estudo demonstra, como verificado por WOHLK e cols.,

(1993), que o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide provavelmente está intacto, pois, coincidindo com a elevação de FT4 no 1º trimestre ocorre a diminuição de TSH; posteriormente, ao diminuírem os níveis da tiroxina livre tem-se elevação significativa de TSH (figura VII) o que sustenta a hipótese que exista um "hipotireoidismo relativo" durante a gestação normal (GLINOER e cols., (1990) e WOHLK e cols., (1993).

A determinação dos limites de referência (intervalo de normalidade) dos hormônios tireoideanos (T4, T3, FT4, FT3 e TSH) para o 1º, 2º e 3º trimestres da gestação foi realizada no presente estudo; no entanto, não se encontrou na literatura parâmetros com os quais pudéssemos confrontar estes resultados.

As dosagens dos anticorpos anti-tireoperoxidase e anti-tireoglobulina foram negativas em todas as amostras de sangue estudadas. Tais determinações permitiram excluir do estudo gestantes positivas para os referidos anticorpos. Este fato tem importância na gravidez para se diagnosticar a presença de hipo ou hipertireoidismo decorrente das doenças tireoideanas auto-imunes (CZARNOCKA e cols., 1985; CZARNOCKA e cols., 1986) além da possível influência destes autoanticorpos sobre os ensaios de imunoquimioluminescência (FELDT-RASMUSSEN, 1996).

Pode-se observar do exposto na literatura que o estudo da atividade tireoideana na gravidez é complexo e controverso sendo os principais fatores envolvidos o significativo aumento dos níveis da TBG e a ação da gonadotrofina coriônica humana sobre a função tireoideana, especialmente, durante o 1º trimestre da gestação. O obstetra deve

conhecer estas influências para corretamente interpretar os testes da função glandular durante o ciclo gestacional. Neste sentido é importante a utilização pelos laboratórios de técnicas simples, porém sensíveis e específicas, como o imunoensaio por quimioluminescência para realização dos ensaios. A padronização dos limites de referência para cada hormônio e em cada trimestre é da máxima importância na prática diária para, adequadamente, interpretar se as modificações encontradas relacionam-se ou não com as alterações próprias da função tireoideana durante a gravidez.

6-Conclusões

Os resultados obtidos permitiram determinar as seguintes conclusões:

- 1- Os níveis de T4 e T3 totais apresentaram-se significativamente elevados nos três trimestres da gestação normal em relação ao grupo controle.
- 2- A concentração de FT4 foi maior no 1º trimestre, embora os níveis se mantivessem dentro dos limites de referência de pacientes não grávidas; estas concentrações diminuíram no 2º e 3º trimestres em relação ao grupo controle.
- 3- As concentrações séricas de FT3 mantiveram-se constantes durante toda gestação; os níveis séricos, no entanto, foram mais elevados em relação ao grupo de pacientes não grávidas.
- 4- A concentração de TSH foi menor no 1º trimestre, porém, os níveis permaneceram dentro dos limites de referência de pacientes não grávidas; estas concentrações se elevaram no 2º e 3º trimestres da gravidez em relação ao grupo controle.
- 5- As dosagens de β -HCG atingiram seus maiores valores no 1º trimestre em relação ao 2º e 3º trimestres da gestação.
- 6- Observou-se no 1º trimestre da gestação uma correlação negativa entre as dosagens de β -HCG /TSH e TSH/FT4. A correlação foi positiva entre β -HCG e FT4.
- 7- A técnica de imunensaio por quimioluminescência permitiu determinar os limites de referência dos hormônios tireoideanos para o 1º, 2º e 3º trimestres da gravidez normal no HCUFU.

- 8- O limite de referência da tiroxina livre no 1º trimestre esteve compreendido entre 7.6 – 21.3 µg/dl; no 2º trimestre, de 10.9 – 19.2 µg/dl e no 3º trimestre, 11.0 – 18.6 µg/dl; para o grupo controle, 6.7 – 9.8 µg/dl.
- 9- Para a 3, 5, 3' tri-iodotironina o limite de referência no 1º trimestre foi de 145.8 – 307.1 ng/dl; no 2º trimestre, 168.6 – 338.3 ng/dl e no 3º trimestre, 176.9 – 370.0 ng/dl; no grupo controle, 94.5 – 157.5 ng/dl.
- 10- O intervalo de normalidade para a tiroxina livre no 1º, 2º e 3º trimestres foram de 0.8 – 1.8 ng/dl; 0.6 – 1.4 ng/dl e 0.6 – 1.2 ng/dl, respectivamente. No grupo controle o valor foi de 0.9 – 1.7 ng/dl.
- 11- O limite de referência para FT3 no 1º trimestre foi 1.9 – 5.1 pg/ml; no 2º trimestre, 3.0 – 4.9 pg/ml e no 3º trimestre 2.8 – 4.7 pg/ml; no grupo controle, de 2.7 – 4.2 pg/ml.
- 12- O intervalo de normalidade para o TSH no 1º e 2º trimestres foram de 0.3 – 3.2 µIU/ml e 0.2 – 3.9 µIU/ml, respectivamente; no 3º trimestre o valor foi de 0.5 – 3.8 µIU/ml e no grupo controle de 0.5 – 3.1 µIU/ml.
- 13- Para a HCG o limite de referência no 1º trimestre foi de 8014.0 – 219048.0 mIU/ml; no 2º trimestre, 2279.0 – 129043.0 mIU/ml e no 3º trimestre, 15544.0 – 63641.5 mIU/ml.

7 - Resumo

As doenças da tireóide constituem uma das patologias endócrinas que mais incidem durante a gravidez. As alterações fisiológicas da gestação dificultam o diagnóstico das disfunções tireoideanas, sendo fundamental a utilização de exames laboratoriais para corretamente se interpretar tais alterações durante o ciclo gestacional.

Neste estudo prospectivo e longitudinal avaliou-se a função tiroideana de 36 gestantes em cada trimestre da gravidez e em 37 mulheres não grávidas (grupo controle) todas clinicamente eutiroideanas e com dosagens negativas para os anticorpos anti-tireoglobulina e anti-tiroperoxidase. De cada gestante foi colhida uma amostra de sangue em cada trimestre da gestação; no grupo controle realizou-se punção venosa única até o décimo dia do ciclo menstrual.

Foram dosados T4, T3, FT4, FT3, TSH e β -HCG com o objetivo de determinar as concentrações e os limites de referência para estes hormônios durante o 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal além de verificar a correlação entre os níveis da HCG/TSH; HCG/FT4 e TSH/FT4 durante o 1º trimestre da gravidez.

Observou-se que os níveis séricos totais de T4 e T3 mostraram-se elevados durante toda a gestação em relação ao grupo controle. A tiroxina livre apresentou níveis séricos, ligeiramente elevados no 1º trimestre, embora dentro dos limites de normalidade de mulheres não grávidas, seguido da diminuição destes níveis no 2º e 3º trimestres em relação ao grupo controle. As concentrações séricas de FT3 se mantiveram constantes durante a gestação, porém, com níveis superiores ao do grupo de mulheres normais. A dosagem de TSH apresentou seus menores valores no 1º trimestre, embora dentro dos limites de referência para mulheres não grávidas, seguido de elevação destes valores no 2º e 3º trimestres em relação ao grupo controle.

Houve uma correlação negativa entre os níveis de β -HCG/TSH e FT4/TSH; sendo a correlação positiva entre β -HCG/FT4.

Os limites de referência dos hormônios tireoideanos foram determinados para cada trimestre da gravidez.

8 - Summary

Thyroid diseases constitute some of the most common endocrine pathologies during pregnancy. Physiological disturbance of gestation complicates thyroid disorders diagnosis, being fundamental the use of laboratorial examination to make a correct interpretation of such disturbances during the gestational cycle.

In the prospective and longitudinal study, it was evaluated thyroid function in 36 pregnant women in each trimester of gestation and in 37 nonpregnant women (control group), all of them clinically euthyroid and with negative anti-thyroglobulin and anti-thyroperoxidases dosages. In each gestational trimester, it was taken a blood sample from each of the pregnant women; in the control group it was made single vein puncture until the tenth day of menstrual cycle.

T4, T3, FT4, FT3, TSH and β -HCG dosages were taken to determine the behavior, the concentrations and the reference limits of these hormones during 1^o, 2^o and 3^o trimesters of normal gestation, beyond the verification of the correlation between the β -HCG/TSH; β -HCG/FT4 and TSH/FT4 levels during the 1^o trimester of pregnancy.

It was observed that serum levels of total T4 and T3 were increased during the whole gestation period comparing to the control group. Free thyroxine showed serum levels, slightly increased in the 1^o trimester, although in the normality limits of nonpregnant women, following a serum level reduction in the 2^o and 3^o trimesters in relation to the control group. FT3 serum concentrations remained steady during gestation, however, with higher levels comparing to the normal women group levels. TSH dosages presented its lowest values in the 1^o trimester, although in the reference limits to nonpregnant women, following the increase of these values in the 2^o and 3^o trimesters in relation to the control group.

There was a negative correlation between β -HCG/TSH and between TSH/FT4; although a positive correlation between β -HCG/FT4.

Thyroid hormones reference limits were determined to each gestational trimester.

9 - Referências

- ABOUL-KHAIR, S. A.; CROOKS, J.; TURNBULL, A. C.; HYTTEN, F. E.: The physiological changes in thyroid function during pregnancy. **Clin. Sci.**, 27: 195-207, 1964
- ABOUL-KHAIR, S. A. e CROOKS, J.: A comparative study of iodine metabolism in pregnancy, sporadic goitre and thyrotoxicosis. **Acta Endocrinol. (Copenh)**, 48: 14-22, 1965.
- AIN, K. B.; REFETOFF, S.; MORI, Y.: Reduced clearance rate of thyroxine-binding globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 65: 689-696, 1987.
- AIN, K. B. e REFETOFF, S.: Relationship of oligosaccharide modification to the cause of serum thyroxine-binding globulin excess. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 66: 1037-1043, 1988.
- ALPERS, J. B.; ROBBINS, J.; PALL, J. E.: The hydrolysis of rat thyroglobulin by thyroid enzymes. **Endocrinology**, 56: 110, 1955.
- AMINO, N.; YAMADA, T.; MITSUMA, T.; NOGMIMORI, T.; TANIZAWA, O.; KAWASHIMA, M.; KURACHI, K.; MIYAI, K.: Increase in plasma thyrotropin-releasing hormone in normal human pregnancy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 53: 1288-1232, 1981.
- AMINO, N.; TANIZAWA, O.; MIYAI, K.; MORI, H.; IWATANI, Y.: Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves disease. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 55: 108 (letter), 1982.

- AMIR, S. M.; SULLIVAN, R. C.; INGBAR, S. H.: In vitro responses to crude and purified HCG in human thyroid membranes. **J. Clin. Endocr. Metab.**, 51: 51-58, 1980.
- AMIR, S. M. e INGBAR, S. H.: New Concepts in Thyroid Disease. **Liss.**, New York, pp 297-223, 1983.
- AMIR, S. M.; OSATHANONDH, R.; BERKOWITZ, R. S.; GOLDSTEIN, D. P.: Human chorionic gonadotropin and thyroid function in patients with hydatidiform mole. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 150: 723-725, 1985.
- BACHRACH, L. K.; KUDLOW, J. E.; SILVERBERG, J. D. H.; KENT, G.; BURROW, G. N.: Treatment of ovine cretinism in utero with 3'5 - dimethyl - 3' - isopropyl - I - thyroxine. **Endocrinology.**, 111: 132-135, 1982.
- BACZYK, M.; MUSIAL, T.; KRYSINSKA, I.; GEMBICKI, M.; SLOMKO, Z.; SOWINSKI, J.: The efficiency of goiter prevention due to iodine deficiency in pregnant women. **Ginekol. Pol.**, 68(7): 289 - 296, 1997.
- BALL, R.; FREEMAN, D. B.; HOLMES, J. C.: Low-normal concentrations of free thyroxine in late pregnancy. **Clin. Chem.**, 35: 1891-1898, 1989.
- BALLABIO, M.; NICOLINI, U.; JOWETT T.; RUIZ DE ELVIRA, M. C.; EKINS, R. P.; RODECK, C. H.: Maturation of thyroid function normal human foetuses. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, 31:565-571, 1989.
- BALLABIO, M.; POSHYACHINDA, M.; EKINS, R. P.: Pregnancy -induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as

- putative regulator of maternal thyroid. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 73: 824-831, 1991.
- BAYER, F. M.: Avaliação laboratorial efetiva da função tireoideana. In: Doença da tireóide, GREESPAN, F. S., **Clin. Med. Am. Norte.**, Ed. Interlivros, 1: 1-28, 1991.
- BECKS, P. G. e BURROWS, G. M.: Doenças da tireóide e gravidez. In: Doenças da Tireóide, GREESPAN, F. S., **Clin. Med. Am. Norte.**, Interlivros, 1: 125-156, 1991.
- BEIGUELMAN, B. In: Curso prático de Bioestatística. **Soc. Bras. Genética.**, 4ª ed., 109-120, 1996.
- BERGHOUT, A.; ENDERT, E.; ROSS, A.; HOGERZEL, L.; HENDRIKUS V.; SMITS, N. J.; WLEERSINGA, W. M.: Thyroid function and thyroid size in normal pregnant women living in an iodine replete area. **Clin. Endocrinol.**, 41: 371 - 379, 1994.
- BERNAL, J. e PEKONEN, F.: Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyronine receptor in the human fetal brain. **Endocrinology.**, 114: 677-679, 1984.
- BISHNOI, A. e SACHMECHI, I.: Thyroid disease during pregnancy. **Am. Fam. Physician.**, 53(1): 215 - 220, 1996.
- BOSS, M. e KINGSTONE, D.: Serum free thyroxine in pregnancy. **Br. Med. J.**, 550, 1979. (letter).

- BRAUNSTEIN, G. D. e HERSHMAN, J. M.: Comparasion of serum pituitary thyrotropin and chorionic gonadotropin concentrations throughtout pregnancy. **J. Clin. Endocrinol. and Metab.**, 42(6): 1.123 - 1.126, 1976.
- BRAVERMAN, L. E.; INGBAR, S. H.; STERLING, K.: Conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) in athyreotic human subjects. **J. Clin. Invest.**, 49: 855-864, 1970.
- BRENT, G. A.: Maternal thyroid function: Interpretations of thyroid function tests in pregnancy. **Clin. Obst. Gynecol.**, 40(1): 3-15, 1997.
- BURROW, G. N.; POLACKWICH, R.; DONABEDION, R.: The hipothalamic-pituitary thyroid axis in the normal pregnancy. In: FISHER, D. A; BURROW, G. N., Ed. Perinatal thyroid physiology and disease. **Review Press.**, New York, 1-28, 1975.
- BURROW, G. H.; Thyroid status in normal pregnancy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 71: 274-275, 1990.
- BURROW, G. N; FISHER A. D.; LARSEN, P. R.: Maternal and fetal thyroid function. **The New Engl. J. Med.**, 331: 1072 - 1078, 1994.
- BYFIELD, P. G. H.; LALLOZ, M. R. A.; PEARCE, C. J.; HIMSWORTH, R. L.: Free thyroid hormone concentrations in subjects with various abnormalities of binding proteins: experience with Amerlex free-T4 and free-T3 assays. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, 19: 277-282, 1983.
- CALVO, R.; OBREGON, M. J.; RUIZ DE OÑA, C.; ESCOBAR del REY, F.; MORREALE de ESCOBAR, G.: Congenital hypothyroidism as studed in

- rats: crucial role of maternal tiroxine but not of 3,5, 3' triiodothyronine in the protection of the fetal brain. **J.Clin. Invest.**, 86: 889-899, 1990.
- CHAN, B. Y. e SWAMINATHAN, R.: Serum thyrotropin concentration measured by sensitive assays in normal pregnancy. **Br. J. Obstet. Gynecol.**, 95: 1.332 – 1.334, 1988.
- CHEUNG, C. K. e SWAMINATHAN, R.: Urinary excretion of some proteins and enzymes during normal pregnancy. **Clin. Chem.**, 35: 1918-1980, 1989.
- CHOPRA, I. J.: An assessment of daily production and the significance of thyroidal secretion of 3, 3', 5' triiodothyronine (reverse T3) in man. **J. Clin. Invest.**, 58: 32-35, 1976.
- CHOPRA, J. J.; SOLOMON, D. H.; CHOPRA, V.; WU, S. Y.; FISHER, D. A; NAKAMURA, Y.: Pathways of metabolism of thyroid hormones. In: Greep, R. A. , **Ed. Recent Progress in Hormone Research. New York, Academy Press**, 34-37, 1978.
- CHRISTENSEN, L. K.: A method for the determination of free, nonprotein bound thyroxine in serum. **Scand. J. Clin. Lab. Invest.**, 11: 326-331, 1959.
- CONTEMPRÉ, B.; JAUNIAUX, E.; CALVO, R.; JURKOVIC, D.; CAMPBELL, S.; DE ESCOBAR, G. M.: Detection of thyroid hormones in human embryonic cowities during the first trimester of pregnancy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 77(6): 1719 - 1722, 1993.

- CZARNOCKA, B.; RUF, J.; FERRAND, M.: Purification of the human thyroid peroxidase and its identifications as the microsomal antigen involved in autoimmune thyroid disease. **FEBS Lett.**, 190: 147-152, 1985.
- CZARNOCKA, B.; RUF, J.; FERRAND, M.: Interaction of highly purified thyroid peroxidase with anti-microsomal antibodies in autoimmune thyroid disease. **J. Endocrinol. Invest.**, 9: 135-138, 1986.
- DAFNIS, E. e SABATINI, S.: The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology. **Am. J. Med. Sci.**, 303(3): 184-205, 1992.
- DAVISON, J. M.: The kidney in pregnancy: a review. **J. R. Soc. Med.**, 76: 485-501, 1983.
- De LEO, V.; LA MARCA, A.; LANZETTA, D.; MORGANTE, G.: Thyroid function in early hormone response to thyrotropin-releasing hormone. **Gynecol. Endocrinol.**, 12(3): 191 - 196, 1998.
- De GROOT, L. J.; NIEPOMMISZCZE, H.; NAGASEKA, A ; HAIT, R.: Mecanism of thyroid hormone formation. **Ann. Clin. Res.**, 4(3): 113-117, 1972.
- DELANGE, F.: Iodine deficiency in Europe. **Cas-Lek-Cesk.**, 134(2): 35-43, 1995.
- DI FIORI, J. W. e WILSON, J. M.: Lung developement. **Semin. Pediatr. Surg.**, 3(1): 221-232, 1994.

- DOWLING, T. J.; APPLETON, W. G.; NICOLOFF, J. T.: Thyroxine turnover during human pregnancy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 27: 1749-1750, 1967.
- DUDKIEWICZ, J. e OS LISLO, A: The effect of intramniotically administered L- thyroxin of pulmonary efficacy of newborns delivered prematurely. **Zentralbl-Gynak.**, 117(3): 134-137, 1995.
- DYER, R. G. e DYBALL, E. J.: Evidence for a direct affect of LRF and TRF on single unit activity in the rastreal hipothalamo. **Nature.**, 252(5483): 486-488, 1974.
- EKINS, R. P. e ELLIS, S. M.: The radioimmunoassay of free thyroid hormones in serum. In: **Thyroid Research.**, ROBBINS, J. e BRAVERMAN, L. E. Eds., Excerpta Medica, Amsterdam, 597-600, 1976.
- EKINS, R. P.: Methods for the measurement of free thyroid hormones. In: EKINS, R. P.; editor. Free thyroid hormones. **Am. Exc. Med.**, 72-106, 1979.
- EKINS, R. P.: The free hormone hypothesis and measurement of free hormones. **Clin. Chem.**, 28: 1289-1293, 1992.
- EMRICH, D.; HERMANN, J.; JOSEPH, K.; JUNGST, D.; MAHLSTED, H.; PANITZ, N.; PFANNESTIEL, P.: New test principle of free thyroxine (FT4) in serum. The result of a multi-centre trial. **Nuc. Compact.**, 12: 56-60, 1981.
- FELDT-RASMUSSEN, U.: Analytical and clinical performance goals for testing autoantibodies to thyroperoxidase, thyroglobulin, and thyrotropin receptor. **Clin. Chem.**, 42: 160-163, 1996.

- FERREIRO, B.; BERNAL, J.; GOODYEAR C.G.; BRANCHARD, C. L.:
Estimation of nuclear thyroid hormone receptor saturation in human fetal
brain and long during early gestation. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 67:
853-856, 1988.
- FISHER, D. A.; HOBEL, C. J.; GARZA, R.; PIERCE, C. A.: Thyroid function
in the preterm fetus. **Pediatrics.**, 46: 208-216, 1970.
- FISHER, D. A., DUSSAULT, J.: Handbook of Physiology. Endocrinology III.
Washington, D.C., **American Physiological Society.**, 1974, p21.
- FISHER, A. D.: Maternal-foetal thyroid function in pregnancy. **Clin. Perinat.**,
10: 615-626, 1983.
- FISHER, D. A. e POLK, D. H.: Development of the thyroid. Baillieres. **Clin.**
Endocrinol. Metab., 3: 627-657, 1989.
- FISHER, D. A.: Screening for congenital hypothyroidism. **Trends.**
Endocrinol. Metab., 2: 129-133, 1991.
- FISHER, D. A.: Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal
thyroid disorders. **Clin. Obst. Gynecol.**, 40 (1): 16-31, 1997.
- FORSHAW, K. M. e van HEYNINGEN, C.: Diagnostic value of a modified
assay of free triiodothyronine in serum. **Clin. Chem.**, 33: 2093-2098,
1987.
- FOULK, R. A.; MERCI, T. J.; SCHIROCK, E. D.; TAYLAS, R. N.: Does
human chorionic gonadotropin have human thyrotropic activity in vivo?
Gynecol. Endocrinol., 11: 195-201, 1997.

- FRANKLYN, J. A.; SHEPPARD, M. C.; RAMSDEN, D. B.: Serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations in pregnancy. **Br. Med. J.**, 287: 394-400, 1983.
- FREEDBERG, A. S. e HAMOLSKY, M. W.: Effects of thyroid hormones on certain nonendocrine organ system. In: GREER, M. A.; SOLOMON, D. H. Handbook of Physiology, Sect. 7: **Endocrinology**. Vol. III. Thyroid. Baltimore: Williams & Wilkins, 435-468, 1974.
- FRESCO, G.; CURTI, G.; BIGGI, A.; FONTANA, B.: Comparison of calculated and measured free thyroid hormones in serum in health and in abnormal states. **Clin. Chem.**, 28(6): 1325 - 1329, 1982.
- GÄRTNER, R.; HENZE, K.; HORN, K.; PICKARDT, C. R.; SCUBA, P. C.: Thyroxine-binding globulin; Investigation of microheterogeneity. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 52: 657-664, 1981.
- GEFFNER, D. L.; AZUKIMEMA, M.; HERSMAN, J. M.: Propylthiuracil blocks extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine and augments thyrotropin secretion in man. **J. Clin. Invest.**, 55(2): 224-229, 1975.
- GEORGIU, S e CRISTOFIDIS, I.: Radioimmunoassay of free thyroxine (T₄) using I₁₂₅-labeled T₄ - I₁₂₅G complex with very large molecular weight. **Clin. Chem. Acta.**, 244: 209-220, 1996.
- GIROUX, B.; METZ, C.; GIROUX, J. D.; DE PARSCAU, L.: Neonatal detection of central hypothyroidism. **Arch. Pediatr.**, 4(6): 542 - 546, 1997.

- GLINOER, D.; NAYER, PH.; BOURDOUX, P.; LAMARCA, M.; ROBIN, C.; STEIRTEGLEM, A. V.; KINTHAERT, J.; LEJENNE, B.: Regulation of maternal thyroid during pregnancy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 71(2): 276 - 287, 1990.
- GLINOER, D.; DE NAYER, P.; ROBYN, C.; LAJENNE, B.; KINTHAERT, J.; MEURIS, S.: Serum levels of intact human chorionic gonadotropin (HCG) and its free α and β subunits, in relation to maternal thyroid stimulation during normal pregnancy. **J. Endocrinol. Invest.**, 16(11): 881 - 888, 1993.
- GLINOER, D.: The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. **Endocrinol. Rew.**, 18(3): 404 - 433, 1997.
- GLORIEUX, J.; DESJARDENS, M.; LETARTE, M.; MORISSETE, J.; DESSAULT, J. H.: Useful parameters to predict the eventual mental outcome of hypothyroid children. **Pediatr. Res.**, 24: 6-8, 1988.
- GORBMAN, A.: Comparative anatomy and physiology. In; WERNER, S. C.; INGBAR, S. H.: **The Thyroid**. HAGERSTOWN, M. D.: **Harper & Row.**, 22-30, 1978.
- GODEAU, P.; BLETRY, O.; GARIN, J. L.; AMIEL, J. L.; LAMBOLEZ, R.; BROCHARD, C.; BEAULIEU, J. L.: Hyperthyroidie par choriocarcinome placentaire: un cas avec revue de la littérature. **Ann. Méd. Interne.**, (Paris) 131: 223-227, 1980.

- GOH, K. H.; ROSLAN, B. A.; TAN, T. T.; NASRI, B. N.; KHALID, B. A.:
Thyroid hormones and autoantibodies in pregnant patientes with thyroid
diseases. **Ann. Acad. Med. Singapore.**, 22(4): 539 - 543, 1993.
- GOW, S. M.; KELLETH, H. A.; SETH, J.; SWEETING, V. M.; TOFT, A. D.;
BECKETT, G. J.: Limitations of new thyroid function tests in pregnancy.
Clin. Chem. Acta., 152: 325-333, 1985.
- GREENBERG, A. H.; CZERNICHOW, P.; REBA, R. C.; TYSON, J.;
BLIZZARD, R.: Observations on the maturation of thyroid function in
early fetal life. **J. Clin. Invest.**, 49: 1790-1795, 1970
- GREENBERG, A. H.; NAJJAR, S.; BLIZZARD, R. M.: Effects of thyroid
hormone on growth, differentiation, and developement. In: GREER, M.
A.; SOLOMON, D. H. Handbook of Physiology, Sect. 7: **Endocrinology.**
Vol. III. Thyroid. Baltimore: Williams & Wilkins, 377-390, 1974.
- GUILLAUME, J.; SCHUSSLER, G. C.; GOLDMAN, J.: Components of the
total serum thyroid hormone concentrations during pregnancy: high free
thyroxine and blunted thyrotropin (TSH) response to TSH-releasing
hormone in the first trimester. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 60(4): 678-
684, 1985.
- HALNAN, K. E.; The radiodine uptake of the human thyroid in pregnancy.
Clin. Sci., 17: 281-290, 1958.
- HANNA, F. W.; PETIT, R. J.; AMMARI, F.; EVANS, W. D.; SANDEMAN, D.;
LAZARUS, J. H.: Effect of replacement doses of thyroxine on bone
mineral density. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, 48(2): 229-234, 1998.

- HARADA, A.; HERSHMAN, J. M.; REED, A. W.; BRAUNSTEIN, G. D.; DIGNAM, W. I.; DERZKO, C.; FRIEDMAAN, S.; JEWELWICZ, R.; PEKARY, A. E.: Comparison of thyroid stimulations and thyroid hormone concentration in the sera of pregnant women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 48: 793-802, 1979.
- HAY, I. D. e KLEE, G. G.: Thyroid dysfunction. **Endocrinol. Metab. Clin. North Am.**, 17: 473, 1988.
- HENNEN, G.; PIERCE, J. G.; FREYCHET, P.: Human chorionic thyrotropin: further characterization and study of its secretion during pregnancy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 29: 581-594, 1969.
- HERSHMAN, J. M.: Editorial: role of human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 74: 258-259, 1992.
- HINDLE, E. J. e HALDON, S.: Discrepant serum FT4 values – a TBG dependency? **Clin. Chem.**, 32: 2104, 1986 (letter).
- HIRSCHFELD, J. e SODERBERG, U.: The insaturated capacity of the thyronine binding proteins in pregnant woman and new born infants. **Acta Obst. Gyneco. Scand.**, 39: 645-649, 1960.
- HOCH, F. L.: Early action of injected L-thyroxine on mitochondrial oxidative phosphorylation. **Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.)**, 56(2): 500-514, 1966
- HOCH, F. L.: Metabolic effects of thyroid hormones. In: GREER, M. A.; SOLOMON, D. H. Handbook of Physiology, Sect. 7: **Endocrinology**. Vol. III. Thyroid. Baltimore: Williams & Wilkins, 391-412, 1974.

- HOCMAN, G.: Human thyroxine binding globulin (TBG). **Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.**, 91: 45-89, 1981.
- HOERMANN, R. BROECKER, M.; GROSSMANN, M.; MANN, K.; DERWAHL, M.; Interaction of human chorionic gonadotropin (HCG) and asialo-HCG with recombinant human thyrotropin receptor. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 78: 933-999, 1994.
- HOFFENBERGER, R. e RAMSDEN, D. B.: The transport of thyroid hormones. **Clin. Sci.**, 65: 337-342, 1983.
- HOLLINGSWORTH, D.; FISHER, D. A.; PRETELL, E. A.: The fetal-maternal relationship with respect to the thyroid. In: STANBURY, J. B.; HETZEL, B. S. Eds. **Endemic goiter and endemic cretinism**. New York, Chichester, Brisbane, Toronto: Wiley Medical; 423-444, 1980.
- INGBAR, S. H.: Auto regulation of the thyroid response to iodide excess and depletion. **Mayo. Clin. Proc.**, 47: 814-819, 1972.
- INGBAR, S. H.: A tireóide. In: WILSON, J. D.; FOSTER, D. W.: **Tratado de Ginecologia**. Ed. Manole, (São Paulo). 846-1017, 1988.
- INNERFIELD, R. e HOLLANDER, C. S.: Thyroidal complications of pregnancy. **Med. Clin. North. Am.**, 61: 67-87, 1977.
- KABYEMELA, E. A.; SWINKELS, L. M.; CHUWA, M. M.; ROSS, H. A.; DOLMANS, R. W.; BENRAAD, T. J.: Thyroid function studies in normal pregnant Tanzanian women. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, 54(1): 58-61, 1996.

- KANNAN, V.; SINHA, M. K.; DEVI, P. K.; RASTOGI, G. K.: Plasma thyrotropin and its response to thyrotropin releasing hormone in normal pregnancy. **Obst. Gynecol.**, 42: 547-549, 1973.
- KAPLAN, M. M.: Assessment of thyroid function during pregnancy. **Thyroid**, 2: 57-61, 1992.
- KENNEDY, R. L.; SHERIDAN, E.; DAME, J.; GRIFFITHS, H.; DAVIES, R.; PRICE, A.; COHN, M.: Thyroid function in choriocarcinoma; demonstration of a thyroid stimulating activity in serum using FRTL-5 and human thyroid cells. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**; 33: 227-237, 1990.
- KENNEDY, R. L.; DAME, J.; GRIFFITHS, H.; DAVIES, R.; PRICE, A.; COHN, M.; BLUMSOHN, A.: Human chorionic gonadotropin may not be responsible for thyroid-stimulating activity in normal pregnancy serum. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 74: 260-266, 1992a.
- KENNEDY, R. L.; DAME, J.; DAVIES, R.; PRICE, A.: Thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum associated with a serum activity which stimulates human thyroid cells *in vitro*. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**; 36: 83-86, 1992b.
- KILBY, M. D.; VERHAENZ, J.; GRITTOES, N.; SOMERSET, D. A.; CLARK, P. M. S.; FRANKLYN, J. A.: Circulating thyroid hormone concentrations and placental thyroid hormone receptor expression in normal human pregnancy an pregnancy complicated by intrauterine growth restriction (IUGR). **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 83 (6): 2964 - 2971, 1998.

- KIMURA, M.; AMINO, N.; TAMAKI, H.; MITSUDA, N.; MIYAI, K.; TANIZAWA O.: Physiologic thyroid activation in normal early pregnancy is induced by circulating HCG. **Obstet. Gynecol.**, 75: 775-778, 1990.
- KOIVUSALO, F.: Evidence of thyrotropin-releasing hormone activity in autopsy pancreata from newborns. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 5: 734-738, 1981.
- KRATZER, P. G.; GOLBUS, M. S.; FINKELSTEIN, D. E.; TAYLOR, R. N.: Trisomic pregnancies have normal chorionic gonadotropin bio-activity. **Prenat. Diagn.**, 11: 1-6, 1991.
- KRZYCZKOWSKA-SENDRAKOWSKA, M.; ZDEBSKI, Z.; KAIM, I.; GOLKOWSKI, F.; SZYBINSKI, Z.: Iodine deficiency in pregnant women in an area of moderate goitre endemia. **Endocrinol. Pol.**, 44(3): 367-372, 1993.
- KUBASIK, N. P.; LUNDBERG, P. A.; BRODOWS, R. G.; HALLAUER, G. D.; SAME, D. G.; LINDSTEDT, G.; BENGTSSON, C.; NYSTROM, E.: Free thyroxin by radioimmunoassay: evaluation of a new direct method involving a radiolabeled thyroxin analog. **Clin. Chem.**, 29: 1781-1785, 1983.
- KUNG, A. W.; MA, J. T.; WANG, C.; YOUNG, R. T.: Hyperthyroidism during pregnancy due to the coexistence of *struma ovarii* and Grave's disease. **Postgrad. Med. J.**, 66: 132-133, 1990.
- KVENTY, J. e POULSEN, H. K.: Nuclear thyroxine and 3, 5, 3'-triiodothyronine receptors in human monoclears blood cells during pregnancy. **Acta Endocrol. (Copenhg)**, 105: 19-23, 1984.

- LaFRANCHI, S. H.; HANNA, C. E.; KRAINZ, P. L.; SKEELS, M. R.; MIYAHARA, R. S.; SESSER, D. E.: Screening for congenital hypothyroidism with specimen collection at two time periods: results of the Northwest regional screening program. **Pediatrics**, 76: 734-740, 1995.
- LARSEN, P. R.; SIVA, J. E.; KAPLAN, M. M.: Relationships between circulating and intracellular thyroid hormones. **Endocr. Rev.**, 2: 87-91, 1981.
- LECLEN, R.; PAUPE, A; PHILLIP, H. J.; OLIVER-MARTIN, N.; NISAND, I.: Prenatal prevention of infant respiratory distress syndrome. Last part: experimental data and pharmacological treatment. **J. Gynecol. Obstr. Biolog. Reprod.**, 24(3): 283-293, 1995.
- LEMARCHAND-BERAUD, T.; VANNOTTI, A.: Relationships between blood thyrotropin level, protein bound iodine and free thyroxine concentration in man under physiological conditions. **Acta Endocrinol.** (Copenh), 60: 315- 326, 1969.
- MACIEL, R. M. B.; CHOPRA, I. J.; OZAWA, Y.; GEOLA, F.; SOLOMON, D. H.: A radioimmunoassay for measurement of 3, 5 diiodothyronine. **J. Clin. Endocrinol.**, 49(3): 399-405, 1979.
- MALKASIAN, G. D. e MAYBERRY, W. E.: Serum total and free thyroxine and thyrotropin in normal pregnant women, neonates, and women receiving progestogens. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 108: 1234-1238, 1970.

- MANN, K.; SCHNEIDER, N.; HOERMANN, R.: Thyrotropin activity of acidic isoelectric variants of human chorionic gonadotropin from trophoblastic tumors. **Endocrinology**, 118: 1558-1563, 1986.
- MANN, K. e HOERMANN, R.: Thyroid stimulation by placental factors. **J. Endocrinol. Invest.**, 16; 378-384, 1993.
- MARANHÃO, T. M. O.; SILVA E SÁ, M. F.; FERRIANI, R. A: Função Tiroidea e Gravidez. In: MORAES, E. N., Ed. **Temas de Obstetrícia**, Rocca, São Paulo: 43-52, 1992.
- MARUO, T.; KATAYAMA, K.; MATUSO, H.: The role of maternal thyroid hormones in maintaining early pregnancy in threatened abortion. **Acta Endocrinol.**, 127: 118-122, 1991.
- MATHEUS, M. S.: Estudo do crescimento intra-útero na segunda metade da gestação. Determinação dos percentis 10º, 25º, 50º, 75º e 90º do peso placentário. Índice placentário, peso e estatura fetal. **Tese de Livre Docência, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 1977.**
- MAZZAFERRI, E. L.: A tireóide. In: FARREIRAS: **Endocrinologia**, Ed. Guanabara Koogan, 57-200, 1982.
- MC LAGAN, N. F. e HOWARTH, P. J. N.: Thyroid fuction studies using resin uptake of radioactive thyronine from serum and total thyroxine assay: the free thyroxine index. **Clin. Sci.**, 37: 45-60, 1969.

- MEDEIROS-NETO, G. A.; LOBO, L. C. G.; NICOLAU, W.: Endemic goiter in Brazil. In: **Stanbury, J. B., Ed. Endemic Goiter.** Publicação PAHO, número 193: 179-184, 1969.
- MELMED, S.; GEOLA, F. L.; REED, A. W.; PEKARY, A. E.; PARK, J.; HERSHAMAN, J. M.: A comparasion of methods for assessing thyroid function in nonthyroidal illness. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 54: 300-306, 1982.
- MESTMAN, J. H; GOODWIN, M; MONTORO, M. M.: Thyroid disorders of pregnancy. **Endocrinol. Metab. Clin. Am.**, 24(1): 41 -71, 1995.
- MORALES, W. J.; O'BRIEN, W. F.; ANGEL, J. L.; KNUPPEL, R. A; SAWAI, S.: Fetal lung maturation the combined use of corticosteroids and thyrotropin releasing hormone. **Obst. Gynecol.**, 73: 111-116, 1989.
- MUSA, B. V.; KUMAS, R. S.; DOWLING, J. T.: Role of thyroid binding globulin in the early distribution of thyroxine and triiodothyronine. **J. Endocrinol. Metab.**, 29: 667-674, 1969.
- NAGAYAMA, I.; YAMAMOTO, K.; SAITO, K.; KUZUYA, T.; SAITO, T.: Subject-basead reference values in thyroid function tests. **Endocrinol. J.**, 40(5): 557- 562, 1993.
- NASRALA, M.; HASSAN, M.; AL ANSARI, A. A.; KUTOB, M.; AL ABUD-RAZAK, A.; AL AWGATI, M. A.: Clinical and laboratory evolution of a commercial kit for measurement of a serum free thyroxin (Amerlex Free T4). **Clin. Chem.**, 29(1): 164-167, 1983.

- NORMAN, R. J.; LOWINGS C.; OLIVER, T.; CHARD, T.: Doubts about human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator. **Lancet**, 1: 1096-1100, 1985.
- ODDIE, T. H.; FISHER, D. A.; BERNARD, B.; LAM, R. W.: Thyroid function at birth in infants of 30 to 42 weeks' gestation. **J. Pediatr.**, 90: 803-806, 1977.
- OPPENHEIMER, J. H.: Role of plasma proteins in the binding distribution and metabolism of the thyroid hormones. **New Engl. J. Med.**, 278: 1153-1156, 1968.
- OSATHANONDH, R.; TULCHINSKY, D.; CHOPRA, I. J.: Total and free thyroxine and triiodothyronine in normal and complicated pregnancy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 42: 88-104, 1975.
- PACCHIAROTTI, A.; MARTINO, E.; BARTOLENA, L.; BURATTI, L.; MAMMOLE, C.; STRIGNI, G. F.; FUZZETTI, F.; MELIS, G. B.; PINCHERA, A.: Serum thyrotropin by ultrasensitive immunoradiometric assay and serum free thyroid hormones in pregnancy. **J. Endocrinol. Invest.**, 9: 185-189, 1986.
- PACINI, F.; PINCHERA, A.; GIANI, G.; GRASSO, L.; DOVERI, F.; BASCHIERI, L.: Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. **J. Endocrinol. Invest.**, 3(3):283-292, 1980.
- PAPAVASILEOU, S. S.; MARTIAL, J. A.; LATHAN, K. R.; BAXTER, J. D.: Thyroid hormone-like action of the 3, 3', 5' triiodothyronine and 3, 3' diiodothyronine. **J. Clin. Invest.**, 60(6): 1230-1239, 1977.

- PARDRIDGE, W. M.: Transport of protein-bound thyroid and steroid hormone into tissues in vivo: a new hypothesis on the role of hormone binding plasma proteins. In: ALBERTINI, A.; EKINS, R. P.; eds. Free hormones in blood. Amsterdam, New York, Oxford. Elsevier Biomedical, 45-52, 1982.
- PEKONEN, F.; ALFTHAN, H.; STENMAN U - H.; GLIKORKELA, O.: Human chorionic gonadotropin (HCG) and thyroid function in early human pregnancy: Circadian variation and evidence for Intrinsic thyrotropic activity of HCG. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 66(4): 853 - 856, 1988.
- PIERCE, J. G. e PARSONS, T. F.: Glycoprotein hormones structure and function. **Ann. Rev. Biochem.**; 50: 465-495, 1981.
- PINCHERA, A.; MARIOTTI, S.; VITTI, B.; TOSI, M.; GRASSO, L.; PACINI, F.; BUTI, R.; BASCHIERI, L.: Interference of serum thyroglobulin in the radioassay for serum antithyroglobulin antibody. **J. Clin. Endocr.**, 45(5): 1077-1088, 1977.
- POLK, D. K.; REVICZKY, A. L.; LAM, R. W.: Thyrotropin releasing hormone. Effect of thyroid status on tissue concentrations in fetal sheep. **Clin. Res.**, 36: 203-207, 1988.
- PORTERFIELD, S. P. e HENDRICH, C. E.: The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development-current perspectives. **Endocrinol. Rev.**, 14: 94-106, 1992.
- PRICE, A.; GRIFFITHS, H.; MORRIS, W.: A longitudinal study of thyroid function in pregnancy. **Clin. Chem.**, 35(2): 275-278, 1989.

- QUINTANA, S. M.: Avaliação trimestral da função tiroideana em população de gestantes normais de Ribeirão Preto. **Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo**, 1993.
- RAJATANAVIN, R. e BRAVERMAN, L. E.: Euthyroid hyperthyroxinemia. **J. Endocrinol. Invest.**, 6: 493-496, 1983.
- RASMUSSEN, N. G.; HORNNES, P. J.; HEGEDÜS, L.; RASMUSSEN, U. F.: Serum thyroglobulin during the menstrual cycle during pregnancy and pos-partum. **Acta Endocrinol.**, 121: 168-173, 1989.
- RATCLIFFE, W. A. e STEWART, M. E.: Diagnostic performace of two new analog assays for free thyroxin. **Clin. Chem.**, 32: 2124-2129, 1986.
- REFETOFF, S.; FANG, V. S.; MARSHALL, J. S; ROBIN, N. I.: Metabolism of thyroxine-binding globulin in man: abnormal rate of synthesis in inherited thyroxine-binding globulin deficiency and excess. **J. Clin. Invest.**, 57: 485-495, 1976.
- REFETOFF, S. e LEVER, E. G.: The value of serum thyroglobulin measurement in clinical pratice. **JAMA**, 250: 2352-2356, 1983.
- REFETOFF, S.: Inherited thyroxine-binding globulin abnormalities in man. **Endocrinol. Rev.**, 10: 275-293, 1989.
- ROBBINS, J. e RALL, J. E.: The interaction of thyroid hormones and protein in biological fluids. **Recent. Progr. Hormone Res.**, 13: 161-165, 1956.
- ROBBINS, J. e NELSON, J. H.: Thyroxine-binding by serum proteins in pregnancy in the new born. **J. Clin. Invest.**, 37: 153-159, 1958.

- ROBBINS, J.; CHENG, S. Y.; GERSHENGORN, M. C.: Thyroxine transport proteins of plasma. Molecular properties and biosynthesis. **Recent. Prog. Horm. Res.**, 34: 477-519, 1978.
- RODIN, A.: Thyroid disease in pregnancy. **Br. J. Hosp. Med.**, 41: 234-237, 1989.
- ROMALDINI, J. H.: Moléstias da Tireóide. In: LIPPI, H. G. e LIMA, G. R.: **Intercorrências médicas e cirúrgicas no ciclo gravídico – puerperal.** Ed. Manole, São Paulo, 153-183, 1983.
- ROOSDORP, N. e JOUSTRA, M.: A numerical comparison of the use of T3-uptake values and of TBG levels for estimation of free T4 in serum. **Clin. Chim. Acta.**, 98: 27-33, 1979.
- ROTI, E.; ROBUSCHI, G.; BANDINI, R. E.; GNUDI, A.: Radioimmunoassay of thyroglobulin in human serum: concentrations in normal subjects and in patients with thyroid disease. **J. Nucl. Med. Allied. Sci.**, 25: 57-63, 1981.
- ROTI, E.; GARDINI, E.; MINELLI, R.; BIANCONI, L.; FLISI, E.: Thyroid function evaluation by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant women and their new borns. **J. Endocrinol. Invest.**, 14: 1-9, 1991.
- SAKATA, S.; KOMAKI, T.; OGAWA, T.; TAKUNO, H.; MATSUI, I.; SARUI, H.; KOJIMA, N.; TAKAMATSU, J.; MIURA, K.: Evaluation of thyroid function in patients with thyroid hormone autoantibodies. **Clin. Chem. Acta.**, 219(1-2): 23-24, 1993.

- SCHLIENGER, J. L.; SAPIN, R.; GRUNENBERG, F.; GASSER, F.; PRADIGUAC, A.: La dosagem de la thyrotropine par chemiluminescence dans a diagnostic d'erne dythyroidie à thyrotropina abaissée e Hormones thyroïdiennes normales. **Path. Bial.**, 41(5): 463-468, 1993.
- SERMAN, U. F.; PEZOLS, J. R.; BENAVIDES, A C.; SANDOVAL, Z. J.; FERRES, G. M. I.; LEMOZE, K. P.: Induction of fetal pulmonary maturation with combined hormonal therapy in preterm labor. **Rev. Chile. Obst. Gynecol.**, 59(1): 44-48, 1994.
- SETH, J.; KELLET, H. A.; CALDWELL, G.; SWETTING, V. M.; BECKETT, G. J.; GOW, S. M.; TOFT, A. D.: A sensitive immunoradiometric assay for serum thyroid stimulating hormone: a replacement for the thyrotropin releasing hormone test? **Br. Med. J.**, 289: 1334-1338, 1984.
- SILVA E SÁ, M. F.; MARANHÃO, T. M. O; IAZIGI; MACIEL, R. M. B.; MEIRELLES, R. S.: Measurement of T4, T3 and rT3 levels resin T3 uptake and free thyroxine index in blood from the intervillous space of the placenta in maternal peripheral blood and in the umbelical artery and vein of normal parturients and their conceptuses. **Gynecol. Obst. Invest.**, 26: 223-229, 1988.
- SILVA, J. H. e SILVA, S.: Interrelation ships among serum thyroxine, triiodothyronine, reverse triiodothyronine, and thyroid stimulating and iodine deficient pregnant woman and thair offspring: effects of iodine supplementation. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 52(4): 671-677, 1981.

- SKJÖLDEBRAND, L.; BRUNDING, J.; CARLSTROM, A; PETTERSON, T.:
Thyroid associated components in serum during normal pregnancy.
Acta. Endocrinol. (Copenh), 100: 504-511, 1982.
- SMITH, S. C. H. e BOLD, A. M.: Interpretation of in vitro function tests during pregnancy. **British J. Obst. Gyneco.**, 9(6): 532-533, 1983.
- SOKOLOFF, L.; ROBERTS, P. A; JANWSKA, M. M.; KLINE, J. E.: Mecanism of stimulation of protein synthesis by thyroid hormones in vivo. **Proc. Nat. Acad. Sci.** (Wash.), 60(2): 652-659, 1968.
- SOSENKO, I. R. S. e FRANK, L.: Thyroid inhibition and developmental increases in fetal rat lung antioxidant enzymes. **Ann. Physiol. Soc.**, 94-99, 1989.
- SOUMA, J. A; NIEJADHK, D. C; COTRESS, S; RANKEL S: Comparasion of thyroid function in each trimester, of pregnancy with the use of triiodothyronine uptake, thyroxine iodine free, thyroxine e free thyroxine index, **Am. J. Obst. Gynecol.**, 116: 905-910, 1973.
- STERLING, K. e HEGEDUS, A.: Measurement of free thyroxine concentration in human serum. **J. Clin. Invest.**, 41: 1031-1040, 1962.
- STOFFER, R. P.; KOENEKE, I. A.; CHESKY, V. E.; HELLWIG, C. A.: The thyroid in pregnancy. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 74: 300-306, 1957.
- SWAHNEY, R. C.: Relationship between thyrotropin thyroid hormone thyroxine binding globulin and estradiol-17 β levels in normal pregnancy. **Indian. J. Med. Res.**, 73: 41-45, 1981.

- TAKASU, N.; SATO, S.; TSUKUI, T.; YAMATA, T.; FURIHITA, R.; MAKIUCHI, M.: Inhibitory action of thyroid hormone of the activation of adenylycyclic AMP system by thyroid stimulator hormone in human thyroid tissues from euthyroid subjects and thyrotoxic patients. **J. Clin. Endocrinol.**, 39(4): 772-778, 1974.
- TAUROG, A.: Hormone synthesis: Thyroid iodine metabolism. In: WERNER S. C., INGBAR S. H., Ed. **The thyroid**. Hagerstown., MD: Harper e Row, 31-61, 1978.
- TODA, S.; INUE, Y.; ISHINO, T.; YONEMITSU, N.; TERAYAMA, K.; MIYABARA, S.; SUGIHARA, H.: A rare case of primary pulmonary choriocarcinoma in a male: immunohistochemical detection for human chorionic gonadotropin, epidermal growth factor (EGF) and EGF-receptor. **Endocrinol. J.**, 42: 655-659, 1995.
- TOFT, A. D.; IRVINE, W. J.; MCINTOSH, D.: Propranolol in the treatment of thyrotoxicosis by subtotal thyroidectomy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 1312-1216, 1976.
- TORRIGIANI, G.; DONIACH, D.; ROITT, I. M.: Serun thyroglobulin levels in healthy subjects and in patients with thyroid disease. **J. Clin. Endocrinol.**, 29: 305-314, 1969.
- Van HERLE, A J.; ULLER, R. P.; MATHEWS, N. L.; BROWN, J.: Radioimmunoassay for measurement of the thyroglobulin in human serum. **J. Clin. Invest.**, 52(6): 1320-1327, 1973.

- VULSMA, T.; GONS, M. H.; DEVIJLDER, J. M. M.: Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect of thyroid agenesis. **N. Engl. J. Med.**, 321: 13-16, 1989.
- WANG, Y. S.; PEKARY, A. E.; ENGLAND, M. L.; HERSHMAN, J. M.: Comparison of a new ultrafiltration method for serum free T4 and free T3 with two RIA kits in eight groups of patients. **J. Endocrinol. Invest.**, 8: 495-498, 1985.
- WARTOFSKY, L.: Indicazioni diagnostiche per il dosaggio dell'ormone tiroideo libero in malattie tiroidee e non. **Lig. Quarter.**, 3: 49-55, 1984.
- WEEKE, J.; DYBJAER, L.; GRANLIE, K.; ESKAER, J. S.; KJAERULFT, E. A.: Longitudinal study of serum TSH, and total and free iodotironines during normal pregnancy. **Acta Endocrinol.**, 101(4): 531-537, 1982.
- WENZEL, K. W.: Pharmacological interference with in vitro tests of thyroid function. **Metabolism**, 30: 717-732, 1981.
- WILKE, J. T.: Five kits for estimating free thyroxin concentration in serum evolved, and correlated with other indices to thyroid status. **Clin. Chem.**, 28(10): 2051-2056, 1982.
- WILKE, J. T.; SHEEDY, T. J.; HIRNING, D. A.: Performance characteristics and diagnostic value (vs other tests) of two radioimmunoassay kits for estimating free triiodothyronine in serum. **Clin. Chem.**, 30: 216-218, 1984.
- WITHERSPOON, L. R.; EL SHAMI, A. S.; SHULER, S. E.; NEELY, H.; SONNEMAKER, R.; GILBERT, S. S.; ALYEA, K.: Chemically blocked analog assays for free thyronines. Use of equilibrium dialysis to optimize

the displacement by chemical blockers of T4 analog and T3 analog from albumin while avoiding displacement of T4 and T3 from thyroxine-binding globulin. **Clin. Chem.**, 34: 17-21, 1988.

WOHLLK, G. N.; OSORIO, M.; AGUAYO, J. B.: Perfil tiroideo de la embarazada normal. **Rev. Med. Chile**, 121(6): 652-659, 1993.

WOSILAIT, W. D.: A theoretical analysis of the distribution of thyroxine among sites on thyroid binding globulin, thyroid binding prealbumin and, serum albumin. **Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.**, 16: 541-548, 1977.

WU, S. Y.; CHOPRA, I. J.; NAKAMURA, Y.; SOLOMON, D. H.; BENNETT, L. R.: A radioimmunoassay for measurement of 3, 3' diiodothyronine (T2). **J. Clin. Endocrinol.**, 43(3): 682-685, 1976.

YAMAMOTO, T.; AMINO, N.; TANIZAWA, O.; DOI, K.; ICHIHARA, K.; AZUKIZAWA, M.; MIZAY, K.: Longitudinal study of serum thyroid hormones, chorionic gonadotropin and thyrotropin during and after normal pregnancy. **Clin. Endocrinol. (Oxf)**, 10(5): 459-468, 1979.

YAMAZAKI, K.; SATO, K.; SHIZUME, K.; KANAJI, Y.; ITO, Y.; OBARA, T.; NAKAGAWA, T.; KOIZUMI, T.; NISHIMURA, R.: Potent thyrotropic activity of human chorionic gonadotropin variants in terms of I^{125} incorporation and new synthesized thyroid hormone release in human thyroid follicles. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 80: 473-479, 1995.

YOSHIKAWA, N.; NISHIKAWA, M.; HARIMOTO, M.: Thyroid-stimulating activity in sera of normal pregnant women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 69: 891-895, 1989.

YOSHIMURA, M.; PEKARY, A. E.; PANG, X. P.; BERG, L.; COLE, L. A.;
KARDANA, A.; HERSHMAN, J. M.: Effect of peptide nicking in the
human chorionic gonadotropin beta-subunit on stimulation of
recombinant human thyroid-stimulating hormone receptors. **Eur. J.**
Endocrinol.; 130: 92-96, 1994.

10 - Anexos



Universidade Federal de Uberlândia

Centro de Ciências Biomédicas

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu,,
documento nº, consinto na colheita de sangue, no
Laboratório do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia,
durante o 1º, 2º e 3º trimestres de gestação, para fins de pesquisa sobre
"Dosagem de Hormônios Tireoideanos no 1º, 2º e 3º Trimestres da
Gravidez", sob a Coordenação da Profª. Drª. Maria Célia dos Santos.

Uberlândia, de de 1997.

.....
Assinatura do responsável



Universidade Federal de Uberlândia

Centro de Ciências Biomédicas

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu,,
documento nº, consinto na colheita de sangue, no
Laboratório do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia,
para fins de pesquisa sobre "Dosagem de Hormônios Tireoideanos", sob a
Coordenação da Prof^a. Dr^a. Maria Célia dos Santos.

Uberlândia, de de 1997.

.....
Assinatura do responsável

FICHA DE ACOMPANHAMENTO nº**I- Identificação**

Nome:
RG: Data De Nascimento:
Cor: Estado Civil:
Prof.: Telefone:
Endereço:

II- Antec. Pessoais

1. Cardiopatia	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	Tipo
2. Nefropatia	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	Tipo
3. Tireoideopatia	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	Tipo
4. Endocrinopatia	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	Tipo
5. Câncer	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	Tipo
6. Epilepsia	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	Tipo
7. Doença Infecciosa	<input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	Tipo
8. Hábitos	Tabagismo <input type="checkbox"/> Alcoolismo <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/>	
9. Medicamentos	a) c) e)	b) d) f)
10. Outros		

III- Exames pré-natal

Tipo / Data				
Hemograma				
Glicemia				
VDRL				
HIV				
Toxo				
Rubéola				
Urina I				
Urocultura				
ABO e Rh				
USG Obstétrico				

IV- Exames específicos

Exame / Data	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3	Observações
T4				
T3				
FT4				
FT3				
TSH				
HCG				
Anti - TPO				
Anti - Tg				
USG Tireóide				
Observações Gerais				

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

- Tabela 1-** Distribuição das 36 pacientes do grupo de gestantes de acordo com a raça, idade, antecedentes obstétricos, resolução da gravidez, peso e índice de Apgar dos recém nascidos (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998). 36
- Tabela 2-** Distribuição das 37 pacientes do grupo controle de acordo com a raça, idade e antecedentes obstétricos (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998). 37
- Tabela 3-** Médias dos valores de T4 ($\mu\text{g/dl}$), obtidos para cada paciente, em duplicata, no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998). 39
- Tabela 4-** Valores de T4 ($\mu\text{g/dl}$) no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998). 40
- Tabela 5-** Médias dos valores de T3 (ng/dl) obtidos para cada paciente, em duplicata, no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998). 43
- Tabela 6-** Valores de T3 (ng/dl) no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998). 44
- Tabela 7-** Médias dos valores de FT4 (ng/dl) obtidos para cada paciente, em duplicata, no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998). 47

- Tabela 8-** Valores de FT4 (ng/dl) no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998). 48
- Tabela 9-** Médias dos valores de FT3 (pg/ml) obtidos para cada paciente, em duplicata, no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998). 51
- Tabela 10-** Valores de FT3 (pg/ml) no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998). 52
- Tabela 11-** Médias dos valores de TSH (μ IU/ml) obtidos para cada paciente, em duplicata, no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998). 55
- Tabela 12-** Valores de TSH (μ IU/ml) no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998). 56
- Tabela 13-** Médias dos valores de HCG (mIU/ml) obtidos para cada paciente, em duplicata, no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998). 59
- Tabela 14-** Valores da \square - HCG (μ IU/ml) no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998). 60
- Tabela 15-** Médias dos valores dos anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) e anti-tireoglobulina (anti-Tg) (IU/ml) obtidos para cada paciente, em duplicata, no 1º, 2º e 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU, julho de 1997 a setembro de 1998). 65

- Figura I-** Distribuição dos valores médios, desvio-padrão e intervalo de normalidade de T_4 ($\mu\text{g/dl}$) no 1º, 2º, 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU - julho de 1997 a setembro 1998). 41
- Figura II-** Distribuição dos valores médios, desvio-padrão e intervalo de normalidade de T_3 (ng/dl) no 1º, 2º, 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro 1998). 45
- Figura III-** Distribuição dos valores médios, desvio-padrão e intervalo de normalidade de FT_4 (ng/dl) no 1º, 2º, 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro 1998). 49
- Figura IV-** Distribuição dos valores médios, desvio-padrão e intervalo de normalidade de FT_3 (pg/ml) no 1º, 2º, 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro 1998). 53
- Figura V-** Distribuição dos valores médios, desvio-padrão e intervalo de normalidade de TSH ($\mu\text{IU/ml}$) no 1º, 2º, 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro 1998). 57
- Figura VI-** Distribuição dos valores médios, desvio-padrão e intervalo de normalidade de HCG (mIU/ml) no 1º, 2º, 3º trimestres da gestação normal e no grupo controle (HCUFU – julho de 1997 a setembro 1998). 61
- Figura VII-** Evolução de T_4 , T_3 , FT_4 , FT_3 , TSH e HCG no 1º, 2º e 3º trimestres de gestação normal (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998). 62
- Figura VIII-** Evolução de T_4 , T_3 , FT_4 , FT_3 e TSH no grupo controle em relação aos trimestres da gestação normal (HCUFU – julho de 1997 a setembro de 1998). 63