

ESTÍMULO DA ACTIVIDADE TIROIDEIA MATERNA E HIPEREMESE GRAVÍDICA

O papel da gonadotrofina coriónica humana

M. AUGUSTA REBORDÃO, ROSALINDA RODRIGUES, TERESA AVILLES,
FILOMENA NOGUEIRA, MANUEL MEIRINHO
Serviço de Obstetrícia. Hospital Garcia de Orta. Almada

R E S U M O

Objectivo: Tentar correlacionar, em casos de hiperemese gravídica, os valores de função tiroideia materna com os níveis de gonadotrofina coriónica humana (H.C.G.) e o grau de severidade clínica. *Método:* Análise retrospectiva, referente a 2 anos, dos processos clínicos de grávidas internadas por náuseas e vômitos. Avaliaram-se os níveis de H.C.G., a função tiroideia e o grau de severidade clínica de 10 casos. *Resultados:* Observamos uma manifesta correlação positiva entre os valores de H.C.G. e o grau de severidade clínica, bem como uma significativa correlação negativa entre os valores de H.C.G. e os de hormona estimuladora da tiróide (T.S.H.). *Conclusão:* As modificações da actividade tiroideia materna que se enquadram no clima da normal adaptação fisiológica gestatória e que se exuberam na hiperemese gravídica resultam, provavelmente, do estímulo tireotrófico trofoblástico. Este representará a expressão quantitativa ou qualitativa da H.C.G. ou, eventualmente, a actividade da tirotrófina coriónica, glicoproteína identificada como hormona trofoblástica.

S U M M A R Y

MATERNAL THYROID STIMULATION AND HYPEREMESIS GRAVIDARUM The role of Chorionic Gonadotropin

Objective: To evaluate the relationship of thyroid function, serum chorionic gonadotropin (H.C.G.) and clinical severity among hyperemesis patients. *Methods:* We performed a retrospective analysis of pregnancy records of obstetric admissions for nausea and vomiting during a 2 year period. Serum H.C.G., thyroid function and clinical severity were evaluated among 10 hyperemesis patients. *Results:* We found an evident positive correlation between the H.C.G. serum values and the clinical severity and a negative correlation between the H.C.G. and the thyroid-stimulating hormone (T.S.H.) values. *Conclusion:* The changes in the mother's thyroid function which fit in the context of the normal physiological adjustment during pregnancy and which increase hyperemesis gravidarum probably arise from trophoblastic thyroid stimulus. The trophoblastic thyroid stimulus will represent the quantitative or qualitative expression of H.C.G. or eventually the activity of chronic thyrotrophin, a glycoprotein identified as the trophoblastic hormone.

INTRODUÇÃO

Vómitos e náuseas moderados constituem sintomas frequentes no primeiro trimestre da gravidez, referindo alguns autores uma ocorrência de 50%¹. Associam-se preferencialmente a alguns factores obstétricos²: idade

jovem, nuliparidade, elevado índice de massa corporal, gemelaridade, múltiparas com episódios eméticos em gestações anteriores.

A hiperemese gravídica, que constitui uma forma de apresentação mais grave deste síndrome, caracteriza-se

por vômitos persistentes, marcada cetonúria e perda ponderal superior a 5% do peso global. Acompanha-se habitualmente de alterações variáveis do equilíbrio hidroelectrolítico e da função hepática, que constituem indicadores da gravidade clínica.

Na última década surgiram diversas comunicações associando a hiperemese gravídica a um hipertiroidismo transitório no primeiro trimestre de gravidez. A observação concomitante de valores elevados de gonadotrofina coriônica humana registados na maioria das situações clínicas permitiu a diversos autores responsabilizar o estímulo gonadotrófico coriônico pelo desencadeamento do quadro clínico e laboratorial.

MATERIAL E MÉTODOS

Avaliámos retrospectivamente 30 processos clínicos de grávidas internadas por náuseas e vômitos durante um período de dois anos (1994 e 1995). Destas, apenas dez preencheram os critérios de inclusão.

Em mulheres com náuseas e vômitos no primeiro e início do segundo trimestres de gestação, considerámos critérios de inclusão pelo menos dois dos seguintes: (1) perda ponderal superior a cinco por cento do peso no início da gestação; (2) cetonúria > 80 mg/dL numa amostra de urina; (3) hipokaliémia (potássio < 3.0 mEq/dL) ou hiponatrémia (sódio < 134 mEq/dL) que justificassem reposição hidroelectrolítica; (4) alterações da função hepática (TGO > 25 U/L; TGP > 29 U/L).

Foram excluídos os casos de doença da tiróide previamente conhecida, gestações gemelares, doença infecciosa, doença hepática, diabetes, doença do trofoblasto gestacional, doenças do tracto gastrointestinal bem como outras causas de náuseas e vômitos não relacionáveis apenas com a gravidez.

Em todos os casos o tempo de gestação não ultrapassou as 12 semanas, sendo o cálculo feito a partir da data da última menstruação e confirmado por ultrassonografia transvaginal.

Colheu-se sangue para determinação sérica de beta-gonadotrofina coriônica humana, avaliação da função tiroideia e hepática, ionograma e hemograma.

A função tiroideia foi avaliada pela determinação sérica de: (1) T4-L (tiroxina livre), com valores de referência de 0,8 a 2,5 ng/dL; (2) T3-L (triiodotironina livre), com valores de referência de 1,4 a 5,4 pg/mL; (3) T.S.H. (tireotropina hipofisária), com valores de referência de 0,5 a 4,5 microUI/mL.

Agrupámos os resultados das determinações da T.S.H. em três grupos: (1) *indetectável* se o valor se situava abaixo de 0,05 microUI/mL; (2) *suprimido* se o valor se situava entre 0,05 e 0,5 microUI/mL; (3) *normal*, se acima do valor anterior.

Os valores da determinação sérica de beta-gonadotrofina coriônica humana foram também agrupados e considerados: (1) *normal* se até 180×10^6 mUI/mL; (2) *aumentada* se entre 180×10^6 e 260×10^6 mUI/mL; (3) *muito aumentada* se com valores superiores a 260×10^6 mUI/mL.

O grau de gravidade foi determinado pelas alterações analíticas do ionograma e da função hepática, tendo sido considerados três graus de gravidade clínica: (1) *grave*, caracterizado por ionograma e provas de função hepática alteradas de forma persistente; (2) *moderada*, caracterizado por alterações iniciais mas rapidamente reversíveis do ionograma e das provas de função hepática; (3) *ligeira*, se com ionograma e com provas de função hepática normais.

RESULTADOS

Agrupámos as dez grávidas seleccionadas segundo os critérios de gravidade clínica, tendo sido incluídas no grupo de maior gravidade (grupo 1) quatro casos, no grupo de gravidade intermédia (grupo 2), dois casos e no de menor gravidade (grupo 3) os restantes quatro casos.

Seguidamente, tentámos correlacionar os valores plasmáticos da gonadotrofina coriônica e da tirotropina hipofisária nos diferentes casos clínicos (Fig. 1).

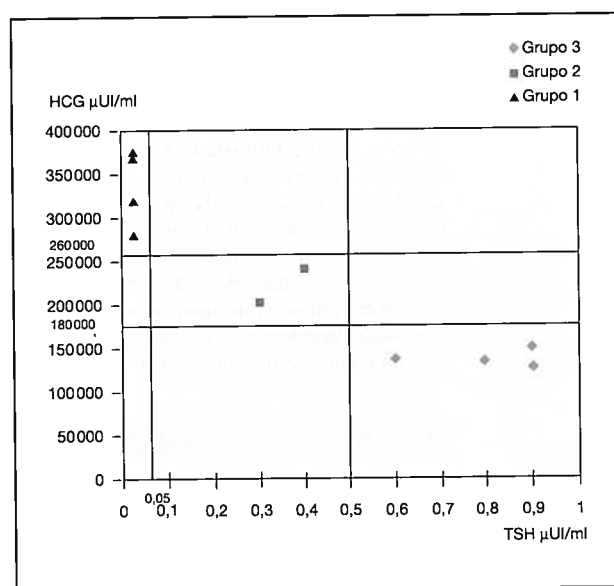


Fig. 1 – Correlação entre os níveis de H.C.G., T.S.H. e gravidade clínica.

Os casos clínicos que registaram valores de tiroxina livre superior a 2,5 ng/100mL, localizaram-se exclusivamente no grupo 1, definido por elevada gonadotropinémia e indetectável tirotropinémia.

Os casos que exibiram maior severidade clínica também se situaram neste grupo.

Observámos assim, uma significativa correlação positiva entre os valores da H.C.G. e o grau de severidade clínica, bem como uma significativa correlação negativa entre os valores de H.C.G. e os de tirotropinémia.

DISCUSSÃO

As necessárias mas complexas adaptações fisiológicas desencadeadas numa gravidez normal envolvem diversos órgãos e sistemas.

No primeiro trimestre gestatório as modificações da função tiroideia materna exibem um ambiente de hipertiroidismo, caracterizado pela elevação dos níveis plasmáticos da triiodotironina total, da tiroxina livre e pela supressão ligeira dos valores plasmáticos da hormona tirotrófica hipofisária.

Observa-se uma significativa correlação positiva entre os valores da gonadotrofina coriônica humana e da T3 total, bem como uma significativa correlação negativa entre os valores da HCG e TSH³.

Este clima transitório de hipertiroidismo desenrola-se coincidente com a expressão máxima da actividade gonadotrófica trofoblástica que habitualmente se situa entre as oito e as doze semanas da gravidez (Fig. 2)⁴.

Nas situações clínicas de hiperemese gravídica, sobretudo quando identificadas por critérios objectivos, (perda de peso, alterações no ionograma e na função hepática), essas correlações hormonais adquirem maior significância.

Goodwin e col referem uma significativa correlação entre os valores da tiroxinémia e a severidade clínica. Inversamente correlacionáveis surgem os valores plasmáticos da TSH e a gravidade sintomatológica^{5,6}.

A observação dos dados laboratoriais e clínicos dos nossos casos de hiperemese gravídica indicia uma manifesta correlação negativa entre os valores plasmáticos da gonadotrofina coriônica e da tirotrófina hipofisária.

Os casos que registaram tiroxinémias superiores a 2,5 ng/100 ml localizaram-se exclusivamente no grupo 1, definido por elevada gonadotropinémia e concomitante

tirotropinémia indetectável. Igualmente se situaram nesse grupo os casos que exibiram maior gravidade clínica.

A nossa reduzida casuística corrobora os resultados de estudos mais amplos de diversos investigadores.

O auto-limitado fenómeno da hiperestimulação da função tiroideia, que ocorre no primeiro trimestre de gravidez, exuberar-se nas situações clínicas de hiperemese gravídica.

O estímulo tirotrófico da gonadotrofina coriônica humana tem sido apontado por diversos investigadores como responsável pelo clima de hipertiroidismo transitório evidenciado, quer em gestações normais, quer, nomeadamente, em situações patológicas (hiperemese, degenerescência molar).

Estudos recentes⁷ consideram a capacidade estimulante da actividade tiroideia uma propriedade intrínseca da molécula H.C.G. A desnivelada equipotência biológica, em termos de estimulação da actividade tiroideia, entre a TSH e a HCG, seria compensada pelos elevados níveis plasmáticos da gonadotrofina coriônica (reflexo quantitativo).

Diversos estudos permitem considerar a H.C.G. como um complexo hormonal. Alterações estruturais na sua molécula nomeadamente no grupo prostético glucídico poderão induzir modificações na actividade biológica das diversas isoformas; em certas situações poderá, eventualmente, resultar uma molécula de H.C.G. com maior expressão tiroestimulante (reflexo qualitativo)⁸.

A inter-relação gonadotrofina coriônica – hipertiroidismo transitório – hiperemese gravídica continua a aguardar uma demonstração cabal e convincente que esclareça a relação causa-efeito nesta concomitância fenomenológica.

O efeito estimulante da gonadotrofina coriônica humana deverá ser apreciado qualitativamente, pesquisando-se a actividade tirotrófica, através de uma metodologia específica.

BIBLIOGRAFIA

1. ABELL TL, RIELY CA: Hyperemesis Gravidarum. *Gastroenterol Clin North Am* 1992;21:834-49.
2. KLEBANOFF MA, KOSLOWE PA, KLASLOW R, et al: Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:612.
3. KOL S, KARNIELI E, KRAIEM Z, et al: Thyroid function in early normal pregnancy: transient suppression of Thyroid-Stimulating Hormone and stimulation of Triiodothyronine. *Gynecol Obstet Invest* 1996;42:227-9.
4. MEIRINHO M: A gonadotrofina coriônica humana na gravidez. Lisboa: Faculdade de Medicina 1977:120-1.
5. GOODWIN TM, MONTORO M, MESTMAN JH, et al: The role of chorionic gonadotropin in transient hypertiroidism of hyperemesis gravidarum. *J Clin Endocrinol Metabol* 1992;75(5):1333-7.
6. GOODWIN TM, MONTORO M, MESTMAN JH: Transient Hypertiroidism and Hyperemesis Gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:648-52.
7. KRAIEM Z, SADEH O, BLITHE DL, NISULA BC: Human chorionic gonadotropin stimulates thyroid hormone secretion, iodide uptake, organification, and adenosine 3',5'-monophosphate formation in cultured human thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:595-9.
8. HERSHMAN JM: Role of human chorionic gonadotropin as a thyroid stimulator (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 1992;42:227-9.

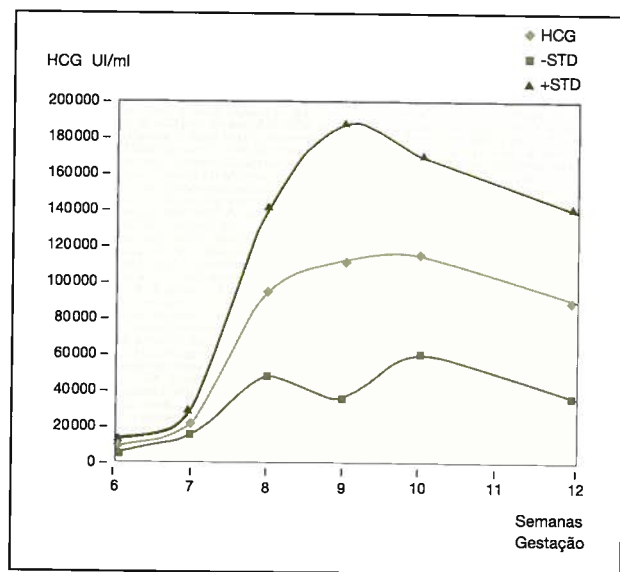


Fig. 2 – Curva dos valores plasmáticos da H.C.G., determinados com técnica radioimunológica, durante a gravidez normal. Representação da média, com respectivos desvios-padrão, nas primeiras semanas de gravidez (adaptado de Meirinho M.⁴).