

MAURÍCIO DE SOUZA ARRUDA

**DOENÇA TIROIDEANA AUTO-IMUNE E
DISFUNÇÃO TIROIDEANA EM MULHERES
PORTADORAS DE ENDOMETRIOSE**

Tese de Doutorado

**ORIENTADOR: Prof. Dr. CARLOS ALBERTO PETTA
CO-ORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. DENISE E ZANTUT-WITTMANN**

**Unicamp
2007**

MAURÍCIO DE SOUZA ARRUDA

**DOENÇA TIROIDEANA AUTO-IMUNE E
DISFUNÇÃO TIROIDEANA EM MULHERES
PORTADORAS DE ENDOMETRIOSE**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. CARLOS ALBERTO PETTA
CO-ORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. DENISE E ZANTUT-WITTMANN

Unicamp
2007

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Ar69d	Arruda, Maurício de Souza Doença tiroideana auto-imune e disfunção tiroideana em mulheres portadoras de endometriose / Maurício de Souza Arruda. Campinas, SP: [s.n.], 2007. Orientadores: Carlos Alberto Petta, Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Endometriose. 2. Tireoide autoimune. 3. Hipotireoidismo. 4. Diagnóstico. I. Petta, Carlos Alberto. II. Zantut-Wittmann, Denise Engelbrecht. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.
-------	---

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: MAURÍCIO DE SOUZA ARRUDA

Orientador: Prof. Dr. CARLOS ALBERTO PETTA

Co-Orientador: Prof^a. Dr^a. DENISE E ZANTUT-WITTMANN

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Data: 03/08/2007

Dedico este trabalho...

*À minha maravilhosa esposa Lívia,
pelo constante apoio e pela quase infinita paciência...*

*Aos meus filhos Matheus e Gabriel,
que me ensinaram o que é amor incondicional...*

À minha sempre presente família.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Carlos Alberto Petta, pela oportunidade de continuar aprendendo e investigando este tão intrigante assunto e por tudo que me ensinou ao longo desta jornada.

À Profa. Dra. Denise E. Zantut Wittmann, a quem tive o enorme prazer em conhecer em função deste trabalho, pela inestimável colaboração, pelas inúmeras sugestões; pela paciência, prontidão e disponibilidade.

Ao Prof. Dr. Luis Guilherme Bahamondes, pela sua praticidade, disponibilizando pessoal e instalação do Ambulatório de Planejamento Familiar, viabilizando efetivamente este projeto.

À Profa. Dra. Cristina Laguna Benetti-Pinto pelas importantes correções e sugestões e pela acolhedora simpatia.

Às enfermeiras do Ambulatório de Reprodução Humana, Creusa, Marina, Nádia, Sara por me ajudarem a aplicar os questionários, e em especial à enfermeira Ximena, não só por toda a ajuda, mas pelo carinho e entusiasmo com este trabalho.

Às biólogas do CEMICAMP – Centro de Pesquisa em Saúde Reprodutiva de Campinas -, Priscila Portugal e Eliane Brolazo, por toda ajuda na preparação e armazenamento de todo material, que geralmente as atrasavam para o almoço.

Às técnicas de enfermagem Lais e Eliane, por toda a ajuda na coleta de sangue.

A Josiane Aparecida Andrade do Nascimento, pela ajuda na confecção dos slides e das tabelas e por toda orientação dos trâmites burocráticos.

À secretária Verônica Barros, por toda a imprescindível ajuda nas questões burocráticas e documentais junto à FAPESP, ao laboratório de análises clínicas, na aquisição dos materiais, na digitação dos dados e pela sempre invariável simpatia.

À Sirlei, por todo esmero e infinta paciência na avaliação estatística.

A toda equipe da ASTEC, pela correção e formatação deste trabalho.

À Margarete Donadon, pela atenção e apoio durante todo o decorrer da pós-graduação.

À bibliotecária do CAISM – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher - Vanda de Fátima Fulgêncio de Oliveira pela amizade, rapidez e eficiência no levantamento dos artigos lidos para a confecção desta tese.

A todas as mulheres que participaram voluntariamente deste estudo, sem as quais este estudo nunca deixaria de ser um simples projeto. Espero sinceramente contribuir com o bem-estar de cada uma de vocês com este trabalho, retribuindo a ajuda que vocês me deram, e acredito que juntos contribuiremos com o bem-estar de muitas outras mulheres portadoras de endometriose.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	viii
Resumo	ix
Summary	xi
1. Introdução	13
2. Objetivos	25
2.1. Objetivo Geral.....	25
2.2. Objetivos Específicos	25
3. Publicação.....	26
4. Conclusões	44
5. Referências Bibliográficas.....	45
6. Bibliografia de Normatizações	51
7. Anexos	52
7.1. Anexo 1 – Ficha para coleta de dados.....	52
7.2. Anexo 2 – Estadiamento da Endometriose.....	55
7.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Informado	56

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

AITD	<i>Autoimmune thyroid disease</i>
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CEMICAMP	Centro de Pesquisas Materno-Infantis de Campinas
T₃	<i>Triiodothyronine</i>
T₄	<i>Thyroxine</i>
TgAb	<i>Antithyrogobulin antibody</i>
TPOAb	<i>Antithyropoxidasis antibody</i>
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i>
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas

Resumo

O objetivo deste estudo de corte transversal foi comparar a prevalência de doença tiroideana auto-imune e disfunção tiroideana entre mulheres portadoras de endometriose e um grupo de controle. Foram avaliadas 148 mulheres, com diagnóstico cirúrgico de endometriose, acompanhadas no Ambulatório de Endometriose do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, no período de dezembro de 2005 a abril de 2006, e comparadas a 158 mulheres atendidas no Ambulatório de Planejamento Familiar da mesma instituição e no mesmo período. As pacientes foram entrevistadas durante uma de suas consultas nos respectivos Ambulatórios. Foram avaliadas: i) a função tiroideana através das dosagens dos hormônios Tiroestimulante e Tiroxina livre, e ii) a presença de doença tiroideana auto-imune através dos anticorpos anti-tiroglobulina e anti-tiroperoxidase. A associação entre as variáveis independentes, o grupo de estudo e as doenças tiroidianas foi avaliada através dos testes qui-quadrado e exato de Fisher, teste de Mann-Whitney e cálculo de *odds ratio* com seu respectivo intervalo de confiança 95%. A prevalência de hipotireoidismo foi de 12,2% (18 mulheres) no grupo com endometriose e 7,8% (12 mulheres) no grupo de controle (OR 1,49;

IC 95%, 0,69 – 3,2). A prevalência de hipotireoidismo auto-imune foi de 6,0% (9/148) e 5,0% (8/158), nos dois grupos, respectivamente ($p < 0,005$). Identificamos 4,0% (6 mulheres) de hipotireoidismo instalado entre as mulheres com endometriose e 3,2% (5 casos) nas mulheres do grupo de controle. A prevalência de doença tireoidiana auto-imune foi de 8,8% (13/148 mulheres) entre as mulheres com endometriose e 15,8% (25/158) entre as mulheres no grupo de controle (OR 0,52; IC 95%, 0,25 – 1,06). Em conclusão, os resultados obtidos neste estudo não sustentam a hipótese de que mulheres com endometriose apresentam maior prevalência de disfunção tireoidiana ou doença tireoidiana auto-imune. Assim, entendemos não haver necessidade de rastreamento diferenciado para hipotireoidismo ou para disfunção tireoidiana nas mulheres com endometriose.

Palavras-chave: endometriose, doença tireoideana auto-imune, hipotireoidismo, diagnóstico.

Summary

The objective of this cross sectional study was to compare the prevalence of autoimmune thyroid disease and thyroid dysfunction between women with endometriosis and a control group. One hundred forty eight women with surgically confirmed endometriosis attended at the endometriosis outpatient clinic at the Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) were evaluated from December 2005 to April 2006 and compared to 158 women from the family planning outpatient clinic at the same institution, during the same time period. All patients were interviewed in one of their regular visit. Thyroid function and autoimmunity were evaluated by measuring serum level of thyroid stimulating hormone, free thyroxin and the antibodies antithyroperoxidase and antithyroglobulin. The association of independent variables and the study group with thyroid disorder and with thyroid dysfunction was assessed by X^2 test and Fisher test. Prevalence of thyroid disorders and thyroid dysfunction among women with endometriosis were calculated and compared with the control group using Mann-Whitney test and the odds ratio was calculated with the 95% confidence interval. The prevalence of hypothyroidism was 12.2 % (18 women) among women with endometriosis and 7.8% (12 women) in the

control group (OR 1.49; CI 95%, 0.69 – 3.23). The prevalence of autoimmune hypothyroidism was 6% (9/148) and 5% (8/158) in both groups, respectively. We identified 4% (6 women) with overt hypothyroidism in the group of women with endometriosis and 3.2% (5 cases) among women from the control group. The prevalence of autoimmune thyroid disease was 8.8 % (13 women) among women with endometriosis and 15.8% (25 women) in the control group (OR 0.52; CI 95%, 0.25 – 1.06). Our data do not support the hypothesis that women with endometriosis present a higher prevalence of autoimmune thyroid disease or thyroid dysfunction. Therefore, we believe there is no need for a specific screening of thyroid diseases among women with endometriosis.

Key-words: endometriosis, autoimmune thyroid disease, hypothyroidism, diagnosis

1. Introdução

A endometriose é classicamente definida como a presença de estroma e glândulas endometriais fora da cavidade endometrial (Olive e Schwartz, 1993). A maioria dos estudos atribui a Carl Von Rokitansky, em 1860, na Alemanha, a primeira descrição de um caso de endometriose, ao se deparar com tecido ectópico semelhante ao endométrio, em peças de necrópsia (Matorras e cols., 1995). Em 1927, foi introduzido o termo endometriose, descrito como tecido ectópico com estrutura histológica e funcional semelhante à da mucosa uterina e, apesar de benigno, tem o potencial de invadir órgãos adjacentes, distorcendo a anatomia da pelve (Sampson, 1927). Apesar de descrita desde o século XIX, somente no século passado foi reconhecida como um distúrbio clínico de ampla ocorrência (Knapp, 1999).

A endometriose associa-se a uma ampla diversidade de sintomas como dismenorréia, dor pélvica crônica, localizada em hipogástrio ou fossas ilíacas, dispareunia, desconforto pós-coito e infertilidade (Adamson, 1990), embora possa permanecer assintomática. Os sinais de endometriose podem incluir nodulação em

fundo de saco, espessamento e dor em ligamento útero-sacro, útero retrovertido e fixo e, eventualmente, massa anexial (Adamson, 1990). São suspeitas de serem portadoras de endometriose todas as mulheres com queixa de dor pélvica crônica, dismenorréia, dispareunia e comprometimento da fertilidade (Matorras e cols., 1996; Fukaya e cols., 1993).

O diagnóstico de endometriose requer a visualização direta das lesões, caracterizadas por coloração escurecida tipo "chamuscado de pólvora" (Nisolle e cols., 1990). No entanto, podem aparecer como lesões vermelhas em "chama de vela", excrescências glandulares, aderências subovarianas, lesões amarelo-pardacentas, opacificações peritoneais, entre outras (Jansen e Russel, 1986). Lesões endometrióticas atípicas, não pigmentadas, superam em muitas vezes o número de lesões típicas (Redwine, 1987). A laparoscopia é de grande valia para o diagnóstico, pois magnifica o tamanho das lesões, permitindo uma avaliação mais adequada das mesmas. Quando houver dúvidas quanto ao diagnóstico, deverá ser realizada biópsia (Adamson, 1990).

A prevalência de endometriose não é um dado fácil de ser obtido, uma vez que o diagnóstico definitivo depende de um procedimento invasivo (preferencialmente laparoscopia e eventualmente laparotomia), somente realizado em pacientes com forte suspeita clínica. A inexistência de uma relação direta entre a presença de lesões e os sintomas (Vercellini e cols., 1996), dificulta o diagnóstico. Em 1992, Wheeler mostrou a prevalência de endometriose conforme a indicação cirúrgica em diversos estudos clínicos: 2% em 3060 mulheres submetidas à laqueadura tubária; 8% em 858 mulheres submetidas à histerectomia vaginal; 11% em

5511 mulheres submetidas à histerectomia via abdominal; 16% em 724 mulheres submetidas à laparoscopia diagnóstica por infertilidade e 53% em 140 mulheres submetidas à laparoscopia por dor pélvica.

A idade de maior prevalência é durante o período reprodutivo, uma vez que os estrógenos são necessários para que haja o desenvolvimento da endometriose (Vercellini e cols., 1996). Abrão e cols. (2000), estudaram 244 mulheres com diagnóstico definitivo de endometriose, em que a idade variou de 17 a 60 anos, com média de 32,4 anos.

Quanto ao comprometimento da fertilidade e à presença de endometriose, a relação causa-efeito é claramente demonstrada em estudos envolvendo mulheres com estádios avançados da doença, em que há distorção anatômica da pelve e obstrução das tubas. Por outro lado, ainda não está muito claro se a endometriose, por si, pode causar infertilidade na ausência de aderências que distorçam a anatomia pélvica e na ausência de obstrução tubária (Olive e Schwartz, 1993). A aplicação de critérios para estabelecer a associação entre endometriose e infertilidade revela que as evidências continuam ainda muito frágeis (Wheeler, 1989).

Em relação aos fatores de risco, em estudo caso-controle avaliando fatores constitucionais, menstruais e reprodutivos, comparando 126 pacientes com diagnóstico laparoscópico de endometriose a um grupo de controle constituído de 504 mulheres submetidas à laqueadura tubária laparoscópica sem evidências de endometriose, demonstrou-se que a endometriose foi significativamente mais freqüente em pacientes acima de 35 anos de idade, de origem asiática e um único

parto. Por outro lado, o risco de desenvolver endometriose foi menor nas usuárias de contraceptivos orais (Sangi-Haghpeykar e Poindexter III, 1995). A história familiar é considerada outro fator de risco para endometriose. Mulheres com parentes de primeiro grau acometidas pela doença apresentam risco 3 a 10 vezes maior de desenvolver endometriose, geralmente nas formas mais graves. Provavelmente existe um traço genético complexo, com interação de múltiplos genes e também do meio ambiente (Wheeler, 1989; Kennedy, 1998; Kennedy e cols., 2001).

Embora mais de 70 anos tenham se passado desde a publicação de Sampson (1927), a etiologia e fisiopatologia da endometriose ainda apresentam muitos pontos obscuros. A teoria do refluxo menstrual de Sampson (1927) ainda encontra respaldo em inúmeras publicações na literatura. Olive e Henderson (1987) avaliaram pacientes com anormalidades mullerianas submetidas à cirurgia abdominal quanto à permeabilidade tubária, hematocolpo ou hematometra e obstrução do fluxo menstrual. A endometriose foi encontrada em 77% das pacientes com endométrio funcionante, tubas pérveas e obstrução do fluxo menstrual, e em apenas 37% das pacientes com endométrio funcionante, tubas pérveas e sem obstrução do fluxo menstrual. De maneira semelhante, foi identificada endometriose em 89% das pacientes com hematocolpo ou hematometra e em 38% das pacientes com endométrio funcionante, mas sem hemato/colpometra, sugerindo que o aumento do refluxo menstrual predispõe à endometriose. No entanto, o fato de que quase todas as mulheres em idade reprodutiva apresentam algum grau de refluxo menstrual (Halme e cols., 1984) evidencia a existência de outros fatores que permitem o implante e desenvolvimento de tecido endometrial ectópico

em algumas mulheres e não em outras. Koninckx e cols., (1994) sugeriram que todas as mulheres desenvolvem endometriose em algum grau, mesmo que seja microscópica. Muitas vezes assintomáticas, estas mulheres permanecem sem o diagnóstico de endometriose, a menos que seja feito acidentalmente em função de cirurgia pélvica por outros motivos.

Mulheres com endometriose apresentam redução de linfócitos periféricos em resposta ao reconhecimento de células endometriais e a antígenos de células endometriais (Dmowski e cols., 1981). Alguns autores demonstraram que há diminuição da destruição das células endometriais devido ao menor efeito citotóxico de linfócitos periféricos contra células endometriais autólogas (Steele e cols., 1984). Ainda, linfócitos T *natural-killers* periféricos e peritoneais de mulheres portadoras de endometriose apresentam diminuição da atividade citotóxica às células endometriais autólogas e heterólogas, sendo que a citotoxicidade destas células peritoneais correlaciona-se inversamente ao estágio da endometriose (Ho e cols., 1995).

Há evidências consideráveis sustentando a interferência também do sistema imunológico humoral no desenvolvimento da endometriose, como alterações na atividade das células B e o aumento de auto-anticorpos em mulheres com endometriose (Nothnick, 2001).

A maior frequência de auto-anticorpos em mulheres portadoras de endometriose sugere a existência de componente auto-imune. Gleicher e cols. (1987) demonstraram que endometriose preenche a maioria dos critérios de classificação para doença auto-imune: ativação de células linfócitos B policlonais,

anormalidades nas funções das células T e B, incremento da apoptose, lesão tecidual, envolvimento de múltiplos órgãos, ocorrência familiar, provável participação genética, envolvimento de co-fatores ambientais, maior prevalência no sexo feminino e associação com outras doenças auto-imunes.

Sinaï e cols. (2002) estudaram 3680 mulheres com diagnóstico cirúrgico de endometriose e demonstraram que as portadoras de endometriose apresentavam maior frequência de hipotireoidismo (9,6% *versus* 1,5%, $P < 0,0001$), fibromialgia (5,9% *versus* 3,4%, $P < 0,0001$), síndrome da fadiga crônica (4,3% *versus* 0,03%, $P < 0,0001$), artrite reumatóide (1,8% *versus* 1,2%, $P = 0,0001$), lúpus eritematoso sistêmico (0,8% *versus* 0,4%, $P < 0,0001$), síndrome de Sjogren (0,6% *versus* 0,03%, $P < 0,0001$) e esclerose múltipla (0,5% *versus* 0,07%, $P < 0,0001$) quando comparadas à população em geral. A alta prevalência de hipotireoidismo auto-imune associado à endometriose (9,6% *versus* 1,5%) é de especial interesse, sobretudo pelas repercussões clínicas provocadas por este distúrbio metabólico.

O hipotireoidismo é uma síndrome complexa resultante da secreção insuficiente do hormônio tireoidiano, com manifestações clínicas que dependem da gravidade e duração da doença, assim como do ritmo de desenvolvimento. Os sintomas variam de queixas vagas, sutis e inespecíficas nos estágios iniciais, como fadiga, depressão leve e dificuldade em perder peso até complicações multissistêmicas como ganho de peso, pele seca, constipação, intolerância ao frio, diminuição da capacidade de concentração e comprometimento da capacidade de raciocínio, depressão, fraqueza, mialgia, menstruações irregulares, fluxo menstrual aumentado e infertilidade (Elliott, 2000). O hipotireoidismo pode

iniciar-se por um estágio subclínico, progredindo para a forma clinicamente instalada. O hipotireoidismo subclínico caracteriza-se por níveis de T_4 e T_3 normais, elevação discreta de TSH, sendo o paciente assintomático ou oligossintomático. Geralmente, os sistemas e órgãos serão afetados na vigência de hipotiroxinemia (Wiersinga, 2004).

A prevalência de hipotireoidismo depende de fatores ambientais, étnicos, ingestão de iodo e idade, variando de 1,4% a 2,0% entre as mulheres e 0,1% a 0,2% entre os homens, elevando-se para 5% a 10% em mulheres acima dos 50 anos de idade e 1,25% em homens acima dos 60 anos (Elliott, 2000). Sinaii e cols. (2002) estimaram a prevalência de hipotireoidismo em torno de 1,5% na população feminina geral, baseados em estudos de prevalência da doença encontrados no PubMed e Medline, entre os anos de 1969 a 2001.

O hipotireoidismo primário auto-imune, ou tiroidite de Hashimoto, é a causa mais comum de disfunção tiroideana e geralmente associa-se a outras doenças auto-imunes. Bócio ao exame físico, membros da família com hipotireoidismo por tiroidite crônica auto-imune ou associação a outras deficiências endócrinas auto-imunes elevam as chances de o indivíduo apresentar a doença (Romaldini, 1995).

A fisiopatologia envolve mecanismos de auto-agressão. Tirócitos provenientes de tiroidite crônica auto-imune expressam moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) classe II sob estímulo do γ -interferon. Ocorre a apresentação do antígeno, a captação, processamento em peptídeos e apresentação a receptores das células T CD4+ (auxiliares), formando complexos com o MHC

classe II. Essa ligação induz à ativação de linfócitos T, liberação de citocinas que auxiliam os linfócitos B na produção dos anticorpos. Os linfócitos T que infiltram a tireóide são principalmente CD4+ e também expressam marcadores de ativação, como as moléculas MHC classe II. Os linfócitos B intra-tiroidianos apresentam resposta policlonal à tireoglobulina, tireoperoxidase e a outros antígenos tiroidianos, sendo o sítio mais importante de produção dos anticorpos anti-tiroidianos. O dano tecidual existente na tiroidite auto-imune é causado por mecanismos efetores humorais e mediados por célula. Existe fixação de complemento por anticorpos anti-tiroidianos, demonstrada por complexos de complemento na circulação e em torno dos folículos tiroidianos. Alguns auto-anticorpos exibem efeito funcional direto, de importância menor, como os anticorpos anti-TPO que diminuem parcialmente a atividade enzimática da TPO e como os anticorpos anti-receptores de TSH bloqueadores do estímulo tiroidiano. Anticorpos anti-TPO e anti-Tg são marcadores da doença tiroideana auto-imune, que compreende a tiroidite de Hashimoto, a doença de Graves e suas variações clínicas. A prevalência destes anticorpos varia na população geral, de acordo com a idade, sexo e diferenças metodológicas dos ensaios empregados. Os anticorpos anti-tireoglobulina são encontrados em 3% da população geral, em 30% a 60% dos indivíduos com tiroidite de Hashimoto e em 12% a 30% dos indivíduos com doença de Graves. Adicionalmente, os anticorpos anti-tireoperoxidase, de maior sensibilidade para a detecção da doença tiroideana auto-imune, são encontrados em 10% a 15% na população geral e em 80% a 99% e 45% a 80% nos indivíduos com tiroidite de Hashimoto e doença de Graves, respectivamente (Maciel, 2002). Estima-se que 2% a 5% da população tenham

uma tireoidite assintomática, similarmente à porcentagem de infiltração linfocitária encontrada na tireóide (Yoshida e Amino, 1978).

A elevação dos níveis de TSH com dosagens normais de T_4 e/ou T_3 na forma livre, leva ao diagnóstico de hipotireoidismo subclínico. Hipotireoidismo evidente confirma-se através de níveis séricos diminuídos de T_4L e/ou T_3L , elevados de TSH (Amino e De Groot, 2003).

A tireoidite crônica auto-imune pode permanecer assintomática, apenas como bócio ou evoluir para hipotireoidismo. A evolução é imprevisível, pois alguns pacientes permanecem assintomáticos durante décadas, enquanto outros desenvolvem hipotireoidismo em poucos meses (Maciel, 1995).

O estudo Whickham (Vanderpump e cols., 1995) mostrou que 5% ao ano dos indivíduos eutiroideanos, com anticorpos anti-tiroidianos detectáveis, desenvolveram hipotireoidismo em um período de quatro anos de seguimento, enquanto que nenhuma pessoa desenvolveu hipotireoidismo entre as que apresentavam níveis séricos de TSH levemente aumentados sem anticorpos detectáveis. Um estudo conduzido no Novo México, em sujeitos assintomáticos de 60 anos ou mais, mostrou que um terço dos pacientes com hipotireoidismo subclínico desenvolveu hipotireoidismo ao longo de quatro anos de seguimento (Tunbridge e cols., 1981). Estudo envolvendo mulheres saudáveis entre 42 e 50 anos de idade, não menopausadas, mostrou que na vigência de anticorpos anti-tiroidianos os níveis de TSH são significativamente mais altos quando

comparados aos de mulheres sem anticorpos detectáveis (Massoudi e cols., 1995).

Ainda há controvérsias acerca da necessidade de rastreamento para distúrbios da tireóide. Assim, o *US Preventive Services Task* e o *British Royal College of Physicians* não recomendam rastreamento na população adulta, a *American Thyroid Association* recomenda rastreamento para homens e mulheres acima dos 35 anos, a *American Association of Clinical Endocrinologists* recomenda rastreamento para mulheres idosas. O *American College of Pathologists* recomenda rastreamento para mulheres acima dos 50 anos que estejam em tratamento médico e para todos os pacientes geriátricos quando submetidos à internação hospitalar. A *American Academy of Family Physicians* recomenda rastreamento para pessoas acima de 60 anos. O *American College of Physicians* recomenda rastreamento para mulheres acima dos 50 anos, com queixas inespecíficas. O *American College of Obstetrics and Gynecology* recomenda rastreamento para mulheres de grupos de risco, como por exemplo, história familiar de tiroidopatia ou doença auto-imune, a partir dos 20 anos de idade. Em estudo nacional, Bensenor (2002) recomenda rastreamento para mulheres acima dos 50 anos e para mulheres com sintomas inespecíficos que não preencham critérios para distúrbios psiquiátricos, como depressão e ansiedade.

Dado que os hormônios tireoidianos influenciam todos os sistemas orgânicos, as manifestações de sua deficiência são múltiplas e diversas. As repercussões mais importantes são sobre o metabolismo lipídico e hipertensão arterial, com predisposição à vasculopatia e à coronariopatia (Romaldini, 1995). A

hipercolesterolemia é fator causal de doenças cardiovasculares, embora exista uma relação entre hipotireoidismo e doença cardiovascular independentemente da hipercolesterolemia, com maior prevalência de aterosclerose e infarto do miocárdio (Hak e cols., 2000). O aumento dos níveis de pressão arterial sistêmica, especialmente a diastólica, é reversível com a terapia de reposição de hormônios tireoidianos. A significativa correlação entre os níveis de T₃ livre e a pressão arterial diastólica sugere fortemente uma relação de causa-efeito, indicando que os hormônios da tireóide contribuem para a homeostase da pressão arterial sistêmica em condições fisiológicas (Fommei e Lervasi, 2002).

Além disso, os hormônios da tireóide interferem em inúmeros aspectos da função reprodutiva. Tanto hipotireoidismo como hipertireoidismo alteram a função ovariana e podem prejudicar o curso normal de uma gestação (Krassas, 2000). Vaquero e cols., (2000) demonstraram que a administração precoce de hormônios tireoidianos em mulheres com abortamento de repetição apresentando disfunção tireoidiana leve e anticorpos anti-tiroglobulina aumentou significativamente o número de nascidos vivos, quando comparado à administração de imunoglobulinas durante a gravidez. Poppe e cols (2002), avaliando 438 mulheres com infertilidade e comparando-as com 100 mulheres-controle férteis, pareadas pela idade, mostraram aumento significativo na prevalência de anticorpo anti-tiroglobulina em mulheres inférteis (18%) em comparação a mulheres férteis (8%) de acordo com o fator de infertilidade: endometriose 29%; fator tubário 18%, fator ovulatório 16%, revelando elevação do risco relativo de infertilidade particularmente associada à endometriose.

A presença de anticorpos anti-tiroglobulina relaciona-se a menores taxas de gravidez de mulheres inférteis submetidas às técnicas de reprodução assistida. Poppe e cols., (2003) avaliaram TSH, T₄ livre e anticorpos anti-tiroperoxidase em 234 mulheres inférteis (fator ovulatório 20%, fator tubário 15%, endometriose 5%, idiopático 11% e fator masculino) antes do primeiro ciclo de fertilização *in vitro*, excluindo diagnóstico prévio de tireoideopatia. As taxas de gravidez nas pacientes com anticorpo anti-tiroglobulina detectável ou negativo foram semelhantes. No entanto, as taxas de abortamento foram de 53% e 23%, respectivamente.

Em vista do exposto, determinar a relação entre risco de doença tiroideana auto-imune e/ou disfunção tiroideana e endometriose, permite considerar a necessidade de avaliação sistemática de disfunção tiroideana e de doença tiroideana auto-imune em mulheres com endometriose.

Assim, a proposta deste estudo foi estabelecer a prevalência de doença tiroideana auto-imune e/ou disfunção tiroideana em um grupo de mulheres com endometriose comparado a um grupo de controle, permitindo assim determinar a necessidade de instituir protocolos de rastreamento e minimizar futuros riscos cardiovasculares e reprodutivos, assim como também instituir um seguimento apropriado para cada caso.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Comparar a prevalência de doença tiroideana auto-imune e disfunção tiroideana em um grupo de mulheres portadoras de endometriose com um grupo de controle.

2.2. Objetivos Específicos

- Identificar quantas mulheres em cada grupo apresentavam diagnóstico prévio de disfunção tiroideana e em quantas o diagnóstico foi realizado com o atual estudo.
- Identificar e comparar a prevalência de doença tiroideana auto-imune através da detecção de anticorpos anti-tiroidianos nos dois grupos.
- Correlacionar o estágio da endometriose (ASRM, 1997) com a prevalência de doença tiroideana auto-imune e de disfunção tiroideana.

3. Publicação

----- Forwarded message -----

From: **Josi Nascimento** <josiaan@gmail.com>

Date: 29/06/2007 12:07

Subject: Carta de recebimento do paper pela Human Reproduction -MAURÍCIO ARRUDA

To: rosazull@unicamp.br, cilene@unicamp.br

25-Jun-2007

Dear Dr. arruda:

A manuscript HUMREP-07-0655 entitled Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis has been submitted by Dr. carlos petta to Human Reproduction.

As a co-author on this manuscript, an account has automatically been created for you, on the journal's online peer-review system, Manuscript Central. Your USER ID and PASSWORD for your account are as follows:

Site URL: <http://mc.manuscriptcentral.com/humrep>

USER ID: dr.arruda@uol.com.br

PASSWORD:

Please note: Because it has been replaced by the enclosed single use password, your old account password will no longer work.

To enter your account and set a new password, please do the following:

1. Go to: <http://mc.manuscriptcentral.com/humrep>

2. Log in using this information:

Your USER ID is dr.arruda@uol.com.br

Your case-sensitive single use PASSWORD is k9QyDf3N

3. Once you log in you will be prompted to enter a permanent password.

4. The next time you log in you will use your USER ID and the new password you provided.

Please note that the single use password will expire on Thu, 28 Jun 2007 14:00:56

GMT / Thu, 28 Jun 2007 10:00:56 EST.

If the single use password has expired, you can generate another new single use password by entering your email address into the Password Help function on your site log in page: <http://mc.manuscriptcentral.com/humrep>

You can use the above USER ID and PASSWORD to log in to the site and check the status of papers you have authored/co-authored. This password is case-sensitive and temporary. Please log in to <http://mc.manuscriptcentral.com/humrep> to update your account information and change your password.

Thank you for your participation.

Yours sincerely,
Helen Beard
Managing Editor
Human Reproduction, Editorial Office
editorial@humanreproduction.co.uk

1 **Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis**

2 **Running title: Endometriosis and thyroid disease**

3 MS Arruda¹, CA Petta¹, DE Zantut-Wittmann², CL Benetti-Pinto¹

4 ¹ Human Reproduction Unit, Department of Obstetrics and Gynaecology, School of
5 Medicine, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil.

6 ² Endocrinology Division, Department of Internal Medicine, School of Medicine,
7 Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

8 To whom correspondence should be addressed:

9 Carlos A. Petta

10 Caixa Postal 6181

11 13084-971 Campinas, SP, Brazil.

12 **E-mail:** cpetta@attglobal.net

13 **Fax: +55-19-3289-2440**

14 **Abstract**

15 **BACKGROUND:** The objective of this study was to compare the prevalence of thyroid
16 dysfunction and autoimmune thyroid disease between women with endometriosis and a
17 control group. **METHODS:** This was a cross-sectional study carried out in 148 women with
18 surgically confirmed endometriosis and 158 controls. Serum levels of thyroid stimulating
19 hormone, free thyroxin and the anti-thyroperoxidase and anti-thyroglobulin antibodies
20 were evaluated. **RESULTS:** The prevalence of hypothyroidism was 12.2% in women
21 with endometriosis and 7.8% in the control group. In the control group, the prevalence
22 of hyperthyroidism was 3.2%. The prevalence of autoimmune thyroid disease was 8.8%
23 and 15.8%, respectively. **CONCLUSIONS:** The prevalence of thyroid dysfunction and
24 autoimmune thyroid disease was similar in the two studied groups. Screening for thyroid
25 disorders in women with endometriosis is not indicated.

26 **Key-words:** endometriosis, autoimmune thyroid disease, hypothyroidism, diagnosis

27 **Introduction**

28 Endometriosis is defined as the presence of endometrial-like tissue outside the uterus,
29 which induces a chronic, inflammatory reaction (Kennedy *et al*, 2005). Retrograde
30 menstruation proposed by Sampson (1927) is still one of the most accepted theories;
31 however, it fails to explain why nearly all women of reproductive age have some degree
32 of retrograde menstruation (Halme *et al*, 1984), while only a small percentage develops
33 endometriosis. It has been postulated that other factors, particularly immunological ones,
34 may cause the endometrial tissue displaced by retrograde menstruation to develop into
35 ectopic lesions (Nothnick, 2001). Endometriosis is associated with the presence of a
36 variety of autoantibodies (Gleicher *et al*, 1987) and fulfills most of the classification
37 criteria for an autoimmune disease, such as tissue damage, polyclonal B lymphocyte
38 activation, T-lymphocyte immunological abnormalities, B-lymphocyte immunological
39 abnormalities, preponderance of females, multiorgan involvement, occurrence in families,
40 and possible genetic and environmental factors, besides the association with other
41 autoimmune diseases (Nothnick, 2001).

42 A large cross-sectional survey conducted in the United States of America by the
43 Endometriosis Association (Sinaii *et al*, 2002), based on self-reported information obtained
44 from mailed questionnaires found that women with endometriosis had significantly higher
45 rates of autoimmune disorders, among them hypothyroidism (9.6 versus 1.5%). This study,
46 however, had some methodological limitations since data were obtained from self-
47 administered questionnaires and the prevalence of the disease in the general population used
48 for comparison was not limited either to women or to those of reproductive age.

49 To determine whether women with endometriosis are at a greater risk of thyroid
50 autoimmune disease or thyroid dysfunction, this study evaluated the prevalence of these

disorders in women with endometriosis compared to a control group of women of reproductive age.

Subjects and methods

This was a cross-sectional study carried out at the Department of Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brazil, between December 2005 and May 2006. The University's Institutional Review Board approved the protocol and all women signed an informed consent form.

A total of 148 women with surgically and histopathologically confirmed endometriosis receiving care at the endometriosis outpatient clinic were included in the study group, while a control group consisted of 158 women from a family planning clinic, who had no history of endometriosis and no endometriosis-related symptoms. All women in this study were enrolled consecutively during their regular scheduled visit to the clinic.

The questionnaire included data on sociodemographic characteristics (age, ethnicity, years of formal school education), medical history including infertility and number of miscarriages, smoking habit, contraceptive methods and other medication currently in use. In the study group, the stage of endometriosis was obtained from the patient's medical records and was classified according to the definitions of the American Society for Reproductive Medicine (1997). Participants were also asked if they had ever been diagnosed or suspected of having hypothyroidism or hyperthyroidism, Hashimoto's thyroiditis or Graves' disease. If they had ever undergone a fine needle aspiration biopsy of the thyroid or a surgical thyroid resection of any kind, they were requested to submit the cytological or histological findings. The most common symptoms of hypothyroidism, such as fatigue,

73 depression, difficulty in losing weight or weight gain in the last 12 months, dry skin,
74 weakness, constipation and intolerance to cold, were evaluated.

75 The following serum measurements were performed: thyroid stimulating hormone
76 (standard reference range 0.4 – 4.0 mU/l), intra-assay variation: 13.8%, inter-assay
77 variation: 17.5%; free thyroxin (reference range 0.8 – 1.9 ng/dl), intra-assay variation: 6.8%,
78 inter-assay variation: 7.8%; free triiodothyronine (reference range 1.5 – 4.1 ng/l), intra-assay
79 variation: 13.2%, inter-assay variation 15.6%.; anti-thyroperoxidase antibody (reference
80 values < 35 IU/ml), intra-assay variation: 4.3% , inter-assay variation: 10.5%; and
81 antithyroglobulin antibody (reference value < 49 IU/ml), intra-assay variation: 2.3% ,
82 inter-assay variation: 8.1%. All measurements were performed using an Immulite® 1000
83 chemiluminescent analyzer (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, USA).

84 Thyroid disorders were classified as follows:

- 85 – Normal thyroid function: defined as TSH, free T4 and T3 values within the
86 standard reference ranges.
- 87 – Autoimmune Thyroid Disease (AITD): euthyroid according to clinical and
88 laboratory parameters, with elevated serum levels of TPO Ab and/or Tg Ab.
- 89 – Overt hypothyroidism: elevated TSH with reduced FT4 levels.
- 90 – Subclinical hypothyroidism: elevated TSH, usually below 10 UI/ml, and
91 normal free thyroxin (FT4) and free triiodothyronine (FT3).
- 92 – Autoimmune hypothyroidism or subclinical hypothyroidism: conditions associated
93 with the presence of antithyroid antibodies, either one or both together.
- 94 – Thyrotoxicosis (or hyperthyroidism): low TSH and elevated free T4 and/or
95 free T3.
- 96 – Subclinical hyperthyroidism: low TSH and normal free T4 and/or free T3.

– Autoimmune hyperthyroidism or subclinical hyperthyroidism: conditions associated with the presence of antithyroid antibodies, either one or both together. (www.thyroidmanager.org. 2004).

Sample size was estimated at 140 subjects in each group to identify a 5% difference in the prevalence of hypothyroidism between women with endometriosis and the control group, with a power of 90% and a 5% significance level. The theoretical presence of endometriosis in 10% of the control group (Olive and Schwartz, 1993) was taken into consideration in calculating sample size.

The association of the independent variables and the study group with thyroid disorder and thyroid dysfunction was assessed using the chi-square test and Fisher's exact test. The prevalence of thyroid disorders and thyroid dysfunction among women with endometriosis was calculated and compared with that of the control group using the Mann-Whitney test and the odds ratios, calculated with their 95% confidence intervals. The software program used for all statistical analyses was SAS, version 8.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Statistical significance was established at 5%.

Results

The mean age of women in the study group was 34.6 (SD $\pm$ 7.1) years and 32.1 (SD $\pm$ 7.7) for women in the control group ($p = 0.0053$). The majority of respondents in both groups were white (70.1% and 72.2%, respectively). There were no statistically significant differences in mean body mass index (26.1 versus 26.6 kg/m² respectively) or smoking habits between the two groups. The majority of women in both groups had never smoked (74.3% versus 74.1%, respectively).

In the study group, 56 women (37.8%) were nulligravida. Among women with endometriosis, 70 (47.3%) reported infertility (mean duration of infertility was 6.2 years), and mean parity was 0.8. Thirty-eight of these women had never delivered and 34 were nulligravida. In the control group, all the women had conceived spontaneously and given birth at least once. Mean parity was 2.4 and all women were using a contraceptive method.

The frequency of each diagnosis in each group is presented in Table I. The diagnoses have been summarized into four categories: i) no thyroid disorder, ii) thyroid autoimmune disease, iii) hypothyroidism, and iv) hyperthyroidism. Women on L-thyroxin replacement therapy, who self-reported hypothyroidism, were considered hypothyroid even if their hormone levels were within the normal range.

Thirty-one of the 148 women in the endometriosis group (20.9%) were identified as having thyroid disorder, 18 of whom (12.2%) had hypothyroidism and 13 (8.8%) autoimmune thyroid disease. Hypothyroidism was classified as being of autoimmune origin in 9 and non-autoimmune in the remaining 9. According to thyroid function, overt hypothyroidism was diagnosed in 6 women (2 of autoimmune origin), while 12 cases were subclinical. Five out of the six women with overt hypothyroidism were aware of their thyroid dysfunction, which had been previously diagnosed by their physician, and were already in use of levothyroxine replacement therapy. There was no case of thyrotoxicosis in this group.

In the control group, 42/158 women (26.5%) were found to have thyroid disorder, 25 of whom (15.8%) had autoimmune thyroid disease, 12 (7.6%) hypothyroidism and 5 (3.2%) hyperthyroidism. Autoimmune hypothyroidism was found in 8 out of the 12 women with hypothyroidism. Seven women had overt hypothyroidism (6 of autoimmune origin), while the other 5 had subclinical hypothyroidism (two of them of autoimmune origin).

Thyrotoxicosis was found in 2 patients (one of autoimmune origin), while subclinical hyperthyroidism was identified in 3 patients (one of autoimmune origin). In the entire control group, only two women, both with autoimmune hypothyroidism, were aware of their thyroid dysfunction and were under medication.

The overall frequency of thyroid dysfunction was 12.2% (18 cases of overt or subclinical hypothyroidism) among the group of women with endometriosis and 10.8% (12 cases of hypothyroidism and 5 of hyperthyroidism, either overt or subclinical) in women in the control group (Table II).

The frequency of positive thyroid antibodies was 14.9% among women with endometriosis, 22/148 women having elevated levels of thyroid antibodies. In 10 of these women, only TPO-Ab was positive, whereas only TG-Ab was positive in 5 and both of these tests were positive in 7 women. Among women in the control group, the frequency of positive thyroid antibodies was 22.2%, 35/158 women having elevated titers of thyroid antibodies in the control group. The majority of women were euthyroid in both groups, 13/22 (59.0%) in the study group and 25/38 (65.7%) in the control group (Table III).

The overall frequency of autoimmune hypothyroidism, including subclinical cases, was 6% and 5% in the study and control groups, respectively. If the two cases of autoimmune hyperthyroidism found only in the control group were included, then the figures would be 6% and 6.3%, respectively.

All symptoms usually related to thyroid dysfunction were significantly more frequent among women with endometriosis except constipation and dry skin, (data not shown).

No increased risk for autoimmune thyroid disease ($p=0.752$) or for thyroid dysfunction ($p=0.6113$) was found for women with endometriosis stage I and II versus III and IV (data not shown).

Discussion

Our results showed no significant increase in thyroid disease in women with endometriosis. The overall frequency of thyroid dysfunction was 12.2% (18 cases of overt or subclinical hypothyroidism) in women with endometriosis and 10.8% (12 cases of hypothyroidism and 5 of thyrotoxicosis, either overt or subclinical) in women in the control group. According to these results, the female population with endometriosis is not at a higher risk of having thyroid disease, and screening for this problem is not, therefore, justified in these women.

Regarding autoimmune thyroid disease, the prevalence in the control group was 15.8% compared to 8.8% in women with endometriosis. This difference was not statistically significant. Likewise, 10 of the 17 cases of thyroid dysfunction in the control group were associated with the presence of antithyroid antibodies (58.8%), while in the group of patients with endometriosis, 9/18 cases of thyroid dysfunction (50%) were positive for antithyroid antibodies.

In a 20-year follow-up study, the Whickham survey showed that the annual risk for spontaneous hypothyroidism was 5% in women who had raised serum TSH values and who were positive for antithyroid antibodies, 3% if only serum TSH was raised, and 2% if only antithyroid antibodies were positive. The cumulative incidence of hypothyroidism over 20 years was 55%, 33% and 27%, respectively. The chance of a woman developing hypothyroidism increases linearly once serum TSH is above 2mU/l. That chance is further increased if the woman is positive for antithyroid antibodies and decreased if she is antithyroid antibodies negative (Vanderpump *et al*, 1995).

This percentage of women affected by thyroid disease is within the expected range for the Brazilian female population of reproductive age. Prevalence studies in

Brazil have reported incidences ranging from 6.6% to 14.1% for thyroid dysfunction and 9.1% to 19.5% for autoimmune disease (Mendonça & Jorge 2002; Camargo et al, 2006).

The results of the present study differ from those reported by Sinaii *et al* (2002), who concluded that women with endometriosis have a higher rate of hypothyroidism compared with the published rates of hypothyroidism in the general US female population (9.6 versus 1.5%, $p<0.0001$). Although that study has considerable strength mainly due to the large sample size ($n=3,680$), it also has remarkable limitations attributable to the self-reported mail surveys (Bergmann et al, 1998). These limitations include the possibility that women may have misinterpreted questions, may not have recognized the name of specific diseases and that some women already had undiagnosed hypothyroidism at the time they answered the questionnaire. Moreover, according to the authors, due to insufficient data from the US, the prevalence estimated for Hashimoto's thyroiditis/ hypothyroidism also included data from international studies and not from a control group; these studies were not restricted to women and certainly included older women with different characteristics from those of the study population. It is also possible to speculate that women with symptoms of thyroid disease may have suspected that they had thyroid disease when they actually did not.

In this study, complaints of almost all symptoms usually related with hypothyroidism were statistically more frequent among women with endometriosis and were not in fact associated with thyroid dysfunction. However, the presence of the disease was not confirmed by laboratory tests; therefore the symptoms of thyroid dysfunction were not predictive of the disease.

The strength of the current study is that the diagnoses of hypothyroidism, hyperthyroidism and autoimmune thyroid disease were investigated by serum measurements of thyroid hormone and anti-thyroid antibodies in using strict criteria, and the study did not simply

215 rely on information provided by the patients. Furthermore, the control group consisted of
216 women from the same geographical region with similar demographic characteristics.

217 One limitation of our study is that some of the women in the control group may
218 have endometriosis. However, these are low-risk women, since all are parous and have
219 no symptoms related to endometriosis and/or infertility. In addition, sample size was
220 adequately calculated to avoid an effect of any possible bias.

221 In addition, no association was found between severity of the disease and the
222 prevalence of thyroid dysfunction or autoimmune thyroid disease; hence, screening
223 based on the severity of the disease is also not recommended.

224 In conclusion, these findings show that women with endometriosis have no
225 increased risk of thyroid dysfunction or autoimmune thyroid disease; therefore, screening tests
226 for thyroid disease in women with endometriosis are unnecessary.

227 **References**

- 228 American Society for Reproductive Medicine (1997) - Revised American Society for
229 Reproductive Medicine classification of endometriosis. *Fertil Steril* 67, 817-21.
- 230 Bergmann MM, Byers T, Freedman DS, and Mokdad A (1998) Validity of self reported
231 diagnoses leading to hospitalization: a comparison of self-reports with hospital records
232 in a prospective study of American adults. *Am J Epidemiol* 147, 969-977.
- 233 Camargo RYA Tomimori EK, Neves SC, Knobel M, Medeiros-Neto G. (2006)
234 Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring
235 a petrochemical complex and a control area in Sao Paulo, Brazil *Clinics* 61, 307-12.
- 236 Gleicher N, el-Roeiy A, Confino E, and Friberg J (1987) Is endometriosis an
237 autoimmune disease? *Obstet Gynecol* 70, 115-122.
- 238 Halme J, Jammond MG, Julka JF, Raj SG and Talbert L (1984) Retrograde menstruation
239 in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 64, 151-154.
- 240 Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L,
241 Prentice A, and Saridogan E (2005) ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of
242 endometriosis. *Hum Reprod* 20, 2698-2704.
- 243 Nothnick WB (2001) Treating endometriosis as an autoimmune disease. *Fertil Steril* 76,
244 223-231.

245 Mendonça S. Jorge PT. Estudo da função tireoidiana em uma população com mais de 50
246 anos. (2002) *Arb Brás Endocrinol Metabol* 46, 557-565.

247 Olive DL and Schwartz LB (1993) Endometriosis. *The New England Journal of*
248 *Medicine* 328, 1759 – 1769.

249 Sampson JA (1927) Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of
250 endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 14, 422-469.

251 Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, and Stratton P (2002) High rates of
252 immune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic
253 diseases among women with endometriosis. *Hum Reprod* 17, 2715-2724.

254 Thyroidmanager.org. The Thyroid and its Diseases. Chapter 6B -- Clinical Strategies in
255 the Testing of Thyroid Function. Revised by Jim Stockigt, 28 September 2004

256 Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, Grimley
257 Evans J, Hasan DM, Rodgers H, Tunbridge F, *et al* (1995) The incidence of thyroid
258 disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin*
259 *Endocrinol* 43, 55-68.

260 **Table I – Distribution of thyroid disorders according to thyroid function and**
261 **autoimmunity in the two groups**

	Group				OR (95 % CI)	
	Control (n = 158)		Endometriosis (n = 148)			
	n	%	n	%		
Diagnosis						p=0.2542
No thyroid disorder	116	73.4	117	79.1	1.00	
Autoimmune thyroid disease (AITD)	25	15.8	13	8.8	0.52	(0.25 - 1.06)
Hypothyroidism	1	0.6	0+(4)	2.7	3.97	(0.44 – 36.02)
Autoimmune hypothyroidism	4+(2)	3.8	5+(1)	4.1	0.99	(0.31 - 3.16)
Subclinical hypothyroidism	3	1.9	5	3.4	10.91	(0.60 - 199.44)
Subclinical autoimmune hypothyroidism	2	1.3	3	2.1	0.99	(0.14 - 7.16)
Hyperthyroidism	1	0.6	0	0	0.33	(0.10 - 8.12)
Autoimmune hyperthyroidism	1	0.6	0	0	0.33	(0.10 - 8.12)
Subclinical hyperthyroidism	2	1.3	0	0	0.20	(0.01 - 4.18)
Autoimmune subclinical hyperthyroidism	1	0.6	0	0	0.33	(0.01 - 8.20)
Summarized thyroid diagnosis						
No thyroid disorder	116	73.4	117	79.1	1.00	
Autoimmune thyroid disease (AITD)	25	15.8	13	8.8	0.52	(0.25 - 1.06)
Hyperthyroidism	5	3.2	0	0.0	0.09	(0.01 - 1.65)
Hypothyroidism	12	7.6	18	12.2	1.49	(0.69 - 3.23)

262 Chi-square

263 Fisher's exact test

264 Numbers in parentheses refer to women who were on levothyroxine replacement therapy

265 **Table II – Distribution of thyroid disorders according to thyroid function and**
 266 **autoimmunity in the two groups**

	Groups				<i>p</i> - value	OR (95% CI)
	Control (n = 158)		Endometriosis (n = 148)			
	n	%	n	%		
Distribution according to thyroid function						
					0.7000	
Normal thyroid function (Normal + autoimmune thyroid disease (AITD))	141	89.2	130	87.8		1.00
Thyroid dysfunction (Hypothyroidism and hyperthyroidism)	17	10.8	18	12.2		1.15 (0.57 - 2.32)
Distribution according to autoimmunity						
					0.0621	
Autoimmune thyroid disease (AITD) + autoimmune hypo/hyperthyroidism	35	22.1	22	14.8		0.51 (0.25 - 1.04)
No thyroid antibodies	123	77.8	126	85.1		1.00

267 **Table III – Prevalence of positive thyroid antibodies in the two groups**

	Group				<i>p</i> - value	OR (95% CI)
	Control (n = 158)		Endometriosis (n = 148)			
	n	%	n	%		
Distribution according to the presence of TPO-Ab and TG-Ab					0.2018	
TPO – and TG -	123	77.8	126	85.1		1.00
TPO – and TG +	4	2.5	5	3.4		1.22 (0.32 - 4.65)
TPO + and TG -	22	13.9	10	6.8		0.44 (0.20 - 1.00)
TPO + and TG +	9	5.7	7	4.7		0.76 (0.27 - 2.10)
TPO +	31	19.6	17	11.5		0.53 (0.28 - 1.01)
TPO + and/or TG +	35	22.2	22	14.9		0.61 (0.34 - 1.11)

268

4. Conclusões

- Não houve diferença significativa na prevalência de hipotireoidismo em mulheres com endometriose quando comparadas com o grupo de controle. A maioria das mulheres com endometriose e hipotireodismo instalado já estavam em tratamento com tiroxina. Somente 1/3 das pacientes do grupo de controle com hipotireoidismo sabia deste diagnóstico e estava em tratamento. Nenhuma paciente diagnosticada com hipertireoidismo conhecia o diagnóstico.
- A prevalência de anticorpos anti-tiroidianos positivo (anti-tiroglobulina e/ou anti-tiroperoxidase) não foi estatisticamente diferente nos dois grupos. Observamos uma maior tendência para doença tiroidiana auto-imune entre as pacientes do grupo de controle.
- O estágio da endometriose não esteve associado ao risco para doença tiroidiana auto-imune nem tampouco para o desenvolvimento de hipotireoidismo.

5. Referências Bibliográficas

Abrão MS, Dias Jr JA, Podgaec S. Histórico e aspectos epidemiológicos da endometriose: uma doença prevalente de conhecimento antigo. In: Abrão MS. **Endometriose: uma visão contemporânea**. Rio de Janeiro: Editora Revinter; 2000. p.1-12.

Adamson GD. Diagnosis and clinical presentation of endometriosis. **Am J Obstet Gynecol** 1990; 162: 568-9.

Amino N, De Groot LJ. Hashimoto's thyroiditis. Revised by Nobuyuki Amino and Leslie J De Groot. Hashimoto's Thyroiditis 2003.

Bensenor I. Screenig for thyroid disorders in asymptomatic adults from Brazilian populations. **São Paulo Méd J/Ver Paul Méd** 2002; 120:146-51.

Dmowski WP, Steele RW, Gaker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. **Am J Obstet Gynecol** 1981; 14:377-83.

Elliott B. Diagnosing and Treating hypothyroidism. **Nurse Pract J** 2000; 25:92-105.

Fommei E, Iervasi G. The role of thyroid hormone in blood pressure homeostasis: Evidence from short-term hypothyroidism in humans. **J Clin Endocrinol Metab** 2002; 87:1996-2000.

Fukaya T, Hoshiai H, Yajima, A. - Is pelvic endometriosis always associated with chronic pain? A retrospective study of 618 cases diagnosed by laparoscopy. **Am J Obstet Gynecol** 1993; 169:719-22.

Gleicher N, El-Roeiy A, Confino E, Friberg J. Is endometriosis an auto immune disease? **Obstet Gynecol** 1987; 70:115-22.

Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. **Ann Intern Med** 2000; 132:270-8.

Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbot L. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. **Obstet Gynecol** 1984; 64:151-4.

Ho HN, Chen HF, Wu MY, Yang YS, Lee TY. Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III-IV endometriosis. **Hum Reprod** 1995; 10:2671-5.

Jansen RPS, Russell P. Nonpigmented endometriosis: Clinical, laparoscopic, and pathologic definition. **Am J Obstet Gynecol** 1986; 155:1154-9.

Kennedy S. The genetics of endometriosis. **J Reprod Med** 1998; 43:263-8.

Kennedy S, Bennett S, Weeks DE. Genetics and infertility II: Affected sib-pair analysis in endometriosis. **Hum Reprod** 2001; 7:411-8.

KnappVJ. How old is endometriosis? Late 17th – and 18th – century European description of the disease. **Fertil Steril** 1999; 72:10-4.

Koninckx PR, Oosterlynck D, D'hooghe T, Meuleman C. Deeply infiltrating endometriosis is a disease whereas mild endometrioseis could be considered a nondisease. **Ann NY Acad Sci** 1994; 734:333-41.

Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. **Fertil Steril** 2000; 74:1063-70.

Maciel RMB. Tiroidites. In: Prado FC, Ramos J, do Valle JR (eds). **Atualização Terapêutica. Manual prático de diagnóstico e tratamento**. 17^a ed. São Paulo: Artes médicas, 449-50, 1995.

Maciel RMB. O laboratório no diagnóstico e seguimento de doenças auto-imunes e neoplásicas de tiróide. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2002; 46:65-71.

Massoudi MS, Meilohn EN, Orchard TJ, Foley TPJr, Kuller LH, Constantino JP, et al. Prevalence of thyroid antibodies among healthy middle-aged women. Findings from the thyroid study in healthy women. **Ann Epidemiol** 1995; 5:229-33.

Matorras R, Rodríguez F, Pijuan JI, Ramón O, Gutierrez de Terán G et al. Epidemiology of endometriosis in infertile women. **Fertil Steril** 1995; 63:34-8.

Matorras R, Rodrigues F, Pijoan JI, Soto E, Péres C, Ramon O, et al. Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertility women ? **Am J Obstet Gynecol** 1996; 174:620-3.

Nisolle M, Paindaveine B, Bourdon A, Berliere M, Casanovas-Roux Donnes J. Histologic study of peritoneal endometriosis in infertile women. **Fertil Steril** 1990; 53:984-8.

Nothnick WB. Treating endometriosis as an autoimmune disease. **Fertil Steril** 2001; 76:223-31.

Olive DO, Henderson DY. Endometriosis and Mullerian anomalies. **Obstet Gynecol** 1987; 69:412-5.

Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. **N Engl J Med** 1993; 328:1759-68.

Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroy P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. **Thyroid** 2002; 12:997-1001.

Poppe K, Daniel G, Tournaye H, Devroy P, Van Steirteghem A, Kaufman L, et al. Assisted reproduction and thyroid Autoimmunity: An unfortunate combination? **J Clin Endocrinol Metab** 2003; 88:4149-52.

Redwine DB. Age-related evolution in color appearance of endometriosis. **Fertil Steril** 1987;8:1062-3.

Romaldini JR. Hipotireoidismo. In: Prado FC, Ramos J, do Valle JR, (eds.). **Atualização terapêutica manual prático de diagnóstico e tratamento**. 17^aed. São Paulo: Artes Médicas; 1995. p.447-8.

Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. **Am J Obstet Gynecol** 1927; 14:422-69.

Sangi-Haghpeykar H, Poindexter III AN. Epidemiology of endometriosis among parous women. **Obstet Gynecol** 1995; 85:983-92.

Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of immune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis. **Hum Reprod** 2002; 17:2715-24.

Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ. Immunologic aspects of human endometriosis. **Am J Reprod Immunol** 1984; 6:33-6.

Tunbridge WMG, Brewis M, French JM. Natural history of autoimmune thyroiditis. **BMJ** 1981; 253-8.

Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham Survey. **Clin Endocrinol** 1995; 43:55-68.

Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, Valensise H, Moretti C, Ramanini C. Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: Diagnostic and therapeutic approach. **Am J Reprod Immunol** 2000; 43:204-8.

Vercellini P, Trespidi L, Giorgi OD, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. **Fertil Steril** 1996; 65:299-304.

Wheeler JM. Epidemiology of endometriosis-associated infertility. **J Reprod Med** 1989; 34:41-6.

Wheeler JM. Epidemiology and prevalence of endometriosis. **Infertil Reprod Med Clin North Am** 1992; 3:545-9.

Wiersinga WM. Thyroid associated ophthalmopathy: pediatric and endocrine aspects. ***Pediatr Endocrinol Rev*** 2004; 3(Suppl 1): 513-7.

Yoshida H, Amino N, Yagawa K, Uemura K, Satoh M, Miyai K, Kumahara Y. Association of serum antithyroid antibodies with lymphocytic infiltration of the thyroid gland: studies of seventy autopsied cases. ***J Clin Endocrinol Metabol*** 1978; 46:859-62.

6. Bibliografia de Normatizações

França JL, Borges SM, Vasconcellos AC, Magalhães MHA. **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed., Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98 (alterada 2005).

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Ficha para coleta de dados

ROTEIRO DE ENTREVISTA – PROJETO HIPOTIROIDISMO AUTO-IMUNE

() AMB ENDOMETRIOSE HC: _____ EDT: _____

() AMB PLA/MENTO FAM HC: _____ PF: _____

Ficha No: _____ DATA DA ENTREVISTA: ____/____/____

Nome: _____

1) Idade _____ anos 2) Cor _____ (1.Branca 2. Não branca)

3) Peso: _____ Kg 4) Altura: _____ cm 5) PA: ____/____ mmHg

6) Paridade G ____ P ____ A ____ C ____ 7) Escolaridade: _____ anos

8) Estado civil: _____ (1.Solteira 2.casada 3.amasiada 4.separada 5. Viúva)

9) Você fuma ? () Não, e nunca fumei () Não, mas já fumei e parei há _____ anos

() Sim 10) Quantos cigarros dia? _____

11) Você tem ou teve algum problema de tiróide? () Não () Sim () Não sei
(Se “não” ou “não sei” pular para item 16)

12) Hipotireoidismo? () Não () Sim. Qual?: _____

13) Idade no diagnóstico _____ anos

14) Fez cirurgia/punção de tiróide?

() Não () Punção () Retirei parte da tiróide () Retirei toda tiróide

15) Resultado anatomopatológico? () Não sei () Sim. Qual? _____

16) Você toma alguma (qualquer) medicação regularmente? () Não () Sim.

17) Quais? _____

18) Qual método de anticoncepcional atual?

() ACO () DEPO () Injetável mensal () DIU cobre
() DIU LNG () IMPLANTE () Outros

Apresenta algum dos sintomas listados a seguir?

19) Sonolência Não () Sim ()

20) Cansaço Não () Sim ()

21) Depressão Não () Sim ()

22) Dificuldade para perder peso Não () Sim ()

23) Ganho de peso Não () Sim ()

24) Pele seca Não () Sim ()

25) Sensação de fraqueza Não () Sim ()

26) Intestino preso Não () Sim ()

27) Intolerância ao frio Não () Sim ()

28) Tem algum outro problema de saúde? Não () Sim ()

29) Quais? _____

(HAC, diabetes e principalmente outras doenças auto-imunes)

30) Teve dificuldade para engravidar? Não () Sim ()

31) Quanto tempo? _____ anos

32) Já fez alguma cirurgia que mostrasse que você tem endometriose?

Não ()

Sim ()

33) Grau de endometriose: _____ (1.I 2.II 3.III 4. IV 5. ign 6. Não se aplica)

Resultados laboratoriais:

34) TSH _____

35) T3 _____

36) T4 livre _____

37) Anti-tiroglobulina _____

38) Anti-Tiroperoxidase _____

7.2. Anexo 2 – Estadiamento da Endometriose

ESTADIAMENTO DA ENDOMETRIOSE SEGUNDO AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE – REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS, 1996

ENDOMETRIOSE		TAMANHO DA LESÃO		
		1 cm	1-3 cm	>3 cm
PERITÔNIO	SUPERFICIAL	1	2	4
	PROFUNDA	2	4	6
OVÁRIO DIREITO	SUPERFICIAL	1	2	4
	PROFUNDA	4	16	20
OVÁRIO ESQUERDO	SUPERFICIAL	1	2	4
	PROFUNDA	4	16	20
OBLITERAÇÃO DO FUNDO DE SACO POSTERIOR		PARCIAL		4
		COMPLETA		40
SUPERFÍCIE BLOQUEADA		< 1/3	1/3 a 2/3	> 2/3
OVÁRIO DIREITO	VELAMENTOSAS	1	2	4
	DENSAS	4	8	16
OVÁRIO ESQUERDO	VELAMENTOSAS	1	2	4
	DENSAS	4	8	16
TROMPA DIREITA	VELAMENTOSAS	1	2	4
	DENSAS	4*	8*	16
TROMPA ESQUERDA	VELAMENTOSAS	1	2	4
	DENSAS	4*	8*	16

* Se fímbria completamente bloqueada, a pontuação será 16.

Estádio I: Endometriose mínima. Mulheres com escore total de 1-5 pontos.

Estádio II: Endometriose leve. Mulheres com escore total de 6-15 pontos.

Estádio III: Endometriose moderada. Mulheres com 16-40 pontos.

Estádio IV: Endometriose severa. Mulheres com pontuação maior que 40.

7.3. Anexo 3 – Termo de Consentimento Livre e Informado

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Endometriose e doenças auto-imune da tiróide

() AMB ENDOMETRIOSE HC: _____ EDT: _____

() AMB PLA/MENTO FAM HC: _____ PF: _____

Ficha No: _____ DATA DA ENTREVISTA: ____/____/____

Eu, _____ anos, residente à rua _____, na cidade de _____, declaro que recebi informações referentes à minha participação nesta pesquisa, e entendi os objetivos deste estudo, conforme explicado a seguir.

Recebi informações acerca de estudo mostrando que é mais comum mulheres com endometriose ter também doenças da tiróide, que podem, durante algum período, não dar nenhum sintoma, e trazerem sérias consequência para a saúde em longo prazo.

O objetivo deste trabalho é investigar doenças auto-imunes da tiróide em um grupo de mulheres com endometriose e em um grupo de mulheres sem endometriose.

Minha participação na pesquisa será responder um questionário aplicado pelo médico responsável pela pesquisa através de uma única entrevista, com duração de aproximadamente de 10 minutos e autorizar que seja colhida uma única amostra de sangue para analisar especificamente os hormônios da tiróide, única e exclusivamente.

Fui informada que tenho o direito de não aceitar a participar do estudo, sem que haja prejuízo algum ao meu tratamento. Minha aceitação em participar da entrevista não me dá direitos ou privilégios adicionais no atendimento, como também não envolve qualquer tipo de remuneração.

Todas as informações colhidas durante a entrevista são consideradas sigilosas, tendo eu recebido garantia de que minha identidade não será exposta, de modo a assegurar a minha privacidade.

Em caso de dúvidas ou se necessitar de mais informações, posso entrar em contato com Dr. Maurício Arruda, através do telefone (019) 9791-4041, de segunda à sexta-feira, das 12h00 às 13h00.

Poderei também consultar na Secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa, pelo telefone (019) 3788-8936, caso deseje apresentar alguma reclamação.

Paciente

Dr. Maurício Arruda

Campinas, _____ de _____ de 200_____