

RESUMO

A tiroidite pós-parto (TPP) é uma disfunção tireoidiana, ainda pouco conhecida, que acomete mulheres no 1º ano pós-parto. Estudos em nosso meio são escassos. Estudamos um grupo de 115 gestantes entre a 16ª e 20ª semana de gestação, quanto a disfunção tireoidiana (T3, T4, T4L e TSH) e presença de anticorpos antitireoidianos (anti-tireoglobulina e anti-peroxidase tireoidiana). Reavaliamos estas gestantes no 6º mês pós-parto, quanto aos mesmos parâmetros. Encontramos 4/115 (3,4%) portadoras de TPP. Das 12 pacientes que apresentaram AATPO positivo na primeira avaliação, duas (16,6%) evoluíram para perda fetal entre o 5º e 6º mês de gestação, três (25%) mantiveram-se eutiroidianas, três (25%) apresentaram hipotireoidismo subclínico e quatro (33,3%) desenvolveram TPP, com diagnóstico realizado através da clínica (queixas de disfunção tireoidiana) e alteração das dosagens hormonais. O sintoma mais comumente apresentado pelas pacientes com TPP foi a fadiga (4/4). Todas as pacientes que desenvolveram TPP apresentaram fatores de risco para tal. Baseados nos resultados encontrados, recomendamos que gestantes com fatores de risco para o desenvolvimento da TPP devam ser monitoradas durante a gestação e no período pós-parto quanto ao desenvolvimento de disfunção tireoidiana. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1998;42/6:451-455)

Unitermos: Tiroidite Pós-parto; Doenças tireoidianas; Autoimunidade

ABSTRACT

Postpartum thyroiditis (PPT) is an autoimmune thyroid dysfunction that occurs in the first year after delivery. We evaluated the prevalence and clinical evolution of PPT in 115 pregnant women between the 16th and 20th weeks of gestation. We studied both thyroid function (T3, T4, T4L, TSH) and the presence of antithyroid antibodies (antithyroglobulin and antiperoxidase). Reevaluation was done six months postpartum. In the first phase, 12 (10.4%) were TPO-Ab positive: two (16.6%) had a miscarriage between the 5th and 6th month, three (25%) were euthyroid, three (25%) subclinical hypothyroidism and four (33.3%) PPT. The most frequent symptom was fatigue (4/4). All women showed risk factors for PPT. Based on our data, we recommend that pregnant women with risk factor for PPT should be screened during pregnancy and the postpartum period for the development of thyroid dysfunction. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 1998;42/6:451-455)

Keywords: Postpartum Thyroiditis; Thyroid diseases; Autoimmunity

A TPP É UMA DISFUNÇÃO TIROIDIANA auto-imune, que acomete aproximadamente 5,5% a 11,3% das mulheres entre o 3º e o 6º mês pós-parto (1), podendo ocorrer durante todo o 1º ano pós-parto (2-6). Classicamente cursa com três fases: a primeira de tireotoxicose associada a hipocaptação de ¹³¹I, seguida de hipotireoidismo e posterior recuperação do eutiroidismo (6-11). Embora a recuperação seja o usual, hipotireoidismo permanente é encontrado em algumas pacientes (1,3,7,10,12,13). O diag-

Andréa F. P. Barros
Mário Vaisman

Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCCF), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ.

Recebido em 26/06/98
Revisado em 18/11/98
Aceito em 25/11/98

nóstico deve ser suspeitado em qualquer mulher que no 1º ano pós-parto apresente queixas de tireotoxicose e/ou hipotireoidismo associado a bócio pequeno, indolor e firme (6,14,15), principalmente se esta apresentar algum dos fatores de risco para desenvolvimento da TPP (14,16-18), especialmente diabetes mellitus do tipo 1 (DMII) (16,19).

Vários autores sugeriram que a dosagem de anticorpos (Ac) antitiroidianos no início da gravidez (entre a 16ª e 20ª semana), principalmente o Ac anti-peroxidase tiroidiana (AATPO), teriam utilidade como rastreadores para o desenvolvimento da TPP (7,18,20-22).

Com o objetivo de estudar a prevalência de TPP e sua evolução clínica, seguimos as seguintes metas:

- 1) Avaliar a freqüência de Ac anti-tiroidianos em mulheres no início da gestação (16ª a 20ª semana);
- 2) Correlacionar a presença destes Ac no início da gestação com o desenvolvimento da TPP no 6º mês pós-parto;
- 3) Avaliar a sensibilidade dos Ac anti-tiroidianos como rastreadores para o desenvolvimento de uma futura disfunção tiroidiana pós-parto.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram incluídas no estudo 115 mulheres, com idades entre 17 e 42 anos (média e mediana de 29,0 anos) e entre a 16ª e a 20ª semanas de gestação (média de 17,9). O grupo controle foi composto de 26 mulheres não grávidas em idade fértil e sem doença tiroidiana prévia, com média de idade de 31,3 anos.

Todas as gestantes foram esclarecidas sobre o estudo em que estariam sendo incluídas e assinaram termo de consentimento informado.

As pacientes foram avaliadas em duas etapas: a primeira entre a 16ª e a 20ª semanas de gestação e a segunda no 6º mês pós-parto.

Na primeira fase as pacientes responderam a um questionário composto de dados como: identificação (nome, idade, endereço), DUM, semanas de gestação, data provável do parto, história de gestações anteriores, queixas de disfunção tiroidiana e fatores de risco para desenvolvimento da TPP (tiroidopatia prévia, diabetes mellitus, doença auto-imune, história familiar de tiroidopatia e/ou doença auto-imune). Foi também realizado exame físico direcionado aos sinais de disfunção tiroidiana e presença de bócio.

Na segunda avaliação, no 6º mês pós-parto, as mulheres foram questionadas quanto a intercorrências durante a gestação e durante o parto, sintomas de disfunção tiroidiana nos seis meses de pós-parto (fadiga,

depressão, distúrbio de concentração, labilidade emocional e palpitação) com época de aparecimento dos mesmos, e dados do recém-nascido (sexo, estatura, peso). Foram também examinadas quanto aos sinais de disfunção tiroidiana e presença de bócio.

Além da avaliação clínica, todas as pacientes foram submetidas ao estudo da função tiroidiana com dosagens séricas de T3 total (kit DPC-RIE; VN: 86 - 187 ng/dl); T4 total (kit DPC-RIE; VN: 4,5 - 12,5 mcg/dl); T4 livre (kit DPC-RIE; VN: 0,8 - 2,0 ng/dl) e TSH (kit DPC-RIE; VN: 0,4 - 4,5 µUI/ml). Também foi realizada a dosagem de AATg (kit Seratek/Miles do Brasil - aglutinação de partículas sensibilizadas com tireoglobulina, valor positivo $\geq 1/400$) e AATPO (kit Biocode/Biotechnology - RIE; valor positivo ≥ 20 UI/ml).

A análise dos dados coletados foi realizada através do programa EPI-INFO, utilizando-se para comparação dos 2 grupos (diabéticas e não-diabéticas) o teste positivo de Student (média) no caso das variáveis idade e semanas de gestação e o teste de Mann Whitney (mediana) para o restante das variáveis. Utilizou-se também o teste exato de Fisher para a comparação de proporções.

RESULTADOS

Considerando que mulheres grávidas com AATPO positivo no início da gestação teriam um maior risco de desenvolver TPP, usamos como grupo controle mulheres não grávidas, porém em idade fértil. Das 26 mulheres em idade fértil, somente uma era AATPO positivo, devendo-se ressaltar que esta paciente apresentava patologia auto-imune (Lupus Eritematoso Sistêmico).

Das 115 gestantes avaliadas no início da gestação 12 (10,4%) apresentaram AATPO positivo, com valores que variaram de 32,7 a 161,9 UI/ml, onde nove (75%) eram não diabéticas e três (25%) diabéticas. Dez destas pacientes permaneceram AATPO positivo na segunda avaliação, sendo que duas não foram avaliadas nesta etapa, pois abortaram.

Das 12 gestantes positivas na primeira avaliação: duas (16,6%) abortaram entre o 5º e o 6º mês de gestação; três (25%) mantiveram-se eutiroidianas; três (25%) mostraram hipotireoidismo subclínico (TSH-RIE entre $\geq 4,5$ e 15 mUI/ml, na ausência de quadro clínico de hipotireoidismo e alterações dos outros hormônios tiroidianos) e quatro (33,3%) desenvolveram TPP

Consideramos para o diagnóstico da TPP: alterações clínico-laboratoriais compatíveis com hiper ou hipotireoidismo, associado a anticorpos antitiroidianos positivos e bócio.

1. Comparação das médias entre o grupo de diabéticas e não diabéticas

PACIENTES	Idade (anos)	Tempo de gestação (meses)	TSH (mUI/ml)		T4L (ng/dl)		AATPO (+/-)	
			Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
Grávidas não-diabéticas N=100	28,9	17,96	2,17	3,75	1,13	1,04	17,9	20,3
Grávidas diabéticas N=15	29,1	17,97	2,84	4,65	1,25	1,06	18,1	20,6
Estatística	p=0,91	p=0,99	p=0,08		p=0,42		p=0,19	

2. Avaliação clínico-laboratorial das mulheres que desenvolveram TPP

Paciente	AATPO UI/ml	Fadiga	Depressão	SINTOMAS			Bócio	T4L ng/dl	TSH mUI/ml
				Dist.	Conc.	Lab. Emoc.			
1	146,0	S	N	S	N	S	0,3	31,7	
2	183,2	S	S	S	N	S	0,3	52,3	
3	203,4	S	S	S	S	S	0,4	40,9	
4	122,3	S	N	N	N	S	0,8	36,9	

Entre as gestantes que desenvolveram TPP o sintoma mais comum foi a fadiga nas quatro (100%), sendo em duas (50%) a única queixa. Depressão ocorreu com maior frequência no grupo de diabéticas (3/15) do que nas não diabéticas (3/96) (p=0,007 - teste de Mann Whitney).

3. Sinais e Sintomas apresentados pelas pacientes com TPP

Fadiga	4
Depressão	2
Distúrbio da Concentração	2
Labilidade Emocional	1
Bócio	4

Quando observamos na primeira avaliação pacientes AATPO positivo e negativo observamos que houve diferença significativa entre os dois grupos no que se relaciona a história de diabetes na família (p=0,07) e história de doença auto-imune (p=0,08), sendo estes mais frequentes no grupo das AATPO positivos.

Quanto a AATg, uma (0,9%) gestante apresentou valor positivo na primeira avaliação, enquanto duas (1,8%) o apresentaram em uma análise posterior.

Em relação aos fatores de risco para o desenvolvimento da TPP, verificamos que as quatro pacientes apresentaram algum deles: duas apresentaram história de doença auto-imune (Lupus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatóide), uma possuía diabetes na família e uma era portadora diabetes do tipo 1.

Pudemos observar que as pacientes que desenvolveram TPP foram as que apresentavam os maiores valores de AATPO; a paciente com o maior valor de AATPO (203,4) foi a que apresentou o quadro com sintomas mais exuberantes.

4. Comparação dos anticorpos entre diabéticas e não diabéticas

	AATPO	AATg	TPP
NÃO DIABÉTICAS (N=100) (87%)	N=9 (75%)	N=1 (1%)	N=3 (75%)
DIABÉTICAS (N=15) (13%)	N=3 (25%)	N=0 (99%)	N=1 (25%)

DISCUSSÃO

Durante a gravidez, ocorre um período de relevante imunossupressão, que no período pós-parto se reverte em risco de rebote da auto-imunidade. Desta forma as doenças auto-ímmunes da tireóide tendem a reduzir sua expressão no período de gestação, exacerbando-se no período pós-parto (8,14,15). Assim, descreve-se a TPP como uma doença tireoidiana auto-ímmune, que acomete as mulheres no período pós-parto, onde há uma maior atividade imunológica (6,10,17,23), onde ocorre hipo e/ou hipertiroidismo que pode evoluir para cura espontânea, hipotiroidismo permanente ou recorrência em gestações posteriores.

Como tentativa de se prever uma disfunção tiroi-
diana pós-parto tem-se difundido a realização da
dosagem de Ac antitiroídianos no início, entre a 16^a e
20^a semana de gestação (13). Sabe-se que os títulos de
AATPO são os de maior importância neste estudo.

Em nosso estudo, das 115 gestantes que aderiram
ao acompanhamento, na primeira fase da avaliação 12
(10,4%) tiveram AATPO positivo, enquanto somente
uma (0,9%) apresentou AATg positivo. Stagnaro-
Green (24) descreveu 19,6% de positividade para Ac
antitiroídianos quando avaliou gestantes no 1^o
trimestre de gravidez. Na segunda avaliação, no perí-
odo pós-parto, dez (9%) grávidas tiveram esta dosagem
positiva, o que está de acordo com a literatura onde se
descreve 10% das mulheres apresentando Ac anti-
tiroídianos positivos.

Das gestantes com positividade para AATPO na
primeira avaliação, quatro (33,3%) desenvolveram TPP
no período pós-parto. Das mulheres que apresentam
anticorpos positivos na primeira avaliação, metade a 2/3
desenvolvem TPP, como descrito por Smallridge (6).

Vários autores (7,13,20,21) já sugeriram que o
grau de disfunção tiroiídiana correlaciona-se positiva-
mente com os títulos de Ac antitiroídianos tanto no
início da gestação quanto no período pós-parto. Nosso
estudo sugere que, à semelhança do que descrito por
vários autores, quanto maior os títulos de AATPO,
mais importante é o quadro de TPP.

Todas as nossas pacientes apresentavam quadro de
hipotireoidismo ($TSH \geq 15$ mUI/ml) no momento da
avaliação. Isto ocorreu porque avaliação foi realizada
no 6^o mês pós-parto, período no qual o hipotireoidis-
mo geralmente ocorre (segundo a literatura se expres-
sa entre o 4^o e 6^o mês pós-parto).

O sintoma mais proeminente entre as pacientes foi
a fadiga, que ocorreu em 100% delas. Estudos realiza-
dos por Jansson e cols (26) confirmam este achado.
Outro sintoma importante nestes caso é a depressão
que ocorreu em três (25%) das AATPO positivas e em
duas (50%) pacientes que desenvolveram TPP. Hayslip
e cols (20) descreveram que mulheres com Ac anti-
tiroídianos positivos e disfunção tiroiídiana pós-parto
apresentaram mais sintomas depressivos do que mu-
lheres eutiroidianas Ac negativo.

Todas as pacientes que desenvolveram TPP neste
estudo apresentavam algum dos fatores de risco
descritos na literatura.

Quando analisamos o grupo de 15 diabéticas, três
(20%) apresentaram AATPO positivo na primeira fase.
Uma (33%) diabética do tipo I desenvolveu TPP.
Gerstein (16) demonstrou que em seu grupo de dia-
béticas do tipo I, 25% desenvolveu disfunção tiroi-
diana pós-parto, onde a TPP foi responsável por 22,5%.

Alvarez-Marfany (19) reportou que 10,5% de diabéti-
cas de seu grupo desenvolveram TPP.

Diante destes dados concluímos que a TPP é uma
doença de elevada prevalência em nosso meio. Pode
ser prevista através da dosagem do AATPO no início
da gestação (entre a 16^a e a 20^a semanas). Pacientes
com títulos positivos destes Ac nesta fase e pacientes
com fatores de risco para TPP devem ser acompa-
nhadas regularmente durante o 1^o ano pós-parto. Este
rastreamento é particularmente aconselhável nas ges-
tantes diabéticas do tipo I.

REFERÊNCIAS

1. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
2. Fung HYM, Kologlu M, Collison K, John R, Richards CJ, Hall R et al. Postpartum thyroid dysfunction in Mid Glamorgan. *BMJ* 1988;296:241-4.
3. Metsman JH, Goodwin TM, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1995;24:41-69.
4. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Hashimoto T, Nakamura S, Tonami N et al. Postpartum thyroiditis. A clinical, histologic and immunopathologic study of 15 cases. *Am J Clin Pathol* 1993;100:200-5.
5. Nikolai TF, Turney SL, Roberts RC. Postpartum lymphocytic thyroiditis. Prevalence, clinical course and a long-term follow-up. *Arch Intern Med* 1987;147:221-4.
6. Smallridge RC. Postpartum thyroid dysfunction: a frequently undiagnosed endocrine disorder. *The Endocrinologist* 1996;6:44-50.
7. Amino N, Tada H, Hidaka Y. The spectrum of postpartum thyroid dysfunction: diagnosis, management and long-term prognosis. *Endoc Pract* 1996;2:406-10.
8. Amino N. Postpartum thyroid disease. *Adv Perin Thyroid* 1991;167-80.
9. Freeman R, Rosen H, Thyssen B. Incidence of thyroid dysfunction in an unselected postpartum population. *Arch Intern Med* 1986;146:1361-4.
10. Goldman JM. Postpartum thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 1986;146:1296-9.
11. Harris B, Othman S, Davies JA, Weppner GJ, Richards CJ, Newcomb RG et al. Association between postpartum thyroid dysfunction and thyroid antibodies and depression. *BMJ* 1992;305:152-6.
12. Hall R, Richards CJ, Lazarus JH. The thyroid and pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:512-5.
13. Othman S, Phillips DIW, Parkes AB, Richards CJ, Harris B, Fung H et al. A long-term follow-up of postpartum thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1990;32:559-64.
14. Rabelo LM, Araújo L, Rabelo MM. Disfunções tiroiídianas na gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1995;39:184-7.
15. Roti E, Emerson CH. Clinical review 29. Postpartum thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:3-5.

16. Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type I diabetes mellitus. **Ann Intern Med** 1993;118:419-23.
17. Li-Volsi VA. Postpartum thyroiditis - The pathology slowly unravels. **Am J Clin Pathol** 1993;100:193-5.
18. Pop VJM, De Rooy HAM, Vader HL, Van Der Heide D, Van Son MM, Komproe IH. Microsomal antibodies during gestation in relation to postpartum thyroid dysfunction and depression. **Acta Endocrinol** 1993;129:26-30.
19. Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, Robertson C, Stagnaro-Green A. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:10-6.
20. Hayslip CC, Fein HG, O'Donnel VM, Friedman DS, Klein TA, Smallridge RC. The value of serum antimicrosomal antibody testing in screening for symptomatic postpartum thyroid dysfunction. **Am J Obstet Gynecol** 1988;159:203-9.
21. Jaime JC, Parkes AB, Lazarus JH, Hall R, Costantes G, McLachlan SM et al. Thyroid peroxidase autoantibody fingerprints II. A longitudinal study in postpartum thyroiditis. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:1000-5.
22. Parkes AB, Black EG, Adams H, John R, Richards CJ, Hall R et al. Serum thyroglobulin: an early indicator of autoimmune post-partum thyroiditis. **Clin Endocrinol** 1994;41:9-14.
23. Gerstein HC. How common is postpartum thyroiditis? A methodologic overview of the literature. **Arch Intern Med** 1990;150:1397-400.
24. Weetman AP. Prediction of post-partum thyroiditis. **Clin Endocrinol** 1994;41:7-8.
25. Vargas MT, Briones-Urbina R, Gladman D, Papsin FR, Walfish PG. Antithyroid microsomal autoantibodies and HLA-DR5 are associated with postpartum thyroid dysfunction: evidence supporting an autoimmune pathogenesis. **J Clin Endocrinol Metab** 1988;67:327-33.
26. Jansson R, Thompson PM, Clark F, McLachlan SM. Association between thyroid microsomal antibodies of subclass IgG-1 and hypothyroidism in autoimmune postpartum thyroiditis. **Clin Exp Immunol** 1986;63:80-6.

Endereço para correspondência:

Andréa Barros
Rua Coronel Ernesto Ribeiro, 482 - Neves
24.425-220 São Gonçalo, RJ