

Estudo da função tiroideia em mulheres em idade fértil sujeitas a contracepção oral hormonal

Thyroid function in fertile women taking oral contraception

Adriano Rodrigues*, Maria Helena dos Santos Marques**

Resumo

O estudo do funcionamento da glândula tiroideia no decurso da utilização dos anticoncepcionais orais hormonais (ACOH) foi avaliado pelos doseamentos séricos radioimunológicos e imunorradiométricos de T3 e T4 totais, T3 e T4 livres, rT3, TSH, TG, TBG e autoanticorpos, em 63 utentes em idade fértil. Na avaliação da função tiroideia foi também efectuado o PB¹²⁷I. O estudo morfofuncional da tiróide foi realizado recorrendo às técnicas cintigráficas convencionais.

O grupo controlo era constituído por 24 mulheres que não apresentavam patologia detectável no exame clínico e que nunca haviam ingerido ACOH.

Os resultados obtidos nos diferentes doseamentos efectuados provam a influência significativa dos ACOH, nas taxas circulantes da T3, T4, T3L, T4L, TG, TBG e PB¹²⁷I, parecendo no entanto independentes da idade das utentes, tempo de toma e tipo de pílula utilizada.

Palavras chave: tiróide, hormonas da tiróide, anticoncepcionais orais

Abstract

Thyroid function was assessed in 63 fertile women taking oral contraceptives, through RIA and IRMA evaluation of serum total T3 and T4, free T3 and T4, rT3, TSH, TG, TBG and anti-thyroid antibodies, as well as PB¹²⁷I. Morphofunctional studies were performed according to standart scintigraphic techniques the control group included 24 healthy

women, not medicated with oral contraceptives.

Results show significant influences of ACOH on serum T3, T4, T3L, T4L, TG, TBG and PB¹²⁷I, which are apparently independent of patient's age, ACOH therapy duration or quality.

Key words: thyroid, thyroid hormones, oral contraceptive

Introdução

A possibilidade de usar substâncias sintéticas dotadas de actividade progesterónica no controlo da fertilidade deveu-se ao ginecologista norte-americano Gregory PinCUS. Uma equipa de investigação, por si orientada, rapidamente concluiu que estas substâncias, quando administradas por via oral com periodicidade diária, inibiam a ovulação¹.

Desde então os anticoncepcionais orais hormonais (ACOH) foram aumentando em número e variando na sua composição. Tem havido uma redução progressiva na dosagem dos estrogénios (sendo actualmente o etinilestradiol o mais usado) e dos gestagénios (o gestodeno) de modo a conseguir uma maior tolerância e uma terapêutica hormonal mais facilmente ajustável às características hormonais da mulher.

Assim os ACOH alcançaram uma grande aceitação e utilização, quer como método de controlo da ovulação quer como meio de tratamento de muitas entidades nosológicas, que cursam com distúrbios hormonais. Porém, os possíveis efeitos a curto, médio e longo prazo têm sido motivo de preocupação por parte dos médicos e dos utilizadores. Sabe-se que os ACOH são susceptíveis de provocar alguns efeitos secundários adversos a nível do aparelho genital e da glândula mamária^{2,3}.

Ansiedade, spotting, galactorreia, aumento de peso, náuseas e vômitos, tensão pré-menstrual e diminuição do fluxo menstrual da hemorragia de privação, são as alterações mais vezes encontradas¹. Mais raramente detectam-se outros efeitos, com especial incidência no metabolismo das glândulas endócrinas, nas funções hepática e cardíaca, na hemostase, na pele, no estado psíquico, etc.^{1,4,5}.

O aparecimento dos sinais e sintomas ou das entidades nosológicas descritas, raramente ocorre em simultâneo, sendo em geral imprevisíveis e cursam em determinadas condições ou seja, em utentes predispostas^{1,6}.

Objectivos

A escassez de informação disponível acerca da possibilidade de uma relação entre o uso dos ACOH e a sua influência no metabolismo das hormonas iodadas da tiróide (função tiroideia) levou-nos à realização deste trabalho.

Pretende-se conhecer o efeito dos compostos hormonais de síntese contidos nos diferentes anticoncepcionais orais hormonais, sobre a função da glândula tiroideia, em mulheres em idade considerada fértil, sem patologia endó-

* Assistente Hospitalar de Medicina Interna

** Licenciada em Biologia

Serviço de Medicina III dos Hospitais Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 12.07.97

crina detectada ao exame clínico.

Para avaliar o funcionamento tiroideu nestas condições, recorreremos aos doseamentos radioimunológicos e imunoradiométricos de vários parâmetros da função tiroideia e ao estudo morfofuncional cintigráfico da glândula.

Material e métodos

O estudo incidiu em 87 utentes provenientes da Região Centro do país, que procuraram o Instituto de Química Fisiológica-Laboratório de Radioisótopos da Faculdade de Medicina de Coimbra, no intuito de avaliar eventuais alterações morfofuncionais da glândula. Entre Novembro de 1993 e Setembro de 1994 foram seleccionadas para o estudo 63 mulheres, em idade fértil, sem patologia endócrina conhecida ou detectável no exame clínico, a tomarem regularmente ACOH. Como controlo utilizou-se um grupo de 24 mulheres, também em idade fértil, saudáveis, que nunca haviam utilizado ACOH.

As utentes, com idades compreendidas entre os 19 e 46 anos e os 19 e os 47 anos, com uma média de idades de 32,3 e 32,6 anos, respectivamente para o grupo amostra e controlo, seguiram um protocolo previamente elaborado. Este protocolo, fazendo uso de uma história clínica adequada, procurava o conhecimento de patologia endócrina prévia, antecedentes familiares, medicação efectuada, tipo de ACOH e respectivos períodos, bem como os efeitos adversos surgidos durante a toma.

As 87 utentes em estudo foram distribuídas por 3 grupos etários distintos:

Grupo I – inclui as utentes com idade inferior ou igual a 20 anos

Grupo II – utentes com idade superior a 20 anos e inferi-

or ou igual a 30 anos.

Grupo III – utentes com idade superior a 35 anos.

Em relação ao período de toma dos ACOH distinguiram-se, por comodidade de análise, 3 grupos:

Grupo I – toma de ACOH num período igual ou inferior a 1 ano

Grupo II – toma compreendida entre 1 e 5 anos (inclusive)

Grupo III – toma de ACOH por um período superior a 5 anos.

Os ACOH utilizados pelas utentes eram do tipo combinado, estroprogestativos de baixa e média dosagem, com a proporção de estrogénios a variar entre 0,03 mg e 0,05 mg. Atendendo à composição dos ACOH consideram-se seis grupos, conforme se mostra no Quadro 1.

Após a devida autorização colheram-se, de cada utente em estudo, cerca de 15 c.c de sangue total sem preparação. O sangue colhido, foi centrifugado após arrefecimento, efectuando-se posteriormente os doseamentos sorológicos por métodos radioimunológicos (RIA) e imunoradiométricos (IRMA) utilizando “kits frios” com diferentes origens comerciais, tendo sido doseados os seguintes parâmetros da função tiroideia: triiodotironina total (T3), tiroxina total (T4), triiodotironina livre (T3L), tiroxina livre (T4L), tiroestimulina (TSH), triiodotironina inversa (rT3), “Thyroid Binding Hormone” (TBG), tiroglobulina (TG) e auto-anticorpos. Todas as determinações foram efectuadas em paralelo com um doseamento controlo. A proteinémia deterli-se estatística dos resultados, pelo método ANOVA, quando considerados em função do período de toma, detecta diferenças significativas apenas nos valores da TBG (en-

Quadro 1

GRUPOS	ACOH	COMPOSIÇÃO	DOSAGEM (mg)
I	NeomonovarR	Etinilestradiol	0,03+0,15
	MicroginonR	e	0,03+0,15
	EugynonR	Levonorgestrel	0,05+0,25
II	MercilonR	Etinilestradiol	0,02+0,15
		e	0,03+0,15
III	MarvelonR	Desogestrel	
	MinuletR	Etinilestradiol	0,03+0,075
IV		e	0,03+0,075
	GyneraR	Gestodeno	(0,03+0,05)
V	Tri-MinuletR	Etinilestradiol	(0,04+0,07)
		e	(0,03+0,010)
VI	Tri GyneraR	Gestodeno	(0,03+0,010)
	TrinordiolR	Etinilestradiol	(0,03+0,05)
VI		e	(0,04+0,075)
	TriquilarR	Levonorgestrel	(0,03+0,0125)
VI		Etinilestradiol	
	DianeR	e	0,035+2
		Acetato de Ciproterona	

minou-se pelo método do biureto e o $PB^{127}I$ doseou-se por métodos colorimétricos.

O estudo morfofuncional da glândula tiroideia foi realizado por técnicas cintigráficas próprias da imagiologia em Medicina Nuclear. O radiofármaco utilizado foi sempre o pertecnetato de $99mTc$, com imagens recolhidas, em vista anterior e oblíquas, cerca de 20 minutos após a administração intravenosa.

A análise estatística dos resultados globais obtidos na amostra e grupo de controlo foi realizada pelo teste t-Student não emparelhado, bem como a comparação dos resultados determinados para os grupos etários II e III. O grupo etário I do controlo e da amostra, não se englobaram nesta análise, devido ao insignificante número de representantes.

A análise estatística dos resultados obtidos nos diferentes doseamentos efectuados nas utentes englobados nos diferentes grupos de período de toma, tendo em consideração o tipo de pílula ingerida, foi feita pela análise de variância (ANOVA) para um factor.

A comparação dos resultados obtidos entre os grupos etários versus tipo de pílula e período de toma foi feita recorrendo à análise de variância com 2 factores. As diferenças foram consideradas significativas para um $p < 0,05$.

Resultados e comentários

A média de idades e o desvio padrão respectivamente do grupo controlo e amostra foi de $32,9 \pm 7,1$ e $32,3 \pm 6,4$.

Os Quadros 2 e 3 mostram a percentagem de utentes que referiram algum ou alguns efeitos secundários mais frequentes, neles se incluindo a diminuição do fluxo menstrual da hemorragia de privação, o aumento de peso, as tonturas, as cefaleias, a ansiedade, os vómitos e náuseas e a tensão mamaria. Verificou-se que os efeitos secundários foram encontrados com maior frequência entre as utentes com idade compreendida entre os 20 e os 35 anos de idade que tomavam ACOH há mais de 5 anos, de acordo com o citado na literatura. As utentes dos grupos I e IV (tipo de pílula) apresentaram com maior incidência alterações enquadráveis nos sinais e sintomas referidos como secundários à ingestão da pílula. Estes dois factos podem justificar-se quer pelo tempo de ingestão da pílula, isto é pelo período de toma, quer pela composição da mesma. Conhecem-se resultados e efeitos idênticos nomeadamente nas pílulas consideradas de alta dosagem^{1,7}. Os Quadros 4 a 7 mostram os resultados globais obtidos.

A comparação estatística, pelo teste t-Student, dos valores obtidos nos doseamentos séricos do grupo amostra

tre os grupos I e III e o grupo II e III) e no doseamento do $PB^{127}I$, apenas no último destes.

A comparação estatística entre os valores séricos dos diferentes parâmetros em análise quando considerados em função do tipo de pílula ingerida revelam diferenças significativas apenas nos valores da rT3 (entre os grupo II e III), TSH (entre os grupo II e IV), na T4 e rT3 (entre os grupo III e V). A albumina e as globulinas apresentam diferenças significativas entre os grupos I e V, II e V e ainda III e V.

A análise estatística, pelo método ANOVA, dos resultados obtidos nos dois grupos etários correlacionados com os períodos de toma, não evidenciam diferenças significativas. Análise idêntica entre os resultados obtidos nos grupos etários II e III, correlacionados com os tipos de pílula administrada, não mostram diferenças significativas, excepto para os valores da T4L, TBG e $PB^{127}I$.

A comparação pelo mesmo método entre os resultados dos doseamentos efectuados nas utentes em função do período de toma e do tipo de pílula, apenas revela diferença significativa para os valores do $PB^{127}I$.

A análise que engloba os grupos etários, períodos de toma e grupos de pílula, que maior número de alterações significativas apresentaram nos tratamentos estatísticos anteriormente efectuados, apenas detecta uma variação significativa para o valor da T4L.

No conjunto ressaltam as alterações significativas nos valores dos doseamentos da TBG e TG, T3, T4, T3L circulantes, quando se comparam a amostra e o grupo de controlo.

As análises estatísticas parcelares efectuadas continuam a evidenciar alterações significativas nos doseamentos da proteína electiva de transporte das hormonas iodadas da tiróide e do $PB^{127}I$.

O estudo morfofuncional da glândula tiroideia efectuado nas utentes do grupo amostra e no grupo controlo, não permitiu pela dispersão dos resultados, retirar quaisquer conclusões.

Conclusões

De acordo com alguns autores poderemos concluir que a ingestão da pílula altera de um modo significativo os valores hormonais das hormonas iodadas circulantes⁶. Tal facto parece dever-se à variação da taxa circulante das proteínas de transporte das próprias hormonas e ainda da TG, concerteza não dependentes do período de toma nem do tipo de pílula utilizada. Estarão provavelmente em causa variações de carácter pessoal difíceis de quantificar e ou a existência prévia de alterações tiroideias não detectá-

Quadro 2

Grupo Etário		Período de Toma		
II	III	I	II	III
24	11	14	16	6
[57,5%]	[55%]	[58,3%]	[55,1%]	[60%]

Quadro 3

Tipo de Pílula					
I	II	III	IV	V	VI
5	9	14	3	5	-
[83,3%]	[52,9%]	[56%]	[42,8%]	[83,3%]	[0%]

Quadro 4

	Idade (Anos)	T3 ngr/%	T4 μgr/%	T3L Pgr/%	T4L ngr/%	TSH μU/ml	rT3 ngr/%	TBG μgr/%	TG ngr/%	PBI μgr/%	Alb gr/%	Glob gr/%	PT gr/%
G.etàrio II n° 14 (58,3%)													
Média	29,3	134,7	7,2	265,1	1,4	1,4	9,1	26,3	17,2	5,3	6,4	1,9	8,1
DP	4,2	20,3	1,9	60,1	0,4	0,5	15,0	7,1	6,9	1,3	0,9	0,4	0,7
G.etàrio III n° 9 (37,5%)													
Média	40,0	143,2	7,9	274,2	1,4	2,1	12,4	30,7	13,2	6,4	6,9	1,9	7,7
DP	3,5	38,1	1,0	73,6	0,4	1,5	13,8	5,6	13,0	1,8	1,3	0,5	0,8

Quadro 5

	Idade (Anos)	T3 ngr/%	T4 μgr/%	T3L Pgr/%	T4L ngr/%	TSH μU/ml	rT3 ngr/%	TBG μgr/%	TG ngr/%	PBI μgr/%	Alb gr/%	Glob gr/%	PT gr/%
G.etàrio II n° 42 (66,6%)													
Média	29,1	180,1	11,1	318,5	1,3	1,6	17,2	42,4	33,1	7,5	5,9	2,1	7,9
DP	4,0	32,8	2,3	56,6	0,3	0,9	18,0	9,6	39,3	2,0	0,7	0,7	0,6
G.etàrio III n° 20 (31,7%)													
Média	39,8	177,7	11,3	316,0	1,2	1,5	24,3	24,3	34,2	9,1	5,6	2,3	7,9
DP	2,9	28,5	3,3	46,7	0,3	0,7	23,2	23,2	41,4	9,9	0,9	0,7	0,7

Quadro 6

	Idade (Anos)	T3 ngr/%	T4 μgr/%	T3L Pgr/%	T4L ngr/%	TSH μU/ml	rT3 ngr/%	TBG μgr/%	TG ngr/%	PBI μgr/%	Alb gr/%	Glob gr/%	PT gr/%
Grupo de pilula I n° 6 (9,5%)													
Média	35,2	181,7	11,5	322,5	1,2	1,4	14,9	41,9	51,0	7,6	5,9	1,7	7,6
DP	5,9	31,2	3,1	40,1	0,3	0,8	20,1	5,7	74,2	1,5	0,5	0,5	0,3
Grupo de pilula II n° 17 (29,9%)													
Média	29,4	184,6	11,2	311,0	1,3	1,3	12,2	44,2	49,2	9,9	5,8	2,0	7,8
DP	6,6	39,8	2,0	42,7	0,3	0,6	12,6	8,2	56,9	10,6	0,8	0,6	0,8
Grupo de pilula III n° 25 (39,6%)													
Média	32,6	178,7	11,6	325,1	1,2	1,6	31,0	45,1	28,4	7,2	5,9	2,2	8,1
DP	6,0	29,5	3,0	67,5	0,3	0,9	21,0	6,8	17,9	2,5	0,6	0,7	0,6
Grupo de pilula IV n° 7 (11,1%)													
Média	31,3	180,4	11,0	298,2	1,1	2,2	15,1	45,3	15,9	7,3	5,6	2,3	7,9
DP	7,1	22,0	2,6	39,6	0,2	1,1	25,6	3,7	12,9	1,1	0,9	0,8	0,4
Grupo de pilula V n° 6 (9,5%)													
Média	37,0	160,6	8,7	309,1	1,0	1,4	5,2	35,7	15,2	6,7	5,1	2,8	7,9
DP	4,8	165,1	9,1	322,9	1,1	1,3	7,4	37,0	15,1	6,7	4,9	3,0	7,9
Grupo de pilula VI n° 2 (3,1%)													
Média	34,5	161,6	10,2	304,9	1,3	0,9	5,2	38,4	16,4	8,4	6,3	2,3	8,6
DP	3,5	48,6	1,9	4,0	0,1	0,0	0,8	14,4	0,2	0,3	1,0	0,4	0,6

Quadro 7

	Idade (Anos)	T3 ngr/%	T4 μgr/%	T3L Pgr/%	T4L ngr/%	TSH μU/ml	RT3 ngr/%	TBG μgr/%	TG ngr/%	PBI μgr/%	Alb gr/%	Glob gr/%	PT gr/%
Período de toma I n° 24 (38,0%)													
Média	30,8	178,6	11,8	308,8	1,2	1,5	19,6	44,8	34,4	7,4	5,8	2,1	7,9
DP	7,5	28,3	2,9	60,0	0,3	0,9	20,5	6,8	48,8	1,5	0,9	0,7	0,6
Período de toma II n° 29 (46,0%)													
Média	32,4	183,6	11,0	324,7	1,2	1,6	20,3	44,7	31,5	7,3	5,7	2,3	8,0
DP	5,6	35,4	2,5	52,2	0,3	0,9	20,1	6,8	24,4	2,3	0,7	0,7	0,7
Período de toma III n° 10 (15,8%)													
Média	35,5	163,7	10,2	315,7	1,2	1,2	15,1	37,7	33,3	11,8	5,9	2,1	7,9
DP	4,6	25,3	2,0	35,4	0,3	0,5	19,7	14,0	53,1	14,6	0,6	0,7	0,5

veis pelos métodos convencionais de estudo desta glândula^{1,2,3}.

A variação significativa dos valores hormonais da T4 e T4L, encontradas entre os grupos etários II e III e os diferentes grupos de pílula e ainda entre os períodos de toma

I e II e os grupos de pílula II e III, podem justificar-se pela interdependência directa que exercem as proteínas de transporte, na taxa circulante das hormonas tiroideias^{5,7}. A idade não parece determinante no aparecimento das alterações referidas.

Bibliografia

1. Speroff L, Glass R H, Kase N G. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 4 th edition, Williams & Wilkins, London, 1989.
2. Ceiça R M F Esteróides Sexuais Femininos e Função Reprodutora. Coimbra, 1991. (Dissertações académicas).
3. Salcedo J. Mechanisms of Action of Hormonal Antifertility Agents. Porto, Serviço de Endocrinologia do Hospital Geral de Santo António, 1972. (1º curso pós-graduado sobre Mecanismos de Acção Hormonal).
4. Hall R et al. Fundamentals of Clinical Endocrinology, 2nd edition, London, 1974.
5. Rodrigues A J C. Metabolismo das Hormonas Iodadas da Tiróide. Coimbra, 1989. (Provas de Aptidão Pedagógica).
6. Refetoff S. Thyroid Function Tests and Effects of Drugs on Thyroid Functions, in Degroot J L.; "Endocrinology", 2nd edition, Philadelphia. 1989.
7. Albino J A P. Fisiopatologia da Tiróide. "Médico" 1980;1517:515-528.

Agradecimento: Agradece-se a colaboração técnica prestada, pelas investigadoras do Instituto de Química Fisiológica da Faculdade de Medicina de Coimbra, na realização deste trabalho.