



Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**EFEITO AGUDO DOS ESTRÓGENOS CONJUGADOS SOBRE A
TIREÓIDE EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA:
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CRUZADO DUPLO-CEGO CONTRA
PLACEBO**

Autora: Cristina Cunha Comiran

Orientadora: Professora Doutora Tania Weber Furlanetto

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 13 de dezembro de 2005

C733e Comiran, Cristina Cunha

Efeito agudo dos estrógenos conjugados sobre a tireóide em mulheres na pós-menopausa : ensaio clínico randomizado cruzado duplo-cego contra placebo / Cristina Cunha Comiran ; orient. Tania Weber Furlanetto. – 2005.

87 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Pós-menopausa 2. Estrogênios 3. Glândula tireóide I. Furlanetto, Tânia Weber II. Título

NLM: WP 522

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

O projeto de pesquisa que originou esta dissertação de mestrado foi desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com o apoio dos Serviços de Medicina Interna, Ginecologia e Obstetrícia e Radiologia.

O projeto foi financiado pelo FIPE, FAPERGS, CNPq e CAPES.

O Protocolo deste estudo foi aprovado em 2000, sob o número 00-252, pelas Comissões Científica de Pesquisa e Ética em Saúde, reconhecidas pelo CONEP como Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

AGRADECIMENTOS

À Professora Tania Weber Furlanetto, pelo entusiasmo contagiante, ingrediente fundamental para levar adiante uma pós-graduação, mesmo em situações mais adversas.

Aos colegas Gustavo Vasconcelos Alves e Tiago Severo Garcia, pela inestimável ajuda, em todos os passos para a execução desse trabalho.

Ao colega e amor da minha vida Luís Henrique Petzhold, pelo apoio incondicional, inclusive na realização de exames de triagem para a inclusão de pacientes neste estudo, mesmo nos mais impróprios horários.

À colega Melissa Orlandin Premaor, bem como aos bolsistas, Vinícius Bressan Zanette, Ângela Paula Paludo, Patrícia Paludo e Sandra Cristina Lenhardt que tiveram importantes participações em diferentes etapas.

À professora Maria Celeste Osório Wender, pela colaboração especialmente na organização operacional para coleta de dados.

Ao professor Álvaro Porto Alegre Furtado e ao “professor” Fernando

Bittelbrunn, o primeiro por ter deixado de portas abertas o Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e ambos por terem sido excepcionais no treinamento do método para realização dos exames de ultra-sonografia.

DEDICATÓRIA

A graduação dediquei ao meu pai, colega e exemplo de profissional. Agora é a vez da minha mãe, e dos valores que com ela aprendi. Meu interesse pelo meio acadêmico e pela busca de conhecimentos é herança dessa minha formação.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS.....	3
INTRODUÇÃO.....	8
1 ANATOMIA DA TIREÓIDE.....	11
2 FORMAÇÃO E SECREÇÃO DOS HORMÔNIOS TIREÓIDEOS.....	13
3 REGULAÇÃO DA ATIVIDADE E DO CRESCIMENTO DA TIREÓIDE.....	15
4 O PAPEL DOS ESTRÓGENOS.....	20
5 SITUAÇÕES QUE MODIFICAM A FUNÇÃO E O VOLUME DA TIREÓIDE.....	23
6 ULTRA-SONOGRAFIA NA ESTIMATIVA DO VOLUME DA TIREÓIDE E ECODOPPLER NA AVALIAÇÃO DA TIREÓIDE.....	29
OBJETIVOS.....	32
REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	33

ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS	39
ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS	62
ANEXOS	82

INTRODUÇÃO

Vários fatores estão envolvidos na regulação da tireóide. O TSH (thyrotropin-stimulating hormone) e o iodeto têm papel preponderante no controle do volume da tireóide, no entanto, outras substâncias, como fatores de crescimento (autócrinos, parácrinos e endócrinos), também devem ser consideradas. [1, 2]

O TSH é o mais importante regulador da tireóide, estimulando a função da glândula. Seu efeito é maior, quando há menos iodo intracelular [3-5]. O iodo modifica a resposta de genes ao TSH, como o gene da proteína transportadora de sódio-iodeto e tireoglobulina, ocorrendo após a incorporação do iodo em compostos orgânicos [4, 6].

O aumento da glândula ligado à presença de fatores de crescimento pode associar-se a aumento da função, como o causado por IGF-I (fator de crescimento semelhante à insulina), ou redução da função, como o causado por EGF (fator de crescimento epitelial [7].

A deficiência de iodo é uma causa importante de bócio e a sua administração

pode reduzir ou fazer desaparecer um bócio causado pela deficiência de iodo em sua fase inicial. O bócio é mais freqüente nas mulheres, mesmo em áreas geográficas com ingestão de iodo considerada suficiente [8, 9]. As mulheres desenvolvem bócio mais facilmente na deficiência de iodo [10].

O papel dos hormônios sexuais não é bem conhecido, no entanto, em algumas situações, é observado efeito que poderia ser atribuído, em grande parte, aos estrógenos.

Os efeitos indiretos dos estrógenos, como o aumento da proteína-ligadora da tiroxina (TBG), e conseqüente aumento da concentração de tiroxina (T_4) e de triiodotironina (T_3) totais, são bastante conhecidos. Esse efeito provavelmente é responsável, ao menos em parte, pelo aumento da necessidade de hormônio da tireóide em mulheres hipotireóideas que iniciam reposição hormonal [11-13].

As mulheres hipotireóideas em tratamento com tiroxina, quando engravidam, necessitam aumentar a dose deste hormônio [14]. [15] Na gravidez, há aumento da excreção urinária de iodo, provavelmente relacionado ao aumento da filtração glomerular, observado na gestação [16-18]. Foi identificada uma relação entre a excreção urinária de iodo, e o aumento do volume da tireóide e a tireoglobulina (Tg) na gravidez. Os autores desse trabalho sugerem que se utilizem o volume da tireóide e os níveis séricos de Tg como parâmetros de suficiência de iodo na gestação [19], já que os níveis urinários podem estar dentro dos níveis desejados, por perda obrigatória causada pela gravidez em si.

A presença de um efeito direto dos estrógenos na tireóide é um tópico controverso. Para que esse efeito hormonal ocorra é imprescindível a presença de receptores funcionais de estrógenos nas células foliculares. O receptor de estrógenos foi descrito tanto em células foliculares normais como patológicas [20];[21-28], apesar de alguns autores não terem conseguido demonstrar esses receptores, provavelmente por problemas metodológicos [29].

Em uma linhagem de células foliculares de tireóide de rato, FRTL-5, foi demonstrado efeito direto do estradiol, aumentando o crescimento dessas células, reduzindo o RNA do gene da proteína transportadora do sódio-iodeto e reduzindo a captação do iodo[20, 30]. Há também evidências que o estradiol exerce efeito no crescimento de células tumorais da tireóide benignas e malignas[21].

Os estrogênios têm sido cada vez mais utilizados na prática clínica, mas não sabemos quais seus efeitos exatos sobre a tireóide. Teoricamente, pode ter um efeito semelhante ao visto na gravidez [31-35], com aumento da excreção urinária de iodo, às custas de depleção do conteúdo de iodo intratireóideo, aumentando o volume da tireóide, além dos seus prováveis efeitos diretos.

Existem alguns estudos demonstrando o efeito do ciclo menstrual ou do uso de anticoncepcional no volume da tireóide [16-18, 36], porém se encontram muito poucos estudos na literatura sobre os efeitos na tireóide da terapia de reposição hormonal com estrogênios conjugados em mulheres na pós-menopausa e o tempo de regulação do eixo.

1 ANATOMIA DA TIREÓIDE

A glândula tireóide se desenvolve a partir do endoderma associado ao intestino faríngeo [37] através de uma invaginação tubular na base da língua que migra caudalmente ao longo da porção anterior do pescoço, situando-se anterior e lateralmente à traquéia. Há uma proliferação da extremidade distal e as demais estruturas degeneram e desaparecem [38].

A glândula tireóide é formada por dois lobos, direito e esquerdo, unidos por um istmo de tecido glandular que se estende anteriormente ao segundo e terceiro anéis traqueais. Localiza-se na região mediana ântero-inferior do pescoço, ao nível do compartimento infra-hióideo, profundamente aos músculos esterno-tireóideo e esterno-hióideo [39, 40].

Ocasionalmente, em especial quando a glândula está aumentada, identifica-se um lobo chamado piramidal, descrito como uma projeção semelhante a um dedo se dirigindo cranialmente a partir do istmo, logo lateralmente à linha média, usualmente à esquerda [7].

A vascularização de cada lobo da glândula é realizada pelas artérias tireóidea

superior, ramo da artéria carótida externa que penetra no lobo através do seu ápice, e artéria tireóidea inferior (responsável pela maior parte da nutrição de cada lobo), ramo do tronco tireocervical, que penetra no lobo pela sua face póstero-inferior. Há numerosas anastomoses entre as artérias tireóideas [40]. Em geral, o lobo direito é mais vascularizado e maior que o esquerdo e tem tendência a aumentar mais nas doenças que estão associadas a aumento difuso da glândula [7].

A drenagem linfática é rica e a glândula tireóide é innervada pelo sistema nervoso colinérgico e adrenérgico, por via de fibras provenientes do nervo vago e gânglio cervical, respectivamente [7].

A tireóide é composta por folículos que tridimensionalmente são esféricos e de dimensões variadas [38], formados por células cubóides cuja base é recoberta por uma membrana basal e as células adjacentes são ligadas por junções fechadas nas suas porções basal e apical (luminal). Quando a glândula é intensamente estimulada, as células foliculares aumentam de tamanho e adquirem forma mais colunar, com os núcleos situados na base. O lúmen do folículo é recortado devido à proteinólise ativa do colóide contendo hormônio [37]. Entre os folículos observa-se um delicado estroma fibroso que forma alguns septos, além de células C, que secretam calcitonina e são derivadas da neuroectoderma, e linfócitos.

2 FORMAÇÃO E SECREÇÃO DOS HORMÔNIOS TIREÓIDEOS

A tireóide sintetiza e secreta dois hormônios ativos, a tiroxina (T_4) e a triiodotironina (T_3), os únicos compostos iodados com significado fisiológico conhecido [37], essenciais para a regulação dos processos metabólicos no organismo. [5]

Cerca de 80-90% da produção consiste em T_4 , 10% em T_3 e menos de 1% em T_3 reverso. [5]

Os átomos de iodo correspondem a 65% do peso molecular de T_4 e 58% do peso molecular de T_3 , por isso a sua fundamental importância na constituição hormonal [37].

A ingestão média diária de iodo nos EUA, e provavelmente na maior parte dos grandes centros brasileiros, é de 200 – 500 μg , e cerca de 70-80 μg de iodeto é captado diariamente pela glândula tireóide [37].

O iodo é reduzido a iodeto para ser absorvido no intestino delgado. O iodeto é ativamente transportado para a glândula tireóide contra uma proporção normal iodeto tireóide/iodeto livre plasmática da ordem de 30. Essa captação de iodeto

requer produção de energia por fosforilação oxidativa [4].

No interior da célula, o iodeto migra para a superfície apical, no lúmen folicular é imediatamente oxidado a iodo e logo depois incorporado às moléculas de tirosina que se apresentam como componentes de uma glicoproteína, a tireoglobulina, que migra também para a superfície apical em vesículas após ser sintetizada no retículo endoplasmático e anexados componentes de carboidrato no complexo de Golgi [7].

No processo de iodetação da tireoglobulina formam-se a monoiodotirosina (MIT) e a diiodotirosina (DIT) que se combinam para formar os hormônios tireóideos. No lúmen folicular, a tireoglobulina é armazenada na forma de colóide [41].

O colóide é recuperado para o interior da célula por endocitose e o T_3 e T_4 são liberados pela membrana basal após a ação de lisossomas que se fundem com a gotícula de colóide no interior da célula. As moléculas de MIT e DIT, também liberadas nesse processo e sem atividade fisiológica, são desiodetadas pela enzima desiodinase. [37].

3 REGULAÇÃO DA ATIVIDADE E DO CRESCIMENTO DA TIREÓIDE

Muitas substâncias interagem com a célula folicular da tireóide modulando sua atividade metabólica. Os fatores mais importantes para a regulação da produção hormonal e do crescimento da tireóide são a disponibilidade de iodo e o TSH. Outros componentes como fatores de crescimento (autócrinos, parácrinos e endócrinos), neurotransmissores e prostaglandinas desempenham papel na regulação cuja relevância fisiológica ainda está sendo estudada [1, 2].

A tireóide, juntamente com a hipófise e o hipotálamo, participam de um clássico tipo de controle por retro-alimentação. Além disso, há uma relação inversa entre o nível glandular de iodo orgânico e a taxa de produção hormonal. Estes mecanismos auto-regulatórios visam a estabilizar a taxa de síntese hormonal, a despeito das flutuações na disponibilidade de substratos, e corrigir alterações, mesmo que pequenas, na concentração sérica dos hormônios tireóideos livres [41].

O hipotálamo produz hormônio tireotrófico (TRH), um tripeptídeo derivado da molécula prepro-TRH, que é transportada nos axônios neuronais pela eminência medial e é liberada próximo ao plexo portal hipotálamo-hipofisário [7, 42-44].

Na hipófise, o TRH liga-se a um receptor da membrana do tireotrófo, induzindo sua resposta [43, 45] via segundo mensageiro (cálcio e cGMP). Ocorre então estímulo para a transcrição do gene do TSH. Os hormônios tireóideos, além de inibir a síntese do mRNA de prepro-TRH também bloqueiam a capacidade do TRH de estimular a liberação de TSH pela hipófise.

3.1 TSH:

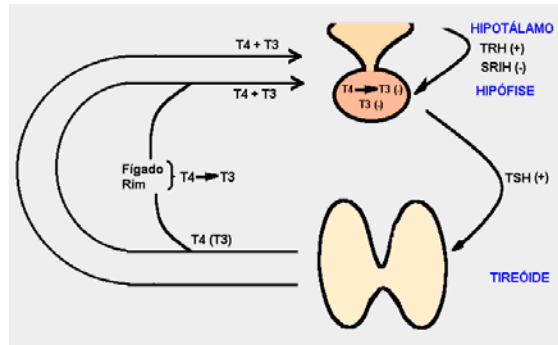
O TSH é uma glicoproteína secretada pelos tireotrófos na porção ântero-medial da adeno-hipófise, e tem influência em quase todos os passos da síntese e liberação dos hormônios da tireóide [11]. Todos esses efeitos parecem ser mediados por uma resposta do cAMP à ligação da proteína ao seu receptor, estimulando o processo de captação do iodeto e cada etapa da síntese de T_3 e T_4 . Também estimula a endocitose do colóide, a proteólise de tireoglobulina e a liberação de T_4 e T_3 pela glândula.

A estimulação contínua pelo TSH produz hipertrofia e hiperplasia das células foliculares. As células aumentadas de volume mostram maior volume do retículo endoplasmático e maior número de ribossomas, bem como um aparelho de Golgi maior e mais complexo. Há aumento da síntese de DNA, proliferação de capilares e aumento do fluxo sanguíneo da tireóide. O T_4 e T_3 circulantes exercem efeito de retro-alimentação sobre a hipófise, diminuindo a secreção de TSH, no entanto, o tempo necessário para que essa resposta ocorra não é bem conhecido.

São as formas livres de T_4 e T_3 , e não as ligadas a proteínas, que regulam a

produção hipofisária de TSH [41].

Figura 1: Eixo hipotálamo-hipófise-tireóide.



Foi demonstrado que há um ponto de equilíbrio do T_4 livre, para cada indivíduo, em um estudo onde foram feitas medidas seriadas mensais, durante um ano, em 16 homens.[46]

Postula-se que é necessário um período longo de retirada do HT (hormônios da tireóide), para que haja aumento apropriado do TSH. [47]. Foi demonstrado que crianças com carcinoma diferenciado de tireóide têm níveis de TSH acima de 25 mU/L, 14 dias após a retirada do HT. [48]

3.2 Iodo:

O iodo possui ação bifásica. Quando em níveis baixos, a síntese do hormônio está positivamente correlacionada com a disponibilidade de iodeto. Entretanto,

acima dos níveis necessários para a síntese máxima, verifica-se efeito negativo importante sobre a secreção hormonal. O excesso significativo de iodo não só inibe a síntese de T_3 e T_4 como também sua própria captação pelas células foliculares.

O iodo é o principal substrato para o metabolismo do folículo tireóideo. A deficiência de iodo ocasiona produção inadequada dos hormônios da tireóide, aumento do TSH e bócio. Seus principais efeitos, quando em excesso, tanto *in vitro* como *in vivo*, é reduzir a resposta da tireóide ao TSH, inibir sua própria oxidação (efeito Wolff-Chaikoff), reduzir sua captação e, em concentrações altas, inibir a secreção do hormônio tireóideo. Pequenas mudanças na disponibilidade de iodo são suficientes para mudar os níveis de TSH, sugerindo que, em condições fisiológicas, a modulação da tireóide responde ao iodo como uma principal rota de retroalimentação negativa [7, 11].

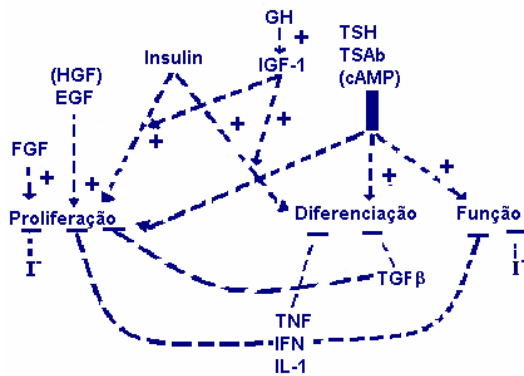
3.3 Fatores de Crescimento:

O fato da tireóide se apresentar hipertrofiada na acromegalia e não ocorrer bócio em áreas endêmicas de bócio em pigmeus que têm defeito no sistema IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina) sugere que este último tem um papel fundamental no crescimento das células da tireóide. Além disso, camundongos com aumento da expressão de IGF-1 e do receptor de IGF-1 desenvolvem hiperplasia e certo grau de autonomia em relação ao TSH.

O EGF (fator de crescimento epitelial) também produz proliferação das células

da tireóide em várias espécies. Porém, os efeitos do EGF são acompanhados de perda geral e irreversível da diferenciação. Os efeitos do EGF sobre a diferenciação podem ser dissociados da ação proliferativa.[7, 11]

Figura 2: Principais controles celulares. EGF= FC Epiderme; FGF=FC fibroblasto; GH= h crescimento; HGF= FC hepatócito;l= iodeto; IGF-1= FC insulina; IFN= interferon; IL1= interleukin 1; TGI= Ig crescimento; TGFb= FC tumor b;TNF= F necrose tumoral; TSAb= Ig estímulo



4 O PAPEL DOS ESTRÓGENOS

Os estrógenos afetam o metabolismo da tireóide por mecanismos indiretos ou diretos.

4.1 Efeitos Indiretos:

O hiperestrogenismo, tanto endógeno (causado por gravidez, mola hidatiforme ou tumores produtores de estrógenos) como exógeno (pela administração de estrógenos), é acompanhado de aumento da TBG e de redução da TTR sérica (transtiretina sérica)[19, 49]. Os estrógenos são a causa mais comum de elevação da TBG e esse efeito ocorre mesmo após administração parenteral. A magnitude do aumento da TBG é em parte dose dependente e ocorre tanto em homens quanto em mulheres. Os estrógenos aumentam a complexidade das cadeias de oligossacarídeos e como consequência o número de ácidos siálicos na

molécula de TBG prolongando sua sobrevivência sérica. Ocorre então redução da depuração. As consequências do aumento da concentração da TBG sérica é o aumento dos níveis de T_4 , T_3 , rT_3 e em menor importância os metabólitos da deiodinação do T_3 . Por outro lado, as concentrações de T_4 livre (FT_4) e de T_3 livre (FT_3) e a quantidade absoluta de hormônio degradado por dia continuam normais, após um período de adaptação, cujo tempo não está bem determinado, em pessoas com reserva funcional normal.

4.2 Efeitos Diretos:

Os estrógenos muito provavelmente também agem diretamente sobre mecanismos fisiológicos da tireóide, através dos receptores (RE) alfa, efeito que pode ser mais pronunciado em neoplasias. [21, 28]

A presença de RE alfa e efeito direto do estradiol foram demonstrados em células foliculares da tireóide de ratos, FRTL-5. O estradiol determinou hiperplasia dessas células de forma dependente do tempo e da concentração e independente da presença ou ausência do TSH [20]. Houve redução da expressão do gene do mRNA da proteína transportadora do sódio-iodeto e redução da captação do iodo [20, 30].

Diversos estudos descrevem a presença de receptores alfa e beta em células de tireóide humana, derivadas de nódulos benignos ou carcinoma. Não há diferença na expressão de RE alfa entre homens e mulheres, mas ocorre um significativo aumento da expressão de seus níveis em resposta ao 17 beta-estradiol. O estímulo

dessas células, com 17 beta-estradiol, aumenta sua taxa de proliferação e aumenta a expressão da proteína cíclica D1 que tem um papel importante na regulação G(1)/S do ciclo celular. ICI 182780, um antagonista do estrógeno inibe o efeito do 17 beta-estradiol [21].

5 SITUAÇÕES QUE MODIFICAM A FUNÇÃO E O VOLUME DA TIREÓIDE

5.1 Terapia de Reposição Hormonal com Estrógenos Conjugados na pós-menopausa:

Há aumento da necessidade de hormônio da tireóide em mulheres hipotireóideas que iniciam reposição hormonal [11-13].

A administração oral de EC 0,625 mg por dia, por seis semanas, foi acompanhada por aumento do TSH sérico, sem alteração significativa do índice de tiroxina livre. O momento em que o TSH aumentou de modo significativo não foi determinado nesse estudo, pois as medidas foram feitas somente após seis semanas. [13] Em outro estudo, mulheres eutireóideas, em uso de EC, tiveram níveis séricos de T₄ livre e TSH semelhantes, após 12 semanas, muito embora tivesse havido aumento não significativo do TSH [12].

Em um estudo realizado em nosso meio, a análise da média do volume da tireóide, corrigido para superfície corporal (SC), mostrou que uso prévio de AC maior que um ano ou uso atual de AC estavam associados a maior volume/SC do que nas mulheres com uso prévio até um ano. Os níveis séricos de TSH foram mais elevados

nas mulheres em uso atual de AC [50].

5.2 Fases do Ciclo Menstrual:

O ciclo menstrual pode estar associado com alterações cíclicas do volume da tireóide. Um trabalho demonstrou alteração do volume da tireóide em aproximadamente 50% entre os valores mínimos e máximos, com medidas significativamente maiores nos dias 16 e 23 em relação aos dias 2 e 9 [36].

O TSH sérico e o T₃ não se modificaram significativamente durante o ciclo menstrual [51].

5.3 Uso de Contraceptivos Orais (AC):

O efeito do uso de AC contendo estrógenos sobre o volume da tireóide é controverso. Em um estudo observacional, foi evidenciado que os AC estão associados com um volume menor da tireóide e com menor risco de bócio[52]. Usuárias de AC tiveram volume tireóideo menor do que não usuárias em estudo realizado entre mulheres francesas participantes de um estudo transversal, no entanto, essa associação desapareceu quando outros fatores foram incluídos na análise dos dados [53, 54].

Em um estudo realizado em nosso meio, a análise da média do volume da tireóide, corrigido para superfície corporal (SC), mostrou que uso prévio de AC maior

que um ano ou uso atual de AC estavam associados a maior volume/SC do que nas mulheres com uso prévio até um ano. Os níveis séricos de TSH foram mais elevados nas mulheres em uso atual de AC [50].

Quanto à função hormonal da tireóide, os níveis de TSH são mais altos em mulheres usuárias de AC, o que pode ser atribuído a um aumento da demanda hormonal ou a um efeito inibitório direto dos AC sobre a tireóide. Usuárias de AC também apresentam níveis de T_3 e T_4 maior que não usuárias [51, 55].

Ao estudo Doppler, foi demonstrado um índice de pulsatilidade maior durante a fase folicular do ciclo menstrual [56], além de diferença no padrão de fluxo arterial dependente do sexo, o que também sugere um efeito do estrógeno [57].

5.4 Gestação:

A gravidez aumenta o volume da tireóide[31-35] cerca de 30 - 47% [58], especialmente quando combinada ao tabagismo e à deficiência de iodo [59-61], além disso, o efeito bociogênico não é totalmente reversível em áreas moderadamente deficientes de iodo [60]. Já em áreas em que não há carência de iodo, o volume da tireóide parece não aumentar, podendo em parte ser prevenido pela reposição de iodo [33, 62, 63].

Ocorrem várias mudanças fisiológicas na função tireoideana durante a gestação. A gonadotrofina coriônica humana age como hormônio tireotrófico, estimulando os receptores de TSH, assim como ocorre com o LH [11]. Há um

aumento dos níveis de tireoglobulina sérica, do T₃, T₄ totais e T₃ reverso livre[33]. Há redução dos níveis de T₃ e T₄ livres .[64] A placenta aumenta a desiodinação. Ocorre então aumento da demanda de iodo [19] que também pode se dever ao aumento da excreção urinária de iodo [58, 65].

Usuárias de AC e gestantes do terceiro trimestre apresentam aumento significativo dos níveis de TBG e tendência ao aumento da tiroxina sérica total [65].

Nas gestantes hipotireóideas, há aumento da demanda de HT, em parte explicada por aumento da proteína carreadora de tiroxina (TBG). Cada vez mais se acredita na importância do T₄ livre materno durante a gestação, especialmente durante o primeiro trimestre. O aumento de demanda desse hormônio foi observado tão cedo como aproximadamente seis semanas de gestação em mulheres hipotireóideas, e o aumento do TSH foi visto a partir de 4,4 semanas [66].

O ajuste preciso da dose de HT é importante em mulheres hipotireóideas no início da gestação, pois o fornecimento de quantidade adequada de HT para o concepto, nesse período, se associa ao desenvolvimento neuropsicomotor da criança.[67-70]

5.5 Idade, Peso e Altura:

Foi observado que o volume da tireóide tem correlação positiva com idade, peso, altura, índice de massa corporal e área da superfície corporal. A correlação mais significativa encontrada foi com a idade [54]. Também foi sugerida

correlação da massa corporal magra com o volume da tireóide mais forte do que entre o peso corporal e o volume da glândula [71].

Há evidências de correlação positiva do volume da tireóide com o peso corporal e a idade [72]; a influência do peso, é três vezes maior que a da idade. Outro estudo, entretanto, mostra em ambos os sexos correlação positiva do volume da tireóide com o peso, altura, índice de massa corporal e área da superfície corporal, mas correlação negativa com a idade no sexo feminino [53]. Essa correlação negativa com o sexo feminino parece ser totalmente explicada pelo menor peso[73].

5.6 Fatores Genéticos:

A correlação do volume da tireóide é maior em gêmeos monozigóticos que dizigóticos ($r(MZ) = 0.71$; $r(DZ) = 0.18$; $P < 0.001$). Foi calculado que fatores genéticos são responsáveis por 71% (intervalo de confiança de 95%: 61-78%) das diferenças individuais do volume da tireóide. Fatores genéticos são importantes na regulação do volume normal da tireóide, por isso, apenas algumas pessoas desenvolvem bócio na presença de fatores bociogênicos, além disso os fatores ambientais são mais importantes nas mulheres [74].

5.7 Tabagismo e Outros fatores:

O tabagismo, isoladamente, pode induzir ao crescimento da tireóide[53, 54, 75]. O volume médio da tireóide de fumantes foi significativamente maior [26 mL

(11mL-52mL)] que não fumantes [15 mL (8mL-37mL)] em um estudo que avaliou 219 pessoas[75]. O tabagismo aumenta os níveis de tireoglobulina sérica.

História familiar e baixo nível sócio-econômico parecem estar associados a maior ocorrência de bócio [76].

6 ULTRA-SONOGRAFIA NA ESTIMATIVA DO VOLUME DA TIREÓIDE E ECODOPPLER NA AVALIAÇÃO DA TIREÓIDE

O exame ultra-sonográfico da tireóide deve ser realizado com transdutor de alta frequência (7,5 a 15 MHz), com o paciente posicionado em decúbito dorsal, tendo sua cabeça hiper-estendida.

Admitindo-se que cada lobo da tireóide tem forma elíptica, são feitas as medidas do eixo longitudinal (L), ântero-posterior (AP) e transversal (T) dos dois lobos. O do volume de cada lobo é então estimado pela fórmula geométrica do volume elipsóide: $L \times AP \times T \times 0,523$. Para obtermos o volume total da tireóide somamos o volume de cada um dos lobos [39, 77]. Na maioria dos estudos se despreza o volume do istmo por ser de menores proporções, mensuração mais difícil e provavelmente reduzir a acurácia do método, se tornando pouco importante principalmente quando o objetivo são comparações pelo mesmo método (ultra-sonografia) e para avaliações consecutivas de um mesmo paciente ou mesmo pacientes diferentes.

Um estudo comparando a medida do volume da tireóide pela tomografia computadorizada e pelo ultra-som demonstrou que a medida do volume da

tireóide baseado na ultra-sonografia é um método reprodutível, desde que o paciente não tenha bócio intra-torácico [78].

O bócio, definido como volume da glândula tireóide acima do normal, não relacionado a auto-imunidade, é muito comum em nosso meio e ocorre mais nas mulheres, mesmo em áreas geográficas com ingestão de iodo considerada suficiente[8, 9, 79]. As mulheres desenvolvem bócio mais facilmente na deficiência de iodo[10]. Classicamente, considera-se bócio um volume da tireóide superior a 18 mL nas mulheres e a 25 mL nos homens[80, 81]. No entanto, o volume da tireóide pode variar de uma população para outra e depende de fatores como a suficiência de iodo na população, a superfície corporal e a idade. Estudos observacionais têm obtido menores volumes médios da tireóide em mulheres saudáveis, como 8,9 mL (na pré-menopausa) e 6,19 mL [53, 82].

O coeficiente de variação interobservador é de 4 % para glândulas maiores que 80 mL e 6 % para glândulas menores que 80 mL [72]. Estudos de variação intra-observador mostram coeficientes entre 5,1 %[36]e 7,8 %[31, 83]. Em crianças, a variação intraobservador do volume da tireóide foi de 8,4 +/- 6,7% e a variação interobservador foi de 13,3 +/- 8,2%. A maior variação interobservador foi encontrada na medida do diâmetro longitudinal da glândula [84].

A ultra-sonografia com doppler em cores da tireóide tem sido usada tanto no diagnóstico de doenças difusas [15, 85, 86], para tentativa de uma estimativa da função da tireóide, assim como nas doenças nodulares, com o objetivo do diagnóstico diferencial de lesões malignas e benignas.

Os padrões de vascularização como o “inferno tireóideo” que ocorre como marco do hipertireoidismo na doença de Graves já é conhecido há algum tempo, assim como um padrão semelhante em outros estados de hiperfunção como nas tireoidites. Esses padrões podem ser usados para o seguimento da doença de Graves [87].

O aumento do fluxo na tireóide parece ocorrer em decorrência de um maior estímulo pelo TSH ou anticorpo que estimula o receptor do TSH, já que o padrão aumentado de fluxo não ocorre na tireotoxicose por ingestão exógena de hormônios ou por processo destrutivo [88].

Como tentativa de tornar um estudo mais objetivo, ao invés do padrão do fluxo parenquimatoso da tireóide, podemos usar medidas específicas e reprodutíveis de uma mesma artéria em local semelhante e que é responsável pela maior parte da nutrição da glândula – a artéria tireóidea inferior [89]. As medidas dopplerfluxométricas geralmente usadas incluem o pico de velocidade sistólica, a velocidade diastólica final e o índice de resistência [87, 88, 90].

OBJETIVOS

O objetivo principal foi estudar o efeito agudo dos estrógenos conjugados sobre o volume e a função da tireóide, níveis séricos de tireoglobulina, fluxo sanguíneo arterial da tireóide e excreção urinária de iodo, em mulheres com insuficiência ovariana fisiológica (pós-menopausa).

O momento das alterações hormonais, excreção urinária de iodo, volume da tireóide ou alteração de fluxo, assim como a relação entre esses desfechos, também foi observada.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Dumont, J.E., et al., *Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors*. *Physiol Rev*, 1992. 72(3): p. 667-97.
2. Vassart, G. and J.E. Dumont, *The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth*. *Endocr Rev*, 1992. 13(3): p. 596-611.
3. Brabant, G., et al., *Early adaptation of thyrotropin and thyroglobulin secretion to experimentally decreased iodine supply in man*. *Metabolism*, 1992. 41(10): p. 1093-6.
4. Carrasco, N., *Iodide transport in the thyroid gland*. *Biochim Biophys Acta*, 1993. 1154(1): p. 65-82.
5. Dunn, J.T., *Thyroid Hormone Synthesis and Secretion*. 2002, Endocrine Education, Inc.
6. Nagataki, S. and N. Yokohama, *Autoregulation: Effects of iodide*, in *Werner's and Ingbar's The Thyroid: A fundamental and Clinical Text*, R.D. Utiger, Editor. 1996, Lippincott Raven: Philadelphia-New York. p. 241-247.
7. Larsen, P.R., et al., *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. Vol. 1. 2003: Saunders. 331-374.
8. Tunbridge, W.M., et al., *The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1977. 7(6): p. 481-93.
9. Vanderpump, M.P. and W.M. Tunbridge, *The epidemiology of thyroid diseases*, in *Werner's and Ingbar's The Thyroid: A fundamental and Clinical Text*, R.D. Utiger, Editor. 1996, Lippincott Raven: Philadelphia-New York. p. 474-482.
10. Laurberg, P., et al., *Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the*

- elderly in Iceland and in Jutland, Denmark.* J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83(3): p. 765-9.
11. DeGroot and Jamelson, *Endocrinology*. Vol. 1. 2000: Sauders.
 12. Arafah, B.M., *Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy.* N Engl J Med, 2001. 344(23): p. 1743-9.
 13. Marqusee, E., et al., *The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(11): p. 4407-10.
 14. Alexander, E.K., et al., *Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism.* N Engl J Med, 2004. 351(3): p. 241-9.
 15. Fukunari, N., et al., *[Measurement of superior thyroid artery dynamics in cases of solitary thyroid tumor and its clinical evaluation].* Nippon Geka Gakkai Zasshi, 1989. 90(10): p. 1780-5.
 16. Glinoeer, D., de Nayer, P, Bourdoux, P, Lemone, M, Robyn, C, van Steirteghem, A, Kinthaert, J, Lejeune, B, *Regulation of maternal thyroid during pregnancy.* Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism., 1990. 71(2): p. 276-87.
 17. Glinoeer, D., *Maternal thyroid function in pregnancy.* J Endocrinol Invest, 1993. 16(5): p. 374-8.
 18. Glinoeer, D., *Pregnancy and iodine.* Thyroid, 2001. 11(5): p. 471-81.
 19. Glinoeer, D., M. Fernandez-Deville, and A.M. Ermans, *Use of direct thyroxine-binding globulin measurement in the evaluation of thyroid function.* J Endocrinol Invest, 1978. 1(4): p. 329-35.
 20. Furlanetto, T.W., L.Q. Nguyen, and J.L. Jameson, *Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells.* Endocrinology, 1999. 140(12): p. 5705-11.
 21. Manole, D., et al., *Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. 86(3): p. 1072-7.
 22. Marugo, M., et al., *Thyroid and steroid receptors.* J Endocrinol Invest, 1989. 12(8): p. 565-70.
 23. Mizukami, Y., et al., *Estrogen and estrogen receptors in thyroid carcinomas.* J Surg Oncol, 1991. 47(3): p. 165-9.

24. Inoue, H., et al., *Immunohistochemical study of estrogen receptor and estradiol on papillary thyroid carcinoma in young patients*. J Surg Oncol, 1993. 53(4): p. 226-30.
25. Inoue, H., et al., *Immunohistochemical study of estrogen receptors and the responsiveness to estrogen in papillary thyroid carcinoma*. Cancer, 1993. 72(4): p. 1364-8.
26. Dalla Valle, L., et al., *Potential for estrogen synthesis and action in human normal and neoplastic thyroid tissues*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. 83(10): p. 3702-9.
27. Lewy-Trenda, I., *Estrogen and progesterone receptors in neoplastic and non-neoplastic thyroid lesions*. Pol J Pathol, 2002. 53(2): p. 67-72.
28. Kawabata, W., et al., *Estrogen Receptors (alpha and beta) and 17beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 and 2 in Thyroid Disorders: Possible In Situ Estrogen Synthesis and Actions*. Mod Pathol, 2003. 16(5): p. 437-44.
29. Arain, S.A., et al., *Estrogen receptors in human thyroid gland. An immunohistochemical study*. Saudi Med J, 2003. 24(2): p. 174-8.
30. Furlanetto, T.W., et al., *Estradiol decreases iodide uptake by rat thyroid follicular FRTL-5 cells*. Braz J Med Biol Res, 2001. 34(2): p. 259-63.
31. Rasmussen, N.G., P.J. Hornnes, and L. Hegedus, *Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and post partum: the goitrogenic effect of pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1989. 160(5 Pt 1): p. 1216-20.
32. Nelson, M., et al., *Thyroid gland size in pregnancy. An ultrasound and clinical study*. J Reprod Med, 1987. 32(12): p. 888-90.
33. Berghout, A., et al., *Thyroid function and thyroid size in normal pregnant women living in an iodine replete area*. Clin Endocrinol (Oxf), 1994. 41(3): p. 375-9.
34. Berghout, A. and W. Wiersinga, *Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis*. Eur J Endocrinol, 1998. 138(5): p. 536-42.
35. Adesunkanmi, A.R. and O.N. Makinde, *Goitre prevalence in pregnant women attending antenatal clinic in a teaching hospital*. J Obstet Gynaecol, 2003. 23(2): p. 156-9.
36. Hegedus, L., S. Karstrup, and N. Rasmussen, *Evidence of cyclic alterations of thyroid size during the menstrual cycle in healthy women*. Am J Obstet Gynecol, 1986. 155(1): p. 142-5.

37. Berne, R.M., M.N. Levy, and B.M. Koeppen, *Physiology*. 5th ed. Vol. 1. 2004: Elsevier. 915-941.
38. Cotran, R.S., V. Kumar, and S. Robbins, *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 5th edition ed. Vol. 1. 2004: Sauders Company. 1121-1142.
39. Chammas, M.C., O.d.C. Saito, and G.G. Cerri, *Tireóide*, in *Ultra-Sonografia Pequenas Partes*, G.G. Cerri, Editor. 1999, Sarvier: São Paulo. p. 14-56.
40. Moore, K.L., *Anatomia Orientada para a Clínica*. 2ª ed. 1990, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 712-717.
41. Larsen, P.R., T.F. Davies, and I.D. Hay, *The Thyroid Gland*. Williams Textbook of Endocrinology, ed. M.D. P. Reed Larsen. 1998: W.B. Saunders Company.
42. Yamada, M., et al., *Assignment of human preprothyrotropin-releasing hormone (TRH) gene to chromosome 3*. Somat Cell Mol Genet, 1991. 17(1): p. 97-100.
43. Brenner-Gati, L. and M.C. Gershengorn, *Effects of thyrotropin-releasing hormone on phosphoinositides and cytoplasmic free calcium in thyrotropic pituitary cells*. Endocrinology, 1986. 118(1): p. 163-9.
44. Lechan, R.M., et al., *Thyrotropin-releasing hormone precursor: characterization in rat brain*. Science, 1986. 231(4734): p. 159-61.
45. Zhao, D., et al., *Molecular cloning of a complementary deoxyribonucleic acid encoding the thyrotropin-releasing hormone receptor and regulation of its messenger ribonucleic acid in rat GH cells*. Endocrinology, 1992. 130(6): p. 3529-36.
46. Andersen, S., Pedersen, KM, Bruun, NH, Laurberg, P., *Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2002. 87(3): p. 1068-72.
47. Pacini F, M.E., Castagna M G, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, Elisei R, Pinchera A, *Ablation of Thyroid Residues with 30 mCi 131I: A Comparison in Thyroid Cancer Patients Prepared with Recombinant Human TSH or Thyroid Hormone Withdrawal*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2002. 87(9): p. 4063-4068.
48. Kuijt, W.J., Huang, S. M., *Children with differentiated thyroid cancer achieve adequate hyperthyrotropinemia within 14 days of levothyroxine withdrawal*. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 2005. 8: p. 1085-1096.

49. Oppenheimer, J.H., *Role of plasma proteins in the binding, distribution and metabolism of the thyroid hormones*. N Engl J Med, 1968. 278(21): p. 1153-62.
50. Garcia, T.S. and T.W. Furlanetto, *O Efeito dos Contraceptivos Orais sobre o Volume da Tireóide*, in *Ciências Médicas*. 2003, UFRGS: Porto Alegre.
51. Weeke, J. and A.P. Hansen, *Serum tsh and serum t3 levels during normal menstrual cycles and during cycles on oral contraceptives*. Acta Endocrinol (Copenh), 1975. 79(3): p. 431-8.
52. Knudsen, N., et al., *Low goitre prevalence among users of oral contraceptives in a population sample of 3712 women*. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. 57(1): p. 71-6.
53. Barrere, X., et al., *Determinants of thyroid volume in healthy French adults participating in the SU.VI.MAX cohort*. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. 52(3): p. 273-8.
54. Semiz, S., et al., *Correlation between age, body size and thyroid volume in an endemic area*. J Endocrinol Invest, 2001. 24(8): p. 559-63.
55. Wiegatz, I., et al., *Effect of four oral contraceptives on thyroid hormones, adrenal and blood pressure parameters*. Contraception, 2003. 67(5): p. 361-6.
56. Chan, S.T., et al., *Relationship of thyroid blood flow to reproductive events in normal Chinese females*. Ultrasound Med Biol, 1999. 25(2): p. 233-40.
57. Chan, S.T., et al., *Alteration of thyroid blood flow during the normal menstrual cycle in healthy Chinese women*. Ultrasound Med Biol, 1998. 24(1): p. 15-20.
58. Smyth, P.P., et al., *Maternal iodine status and thyroid volume during pregnancy: correlation with neonatal iodine intake*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(9): p. 2840-3.
59. Knudsen, N., et al., *Parity is associated with increased thyroid volume solely among smokers in an area with moderate to mild iodine deficiency*. Eur J Endocrinol, 2002. 146(1): p. 39-43.
60. Rotondi, M., et al., *Parity as a thyroid size-determining factor in areas with moderate iodine deficiency*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(12): p. 4534-7.
61. Fadeyev, V., S. Lesnikova, and G. Melnichenko, *Prevalence of thyroid*

- disorders in pregnant women with mild iodine deficiency. Gynecol Endocrinol*, 2003. 17(5): p. 413-8.
62. Glinoeer, D., *The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2004. 18(2): p. 133-52.
 63. Romano, R., et al., *The effects of iodoprophylaxis on thyroid size during pregnancy. Am J Obstet Gynecol*, 1991. 164(2): p. 482-5.
 64. Rasmussen, L.B., et al., *Relations between various measures of iodine intake and thyroid volume, thyroid nodularity, and serum thyroglobulin. Am J Clin Nutr*, 2002. 76(5): p. 1069-76.
 65. Nasr, E.M., et al., *Thyroid function tests under the effect of steroidal contraceptives compared to normal pregnancy. Popul Sci*, 1982(3): p. 157-68.
 66. Alexander, E., Marqusee, E, Lawrence, J, Jarolim, P, Fischer, GA, Larsen, PR, *Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. New England Journal of Medicine*, 2004. 351(3): p. 241-9.
 67. Haddow, J., Palomaki, GE, Allan, WC, Williams, JR, Knight, GJ, Gagnon, J, O'Heir, CE, Mitchell, ML, Hermos, RJ, Waisbren, SE, Faix, JD, Klein, RZ., *Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. New England Journal of Medicine.*, 1999. 341(8): p. 549-55.
 68. Pop, V., Vulsma, T., *Maternal hypothyroxinaemia during (early) gestation. Lancet.*, 2005. 365(9471): p. 1604-6.
 69. Morreale de Escobar, G., Obregon, MJ, Escobar del Rey, F., *Role of thyroid hormone during early brain development. European Journal of Endocrinology.*, 2004. suppl 3: p. U25-37.
 70. Pop, V., Brouwers, EP, Vader, HL, Vulsma, T, van Baar, AL, de Vijlder, JJ., *Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2003. 59(3): p. 282-8.
 71. Wesche, M.F., W.M. Wiersinga, and N.J. Smits, *Lean body mass as a determinant of thyroid size. Clin Endocrinol (Oxf)*, 1998. 48(6): p. 701-6.
 72. Hegedus, L., et al., *The determination of thyroid volume by ultrasound and its relationship to body weight, age, and sex in normal subjects. J Clin Endocrinol Metab*, 1983. 56(2): p. 260-3.

73. Hegedus, L., *Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease*. Dan Med Bull, 1990. 37(3): p. 249-63.
74. Hansen, P.S., et al., *Genetic and environmental causes of individual differences in thyroid size: a study of healthy Danish twins*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(5): p. 2071-7.
75. Hegedus, L., et al., *High frequency of goitre in cigarette smokers*. Clin Endocrinol (Oxf), 1985. 22(3): p. 287-92.
76. Knudsen, N., et al., *Low socio-economic status and familial occurrence of goitre are associated with a high prevalence of goitre*. Eur J Epidemiol, 2003. 18(2): p. 175-81.
77. Knudsen, N., et al., *Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes*. Thyroid, 1999. 9(11): p. 1069-74.
78. Nygaard, B., et al., *Thyroid volume measured by ultrasonography and CT*. Acta Radiol, 2002. 43(3): p. 269-74.
79. Vanderpump, M.P., et al., *The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey*. Clin Endocrinol (Oxf), 1995. 43(1): p. 55-68.
80. Gutekunst, R., et al., *[Ultrasonic diagnosis of the thyroid gland]*. Dtsch Med Wochenschr, 1988. 113(27): p. 1109-12.
81. Hintze, G., et al., *Thyroid volume and goitre prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationships to laboratory indices*. Acta Endocrinol (Copenh), 1991. 124(1): p. 12-8.
82. Gomez, J.M., et al., *Determinants of thyroid volume as measured by ultrasonography in healthy adults randomly selected*. Clin Endocrinol (Oxf), 2000. 53(5): p. 629-34.
83. Hegedus, L., et al., *Thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease with goitre growth, low thyroxine and increasing triiodothyronine during PTU treatment*. Acta Endocrinol (Copenh), 1984. 107(4): p. 482-8.
84. Ozgen, A., et al., *Interobserver and intraobserver variations in sonographic measurement of thyroid volume in children*. Eur J Endocrinol, 1999. 140(4): p. 328-31.
85. Shimamoto, K., et al., *Thyroid nodules: evaluation with color Doppler ultrasonography*. J Ultrasound Med, 1993. 12(11): p. 673-8.

86. Lagalla, R., et al., *[Echo-color Doppler in thyroid disease]*. Radiol Med (Torino), 1993. 85(5 Suppl 1): p. 109-13.
87. Castagnone, D., et al., *Color Doppler sonography in Graves' disease: value in assessing activity of disease and predicting outcome*. AJR Am J Roentgenol, 1996. 166(1): p. 203-7.
88. Bogazzi, F., et al., *Thyroid vascularity and blood flow are not dependent on serum thyroid hormone levels: studies in vivo by color flow doppler sonography*. Eur J Endocrinol, 1999. 140(5): p. 452-6.
89. Caruso, G., et al., *Color Doppler measurement of blood flow in the inferior thyroid artery in patients with autoimmune thyroid diseases*. Eur J Radiol, 2000. 36(1): p. 5-10.
90. Schulz, S.L., U. Seeberger, and J.H. Hengstmann, *Color Doppler sonography in hypothyroidism*. Eur J Ultrasound, 2003. 16(3): p. 183-9.

ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS

ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS

ANEXOS

Retardo do Aumento Compensatório do TSH Secundário à Redução do T₄ Livre pelo Uso de Estrógenos Conjugados em Mulheres na Pós-Menopausa: Ensaio Clínico Randomizado Cruzado Duplo-Cego Contra Placebo

Cristina Cunha Comiran^{1,5} (CCC), Gustavo Vasconcelos Alves², Tiago Severo Garcia^{1,5} (TSG), Luís Henrique Petzhold, Melissa Orlandin Premaor^{2,5}, Vinícius Bressan Zanette⁶, Ângela Paula Paludo⁶, Patrícia Paludo⁶, Sandra Cristina Lenhardt, Maria Celeste Osório Wender^{3,5}, Álvaro Porto Alegre Furtado^{1,4}, Tania Weber Furlanetto^{2,4,5}

¹Serviço de Radiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre (RS), Brasil

²Serviço de Medicina Interna, HCPA, Porto Alegre (RS), Brasil

³Serviço de Ginecologia e Obstetrícia, HCPA, Porto Alegre (RS), Brasil

⁴Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brasil.

⁵Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brasil

⁶Acadêmicos de Medicina da UFRGS, Porto Alegre (RS), Brasil

Correspondências para: Cristina Cunha Comiran

Rua Ramiro Barcelos 2391/62 - CEP 90035-007 - Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: ccomiran@yahoo.com.br

Resumo

Estrógenos conjugados (EC) podem alterar o volume e função da tireóide. Os níveis séricos de tireotrofina (TSH) sofrem alterações, em resposta às variações dos hormônios tireóideos (HT), mas o tempo de resposta não é bem conhecido. Os efeitos do uso de EC na tireóide de mulheres na pós-menopausa foram os objetivos desse estudo.

Foi realizado ensaio clínico randomizado cruzado duplo cego contra placebo, tendo como desfechos tiroxina (T_4) livre, TSH, tireoglobulina sérica, iodo urinário e volume da tireóide e índice de resistência, pico de velocidade sistólica e velocidade diastólica final da artéria tireóidea inferior.

As mulheres usaram EC (1,25 mg) ou placebo e após um intervalo de 48 dias, os grupos de tratamento e placebo foram invertidos. Os desfechos foram aferidos após quatro (exceto os ultrassonográficos) e sete dias (todos), da intervenção. As medidas de média, desvio-padrão e mediana foram utilizadas para descrever as variáveis. Valores p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos para diferenças entre os grupos.

Houve diferença na média do T_4 livre sérico entre os grupos ($p=0,0006$). O T_4 livre reduziu após o quarto ($p = 0,01$) e o sétimo dia de EC ($p=0,003$) em relação ao basal. Não houve diferença nos níveis séricos de TSH e tireoglobulina e urinários de iodo (em quatro e sete dias) ou volume da tireóide e parâmetros dopplerfluxométricos (sete dias).

O uso de EC por curto período causou redução dos níveis séricos de T_4 livre, não acompanhado de variações de tireoglobulina e iodo urinário. Houve um

aumento não significativo do TSH o que sugere uma latência do aumento compensatório do TSH após a redução do T₄ livre, maior que sete dias, não descrita previamente.

Palavras-chave

Estrógenos conjugados, terapia de reposição hormonal, volume da tireóide, bócio, hormônios da tireóide, TSH, T₄ livre, ultra-sonografia da tireóide, ecodoppler colorido da tireóide.

Introdução

O crescimento e a função da glândula tireóide são regulados basicamente pela tireotrofina (TSH) e iodo, embora outras substâncias, como fatores de crescimento, também estejam envolvidas. (1, 2) O TSH é mais efetivo na estimulação do crescimento e da função da glândula, quando há menos iodo intracelular. (3) Os efeitos do TSH na tireóide são primariamente mediados por AMP cíclico, que aumenta em resposta à ligação do TSH ao seu receptor e estimula a captação de iodo e a síntese e liberação de hormônios da tireóide (HT), além de causar hipertrofia e hiperplasia das células foliculares, com aumento da síntese de DNA, proliferação de capilares e aumento do fluxo sanguíneo da tireóide (4, 5).

A produção hipofisária de TSH é negativamente regulada por HT livres circulantes. (6)

O TSH aumenta em resposta à redução dos HT circulantes, no entanto, o tempo necessário para que essa resposta ocorra não é bem conhecido em humanos. Em pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide, postula-se que é necessário um período longo de retirada do HT, para que haja aumento apropriado

do TSH. (7) Recentemente, foi demonstrado que crianças com carcinoma diferenciado de tireóide têm níveis de TSH acima de 25 mU/L, 14 dias após a retirada do HT. (8)

Em mulheres normais, no primeiro trimestre da gestação, há aumento do T₄ livre sérico, pelo estímulo do βhCG, que tem efeito semelhante ao TSH.(9-11) Nas gestantes hipotireóideas, há aumento da demanda de HT, em parte explicada por aumento da proteína carreadora de tiroxina (TBG). Cada vez mais se acredita na importância do T₄ livre materno durante a gestação, especialmente no primeiro trimestre. O aumento de demanda desse hormônio foi observado tão cedo como aproximadamente seis semanas de gestação em mulheres hipotireóideas, e o aumento do TSH foi visto a partir de 4,4 semanas (12).

O ajuste preciso da dose de HT é importante em mulheres hipotireóideas no início da gestação, pois o fornecimento de quantidade adequada de HT para o concepto, nesse período, se associa ao desenvolvimento neuropsicomotor da criança.(13-16) Conhecer a cinética da elevação do TSH, após redução do T₄, pode contribuir para a aferição da suficiência de HT na insuficiência primária que, em geral, é medida pelos níveis séricos de TSH. No entanto, talvez esse não seja o melhor método para medir suficiência hormonal, especialmente no início da gravidez, porque não sabemos quanto tempo após a redução do T₄ livre ocorre aumento do TSH sérico. O objetivo do presente trabalho é avaliar o efeito agudo dos estrógenos conjugados (EC) sobre o volume e a função da tireóide, além de determinar o tempo de latência para o aumento do TSH, em mulheres na pós-menopausa.

Sujeitos e métodos

População em estudo: mulheres da comunidade, saudáveis, na pós-menopausa.

Critérios de inclusão: mulheres na pós-menopausa há, no mínimo, um ano sem menstruar, sem o uso prévio de TRH.

Critérios de exclusão: uso de hormônios da tireóide, drogas anti-tireóideas, drogas contendo iodo, história ou suspeita de câncer de mama (mamografia de triagem, no início do estudo, classificada como BI-RADS III, IV, V ou VI), de endométrio (ultra-sonografia de triagem mostrando endométrio com espessura $\geq 0,5$ cm), trombose venosa profunda, história de doença da tireóide, TSH sérico $< 0,4$ mUI/L ou $> 5,0$ mUI/L, creatinina sérica $> 1,2$ mg/dL.

A avaliação clínica incluiu peso, altura, palpação da tireóide e anamnese. Os exames basais foram ultra-sonografia da tireóide para medida do volume (VT), ecodoppler colorido da tireóide para avaliação do fluxo da artéria tireóidea inferior, e dosagens de TSH, T_4 livre, tireoglobulina e creatinina, no soro, e iodo urinário, em amostra.

Delineamento: ensaio clínico randomizado cruzado duplo-cego contra placebo, sendo o fator em estudo os estrógenos conjugados (EC) e os desfechos, seus efeitos agudos sobre a tireóide, avaliando a função, o VT e parâmetros de vascularização da glândula tireóide.

As mulheres randomizadas para receber fármaco ativo, receberam, por via oral, 1,25 mg de estrógenos conjugados (EC) por dia, durante sete dias e, no fim

desse período, 10 mg de acetato de medroxiprogesterona por dia, durante cinco dias. As mulheres do grupo placebo receberam cápsulas, contendo amido, em mesmo número e cor do fármaco ativo. Após um intervalo de 48 dias, as mulheres que receberam EC passaram a receber placebo e as que receberam placebo passaram a receber EC, da mesma maneira já explicada.

Após o quarto dia de EC ou placebo, as cápsulas ingeridas foram conferidas, através de contagem, e foi colhido sangue para dosagem de T₄ livre, TSH, tireoglobulina e creatinina, no soro, e iodo urinário. Após o sétimo dia de EC ou placebo, foram realizados os mesmos procedimentos e, além disso, foram realizadas aferições do VT, da velocidade de pico sistólico (VPS), velocidade diastólica final (VDF) e índice de resistência (IR) da artéria tireóidea inferior.

O VT foi calculado por exame ultra-sonográfico, utilizando-se transdutor linear de 7,5 MHz para a medida transversal de cada lobo da tireóide. As medidas antero-posterior e longitudinal foram realizadas com transdutor convexo de 5,0 MHz. Foram multiplicadas as medidas transversal X antero-posterior X longitudinal X 0,523 para estimarmos o volume de cada lobo e somados os dois valores para obtenção do VT da glândula. O volume do istmo foi ignorado. (17) Foi considerada aumentada a tireóide com volume estimado ≥ 18 mL.

Para análise do fluxo da artéria tireóidea inferior, responsável pela maior parte do fluxo sangüíneo da tireóide, utilizamos o Doppler pulsado espectral e em cores. O aparelho de ultra-sonografia utilizado foi o Aloka 2000. Essas medidas foram feitas do lado direito.

Os exames ultra-sonográficos foram realizados por dois radiologistas (CCC e TSG). Os coeficientes de variação intra-observador foram estabelecidos em estudo piloto, com resultados variando entre 4,8% e 7,5%, para o volume, e entre 6,8% e 13,7%, para as medidas dopplerfluxométricas, e os coeficientes interobservador tiveram variações entre 6,5% e 7,9%, para o volume, e entre 7,8% e 13,8 %, para as medidas dopplerfluxométricas.

O TSH (*Diagnostic Products Corporation*, Los Angeles, EUA), valor de referência = 0,4 a 4,0 μ UI/mL , o T₄ livre (*Diagnostic Products Corporation*, Los Angeles, EUA), valor de referência = 0,8 a 1,9 ng/dL, e a tireoglobulina (*Roche Diagnostic Corporation*, Indianápolis, EUA) valor de referência = indetectável a 52 ng/dL) foram medidos em duplicata, conforme rotina do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O soro obtido das pacientes foi mantido a -70 °C e todos os exames foram realizados no mesmo ensaio. O iodo urinário foi medido pelo método de Pino modificado, que se baseia na detecção indireta do mesmo por sua interferência na reação do sulfato cérico amoniacal com o íon arsenioso.(18)

Análise estatística

A possibilidade de “efeito do período” foi testada pelo teste t para comparar a diferença entre os períodos nos dois grupos de pacientes. Foi analisada a possibilidade de “efeito do tratamento” através do teste t para avaliar se a ordem das intervenções teve influência no resultado. Não havendo “efeito do período” ou “efeito do tratamento”, as medidas de média, desvio-padrão e mediana foram utilizadas para descrever as variáveis. Correlações entre as variáveis foram testadas usando-se o coeficiente de correlação de Pearson e Spearman. A

comparação entre as médias dos grupos foi feita através do teste F de ANOVA ou pelo teste de Kruskal-Wallis. Diferenças dentro de cada um dos grupos foram avaliadas com o teste HSD de Tukey. Valores de p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. As análises foram feitas com o uso do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc. Chicago, EUA).

Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. As participantes foram incluídas após obtenção de consentimento livre e esclarecido por escrito.

Resultados

Foram avaliadas 45 mulheres, das quais foram excluídas quatro por anormalidade do TSH. O grupo em estudo foi composto por 41 mulheres caucasianas na pós-menopausa, divididas em dois grupos randomizados para receber primeiramente EC (n=20) ou placebo (n=21) e, após um intervalo de 48 dias, o outro tratamento.

As características gerais do grupo estudado são apresentadas na Tabela 1.

Nenhuma mulher fizera uso prévio de terapia de reposição hormonal ou apresentava aumento do volume da tireóide.

Houve diferença na média do T_4 livre sérico entre os grupos ($p=0,0006$). O T_4 livre reduziu significativamente após o quarto dia ($p = 0,01$) e o sétimo dia de uso de EC ($p=0,003$) em relação ao basal (Figura 1).

As médias do TSH e tireoglobulina no soro, e iodo urinário, basais e após quatro e sete dias da administração do placebo ou EC não diferiram significativamente, embora houvesse tendência de aumento do TSH após o sétimo dia de EC (Figura 1).

A estimativa do VT e parâmetros de vascularização da tireóide (PVS, VDF e IR) medidos no início do estudo e após sete dias de EC ou placebo não diferiram significativamente (Figura 2).

Discussão

A pós-menopausa permite o estudo do efeito dos estrógenos sobre a tireóide sem interferência de outros fatores que possam modificar a economia dos HT, como a gestação (19). Nesse estudo, realizado em mulheres após a menopausa, observamos redução no T₄ livre médio sérico após quatro e sete dias do uso de EC 1,25 mg por dia, sem aumento compensatório significativo dos níveis séricos de TSH. Não evidenciamos alteração no volume ou fluxo sanguíneo da tireóide, no nível sérico médio de tireoglobulina e na excreção urinária de iodo.

Uma redução inicial do T₄ livre, após uso agudo de EC, poderia ser explicada pelo aumento da TBG, que ocorre após a administração oral de estrógenos.(20, 21) É sabido que as concentrações de TBG se tornam estáveis em 6-12 semanas em mulheres usando EC (22), no entanto, não sabemos ao certo se um período tão curto como quatro dias já seria suficiente para aumentar a TBG de modo substancial e, como não medimos TBG, essa é uma das limitações de nosso estudo.

Recentemente, foi descrito que os indivíduos mantêm seu T_4 livre em torno de um ponto de equilíbrio, em um estudo que realizou medidas seriadas mensais durante um ano, em 16 homens.(23) Sendo assim, esperaríamos que com a redução do T_4 , houvesse um aumento compensatório do TSH. Esses mecanismos compensatórios já foram observados anteriormente. A administração oral de EC 0,625 mg por dia, por seis semanas, foi acompanhada por aumento do TSH sérico, sem alteração significativa do índice de tiroxina livre. O momento em que o TSH aumentou de modo significativo não foi determinado nesse estudo, pois as medidas foram feitas somente após seis semanas. (21) Em outro estudo, mulheres eutireóideas, em uso de EC, tiveram níveis séricos de T_4 livre e TSH semelhantes, após 12 semanas, muito embora não tivesse havido aumento significativo do TSH (22). Já em um estudo dos níveis de T_4 livre e TSH, após hiperestimulação ovariana, observou-se T_4 livre diminuído e TSH aumentado.(24)

Essa aparente discordância de resultados entre os diferentes estudos, muito provavelmente se deve ao uso de EC por períodos diferentes de tempo. O menor tempo, utilizado por nós, permitiu que se evidenciasse a redução inicial do T_4 livre, sem pleno aumento compensatório do TSH.

A redução do T_4 livre, sem aumento compensatório do TSH, poderia também ter ocorrido por artefato na medida do T_4 livre, no nosso estudo. É bem conhecida a dificuldade da medida do T_4 livre no soro, especialmente com os ensaios de ligação de proteínas, que são considerados como estimativa do T_4 livre e dependentes da concentração das proteínas de ligação. No entanto, nesse caso, esperar-se-ia que o T_4 livre estivesse superestimado, pois haveria aumento da TBG, e não diminuído, como foi observado (25).

Outro possível mecanismo de redução do T₄ livre em mulheres na pós-menopausa é uma baixa reserva funcional da tireóide nesse grupo etário. No entanto, esperaríamos aumento compensatório do TSH, que não ocorreu. Sendo assim, é muito provável que exista uma latência do aumento do TSH para compensar o aumento da demanda de hormônio da tireóide.

Um efeito do estradiol aumentando o VT seria esperado, considerando-se os experimentos *in vitro*.(26-30) O método ultra-sonográfico utilizado por nós para a determinação do volume da tireóide já foi validado em estudo que comparou a ultrasonografia *postmortem* com os resultados de autópsia.(17) O volume da tireóide manteve-se inalterado em relação ao basal nas aferições realizadas após o uso de EC ou placebo por quatro ou sete dias. O exame ultra-sonográfico com Doppler em cores mostrou valores médios semelhantes do IR, VPS e VDF, entre os grupos. Um possível efeito pode não ter sido observado pelo tempo curto de exposição ao estrógeno e pela variabilidade das técnicas de estimativa do VT e parâmetros de fluxo sanguíneo ou, também, pela ausência de aumento significativo do TSH no período do estudo.

Não houve alteração na excreção urinária de iodo, o que pode ser devido a diferentes fatores: ausência de influência dos EC nesse parâmetro ou grande variabilidade da excreção urinária de iodo no grupo de estudo, como já visto anteriormente. (31)

Concluindo, nossos resultados sugerem que os EC têm efeito agudo sobre a economia da tireóide. Há, provavelmente, uma latência do aumento compensatório do TSH após a redução do T₄ livre, não descrita em estudos anteriores, pois não há estudos realizados nesse curto intervalo de tempo. O tempo de aumento do TSH

para compensar a redução do T₄ livre, secundária ao uso de estrógenos, foi maior do que sete dias, em mulheres normais na pós-menopausa.

Tabela 1: Características basais do grupo de mulheres na pós-menopausa (n=41)

	Média±DP ou Mediana (P25/75)
Idade (anos)	51,4±5,5
Peso (kg)	69,7±13,2*
Altura (m)	1,60±0,05*
Superfície corporal (m ²)	1,71 (1,63/1,84)
Tempo de Amenorréia (meses)	53,4 (20/70)
Volume da Tireóide (mL)	9,7±3,4
TSH (mU/L) ¹	1,75±0,99
T ₄ livre (ng/mL)	1,28±0,20*
Tireoglobulina (ng/mL)	3,36 (2,6/5,4)
Iodo Urinário (µg/dL)	42,2±21,42*
Velocidade do Pico Sistólico (cm/s)	19,0 (11,6/26,3)
Velocidade Diastólica Final (cm/s)	6,8 (3,9/8,9)
Índice de Resistência	0,64±0,10

¹TSH: tireotrofina * n=40

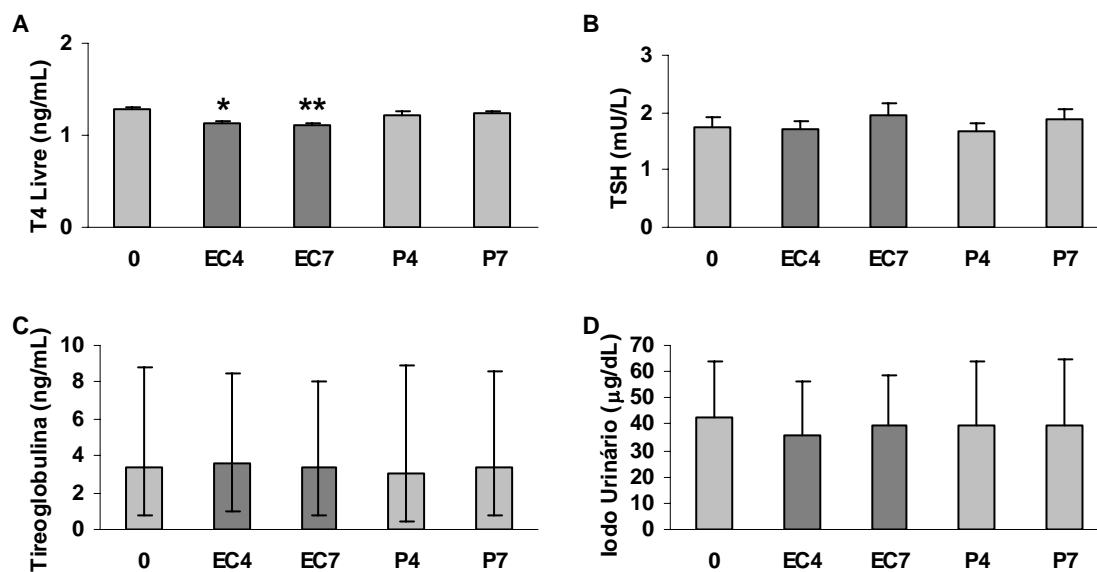


Figura 1: Média (\pm DP) ou Mediana (P25/75) das Concentrações Séricas de T₄ Livre (Painel A), TSH (Painel B) e Tireoglobulina (Painel C) e das Concentrações Urinárias de Iodo (Painel D) em 41 Mulheres Pós-menopausa Eutireoidianas em Condições Basais (0), após quatro (EC4) e sete dias (EC7) de estrógenos conjugados (EC), e após quatro (P4) e sete dias (P7) de placebo. Houve diferença nas médias do T₄ livre entre os grupos ($p=0,0006$). A redução do T₄ livre foi significativa após quatro ($p=0,01$) e 7 dias ($p=0,003$) do uso de EC. Os outros dados não diferiram significativamente.

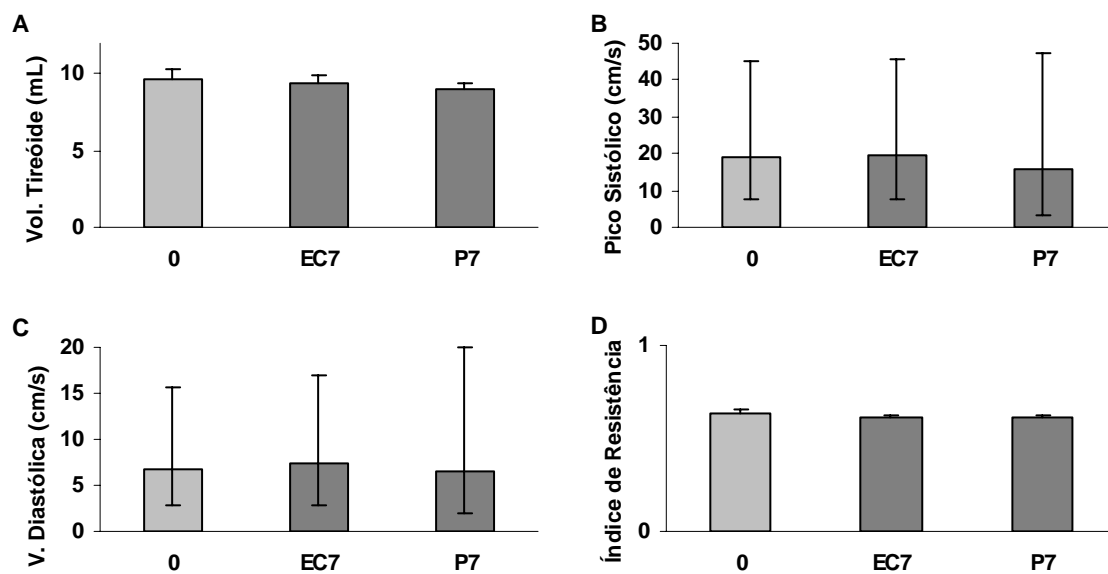


Figura 2: Média (\pm EP) ou Mediana (P25/75) do Volume da Tireóide (Painel A), da Velocidade de Pico Sistólico (Painel B), da Velocidade Diastólica (Painel C) e do Índice de Resistência (Painel D) em 41 Mulheres Pós-menopausa Eutireoidianas em Condições Basais (0), após sete dias (EC7) de estrógenos conjugados e após sete dias (P7) de placebo. As medidas dopplerfluxométricas foram feitas na artéria tireoidiana inferior. Os dados não diferiram significativamente.

Referências

1. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev* 1992;13(3):596-611.
2. Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol Rev* 1992;72(3):667-97.
3. Brabant G, Bergmann P, Kirsch CM, Kohrle J, Hesch RD, von zur Muhlen A. Early adaptation of thyrotropin and thyroglobulin secretion to experimentally decreased iodine supply in man. *Metabolism* 1992;41(10):1093-6.
4. Kimura T, Van Keymeulen, A, Golstein, J, Fusco, A, Dumont, JE, Roger, PP. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models. *Endocrine Reviews* 2001;22(5):631-56.
5. Eggo M, King, WJ, Black, EG, Sheppard, MC . Functional human thyroid cells and their insulin-like growth factor-binding proteins: regulation by thyrotropin, cyclic 3',5' adenosine monophosphate, and growth factors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;81(8):3056-62.
6. Chin W, Carr, FE, Burnside, J, Darling, DS. Thyroid hormone regulation of thyrotropin gene expression. *Recent Progress Hormone Research* 1993;48:393.
7. Pacini F ME, Castagna M G, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, Elisei R, Pinchera A. Ablation of Thyroid Residues with 30 mCi ¹³¹I: A Comparison in Thyroid Cancer Patients Prepared with Recombinant Human TSH or Thyroid Hormone Withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87(9):4063-4068.

8. Kuijt WJ, Huang, S. M. Children with differentiated thyroid cancer achieve adequate hyperthyrotropinemia within 14 days of levothyroxine withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;8:1085-1096.
9. Arturi F, Presta, I, Scarpelli, D, Bidart, JM, Schlumberger, M, Filetti, S, Russo, D. Stimulation of iodide uptake by human chorionic gonadotropin in FRTL-5 cells: effects on sodium/iodide symporter gene and protein expression. *European Journal of Endocrinology* 2002;147(5):655-61.
10. Harada A, Hershman, JM, Reed, AW, Braunstein, GD, Dignam, WJ, Derzko, C, Friedman, S, Jewelewicz, R, Pekary, AE. Comparison of thyroid stimulators and thyroid hormone concentrations in the sera of pregnant women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1979;48(5):793-7.
11. Glinoe D, de Nayer, P, Bourdoux, P, Lemone, M, Robyn, C, van Steirteghem, A, Kinthaert, J, Lejeune, B. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1990;71(2):276-87.
12. Alexander E, Marqusee, E, Lawrence, J, Jarolim, P, Fischer, GA, Larsen, PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine* 2004;351(3):241-9.
13. Haddow J, Palomaki, GE, Allan, WC, Williams, JR, Knight, GJ, Gagnon, J, O'Heir, CE, Mitchell, ML, Hermos, RJ, Waisbren, SE, Faix, JD, Klein, RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(8):549-55.
14. Pop V, Vulsma, T. Maternal hypothyroxinaemia during (early) gestation. *Lancet*. 2005;365(9471):1604-6.

15. Morreale de Escobar G, Obregon, MJ, Escobar del Rey, F. Role of thyroid hormone during early brain development. *European Journal of Endocrinology*. 2004;suppl 3:U25-37.
16. Pop V, Brouwers, EP, Vader, HL, Vulsma, T, van Baar, AL, de Vijlder, JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2003;59(3):282-8.
17. Knudsen N, Bols B, Bulow I, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, et al. Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes. *Thyroid* 1999;9(11):1069-74.
18. Pino S, Fang, S.L., Braverman, L.E. Ammonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. *Clinical Chemistry* 1996;42(2):239-43.
19. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2):133-52.
20. Chetkowski R, Meldrum, DR, Steingold, KA, Randle, D, Lu, JK, Eggena, P, Hershman, JM, Alkjaersig, NK, Fletcher, AP, Judd, HL. Biologic effects of transdermal estradiol. *New England Journal of Medicine* 1986;314(25):1615-20.
21. Marqusee E, Braverman LE, Lawrence JE, Carroll JS, Seely EW. The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4407-10.
22. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001;344(23):1743-9.

23. Andersen S, Pedersen, KM, Bruun, NH, Laurberg, P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87(3):1068-72.
24. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, De Jong FH, Berghout A. Decrease of free thyroxine levels after controlled ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):545-8.
25. Demers LM, Spencer C A. NACB: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. www.nacb.org 2002.
26. Kawabata W, Suzuki T, Moriya T, Fujimori K, Naganuma H, Inoue S, et al. Estrogen receptors (alpha and beta) and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in thyroid disorders: possible in situ estrogen synthesis and actions. *Mod Pathol* 2003;16(5):437-44.
27. Lewy-Trenda I. Estrogen and progesterone receptors in neoplastic and non-neoplastic thyroid lesions. *Pol J Pathol* 2002;53(2):67-72.
28. Furlanetto TW, Nguyen LQ, Jameson JL. Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 1999;140(12):5705-11.
29. Furlanetto TW, Nunes RB, Jr., Sopelsa AM, Maciel RM. Estradiol decreases iodide uptake by rat thyroid follicular FRTL-5 cells. *Braz J Med Biol Res* 2001;34(2):259-63.
30. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1072-7.

31. Als C, Helbling, A, Peter, K, Haldimann, M, Zimmerli, B, Gerber, H. Urinary iodine concentration follows a circadian rhythm: a study with 3023 spot urine samples in adults and children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85(4):1367-9.

Delayed compensatory increase of TSH secondary to free T₄ reduction resulting from the use of conjugated estrogens in postmenopausal women: a double-blind, crossover, randomized clinical trial against placebo

Cristina Cunha Comiran (CCC),^{1,5} Gustavo Vasconcelos Alves,² Tiago Severo Garcia (TSG),^{1,5} Luís Henrique Petzhold, Melissa Orlandin Premaor,^{2,5} Vinícius Bressan Zanette,⁶ Ângela Paula Paludo,⁶ Patrícia Paludo,⁶ Sandra Cristina Lenhardt, Maria Celeste Osório Wender,^{3,5} Álvaro Porto Alegre Furtado,^{1,4} Tania Weber Furlanetto^{2,4,5}

¹ Radiology Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre (RS), Brazil

² Department of Internal Medicine, HCPA, Porto Alegre (RS), Brazil.

³ Department of Obstetrics and Gynecology, HCPA, Porto Alegre (RS), Brazil.

⁴ Department of Internal Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre (RS), Brazil.

⁵ Post-Graduation Program in Medicine: Medical Sciences, Medicine School, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre (RS), Brazil.

⁶ Undergraduate Medical Students at UFRGS, Porto Alegre (RS), Brazil.

Correspondence: Cristina Cunha Comiran

Rua Ramiro Barcelos 2391/62 - CEP 90035-007 - Porto Alegre, RS, Brazil

E-mail: ccomiran@yahoo.com.br

Abstract

Conjugated Estrogens (CE) may alter the thyroid function and volume. Thyrotropin (TSH) changes are related to variations in thyroid hormones (TH), whose response time is not very well known yet. The aim of this study was to investigate the effects of the use of conjugated estrogens in postmenopausal women, as well as the latency period of the axis.

A double-blind, crossover, randomized, clinical trial against placebo was carried out. Outcomes were: free thyroxine (T₄), serum thyroglobulin, urinary iodine, thyroid volume, resistance rate, peak systolic velocity and final diastolic velocity of the inferior thyroid artery.

Women were given CE (1.25 mg) or placebo and after a 48-day interval, treatment and placebo groups were switched. Variables were described as mean, standard deviation and median scores. $P < 0.05$ was considered statistically significant to differentiate groups.

There was a difference in the mean value of serum free T₄ between groups ($p=0.0006$). In relation to baseline, free T₄ reduced after the fourth ($p = 0.01$) and seventh days of CE ($p=0.003$). There was no difference in the serum levels of TSH and thyroglobulin (after four and seven days), thyroid volume and Doppler ultrasound parameters (after seven days).

The use of CE for a short period of time reduced serum levels of free T₄, not followed by variations in the TSH, thyroglobulin and urinary iodine. There is latency of at least seven days in the compensatory increase of TSH after the reduction of free T₄, which has not been reported yet.

Keywords

Conjugated estrogens, hormonal reposition therapy, thyroid volume, goitre, thyroid hormones, TSH, free T₄, thyroid ultrasound, thyroid ultrasound with color Doppler.

Introduction

The growth and function of the thyroid gland are basically regulated by thyrotropin (TSH) and iodine, although other substances, such as growth factors, are also involved. (1, 2) TSH is more effective in the stimulation of growth and gland function when the concentration of intracellular iodine is reduced. (3) The effects of TSH on the thyroid are primarily mediated by cyclic AMP, which increases in response to the binding of TSH to its receptor, as well as stimulates the iodine accumulation and the synthesis and discharge of thyroid hormones (TH). Besides, cyclic AMP causes hypertrophy and hyperplasia on the follicle cells, increasing the DNA synthesis, proliferating capillaries and increasing the thyroid blood flow.(4, 5).

Hypophyseal production of TSH is negatively regulated by free circulating TH. (6)

TSH increases in response to the reduction of circulating TH, the response time, however, is not well known in humans. It is assumed that patients with differentiated thyroid carcinoma need a longer period of TH withdrawal in order to have an appropriate increase of TSH. (7) It has been recently demonstrated that children with differentiated thyroid carcinoma have TSH levels above 25 mU/L, 14 days after TH withdrawal. (8)

In the first quarter of pregnancy, symptom-free women present an increase in serum free T₄ because of βhCG stimulation, whose effect is similar to that of TSH. (9-11) Hypothyroid pregnant women present an increased demand of TH, partly explained by the increase in thyroxine-binding globulin (TBG). The importance of maternal free T₄ during pregnancy, especially in the first quarter of gestation, has been highlighted lately. The increase in the demand of this hormone in hypothyroid women was observed as early as in the first six weeks of gestation, and the increase of TSH was observed from 4.4 weeks on. (12)

In hypothyroid women, the accurate adjustment of the TH dosage is important at the beginning of gestation, for the supply of TH to the fetus in this period is associated to the neuropsychomotor development of the child. Understanding the kinetics of TSH elevation, after T₄ reduction, may contribute to the evaluation of TH sufficiency in the primary insufficiency, which is in general measured by the serum levels of TSH. However, this may not be the best approach to measure hormonal sufficiency, especially at the beginning of pregnancy, because we do not know how long after the reduction of free T₄ the increase of serum TSH will occur. The objective of this study is to evaluate the acute effect of conjugated estrogens (CE) on the thyroid volume and function, as well as to determine the latency period for the increase of TSH in postmenopausal women.

Patients and methods

Study population: healthy postmenopausal women.

Inclusion criteria: postmenopausal women, defined as no menses for at least one year.

Exclusion criteria: under use of thyroid hormones, anti-thyroid drugs, drugs containing iodine, history or breast cancer suspicion (mammography screening at the beginning of the investigation, classified as BI-RADS III, IV, V or VI), endometrium (ultrasound screening showing endometrium thickness ≥ 0.5 cm), deep-vein thrombosis, history of thyroid disease, serum TSH < 0.4 μ UI/mL or > 5.0 μ UI/ml, serum creatinine > 1.2 mg/dL.

Clinical evaluation included weight, height, palpation of the thyroid and anamnesis. Basal examinations were thyroid ultrasound to measure volume (VT), color Doppler for measurement of blood flow in the inferior thyroid artery, TSH dosages, free T₄, serum thyroglobulin and creatinine, and urinary iodine.

Design: double-blind, crossover randomized clinical trial against placebo. The study focused on conjugated estrogens (CE) and outcomes, their acute effects on the thyroid, with evaluation of function, VT and vascularization parameters of the thyroid gland.

Women randomized to receive the active drug took oral CE 1.25 mg per day for seven days and, at the end of this period, they received 10 mg depot-medroxyprogesterone acetate per day for five days. Women from the placebo group received starch capsules in the same dosage and color of the active drug. After a wash-out period of 48 days, women who were given CE received placebo, and those who were given placebo received CE.

After the fourth dose of CE or placebo, the swallowed capsules were checked by counting, and blood sample was collected for T₄, TSH, serum thyroglobulin and creatinine, and urinary iodine counting. The same procedures were carried out after

the seventh dose of CE or placebo. Besides, measurements of VT, systolic peak velocity (SPV), final diastolic velocity (FVD), and resistance rate (RR) were also performed.

VT was calculated through ultrasound examination using a 7.5 MHz linear transducer to obtain the transversal dimension of each thyroid isthmus. A 5.0 MHz convex transducer was used to obtain antero-posterior and longitudinal dimensions. Transversal X antero-posterior X longitudinal X 0.523 dimensions were multiplied to estimate the volume of each thyroid isthmus, and the two values were summed up to obtain the VT of the gland. Isthmus volume was ignored. (17) Estimated thyroid volume was considered increased if ≥ 18 mL.

Color and pulsed Doppler spectrum was used for flow analysis in the inferior thyroid artery, responsible for great part of the blood flow in the thyroid. Aloka 2000 ultrasound was used, and the measurements were taken from the right side.

Ultrasound examinations were carried out by radiologists (CCC and TSG). Intra-observer coefficients of variation were determined in a pilot study, and the results ranged between 4.8% and 7.5% for volume, and between 6.8% and 13.7% for Doppler flow measurement. Interobserver coefficients ranged between 6.5% and 7.9% for volume, and between 7.8% and 13.8% for Doppler flow measurement.

TSH (*Diagnostic Products Corporation*, Los Angeles, USA), reference value = 0.4 to 4.0 μ UI/mL, free T₄ (*Diagnostic Products Corporation*, Los Angeles, USA), reference value = 0.8 to 1.9 ng/dL, and thyroglobulin (*Roche Diagnostic Corporation*, Indianapolis, USA), reference value = undetectable at 52 ng/dL, were measured in

duplicate in accordance with the practice adopted by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Serum obtained from the patients was kept at -70°C and all the examinations were carried out in the same trial. Urinary iodine was measured using the modified Pino's method, which is based on the indirect detection of the urinary iodine through its interference on the reaction of the ceric ammonium sulphate with arsenic ion. (18)

Statistical analysis

The possibility of a “period effect” was analyzed through *t* test to compare the difference between the periods of both groups. The “treatment effect” possibility was analyzed through *t* test, with the purpose of evaluating if order would have any influence on the result. Mean, standard deviation and median scores were used to describe the variables when neither “*period effect*” nor “*treatment effect*” was present. Pearson's and Spearman's correlation coefficients were used to test correlation among variables. Confrontations between the means of both groups were taken through ANOVA F test or Kruskal-Wallis test. Differences found inside each group were evaluated using Tukey's HSD test. Values of *p* below 0.05 were considered statistically significant. Statistical analysis was performed with the *Statistical Package for Social Sciences* software (SPSS Inc. Chicago, USA).

Ethical considerations

The study was approved by the Ethical Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre. The participants were included after signing a free informed consent.

Results

Forty five women were evaluated. Among them, four were excluded for TSH abnormality. The group was composed of 41 postmenopausal Caucasian women divided into two randomized groups. Firstly, these groups were given CE (n=20) or placebo (n=21) and, after an interval of 48 days, the groups were switched.

General characteristics of the group are presented in Table 1.

None of the woman had been previously treated with hormonal reposition therapy or presented thyroid volume increase.

There was a difference in the mean of serum free T₄ between the groups (p=0.0006). Free T₄ decreased significantly as compared to basal T₄ (Figure 1) after the fourth (p = 0.01) and the seventh days using CE (p=0.003).

Serum TSH and thyroglobulin, and basal urinary iodine means did not show a significant difference after the fourth and seventh day of administration of placebo or CE; although there was a tendency of TSH increase after the seventh day of administration of CE (Figure 2).

The estimate of VT and thyroid vascularization parameters (SPV, FVD and RR) measured at the beginning of the study and after seven days of CE or placebo administration did not show statistically significant difference.

Discussion

Postmenopause allows the study of the effects of estrogens on the thyroid without the interference of other factors, such as pregnancy, that may modify TH

economy. This study showed a reduction in serum free T_4 after four and seven days of administration of 1.25 mg of CE per day, without a significant compensatory increase of TSH. There was no evidence of variation of volume or blood flow of the thyroid, as well as in the urinary excretion of iodine.

An initial reduction of free T_4 , after acute use of CE, could be explained by the increase of TBG, which occurs after oral administration of estrogens. (20, 21) In women using CE, it is known that TBG concentrations become stable within 6-12 weeks. (22) However, it is not well known whether such a short period (four days) would be enough to substantially increase the TBG, which is one of the limitations of this study.

Recently, it has been described that individuals maintain their free T_4 around a set point. (23) We would expect that with the reduction of T_4 , there would be an increase in TSH in order to face the increased demand of T_4 . Such compensatory mechanisms were observed in past studies. Oral administration of 0.625 mg of CE per day, for six weeks, was followed by an increase of serum TSH without significant alteration in free thyroxine level. The moment when the TSH increased significantly was not determined in this study because the measurements were taken only after six weeks. (21) Another study reported that euthyroid women using CE presented similar serum levels of free T_4 and TSH after 12 weeks; although there had not been a significant increase of TSH. (22) Nevertheless, a study on the levels of free T_4 and TSH, after hyperstimulation of the ovary, observed a decrease in free T_4 , and an increase in TSH levels. (24)

Probably, the apparent divergence among the results obtained in different studies is due to the use of CE for different periods. The shorter time adopted in our

study enabled to demonstrate the initial reduction of free T₄ without the complete compensatory increase of TSH.

In our study, the reduction in free T₄ without compensatory increase of TSH could have been caused by artefact in the measurement of free T₄. The difficulty in measuring free T₄ in serum is well known, especially in protein binding experiments, which are regarded as an estimate of the free T₄ and depend on the concentration of the binding proteins. It would be expected, however, that free T₄ was overestimated, because there would be an increase of TBG and not a decrease as it has already been reported.(25)

Another possible mechanism for the reduction of free T₄ in postmenopausal women could be the low thyroid functional reserve in this age group. However, we expected a compensatory increase of TSH, but it did not happen. In this sense, it is quite probable that there is latency for the increase of TSH to compensate the increase in the demand for thyroid hormone.

Considering *in vitro* experiments, it was expected that the effect of estradiol would increase the VT (26-30). The ultrasound method used to determine the volume of the thyroid had already been evaluated in a study which compared *postmortem* ultrasound with autopsy results. The thyroid volume remained not altered as compared to the basal volume in the examinations carried out after the use of CE or placebo for four or seven days. Color Doppler ultrasonography examination showed mean values similar to RR, SPV and FVD between groups. A possible effect may have not been observed because of the short time of exposition to estrogen and for the variability of VT estimate techniques and blood flow

parameters, or also because of the lack of a significant increase of TSH during the study.

Alteration in the urinary excretion of iodine was not observed, which may have been due to the following factors: absence of influence of CE on the urinary iodine excretion, large variability of the urinary iodine excretion in the group studied - with high median and circadian rhythm in the urinary excretion of iodine as it has already been reported. (31)

In conclusion, the obtained results suggest that CE have acute effects in postmenopausal women, reducing free T₄ levels, not followed by an increase of TSH. There is probably latency in the compensatory increase of TSH after the reduction of free T₄ which was not described in past studies, since no study in such a short period of time had been carried out. At least in symptom-free postmenopausal women, the time taken to increase the TSH in order to reduce free T₄ is higher than seven days.

Table 1: Basal characteristics of the postmenopausal women group (n=41)

	Mean±SD or Median (P25/75)
Age (years)	51.4±5.5
Weight (kg)	69.7±13.2*
Height (m)	1.60±0.05*
Body Surface Area (m ²)	1.71 (1.63/1.84)
Time of Amenorrhea (months)	53.4(20/70)
Thyroid volume (mL)	9.7±3.4
TSH (um/L) ¹	1.75±0.99
Free T ₄ (ng/mL)	1.28±0.20*
Thyroglobulin (ng/mL)	3.36 (2.6/5.4)
Urinary Iodine (μg/dL)	42.2±21.42*
Systolic Peak Velocity (cm/s)	19.0(11.6/26.3)
Diastolic Peak Velocity (cm/s)	6.8(3.9/8.9)
Resistance Rate	0.64±0.10

¹TSH: thyrotropin * n=40

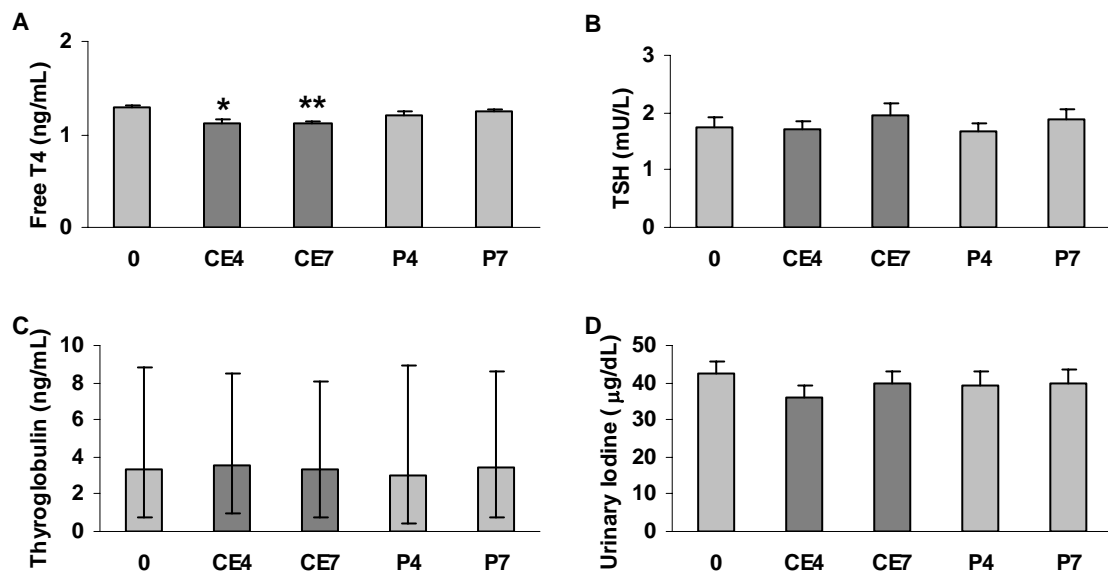


Figure 1: Mean (\pm SD) or Median (P25/75) Serum Concentrations of Free T₄ (Panel A), TSH (Panel B) and Thyroglobulin (Panel C), and Urinary Iodine Concentrations (Panel D) in 41 Euthyroid Postmenopausal Women, before (0), after four days (CE4) and seven days (CE7) of Conjugated Estrogens (CE), and after four days (P4) and seven days (P7) of placebo. Mean free T₄ was different between groups ($p=0.0006$), and lower after four days ($*p=0.01$) and seven days ($**p=0.003$) of CE. Other data were not significantly different.

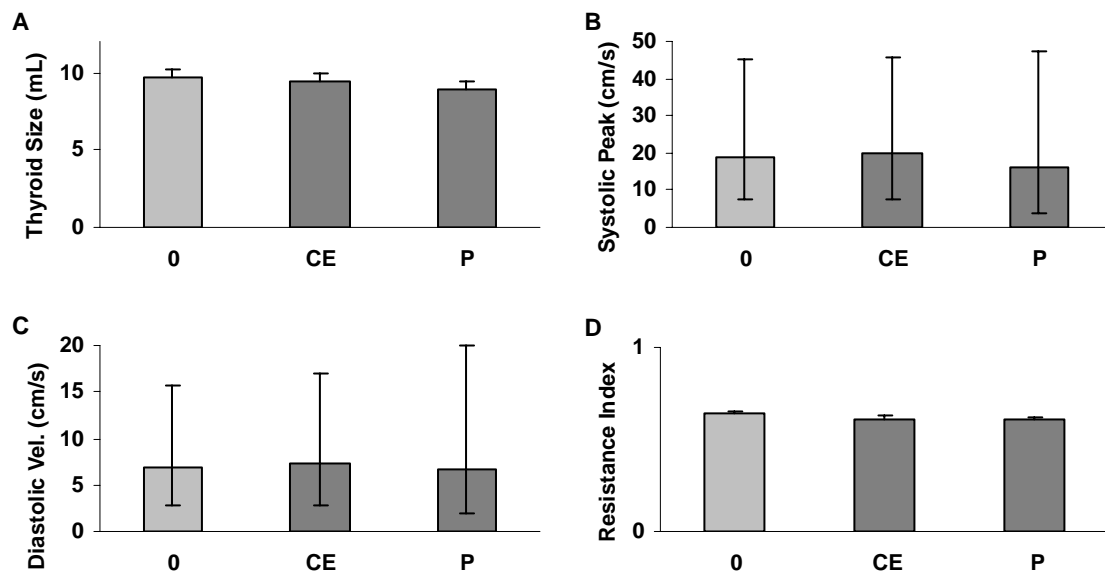


Figure 2: Mean (\pm SE) or Median (P25/75) of Thyroid Size (Panel A), Peak Diastolic Velocity (Panel B), Diastolic Velocity (Panel C) and Resistance Index (Panel D) in 41 Euthyroid Postmenopausal Women Before (0), after Seven days of Conjugated Estrogens (EC7) and after Seven days of Placebo (P7). The Doppler measurements were done in inferior thyroid artery. There was no significant difference between groups.

References

1. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev* 1992;13(3):596-611.
2. Dumont JE, Lamy F, Roger P, Maenhaut C. Physiological and pathological regulation of thyroid cell proliferation and differentiation by thyrotropin and other factors. *Physiol Rev* 1992;72(3):667-97.
3. Brabant G, Bergmann P, Kirsch CM, Kohrle J, Hesch RD, von zur Muhlen A. Early adaptation of thyrotropin and thyroglobulin secretion to experimentally decreased iodine supply in man. *Metabolism* 1992;41(10):1093-6.
4. Kimura T, Van Keymeulen, A, Golstein, J, Fusco, A, Dumont, JE, Roger, PP. Regulation of thyroid cell proliferation by TSH and other factors: a critical evaluation of in vitro models. *Endocrine Reviews* 2001;22(5):631-56.
5. Eggo M, King, WJ, Black, EG, Sheppard, MC . Functional human thyroid cells and their insulin-like growth factor-binding proteins: regulation by thyrotropin, cyclic 3',5' adenosine monophosphate, and growth factors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;81(8):3056-62.
6. Chin W, Carr, FE, Burnside, J, Darling, DS. Thyroid hormone regulation of thyrotropin gene expression. *Recent Progress Hormone Research* 1993;48:393.
7. Pacini F ME, Castagna M G, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, Elisei R, Pinchera A. Ablation of Thyroid Residues with 30 mCi ¹³¹I: A Comparison in Thyroid Cancer Patients Prepared with Recombinant Human TSH or Thyroid Hormone Withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87(9):4063-4068.

8. Kuijt WJ, Huang, S. M. Children with differentiated thyroid cancer achieve adequate hyperthyrotropinemia within 14 days of levothyroxine withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005;8:1085-1096.
9. Arturi F, Presta, I, Scarpelli, D, Bidart, JM, Schlumberger, M, Filetti, S, Russo, D. Stimulation of iodide uptake by human chorionic gonadotropin in FRTL-5 cells: effects on sodium/iodide symporter gene and protein expression. *European Journal of Endocrinology* 2002;147(5):655-61.
10. Harada A, Hershman, JM, Reed, AW, Braunstein, GD, Dignam, WJ, Derzko, C, Friedman, S, Jewelewicz, R, Pekary, AE. Comparison of thyroid stimulators and thyroid hormone concentrations in the sera of pregnant women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1979;48(5):793-7.
11. Glinoe D, de Nayer, P, Bourdoux, P, Lemone, M, Robyn, C, van Steirteghem, A, Kinthaert, J, Lejeune, B. Regulation of maternal thyroid during pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1990;71(2):276-87.
12. Alexander E, Marqusee, E, Lawrence, J, Jarolim, P, Fischer, GA, Larsen, PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *New England Journal of Medicine* 2004;351(3):241-9.
13. Haddow J, Palomaki, GE, Allan, WC, Williams, JR, Knight, GJ, Gagnon, J, O'Heir, CE, Mitchell, ML, Hermos, RJ, Waisbren, SE, Faix, JD, Klein, RZ. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(8):549-55.
14. Pop V, Vulsma, T. Maternal hypothyroxinaemia during (early) gestation. *Lancet*. 2005;365(9471):1604-6.

15. Morreale de Escobar G, Obregon, MJ, Escobar del Rey, F. Role of thyroid hormone during early brain development. *European Journal of Endocrinology*. 2004;suppl 3:U25-37.
16. Pop V, Brouwers, EP, Vader, HL, Vulsma, T, van Baar, AL, de Vijlder, JJ. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2003;59(3):282-8.
17. Knudsen N, Bols B, Bulow I, Jorgensen T, Perrild H, Ovesen L, et al. Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes. *Thyroid* 1999;9(11):1069-74.
18. Pino S, Fang, S.L., Braverman, L.E. Ammonium persulfate: a safe alternative oxidizing reagent for measuring urinary iodine. *Clinical Chemistry* 1996;42(2):239-43.
19. Glinoe D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18(2):133-52.
20. Chetkowski R, Meldrum, DR, Steingold, KA, Randle, D, Lu, JK, Eggena, P, Hershman, JM, Alkjaersig, NK, Fletcher, AP, Judd, HL. Biologic effects of transdermal estradiol. *New England Journal of Medicine* 1986;314(25):1615-20.
21. Marqusee E, Braverman LE, Lawrence JE, Carroll JS, Seely EW. The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4407-10.
22. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women with hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001;344(23):1743-9.

23. Andersen S, Pedersen, KM, Bruun, NH, Laurberg, P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87(3):1068-72.
24. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, De Jong FH, Berghout A. Decrease of free thyroxine levels after controlled ovarian hyperstimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(2):545-8.
25. Demers LM, Spencer C A. NACB: Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. www.nacb.org 2002.
26. Kawabata W, Suzuki T, Moriya T, Fujimori K, Naganuma H, Inoue S, et al. Estrogen receptors (alpha and beta) and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 in thyroid disorders: possible in situ estrogen synthesis and actions. *Mod Pathol* 2003;16(5):437-44.
27. Lewy-Trenda I. Estrogen and progesterone receptors in neoplastic and non-neoplastic thyroid lesions. *Pol J Pathol* 2002;53(2):67-72.
28. Furlanetto TW, Nguyen LQ, Jameson JL. Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 1999;140(12):5705-11.
29. Furlanetto TW, Nunes RB, Jr., Sopelsa AM, Maciel RM. Estradiol decreases iodide uptake by rat thyroid follicular FRTL-5 cells. *Braz J Med Biol Res* 2001;34(2):259-63.
30. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, Adams E, Derwahl M. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(3):1072-7.

31. Als C, Helbling, A, Peter, K, Haldimann, M, Zimmerli, B, Gerber, H. Urinary iodine concentration follows a circadian rhythm: a study with 3023 spot urine samples in adults and children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85(4):1367-9.

ANEXOS

QUESTIONÁRIO E DADOS CLÍNICOS

EFEITO AGUDO DOS ESTRÓGENOS CONJUGADOS SOBRE A TIREÓIDE EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CRUZADO DUPLO-CEGO CONTRA PLACEBO

Em tendo sido definido que a paciente não tem contra-indicação de reposição hormonal e aceita participar do projeto, obter os seguintes dados:

Nome:

Registro:

Telefone:

Data:

Teve câncer de mama?

Teve trombose venosa?

Usa atualmente ou usou nas últimas 6 semanas hormônios tireoidianos?

Usa atualmente ou usou nas últimas 4 semanas anti tireoidianos?

Usa atualmente ou usou na última semana drogas contendo iodo (xaropes, expectorantes, pomadas ou antifúngicos com iodeto)?

Usa atualmente ou usou nos últimos 6 meses amiodarona (antiarrítmico)?

Se a resposta a todas as perguntas formuladas acima for negativa e a creatinina sérica for $\leq 1,2$ mg/dl e o TSH sérico for $\geq 0,4$ mUI/ml ou ≤ 5 mUI/ml, encaminhar para sala 700 às 16:30 h na segunda-feira (fornecer pote e orientar coleta de urina).

Número da paciente no projeto: Grupo sorteado na randomização:

Data de nascimento: Peso:

Altura: Palpação da tireóide:

História de uso de fumo: atual: prévio: quantificação:

História familiar de doença da tireóide: pai mãe irmãos filhos

História pessoal de doença da tireóide: prévia: atual: qual:

Medidas tanto para estrógeno conjugados (EC) como placebo e repetir após *cross-over* D5 e D8:

	Basal	D5	D8
T4 livre soro			
TSH soro			
Creatinina soro			
Tireoglobulina soro			
Iodo urinário			
Creatinina urina			
Volume da tireóide		Não fazer D5	
Fluxo		Não fazer D5	
Contagem cápsulas restantes	Não contar		

Quando forem realizadas as coletas de sangue em D5 e D8, responder à seguinte pergunta: Notou algum problema novo?

NA GINECOLOGIA

Solicita mamografia, ecografia transvaginal, TSH e creatinina.

Avalia presença de critérios de exclusão

Encaminha para sala 700 na 2º feira às 16 horas.

Orienta jejum após almoço na 2ª feira, fornece o frasco e orienta coleta de urina da manhã (na segunda-feira, urinar após levantar, aguardar 15-30 min, urinar no pote, guardar na geladeira e trazer à tarde).

NA MEDICINA INTERNA:

Segunda-feira: colhe basal de sangue e urina. Congela 2 alíquotas de soro e 2 de urina.

Orienta o uso do fármaco na segunda à noite.

Encaminha para radiologia para fazer eco basal (às 18:30 h)

Fornecer frasco para coleta de urina da sexta-feira (D5).

Sexta-feira: Colhe sangue e recebe urina. Fornece frasco para urina da segunda (D8). Conta cápsulas e registra possíveis para-efeitos. Congela 2 alíquotas de soro e 2 de urina.

Segunda-feira: Colhe sangue, recebe urina, e encaminha para ecografia. Congela 2 alíquotas de soro e 2 de urina.

Após 48 dias desse ciclo as pacientes que receberam fármaco passam a receber EC e vice-versa, sendo repetidas as medidas do D5 e D8.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

EFEITO AGUDO DOS ESTRÓGENOS CONJUGADOS SOBRE A TIREÓIDE EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO CRUZADO DUPLO-CEGO CONTRA PLACEBO

Essa pesquisa tem a finalidade de esclarecer se os hormônios femininos, tomados após a parada da menstruação, fazem com que haja alteração da tireóide ("papo").

As mulheres que concordarem em participar deverão responder a um questionário, doar amostras de sangue e urina para exames, realizar ecografia da tireóide, transvaginal e mamografia. A metade das pessoas receberá medicação e a outra metade receberá cápsulas contendo substâncias que não têm ação no organismo (placebo), conforme sorteio prévio. Após um período de 48 dias pessoas que receberam medicação passam a receber placebo e vice-versa.

Problemas relacionados à punção venosa são incomuns e não trazem dano maior, podendo ocorrer dor e mancha roxa na pele.

Não se conhecem problemas relacionados à ecografia.

O uso de 1,25 mg de estrógenos conjugados e 10 mg de acetato de medroxiprogesterona no tempo proposto não tem para-efeitos descritos. No entanto, quando utilizado por tempo mais longo, associou-se a dor nas mamas, náusea, dor de

cabeça e edema nas pernas que desapareceram com a suspensão do medicamento; em casos raros, associou-se a trombose venosa.

Para participar do projeto, as voluntárias deverão vir ao hospital pelo menos seis vezes.

A participação é voluntária. Se não concordar em participar, ou decidir abandonar o projeto, o atendimento ambulatorial será mantido, conforme rotina.

A identidade das voluntárias será mantida em sigilo e todos os dados obtidos serão utilizados apenas com a finalidade de pesquisa.

Eu, _____, aceito participar da pesquisa.

Em caso de dúvida, contactar a Dra. Melissa Orlandin Premaor ou a Dra. Cristina Cunha Comiran no telefone 3316.8152.