

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

O EFEITO DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS SOBRE O VOLUME DA TIREÓIDE

Autor: Tiago Severo Garcia

Orientadora: Professora Doutora Tania Weber Furlanetto

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 2003

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

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

O Protocolo deste estudo foi aprovado em 2000, sob o número 00-253, pelas Comissões Científica e 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 estímulo e apoio incondicionais.

Às bolsistas Ângela Paula Paludo e Patrícia Paludo, incansáveis desde o início, pela inestimável ajuda.

As minhas colegas Melissa Orlandin Premaor e Cristina Cunha Comiran, bem como aos demais bolsistas Gustavo Vasconcelos Alves, Vinicius Zanette e Denise Manica, que tiveram participações importantes nas diversas fases do desenvolvimento do trabalho.

Ao Professor Álvaro Porto Alegre Furtado, que possibilitou o uso dos aparelhos da Unidade de Ecografia do Serviço de Radiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A todas as mulheres que, voluntariamente, participaram desta pesquisa.

A todos, meus mais sinceros agradecimentos.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família e aos meus amigos, tesouros maiores que eu tenho na minha vida.

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	3
INTRODUÇÃO	6
1 ANATOMIA DA TIREÓIDE	9
2 REGULAÇÃO DO CRESCIMENTO DA TIREÓIDE	10
3 O PAPEL DOS HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS	12
4 OS EFEITOS DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS (AC)	14
5 O MÉTODO ECOGRÁFICO PARA ESTIMATIVA DO VOLUME DA TIREÓIDE ..	15
6 AS MEDIDAS DOPPLERFLUXOMÉTRICAS NA AVALIAÇÃO DA TIREÓIDE ...	16
7 FATORES QUE INTERFEREM NO VOLUME DA TIREÓIDE NA POPULAÇÃO NORMAL	17
OBJETIVOS	19
BIBLIOGRAFIA	20
ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
ANEXOS	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.

INTRODUÇÃO

A tireóide tem como função principal manter o metabolismo tecidual em um nível ótimo para seu funcionamento. Faz parte, juntamente com a hipófise e com o hipotálamo, de um clássico tipo de controle por retroalimentação. Além disso, há uma relação inversa entre o nível glandular de iodo orgânico e a taxa de produção hormonal. Estes mecanismos auto-regulatórios visam estabilizar a taxa de síntese hormonal, a despeito das flutuações na disponibilidade de substratos, como o iodo. O mecanismo de retroalimentação hipotalâmico-hipofisário percebe variações na disponibilidade de hormônios da tireóide e corrige anormalidades na concentração sérica dos hormônios da tireóide livres, mesmo que pequenas.

O crescimento da tireóide é regulado de modo complexo. Os fatores reguladores mais importantes até agora descritos são o TSH (*thyroid-stimulating hormone*), o iodo e fatores de crescimento (autócrinos, parácrinos e endócrinos). O crescimento ligado à presença de fatores de crescimento pode associar-se a aumento da função (ex: IGF-I – fator de crescimento semelhante à insulina I), ou redução da função (ex: EGF – fator de crescimento epitelial). O TSH estimula o crescimento e a função da glândula e seu efeito é maior quando há menos iodo intracelular. O efeito do iodo reduzindo a ação do TSH ocorre pela incorporação do iodo em compostos orgânicos e se associa à modificação da resposta de genes ao

TSH, como o gene da proteína transportadora de sódio-iodeto, tireoglobulina e outras.

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. As mulheres desenvolvem bócio mais facilmente na deficiência de iodo. Classicamente, considera-se bócio um volume da tireóide superior a 18 ml nas mulheres e a 25 ml nos homens. 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.

O efeito dos estrógenos no controle da secreção do TSH é controverso. Resultados contraditórios sugerindo efeitos estimulatórios e inibitórios foram obtidos por diferentes pesquisadores, e um estudo mostrou ambos efeitos dependendo da dose utilizada. Estudos divergem, também, sobre a presença de receptores estrogênicos (RE) nas células da tireóide. Kawabata *et al* afirmam que os estrógenos agem diretamente sobre processos fisiológicos e patológicos da tireóide, especialmente através dos RE alfa, efeito que pode ser mais pronunciado em neoplasias. Já Arain *et al* não encontraram RE em células da tireóide, sugerindo que o efeito dos estrógenos sobre a glândula ocorra de forma indireta.

Outros estudos mostraram efeito direto do estradiol sobre células foliculares da tireóide, determinando crescimento das células FTRL-5, reduzindo o RNA do gene da proteína transportadora do sódio-iodeto e reduzindo a captação do iodo. O estradiol, reduzindo a quantidade de iodo dentro das células foliculares, poderia ser responsável por um aumento do volume da glândula, sem que os níveis de TSH aumentassem. Já foi sugerido, também, crescimento de células tumorais da tireóide devido à ação dos estrógenos. Estudos *in vivo* em ratas gonadectomizadas mostraram aumento do crescimento da tireóide com a reposição de estradiol.

Há, por outro lado, estudos mostrando que os AC estão associados com um volume menor da tireóide e com menor risco de desenvolvimento de bócio.

Existe, ainda, evidência de alteração do fluxo arterial tireoideo, no ciclo menstrual normal. Foi demonstrado índice de pulsatilidade na artéria tireoidea superior significativamente maior durante a fase folicular do ciclo menstrual, se comparado ao das fases ovulatória e lútea. A diferença no padrão de fluxo arterial tireoideo entre mulheres e homens também sugere um efeito dos hormônios sexuais femininos na função tireoidea. As medidas dopplerfluxométricas geralmente usadas na avaliação da tireóide incluem o pico de velocidade sistólica, a velocidade diastólica final e o índice de resistência.

Os estrógenos, nos últimos 50 anos, têm sido cada vez mais utilizados na prática clínica, porém ainda pouco se sabe a respeito de seu efeito sobre a tireóide.

1 ANATOMIA DA TIREÓIDE

A glândula tireóide é formada por um lobo direito e um lobo esquerdo, unidos por um estreito istmo de tecido glandular que se estende de um lado ao outro da traquéia. Em algumas pessoas, há um lobo tireoideo acessório, chamado lobo piramidal [1].

A tireóide localiza-se na região mediana ântero-inferior do pescoço, ao nível do compartimento infra-hioideo, profundamente aos músculos esterno-tireoideo e esterno-hioideo. Seu istmo geralmente cobre o segundo e terceiro anéis traqueais [1, 2].

O suprimento sangüíneo da glândula é efetuado pelas artérias tireóideas: a superior – ramo da artéria carótida externa, penetra no lobo através de seu ápice – e a inferior – ramo do tronco tireocervical, penetra no lobo pela sua face posterior. Há numerosas anastomoses entre as artérias tireoideas [1].

2 REGULAÇÃO DO CRESCIMENTO DA TIREÓIDE

A principal função da tireóide é produzir os hormônios T₃ e T₄, essenciais para a regulação dos processos metabólicos no organismo [3].

A tireóide participa, juntamente com a hipófise e com o hipotálamo, de um clássico tipo de controle por retroalimentação. 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, como o iodo. O mecanismo de retroalimentação hipotalâmico-hipofisário percebe variações na disponibilidade de hormônios tireoideos e corrige anormalidades na concentração sérica dos hormônios tireoideos livres, mesmo que pequenas [4].

O hipotálamo produz TRH (*thyrotropin-releasing hormone* – derivado de uma molécula prepro-TRH), que é liberado junto ao plexo portal hipotálamo-hipofisário. [5-8] O TRH, então, liga-se a um receptor na membrana da célula tireotrópica, induzindo sua resposta [9-12].

O TSH (*thyrotropin-stimulating hormone*) é uma glicoproteína secretada pelos tireotrofos na porção ântero-medial da adeno-hipófise, e participa de todos os passos envolvidos na formação e liberação dos hormônios tireoideos. A inibição da liberação do TSH dá-se pelo T₄, sendo mediada pelo T₃ produzido na hipófise [4].

O iodo é componente indispensável dos hormônios tireoideos, constituindo 65 % do peso do T_4 e 58 % do peso do T_3 . O iodo ingerido é absorvido no intestino delgado e transportado no plasma até a tireóide, onde é concentrado, oxidado e então incorporado à tireoglobulina para formar MIT (moniodotirosina) e DIT (3,5-diiodotirosina). Os fatores mais importantes na síntese dos hormônios da tireóide são a disponibilidade de iodo, o TSH e a função celular da tireóide propriamente dita [3].

3 O PAPEL DOS HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS

O hiperestrogenismo endógeno ou exógeno é acompanhado por aumento na concentração de TBG (*thyroxine-binding globulin*) e redução da TTR (transtiretina) séricas [13-15]. A consequência do aumento da concentração sérica de TBG é a elevação dos níveis séricos de T₃ e T₄.

O efeito dos estrógenos no controle da secreção do TSH é controverso. Resultados contraditórios sugerindo efeitos estimulatórios [16] e inibitórios [17] foram obtidos por diferentes pesquisadores, e um estudo mostrou ambos efeitos dependendo da dose utilizada [18]. Estudos divergem, também, sobre a presença de receptores estrogênicos (RE) nas células da tireóide. Kawabata *et al* [19] afirma que os estrógenos agem diretamente sobre processos fisiológicos e patológicos da tireóide, especialmente através dos RE alfa, efeito que pode ser mais pronunciado em neoplasias. Já Arain *et al* [20] não encontrou RE em células da tireóide, sugerindo que o efeito dos estrógenos sobre a glândula ocorra de forma indireta.

Outro estudo demonstrou efeito direto do estradiol sobre células foliculares da tireóide, FTRL-5, determinando crescimento dessas células, independente da presença ou ausência de TSH [21], fato que poderia explicar, em parte, a maior

prevalência de bócio nas mulheres. Já foi sugerido, também, crescimento de células tumorais da tireóide devido à ação dos estrógenos [22].

Há, ainda, evidência de um possível efeito dos estrógenos sobre o fluxo arterial da tireóide, já tendo sido demonstrado índice de pulsatilidade significativamente maior durante a fase folicular do ciclo menstrual, se comparado ao das fases ovulatória e lútea [23]. A diferença no padrão de fluxo arterial da tireóide entre mulheres e homens também sugere um efeito do estrógeno na função da tireóide [24].

4 OS EFEITOS DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS (AC)

Os níveis de TSH são mais altos em mulheres usuárias de AC, se comparados aos de não usuárias, o que pode ser atribuído a um efeito inibitório direto dos AC sobre a tireóide ou a aumento da demanda hormonal [25].

Estudo avaliando o efeito de quatro AC contendo estrógenos sobre os hormônios da tireóide mostrou elevação dos níveis de T3, T4 e TSH nos grupos pesquisados [55].

Poucos trabalhos estudaram o efeito dos AC sobre o volume da tireóide. Em um estudo observacional, foi evidenciado que os AC estão associados com um volume menor da tireóide e com menor risco de desenvolvimento de bócio [26].

Usuárias de AC também tiveram volume tireóideo menor do que não usuárias em estudo realizado entre adultos franceses participantes da coorte SU.VI.MAX, no entanto, essa associação desapareceu quando outros fatores foram incluídos na avaliação [27].

5 O MÉTODO ECOGRÁFICO PARA ESTIMATIVA DO VOLUME DA TIREÓIDE

O exame ecográfico 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 hiperestendida. São feitas as medidas do eixo longitudinal (L), ântero-posterior (AP) e transversal (T) dos dois lobos, admitindo-se que cada um tenha forma elíptica. Assim, o cálculo do volume é estimado pela fórmula geométrica do volume elipsóide: $L \times AP \times T \times 0,523$. O volume total da tireóide resulta do somatório do volume de cada um dos lobos [2, 28].

O cálculo do volume da tireóide baseado na ecografia é um método reproduzível, desde que o paciente não tenha bócio intra-torácico [29].

A literatura mostra coeficiente de variação inter-observador de 4 % para glândulas maiores (volume maior que 80 ml) e 6 % para glândulas menores (volume menor que 80 ml) [30]. Estudos de variação intra-observador mostram coeficientes entre 5,1 % [31] e 7,8 % [32, 33]. Num estudo realizado em crianças, a variação intra-observador do volume da tireóide foi de 8,4 +/- 6,7% e a variação inter-observador foi de 13,3 +/- 8,2%. A maior variação inter-observador foi encontrada na medida do diâmetro longitudinal da glândula [34].

6 AS MEDIDAS DOPPLERFLUXOMÉTRICAS NA AVALIAÇÃO DA TIREÓIDE

A ecografia com Doppler a cores da tireóide é um método diagnóstico de baixo custo e fácil acesso [35]. Tem sido usada no diagnóstico de doenças da tireóide difusas e nodulares [36-38].

O Doppler a cores da artéria tireoidea inferior pode também auxiliar no diagnóstico diferencial de doenças da tireóide difusas e no seguimento da doença de Graves [35, 39]. As medidas dopplerfluxométricas geralmente usadas incluem o pico de velocidade sistólica, a velocidade diastólica final e o índice de resistência [39-41].

7 FATORES QUE INTERFEREM NO VOLUME DA TIREÓIDE NA POPULAÇÃO NORMAL

De acordo com a literatura, considera-se bócio um volume tireoideo superior a 18 cm³ nas mulheres e a 25 cm³ nos homens [42, 43]. Estudos observacionais mais recentes, no entanto, têm obtido menores volumes médios da tireóide em mulheres saudáveis, como 8,9 ml (na pré-menopausa) e 6,19 [27, 44].

A gravidez aumenta o volume da tireóide [32, 45-48], especialmente quando combinada ao tabagismo e à deficiência de iodo [46, 49]. Já em áreas em que não há carência de iodo, o volume da tireóide parece não aumentar durante a gestação. O tabagismo, isoladamente, também pode induzir ao crescimento da tireóide [27, 50].

Sugere-se, também, que o ciclo menstrual esteja associado com alterações cíclicas do volume da tireóide em mulheres saudáveis, independente da alteração de variáveis da função da tireóide. A alteração do volume da tireóide chega a aproximadamente 50 % entre os valores mínimos e máximos, com medidas significativamente maiores nos dias 16 e 23 em relação aos dias 2 e 9 [31].

Há evidências de correlação positiva do volume da tireóide com o peso corporal e com a idade; a influência do peso, no entanto, é três vezes maior que a da idade [30]. 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 [27].

Níveis maiores de consumo de álcool foram associados com menor prevalência de aumento do volume da tireóide e com menor prevalência de nódulo tireoideo solitário [51].

Em área endêmica, o volume da tireóide teve correlação positiva com idade, peso, altura, índice de massa corporal e área da superfície corporal. A correlação mais significativa encontrada foi com a idade [52]. 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 [53].

História familiar de bócio e baixo nível sócio econômico parecem estar associados a maior ocorrência de bócio [54].

OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo foi estudar o efeito dos contraceptivos orais contendo estrógeno e progesterona sobre o volume da tireóide.

Avaliar o efeito dos contraceptivos orais sobre o fluxo na artéria tireoidea inferior foi o objetivo secundário do estudo.

BIBLIOGRAFIA

1. Moore, K.L., *Anatomia Orientada para a Clínica*. 2^a ed. 1990, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 712-717.
2. Chammas, M.C., O.D.C. Saito, and G.G. Cerri, *Tireóide*, in *Ultra-Sonografia Pequenas Partes*, O.D.C. Saito and G.G. Cerri, Editors. 1999, Sarvier: São Paulo. p. 14-56.
3. Dunn, J.T., *Thyroid Hormone Synthesis and Secretion*. 2002, Endocrine Education, Inc.
4. Larsen, P.R., T.F. Davies, and I.D. Hay, *The Thyroid Gland*. Williams Textbook of Endocrinology, ed. M.D. Jean D. Wilson, et al. 1998: W.B. Saunders Company.
5. 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.
6. Yamada, M., et al., *Cloning and structure of human genomic DNA and hypothalamic cDNA encoding human preprothyrotropin-releasing hormone*. Mol Endocrinol, 1990. **4**(4): p. 551-6.
7. Lee, S.L., K. Stewart, and R.H. Goodman, *Structure of the gene encoding rat thyrotropin releasing hormone*. J Biol Chem, 1988. **263**(32): p. 16604-9.
8. Lechan, R.M., et al., *Thyrotropin-releasing hormone precursor: characterization in rat brain*. Science, 1986. **231**(4734): p. 159-61.
9. 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.
10. Straub, R.E., et al., *Expression cloning of a cDNA encoding the mouse pituitary thyrotropin-releasing hormone receptor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1990. **87**(24): p. 9514-8.

11. Kolesnick, R.N. and M.C. Gershengorn, *Thyrotropin-releasing hormone and the pituitary. New insights into the mechanism of stimulated secretion and clinical usage.* Am J Med, 1985. **79**(6): p. 729-39.
12. 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.
13. 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.
14. Man, E.B., et al., *Thyroid function in human pregnancy. 3. Serum thyroxine-binding prealbumin (TBPA) and thyroxine-binding globulin (TBG) of pregnant women aged 14 through 43 years.* Am J Obstet Gynecol, 1969. **103**(3): p. 338-47.
15. Glinoe, 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.
16. Ramey, J.N., et al., *The effect of oral contraceptive steroids on the response of thyroid-stimulating hormone to thyrotropin-releasing hormone.* J Clin Endocrinol Metab, 1975. **40**(4): p. 712-4.
17. Gross, H.A., M.D. Appleman, Jr., and J.T. Nicoloff, *Effect of biologically active steroids on thyroid function in man.* J Clin Endocrinol Metab, 1971. **33**(2): p. 242-8.
18. Moreira, R.M., et al., *Dose-dependent effects of 17-beta-estradiol on pituitary thyrotropin content and secretion in vitro.* Braz J Med Biol Res, 1997. **30**(9): p. 1129-34.
19. 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.
20. Arain, S.A., et al., *Estrogen receptors in human thyroid gland. An immunohistochemical study.* Saudi Med J, 2003. **24**(2): p. 174-8.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.

25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Knudsen, N., et al., *Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes*. Thyroid, 1999. **9**(11): p. 1069-74.
29. Nygaard, B., et al., *Thyroid volume measured by ultrasonography and CT*. Acta Radiol, 2002. **43**(3): p. 269-74.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Shimamoto, K., et al., *Thyroid nodules: evaluation with color Doppler ultrasonography*. J Ultrasound Med, 1993. **12**(11): p. 673-8.
37. 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.
38. Lagalla, R., et al., *[Echo-color Doppler in thyroid disease]*. Radiol Med (Torino), 1993. **85**(5 Suppl 1): p. 109-13.

39. 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.
40. 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.
41. Schulz, S.L., U. Seeberger, and J.H. Hengstmann, *Color Doppler sonography in hypothyroidism*. Eur J Ultrasound, 2003. **16**(3): p. 183-9.
42. Gutekunst, R., et al., *[Ultrasonic diagnosis of the thyroid gland]*. Dtsch Med Wochenschr, 1988. **113**(27): p. 1109-12.
43. 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.
44. 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.
45. Nelson, M., et al., *Thyroid gland size in pregnancy. An ultrasound and clinical study*. J Reprod Med, 1987. **32**(12): p. 888-90.
46. 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.
47. Berghout, A. and W. Wiersinga, *Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis*. Eur J Endocrinol, 1998. **138**(5): p. 536-42.
48. 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.
49. 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.
50. Hegedus, L., et al., *High frequency of goitre in cigarette smokers*. Clin Endocrinol (Oxf), 1985. **22**(3): p. 287-92.
51. Knudsen, N., et al., *Alcohol consumption is associated with reduced prevalence of goitre and solitary thyroid nodules*. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. **55**(1): p. 41-6.
52. 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.

53. 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.
54. 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.
55. Wiegratz, I., et al., *Effect of four oral contraceptives on thyroid hormones, adrenal and blood pressure parameters*. Contraception, 2003. **67**(5): p. 361-6

ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS

EFFECT OF ORAL CONTRACEPTIVES ON THYROID VOLUME

Tiago Severo Garcia^{1,4}, Tania Weber Furlanetto^{2,3,4}

¹ Serviço de Radiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

²Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

³Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

⁴Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Correspondence to:

Tiago Severo Garcia

Av. Independência 44/1004

90035-070 Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: tseverogarcia@hotmail.com

Abstract

The growth of the thyroid gland is regulated in a complex fashion. The prevalence of goiter (an increase in the volume of the thyroid gland which is unrelated to immune phenomena) is high in our environment, even in areas where iodine intake is considered to be adequate, especially among women. The effect of estrogens in the control of TSH secretion is controversial, however, as contradictory results suggesting both stimulating and inhibitory effects have been obtained by various groups, while one study showed that both effects did occur, depending on the dose of estrogen. We studied 119 women who underwent clinical evaluation, including weight, height, clinical history, serum measurements of TSH, free T₄ and thyroglobulin, clinical examination and Doppler ultrasound of the thyroid gland. Of these women, 66 were current users of oral contraceptives (OC) containing estrogen and progesterone and 53 were not current users of OC. The group of previous users of OC was divided into women with up to one year of use and those with more than a year of use. The comparison of mean thyroid gland volume, corrected for total body surface, showed an increase in the mean volume of the gland among women who had used OC in the past for more than one year and in those using OC at the time of the study, when compared to the group who used OC in the past for up to one year ($p=0.032$ for the comparison among all groups; $p=0.004$ for the comparison between past users for more than one year and up to one year; $p=0.035$ for the comparison between current OC users and past users for up to one year). There was no significant difference between women with past use of OC for more than one year and those using OC at the time of the study. Mean TSH levels were higher among

current OC users than in past users ($p=0.0004$). There was no difference in free T_4 and thyroglobulin measurements among groups. In conclusion, as previously demonstrated in experimental studies, thyroid volume correlated with both current and past (>1 year) use of OC. Among past users, the increase in volume seems to be residual, as TSH levels were normal in these patients. In patients with current OC use, on the other hand, the increase in gland volume seems to be associated with changes in gland function.

Key words

Thyroid volume, oral contraceptives, thyroid hormones, goiter, ultrasound.

Introduction

The main function of the thyroid gland is to maintain tissue metabolism at an optimal level for functioning. This regulation, along with that provided by the pituitary and the hypothalamus, is a classical example of control through feedback. Moreover, there is an inverse correlation between the glandular levels of organic iodine and the rate of hormone production. These autoregulatory mechanisms aim to stabilize the rate of hormonal synthesis despite fluctuations in the availability of substrates such as iodine. The feedback mechanisms in the hypothalamus and pituitary detect variations in the availability of thyroid hormone and correct even small abnormalities in the serum levels of free thyroid hormones [1].

The growth of the thyroid gland is regulated in a complex fashion. The most important regulating factors described this far have been thyroid-stimulating hormone (TSH), iodine and various autocrine, paracrine and endocrine growth factors. The increase in volume related to growth factors can be associated with increased or decreased thyroid function, with growth induced by insulin-like growth factor 1 (IGF-1) being an example of the former and that induced by epithelial growth factor (EGF) an example of the latter. TSH stimulates both the growth and function of the gland, and its effect is greater when there is less intracellular iodine. The effect of iodine in reducing the effects of TSH occurs due to incorporation of iodine in organic compounds and is associated with modifications in the response of the expression of various genes to TSH, such as those coding for the iodide-sodium symporter, thyroglobulin and other proteins [2-6].

The prevalence of goiter (an increase in thyroid gland volume which is unrelated to immune phenomena) is high in our environment, even in geographic areas where iodine intake is considered to be adequate [7-9]. This is especially true among women, who develop goiters more frequently in the context of iodine deficiency [10]. Classically, a goiter is defined as a thyroid gland with a volume greater than 18 cm³ in females and 25 ml in males [11,12]. However, thyroid volume can vary among populations, and is dependant on factors such as iodine intake in the population, total body surface and age. Observational studies have found lower mean thyroid volumes among healthy women, such as 8.9 ml (before menopause) and 6.19 ml [13,14].

The effect of estrogens in the control of TSH secretion is controversial. Contradictory results suggesting both stimulatory [15,37] and inhibitory [16] effects have been found by different groups, while a third study showed that both effects did occur, depending on the dose of estrogen used [17]. Studies show different findings, also, on the presence of estrogen receptors (ER) in the cells of the thyroid. Kawabata *et al* [35] affirms that the estrogens act directly on physiological and pathological processes of the thyroid, especially through the ER alpha, effect that can be pronounced in neoplasias. On the other hand, Arain *et al* [36] did not find ER in cells of the thyroid, suggesting that the effect of the estrogens on the gland may be an indirect one.

Other studies showed a direct effect of estradiol on thyroid follicular cells, causing growth of FTRL-5 and reducing both sodium-iodide symporter mRNA and the uptake of iodine [18,19]. By reducing the amount of iodine inside follicular cells,

estradiol could cause an increase in gland volume without a concurrent increase of TSH levels. It has also been suggested that growth of tumor cells in the thyroid could be stimulated by estrogens [20]. *In vivo* studies in ovariectomized rats, meanwhile, showed an increase in thyroid growth with estrogen replacement [21]. On the other hand, studies had shown that OC are associated with a decrease in thyroid volume and in the risk of goiter development [1, 2].

There is also evidence to suggest variations in arterial blood flow to the thyroid with the menstrual cycle, as it has been demonstrated that the pulsatility index in the superior thyroid artery was significantly higher in the follicular stage of the menstrual cycle than in the ovulatory and luteal stages [23]. The differences in arterial flow patterns between men and women also suggests an effect of female hormones on thyroid function [24]. Doppler measurements which have been traditionally used in the evaluation of the thyroid gland include peak systolic velocity, end diastolic velocity and resistance index [25,26].

In the last 50 years, estrogen use in clinical practice has been increasing; however, little is known about its effects on the thyroid. The main aim of this study, therefore, was to study the effects of OC containing estrogen and progesterone on thyroid volume, in an effort to provide a better understanding of possible factors controlling thyroid growth. As a secondary goal, we also tried to evaluate the effect of OC on inferior thyroid artery blood flow.

Patients and methods

Gómez et al[14] shown median of thyroid volume of 6,57 ml in women (standard-deviation $\pm 2,05$). Considering 1,0 ml a significant alteration in the thyroid volume (magnitude of effect= $\sim 0,5$), bidirectional alpha of 0,05 and power of 80%, the sample size for each group was esteem in 64 patients.

We invited 208 healthy women to take part in the study, most of whom were university students and all of whom were unaware of the study's purpose. Of these women, 125 chose to participate in the study, and underwent clinical evaluation including weight, height, clinical history, palpation and color Doppler ultrasound of the thyroid gland and serum measurements of TSH, free T_4 and thyroglobulin.

Exclusion criteria in the study were thyroid hormone replacement, use of thyroid blocking drugs, use of drugs containing iodine, pregnancy, history of amenorrhea in the previous two months, history of thyroid disease and serum TSH levels below 0.4 $\mu\text{UI/ml}$ or above 5.0 $\mu\text{UI/ml}$. Five patients were excluded due to altered TSH levels and one due to use of lithium carbonate. Therefore, the final study group consisted of 119 patients, of which 66 were current users of OC containing estrogen and progesterone and 53 were not current users of OC. The group of patients not currently using OC was divided into those with past use for up to a year and those with past use of more than one year.

The dependent variables in the study were thyroid volume as measured by ultrasound and flow in the inferior thyroid artery as measured by color Doppler ultrasound evaluating resistance index, peak systolic velocity and end diastolic velocity. Among women using OC, these measurements were performed between

the 8th and 21st day of the menstrual cycle, while in the remainder they were performed between the 17th and 26th day. Functional evaluation was performed using serum measurements of free T₄, TSH, thyroglobulin, creatinine and urinary measurements of iodine and creatinine.

A linear 7.5 MHz transducer was used to obtain a transverse measure of each thyroid lobe, while a 5.0 MHz convex transducer with a silicon space maintainer was used for the measurement of the lobes in the antero-posterior and longitudinal axis, so that the whole gland could be included. The volume of each lobe was calculated by multiplying the three measurements and a correcting factor (transverse x antero-posterior x longitudinal x 0.523), and the sum of the volumes of both lobes was used to calculate the total volume of the gland. The volume of the isthmus was not taken into account in these calculations[27].

To calculate flow in the inferior thyroid artery (which is responsible for most of the gland's blood supply), we used color Doppler and pulsed Doppler to calculate the resistance index, peak systolic velocity and end diastolic velocity. For the measurement of velocities the angle of the ultrasound beam with the blood vessel was less than 60°. An Aloka 2000 ultrasound equipment was used for these measurements. All examinations were performed by the same radiologist, and intra-observer variability coefficients were established by a pilot study, with results ranging from 4.8% to 7.5% for volume measurement and from 6.8% to 13.7% for Doppler measurements.

Commercial kits were used to measure the levels of TSH and free T₄ (*Diagnostic Products Corporation*, Los Angeles, USA) as well as those of thyroglobulin (*Roche Diagnostics Corporation*, Indianapolis, USA). Assays were performed at the biochemistry laboratory at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, with the following values being used as normal references: TSH, 0.4 - 4.0 µUI/ml; free T₄, 0.8 – 1.9 ng/dl; thyroglobulin, undetectable – 52 ng/dl.

The study was designed as a transversal study with exposed controls.

Statistical analysis

Variables were described by mean, median and standard deviation. Correlations among variables were tested using Pearson and Spearman's correlation coefficient. The comparison of variables among groups was done using an analysis of variance (ANOVA) or by a Kruskal-Wallis test. Differences within each group were studied using Student's *t* test. Multiple regression models were used to evaluate the influence of various parameters on thyroid volume. A *p* value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance. All analyses were performed using *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS Inc., Chicago, USA).

Ethical considerations

The study was approved by the Ethics Committee at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. We obtained written consent from all patients who agreed to participate

in the study, being informed that the study consisted of clinical history, physical examination, Doppler ultrasound of the thyroid gland and a single peripheral venous puncture to obtain blood samples. The risks inherent to the study were limited to those of the venous puncture. The identity of the patients was kept secret throughout the study.

Results

The study group consisted of 119 caucasian women, with no difference among groups being observed in the demographic and clinical features shown in table 1.

The mean thyroid gland volume as estimated by ultrasound was different among the 3 groups; however, blood flow parameters did not vary significantly, as shown in table 2.

Laboratory measurements showed that TSH levels were different among the groups, while free T₄ and thyroglobulin levels did not vary. These results are shown in table 3.

Thyroid volume correlated with age ($r=0.23$, $p=0.012$), total body surface ($r=0.23$, $p=0.011$) and duration of OC use (up to a year vs. more than one year, $p=0.035$). According to the results above, we performed a multiple regression analysis using age, duration of OC use and body surface to try to account for the variation in thyroid volume. Age ceased to influence thyroid volume after the initial regression analysis; therefore, a second regression analysis was performed taking

into account only the two remaining factors (with duration of use being introduced as a “dummy” variable).

According to this second analysis, we verified that the associations were significant ($p=0.04$) using the F test. Both coefficients were also significant, indicating that duration of OC use (dichotomically considered as up to one year or greater than one year) and body surface are both correlated with thyroid volume.

The coefficients for duration of OC use and body surface were 0.867 ($p=0.024$) and 3.611 ($p=0.009$), respectively, indicating that in women using OC for more than one year an increase of 0.867 ml in thyroid volume is expected, while for every unit increase in body surface a volume increase of 3.611 ml is expected. Therefore, it can be inferred that body surface seems to have a greater impact in thyroid volume. With this in mind, we evaluated the impact of different factors on thyroid volume measurements corrected for body surface.

Total duration of OC use was similar between women with current use and in those with previous use for more than one year, and was greater than that observed in women with previous OC use for less than one year, as shown in figure 1.

The analysis of mean thyroid volume, corrected for body surface, among the 3 groups showed an increase in mean thyroid volume in women with current use of OC and in those with past use for more than one year when compared with those with past use for up to a year, as shown in figure 2.

In patients not currently using OC, a model evaluating the effect of duration of use (up to or more than a year) on thyroid volume corrected for body surface, adjusted for TSH levels showed that women with more than one year of past OC use had a higher corrected thyroid volume ($p=0.004$).

Women with more than one year of OC use (independently of current use) had a mean corrected thyroid volume which was 0.5 ml/cm^2 greater than those observed in women with OC use for up to one year after adjustment for TSH levels in a multiple regression model.

The 97th percentile for corrected thyroid volume in our sample of patients with no current use of OC was considered to be the upper level of normality for this parameter. The number of women with thyroid enlargement in each group according to this criterion is shown in table 4.

Discussion

The goal of our study was to evaluate the effect of OCs on thyroid volume. The available data on this subject in the literature is contradictory, with studies showing both increases and decreases of thyroid volume with OC use. In our study, we showed a correlation between the duration of OC use and thyroid volume corrected for body surface.

The use of ultrasound to determine thyroid volume has been validated by a study which compared *post mortem* ultrasound examinations of the thyroid with autopsy results. The mean gland volume in our sample was 6.86 ml, which is lower

than that found by other studies, such as Hintze *et al* (19.2 ml among women) [12], Barrere *et al* (8.9 ml among premenopausal women) and Knudsen *et al* (11.1 ml in OC users and 12.1 ml in non-users) [22]. This difference is probably due to the fact that these researchers studied populations in areas where iodine deficiency or other risk factors for thyroid disease were prevalent. A study among Brazilian children found that mean thyroid volumes for various ages (ranging from 2.68 ml to 5.26 ml in boys and girls from 6 to 14 years old) was lower than those found in European children [28]. Gomez *et al* [14], in a study of women living in an area of iodine sufficiency, found a mean thyroid volume of 6.57 ml, which is similar to ours.

In our study, we found no difference in thyroid volume between women currently using OCs and those with past use of OC. However, we found that mean thyroid volume was higher among women with current use of OCs or more than one year of past OC use than in those women with up to one year of past use. The same trend was found in experimental studies which showed that the growth of follicular cells was stimulated by a direct effect of estradiol [18,29]. There is also evidence that growth of neoplastic thyroid cells can be stimulated by estradiol [20]. The fact that thyroid volume was similar between women currently using OCs and those with past use for more than one year suggests that these hormones exert a lasting effect on thyroid volume.

On the other hand, two recent observational studies suggest an association between OC use and smaller thyroid volumes. In both of these studies, however, thyroid volume was not corrected for body surface, which is an important predictor of this measurement. Gómez *et al*'s study, for example, showed that body surface

accounted for 44% of the variation in thyroid volume, while Barrère *et al.* [13] also found a correlation between body surface and thyroid volume. Moreover, Knudsen *et al.* [22] adjusted the effect of age for age groups, as they described their groups as apparently homogeneous. In these groups, the variation in age ranged from 4 to 6 years; therefore, age could theoretically have been an important factor which was not taken into account. In our study, we evaluated groups of women with similar ages, and there was a correlation between age and thyroid volume. This effect disappeared, however, when a regression model including age, body surface and TSH was used. In this same study, the duration of OC use was not included in the multivariate analysis performed. It is also interesting to notice that the presumably protective effect of OC on goiter development disappeared with interruption of their use in this series. Another study [13], which was not specifically designed to evaluate the effect of OC on thyroid volume, showed a significantly smaller thyroid volume ($p=0.0009$) among OC users in a sample of women between 35 and 45 years old; however, after controlling for age, body mass index and smoking, the correlation between OC use and thyroid volume had borderline significance ($p=0.05$). In this same study, when the whole population was taken into consideration, body surface was the factor which showed the strongest correlation with thyroid volume. Nevertheless, this variable was not included in the multivariate model used to evaluate the association between thyroid volume and OC use. It is possible, therefore, that the difference could have disappeared if body surface was included in the model. These two studies, on the other hand, found that TSH levels were higher among OC users than in non-users, a finding which was confirmed by various studies, including our own [30-34].

In the present study, there was no correlation between thyroid volume with smoking or with family history of thyroid disease, probably due to the low prevalence of these factors in our sample. Data on number of pregnancies was not evaluated in our study, as the majority of women in our sample had no previous pregnancies.

As expected, free T₄ and thyroglobulin levels did not differ among the 3 groups. Urinary iodine excretion also did not vary among groups (current OC use: 31.5 µg/dl; no current OC use: µg/dl, p=0.74).

Color Doppler examination showed that mean flow parameters did not differ among groups, suggesting that the effect of OC on thyroid volume cannot be explained by an alteration in the gland's vascularity.

In summary, our results suggest that prolonged OC use can lead to an increase in thyroid volume among young women. In those women with OC use in the past, this increase seems to be residual, as TSH levels were back to normal after OC use was interrupted. Meanwhile, on those women currently using OC, the increase in thyroid volume seems to be related to changes in gland function or to the effect of cumulative use.

References

1. Larsen, P.R., T.F. Davies, and I.D. Hay, *The Thyroid Gland*. Williams Textbook of Endocrinology, ed. M.D. Jean D. Wilson, et al. 1998: W.B. Saunders Company.
2. Carrasco, N., *Iodide transport in the thyroid gland*. Biochim Biophys Acta, 1993. 1154(1): p. 65-82.

3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Nagataki, S. and N. Yokohama, *Autoregulation: Effects of iodide*, in *Werner's and Ingbar's The Thyroid: A fundamental and Clinical Text*, L.E. Braverman and R.D. Utiger, Editors. 1996, Lippincott Raven: Philadelphia-New York. p. 241-247.
7. 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.
8. 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.
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*, L.E. Braverman and R.D. Utiger, Editors. 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. Gutekunst, R., et al., *[Ultrasonic diagnosis of the thyroid gland]*. *Dtsch Med Wochenschr*, 1988. 113(27): p. 1109-12.
12. Hintze, G., et al., *Thyroid volume and goiter prevalence in the elderly as determined by ultrasound and their relationships to laboratory indices*. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1991. 124(1): p. 12-8.
13. 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.
14. 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.
15. Ramey, J.N., et al., *The effect of oral contraceptive steroids on the response of thyroid-stimulating hormone to thyrotropin-releasing hormone*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1975. 40(4): p. 712-4.

16. Gross, H.A., M.D. Appleman, Jr., and J.T. Nicoloff, *Effect of biologically active steroids on thyroid function in man*. J Clin Endocrinol Metab, 1971. 33(2): p. 242-8.
17. Moreira, R.M., et al., *Dose-dependent effects of 17-beta-estradiol on pituitary thyrotropin content and secretion in vitro*. Braz J Med Biol Res, 1997. 30(9): p. 1129-34.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Banu, S.K., et al., *Testosterone and estradiol differentially regulate thyroid growth in Wistar rats from immature to adult age*. Endocr Res, 2001. 27(4): p. 447-63.
22. Knudsen, N., et al., *Low goiter prevalence among users of oral contraceptives in a population sample of 3712 women*. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. 57(1): p. 71-6.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Knudsen, N., et al., *Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes*. Thyroid, 1999. 9(11): p. 1069-74.
28. Rossi, A., et al., *Determination of thyroid volume by Sonography in healthy Brazilian schoolchildren*. J Clin Ultrasound, 2002. 30(4): p. 226-31.
29. del Senno, L., et al., *In vitro effects of estrogen on tgb and c-myc gene expression in normal and neoplastic human thyroids*. Mol Cell Endocrinol, 1989. 63(1-2): p. 67-74.

30. Weeke, J. and A.P. Hansen, *Serum TSH and serumT3 levels during normal menstrual cycles and during cycles on oral contraceptives*. Acta Endocrinol (Copenh), 1975. 79(3): p. 431-8.
31. Zaninovich, A.A., et al., *Inhibition of thyroidal iodine release by oestrogens in euthyroid subjects*. Acta Endocrinol (Copenh), 1982. 99(3): p. 386-92.
32. Kuhl, H., et al., *A randomized cross-over comparison of two low-dose oral contraceptives upon hormonal and metabolic serum parameters: II. Effects upon thyroid function, gastrin, STH, and glucose tolerance*. Contraception, 1985. 32(1): p. 97-107.
33. Rumsey, T.S., T.H. Elsasser, and S. Kahl, *Roasted soybeans and an estrogenic growth promoter affect the thyroid status of beef steers*. J Nutr, 1997. 127(2): p. 352-8.
34. Muller, A.F., et al., *Decrease of free thyroxine levels after controlled ovarian hyperstimulation*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(2): p. 545-8.
35. 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.
36. Arain, S.A., et al., *Estrogen receptors in human thyroid gland. An immunohistochemical study*. Saudi Med J, 2003. 24(2): p. 174
37. Wiegratz, I., et al., *Effect of four oral contraceptives on thyroid hormones, adrenal and blood pressure parameters*. Contraception, 2003. 67(5): p. 361-6

Table 1. Demographic and clinical features of the study groups (n=119).

	No current use of OC ¹ (n=53)			Current use of OCs (n=66)	<i>p</i> *
	Past use ≤ 1 year ² (n=30)	Past use > 1 year ³ (n=23)	All (n=53)		
Age (years)	22.5±3.7	24.4±3.0	23.3±3.5	22.9±2.5	0.05
Weight (kg)	60.2±11.4	59.3±7.4	59.8±9.8	58.3±7.81	0.60
Height (cm)	164±6	167±7	165±7	165±6	0.28
Family history	3/30	6/23	9/53	7/66	0.14
Current smoking	1/30	1/23	2/53	3/66	0.96
Past smoking	1/30	0/23	1/53	2/66	0.46

Data is presented as mean ± standard deviation or number of positive cases/total number of cases

¹ OCs, oral contraceptives

² Past use ≤ 1 year: patients who had previously used OCs for less than one year

³ Past use > 1 year: patients who had previously used OCs for more than one year

* *p* value for comparison among the three groups

Table 2. Thyroid gland volume and flow parameters in the 3 study groups

	No current use of OCs ¹ (n=53)			Current use of Ocs (n=66)	<i>p</i> [*]
	Past use ≤ 1 year ² (n=30)	Past use > 1 year ³ (n=23)	All (n=53)		
Systolic peak (cm/s)	14.6±5.77	17.1±6.45	15.7±6.14	14.6±5.79	0.19
Resistance Index	0.57±0.08	0.58±0.11	0.57±0.09	0.58±0.1	0.74
Diastolic velocity (cm/s)	6.32±2.85	7.02±2.91	6.62±2.87	6.09±3.05	0.43
Volume (ml)	6.13±1.58*	7.49±1.95	6.72±1.86	6.98±2.23	0.04§

Data is presented as mean ± standard deviation or number of positive cases / total number of cases

¹ OCs, oral contraceptives

² Past use ≤ 1 year: patients who had previously used OCs for up to one year

³ Past use > 1 year: patients who had previously used OCs for more than one year

* *p* value for comparison among the three groups

§ *p*<0,007 for the comparison between patients with past use for up to one year and those with past use for more than one year.

Tabela 3. Laboratory measurements in the 3 study groups

	No current use of OCs ¹ (n=53)			Current use of OCs (n=66)	<i>p</i> [*]
	Past use ≤ 1 year ² (n=30)	Past use > 1 year ³ (n=23)	All (n=53)		
Free T ₄ (ng/ml)	1.29±0.13	1.35±0.21	1.32±0.17	1.35±0.16	0.25
TSH (mU/l)	1.13±0.51	1.30±0.51	1.20±0.51	1.60±0.64	<0.01§
Thyroglobulin (ng/ml)	10.67 (7.75/14.76)	9.61 (6.08/15.62)	10.15 (6.7/15.34)	11.69 (7.24/16.98)	0.39

Free T₄ and TSH levels are presented as mean ± standard deviation. Thyroglobulin levels are shown as median (25th percentile/75th percentile)

¹ OCs, oral contraceptives

² Past use ≤ 1 year: patients who had previously used OC for up to one year

³ Past use > 1 year: patients who had previously used OC for more than one year

* *p* value for comparison among the three groups

§*p*= 0.0004 for the comparison of patients currently using OC and those with no current use.

Table 4. Frequency of thyroid enlargement among 119 healthy women

	Past use \leq 1 year ¹ (n=30)	Past use > 1 year ² + current use ³ (n=89)	p
Thyroid enlargement	1/30	18/89	0.04

Data is presented as number of cases with thyroid enlargement (thyroid volume above the 97th percentile of women with up to one year of past OC use) / total number of cases in the group;

¹ Past use \leq 1 year: patients who had previously used OC for less than one year

² Past use > 1 year: patients who had previously used OC for more than one year

³ Current use: women currently using OC

Figure 1

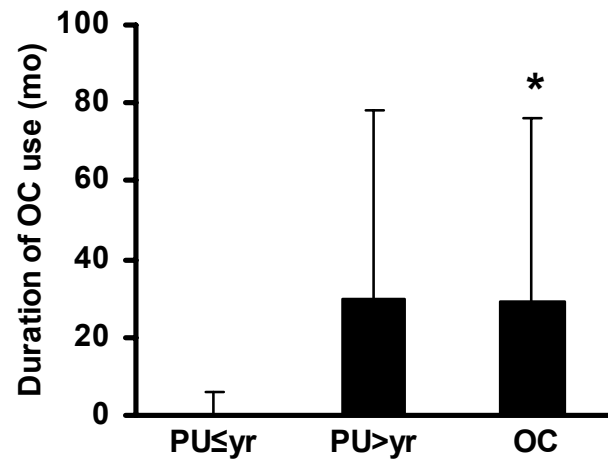
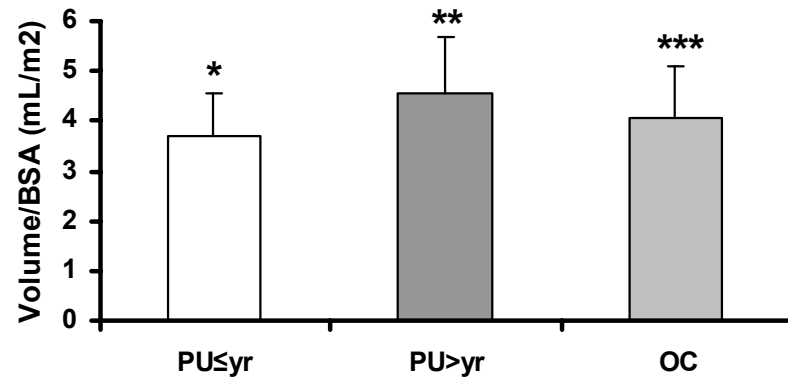


Figure 2



Legends

Figure 1: Duration of current and past use of OC in 119 young women. * $p < 0.001$ for the comparison among all groups and for comparisons between the group with past use for up to one year with the other two groups. PU: past use.

Figure 2: Mean thyroid volume, corrected for body surface, in 119 women. Data is presented as mean \pm standard deviation. * $p = 0.032$ for the comparison among all groups. ** $p = 0.004$ for the comparison between women with past use for more than one year and those with past use for up to one year *** $p = 0.035$ for the comparison between women with past use for up to one year and those currently using OC. There was no significant difference in thyroid volume between women currently using OCs and those with past use for more than one year. PU: past use.

ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS

O EFEITO DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS SOBRE O VOLUME DA TIREÓIDE

Tiago Severo Garcia^{1,4}, Tania Weber Furlanetto^{2,3,4}

¹ Serviço de Radiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

² Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil

³ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

⁴ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil

Correspondência para:

Tiago Severo Garcia

Av. Independência 44/1004

90035-070

Porto Alegre, RS, Brasil

E-mail: tseverogarcia@hotmail.com

Resumo

O crescimento da tireóide é regulado de modo complexo. O bócio, definido como volume da glândula tireóide acima do normal, não relacionado a autoimunidade, é muito comum em nosso meio e ocorre mais nas mulheres, mesmo em áreas geográficas com ingestão de iodo considerada suficiente. O efeito dos estrógenos no controle da secreção do TSH é controverso. Resultados contraditórios sugerindo efeitos estimulatório e inibitórios foram obtidos por diferentes pesquisadores, e um estudo mostrou ambos efeitos dependendo da dose utilizada. Estudamos 119 mulheres, que foram submetidas à avaliação clínica, incluindo peso, altura, palpação da tireóide, anamnese, ecografia com Doppler a cores da tireóide e dosagens séricas de TSH, T₄ livre e tireoglobulina. Dessas mulheres, 66 eram usuárias atuais de AC contendo estrógeno e progesterona e 53 não usuárias atuais. O grupo de pacientes sem uso atual de AC foi subdividido em pacientes com uso prévio até um ano e maior que um ano. A comparação do volume médio, corrigido para a superfície corporal, mostrou aumento do volume médio da tireóide em mulheres com uso prévio de AC por mais de um ano e em uso atual de AC, quando comparadas ao grupo de usuárias prévias até um ano ($p=0,032$, na comparação entre os grupos; $p=0,004$, na comparação entre $UP \leq \text{ano}$ e $UP > \text{ano}$; $p=0,035$, na comparação entre $UP \leq \text{ano}$ e usuárias atuais de AC. Não houve diferença entre $UP > \text{ano}$ e usuárias atuais de AC. O valor médio dos níveis séricos de TSH foi mais alto nas usuárias atuais de AC em relação às não usuárias ($p= 0,0004$). Não houve diferença entre os grupos nas medidas de T₄ livre e tireoglobulina. Concluindo, o volume da tireóide correlacionou-se com o uso de AC, seja prévio por mais de um

ano ou atual. Nas usuárias prévias, o aumento do volume parece ser residual, já que os níveis de TSH voltaram ao normal após interrupção do uso. Já nas mulheres com uso atual de AC, o maior volume da tireóide pode estar relacionado ao aumento da demanda funcional da glândula ou ao efeito cumulativo dos AC.

Palavras-chave

Volume da tireóide, contraceptivos orais, hormônios da tireóide, bócio, ecografia.

Introdução

A tireóide tem como função principal manter o metabolismo tecidual em um nível ótimo para seu funcionamento. Faz parte, juntamente com a hipófise e com o hipotálamo, de um clássico tipo de controle por retroalimentação. 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, como o iodo. O mecanismo de retroalimentação hipotalâmico-hipofisário percebe variações na disponibilidade de hormônios da tireóide e corrige anormalidades na concentração sérica dos hormônios da tireóide livres, mesmo que pequenas [1].

O crescimento da tireóide é regulado de modo complexo. Os fatores reguladores mais importantes até agora descritos são o TSH (*thyroid-stimulating hormone*), o iodo e fatores de crescimento (autócrinos, parácrinos e endócrinos). O crescimento ligado à presença de fatores de crescimento pode associar-se a aumento da função (ex: IGF-I – fator de crescimento semelhante à insulina I), ou redução da função (ex: EGF – fator de crescimento epitelial). O TSH estimula o crescimento e a função da glândula e seu efeito é maior quando há menos iodo intracelular. O efeito do iodo reduzindo a ação do TSH ocorre pela incorporação do iodo em compostos orgânicos e se associa à modificação da resposta de genes ao TSH, como o gene da proteína transportadora de sódio-iodeto, tireoglobulina e outras [2-6].

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 [7-9]. 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 [11, 12]. 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 [13, 14].

O efeito dos estrógenos no controle da secreção do TSH é controverso. Resultados contraditórios sugerindo efeitos estimulatórios [15,37] e inibitórios [16] foram obtidos por diferentes pesquisadores, e um estudo mostrou ambos efeitos dependendo da dose utilizada [17]. Estudos divergem, também, sobre a presença de receptores estrogênicos (RE) nas células da tireóide. Kawabata *et al* [18] afirma que os estrógenos agem diretamente sobre processos fisiológicos e patológicos da tireóide, especialmente através dos RE alfa, efeito que pode ser mais pronunciado em neoplasias. Já Arain *et al* [19] não encontrou RE em células da tireóide, sugerindo que o efeito dos estrógenos sobre a glândula ocorra de forma indireta.

Outros estudos mostraram efeito direto do estradiol sobre células foliculares da tireóide, determinando crescimento das células FTRL-5, reduzindo o RNA do gene da proteína transportadora do sódio-iodeto e reduzindo a captação do iodo [20, 21]. O estradiol, reduzindo a quantidade de iodo dentro das células foliculares,

poderia ser responsável por um aumento do volume da glândula, sem que os níveis de TSH aumentassem. Já foi sugerido, também, crescimento de células tumorais da tireóide devido à ação dos estrógenos [22]. Estudos *in vivo* em ratas gonadectomizadas mostraram aumento do crescimento da tireóide com a reposição de estradiol [23].

Há, por outro lado, estudos mostrando que os AC estão associados com um volume menor da tireóide e com menor risco de desenvolvimento de bócio [13, 24].

Existe, ainda, evidência de alteração do fluxo arterial tireoideo, no ciclo menstrual normal. Foi demonstrado índice de pulsatilidade na artéria tireoidea superior significativamente maior durante a fase folicular do ciclo menstrual, se comparado ao das fases ovulatória e lútea [25]. A diferença no padrão de fluxo arterial tireoideo entre mulheres e homens também sugere um efeito dos hormônios sexuais femininos na função tireoidea [26]. As medidas dopplerfluxométricas geralmente usadas na avaliação da tireóide incluem o pico de velocidade sistólica, a velocidade diastólica final e o índice de resistência [27, 28].

Os estrógenos, nos últimos 50 anos, têm sido cada vez mais utilizados na prática clínica, porém ainda pouco se sabe a respeito de seu efeito sobre a tireóide. O objetivo principal deste estudo foi estudar o efeito dos AC contendo estrógeno e progesterona sobre o volume da tireóide. Assim, esperamos contribuir para um melhor entendimento de possível fator envolvido no crescimento da tireóide.

Avaliar o efeito dos AC sobre o fluxo na artéria tireoidea inferior foi o objetivo secundário do estudo.

Pacientes e métodos

Estudo realizado por Gómez *et al* [14] obteve mediana do volume da tireóide em mulheres de 6,57 ml (desvio-padrão $\pm 2,05$). Considerando-se 1,0 ml uma alteração relevante do volume da tireóide (magnitude de efeito $\approx 0,5$), alfa bidirecional de 0,05 e poder de 80%, o tamanho de amostra necessário por grupo foi estimado em 64 pacientes.

Foram convidadas a participar do estudo 208 mulheres, clinicamente saudáveis, na sua maioria estudantes universitárias, sem que soubessem os objetivos do mesmo. Dessas, 125 aceitaram participar, sendo então submetidas à avaliação clínica, que incluiu peso, altura, palpação da tireóide, anamnese, ecografia com Doppler a cores da tireóide, dosagem da excreção urinária de iodo e dosagens séricas de TSH, T₄ livre e tireoglobulina.

Utilizamos como critérios de exclusão o uso de hormônios tireóideos, uso de drogas anti-tireoideas, uso de drogas contendo iodo, gestação, história de amenorréia nos últimos dois meses, história pessoal de doença da tireóide atual ou prévia, TSH sérico menor que 0,4 $\mu\text{UI/ml}$ ou maior que 5,0 $\mu\text{UI/ml}$. Foram excluídas cinco pacientes por alteração do TSH e uma paciente por uso de carbonato de lítio. O grupo de estudo constituiu-se, por conseguinte, de 119 pacientes, sendo 66 usuárias atuais de AC contendo estrógeno e progesterona e 53 não usuárias atuais. O grupo de pacientes sem uso atual de AC foi posteriormente subdividido em pacientes com uso prévio até um ano e maior que um ano.

As variáveis em estudo foram volume da tireóide medido por ecografia e o fluxo na artéria tireoidea inferior avaliado por ecografia com Doppler a cores (índice de resistência, pico de velocidade sistólica e velocidade diastólica final). Nas mulheres em uso de contraceptivos orais, essas medidas foram feitas entre o 8º e o 21º dia do ciclo e nas demais entre o 17º e o 26º. A avaliação funcional foi feita pela dosagem sérica de T4 livre, TSH, tireoglobulina e creatinina, e urinária de iodo e creatinina.

O volume da tireóide foi calculado utilizando-se transdutor linear de 7,5 mHz para a medida do corte transversal de cada lobo da tireóide. As medidas ântero-posterior e longitudinal foram realizadas com transdutor convexo de 5,0 mHz (para toda a glândula poder ser incluída), usando-se afastador de silicone. Conforme rotina, foram multiplicadas as medidas transversal X ântero-posterior X longitudinal X 0,523 para estimarmos o volume de cada lobo e então somamos os dois valores para obtermos o volume total da glândula. O volume do istmo foi ignorado [29].

Para o fluxo da artéria tireoidéia inferior (responsável pela maior parte do fluxo sanguíneo da tireóide) utilizamos o Doppler pulsado espectral e a cores para o cálculo dos índices de resistência, pico de velocidade sistólica e velocidade diastólica final (para a medida das velocidades o ângulo de insonação em relação ao vaso foi menor ou igual a 60º). O aparelho utilizado para tais medidas foi o Aloka 2000. Os exames ecográficos foram realizados por um único radiologista, e 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.

O TSH e o T₄ livre (*Diagnostic Products Corporation*, Los Angeles, EUA) e a tireoglobulina (*Roche Diagnostics Corporation*, Indianapolis, EUA) foram determinados por *kits* comerciais. As dosagens foram feitas no laboratório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com os seguintes valores normais: TSH, 0,4 a 4,0 µUI/ml; T₄ livre, 0,8 a 1,9 ng/dl; tireoglobulina, indetectável a 52 ng/dl.

A pesquisa foi delineada como estudo transversal com controles expostos.

Análise estatística

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 estudadas com o teste t. Modelos de regressão múltipla foram utilizados para avaliar a influência dos diferentes determinantes sobre o volume da tireóide. Valores *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. Obtivemos consentimento informado por escrito das pacientes que

concordaram em participar do estudo. Esclarecemos para as mesmas que o estudo constava de anamnese, exame físico, coleta de sangue e ecografia da tireóide com Doppler a cores. Os riscos implicados às pacientes foram aqueles decorrentes da punção venosa periférica. A identidade das pacientes foi mantida em sigilo.

Resultados

O grupo de estudo foi composto por 119 mulheres caucasianas, não se encontrando diferença nas características gerais entre os três grupos, conforme mostrado na Tabela 1.

A estimativa de volume pela ecografia foi diferente entre os três grupos; os parâmetros vasculares, entretanto, não diferiram, conforme mostrado na Tabela 2.

A avaliação laboratorial mostrou que os níveis séricos de TSH foram diferentes entre os grupos, ao contrário do que se observou nos níveis séricos de T₄ livre e tireoglobulina. Esses dados são mostrados na Tabela 3.

O volume da tireóide correlacionou-se com a idade ($r=0,23$, $p=0,012$), superfície corporal ($r=0,23$, $p=0,011$) e com o tempo de uso – dividido em até um ano e mais de um ano ($p=0,035$). De acordo com os resultados acima, realizamos uma regressão múltipla envolvendo a idade, tempo de uso do anticoncepcional e superfície corporal para explicar o volume da tireóide. Inicialmente, na regressão, a idade deixou de influenciar no volume da tireóide, dado que os outros dois fatores sobrepuseram a influência da idade, portanto, foi feita uma nova regressão somente

com os fatores restantes (onde o tempo de uso foi introduzido como uma variável *Dummy*).

De acordo com esta nova regressão, verificamos que ela foi significativa ($p=0,04$) através do teste F. Testamos os coeficientes para ver se eram significativos, e ambos foram, portanto, o tempo de uso (dividido em até ano e mais de um ano) e a superfície corporal devem influenciar no volume da tireóide.

O coeficiente do tempo de uso foi de 0,867 ($p=0,024$) e o coeficiente da superfície corporal foi de 3,611 ($p=0,009$). Ou seja, nas mulheres que usam AC há mais de um ano, espera-se que a tireóide aumente em aproximadamente 0,867 ml, e para um aumento de uma unidade na superfície corporal espera-se que o volume da tireóide aumente em 3,611 ml. Portanto, pode-se inferir que a superfície corporal deve ter um maior impacto no aumento do volume da tireóide.

Com esses dados em mente, avaliamos o impacto dos diferentes fatores sobre o volume da tireóide corrigido para a SC.

As mulheres com uso prévio de AC maior que um ano e com uso atual de AC utilizaram contraceptivos orais por tempo semelhante entre si, e maior que as mulheres com uso prévio de AC até um ano, conforme mostrado na Figura 1.

A comparação do volume médio, corrigido para a superfície corporal, mostrou aumento do volume médio da tireóide em mulheres com uso prévio de AC por mais de um ano e em uso atual de AC, quando comparadas ao grupo de usuárias prévias até um ano. Esses dados são mostrados na Figura 2.

Nas pacientes sem uso atual de AC, um modelo avaliando o tempo de uso (até um ano ou mais que um ano) sobre o volume da tireóide corrigido para SC, com ajuste para os níveis de TSH, mostra que as mulheres que usaram AC por mais de um ano têm um maior volume da tireóide corrigido para SC ($p=0,004$).

Mulheres com uso de AC por mais que um ano (independente do fato de estarem usando atualmente ou não), têm um volume médio da tireóide de $0,5 \text{ ml/cm}^2$ a mais em suas tireóides após ajuste para o nível sérico de TSH, em modelo de regressão múltipla.

O percentil 97 dos volumes da tireóide corrigidos para a superfície corporal obtidos no grupo de mulheres sem uso atual de AC foi considerado o limite superior do normal para esse parâmetro. O número de mulheres com tireóide aumentada, nos subgrupos, é mostrado na Tabela 4.

Discussão

O objetivo do nosso estudo foi avaliar o efeito dos contraceptivos orais sobre o volume da tireóide. Os dados relatados na literatura são contraditórios, já que encontramos estudos que mostram volume médio maior da tireóide em usuárias de AC e outros que evidenciaram achados inversos. No nosso estudo, mostramos haver correlação entre o tempo de uso de AC e o volume da tireóide corrigido para SC.

O método ecográfico utilizado por nós para a determinação do volume da tireóide já foi validado em estudo que comparou a ecografia *postmortem* com os resultados de autópsia [29]. O volume médio que encontramos nas 119 mulheres do estudo foi de 6,86 ml, resultado inferior ao encontrado por outros pesquisadores, como Hintze *et al* (19,2 ml em mulheres) [12], Barrere *et al* (8,9 ml na pré-menopausa) [13] e Knudsen *et al* (11,1 ml em usuárias de AC e 12,1 ml em não usuárias) [24]. Essa diferença deve-se, provavelmente, ao fato desses pesquisadores terem estudado populações de áreas insuficientes em iodo ou expostas a outros fatores associados a aumento de volume da tireóide. Estudo realizado em crianças brasileiras observou volumes da tireóide menores (médias entre 2,68 ml e 5,26 ml em meninos e meninas dos 6 aos 14 anos) em relação àqueles encontrados na Europa [30]. Gomez *et al* [14] mostrou volumes médios similares aos nossos (6,57 ml em mulheres), estudando população residente em área suficiente em iodo.

No nosso estudo, não houve diferença no volume da tireóide entre as usuárias atuais e prévias de AC. Encontramos, no entanto, um volume médio maior da tireóide em mulheres com uso prévio de AC por mais de um ano e em uso atual de AC, em relação às mulheres com uso prévio até um ano. Essa mesma tendência foi encontrada em estudos experimentais, que mostraram crescimento de células foliculares por efeito direto do estradiol [20], [31]. Há, ainda, um trabalho mostrando crescimento de células foliculares de tumores da tireóide devido à ação do estradiol [22]. O fato das mulheres usuárias prévias de AC por mais de um ano apresentarem

volume médio semelhante ao daquelas em vigência de uso sugere um provável efeito residual dos AC sobre a tireóide.

Por outro lado, existem dois estudos observacionais recentes que sugerem associação do uso de AC com volume menor da tireóide. Em ambos, no entanto, não foi feita correção do volume da tireóide para a superfície corporal [24], que é um importante determinante do volume da glândula. Nesse sentido, Gómez *et al* [14] mostrou, em seu estudo, que a SC contribuiu em 44% na variação do volume da tireóide. Barrère *et al* [13] também encontrou correlação da SC com o volume da tireóide, assim como nós. Além disso, Knudsen *et al* [24] ajustaram o efeito da idade para grupos etários, pois descreveram os grupos como aparentemente homogêneos. Nesses grupos a variação da idade era de quatro a seis anos, assim, teoricamente, a idade pode ter sido um fator importante desconsiderado. No nosso estudo foram avaliadas mulheres com média de idade semelhante e houve correlação da idade com o volume da tireóide. Esse efeito desapareceu quando foi estudado no modelo que incluiu, além da idade, a SC e o TSH. No mesmo estudo, não foi incluído o tempo de uso prévio de AC na análise multivariada. É interessante também notar que o efeito protetor presumido do AC sobre o surgimento de bócio, nessa série, desaparece com a suspensão do uso. O outro estudo [13], não delineado especificamente com o objetivo de avaliar o efeito dos AC sobre o volume da tireóide mostrou volume significativamente menor nas usuárias de AC ($p=0,0009$) no grupo de mulheres entre 35-45 anos, sendo que, após controle para idade, índice de massa corporal e tabagismo, essa relação apresentou significância limítrofe ($p=0,05$). Nesse mesmo trabalho, quando foi avaliada toda a população incluída, a

SC foi o fator que se correlacionou de modo mais forte com o volume da tireóide. No entanto, quando foi avaliada a associação entre o volume da tireóide e o uso de AC no grupo de mulheres entre 35 e 45 anos, a SC não foi incluída no modelo multivariado. É, portanto, possível que a diferença viesse a desaparecer se a SC tivesse sido incluída no modelo. Esses dois estudos, entretanto, mostram TSH mais alto em mulheres usuárias de AC em relação às não usuárias, o que também foi encontrado por nós. Há vários outros trabalhos que evidenciam esse achado [32-36].

No presente estudo, não foi encontrada correlação do volume da tireóide com tabagismo e história familiar de doença da tireóide, provavelmente devido à baixa prevalência desses fatores na população estudada. Os dados referentes à paridade das mulheres estudadas não foram avaliados por nós, pois a maioria das mulheres estudadas não tinham gestação prévia.

Como esperado, as medidas do T4 livre não diferiram entre os subgrupos, tampouco as da tireoglobulina. A excreção urinária de iodo também não diferiu entre os grupos (uso atual de AC: 31,50 µg/dl, sem uso atual de AC: 30,35 µg/dl, $p=0,74$).

O exame ecográfico com Doppler a cores mostrou valores médios semelhantes entre os subgrupos, sugerindo que o efeito dos AC sobre a tireóide não se explica por alteração na vascularização da glândula.

Concluindo, nossos resultados sugerem que o uso prolongado de AC pode estar relacionado ao aumento do volume da tireóide em mulheres jovens. Nas usuárias prévias, o aumento do volume da glândula parece ser residual, já que os níveis de TSH voltaram ao normal após interrupção do uso. Já nas mulheres com

uso atual de AC, o maior volume da tireóide parece estar relacionado com mudanças na função da glândula ou pelo efeito do uso cumulativo.

Bibliografia

1. 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.
2. Carrasco, N., *Iodide transport in the thyroid gland*. Biochim Biophys Acta, 1993. **1154**(1): p. 65-82.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
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. 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.

8. 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.
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. Gutekunst, R., et al., *[Ultrasonic diagnosis of the thyroid gland]*. Dtsch Med Wochenschr, 1988. **113**(27): p. 1109-12.
12. 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.
13. 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.
14. 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.

15. Ramey, J.N., et al., *The effect of oral contraceptive steroids on the response of thyroid-stimulating hormone to thyrotropin-releasing hormone*. J Clin Endocrinol Metab, 1975. **40**(4): p. 712-4.
16. Gross, H.A., M.D. Appleman, Jr., and J.T. Nicoloff, *Effect of biologically active steroids on thyroid function in man*. J Clin Endocrinol Metab, 1971. **33**(2): p. 242-8.
17. Moreira, R.M., et al., *Dose-dependent effects of 17-beta-estradiol on pituitary thyrotropin content and secretion in vitro*. Braz J Med Biol Res, 1997. **30**(9): p. 1129-34.
18. 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.
19. Arain, S.A., et al., *Estrogen receptors in human thyroid gland. An immunohistochemical study*. Saudi Med J, 2003. **24**(2): p. 174-8.
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. 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.
22. 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.

23. Banu, S.K., et al., *Testosterone and estradiol differentially regulate thyroid growth in Wistar rats from immature to adult age*. *Endocr Res*, 2001. **27**(4): p. 447-63.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Knudsen, N., et al., *Validation of ultrasonography of the thyroid gland for epidemiological purposes*. *Thyroid*, 1999. **9**(11): p. 1069-74.
30. Rossi, A., et al., *Determination of thyroid volume by Sonography in healthy Brazilian schoolchildren*. *J Clin Ultrasound*, 2002. **30**(4): p. 226-31.

31. del Senno, L., et al., *In vitro effects of estrogen on tgb and c-myc gene expression in normal and neoplastic human thyroids*. Mol Cell Endocrinol, 1989. **63**(1-2): p. 67-74.
32. 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.
33. Zaninovich, A.A., et al., *Inhibition of thyroidal iodine release by oestrogens in euthyroid subjects*. Acta Endocrinol (Copenh), 1982. **99**(3): p. 386-92.
34. Kuhl, H., et al., *A randomized cross-over comparison of two low-dose oral contraceptives upon hormonal and metabolic serum parameters: II. Effects upon thyroid function, gastrin, STH, and glucose tolerance*. Contraception, 1985. **32**(1): p. 97-107.
35. Rumsey, T.S., T.H. Elsasser, and S. Kahl, *Roasted soybeans and an estrogenic growth promoter affect the thyroid status of beef steers*. J Nutr, 1997. **127**(2): p. 352-8.
36. Muller, A.F., et al., *Decrease of free thyroxine levels after controlled ovarian hyperstimulation*. J Clin Endocrinol Metab, 2000. **85**(2): p. 545-8.
37. Wiegratz, I., et al., *Effect of four oral contraceptives on thyroid hormones, adrenal and blood pressure parameters*. Contraception, 2003. **67**(5): p. 361-6

Tabela 1. Características Gerais da Amostra (n=119)

	Sem uso atual de AC ¹ (53)			Uso atual de AC (66)	p*
	UP ≤ ano ² (30)	UP > ano ³ (23)	Todas (53)		
Idade (anos)	22,5±3,7	24,4±3,0	23,3±3,5	22,9±2,5	0,05
Peso (kg)	60,2±11,4	59,3±7,4	59,8±9,8	58,3±7,81	0,60
Altura (cm)	164±6	167±7	165±7	165±6	0,28
História familiar	3/30	6/23	9/53	7/66	0,14
Tabagismo atual	1/30	1/23	2/53	3/66	0,96
Tabagismo prévio	1/30	0/23	1/53	2/66	0,46

Os dados são mostrados como média ± desvio-padrão ou n do total, () n do total.

¹AC: contraceptivo oral

² UP ≤ ano: usuárias prévias de AC até um ano

³ UP > ano: usuárias prévias de AC por mais de um ano

*p entre os três grupos

Tabela 2. Volume e Parâmetros Ecográficos da Tireóide em Mulheres Jovens

Usando ou não Contraceptivos Orais

	Sem uso atual de AC ¹ (53)			Uso atual de AC (66)	p*
	UP≤ano ² (30)	UP>ano ³ (23)	Todas (53)		
Pico sistólico (cm/s)	14,6±5,77	17,1±6,45	15,7±6,14	14,6±5,79	0,19
Índice de Resistência	0,57±0,08	0,58±0,11	0,57±0,09	0,58±0,1	0,74
Velocidade diastólica (cm/s)	6,32±2,85	7,02±2,91	6,62±2,87	6,09±3,05	0,43
Volume (ml)	6,13±1,58*	7,49±1,95	6,72±1,86	6,98±2,23	0,04§

Os dados são mostrados como média ± desvio-padrão, () n do total.

¹ AC: contraceptivo oral

² UP ≤ ano: usuárias prévias de AC por um ano ou menos

³ UP > ano: usuárias prévias de AC por um mais de um ano

* p entre os três grupos

§ p<0,007, quando comparados UP ≤ ano e UP > ano

Tabela 3. Parâmetros Laboratoriais e Contraceptivos Orais: Dados em Mulheres na Vigência ou não de Uso

	Sem uso atual de AC ¹			Uso atual de AC (66)	p*
	UP ≤ ano ² (30)	UP > ano ³ (23)	Todas (53)		
T ₄ livre (ng/ml)	1,29±0,13	1,35±0,21	1,32±0,17	1,35±0,16	0,25
TSH (mU/l)	1,13±0,51	1,30±0,51	1,20±0,51	1,60±0,64	<0,01§
Tireoglobulina (ng/ml)	10,67 (7,75/14,76)	9,61 (6,08/15,62)	10,15 (6,7/15,34)	11,69 (7,24/16,98)	0,39

T₄ livre e TSH mostrados como média ± desvio-padrão. Tireoglobulina mostrada como mediana (P25/P75). () n do total

¹ AC: contraceptivo oral

² UP ≤ ano: usuárias prévias de AC por até um ano

³ UP > ano: usuárias prévias de AC por mais de um ano

* p entre os três grupos

§p= 0,0004, comparando uso atual de AC (66) ou não (53)

Tabela 4. Mulheres com volume da tireóide corrigido para a superfície corporal aumentado

	UP \leq ano ¹ (30)	UP > ano ² + AC ³ (89)	p
Volume > percentil 97	1/30	18/89	0,04

() n do total

¹ UP \leq ano: usuárias prévias de AC por até um ano

² UP > ano: usuárias prévias de AC por mais de um ano

³ AC: uso atual de contraceptivo oral

Figura 1

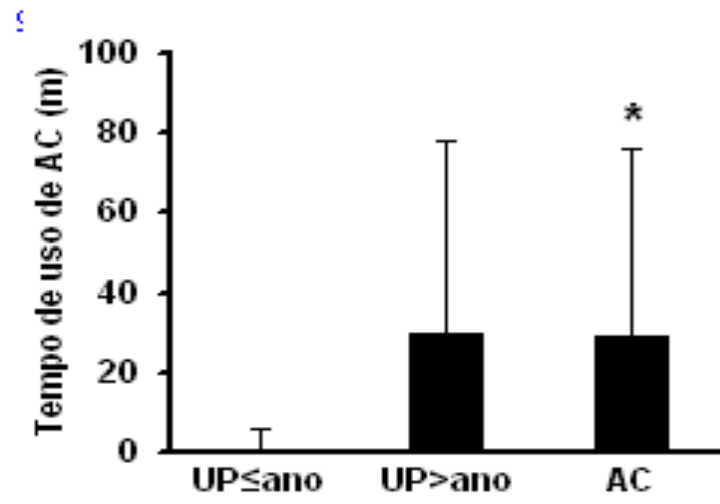
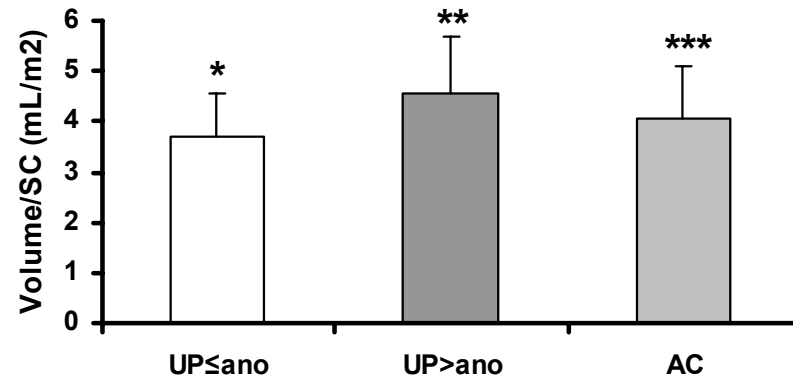


Figura 2



Legendas

Figura 1: Tempo de Uso Atual (AC) e Prévio (UP) de Contraceptivos Orais (AC) em 119 Mulheres Jovens. * $p < 0,001$ entre os grupos e comparando $UP \leq 1$ ano com os outros subgrupos.

Figura 2: Volume da Tireóide, corrigido para a Superfície Corporal, em Mulheres em Uso ou não de Contraceptivos Orais (AC) e sua relação com Uso Prévio (UP). Os dados são mostrados como média \pm desvio-padrão. * $p=0,032$, na comparação entre os grupos; ** $p=0,004$, na comparação entre $UP \leq$ ano e $UP >$ ano; *** $p=0,035$, na comparação entre $UP \leq$ ano e AC. Não houve diferença entre $UP >$ ano e AC.

ANEXOS

**Questionário e dados clínicos para o estudo: “O efeito dos contraceptivos
orais sobre o volume da tireóide”**

Data:

Uso de hormônios tireoideanos:

Uso de drogas antitireoideanas:

Uso de substâncias que contenham iodo:

História pessoal de doença tireoideana prévia ou atual:

História de doença renal crônica:

História de amenorréia nos últimos 2 meses:

Presença de gestação atual:

Se todos anteriores forem negativos:

Nome da voluntária:

Data de nascimento:

Peso:

Altura:

Tempo de uso de contraceptivos orais:

Nome comercial e composição:

Dia do ciclo menstrual em que inicia a pílula:

Palpação da tireóide:

História de uso atual de fumo e quantificação:

História familiar de tireopatia:

Termo de consentimento informado

Termo de consentimento informado da pesquisa “O efeito dos contraceptivos orais sobre o volume da tireóide”.

Essa pesquisa tem a finalidade de esclarecer se os hormônios femininos, usados como pílula anticoncepcional, fazem com que haja crescimento da tireóide (papo).

As pessoas que concordarem em participar deverão responder a um questionário, doar uma amostra de sangue e urina para exames e realizar ecografia da tireóide.

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

Não se conhecem problemas relacionados á ecografia

Para participar do projeto, as voluntárias deverão vir ao hospital uma ou duas vezes.

A participação é voluntária.

A identidade das voluntárias será mantida em segredo 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, no telefone 316.8152.

4	5,4	2,8	0,36	10,3	6,02	3,48	0,404	11,12	0,698	0,46	0,055	0,674	0,116	0,132	0,137	0,061
4	5,5	3,2	0,42	11,77												
4	5,7	3,8	0,34	11,86												
4	6,5	3,8	0,42	10,95												
4	7	3,8	0,48	10,74												

pvs: pico de velocidade sistólica na artéria tireoidea inferior (cm/s)

vdf: velocidade diastólica final na artéria tireoidea inferior (cm/s)

ir: índice de resistência na artéria tireoidea inferior

vol: volume da tireóide

mpvs: média do pvs

mvdf: média da vdf

mir: média do ir

mvol: média do vol

dppvs: desvio-padrão do pvs

dpvdf: desvio-padrão da vdf

dpir: desvio-padrão do ir

dpvol: desvio-padrão do vol

cvpvs: coeficiente de variação intra-observador do pvs

cvvdf: coeficiente de variação intra-observador da vdf

cvir: coeficiente de variação intra-observador do ir

cvvol: coeficiente de variação intra-observador do vol