

Valores de normalidade do hormônio tireoestimulante e da tiroxina livre em gestantes

Normal values of thyroid-stimulating hormone and free thyroxin in pregnant women

Marcelo Antonni¹, Silvio Martinelli², Ana Paula Marques Fernandes Yoshizumi³, Sidney Antonio Lagrosa Garcia⁴, Umberto Gazi Lippi⁵

RESUMO

Objetivo: Construir um gráfico de normalidade para valores de hormônio tireoestimulante (TSH) e de tiroxina livre (T4 livre) em gestantes e verificar a possível correlação entre os valores de ambas.

Métodos: Estudo prospectivo transversal envolvendo 850 gestantes do Ambulatório de Pré-Natal do HSPE, no período de agosto de 2003 a agosto de 2005. A determinação dos valores séricos de TSH e T4 livre foram realizadas pelo ensaio imunoenzimático de micropartículas (MEIA). A idade materna variou de 18 a 47 anos, com média de $32,5 \pm 6,9$. A idade gestacional apresentou média de $19,1 \pm 8,5$ semanas. Foram calculados, por meio de regressão linear, os percentis 50 e 97,5 para os valores de TSH e os percentis 2,5, 50 e 97,5 para os de T4 livre, entre 6 e 42 semanas. Analisou-se a possível correlação entre esses dois indicadores. Foi considerado risco α (alfa) menor ou igual a 5% e intervalo de confiança de 95%. **Resultados:** Os valores médios de TSH e T4 livre encontrados foram, respectivamente $2,14 \pm 1,51 \mu\text{IU/ml}$ e $0,98 \pm 0,30 \text{ ng/dl}$. Por meio de regressão linear, ajustou-se uma reta para os valores de TSH e T4 livre em função da idade gestacional. O modelo foi significativo para os valores de TSH e T4 livre ($p < 0,001$ e $p = 0,003$, respectivamente). Foram comparados os valores de T4 livre e TSH pela medida de correlação de Pearson, indicando uma correlação positiva entre T4 livre e TSH ($r = 0,069$, $p = 0,044$). **Conclusão:** A identificação dos limites de normalidade para o TSH e o T4 livre ao longo da gestação é o primeiro passo para que se aquilatar a presença real de afecções tireoidianas.

Descritores: Hormônio tireoestimulante; Tiroxina; Gravidez; Valores normais

ABSTRACT

Objective: To prepare a chart for normal values of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxin (free T4) and to verify the correlation between them, in pregnant women. **Methods:** A prospective cross-

sectional study was performed on 850 pregnant women of the Prenatal Outpatient Clinic of the Hospital do Servidor Público Estadual – Francisco Morato de Oliveira (HSPE – FMO), from August 2003 to August 2005. Serum TSH and free T4 levels were determined using microparticle enzyme immunoassay (MEIA). Maternal age ranged from 18 to 47 years, mean of 32.5 ± 6.9 years. Mean gestational age was 19.1 ± 8.5 weeks. With linear regression analysis, the 50th and 97.5th percentiles for TSH and the 2.5th, 50th and 97.5th percentiles for free T4, at weeks 6 to 42 were calculated. The possible correlation between these two indicators was analyzed. **Results:** Mean TSH and free T4 values were $2.14 \pm 1.51 \mu\text{IU/ml}$ and $0.98 \pm 0.30 \text{ ng/dl}$, respectively. The correlation between free T4 and TSH levels was positive and statistically significant according to the Pearson's correlation coefficient ($r = 0.069$, $p = 0.044$). **Conclusion:** Identifying the normal TSH and free T4 limits during pregnancy is the first step to safely determine the real need for thyroid dysfunction treatment.

Keywords: Thyroid-stimulating hormone; Thyroxine; Pregnancy; Normal values

INTRODUÇÃO

A evolução da metodologia disponível para a dosagem do T4 livre (a que tem ação biológica) e do TSH proporcionou a disseminação da avaliação laboratorial de rotina dessas duas substâncias⁽¹⁻²⁾.

O diagnóstico e o seguimento das disfunções tireoidianas durante a gestação é um assunto atual e complexo, em virtude das alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez e que interferem não só na fisiologia tireoidiana, mas também nos testes utilizados para sua realização^(1,3-5). É preciso estar atento a alguns estudos que correlacionam alterações neurológicas em

Trabalho realizado no Serviço de Ginecologia e Obstetria do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" – HSPE, São Paulo (SP), Brasil.

¹ Médico Especialista do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" – HSPE, São Paulo (SP), Brasil.

² Médico Assistente Responsável pelo Ambulatório de Pré-Natal de Gestantes Tardias do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" – HSPE, São Paulo (SP), Brasil.

³ Médica Assistente do Serviço de Ginecologia e Obstetria do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" – HSPE, São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Chefe da Seção de Obstetria do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" – HSPE, São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Professor Titular da Disciplina de Obstetria do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Metropolitana de Santos – UNIMES; Diretor do Serviço de Ginecologia e Obstetria do Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira" – HSPE, São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Marcelo Antonni – Rua João Ramalho, 1074 – ap. 71 – Perdizes – CEP 05008-002 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: 11 3672-1877 – e-mail: fantonini@uol.com.br

Data de submissão: 14/7/2006 – Data de aceite: 18/10/2006

crianças filhas de mães que apresentaram hipotireoidismo subclínico durante a gravidez^(1,6-8). A própria definição de hipotireoidismo subclínico não encontra uniformidade na literatura, com valores de TSH variando de 4 a 10. Portanto, são necessários ainda estudos que respondam a partir de que valor de TSH e T4 livre há maior risco perinatal e quais repercussões poderão advir a médio e a longo prazo. Para que essas questões sejam respondidas, é imprescindível que se conheça o perfil da população com a qual se trabalha, já que diversos fatores podem interferir nas taxas de T4 livre e TSH.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi construir um gráfico de normalidade para valores de hormônio tireoestimulante (TSH) e de tiroxina livre (T4 livre) em gestantes normais do Hospital do Servidor Público Estadual “Francisco Morato de Oliveira” – HSPE, em São Paulo, e verificar a possível correlação entre os valores de ambas as substâncias.

MÉTODOS

Trata-se de estudo prospectivo transversal que envolveu 850 gestantes atendidas no Ambulatório de Pré-Natal do HSPE, no período de agosto de 2003 a agosto de 2005.

Os critérios de inclusão no estudo foram: gestantes normais do ponto de vista clínico e obstétrico; idade gestacional baseada na data da última menstruação (DUM) e confirmada por exame ultra-sonográfico até a 20ª semana; e idade materna acima de 18 anos.

Os critérios de exclusão do estudo foram: pacientes com alguma manifestação clínica sugestiva de doença da tireóide; pacientes que até seis semanas antes de engravidar usaram drogas que sabidamente alteram a função da tireóide, como levotiroxina, drogas antitireoidianas, drogas que contêm iodo, lítio, hidantoinatos, estrogênios e progestagênios, meios de contraste iodados; e pacientes submetidas a tratamento cirúrgico ou radioterápico que modificasse a função da tireóide.

As gestantes foram informadas a respeito do estudo e as que aceitaram participar assinaram termo de consentimento, segundo as normas do Comitê de Ética e Pesquisa do HSPE, que aprovou o estudo.

A idade materna variou de 18 a 47 anos, com média e desvio-padrão de $32,5 \pm 6,9$ anos. A idade gestacional na ocasião do exame laboratorial variou de 6 a 41,1 semanas com média e desvio-padrão de $19,1 \pm 8,5$ semanas, respectivamente. O maior número de exames foi realizado entre 12 e 14 semanas de gestação.

No momento da inclusão da paciente foi colhida amostra de 6 ml de sangue por punção venosa periférica, em tubo seco, para dosagem sérica de TSH e T4 livre.

A metodologia empregada para determinação dos valores séricos desses dois hormônios foi o ensaio imunoenzimático de micropartículas (MEIA)⁹, realizado em aparelho Advia Centaur, da Bayer, empregando-se os kits AxSYM System hTSH II Ultrassensível Abbot e AxSYM System T4 Livre Abbot.

Para esse estudo, foram analisados os valores obtidos nas dosagens de TSH e T4 livre nas várias semanas de gravidez e a possível correlação entre esses dois indicadores. A coleta de dados foi feita por meio de um formulário padronizado e os dados foram posteriormente transferidos para uma planilha eletrônica (Microsoft Excel).

Para a análise estatística, os resultados foram apresentados em médias, desvios-padrão e medianas. A correlação de Pearson foi aplicada para verificar a existência de correlação entre os valores de TSH e T4 livre. Foi considerado risco α (alfa) menor ou igual a 5% e intervalo de confiança de 95%.

Os dados foram exibidos utilizando-se gráficos do tipo *boxplot*, a fim de melhor visibilizar a distribuição dos dados. Para construí-los, valores foram divididos em quatro grupos (quartis), com o mesmo número de amostras e utilizados no gráfico. O segundo quartil é igual à mediana, ou seja, é o valor que divide os dados em dois grupos com a mesma quantidade de valores. A caixa desenhada inicia-se no primeiro quartil e termina no terceiro e contém 50% dos dados mais centrais. O traço no meio da caixa representa a mediana. Pontos marcados com círculo ou com asterisco são valores que podem ser considerados como extremos.

RESULTADOS

Valores de TSH na população

O valor médio de TSH encontrado na população estudada foi de $2,14 \pm 1,51 \mu\text{UI/ml}$, variando de 0,01 a $13,0 \mu\text{UI/ml}$.

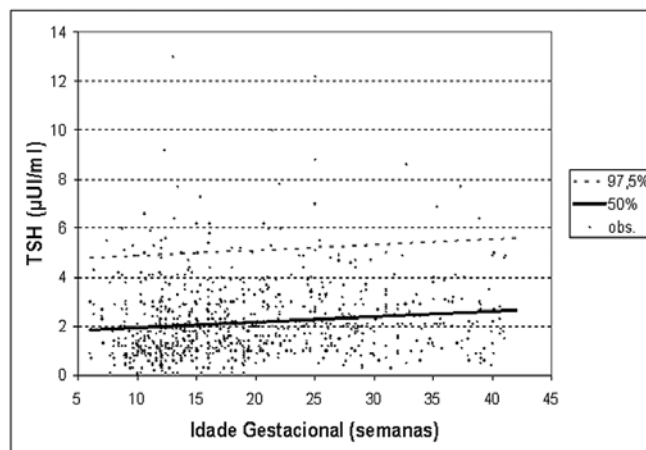


Figura 1. Percentis (50 e 97,5) para TSH em função da idade gestacional

Tabela 1. Percentis (50 e 97,5) para TSH (μ UI/ml) em função da idade gestacional

Idade gestacional (semanas)	TSH	
	50%	97,5%
6	1,85	4,79
7	1,87	4,81
8	1,89	4,83
9	1,91	4,85
10	1,94	4,87
11	1,96	4,90
12	1,98	4,92
13	2,01	4,94
14	2,03	4,96
15	2,05	4,99
16	2,07	5,01
17	2,10	5,03
18	2,12	5,05
19	2,14	5,07
20	2,16	5,10
21	2,19	5,12
22	2,21	5,14
23	2,23	5,17
24	2,25	5,19
25	2,27	5,21
26	2,30	5,23
27	2,32	5,26
28	2,34	5,28
29	2,36	5,30
30	2,39	5,32
31	2,41	5,35
32	2,43	5,37
33	2,45	5,40
34	2,48	5,42
35	2,50	5,45
36	2,52	5,47
37	2,54	5,49
38	2,57	5,51
39	2,59	5,53
40	2,61	5,56
41	2,63	5,58
42	2,66	5,60

A tabela 1 representa os percentis 50 e 97,5 para TSH em função da idade gestacional e a figura 1 representa o gráfico destes percentis para TSH. O percentil 2,5 não foi utilizado por apresentar valores negativos. Por meio de regressão linear, ajustou-se uma reta para os valores de TSH em função da idade gestacional. O modelo foi significativo ($p < 0,001$) e a reta de regressão dada pela fórmula: $TSH = 1,7154 + 0,0225 * IG$.

Valores de T4 livre na população

O valor médio encontrado de T4 livre na população estudada foi de $0,98 \pm 0,30$ ng/dl, variando entre 0,08 e 3,6 ng/dl. A tabela 2 representa os percentis 2,5, 50 e 97,5 para T4 livre em função da idade gestacional e a figura 2 representa o gráfico destes percentis para T4 livre. O

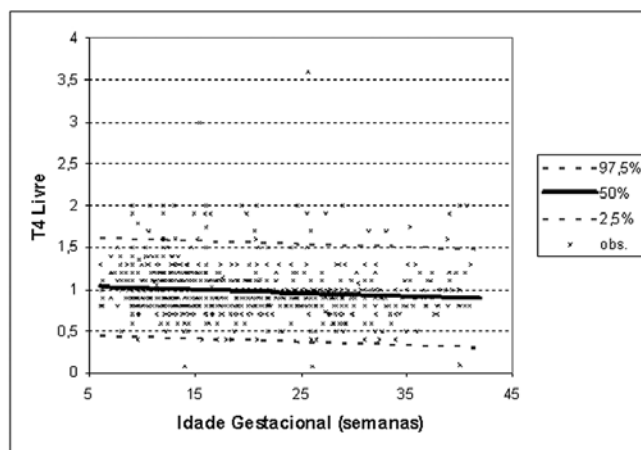


Figura 2. Percentis (2,5, 50 e 97,5) para T4 livre em função da idade gestacional

Tabela 2. Percentis (2,5, 50 e 97,5) para T4 livre (ng/dl) em função da idade gestacional

Idade gestacional (semanas)	2,5%	50%	97,5%
6	0,44	1,03	1,62
7	0,44	1,02	1,61
8	0,43	1,02	1,61
9	0,43	1,02	1,60
10	0,43	1,01	1,60
11	0,42	1,01	1,59
12	0,42	1,00	1,59
13	0,41	1,00	1,59
14	0,41	1,00	1,58
15	0,41	0,99	1,58
16	0,40	0,99	1,57
17	0,40	0,98	1,57
18	0,40	0,98	1,57
19	0,39	0,98	1,56
20	0,39	0,97	1,56
21	0,38	0,97	1,55
22	0,38	0,96	1,55
23	0,38	0,96	1,55
24	0,37	0,96	1,54
25	0,37	0,95	1,54
26	0,36	0,95	1,53
27	0,36	0,95	1,53
28	0,36	0,94	1,53
29	0,35	0,94	1,52
30	0,35	0,93	1,52
31	0,34	0,93	1,52
32	0,34	0,93	1,51
33	0,34	0,92	1,51
34	0,33	0,92	1,50
35	0,33	0,91	1,50
36	0,32	0,91	1,50
37	0,32	0,91	1,49
38	0,32	0,90	1,49
39	0,31	0,90	1,49
40	0,31	0,89	1,48
41	0,30	0,89	1,48
42	0,30	0,89	1,47

mesmo modelo descrito para o TSH foi aplicado para o T4 livre, que se mostrou também significativo ($p = 0,003$), e a reta de regressão dada pela fórmula: $T4 \text{ livre} = 1,0559 - 0,0039 * IG$.

Nessa casuística, 93 (10,8%) pacientes mostraram valores de TSH acima do limite superior de referência

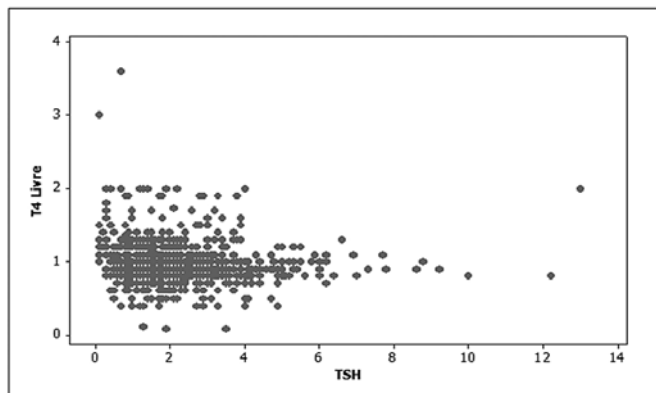


Figura 3. Medidas de dispersão entre TSH ($\mu\text{UI/ml}$) e T4 livre (ng/dl)

do kit utilizado ($4 \mu\text{UI/ml}$). Ao considerar o percentil 97,5 como o limite superior da normalidade, 39 (4,58%) gestantes foram incluídas neste grupo, com 38 apresentando valores de T4 livre entre o percentil 2,5 e 97,5, e uma paciente com valor abaixo do percentil 2,5.

Correlação de TSH e T4 livre

Compararam-se os valores de T4 livre e TSH pela medida de correlação de Pearson para verificar se existe relação linear entre esses valores e encontrou-se significância estatística, indicando uma correlação positiva entre T4 livre e TSH ($r = 0,069$, $p = 0,044$). A figura 3 representa as medidas de dispersão entre TSH e T4 livre.

DISCUSSÃO

A glândula tireóide possui um papel importante na evolução da gravidez e também no desenvolvimento do feto. As modificações que a gestação provoca no organismo materno criam um novo equilíbrio homeostático com início na implantação do zigoto e só terminando no puerpério⁽¹⁰⁻¹²⁾.

De acordo com o Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (ACOG), as doenças da tireóide são a segunda alteração endócrina mais freqüente nas mulheres em idade reprodutiva⁽¹²⁾. Muitos autores têm relacionado doenças da tireóide com maior taxa de pré-eclâmpsia, abortamentos espontâneos, prematuridade, óbito fetal intra-útero e alterações no desenvolvimento psicomotor fetal⁽¹³⁾.

Dessa forma, é necessário entender a natureza e a magnitude das modificações que ocorrem durante a gestação, para diferenciar gestantes com tireoidopatias daquelas que apresentam apenas adaptações impostas pela gestação. Daí a importância de se estabelecer o comportamento dos hormônios tireoidianos, em especial da tiroxina livre (T4 livre) e do hormônio tireoestimulante (TSH), uma vez que estes dois marcadores refletem o estado da função da tireóide materna.

O avanço tecnológico disponibilizou métodos altamente sensíveis e automatizados para a avaliação da função tireoidiana, como o teste de ensaio imunoenzimático de micropartículas (MEIA) utilizados neste estudo. A quantificação das concentrações de TSH, pelo fato de esse ensaio envolver técnica ultrasensível, possibilita que disfunções mínimas possam ser detectadas⁽¹⁴⁾. A dosagem da fração livre de tiroxina, em vez da dosagem total, justifica-se pelo fato de a primeira possuir atividade biológica e eliminar potencial interferência de flutuações fisiológicas ou patológicas nos níveis de tireoglobulina, principal proteína responsável pelo transporte de T4^(1, 13).

O valor da média de TSH encontrado neste estudo, de $2,14 \pm 1,51 \mu\text{UI/ml}$, é semelhante ao encontrado por Kabyemela et al.⁽¹⁵⁾ ($1,99 \pm 1,16 \mu\text{UI/ml}$), na Tanzânia, e por Sieiro Netto et al. (2004)⁽¹⁶⁾ ($2,17 \pm 1,29 \mu\text{UI/ml}$), no Brasil. Outro estudo, também realizado no Brasil, por Vieira et al.⁽¹⁾, encontrou média de TSH menor ($1,54 \pm 0,80 \mu\text{UI/ml}$) em comparação à apresentada aqui.

A média de T4 livre de $0,98 \pm 0,30 \text{ ng/dl}$ diferiu das médias encontradas por Kabyemela et al.⁽¹⁵⁾ ($0,80 \pm 0,17 \text{ ng/dl}$) – e por Vieira et al.⁽¹⁾ ($0,78 \pm 0,16 \text{ ng/dl}$) –, porém assemelhou-se às publicadas por Sieiro Netto et al.⁽¹⁶⁾ ($1,03 \pm 0,28 \text{ ng/dl}$). Estes achados, tanto para o TSH quanto para o T4 livre, podem refletir diferenças quanto à população estudada, quantidade de iodo ingerida e metodologia para a dosagem dos hormônios tireoidianos, entre outras.

Comparando os valores de T4 livre e de TSH encontrou-se correlação positiva e significativa entre esses parâmetros ($p < 0,01$), pelo *feedback* existente entre o hormônio tireoestimulante e a produção de tiroxina. Essa correlação não foi significativa em não gestantes, segundo Panesar et al.⁽¹⁷⁾.

A fim de estabelecer limites de normalidade para o TSH e o T4 livre, avaliou-se o percentil 2,5 e 97,5 para cada um destes parâmetros, de acordo com a idade gestacional. O percentil 2,5 de TSH, por representar valores negativos, não foi utilizado na análise. O uso desses limites para TSH e T4 livre poderia ter impacto positivo na prática clínica. O limite inferior de TSH, especialmente no primeiro trimestre, pode ser de difícil interpretação, já que o TSH encontra-se suprimido pela

elevação da gonadotrofina coriônica. Panesar et al.⁽¹⁷⁾, em concordância com este estudo, utiliza como limite superior de TSH o percentil 97,5. No estudo de Hadow et al.⁽⁷⁾, 64% das gestantes com TSH acima do percentil 98 no segundo trimestre desenvolveram hipotireoidismo após 10 anos. Dessas gestantes com TSH elevado, 77% não sabiam de qualquer alteração de tireóide na ocasião da gestação. Por isso, recomenda-se que o percentil 98 do TSH seja usado como limite para tratamento ou seguimento laboratorial rigoroso em relação ao hipotireoidismo.

Os valores do p2,5 e p97,5 estiveram dentro da faixa de normalidade estabelecida pelo *kit* utilizado para a dosagem de T4 livre. No estudo de Panesar et al.⁽¹⁷⁾, todos os valores encontrados também estavam dentro dos valores de referência durante a gestação.

Para o TSH, pôde-se observar 93 (10,8%) pacientes com valores altos, considerando o limite fornecido pelo *kit* utilizado (4 μ UI/ml). Entretanto, quando se considera o percentil 97,5 como o limite superior da normalidade, encontram-se 39 (4,6%) gestantes com valores de TSH altos. Destas, 38 (4,5%) apresentavam valores de T4 livre entre o percentil 2,5 e 97,5, isto é, hipotireoidismo subclínico. Uma tinha valor de T4 livre abaixo do percentil 2,5, compatível com hipotireoidismo declarado, mesmo sem quadro clínico evidente. Dessa forma, apenas 39 dessas 93 pacientes seriam diagnosticadas como portadoras de hipotireoidismo. Utilizando esse critério, deixaria de ser ministrado tratamento a 54 gestantes.

CONCLUSÃO

A identificação de limites de normalidade para o TSH e o T4 livre ao longo da gestação é o primeiro passo para aquilatar a presença real de afecções tireoidianas, permitindo o diagnóstico e o tratamento em pacientes que, de outra forma, não teriam sido identificadas.

REFERÊNCIAS

1. Vieira JGH, Kanashiro I, Tachibana TT, Griringhello MT, Hauache OM, Maciel RMB. Definição de valores normais de tiroxina livre durante a gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48(2):305-9.
2. Ekins R. Measurement of free hormones in blood. *Endocr Rev.* 1990;11(1):4-46. Review.
3. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med.* 1994;331(9): 1072-78.
4. Gliener D, Nayer PH, Bourdoux P, Lamarca M, Robin C, Steirteglem AV, et al. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71(2): 276-87.
5. Gliener D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997;18(3):404-33.
6. Pop VJ, de Rooy HA, Vader HL, van der Heide D, von Son MM, Komprou IH. Low maternal free thyroxin concentrations during pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol.* 1999;50(2):149-55.
7. Hadow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med.* 1999;341(8):549-55.
8. Zoeller RT. Transplacental thyroxin and fetal brain development. *J Clin Invest.* 2003;111(7):954-57.
9. Manual Técnico Operações AXSYM System ABBOTT T4 livre e hTSH II Ultrasensível. São Paulo: Abbott; 2003.
10. Peixoto S, Sankovick M, Mendes ETR, Fernandes GL. Pré-natal. 3ª ed. São Paulo: Roca; 2004. p. 31-50.
11. Vermiglio F. Maternal hypothyroxinaemia during the first half of gestation in a iodine deficient area with endemic cretinism and related disorders. *Clin Endocrinol.* 1995;42(4):409-15.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Thyroid disease in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;79(2):171-80.
13. Brent GA. Maternal thyroid function: interpretation of thyroid function tests in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40(1):3-15.
14. Romaldini JH, Sgarbi JA, Farah CS. Disfunções mínimas da tireóide: hipotireoidismo subclínico e hipertireoidismo subclínico. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48:147-58.
15. Kabyemela EAR, Swinkels MJW, Chuwa LMM, Ross HA, Dolmans WMV, Benraad TJ. Thyroid function studies in normal pregnant Tanzanian women. *Am J Trop Med Hyg.* 1996;24(1):58-61.
16. Sieiro Netto L, Coeli CM, MicMacher E, Mamede SC, Nazar LK, Correa EK, et al. Estudo longitudinal do eixo hipófise-tireóide durante a gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48(4):493-98.
17. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem.* 2001;38:329-32.