



ALESSANDRA QUINTINO MORO

**“INFERTILIDADE EM MULHERES COM DOENÇA DE
GRAVES E TIREOIDITE DE HASHIMOTO”**

***“Infertility in women with Graves’ disease or
Hashimoto’s thyroiditis”***

**CAMPINAS
2013**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

ALESSANDRA QUINTINO MORO

**“INFERTILIDADE EM MULHERES COM DOENÇA DE GRAVES E
TIREOIDITE DE HASHIMOTO”**

***“Infertility in women with Graves’ disease or Hashimoto’s
thyroiditis”***

Orientadora: Profa. Dra. ARLETE MARIA DOS SANTOS FERNANDES

COOrientadora: Profa. DRA. DENISE ENGELBRECHT ZANTUT WITTMANN

Disertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para obtenção do Título de Mestra em Ciências da Saúde, área de concentração em Fisiopatologia Ginecológica.

Thesis dissertation presented to the Surgery Sciences Postgraduation Programme of the School of Medical Sciences of the University of Campinas to obtain the MSc grade in Medical Sciences.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA ALESSANDRA QUINTINO MORO E ORIENTADA PELA PROFA. DRA. ARLETE MARIA DOS SANTOS FERNANDES

Assinatura da orientadora

**CAMPINAS
2013**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Moro, Alessandra Quintino, 1973-
M828i Infertilidade em mulheres com Doença de Graves e
Tireoidite de Hashimoto / Alessandra Quintino Moro. --
Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Arlete Maria dos Santos Fernandes.
Coorientador: Denise Engelbrecht Zantut Wittmann.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doença de Hashimoto. 2. Tireoidite auto-imune. 3.
Doença de Graves. 4. Infertilidade. 5. Poliendocrinopatias
auto-imunes. I. Fernandes, Arlete Maria dos Santos, 1959-.
II. Zantut-Wittmann, Denise Engelbrecht, 1959-. III.
Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de
Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Infertility among women with Graves's disease or Hashimoto's thyroiditis.

Palavras-chave em inglês:

Hashimoto disease

Thyroiditis, Autoimmune

Graves disease

Infertility

Polyendocrinopathies, Autoimmune

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Arlete Maria dos Santos Fernandes [Orientador]

Rogério Bonassi Machado

Heraldo Mendes Garmes

Data da defesa: 22-02-2013

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: ALESSANDRA QUINTINO MORO

Orientadora Profa. Dra. Arlete Maria dos Santos Fernandes

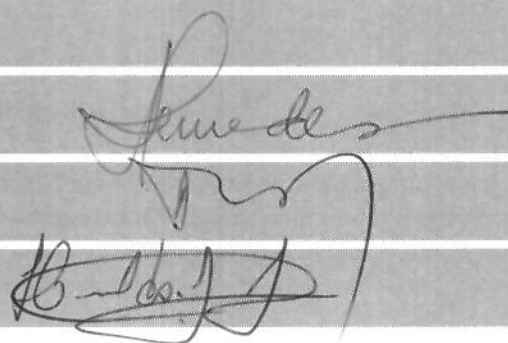
Coorientadora: Profa. Dra. Denise Engelbrecht Zantut Whittmann

Membros:

1. Arlete Maria dos santos Fernandes

2. Rogerio Bonassi Machado

3. Heraldo Mendes Garmes

Handwritten signatures of the three members of the examination board: Arlete Maria dos Santos Fernandes, Rogerio Bonassi Machado, and Heraldo Mendes Garmes.

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

Data: 22 /02 /2013

Dedico este trabalho...

Aos meus pais, João e Elza, que são a minha base e estrutura. Sempre presentes em todos os momentos da minha vida, amorosos, dispostos a ajudar e a fazer sacrifícios pelos seus filhos. O que sou é por causa de vocês e para vocês.

Ao meu marido Marco Antônio, amigo e companheiro. Saiba que você faz parte desta minha conquista. Obrigada pelo apoio e por ter me dado o maior presente da minha vida: o nosso filho.

Ao meu filho amado, João, presente de Deus. Desculpe os momentos que a mamãe não pôde ficar com você. Quando você crescer, entenderá e terá orgulho da sua mãe.

À minha enteada, Isadora, filhinha do coração. Obrigada pelo amor que sente por mim e pelo seu irmão. Você é minha grande companheira. Obrigada por me ajudar a cuidar do João.

Agradecimentos

Às minhas orientadoras, Dra. Arlete e Dra. Denise, sempre presentes, prestativas e compreensivas. Obrigada não só pela orientação e pelos ensinamentos, mas, principalmente, pela convivência nesses anos.

Às minhas famílias Quintino e Moro, obrigada por sempre me apoiarem e incentivarem. Nos momentos mais cansativos e estressantes, sempre estavam próximos com palavras de incentivo e de conforto.

À minha querida Lourdes, obrigada pelo amor com que você cuida de nós.

Sumário

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS	xii
RESUMO	xiv
SUMMARY	xvi
1.INTRODUÇÃO	18
2.OBJETIVOS	34
3.PUBLICAÇÃO	35
3.1. Artigo 1	35
4.DISSCUSSÃO	61
5. CONCLUSÕES	72
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73
7. ANEXOS	79
7.1. Anexo 1 – <i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)</i>	79
7.2. Anexo 2 – <i>Tabelas</i>	81
Anexo 3. . <i>Ficha de Levantamento Tireoidite de Hashimoto</i>	88
Anexo 4 <i>Ficha de Levantamento Doença de Graves</i>	89
Anexo 5 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.....	90

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

AcTPO	Anticorpo antiperoxidase
AcTg	Anticorpo antitireoglobulina
DC	Doença Celíaca
DG	Doença de Graves
DM1	<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 1
DP	Desvio padrão
E2	Estradiol
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FOP	Falência ovariana prematura
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GAD	Ácido glutâmico descarboxilase
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
HCG	Gonadotrofina coriônica humana
IC	Intervalo de confiança
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
LH	Hormônio luteinizante
OR	Odds ratio
POI	Insuficiência ovariana primária
PRL	Prolactina

RIT	Radiiodoterapia
SHBG	Globulina transportadora de hormônios sexuais
TAI	Doença tireoidiana autoimune
TCLE	Termo de Consentimento livre e esclarecido
TH	Tireoidite de Hashimoto
TRAb	Anticorpo antirreceptor de TSH
TRH	Hormônio liberador de tireotrofina
TSH	Hormônio estimulador da tieoide
T3	Hormônio triiodotironina
T4	Hormônio tiroxina livre
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
WHO	<i>World Health Organization</i>
%	Porcentagem

RESUMO

A disfunção autoimune, representada pelo hipertireoidismo da Doença de Graves (DG) e pelo hipotireoidismo da Tireoidite de Hashimoto (TH), ocorre de forma mais frequente em mulheres e interfere no mecanismo da reprodução, em especial no processo ovulatório. Existe o senso comum de que as disfunções tireoideanas diminuem o potencial de fertilidade das mulheres; entretanto, não existem estudos sobre a prevalência da infertilidade nesses grupos. *Objetivos:* Determinar a prevalência de infertilidade em mulheres com TH e DG e as possíveis variáveis associadas. *Sujeitos e métodos:* Foi um estudo de corte transversal. Mulheres com TH (n=66) e idade entre 18 e 60 anos e DG (n=193) com idade entre 18 e 50 anos, em seguimento no Ambulatório de Tireoidopatas do HC/UNICAMP, no período de agosto de 2010 a dezembro de 2011, foram entrevistadas com respeito às variáveis gineco-obstétricas: história de períodos de infertilidade, alterações do ciclo menstrual, história obstétrica e antecedentes familiares. Infertilidade foi definida como ausência de gravidez após período de exposição ≥ 12 meses. Após a entrevista, seus prontuários foram revisados para determinar as características da doença: idade ao diagnóstico, tempo do diagnóstico, antecedentes de outras doenças autoimunes associadas, exames laboratoriais e de imagem. O estudo obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP. Os critérios de inclusão foram: ao menos um ano de convívio com parceiro masculino e concordância em participar da pesquisa. Os dados foram anotados em ficha de

coleta e posteriormente digitados em banco de dados elaborado para o estudo. Após a consistência do banco, foi realizada análise descritiva das variáveis gineco-obstétricas e características da doença, e foram aplicados os testes qui-quadrado ou exato de Fisher, teste de Mann-Whitney e teste de Wilcoxon. Posteriormente, foi realizada a análise univariada com o cálculo de *Odds Ratio* bruto e respectivo intervalo de confiança (IC) de 95%, seguida pela regressão logística múltipla incluindo todas as variáveis, buscando aquelas significativamente associadas à infertilidade. O grau de significância estatística foi de 5%. *Resultados:* A prevalência de infertilidade foi de 52,3% e 47,0% nas mulheres, respectivamente com DG e TH. Na DG, as perdas gestacionais tiveram prevalência de 18,8% e 21,7% em mulheres com e sem infertilidade, enquanto na TH as perdas gestacionais ocorreram em 22,6% e 20,6% nos mesmos grupos. A média do número de gestações foi menor após o diagnóstico de DG e TH nas mulheres com idade ≤ 35 anos. No mesmo grupo de idade, a média do número de gestações antes do diagnóstico foi de 1,68 (DP $\pm 1,41$) para DG e 1,48 (DP $\pm 1,31$) para TH. As alterações de ciclo menstrual na DG ocorreram em 47,5% e 35,9% das mulheres, respectivamente com e sem infertilidade, e na TH as taxas foram de 64,5% e 34,3% nos mesmos grupos. A única variável associada à infertilidade na TH foi o tempo de doença menor que seis anos. Não houve variável associada nas mulheres com DG. *Conclusões:* a prevalência de infertilidade foi alta e, no grupo de mulheres com idade ≤ 35 anos, houve diminuição na média de gestações, mostrando o comprometimento da fertilidade das mulheres com DG e TH. Mulheres com TH com menos tempo de doença foram as mais afetadas pela infertilidade.

SUMMARY

The autoimmune dysfunction, hyperthyroidism represented by the Graves disease (GD) and by hypothyroidism of Hashimoto's thyroiditis (TH), occurs more often in women and interferes in the mechanism of reproduction, especially in the ovulatory process. There is common sense that thyroid dysfunction decreases the fertility potential of women, however, there are no studies on the prevalence of infertility in these groups. Objectives: To determine the prevalence of infertility in women with TH and DG and possible associated variables. Subjects and Methods: This was a cross-sectional study. Women with TH (n = 66) aged between 18 and 60 years and DG (n = 193) aged between 18 and 50 years was followed at the Endocrinology Division, Department of Clinical Medicine, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), from August 2010 to December 2011 were interviewed with respect to gynecological and obstetric variables: history of periods of infertility, menstrual abnormalities, obstetric history and family history. Infertility was defined as 12 months of unprotected sexual intercourse without conception. After the interview, their medical records were reviewed to determine the characteristics of the disease: age at diagnosis, time since diagnosis, history of other autoimmune diseases associated, laboratory tests and imaging tests. The study was approved by the Research Ethics Committee of the FCM/UNICAMP. Inclusion criteria were: at least a year of living with a male partner, and agreed to participate. Data were recorded on collection and subsequently entered into a

database designed for the study. After the database consistency, descriptive analysis was performed gynecological and obstetric variables and disease characteristics, and applied the chi-square or Fisher's exact test, Mann-Whitney and Wilcoxon test. Subsequently, univariate analysis was performed to calculate crude odds ratios and confidence intervals (CI) of 95%, followed by multiple logistic regression including all variables significantly associated with those seeking infertility. The level of statistical significance was 5%. Results: The prevalence of infertility was 52.3% and 47.0% in women, with DG and TH respectively. In DG, the miscarriages had a prevalence of 18.8% and 21.7% in women with and without infertility, while in the TH pregnancy loss occurred in 22.6% and 20.6% in the same groups. The mean number of pregnancies was lower after the diagnosis of GD and HT in women aged ≤ 35 years. In the same age group, the mean number of pregnancies before diagnosis was 1.68 ($SD \pm 1.41$) for DG and 1.48 ($SD \pm 1.31$) for TH. Changes in the menstrual cycle in DG occurred in 47.5% and 35.9% of women, respectively with and without infertility, and TH rates were 64.5% and 34.3% in the same groups. The only variable associated with infertility in TH disease duration was less than six years. There was no associated variable in women with GD. Conclusions: The prevalence of infertility was high and, in the group of women aged ≤ 35 years, there was a decrease in average pregnancies, showing impairment of fertility in women with GD and HT. Women with TH with shorter disease were most affected by infertility.

1.INTRODUÇÃO

A doença tireoidiana autoimune (TAI) é caracterizada pela presença de anticorpos antitireoidianos antiperoxidase (AcTPO), antitireoglobulina (AcTg) e antirreceptor para TSH (TRAb). Dentre as doenças autoimunes, a TAI representa a de maior frequência, 5% da população geral (1,2,3,4,5). Apresenta-se clinicamente em duas formas: a forma autoimune do hipertireoidismo, denominada Doença de Graves (DG), e o hipotireoidismo, denominado Tireoidite de Hashimoto (TH).

A DG é a causa mais comum de hiperfunção da glândula, ocorrendo principalmente na faixa de 20 a 50 anos de idade para ambos os sexos, sendo mais prevalente em mulheres, 2% (1,6), do que em homens, 0,2%. O quadro de hiperfunção da glândula é determinado pelo aumento da produção dos hormônios tireoidianos, triiodotironina (T3) e tiroxina livre (T4 livre), e diminuição do hormônio estimulador da tireoide (TSH). As manifestações clínicas mais comumente encontradas são as ocasionadas pelo estímulo do metabolismo corporal, sentido pelo paciente como ansiedade, nervosismo, irritabilidade, fadiga, fraqueza muscular, emagrecimento, insônia, sudorese excessiva, palpitação, taquicardia, taquiarritmias atriais, intolerância ao calor, pele quente e sedosa, tremor, pressão arterial divergente, hiperreflexia, retração palpebral, hiperfagia, hiperdefecação e alterações menstruais, além do bócio difuso e exoftalmia. A DG caracteriza-se pela presença de AcTPO e/ou AcTg e TRAb.

Já na forma autoimune do hipotireoidismo primário (TH) há condição clínica de falência da glândula, com a consequente diminuição da produção de T3 e T4 livres e aumento do TSH. A prevalência de TH em mulheres em idade reprodutiva varia de 2% a 4%, sendo a TH a etiologia mais comum de hipotireoidismo (7,9). Caracteriza-se pela presença de autoanticorpos AcTPO e/ou AcTg (8,9).

O substrato morfofuncional da TH é caracterizado pela infiltração da glândula por células inflamatórias, destruição dos folículos e fibrose do parênquima (10). As manifestações clínicas resultam da redução da atividade metabólica e do depósito de glicosaminoglicanos e ácido hialurônico nas regiões intersticiais. É doença progressiva, na ausência de tratamento de reposição do hormônio tireoidiano, apresentando nos estágios iniciais sintomas inespecíficos como mialgia, artralgia, câimbras, pele seca, unhas quebradiças, cabelos mais finos, palidez, sintomas compatíveis com síndrome do túnel do carpo e sangramento menstrual abundante. O depósito de glicosaminoglicanos, com o passar do tempo, leva ao atraso da fase de relaxamento dos reflexos e ao aparecimento de macroglossia. Quando o hipotireoidismo torna-se acentuado, pode ser evidente a instalação de galactorreia, audição diminuída, constipação intestinal, ganho de peso, dispneia, hipertensão diastólica, edema periférico, edema pericárdico e ascite. Pode haver manifestação de sintomas psiquiátricos como depressão, demência, mudança de personalidade e, raramente, psicose. A dislipidemia tem sido descrita e pode contribuir para acelerar o processo de aterosclerose (9).

Tem sido admitido, entre os endocrinologistas, um período de doença pré-clínico, denominado como hipo ou hipertireoidismo subclínico, quando, apesar dos indícios da falência ou hiperestímulo da glândula denotados por variações no TSH sérico, os níveis de T3 e T4 livres são normais. Permanece controverso na literatura se as disfunções subclínicas poderiam interferir no bem-estar funcional do organismo, em especial na função reprodutiva, e sobretudo tem sido discutida a necessidade de tratamento para tais disfunções (11).

As doenças autoimunes são caracterizadas por várias anormalidades imunológicas que incluem o desequilíbrio nos linfócitos B e T, aumento da reação imune a certos antígenos e/ou diminuição da habilidade de desenvolver tolerância a autoantígenos. As doenças autoimunes são divididas em órgão-específicas e sistêmicas (4,12,13,14,15). As doenças tireoidianas autoimunes são órgão-específicas e têm sido frequente sua associação a outras formas de autoimunidade, caracterizando a doença poliglandular autoimune (13,16,17,18).

Muitas das desordens endócrinas autoimunes ocorrem inicialmente devido à infiltração da glândula por linfócitos e macrófagos, levando à destruição e atrofia, com conseqüente deficiência hormonal. Dentre os anticorpos contra antígenos glandulares estão os AcTPO e AcTg presentes na DG e TH, o TRAb da DG, o anticorpo antiendomíseo da doença celíaca, o anticorpo contra a 21-hidroxilase da doença de Addison, o anticorpo contra as células pancreáticas produtoras de insulina, o anti GAD (ácido glutâmico descarboxilase-65), do *diabetes mellitus* tipo1 (DM1), o anticorpo antiovariano da falência ovariana prematura (FOP) e o anticorpo antimelanócitos do vitiligo (13,17).

O DM1 ocorre em indivíduos geneticamente suscetíveis e resulta da destruição das células pancreáticas produtoras de insulina, havendo infiltração do pâncreas por macrófagos e linfócitos T (13). Um terço dos pacientes desenvolve síndrome poliglandular, e 15% a 30% associam-se com doença tireoidiana autoimune (TH ou DG), 4% a 9 % apresentam associação com doença celíaca (DC), 0,5% com doença de Addison e 2% a 10% com vitiligo (13).

A coexistência entre doença tireoidiana autoimune e doença celíaca (DC) ocorre em 2% a 4% dos pacientes (13). Na DC ocorre intolerância à ingestão de glúten em indivíduos geneticamente predispostos, promovendo produção de autoanticorpos que atuam no dano à mucosa do intestino delgado causando atrofia, dificuldade na digestão e prejuízo na absorção de micronutrientes, vitaminas, sais minerais e água. O diagnóstico é clínico, sorológico (anticorpo antiendomisial) e, preferencialmente, como padrão-ouro, por endoscopia com biópsia (13,19).

A doença de Addison é a causa mais frequente de insuficiência adrenal e resulta da destruição do córtex adrenal pelo processo autoimune. Apresenta associação com outras doenças autoimunes, particularmente com a TH em 70% dos pacientes (13).

Por fim, das doenças órgão-específicas que cursam com infertilidade feminina, a FOP é causada pela destruição do tecido gonadal de forma direta pelos autoanticorpos e tem prevalência de 10% na população geral (18).

Entre as doenças autoimunes sistêmicas, o lúpus eritematoso sistêmico (LES) é doença inflamatória crônica, multissistêmica e de natureza autoimune

caracterizada pela presença de autoanticorpos. Não obstante o LES ser doença autoimune sistêmica e as doenças tireoidianas autoimunes serem órgão-específicas, a etiopatogenia comum de autoimunidade possibilita justificar a interrelação (16).

Alguns autores descreveram a associação entre endometriose e TAI. A endometriose é definida como a presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. A lesão endometrial pode estar presente em um ou mais órgãos, ser única ou múltipla em um mesmo órgão. A cavidade pélvica é o local mais frequente de implantação, em ovários, peritônio, tubas uterinas e colo, além de vagina, vulva, períneo, parede abdominal, trato gastrointestinal, pulmão, pleura e diafragma. As características morfológicas variam de acordo com a extensão da doença e órgão envolvido e as lesões podem se apresentar como máculas, nódulos, cistos hemorrágicos e aderências, sendo estas últimas as maiores responsáveis por alterações anatômicas dos órgãos endopélvicos. Dentre as teorias existentes para explicar a endometriose, a menstruação retrógrada, situação em que o tecido endometrial é transportado através das tubas e se implanta na superfície de órgãos pélvicos e abdominais, foi primeiramente descrita por Sampson em 1927 (20). Entretanto, essa teoria não consegue explicar todos os casos de endometriose, pois a regurgitação menstrual ocorre em grande parte das mulheres durante o menacme, e nem todas desenvolvem endometriose. Provavelmente outros fatores estão envolvidos na patogênese da doença, entre eles os imunológicos. A alteração da imunidade celular com o aumento do número de macrófagos e de células T poderia promover a ativação das células B com formação de anticorpos contra

as células endometriais, que, por sua vez, poderiam ser responsáveis pela interferência na fertilidade, são mecanismos possíveis para explicar a etiologia de alguns casos de endometriose com infertilidade, em especial nas mulheres sem anormalidade anatômica. Além desses fatores, poderiam atuar os genéticos e ambientais bem como a associação da endometriose com outras doenças autoimunes pode estar presente (10).

Em mulheres com disfunção tireoidiana a descrição de irregularidade menstrual, caracterizada por ciclos de oligomenorreia, amenorreia, espaniomenorreia, hipermenorreia, polimenorreia e sangramento menstrual abundante, tem sido tema de vários estudos (21,22,23,24), bem como a infertilidade e a ocorrência de FOP (17). A explicação para a interferência das disfunções tireoideanas na reprodução baseia-se na ação direta dos hormônios tireoidianos na camada da granulosa, na teca e nos oócitos, interferindo na função ovulatória.

A fecundidade, definida como capacidade potencial de reprodução de um indivíduo, depende da adequada interrelação entre a função normal dos sistemas endócrino e imune, sendo que estes estão diretamente ligados à glândula tireoide. Tem sido descrito que durante o ciclo menstrual normal, ovulatório, a tireoide apresenta variação significativa de volume, observada através de ultrassonografia, atingindo até 50% de aumento no meio do ciclo (21).

A fisiologia do ciclo menstrual e da ovulação dependem de adequada interação entre mecanismos que afetam a secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), bem como da secreção de gonadotrofinas

e da esteroidogênese ovariana. A meia vida do GnRH é de 2 a 4 minutos, sua função depende das interrelações complexas e coordenadas entre esse hormônio hipotalâmico liberador, outros neurormônios, as gonadotrofinas hipofisárias e os esteroides gonadais. A interação entre essas substâncias é governada por efeitos de retroalimentação, tanto estimuladores positivos quanto inibitórios negativos. O GnRH estimula tanto a secreção de FSH quanto do LH, com padrão pulsátil de liberação necessário para o controle do ciclo menstrual normal. Tanto o LH quanto o FSH são secretados pela mesma célula hipofisária, o gonadotrofo. Os padrões divergentes do FSH e do LH em resposta a um único hormônio, o GnRH, devem-se às influências moduladoras do ambiente endócrino, especificamente os efeitos de retroalimentação dos esteroides sobre a glândula pituitária anterior.

Durante a fase folicular ocorre uma sequência ordenada e sincronizada de eventos, processo que ocorre ao longo de 10 a 14 dias, conduzindo o folículo à ovulação através de crescimento inicial desde um folículo primordial ao folículo pré-antral, antral e pré-ovulatório, após recrutamento de vários folículos. O folículo primário constitui-se de um oócito com uma única camada das células da granulosa fusiformes. Em resposta ao estímulo do FSH ocorre a multiplicação das células da granulosa, que se tornam cuboides e o folículo primordial transforma-se em folículo pré-antral. O oócito apresenta crescimento nessa fase e é circundado pela zona pelúcida.

A secreção do GnRH sofre alterações durante o ciclo menstrual. No início da fase folicular apresenta-se em níveis baixos. Com o aumento dos níveis de estradiol (E2) há um estímulo positivo para o aumento da sua

secreção, preparando-se para a metade do ciclo, quando ocorrerá uma concentração crítica de E2 possibilitando o pico de GnRH com consequente estímulo positivo para promover os picos de FSH e LH, propiciando a ovulação do folículo maduro. O pico de FSH promove também aumento do número de receptores para o LH nas células da granulosa.

Na camada das células da granulosa ocorre a conversão dos androgênios em estrogênios através da enzima aromatase, processo denominado aromatização, induzido pela ação do FSH, culminando com surgimento do estrogênio no interior do folículo. Em conjunto, o estrogênio e o FSH promovem um rápido aumento do número de receptores do FSH. Assim, o FSH tanto inicia a esteroidogênese (produção do estrogênio) nas células da granulosa, como estimula o crescimento dessas células. Os folículos se desenvolverão progressivamente apenas em ambiente com FSH elevado e LH baixo. O LH não está presente no líquido folicular até a metade do ciclo. Posteriormente, com a continuação do crescimento, a camada granulosa é separada das células estromais por uma lâmina basal e estas últimas serão diferenciadas em duas outras camadas: teca externa e teca interna, que contêm receptores para LH, formando o folículo antral. Há aumento do líquido folicular, que forma uma cavidade, proporcionando um meio pelo qual o oócito e as células da granulosa serão nutridos em um ambiente endócrino.

Formam-se, então, dois compartimentos (sistema de duas células): o da teca e o da granulosa. O compartimento da teca tem receptor para LH, utiliza como substrato o colesterol para a produção de androgênios (androstenediona e testosterona), que serão utilizados pelas células da granulosa para produção

de estrogênios (estradiol e estrona), via aromatização. Haverá progressivo aumento do conteúdo intrafolicular de estrogênio e do FSH até o pico de ambos. Sequencialmente, esse aumento de estrogênio dentro do folículo promoverá, por retroalimentação negativa, a inibição do FSH recrutando o folículo dominante e iniciando o processo de atresia dos folículos menos desenvolvidos. O folículo dominante, por ter maior concentração de receptores de FSH e elevado nível estrogênico, completa seu desenvolvimento pré-ovulatório mesmo com níveis declinantes de FSH.

O FSH é responsável pelo desenvolvimento de receptores de LH nas células da granulosa. Nessa fase em que há níveis declinantes de FSH e intenso ambiente estrogênico local no folículo dominante, haverá condições propícias para o desenvolvimento de receptores para o LH. À medida que os níveis crescentes de LH produzem luteinização no folículo em processo de ovulação, a camada granulosa começa a secretar progesterona em níveis crescentes que, ao atingir níveis elevados, inibem, por retroalimentação negativa, os pulsos de GnRH. Por sua vez, o nível elevado de estrogênio intrafolicular promove ação inibitória no hipotálamo, diminuindo a secreção pulsátil de GnRH e a resposta da hipófise anterior à sua ação. Paralelamente ocorre a produção de um peptídeo pela célula da granulosa, chamado inibina, que é um importante inibidor do FSH. Todo esse orquestramento hormonal multiglandular é necessário à fertilidade e pode sofrer interferência dos hormônios tireoideanos.

Conceitua-se infertilidade como a falha reprodutiva de casais e/ou mulheres que tentam engravidar, após um período de 12 meses de convívio

sexual, sem o uso regular de métodos contraceptivos (25). As taxas de prevalência de infertilidade em países ocidentais têm sido concordantes em torno de 10% a 15% dos casais. Entretanto, sempre foram consideradas com reservas por serem embasadas em estudos com casais ou mulheres de serviços especializados e pela falta de informes sobre a prevalência na população geral.

Por outro lado, estima-se que as taxas de infertilidade na população podem ser maiores tendo em vista que muitos casais e mulheres, apesar de não terem intenção de engravidar, passam por períodos de exposição iguais ou maiores a 12 meses, sem utilizar métodos anticonceptivos e com falha reprodutiva, neste caso conceituado como subfertilidade. Durante os anos de 1980, estudos baseados em grupos de mulheres de países desenvolvidos, mostravam prevalências de subfertilidade com variação de 15% a 28% (25,26,27,28).

Dois estudos recentes, um norte-americano e outro francês, estimaram prevalência de infertilidade com dados de base populacional. Nos Estados Unidos, avaliando dados de mulheres casadas com idade de 15 a 44 anos, coletados em pesquisas nacionais anuais durante quatro anos, foi estimado declínio significativo da infertilidade de 8,5%, em 1982, para 7,4%, em 2002 (29). Estudo para estimar a frequência de “infertilidade involuntária” na população geral pesquisou a mostra randomizada de 64.262 famílias francesas, identificou 15.810 mulheres com idade de 18 a 44 anos, entre as quais 1089 referiam ter atividade sexual com parceiro masculino sem uso de qualquer método anticoncepcional e que reportaram sobre o tempo do período de

exposição, do início do período desprotegido até o momento da pesquisa. Das 867 mulheres incluídas no estudo, as proporções de casais sem gravidez aos 12 e 24 meses de exposição foram de 24% e 11%, respectivamente (30).

Entre os fatores de infertilidade feminina estão a disfunção ovulatória, o fator tubário e a endometriose. A propedêutica básica para determinar a causa da infertilidade feminina, além da anamnese, exames físico e ginecológico, consiste na avaliação do estado ovulatório, testes de permeabilidade tubária e pesquisa de endometriose. A fecundidade, definida como capacidade potencial de reprodução de um indivíduo, depende da adequada interrelação entre a função normal dos sistemas endócrino e imune, sendo estes diretamente ligados à glândula tireoide.

A TH e DG têm sido descritas como responsáveis pela disfunção ovariana, bem como por complicações embrionárias e fetais no ciclo gravídico-puerperal (22,31). As variações hormonais descritas na DG e TH têm sido relacionadas às globulinas carreadoras dos hormônios sexuais (SHBG), níveis de testosterona, E2, prolactina (PRL), LH, FSH, TSH e hormônio liberador da tireotrofina (TRH). Na TH, a diminuição da SHBG resulta em diminuição da testosterona e do E2 totais, e aumento os níveis séricos da testosterona e do E2 nas formas livres.

A diminuição do nível sérico dos hormônios tireoidianos na TH leva, por retroalimentação, ao aumento do TRH secretado pelo hipotálamo cuja liberação estimula a secreção de TSH e PRL pela hipófise. A hiperprolactinemia, por sua vez, concorre para ciclos menstruais anovulatórios por promover atraso no pico de LH, interferir na formação do corpo lúteo e na secreção de progesterona

(7,22,23,32). Na DG, inversamente, a SHBG aumenta na circulação, o metabolismo do estrogênio se altera e aumenta a conversão de androgênios para estrogênios. A hipertiroxinemia aumenta a resposta das gonadotrofinas às GnRH, culminado com um quadro de hiperestimulação ovariana (22).

Em resumo, níveis normais dos hormônios tireoidianos são necessários para a adequada síntese de hormônios esteroidais pelo ovário com a preservação da função reprodutiva (7). A disfunção tireoidiana pode afetar o eixo hipotalâmico-hipofisário, a função gonadal e o metabolismo periférico dos hormônios sexuais. A consequência biológica desses efeitos sobre o ciclo menstrual e ovulação levará ao prejuízo da fisiologia reprodutiva. Devido a isso, tem sido consenso a ideia de que as mulheres com disfunção tireoidiana devem ter menor fertilidade. Entretanto, não há estudos de prevalência de infertilidade nesses grupos, tampouco observacionais prospectivos e longitudinais disponíveis, nem estudos comparativos com amostra de indivíduos saudáveis para afirmar ou rechaçar essa hipótese. Além disso, estudos sobre a interrelação da alteração da função tireoidiana e infertilidade, na maioria das vezes, generalizam a doença tireoidiana sem caracterizar ou detalhar o estado de doença ou a fase reprodutiva (3,17,22,23,32).

Em relação às doenças tireoidianas autoimunes nas mulheres em período de vida reprodutivo, existem dúvidas da presença dos autoanticorpos e sua associação a outras formas de autoimunidade com a interferência na função reprodutiva, como na FOP (18) e na endometriose (33,34), relacionadas à rejeição do tecido embrionário pela resposta imune local (34).

Ainda não existem estudos adequados sobre a prevalência de infertilidade

nas mulheres com TH e DG, que idealmente seriam os observacionais longitudinais com grupo saudável para comparação. Esses estudos não são factíveis. Os estudos em geral, têm descrito frequências de doenças tireoideanas ou disfunções subclínicas em coortes de mulheres em tratamento de infertilidade (31,35), avaliações de tratamento de reprodução assistida em mulheres com quadros subclínicos de disfunção tireoideana com e sem a presença de autoanticorpos, e ainda, pesquisa da patogênese das complicações no ciclo gravídico-puerperal (3,23,36,37,38).

Por acometerem principalmente as mulheres, e, em especial, no período de vida reprodutivo, as tireoidopatias têm importância não apenas no âmbito da fertilidade, mas também por repercutirem no sucesso da gestação. Durante a gestação há aumento fisiológico da produção dos hormônios tireoidianos, influenciado pelos níveis ascendentes da gonadotrofina coriônica humana (hCG) que tem ação tireoestimulante por causa da sua estrutura similar à da molécula do TSH (3). O aumento da quantidade de globulina transportadora dos hormônios tireoidianos (TBG) pode ser identificado no primeiro trimestre da gestação, sob a influência do estrogênio, com pico no segundo trimestre e retorno ao normal logo após o parto, com o intuito de carrear o T4 produzido e manter o equilíbrio hormonal (3).

A necessidade de iodo também aumenta durante a gestação devido ao aumento da síntese de hormônio tireoideano, ao aumento da excreção renal do iodo, da transferência transplacentária e do metabolismo dos hormônios tireoidianos. A reserva de iodo diminui cerca de 40% durante a gestação, podendo levar à sua deficiência, principalmente nas populações em que a

ingestão é baixa. Isso é amenizado e evitado nos países em que há consumo de sal iodado. Tem sido controverso na literatura quando deveria ser necessária a suplementação do iodo e qual o tempo de duração do tratamento (3,37).

No ciclo gravídico-puerperal é primordial a importância dos hormônios tireoidianos, sendo que os quadros disfuncionais podem interferir aumentando o risco de perdas gestacionais, provocando abortamentos de repetição, descolamento prematuro de placenta, eventos hipertensivos, crise tireotóxica, prematuridade, restrição de crescimento fetal intraútero, hiperemese gravídica e hemorragia pós-parto (3,22,23,37). O hipotireoidismo materno tem sido associado à alteração do desenvolvimento do cérebro fetal, com interferência na multiplicação neuronal, migração e mielinização dos neurônios, afetando o desenvolvimento cognitivo fetal, incluindo quociente intelectual, aprendizado, atenção (transtorno do déficit de atenção), capacidade para leitura e linguagem, principalmente quando presente no início da gestação (3,9,37).

Portanto, como a administração do hormônio tireoidiano é segura na gestação, recomenda-se fazer a substituição hormonal com o intuito de manter os níveis de TSH, aceitando como limite superior 2,5mIU/L no primeiro trimestre, 3,0mUI/L no segundo trimestre e 3,5mUI/L no terceiro trimestre (9,39). Existe a recomendação de dosar o TSH rotineiramente antes da gravidez ou no primeiro trimestre; entretanto, não há estudos sistemáticos que avaliem seu custo e benefício. Apesar de controversa, a indicação de avaliar a função tireoidiana em todas as gestantes no primeiro trimestre, ou antes da gestação, é apoiada e recomendada por várias sociedades como a *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)*, a *American Endocrine Society*,

a *American Thyroid Association (ATA)*, a *European Thyroid Association*, a *Asia and Oceania Thyroid Association* e a *Latin American Thyroid Association* (23).

O hipertireoidismo na gravidez é menos comum que o hipotireoidismo, com prevalência estimada entre 0,1 a 1%. Ainda com referencia à prevalência, 0,4% dos casos refere-se às formas clínicas e 0,6% às subclínicas da doença (23). Na gestação, a etiologia mais comum de hipertiroidismo é a DG em 85% dos casos, seguida pela Tireotoxicose Gestacional Transitória (GTT), forma não autoimune de hipertiroidismo resultante do estímulo do hCG na tireoide e cujo diagnóstico diferencial com a Doença Trofoblástica Gestacional deve ser obrigatório (23).

Tratando-se da DG, é importante definir qual foi o momento do diagnóstico: anteriormente, durante a gestação, ou através de histórico de filho com disfunção tireoidiana neonatal. No caso da DG ser diagnosticada previamente à gestação, é de fundamental importância conhecer o tipo de tratamento realizado, se a tireoidopatia foi tratada com drogas antitireoidianas, com radioiodoterapia (RIT) ou cirurgia (23).

O hipertireoidismo deve ser tratado prontamente para diminuir as complicações no ciclo gravídico-puerperal e a medicação de escolha no primeiro trimestre da gestação é o Propiltiouracil, pois o Metimazol está associado com aplasia cútis, atresia de esôfago e ânus. No segundo e terceiro trimestres, a primeira escolha é o Metimazol devido à hepatotoxicidade do Propiltiouracil (9,39). Em relação ao tratamento com RIT, a concepção deveria ser postergada para 6 meses após o tratamento, tempo mínimo necessário para o controle clínico e laboratorial da doença e a completa depuração do radioiodo

(39). Outro motivo para o tratamento seria evitar a alteração da função tireoidiana do feto.

A tireoide fetal inicia gradualmente sua função entre 12 e 20 semanas de gestação. Os anticorpos maternos antitireoidianos passam a barreira placentária repercutindo na função tireoidiana fetal, causando hipertireoidismo (0,01% das gestações) com restrição do crescimento fetal, bócio, taquicardia e insuficiência cardíaca fetal, geralmente devido à passagem transplacentária dos anticorpos antireceptor de TSH (23).

Apesar da ideia de que as mulheres com DG e TH provavelmente apresentam baixa fertilidade, tem sido comum encontrar mulheres grávidas em fase de descompensação de hipo e hipertireoidismo, encaminhadas para seguimento pré-natal neste hospital universitário de referência. Conhecer melhor o período de vida reprodutivo de mulheres com TH e DG é relevante para que profissionais possam fornecer orientações durante o diagnóstico e a evolução da doença, inclusive nas fases compensada e descompensada do processo. Mulheres jovens devem planejar seu futuro reprodutivo. Também há necessidade de se conhecer proximamente a taxa de prevalência de exposição à gravidez de mulheres com doenças autoimunes, sejam elas inférteis ou não. Estes foram os objetivos deste estudo.

2.OBJETIVOS

2.1.Objetivos Gerais:

- Determinar a prevalência de infertilidade e subfertilidade em mulheres com Doença de Graves (DG) e Tireoidite de Hashimoto (TH), e avaliar a associação com variáveis ginecobstétricas e características da doença.

2.2.Objetivos Específicos:

- **Nas duas populações de mulheres com Doença de Graves e Tireoidite de Hashimoto:**

2.2.1. Avaliar a prevalência de infertilidade

2.2.2. Avaliar a prevalência de perdas gestacionais em mulheres com e sem infertilidade

2.2.3. Avaliar número de gestações antes e após o diagnóstico da doença.

2.2.4. Medir a prevalência de ciclos menstruais alterados em mulheres com e sem infertilidade.

2.2.5. Avaliar as variáveis ginecobstétricas e as características da doença associadas à infertilidade.

3.PUBLICAÇÃO

1

2

3 **3.1. Artigo 1**

4 **Infertility in women with Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis**

5

3.1. Artigo 1

De: editorial@humanreproduction.co.uk

Data: 23 de janeiro de 2013 15:10:02 BRST

Para: arlete@fcm.unicamp.br, arlete@fcm.unicamp.br

Assunto: Human Reproduction - Manuscript ID HUMREP-13-0096

23-Jan-2013

Dear Dr. Fernandes:

Your manuscript entitled "Infertility in women with Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis" has been successfully submitted online and (where appropriate) will be processed for peer review in Human Reproduction.

Your manuscript ID is HUMREP-13-0096.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the Editorial Office with any queries that may arise. If there are any changes in your contact details or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/humrep> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your 'Author Centre' after logging in.

Manuscripts submitted to the ESHRE Journals are routinely screened using iThenticate anti-plagiarism software in an attempt to detect and prevent plagiarism. Where significant plagiarism is detected, we reserve the right to reject the manuscript and seek an explanation from the authors. More information about iThenticate can be found at <http://www.ithenticate.com/>.

Finally, if your manuscript is accepted for publication in Human Reproduction, you will have the option, at an additional charge, of making your paper freely available online immediately upon publication, under the new 'Oxford Open' initiative (see <http://www.oxfordjournals.org/oxfordopen/about>).

Applicable Oxford Open charges can be found in the Authors' Instructions at http://www.oxfordjournals.org/humrep/for_authors/index.html

Thank you for submitting your manuscript to Human Reproduction.

Yours sincerely,

Dr Andy Williams

Managing Editor

Human Reproduction Editorial Office

editorial@humanreproduction.co.uk

54 **Infertility in women with Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis**

55

56

57 A. Quintino-Moro¹, D.E. Zantut-Wittmann², M. Tambascia², A. Fernandes^{1*}

58 ¹ Department of Obstetrics and Gynecology and ²Endocrinology Division, School of Medical
59 Sciences, University of Campinas, 13084-971, Campinas, SP, Brazil.

60

61 **Running title:** Infertility and autoimmune thyroiditis

62

63 **Corresponding author:*

64 *Arlete Maria dos Santos Fernandes*

65 *Caixa Postal 6181,*

66 *13084-971, Campinas, SP, Brazil*

67 Telephone: +55-19-3289-2856

68 Fax: +55-19-3289-2440

69 E-mail: arlete@fcm.unicamp.br

70

71 **Title:** Infertility in women with Graves' disease or Hashimoto's thyroiditis

72

73 **Abstract**

74

75 **STUDY QUESTION:** What is the prevalence of infertility in women with Graves's disease
76 (GD) or Hashimoto's thyroiditis (HT) and what factors are associated with it?

77 **SUMMARY ANSWER:** The prevalence of infertility was high in women with GD and HT
78 compared to the rates described for the general population and this affected the number of
79 pregnancies in young women.

80 **WHAT IS KNOWN ALREADY:** Although the fertility of women with autoimmune thyroid
81 disease is expected to be impaired, cases have been seen of pregnant women with uncontrolled
82 or severe clinical GD or HT in emergency obstetric services and high-risk prenatal clinics.
83 There are no data on the prevalence of infertility in women with GD and HT.

84 **STUDY DESIGN:** A cross-sectional study including 193 patients of 18-50 years of age with
85 GD and 66 patients of 18-60 years of age with HT.

86 **MATERIALS, SETTING, METHODS:** The study was conducted at the Endocrinology
87 Division, School of Medical Sciences, University of Campinas, Brazil. The women were
88 interviewed to obtain data on their gynecological and obstetric history and any family history
89 of autoimmune diseases. Additionally, their medical records were reviewed to determine the
90 characteristics of the disease and to confirm any association with other autoimmune diseases.
91 Infertility was defined as 12 months of unprotected sexual intercourse without conception.
92 The Mann Whitney test, Student's t-test, Fisher's exact test and the Wilcoxon test were used
93 in the statistical analysis. In addition, a bivariate analysis was conducted, crude odds ratios
94 were calculated together with their 95% confidence intervals, and a multiple logistic
95 regression analysis was performed.

96 **MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE:** The prevalence of infertility was
97 52.3% in GD and 47.0% in HT. Mean age at diagnosis was 36.5 years in GD and 39.2 years
98 in HT. The mean number of pregnancies was lower in women who were 35 years old or
99 younger at diagnosis and was always lower following diagnosis of the disease, irrespective of
100 age. The only variable associated with infertility was a shorter time of the disease in HT. The
101 prevalence of infertility was high in women with GD and HT compared to the rates reported
102 for the general population and affected the number of pregnancies in young women.

103 **LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION:** The cross-sectional design limits
104 interpretation of these findings. A more appropriate design would consist of a prospective
105 study of patients with GD or HT conducted throughout their reproductive life.

106 **WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS:** The finding that so many women with
107 chronic disease are exposed to the risk of pregnancy reveals that neither the women
108 themselves nor their healthcare professionals are sufficiently concerned with family planning.
109 In fact, emphasis should be given to the need for counseling on contraceptive methods to
110 avoid pregnancy in situations of chronic disease. Reproduction should then be planned for a
111 time when the disease is under control.

112 **STUDY FUNDING:** No financial support was received for this study.

113 **KEY WORDS:** infertility, prevalence, Graves' disease, Hashimoto's thyroiditis, autoimmune
114 thyroiditis.

115

116

117

118

119

120

121

122 **Introduction**

123

124 Infertility is defined as an inability to become pregnant following 12 months of unprotected
125 sexual intercourse (WHO, 1975). The prevalence of infertility is estimated at around 10-15%
126 of couples, based on those seeking specific treatment, nevertheless, this prevalence differs
127 between countries. Two population-based studies were carried out. The first was conducted
128 in the United States using data from four studies performed within the National Survey of
129 Family Growth. This study was limited to women of 15-44 years of age living with a partner,
130 not in use of any contraceptive method and who had not conceived within the previous 12
131 months. Results showed a reduction in the estimated prevalence rates of infertility from 8.5%
132 in 1982 to 7.4% in 2002 (Stephen and Chandra, 2006). The second study was conducted in
133 France with a nationwide sample of families and identified 867 women of 18-44 years of age
134 who reported having unprotected sexual intercourse with a male partner and who related the
135 duration of exposure from the beginning of the unprotected period until the time of the survey.
136 After 12 and 24 months of exposure, 24% and 11% of couples, respectively, had still not
137 become pregnant (Slama *et al.*, 2012).

138

139 Nevertheless, there are no data on the prevalence of infertility in specific groups of women
140 with autoimmune diseases, particularly those diseases that occur during the reproductive years
141 and affect the endocrine system. Of these, autoimmune thyroid dysfunction is the most
142 common. It affects more women than men and its incidence generally increases with age.
143 Graves' disease (GD) affects around 1% of the population, while Hashimoto's thyroiditis
144 (HT) affects around 3%. These diseases consist of contrasting dysfunctions, hyper- and
145 hypothyroidism, both of which may interfere with the mechanisms of ovulation and with sex
146 hormone metabolism, affecting fertility and, if pregnancy does occur, increasing the incidence

147 of early pregnancy losses and negatively affecting fetal health (De Vivo *et al.*, 2010; Twig *et*
148 *al.*, 2012; Carp *et al.*, 2012).

149 Some studies conducted with specific groups of infertile women have studied the association
150 between infertility and thyroid autoimmunity alone or in association with other autoimmune
151 diseases. Results have been conflicting (Poppe *et al.*, 2002; Abalovich *et al.*, 2007). Two
152 recent reviews showed the pathogenesis of infertility and of the pregnancy losses associated
153 with autoimmune disease (Carp *et al.*, 2012; Twig *et al.*, 2012). Despite the possibility that
154 thyroid dysfunctions may compromise the fertility of women of reproductive age, no specific
155 studies have been carried out to measure the prevalence of infertility in these groups. The
156 objective of the present study was to evaluate the prevalence of infertility in women with GD
157 or HT and to determine possible associated factors.

158

159 **Material and Methods**

160

161 *Ethical approval*

162 This cross-sectional study was conducted with two populations of women diagnosed with GD
163 and HT, respectively, at the Endocrinology Division, Department of Clinical Medicine,
164 School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), São Paulo, Brazil. The
165 project was approved by the institution's internal review board and all the women signed an
166 informed consent form.

167

168 *Sample size*

169 Based on the prevalence of women with hypothyroidism (3%) and hyperthyroidism (1%)
170 (McDermott, 2004), assuming a prevalence of infertility in the population of around 10%
171 (WHO, 1975) and estimating the prevalence of infertility in the study groups at 20%, with a

sample error of 10%, sample size was calculated at 183 women for the GD group and 61 women for the HT group.

Inclusion criteria

The age requirement for admission to the study was 18-50 years for the GD group and 18-60 years for the HT group. Women in both groups had to have had regular sexual intercourse with a male partner for a minimum period of 12 months. Women who reported a male factor of infertility were excluded from the study. The participants were interviewed to obtain data on the characteristics of their fertility, menstrual patterns, obstetric history and family history. After the interview, the women's medical charts were analyzed to determine the characteristics of their disease, the date of their diagnosis, the time since diagnosis, the results of laboratory and imaging tests, and to confirm whether any associated autoimmune diseases had been diagnosed. The women were admitted sequentially to the study until the proposed number for each group was reached.

Infertility was defined as the absence of pregnancy in sexually active women having unprotected intercourse with a male partner for an exposure period of at least 12 months. Pregnancy losses were computed separately and corresponded to the sum of the number of miscarriages and stillbirths. The variables evaluated in both groups were: sociodemographic factors, obstetric history, menstrual abnormalities, age at diagnosis, time of the disease (years between diagnosis and the date of the interview), exophthalmos and the degree of exophthalmos, the presence of anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies and anti-thyroglobulin (anti-Tg) antibodies, presence of goiter, volume of the goiter, thyroid nodule, a history of primary ovarian insufficiency (POI), a history of any other autoimmune diseases and a family history of autoimmune diseases.

197 *Statistical analysis*

198 For the statistical analysis, the Statistical Analysis System (SAS) software program, version
199 9.2, was used. The Mann-Whitney test, the chi-square test and Fisher's exact test were used
200 to compare all the variables in relation to the variable *infertility*. The Wilcoxon test was used
201 to compare the mean number of pregnancies prior to and following diagnosis. Bivariate
202 analysis was performed and the odds ratios (OR) were calculated with their respective 95%
203 confidence intervals (95%CI) for the frequency of each variable. Next, multiple logistic
204 regression was performed using the stepwise selection criteria to determine the multiple OR
205 for the variable *infertility*. Significance level was established at 5%.

206

207 **Results**

208

209 *Prevalence of infertility*

210 In the 193 women with GD and the 66 with HT enrolled to this study, the prevalence of
211 infertility was 52.3% and 47.0%, respectively, of those who reported having been exposed to
212 pregnancy for a period of at least twelve months without conceiving following diagnosis of
213 the disease. The distribution of the groups (the women who reported a period of infertility and
214 those who did not, referred to from here on as the "*Infertility*" and "*No Infertility*" groups) is
215 shown in Table I.

216

217 *Participants' characteristics*

218 The mean age of the women with GD in the *Infertility* group was 44.3 ± 9.4 years ($\pm$ standard
219 deviation [SD]) at the time of the interview, while their mean age at the time of diagnosis was
220 36.5 ± 9.8 years and the mean time of the disease was 7.8 ± 5.9 years. There were no
221 statistically significant differences in this respect between this group and the *No Infertility*

group. Regarding the characteristics of the disease, there were no statistically significant differences between the two groups with respect to the presence of exophthalmos, goiter volume, the presence of nodules or antithyroid antibody levels (Table I). Concerning their medical history, one in ten women had at least one associated autoimmune disease such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus (SLE), vitiligo and urticaria. Furthermore, 13.8% of the women reported a family history of GD, 12.8% a family history of HT and 24.7% a family history of unspecified thyroid disease. In addition, 46.5% of the women in the *Infertility* group reported other autoimmune diseases in the family (Table I).

The mean age of the women with HT in the *Infertility* group was 44.7 ± 10.4 years and their mean age at the time the disease was diagnosed was 39.2 ± 10.6 years. There was no statistically significant difference between this group and the *No Infertility* group. The mean time of the disease was 5.5 ± 4.2 years in the *Infertility* group and 9.1 ± 5.6 years in the *No Infertility* group ($p=0.004$), (Table I). No statistically significant differences were found between the *Infertility* and *No Infertility* group with respect to the following variables: the presence and volume of goiter, thyroid nodule, anti-TPO and anti-Tg antibodies. Regarding their medical history, 12.6% of the women in the *Infertility* group had at least one associated autoimmune disease such as rheumatoid arthritis, vitiligo and urticaria. In addition, 43.3% reported a family history of unspecified thyroid disease and 36.7% a family history of HT, while fewer than 10% reported a family history of GD. Furthermore, 60.0% and 51.4% of the women in the *Infertility* and *No Infertility* groups, respectively, reported a family history of other autoimmune diseases, with no statistically significant difference between the groups (Table I).

Data on pregnancy and menstrual abnormalities

The data on pregnancy and menstrual abnormalities in the women with GT and HT in the *Infertility* and *No Infertility* groups are shown in Table II. The women with GD in the

247 *Infertility* group had had a mean of 2.7 ± 1.4 pregnancies and 2.4 ± 1.4 liveborn infants, with
248 19 pregnancy losses (18.8%) and no statistically significant differences compared to the *No*
249 *Infertility* group. Menstrual abnormalities were reported by 48 of the women in the *Infertility*
250 group (47.5%) and 33 of the women in the *No Infertility* group (35.9%), with no statistically
251 significant differences between the groups. Eight women with GD in each group were
252 diagnosed with POI, comprising 7.9% of those in the *Infertility* group and 8.7% of those in the
253 *No Infertility* group. The women with HT in the *Infertility* group had had a mean of 2.7 ± 1.5
254 pregnancies and 2.2 ± 1.0 liveborn infants. Pregnancy losses occurred in 22.6% of the
255 women, with no difference between the groups. A statistically significant difference was
256 found between the groups with respect to menstrual abnormalities, with 64.5% of women in
257 the *Infertility* group and 34.3% of those in the *No Infertility* group reporting abnormalities
258 ($p=0.014$). There was no statistically significant difference between the groups regarding the
259 number of women with a diagnosis of POI, with 12.9% of the women in the *Infertility* group
260 and 5.7% of the women in the *No Infertility* group reporting this diagnosis (Table II).

261 Analysis of the mean number of pregnancies prior to and following a diagnosis of GD or HT
262 is shown in Table III as a function of the woman's age at the time of diagnosis. Evaluation of
263 the entire sample of women in both the GD and the HT groups shows that more pregnancies
264 occurred before rather than after diagnosis of the disease ($p<0.001$). Of all the women with
265 GD, 84 (43.5%) were diagnosed with the disease prior to or at 35 years of age, while 27 of the
266 women with HT (41%) were diagnosed at this age. More pregnancies occurred prior to
267 diagnosis of the disease, both in the GD group and in the HT group, irrespective of the
268 woman's age at the time of diagnosis ($p<0.001$) (Table III).

269 *Factors associated with infertility*

270 Univariate analysis performed in the GD group showed that a moderate/severe degree of
271 exophthalmos was indirectly associated with infertility (OR = 0.47; 95%CI: 0.22 – 0.99). No

272 other statistically significant differences were found for any of the other variables evaluated
273 (data not shown).

274 The same analysis conducted in the women in the HT group showed a direct association
275 between infertility and menstrual abnormalities and an indirect association with the time of the
276 disease. The women with menstrual abnormalities were 3.5 times more likely to have
277 reported a period of infertility ($p = 0.016$), while the women who had been diagnosed with the
278 disease more recently were five times more likely to have reported a period of infertility ($p =$
279 0.002) (data not shown). A receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed for
280 the variable *time of the disease* in the HT group, using infertility as the gold standard, and the
281 area under the curve (AUC) was calculated together with the respective 95% confidence
282 intervals (Figure 1). It was found that the optimal cut-off point for sensitivity (64.5%) and
283 specificity (71.4%) was when the time of disease was ≤ 6.5 years (data not shown). The
284 variable *time of the disease* was then dichotomized into < 6 years or ≥ 6 years.

285 Following multiple regression analysis, the only variable found to be associated with
286 infertility in the HT group was a shorter time of the disease, with women diagnosed less than
287 six years previously being six times more likely to be infertile ($OR = 6.17$; 95%CI: 2.07 –
288 18.46). None of the variables evaluated were found to be associated with infertility in the
289 women with GD (Table IV).

290

291 **Discussion**

292

293 The prevalence of infertility was high, 52.3% in GD and 47.0% in HT, when compared to the
294 figures reported for the general population, which have ranged from 7.4% to 24.0% in
295 population-based studies (Stephen and Chandra, 2006; Slama *et al.*, 2012). Age ≤ 35 years at
296 diagnosis had an effect on the mean number of pregnancies in this group, which were around

297 half that found for women who were over 35 years of age at the time of diagnosis.
298 Furthermore, following diagnosis of GD or HT, pregnancies were always fewer irrespective of
299 the woman's age. It should be remembered that in fertile couples, pregnancy rates of around
300 57% in the first three months of exposure and 81% after 12 months of exposure have been
301 described (Hassan and Killick, 2004). Fertility rates range in accordance with the woman's
302 age, with a clear decline beginning at 35 years of age. A study conducted with 2,193 women
303 treated with intrauterine insemination of donor semen and separated according to age-group
304 (≤ 25 years, 26-30 years, 31-35 years and >35 years) showed 12-month pregnancy rates of
305 73.0% for the first two groups, 61.0% for women of 31-35 years of age and 54.0% for the
306 women over 35 years of age (Schwartz and Mayaux, 1982).

307 Glandular dysfunction may be responsible for infertility. Cases of GD generally require a
308 longer period of clinical management in order to achieve a state of euthyroidism and this may
309 explain a woman's persistent difficulty in conceiving. On the other hand, in HT euthyroidism
310 is more easily achieved and does not explain a longer period of infertility as a result of thyroid
311 dysfunction. Therefore, the clear decrease in the mean number of pregnancies following
312 diagnosis in cases of both GD and HT suggests that the autoimmune mechanism may be
313 responsible for this reduction in fertility. The association between autoimmune thyroiditis,
314 infertility and/or successive pregnancy losses is a controversial issue (Matalon *et al.*, 2001;
315 Monteleone *et al.*, 2011; Twig *et al.*, 2012). A study conducted to evaluate women with and
316 without autoimmune thyroiditis, all of whom were euthyroid during a cycle of in vitro
317 fertilization, reported significantly lower rates of oocyte fertilization and grade A embryos in
318 the 17 women who tested positive for anti-TPO and anti-Tg antibodies in serum and follicular
319 fluid in relation to the controls; however, no differences were detected in positive pregnancy
320 tests or early miscarriage rates (Monteleone *et al.*, 2011).

321

322 With respect to fertility parameters, pregnancy losses were reported by around 20% of the
323 women in the two groups. Although these results are comparable with the rates described in
324 other studies (Poppe *et al.*, 2003; Negro *et al.*, 2007), since the medical records of these
325 women were incomplete insofar as their obstetric care is concerned, the presence of a bias is
326 possible.

327 The mean age at diagnosis of 36.5 years found in the present study for the women in the GD
328 group who reported a period of infertility and 39.2 years for those in the HT group is in
329 agreement with data reported from a study conducted with women of 20-45 years of age, 586
330 women with GD and 111 women with HT, that showed a mean age at diagnosis of 33.6 years
331 and 34.9 years, respectively (Kakuno *et al.*, 2010). A study conducted in England with 3,286
332 men and women, 2,791 with GD (2,317 women and 474 men) and 495 with HT (427 women
333 and 68 men), reported a higher mean age at diagnosis. A mean age of 43.0 years was found
334 for the GD group and 42.5 years for the HT group, with no statistically significant difference
335 between males and females (Boelaert *et al.*, 2010). The incidence of the diseases in women in
336 the third and fourth decades of life coincides with the reproductive period in women who
337 delay motherhood, with a consequent repercussion on fertility statistics, as shown in the
338 present study.

339 Menstrual abnormalities were very common, both in the GD and in the HT groups. The
340 proportion of menstrual abnormalities found in the present study was greater than that
341 reported in a prospective study that included Japanese women of 20 to 45 years of age and
342 evaluated the prevalence of menstrual abnormalities in women with different thyroid diseases
343 (hyperthyroidism, hypothyroidism, chronic thyroiditis, subclinical hypothyroidism, painful
344 thyroiditis and thyroid tumor), compared to a group of women with normal thyroid function.
345 There were no differences in the frequency of menstrual abnormalities between the groups
346 (Kakuno *et al.*, 2010). The frequency of menstrual abnormalities was found to be greater

(23.5% and 34.8%, respectively) only in cases of severe dysfunction, with hyperthyroidism based on serum T3 levels >30 pg/ml and hypothyroidism characterized by TSH levels ≥ 100 μ IU (Kakuno *et al.*, 2010). Since the data on menstrual patterns were collected at the interview and many of the women were over 40 years of age, a time at which these abnormalities tend to be more common, it is possible that when questioned about menstrual abnormalities greater emphasis may have been given to this information.

The presence of another autoimmune disease in slightly more than 10% of the women in the GD and HT groups is in agreement with data from a multicenter study that reported an association of 9.6% between GD and another autoimmune disease and 14.3% between HT and another form of autoimmunity (Boelaert *et al.*, 2010). When a family history of thyroid disease was analyzed, 14.5% of the women with GD had a family history of hyperthyroidism, while 31.8% of the women in the HT group had a family history of hypothyroidism. These results are in agreement with those described in a multicenter study conducted in the United Kingdom with 3,286 men and women with GD and HT to quantify the coexistence of other associated autoimmune diseases and evaluate the presence of a family history (maternal and paternal history) of autoimmune diseases (Boelaert *et al.*, 2010). It was reported that 10.6% of women with GD had a family history of hyperthyroidism and 9.9% had a family history of hypothyroidism, while 6.1% of women with HT had a family history of hyperthyroidism and 22.9% had a family history of hypothyroidism, showing an association between GD and HT and a history of these diseases in the parents (Boelaert *et al.*, 2010).

The only variable associated with infertility was a shorter time since diagnosis. Women who were diagnosed less than six years previously had a six-fold higher risk of infertility. There is no explanation for this finding. A recent study conducted to evaluate the effect of specific cellular immunity triggered by the TPO and Tg antigens concluded that these are both recognized by the CD8+ cells and are involved in the thyroid destruction process, leading to

372 the clinical manifestation of HT. Following diagnosis, in the subsequent time periods of 1-5
373 years, 5-10 years and >10 years of the disease, a significant increase was found in TPO- and
374 Tg-specific T cells in peripheral blood, with no correlation with circulating anti-TPO or anti-
375 Tg antibodies (Ehlers *et al.*, 2012).

376 Although cell immunity increases with the time of the disease, it is probable that in the
377 autoimmune process leading to glandular failure in the initial years, which is then a more
378 exuberant process involving higher levels of circulating antibodies, the repercussions on the
379 balance of the neuroendocrine mechanisms of reproduction may also be greater. Over time,
380 with the substitution of the parenchyma by inflammatory infiltrate and fibrosis, and with the
381 use of replacement therapy, the hormonal mechanisms of reproduction may come back into
382 balance, and fertility may return.

383 The limitations of this study are those inherent to its design. Some of the variables were
384 collected at the interviews and could not be confirmed, including data on pregnancy losses,
385 menstrual abnormalities and family history of the diseases. Furthermore, since women with
386 HT are mostly seen at primary healthcare level, in order to obtain the required sample size, the
387 age limit for inclusion in the study was increased, which may have led to errors in the data
388 collected at the interview, particularly with respect to menstrual abnormalities.

389 This study confirmed the hypothesis that fertility is impaired in women with autoimmune
390 thyroid disease. Many women reported that, although they had no intention of becoming
391 pregnant during the period of their disease, they allowed themselves to be exposed to the risk
392 of pregnancy without concerning themselves with contraception. This reflects the perception
393 of the women themselves and of the professionals caring for them regarding the low risk of
394 pregnancy to which the women are exposed following diagnosis of the disease. Nevertheless,
395 some women do become pregnant following diagnosis and may go on to suffer maternal and
396 fetal complications during pregnancy.

397 Considering that autoimmune thyroid disease is the most common form of autoimmunity in
398 the general population and that it affects principally women of reproductive age, impacting
399 their fertility, particularly in the case of younger women, physicians should be concerned with
400 providing contraceptive counseling to those women who do not wish to become pregnant.
401 Those women who wish to become pregnant should be encouraged to delay pregnancy until
402 the disease is under control. In particular, women with HT and less than six years of the
403 disease should be counseled to delay their intention to become pregnant.

404

405 *Authors' Role*

406

407 AQ was responsible for carrying out data collection and also participated in the preparation of
408 this manuscript. DEZ and AF were responsible for writing the study protocol and were
409 involved in the data analysis and interpretation. MT conducted a critical review of the
410 manuscript. All the authors contributed significantly to the intellectual content of the
411 manuscript and all approved the final version submitted for publication.

412

413 *Acknowledgements:*

414

415 ***Funding:*** No financial support was received for this study.

416

417 ***Conflict of interest:*** None declared.

418 **References**

- 419 Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, Levalle O.
420 Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility.
421 *Gynecol Endocrinol* 2007; 23: 279-283.
- 422 Ben-Skowronek I, Szewczyk L, Ciechanek R, Korobowicz E. Interactions of
423 lymphocytes, thyrocytes and fibroblasts in Hashimoto's thyroiditis: an
424 immunohistochemical and ultrastructural study. *Horm Res Paediatr* 2011; 76:
425 335-342.
- 426 Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, Manji N,
427 Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee KV, *et al.* Prevalence and relative risk of
428 other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J*
429 *Med* 2010; 123: 183.e1-9.
- 430 Carp HJ, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss.
431 *J Autoimmun* 2012; 38: J266-274.
- 432 De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, Moleti M, Maggio Savasta L, De Dominicis R,
433 Priolo AM, Vermiglio F. Thyroid function in women found to have early
434 pregnancy loss. *Thyroid* 2010; 20: 633-637.
- 435 Ehlers M, Thiel A, Bernecker C, Porwol D, Papewalis C, Willenberg HS, Schinner S,
436 Hautzel H, Scherbaum WA, Schott M. Evidence of a combined cytotoxic
437 thyroglobulin and thyroperoxidase epitope-specific cellular immunity in
438 Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1347-1354.
- 439 Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in
440 fecundity. *Fertil Steril* 2004; 81: 384-392.

441 Kakuno Y, Amino N, Kanoh M, Kawai M, Fujiwara M, Kimura M, Kamitani A, Saya K,
 442 Shakuta R, Nitta S, *et al.* Menstrual disturbances in various thyroid diseases.
 443 *Endocr J* 2010; 57: 1017-1022.
 444 Matalon ST, Blank M, Ornoy A, Shoenfeld Y. The association between anti-thyroid
 445 antibodies and pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2001; 45: 72-77.
 446 McDermott MT. Thyroid disease and reproductive health. *Thyroid* 2004; 14 Suppl 1 S1-3.
 447 Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, Cela V, Genazzani
 448 AR, Artini PG. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian
 449 follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66: 108-114.
 450 Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D.
 451 Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction
 452 technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest*
 453 2007; 30: 3-8.
 454 Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J,
 455 Velkeniers B. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid*
 456 2002; 12: 997-1001.
 457 Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Devroey P, van Steirteghem A, Kaufman L, Velkeniers
 458 B. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination?
 459 *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4149-4152.
 460 Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial
 461 insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation
 462 CECOS. *N Engl J Med* 1982; 306: 404-406.
 463 Slama R, Hansen OK, Ducot B, Bohet A, Sorensen D, Giorgis Allemand L, Eijkemans
 464 MJ, Rosetta L, Thalabard JC, Keiding N, *et al.* Estimation of the frequency of
 465 involuntary infertility on a nation-wide basis. *Hum Reprod* 2012; 27: 1489-1498.

466 Stephen EH, Chandra A. Declining estimates of infertility in the United States: 1982-
467 2002. *Fertil Steril* 2006; 86: 516-523.

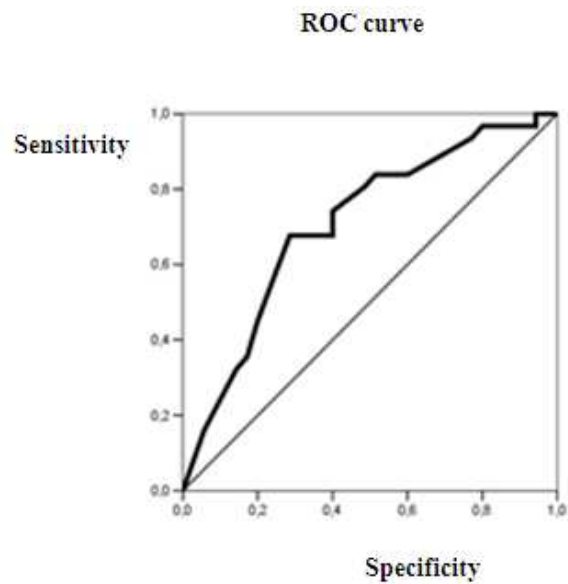
468 Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent
469 pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 38: J275-281.

470 World Health Organization. The epidemiology of infertility. Report of a WHO scientific
471 group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1975; 582: 1-37.

472

473 **Figure 1**

474



475

476 **Figure 1:** Receiver operating characteristic (ROC) curve for the variable *time of the disease*
477 in the HT group, using infertility as the gold standard.

478 AUC: 0.713; 95%CI: 0.5888 – 0.838; p = 0.003. Cut-off point: time of disease $\leq$ 6.5 years.

479 Sensitivity 64.5%; specificity 71.4%.

480

481

482

483

484

485

486

487 **Table I.** Characteristics of the women with GD and HT who reported or did not report a
 488 period of infertility

Characteristics	Infertility	No Infertility	p-value
<i>Graves' disease n (%)</i>	101 (52.3)	92 (47.7)	
Age ^a	44.3 (9.4)	42.2 (9.3)	NS ^b
Age at menarche (years) ^a	12.8 (1.8)	12.6 (1.6)	NS ^b
Age at sexual debut (years) ^a	17.6 (3.8)	17.5 (3.7)	NS ^b
Age at diagnosis (years) ^a	36.5 (9.8)	35.8 (9.1)	NS ^b
Time of the disease (years) ^a	7.8 (5.9)	6.3 (4.6)	NS ^b
Exophthalmos	57 (56.4)	60 (65.2)	NS ^c
Goiter volume (cm ³) ^a	26.4 (22.2)	26.2 (18.9)	NS ^a
Thyroid nodule	28 (31.4)	25 (29.7)	NS ^c
Anti-TPO	87 (87.9)	72 (84.7)	NS ^c
Anti-Tg	61 (61.6)	52 (58.4)	NS ^c
Other autoimmune diseases	11 (10.9)	11 (11.9)	NS ^c
Family history of thyroid disease			
Graves' disease	14 (13.8)	14 (15.5)	NS ^c
Hashimoto's thyroiditis	13 (12.8)	7 (7.8)	NS ^c
Family history of other autoimmune diseases	47 (46.5)	38 (42.2)	NS ^c
<i>Hashimoto's thyroiditis n (%)</i>	31 (47.0)	35 (53.0)	
Age (years) ^a	44.7 (10.4)	46.2 (10.8)	NS ^b
Age at menarche (years) ^a	12.4 (2.0)	12.4 (1.6)	NS ^b
Age at sexual debut (years) ^a	18.5 (3.8)	17.4 (3.1)	NS ^b
Age at diagnosis (years) ^a	39.2 (10.6)	37.1 (11.4)	NS ^b
Time of the disease (years) ^a	5.5 (4.2)	9.1 (5.6)	0.004 ^b

Goiter	10 (33.3)	13 (39.4)	NS ^c
Goiter volume (cm ³) ^a	17.8 (22.3)	16.3 (11.8)	NS ^b
Thyroid nodule	15(50.0)	10 (30.3)	NS ^c
Anti-TPO	27 (90.0)	33 (94.3)	NS ^d
Anti-Tg	27 (87.1)	29 (82.8)	NS ^d
Other autoimmune diseases	4 (12.9)	3 (8.6)	NS ^d
Family history of thyroid disease			
Graves' disease	2 (6.7)	5 (14.3)	NS ^d
Hashimoto's thyroiditis	11 (36.7)	10 (28.6)	NS ^c
Family history of other autoimmune diseases	18 (60.0)	18 (51.4)	NS ^c

489 “Infertility” and “No Infertility” groups refer, respectively, to the group of women who
490 reported a period of infertility and the group of women who did not.

491 ^aValues consist of means ± standard deviation of the mean. ^b Mann-Whitney test. ^c Chi-square
492 test. ^d Fisher's exact test. Anti-TPO: antithyroid peroxidase antibodies. Anti-Tg: Anti-
493 thyroglobulin antibodies.

494

Table II. Pregnancy characteristics and menstrual abnormalities in the women with GD and HT who reported a period of infertility and those who did not

History	Infertility	No Infertility	p-value
<i>Graves' disease n (%)</i>	101 (52.3)	92 (47.7)	
Number of pregnancies ^a	2.7 (1.4)	2.9 (1.6)	NS ^b
Number of living children ^a	2.4 (1.4)	2.4 (1.4)	NS ^b
Pregnancy losses (%)	19 (18.8)	20 (21.7)	NS ^c
Menstrual cycle abnormalities (%)	48 (47.5)	33 (35.9)	NS ^c
Primary ovarian insufficiency (%)	8 (7.9)	8 (8.7)	NS ^c
<i>Hashimoto's thyroiditis</i>	31 (47.0%)	35 (53.0)	
Number of pregnancies ^a	2.71 (1.53)	3.2 (1.8)	NS ^b
Number of living children ^a	2.26 (1.06)	2.9 (1.9)	NS ^b
Pregnancy losses (%)	7 (22.6)	7 (20.6)	NS ^c
Menstrual cycle abnormalities (%)	20 (64.5)	12 (34.3)	0.014
Primary ovarian insufficiency (%)	4 (12.9)	2 (5.7)	NS ^d

^a“Infertility” and “No Infertility” groups refer, respectively, to the group of women who reported a period of infertility and the group of women who did not.

^aValues are Mean ± SD. ^b Mann-Whitney test. ^c Chi-square test. ^d Fisher's exact test.

Table III. Comparative analysis of the mean number of pregnancies prior to and following diagnosis of GD and HT in accordance with the woman’s age at diagnosis

Number of pregnancies ^a	Woman’s Age				Number of Women	p-value
	≤ 35 years	p-value	> 35 years	p-value		
<i>Graves’ disease</i>	(n=84)		(n=109)		(n=193)	
Prior to diagnosis	1.68 (1.41)	<0.001	3.07 (1.64)	<0.001	2.47(1.69)	<0.001
Following diagnosis	0.67 (0.96)		0.07 (0.3)		0.33 (0.73)	
<i>Hashimoto’s thyroiditis</i>	(n=27)		(n=39)		(n=66)	
Prior to diagnosis	1.48(1.31)	0.02	3.23 (2.01)	<0.001	2.52(1.95)	<0.001
Following diagnosis	0.67 (0.62)		0.03 (0.16)		0.29 (0.52)	

^a All values are means ± SD. Wilcoxon test.

Table IV. Factors associated with periods of infertility in women with GD and HT following multivariate logistic regression analysis

Variable			
Hashimoto's thyroiditis		OR (95%CI)	p-value
Time since diagnosis (years)	Continuous variable	0.84 (0.75-0.95)	0.007
Time since diagnosis	< 6 years	6.17 (2.07-18.46)	0.001
	≥ 6 years	1.00	

OR: odds ratio; 95%CI: 95% confidence interval.

Variables studied: age, number of pregnancies and deliveries, total number of living children, total number of premature infants, total number of pregnancy losses, pregnancies prior to and following diagnosis, pregnancy losses prior to and following diagnosis, complications in pregnancy prior to and following diagnosis, menstrual abnormalities, age at diagnosis, time since diagnosis, anti-TPO antibodies, anti-Tg antibodies, goiter, volume of goiter, thyroid nodule, history of POI, history of other autoimmune diseases and family history of thyroid disease.

4.DISSCUSSÃO

Levando-se em conta a prevalência de infertilidade na população geral, em casais expostos não usuários de métodos contraceptivos em torno de 24% (30), as taxas encontradas nas amostras de mulheres portadoras de TH e DG estudadas foram altas, mulheres com atividade sexual regular durante longos períodos, sem utilizar métodos anticoncepcionais e que não engravidaram, foram respectivamente de 52,3% e 47% nos grupos de mulheres com DG e TH.

Nesta amostra de mulheres com DG, a idade média ao diagnóstico da doença foi de 36,5 anos ($DP \pm 9,8$), sem diferença estatística entre os grupos com e sem infertilidade. No grupo de TH, a idade média foi em torno de 39,2 anos ($DP \pm 10,6$), também sem diferença entre os grupos com e sem infertilidade. Esses valores foram concordantes com dois outros estudos. O primeiro, multicêntrico, realizado na Inglaterra com 3286 homens e mulheres, sendo 2791 com DG (2317 mulheres/474 homens) e 495 com TH (427 mulheres/68 homens), descreveu idade média ao diagnóstico de 43 anos para DG e 42,5 anos para TH, sem diferença entre os gêneros (19). Em outro estudo observacional prospectivo, que incluiu mulheres japonesas com idade de 20 a 45 anos, portadoras de diferentes disfunções tireoidianas para avaliar a prevalência de alterações de ciclo menstrual, descreveu idades médias ao diagnóstico de 33,6 anos ($DP \pm 6,8$) e 34,9 anos ($DP \pm 5,8$), respectivamente, para o grupo de 586 mulheres com DG e as 111 com TH (24). Parece ser que os diagnósticos são mais prevalentes entre as terceira e quarta décadas da vida

das mulheres, coincidem com o período reprodutivo de mulheres na atualidade, que após permanecerem a década dos vinte anos estudando e trabalhando, postergam a maternidade a partir da terceira década da vida, com repercussão nos dados de fertilidade.

Embora não houvesse diferenças no número de gestações e filhos vivos entre os grupos de mulheres com e sem infertilidade, tanto no grupo de mulheres com DG quanto no grupo de TH, chamamos atenção para o fato de as mulheres que utilizam o hospital universitário procedem, em geral, das camadas socioeconômicas mais baixas da população, com características de primeira gestação em idade mais precoce. Nestas amostras de mulheres com DG e TH, as médias do número de gestações e filhos vivos, em torno de 2 a 3, foram maiores até que a atual taxa de filhos vivos por mulher no Brasil, de 1,9 filhos/mulher (40).

Entretanto, ao avaliarmos as mulheres segundo a idade ao diagnóstico da doença, a média do número de gestações foi sempre maior antes que após o diagnóstico nos dois grupos de idade, igualmente para as mulheres com DG e TH. Esse resultado mostrou a repercussão da doença no futuro reprodutivo das mulheres independentemente da idade. Entretanto, a dimensão do problema foi maior no grupo de mulheres com idade até 35 anos, onde o número médio de filhos antes do diagnóstico foi praticamente a metade do encontrado entre aquelas com idade maior de 35 anos. Fica claro que as mulheres têm sua fertilidade limitada pelas doenças, podendo-se afirmar que as disfunções autoimunes estudadas influenciaram a vida reprodutiva das mulheres, tanto do

ponto de vista de diminuir seu potencial de fertilidade quanto na repercussão no número de filhos total.

Quanto às perdas gestacionais, não foram detectadas diferenças nas mulheres com DG e TH, que apresentaram percentuais parecidos e sem diferenças entre os grupos com e sem infertilidade. O número de mulheres da amostra, em ambas as doenças, não foi suficiente para essa avaliação, já descrita por diferentes estudos que mostraram associação das tireoidopatias autoimunes com o número de perdas gestacionais. Estudo retrospectivo com 208 grávidas divididas em grupos de eutireoidianas, hipotireoidismo subclínico, hipotireoidismo e doença tireoidiana autoimune (TAI), descreveu 36% de mulheres com história de perdas gestacionais, não havendo diferenças entre os grupos com relação às características demográficas e obstétricas (37). Foi descrito pelos autores que no hipotireoidismo subclínico houve diminuição da média de idade gestacional em que ocorreram as perdas, de 6,5 semanas ($DP \pm 0,9$), em comparação com os grupos de mulheres eutireoidianas, 8,2 semanas ($DP \pm 1,6$), e com TAI, 8,2 semanas ($\pm 2,1$). A associação entre hipotireoidismo subclínico e perdas gestacionais pode ser explicada pela presença de altos títulos de TSH no início da gestação, refletindo a reduzida capacidade da glândula em responder à demanda da gestação (37). É conhecida a importância dos níveis de hormônios tireoidianos maternos para a função adequada do trofoblasto e a manutenção da gestação.

Em relação à TAI, este estudo chamou atenção para a associação com perda gestacional precoce, inferior a 12 semanas de gestação, principalmente

na presença de anticorpos AcTPO, o que reflete a ativação do sistema autoimune e o possível aumento da reatividade contra a unidade fetoplacentária (37). No mecanismo autoimune, a presença dos anticorpos antitrofoblastos afeta a adesão molecular entre os elementos do sinciciotrofoblasto e do citotrofoblasto, com alteração vascular e necrose, afetando a implantação, placentação e desenvolvimento embrionário. A injúria do trofoblasto ocorre através da ação das citocinas. Os anticorpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina e $\beta 2$ glicoproteína) podem atuar como cofatores, aumentando o risco para a perda gestacional precoce (34).

Alterações do ciclo menstrual foram detectadas em 42% das mulheres com DG e 48,5% das mulheres com TH. Assim, este estudo corroborou a premissa de que as disfunções tireoidianas promovem alteração do ciclo menstrual em até 50% das mulheres, afirmação essa baseada na análise de estudos realizados nas décadas de 1950-60. No entanto, outros autores demonstraram evidências distintas. Em estudo prospectivo com mulheres japonesas de 20 a 45 anos, avaliando diferentes doenças tireoidianas como hipertireoidismo, hipotireoidismo, tireoidite crônica, hipotireoidismo subclínico, tireoidite dolorosa e tumor de tireoide, foi descrito que, comparadas com um grupo-controle de mulheres eutireoidianas, não houve diferença na frequência de alterações de ciclo entre os grupos (24). Quando pacientes com hipertireoidismo foram distribuídas em dois grupos baseados nos níveis sérios de T3 (menor que 30pg/mL e maior que 30pg/mL), na tentativa de caracterizar o hipertireoidismo grave, foi verificada maior prevalência de irregularidade

menstrual, 23,5% nas mulheres com grave hipertireoidismo, sendo a hipomenorreia (3,7%) o tipo de irregularidade mais frequente, seguida pela amenorreia secundária (2,5%). Quando o mesmo grupo foi distribuído levando-se em conta o nível de T4L para configurar hipertireoidismo grave, não foram encontradas diferenças entre os grupos em relação às alterações do padrão menstrual. As alterações do padrão menstrual não foram influenciadas pelo tempo de doença, pois não houve diferença entre os grupos. Nesse mesmo estudo, as mulheres com hipotireoidismo foram divididas em dois grupos de acordo com os níveis de TSH para configurar hipotireoidismo grave ($TSH \geq 100\mu IU$), encontrando-se 34,8% de alterações de ciclo (24). Os autores concluíram que a doença tireoidiana grave influenciou diretamente a frequência de alterações no padrão menstrual; entretanto, chamaram atenção para o fato dessas alterações, em mulheres com disfunções tireoidianas, serem menos frequentes do que se pensava no passado (24).

Ressaltamos que os dados deste estudo referem-se à prevalência de alterações menstruais nessas pacientes sem levar em consideração a fase da doença, independentemente da vigência ou não de disfunção tireoidiana. Vale ressaltar que tais estudos relacionaram alterações do ciclo menstrual à presença ou gravidade de ambas as doenças. No entanto, não foram encontradas referências que determinassem a prevalência de alterações de acordo com a presença de infertilidade nas pacientes com DG e TH.

Assim, este estudo verificou que as alterações do ciclo menstrual tiveram frequência similar nos grupos de mulheres com DG, com e sem infertilidade,

47,5% e 37,9% respectivamente. Entretanto, no grupo de mulheres com TH houve diferença significativa, quando mulheres com infertilidade apresentaram 64,5% de alterações de ciclo em comparação a 34,3% no grupo sem infertilidade. Uma explicação seria que provavelmente os hormônios tireoidianos interferiram na regulação do ciclo menstrual por promoverem alteração no metabolismo periférico dos esteroides sexuais, devido à diminuição da concentração da SHBG. Associada a esse mecanismo, a diminuição do nível sérico dos hormônios tireoidianos na TH leva, por retroalimentação, ao aumento do TRH secretado pelo hipotálamo cuja liberação estimula a secreção de TSH e PRL pela hipófise. Por sua vez, a hiperprolactinemia concorre para os ciclos menstruais anovulatórios por promover atraso no pico de LH, interferir na formação do corpo lúteo e na secreção de progesterona (7,22,23,32). Todos esses mecanismos podem ter colaborado para a maior frequência de alterações do ciclo menstrual entre as inférteis.

O exoftalmo moderado ou grave presente na DG esteve associado indiretamente às mulheres com infertilidade. Entretanto, após a análise de regressão logística múltipla essa associação desapareceu, não se configurando, por conseguinte, um fator de risco para a infertilidade. Portanto, em mulheres com DG as características da doença que permitem inferir a gravidade ou a maior atividade da doença -- a oftalmopatia, o volume do bócio e as concentrações dos anticorpos antitireoidianos-, não foram associadas à infertilidade, podendo-se afirmar que a gravidade da doença ou o estado de atividade imunológica das mulheres com DG, relacionados a esses caracteres,

não interferiu no comprometimento de sua função reprodutiva. A mesma avaliação foi válida para mulheres com TH, às quais as características da doença não foram diferentes entre os grupos com e sem infertilidade, quando se analisaram a presença e o volume do bócio e as concentrações de anticorpos antitireoidianos.

Entretanto, ao avaliar o tempo de doença houve associação da infertilidade com tempo de doença menor que seis anos, em mulheres com TH, elevando em seis vezes as chances de ocorrer o distúrbio. A interferência na fertilidade é um fato já demonstrado. Todavia, a concentração elevada de TSH agregada à presença de anticorpo antitireoidiano, principalmente o AcTPO, têm sido associadas ao aumento de ocorrências de perdas gestacionais (36), pela presença do anticorpo que interfere no mecanismo imunológico da placentação e na tolerância ao aloenxerto fetal (unidade fetoplacentária) (33,41). Na TAI, alguns autores consideram o fato da presença dos anticorpos antitireoidianos, mesmo na forma subclínica eutireoidiana, estar associado à infertilidade e às perdas gestacionais. O aumento das perdas gestacionais pode ser explicado não apenas pela disfunção tireoidiana isolada, mas provavelmente como reflexo do fenômeno autoimune. Um estudo prospectivo observacional realizado em um centro de reprodução na Itália, com a amostra de 31 mulheres, sendo 17 com tireoidopatia autoimune e 14 como grupo-controle, avaliou a dosagem de anticorpos antitireoidianos sérico e intrafolicular durante um ciclo de estimulação ovariana e obteve como resultado significativo a redução da fertilização do oócito e do desenvolvimento embrionário (fertilização *in vitro*) nas mulheres do grupo com tireoidopatia autoimune, em comparação com a

mulheres com títulos negativos de anticorpos antitireoidianos, indicando que a disfunção tireoidiana não apenas interfere na fertilidade como pode ser responsável por insucesso em procedimentos de fertilização assistida (41).

Na TH é descrito um processo difuso de infiltração da glândula por células inflamatórias, fibrose e progressiva destruição celular (4,14,15). A TH pode apresentar-se de duas formas: a tireoidite atrófica, associada com o gene HLA-DR3, e a forma hipertrófica, com desenvolvimento de bócio, associada com o gene HLA-DR5. Na tireoidite autoimune há resposta órgão-específica, com a produção de autoantígenos, mediada pelas células T, caracterizada por infiltração e destruição tecidual. Nos indivíduos geneticamente predispostos, ocorre alteração do sistema autoimune desencadeada por fatores ambientais, como aumento na ingestão de iodo, tabagismo, doenças infecciosas como hepatite C, adenovirose, medicamentos que contenham altas doses de iodo ou que estimulem a resposta imunológica por intermédio do interferon-gama (14).

Os autoantígenos são apresentados ao sistema imune através das células apresentadoras de antígenos (macrófagos e células B), desencadeando a produção de citocinas inflamatórias e iniciando a resposta das células T auxiliares, com consequente ativação de várias outras células do sistema imune, produção de interleucinas e interferon-gama. Mediante a ação das citocinas há ativação das células T, responsáveis pela infiltração da tireoide, resultando em inflamação e finalmente destruição celular (14). Em estudo com 90 crianças, analisando a glândula tireoide após tireoidectomia, 30 crianças com TH, 30 com bócio nodular, 30 com bócio difuso e 30 crianças saudáveis pós-óbito ou pós-traumatismo ou cirurgias paratiroide, foi observado que, em

comparação com o grupo-controle e com os grupos portadores de bócio, nas crianças com TH houve aumento significativo de células T supressoras ou células citotóxicas CD8, e diminuição do número de células auxiliares CD4, fato que levaria à reação de citotoxicidade contra as células tireoidianas, induzindo à apoptose das mesmas (14).

O processo evolutivo da TH, finalizado pela destruição das células tireoidianas, que ocorre com o passar dos anos de doença, pode estar acompanhado por diminuição das concentrações de autoanticorpos séricos, assim como por diminuição da atividade inflamatória autoimune, diferentemente do que ocorre no início da doença, quando são detectadas concentrações séricas de anticorpos antitireoidianos em ascensão, associadas ao estado de descompensação funcional e inflamatória da doença, fato este que poderia justificar a maior taxa de infertilidade nos primeiros anos da TH, sobretudo com tempo de doença abaixo de seis anos.

Considerando que as doenças autoimunes podem ocorrer de forma isolada ou associada a outras formas de autoimunidade no mesmo indivíduo, neste estudo as mulheres com DG apresentaram prevalência aproximada de 11% de outras doenças autoimunes, como artrite reumatoide, LES, endometriose, vitiligo e urticária, em ambos os grupos, com e sem infertilidade. No grupo de mulheres com TH e infertilidade, o relato de associação com outra doença autoimune, como artrite reumatoide, urticária e vitiligo, foi de 12,9% e, por sua vez, nas mulheres sem infertilidade foi de 8,6%. Esses resultados foram similares aos encontrados em estudo multicêntrico que descreveu 9,6% de

associação de DG com outra doença autoimune e 14,3% de associação com outra forma de autoimunidade na TH (19).

Ao analisarmos o antecedente familiar de tireoidopatia sob as formas de DG, TH e doença tireoidiana não especificada, não foram encontradas diferenças entre os grupos com e sem infertilidade, tanto nas mulheres com DG quanto nas mulheres com diagnóstico de TH. Foram obtidos, como resultados em mulheres com DG e infertilidade, a presença do antecedente familiar para doença tireoidiana não especificada em 24,7%, em 13,8% para DG e em 12,8% para TH. Estes resultados foram maiores que os encontrados no estudo multicêntrico inglês, com 3286 homens e mulheres com DG e TH, estudo que teve o objetivo de quantificar a coexistência de outras doenças autoimunes associadas e avaliar a história familiar (antecedentes materno e paterno) das doenças autoimunes (19). Esse estudo descreveu antecedente familiar de 10,6% para hipertireoidismo e 9,9% para hipotireoidismo nas mulheres com DG e de 6,1% para hipertireoidismo e 22,9% para hipotireoidismo nas mulheres com TH (19). No presente estudo, as mulheres com TH relataram antecedente familiar de 43,3% de tireoidopatia não especificada, 36,7% de TH e 6,7% de DG.

Finalmente, os resultados deste estudo nos permitem afirmar que existe alta prevalência de infertilidade em mulheres com DG e TH em relação às taxas descritas na população geral, e que essas doenças interferem na vida reprodutiva com a diminuição do número de gestações após o diagnóstico da doença. Foi verificado nos dois grupos um grande número de mulheres que, apesar de não terem intenção de engravidar no período de doença,

permaneceram expostas à gravidez sem preocupação quanto ao uso de métodos anticoncepcionais.

Considerando que a doença tireoidiana autoimune representa a autoimunidade mais frequente na população e acomete preferencialmente as mulheres em idade reprodutiva, comprometendo sua fertilidade, especialmente naquelas com diagnóstico da doença em idade mais jovem, os profissionais endocrinologistas e ginecologistas deverão orientar o manejo reprodutivo, com aconselhamento em planejamento familiar para mulheres em situação de doença que não tenham desejo de gestação. Além disso, no momento do manejo clínico da doença, será fundamental que as associações com outras formas de autoimunidades sejam investigadas, pois são importantes para a saúde da mulher e afetam o binômio materno-fetal.

O estímulo à gravidez deverá ter momento propício na doença compensada, na tentativa de diminuir as intercorrências descritas na gestação e no puerpério, além de evitar o comprometimento fetal.

5. CONCLUSÕES

- 5.1. A prevalência de infertilidade foi alta, 52,3% na DG e 47% na TH;
- 5.2. Na DG a frequência de perdas gestacionais foi de 18,8% e 21,7%, respectivamente, em mulheres com e sem infertilidade. Na TH a frequência foi de 22,6% e 20,6% para os mesmos grupos;
- 5.3. A média do número de gestações foi menor após o diagnóstico da doença nas mulheres com DG e TH, independentemente da idade. Nas com idade ≤ 35 anos ao diagnóstico, a média do número de gestações antes do diagnóstico foi de 1,68 (DP $\pm 1,41$) gestações para DG e 1,48 (DP $\pm 1,31$) gestações para TH;
- 5.4. A frequência de alterações de ciclo menstrual foi alta na DG e na TH. Na DG ocorreu em 47,5% e 35,9%, respectivamente, das mulheres com e sem infertilidade. Na TH as mesmas frequências foram de 64,5% e 34,3%;
- 5.5. A única variável associada à infertilidade na TH foi o tempo de doença menor **que** seis anos. Não houve variável associada em mulheres com DG.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Knudsen N, Jorgensen T, Rasmussen S, Christiansen E, Perrild H. The prevalence of thyroid dysfunction in a population with borderline iodine deficiency. *Clinical Endocrinol.* 1999;51(3):361-7.
2. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T et al. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and the thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trondelag (HUNT). *Eur J Endocrinol.* 2000;143:639-47.
3. Kennedy RL, Malabu UH, Jarrod G, Nigam P, Kannan K, Rane A. Thyroid function and pregnancy: Before, during and beyond. *J Obst Gynaecol.* 2010;30(8):774-83.
4. Ganesh BB, Bhattacharia P, Gopisetty A, Prabhakar BS. Role of cytokines in the pathogenesis and suppression of thyroid autoimmunity. *J Interferon & Cytokine Research.* 2011;31(10):721-31.
5. Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmunity.* 2012;38: j275-81.
6. Flynn RWV, MacDonald TM, Morris AD, Jung RT, Leese GP. The thyroid epidemiology, audit, and research study: thyroid dysfunction in the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3879-84.

7. Poppe K, Velkeniers B, Glinoert D. Thyroid disease and female reproduction. *Clinical Endocrinol.* 2007;66: 309-21.
8. McDermott MT. Thyroid disease and reproductive health. *Thyroid.* 2004; 14(1):S1-3.
9. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Machanick JI et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22(12):1-36.
10. Burek CL, Talor MV. Environmental triggers of autoimmune thyroiditis. *J Autoimmunity.* 2009;33:183-89.
11. Hutfless S, Matos P, Talor MV, Caturegli P, Rose NR. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):E1466-71.
12. Jenkins RC, Weetman AP. Disease associations with autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2002;12(11):977-90.
13. Driessche AVD, Eenkhoorn V, Gaal LV, Block CD. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *The J Medicine.* 2009;67(11):376-85.
14. Ben-Skowronek I, Szewczyk L, Ciechanek R. Interactions of lymphocytes, thyrocytes and fibroblasts in Hashimoto's thyroiditis: An immunohistochemical and ultrastructural study. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76:335-42.

15. Ehlers M, Thiel A, Bernecker C, Porwol D, Papewalis C, Willenberg HS et al. Evidence of a combined cytotoxic thyroglobulin and thyroperoxidase epitope-specific cellular immunity in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1347-54.
16. Viggiano DPPO, Silva NA, Montandon ACOS, Barbosa VS. Prevalência de doenças tireoidianas Auto-imunes em pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2008;52(3):531-6.
17. Cervera R, Balasch J. Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction. *Human Reprod Update.* 2008;14(4):359-66.
18. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. A pilot study of premature ovarian senescence: II Different genotype and phenotype for genetic and autoimmune etiologies. *Fertil Steril.* 2009;91(5):1707-1.
19. Bolaert K, Newy PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, Manji N, Allahabadia A, Armitage M, Chatterjee KV, Lazarus JH, Pearce SH, Vaidya B, Gough SC, Franklyn JA. Prevalence and relative risk of other autoimmune disease in subjects with autoimmune and thyroid disease. *Am J Medicine.* 2010;123:183-9.
20. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol.* 1927;3(2):93-110.
21. Lincoln SR, Ke RW, Kutteh WH. Screening for hypothyroidism in infertile women. *J Reprod Med.* 1999 ;44(5):455-7.
22. Redmond GP. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. *Thyroid.* 2004;14(1):S5-16.

23. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine Reviews*. 2010;31(5):702-55.
24. Kakuno Y, Amino N, Kanoh M, Kawai M, Fujiwara M, Kimura M et al. Menstrual disturbances in various thyroid diseases. *Endoc J*. 2010;57(12):1017-22.
25. World Health Organization. The epidemiology of infertility. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1975;582:1-37.
26. Rachootin P, Olsen J. Prevalence and socioeconomic correlates of subfecundity and spontaneous abortion in Denmark. *Int J Epidemiol*. 1982;11(3):245-9.
27. Page H. Estimation of prevalence and incidence of infertility in a population: a pilot study. *Fertil Steril*. 1989;51(4):571-7.
28. Greenhall E, Vessey M. The prevalence of subfertility: a review of the current confusion and a report of two new studies. *Fertil Steril*. 1990;54(6):978-83.
29. Stephen EH, Chandra A. Declining estimates of infertility in the United States: 1982-2002. *Fertil Steril*. 2006;86(3):516-23.
30. Slama R, Hansen OKH, Ducot B, Bohet A, Sorensen D, Allemand LG et al. Estimation of frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. *Human Reprod*. 2012;27(5):1489-98.
31. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(5):279-83.

32. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril*. Dec 2000; 74(6):1063-70.
33. Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, Benetti-Pinto CL. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2007;22(10): 2693-97.
34. Carp HJA, Selmi C, Shoenfeld Y. The autoimmune bases of infertility and pregnancy loss. *J Autoimmunity*. 2012;38:j266-74.
35. Poppe K, Glinoe D, Steirteghem AV, Tournaye H, Devroey P, Schittecatte J et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertility women. *Thyroid*. 2002;12(11): 997-1002.
36. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:751-5.
37. De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, Moleti M, Savasta LM, Dominici RD et al. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid*. 2010;20(6):633-37.
38. Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinol Metab*. 2011;25:927-43.
39. Lazarus JH. Pre-Conception counselling in Graves' disease. *Eur Thyroid J*. 2012;1:24-9.
40. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico 2010. Rio de Janeiro: Ministério de Planejamento, Orçamento e Gestão. 2010. p.1-239.

- 41 . Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, Cela V, Genazzani AR, Artini PG. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol*. 2001;66:108-114.
42. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 1999.
43. Cabral MML, Schindler HC, Abath FGC. Regulamentações, conflitos e ética da pesquisa médica em países em desenvolvimento. *Rev Saúde Pública* 2006; 40(3): 521-27.
44. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: John Wiley and Sons; 1989.

7. ANEXOS

7.1. Anexo 1 – *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)*

Prevalência de infertilidade e subfertilidade entre mulheres com Tireoidite de Hashimoto e Doença de Graves

Pesquisadoras: Dras. Alessandra Quintino, Arlete Maria dos Santos Fernandes e Denise Engelbrecht Zantut Wittmann

Nome: _____ RG: _____

Idade: _____ anos. Telefones _____

Endereço: _____ Nº _____

Bairro: _____ Cidade: _____ UF: _____

Eu _____ fui informada de que esta pesquisa está sendo realizada pela Dra. Alessandra Quintino Moro e pelas Profas. Dras. Arlete Maria dos Santos Fernandes e Denise Engelbrecht Zantut Wittmann para investigação sobre dificuldades ou não para engravidar entre mulheres com Hashimoto e Doença de Graves.

Esta pesquisa será feita para compreender um pouco melhor os problemas para engravidar e durante as gravidezes das mulheres com essas doenças da tireoide que fazem tratamento neste serviço e para poder ajudar as mulheres a melhorarem o conhecimento a respeito da parte da reprodução que os problemas da tireoide podem acarretar.

Para participar deste estudo, devo saber que:

- 1) Minha participação é voluntária e uma recusa não trará prejuízo no meu atendimento.
- 2) Eu não serei identificada durante o trabalho e nem no final, ninguém ficará sabendo sobre mim, pois o meu nome será retirado da folha da pesquisa.
- 3) Para participar deverei responder a um questionário com perguntas sobre meus ciclos menstruais, o tempo de vida sexual tentando engravidar, o resultado de minhas gravidezes e fazer um exame físico geral realizado pela doutora Alessandra.
- 4) As informações que eu fornecer poderão ser utilizadas em trabalhos científicos.
- 5) Eu sou livre para desistir da participação no trabalho em qualquer momento. Caso não me sinta à vontade com alguma questão, posso deixar de respondê-la sem que isso implique em qualquer prejuízo.

- 6) Caso queira entrar em contato com a pesquisadora Dra. Arlete Fernandes e Dra. Alessandra Quintino Moro posso ligar nos números (19) 3251-9225 ou no (019)3251-9306 no dias úteis das 8:00 às 17:00 hs.
- 7)
- 8) Caso tenha alguma dúvida sobre como a pesquisa está sendo feita, posso entrar em contato direto com o Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/UNICAMP, através do telefone 19-3521-8936.

Eu, _____, HC número_____ aceito participar deste estudo, sendo que minha participação é voluntária e estou livre para, em qualquer momento, desistir de colaborar com a pesquisa, sem nenhuma espécie de prejuízo. Eu recebi uma cópia deste termo.

Assinatura da paciente

:_____ Data:____/____/____

Assinatura da pesquisadora responsável:_____

7.2. Anexo 2 – Tabelas

Tabela 1. Características das mulheres com doença de Graves e Tireoidite de Hashimoto com e sem infertilidade em relação às médias de idade e tempo do diagnóstico em anos (e desvio padrão), caracterização da doença e antecedentes.

Características	Infertilidade/Subfertilidade		P
	Com	Sem	
<i>Doença de Graves n (%)</i>	101 (52,3)	92 (47,7)	
Idade *	44,3 (9,4)	42,2 (9,3)	NS*
Idade da menarca *	12,8 (12,8)	12,6 (12,6)	NS*
Início da vida sexual*	17,6 (3,8)	17,5 (3,7)	NS*
Idade no diagnóstico *	36,5 (9,8)	35,8 (9,1)	NS*
Tempo do diagnóstico*	7,8 (5,9)	6,3 (4,6)	NS*
Exoftalmo	57 (56,4)	60 (65,2)	NS [#]
Volume de Bócio cm ³ *	26,4 (22,2)	26,6 (18,9)	NS*
Nódulo tireoideano	28 (31,4)	25 (29,7)	NS [#]
AcTPO	87 (87,9)	72 (84,7)	NS [#]
AcTg	61 (61,6)	52 (58,4)	NS [#]
Outras doenças autoimunes	11 (10,9)	11 (11,9)	NS [#]
Antecedente familiar tireoideopatia			
Doença de Graves	14 (13,8)	14 (15,5)	NS [#]
Tireoidite de Hashimoto	13 (12,8)	7 (7,8)	NS [#]
Não especificada	25 (24,7)	20 (22,2)	NS [#]
Antecedente familiar de outras doenças autoimunes	47 (46,5)	38 (42,2)	NS [#]
<i>Tireoidite de Hashimoto n (%)</i>	31 (47,0)	35 (53,0)	
Idade *	44,7 (10,4)	46,2 (10,8)	NS*
Idade da menarca *	12,4 (2,0)	12,4 (1,6)	NS*
Início da vida sexual *	18,5 (3,8)	17,4 (3,1)	NS*
Idade no diagnóstico *	39,2 (10,6)	37,1 (11,4)	NS*
Tempo do diagnóstico*	5,5 (4,2)	9,1 (5,6)	0,004*
Bócio	10 (33,3)	13 (39,4)	NS [#]
Volume do bócio cm ³ *	17,8 (22,3)	16,3 (11,8)	NS*
Nódulo tireoideano	15(50,0)	10 (30,3)	NS [#]
AcTPO	27 (90,0)	33 (94,3)	NS ^{&}
AcTg	27 (87,1)	29 (82,8)	NS ^{&}
Outras doenças autoimunes	4 (12,9)	3 (8,6)	NS ^{&}
Antecedente familiar tireoidopatia			
Doença de Graves	2 (6,7)	5 (14,3)	NS ^{&}
Tireoidite de Hashimoto	11 (36,7)	10 (28,6)	NS [#]
Não especificada	13 (43,3)	13 (37,1)	NS [#]
Antecedente familiar de outras doenças autoimunes	18 (60,0)	18 (51,4)	NS [#]

* Média e desvio padrão. @Teste de Mann-Whitney. #teste do qui quadrado. &Teste exato de Fisher.
AcTPO: Anticorpos antitireoperoxidase. AcTg: Anticorpos antitireoglobulina

Tabela 2. Média e desvio padrão das características gestacionais e distribuição segundo padrão menstrual de mulheres portadoras de Graves e Hashimoto com e sem infertilidade

Antecedentes	Infertilidade/Subfertilidade		P
	Com	Sem	
<i>Doença de Graves n(%)</i>	101 (52,3)	92 (47,7)	
Gestações *	2,7 (1,4)	2,9 (1,6)	NS*
Filhos vivos *	2,4 (1,4)	2,4 (1,4)	NS*
Perdas gestacionais (%)	19 (18,8)	20 (21,7)	NS [#]
Alterações ciclo menstrual (%)	48 (47,5)	33 (35,9)	NS [#]
Menopausa precoce (%)	8 (7,9)	8 (8,7)	NS [#]
<i>Tireoidite de Hashimoto</i>	31 (47,0%)	35 (53,0)	
Gestações *	2,71 (1,53)	3,2 (1,8)	NS*
Filhos vivos *	2,26 (1,06)	2,9 (1,9)	NS*
Perdas gestacionais (%)	7 (22,6)	7 (20,6)	NS [#]
Alterações ciclo menstrual (%)	20 (64,5)	12 (34,3)	0,014 [#]
Menopausa precoce (%)	4 (12,9)	2 (5,7)	NS ^{&}

* Média e desvio padrão. *Teste de Mann-Whitney. [#]Teste do qui quadrado. [&]Teste exato de Fisher

Tabela 3. Análise comparativa da média de gestações antes e após o diagnóstico da Doença de Graves e Tireoidite de Hashimoto, segundo a idade da mulher no diagnóstico

Número de gestações μ ($\pm$ DP)	Idade da mulher				Total de mulheres	
	≤ 35 anos	p	> 35 anos	p	P	
Doença de Graves	(n=84)		(n=109)		(n=193)	
Antes do diagnóstico	1,68 (1,41)	<0,001	3,07 (1,64)	<0,001	2,47(1,69)	<0,001
Após o diagnóstico	0,67 (0,96)		0,07 (0,3)		0,33 (0,73)	
Tireoidite de Hashimoto	(n=27)		(n=39)		(n=66)	
Antes do diagnóstico	1,48(1,31)	0,02	3,23 (2,01)	<0,001	2,52(1,95)	<0,001
Após o diagnóstico	0,67 (0,62)		0,03 (0,16)		0,29 (0,52)	

Teste de Wilcoxon.

Tabela 4. Análise de regressão logística univariada das variáveis associadas à infertilidade na Doença de Graves (n=193)

Variável	Categorias	Valor-P	OR*	IC 95% OR*
Idade	Variável contínua (anos)	0.116	1.025	0.994 – 1.057
Total de gestações	Variável contínua	0.507	0.940	0.782 – 1.129
Total de partos	Variável contínua	0.654	0.955	0.779 – 1.170
Total de filhos vivos	Variável contínua	0.889	0.986	0.804 – 1.208
Total de filhos prematuros	Variável contínua	0.496	1.210	0.699 – 2.092
Perda gestacional (abortos+natim)	Variável contínua	0.424	0.857	0.588 – 1.250
Perda gestacional (abortos+natim)	Não (ref.) Sim	0.613	1.00 0.83	--- 0.41 – 1.69
Total de gestações antes do diagnóstico	Variável contínua	0.301	0.915	0.772 – 1.083
Total de gestações Apos o diagnóstico	Variável contínua	0.283	1.249	0.832 – 1.876
Perda gestacional (abortos+natim) antes do diagnóstico	Variável contínua	0.529	0.857	0.531 – 1.385
Perda gestacional (abortos+natim) antes do diagnóstico	Não (ref.) Sim	0.627	1.00 0.83	--- 0.39 – 1.76
Perda gestacional (abortos+natim) Após o diagnóstico	Variável contínua	0.777	0.909	0.471 – 1.757
Perda gestacional (abortos+natim) Após o diagnóstico	Não (ref.) Sim	0.893	1.00 0.91	--- 0.22 – 3.74
Complicações na gestação antes do diagnóstico	Não (ref.) Sim	0.611	1.00 0.67	--- 0.15 – 3.09
Complicações na gestação Após o diagnóstico	Não (ref.) Sim	0.893	1.00 0.91	--- 0.22 – 3.74
Alteração de ciclo menstrual total	Não (ref.) Sim	0.102	1.00 1.62	--- 0.91 – 2.89
Idade ao diagnóstico	Variável contínua	0.601	1.008	0.978 – 1.038
Tempo do diagnóstico	Variável contínua	0.073	1.054	0.995 – 1.115
Tempo do diagnóstico	<5 anos (ref.) 5-10 anos >10 anos	0.366 0.114	1.00 1.35 1.82	--- 0.71 – 2.58 0.87 – 3.84
Tempo do diagnóstico(divisão pela mediana)	≤6 anos (ref.) ≥7 anos	0.021	1.00 1.97	--- 1.11 – 3.52
Exoftalmo	Não (ref.) Sim	0.213	1.00 0.69	--- 0.39 – 1.24
Grau do exoftalmo	Ausente (ref.) Leve Moderado ou grave	0.495 0.048	1.00 0.80 0.47	--- 0.42 – 1.53 0.22 – 0.99
RIT	Não (ref.) Sim	0.497	1.00 1.23	--- 0.68 – 2.23
Anti TPO	Não (ref.) Sim	0.532	1.00 1.31	--- 0.56 – 3.05
Anti TG	Não (ref.) Sim	0.656	1.00 1.14	--- 0.64 – 2.05
Bócio	Não (ref.) Sim	0.689	1.00 0.88	--- 0.46 – 1.67
Nódulo	Não (ref.) Sim	0.809	1.00 1.08	--- 0.57 – 2.07
Doença atual	Eutireoidiana (ref.) Hipot Descomp	0.615 0.266	1.00 0.82 0.62	--- 0.38 – 1.77 0.27 – 1.44
Doença ativa	Não (ref.) Sim	0.687	1.00 0.86	--- 0.42 – 1.76
Antecedentes pessoais	Não (ref.) Sim	0.816	1.00 0.90	--- 0.37 – 2.19
Antecedentes pessoais menopausa precoce	Não (ref.) Sim	0.561	1.00 0.71	--- 0.23 – 2.22

	Não menopausada	0.348	0.73	0.37 – 1.42
Antecedentes familiares	Não (ref.)		1.00	---
	Sim	0.550	1.19	0.67 – 2.11
AF Graves	Não (ref.)		1.00	---
	Sim	0.741	0.87	0.39 – 1.95
AF Hashimoto	Não (ref.)		1.00	---
	Sim	0.256	1.75	0.67 – 4.61
AF doença tireoidiana	Não (ref.)		1.00	---
	Sim	0.681	1.15	0.59 – 2.25

* Sem infertilidade (n=92); Com infertilidade (n=101). Ref: nível de referência.

** OR=Razão de risco (*odds ratio*) para infertilidade; IC95% OR=Intervalo de 95% de confiança para razão de risco.

Tabela 5. Análise de regressão logística univariada das variáveis associadas à infertilidade na Tireoidite de Hashimoto (n=66)

Variável	Categorias	Valor-P	OR*	IC 95% OR*
Idade	Variável contínua (anos)	0.558	0.986	0.941 – 1.033
Total de gestações	Variável contínua	0.227	0.830	0.614 – 1.123
Total de partos	Variável contínua	0.092	0.720	0.491 – 1.054
Total de filhos vivos	Variável contínua	0.095	0.735	0.513 – 1.055
Total de filhos prematuros	Variável contínua	0.356	1.398	0.686 – 2.849
Perda gestacional (abortos+natim)	Variável contínua	0.558	1.193	0.660 – 2.157
Perda gestacional (abortos+natim)	Não (ref.) Sim	0.845	1.00 1.13	--- 0.35 – 3.67
Total de gestações antes do diagnóstico	Variável contínua	0.211	0.844	0.647 – 1.101
Total de gestações Após o diagnóstico	Variável contínua	0.659	0.808	0.313 – 2.087
Perda gestacional (abortos+natim) antes do diagnóstico	Variável contínua	0.746	1.104	0.607 – 2.010
Perda gestacional (abortos+natim) antes do diagnóstico	Não (ref.) Sim	0.912	1.00 0.93	--- 0.25 – 3.41
Perda gestacional (abortos+natim) Após o diagnóstico	Variável contínua	0.340	0.355	0.014 – 9.028
Perda gestacional (abortos+natim) Após o diagnóstico	Não (ref.) Sim	0.340	1.00 0.36	--- 0.01 – 9.03
Complicações na gestação antes do diagnóstico	Não (ref.) Sim	0.347	1.00 0.37	--- 0.01 – 9.29
Complicações na gestação Após o diagnóstico	Não (ref.) Sim	0.930	1.00 1.13	--- 0.07 – 18.92
Alteração de ciclo menstrual total	Não (ref.) Sim	0.016	1.00 3.48	--- 1.26 – 9.61
Idade ao diagnóstico	Variável contínua	0.436	1.018	0.973 – 1.065
Tempo do diagnóstico	Variável contínua	0.009	0.855	0.761 – 0.961
Tempo do diagnóstico	>10 anos (ref.) 5-10 anos <5 anos	0.180 0.013	1.00 2.40 5.60	--- 0.67 – 8.63 1.43 – 21.95
Tempo do diagnóstico (divisão pela mediana)	≥7 anos (ref.) ≤6 anos	0.025	1.00 3.15	--- 1.15 – 8.67
Tempo do diagnóstico (divisão pela curva ROC)	≥6 anos (ref.) ≤5 anos	0.002	1.00 5.25	--- 1.84 – 15.02
Anti TPO	Não (ref.) Sim	0.523	1.00 0.55	--- 0.09 – 3.50
Anti TG	Não (ref.) Sim	0.633	1.00 1.40	--- 0.36 – 5.49
Bócio	Não (ref.) Sim	0.618	1.00 0.77	--- 0.27 – 2.16
Volume do bócio	Variável contínua	0.725	1.005	0.977 – 1.035
Nódulo	Não (ref.) Sim	0.113	1.00 2.30	--- 0.82 – 6.45
Antecedentes pessoais	Não (ref.) Sim	0.571	1.00 1.58	--- 0.33 – 7.69
Antecedentes pessoais menopausa precoce	Não (ref.) Sim Não menopausada	0.365 0.708	1.00 2.30 0.81	--- 0.38 – 13.91 0.26 – 2.51

* Sem infertilidade (n=35); Com infertilidade(n=31). Ref: nível de referência.

** OR=Razão de risco (*odds ratio*) para infertilidade; IC95% OR=Intervalo de 95% de confiança para razão de risco.

Tabela 6. Fatores associados à infertilidade em mulheres portadoras de doença tireoideana após análise de regressão logística multivariada

Variável		OR (IC 95%)	P
Tireoidite de Hashimoto*			
Tempo do diagnóstico	< 6 anos	6,17 (2,07-18,46)	0,001
	≥ 6 anos	1,00	
Doença Graves**			
Sem variáveis associadas			

OR Odds Ratio. IC: Intervalo de confiança. * Variáveis estudadas: Idade, total de gestações, partos, filhos vivos e partos prematuros, perda gestacional, total de gestações antes do diagnóstico, total de gestações após a doença, perdas gestacionais, complicações na gestação antes do diagnóstico, complicações na gestação após a doença, alteração de ciclo menstrual, idade no diagnóstico, tempo de doença, exoftalmo e grau do exoftalmo, RIT, antiTPO, anti TG, bócio, nódulo tiroideano e estado da doença atual. **Variáveis estudadas: idade, total de gestações, total de partos, total de filhos vivos, total de filhos prematuros, perdas gestacionais, total de gestações antes do diagnóstico, total de gestações após a doença, perdas gestacionais após a doença, complicações na gestação antes do diagnóstico, complicações na gestação após a doença, alterações de ciclo menstrual, Idade no diagnóstico, tempo de doença, antiTPO, anti TG, bócio, volume do bócio, nódulo tiroideano, antecedentes de outra doença autoimune e antecedente de menopausa precoce.

Anexo 3. . Ficha de Levantamento Tireoidite de Hashimoto

ASSOCIAÇÃO ENTRE INFERTILIDADE E SUBFERTILIDADE E DOENÇAS TIREOIDIANAS AUTOIMUNES Data da Entrevista ____/____/____

NOME: _____ HC _____ TIROIDITE DE HASHIMOTO NÚMERO _____
BÓCIO () Não () Sim VOL: ____ (US)

1. Data Nascimento ____/____/____ 2. Idade ____ anos 3. Menarca ____ anos 4. Início VSA ____ anos
5. Menopausa Precoce () Sim () Não () não menopausada 6. No diagnóstico (Data ____/____/____): Anti-TPO _____ Anti-TG _____

7. Antecedentes pessoais	Sim	Não	Observs.	8. Antecedentes familiares	Sim	Não	Não sabe
D. Graves				D. Graves			
T. Hashimoto				T. Hashimoto			
Dç Tiroideana não especificada				Dç Tiroideana não especificada			
DM tipo I				DM tipo I			
Lúpus				Lúpus			
D. Celíaca				D. Celíaca			
D. Addison/Artrite reumatoide	/	/		D. Addison/Artrite reumatoide	/	/	
Vitiligo				Vitiligo			
Urticária				Urticária			
Endometriose				Endometriose			
Menopausa Precoce (<40 anos)				Menopausa Precoce (<40 anos)			
Infertilidade				Infertilidade			

Data do diagnóstico ____/____/____

Início do tratamento ____/____/____

				Tratamento			
9. V. Reprodutivas	Antes do HDX			Estado de doença (descompensada)		Eutiroideana (compensada)	
MAC	Consistente () não consis () não uso ()			Consistente () não consis () não uso ()		Consistente () não consis () não uso ()	
Gestações/datas							
Filhos vivos/datas							
Abortos/datas							
Filhos pré-termo (<37 sem)/datas							
Natimortos/datas							
Alteraç ciclo menstrual(<21d-≥40d)	() Sim	() não		() Sim	() não	() Sim	() não
Infertilidade	() Sim	() não		() Sim	() não	() Sim	() não
Subfertilidade	() Sim	() não		() Sim	() não	() Sim	() não
Anos de VSA c/ MAC I ou s/ MAC							

Anexo 4 Ficha de Levantamento Doença de Graves

ASSOCIAÇÃO ENTRE INFERTILIDADE E SUBFERTILIDADE E DOENÇAS TIREOIDIANAS AUTOIMUNES Data da entrevista ____/____/____
DÇA GRAVES NÚMERO _____
 NOME: _____ HC _____ BÓCIO () Não () Sim VOL: _____ cc

1. Data Nascimento ____/____/____ 2. Idade ____ anos 3. Menarca ____ anos 4. Início VSA ____ anos **ESTADO DÇA ATUAL:** () Descomp () Eutirod () Hipotir

5. Menopausa Precoce () Sim () Não () não menopausada 6. No diagnóstico (Data ____/____/____ **Anti-TPO** _____ **Anti-TG** _____

7. Antecedentes pessoais	Sim	Não	Observs.	8. Antecedentes familiares	Sim	Não	Não sabe	
D. Graves				D. Graves				EXOFTALMO () Sim () Não Se Sim: () Leve () Mod () Grave
T. Hashimoto				T. Hashimoto				
Dç Tiroideana não especificada				Dç Tiroideana não especificada				MIXEDEMA () Sim () Não
DM tipo I				DM tipo I				
Lúpus				Lúpus				
D. Celíaca				D. Celíaca				
D. Addison/Artrite reumatoide	/	/		D. Addison/Artrite reumatoide	/	/		
Vitiligo				Vitiligo				Data do diagnóstico ____/____/____
Urticária				Urticária				Início do tratamento ____/____/____
Endometriose				Endometriose				
Menopausa Precoce (<40 anos)				Menopausa Precoce (<40 anos)				
Infertilidade				Infertilidade				

		Tratamento	
9. V. Reprodutivas	Antes do HDX	Estado de doença (descompensada)	Eutiroideana (compensada)
MAC	Consistente () não consis () não uso ()	Consistente () não consis () não uso ()	Consistente () não consis () não uso ()
Gestações/datas			
Filhos vivos/datas			
Abortos/datas			
Filhos pré-termo (<37 sem)/datas			
Natimortos/datas			
Alteraç cicl menstrual(<21d-≥40d)	() Sim () não	() Sim () não	() Sim () não
Infertilidade	() Sim () não	() Sim () não	() Sim () não
Subfertilidade	() Sim () não	() Sim () não	() Sim () não
Anos de VSA c/ MAC I ou s/ MAC			

Anexo 5 – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 28/09/10
(Grupo III)

PARECER CEP: N° 902/2010 (Este n° deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 0697.0.146.000-10

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “PREVALÊNCIA DE INFERTILIDADE E SUBFERTILIDADE ENTRE MULHERES COM TIREOIDITE DE HASHIMOTO E DA DOENÇA DE GRAVES”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Alessandra Quintino

INSTITUIÇÃO: CAISM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 13/09/2010

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 28/09/11 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II - OBJETIVOS

Determinar a prevalência de infertilidade e subfertilidade entre mulheres com tireoidite de Hashimoto e doença de Graves e avaliar a associação com alterações do padrão menstrual, com histórico obstétrico de perdas gestacionais e história de outras doenças de origem autoimune.

III - SUMÁRIO

Será um estudo de prevalência. Mulheres com Doença de Hashimoto (n = 61) e Doença de Graves (n= 183) serão entrevistadas no ambulatório de Tireoidopatias do HC/Unicamp, com respeito à história pregressa de infertilidade, subfertilidade, alterações do ciclo menstrual e à presença de associação com demais doenças autoimunes concomitantes. Também serão coletados dados de exame físico geral e de antecedentes familiares de doenças autoimunes. O tamanho da amostra foi baseado na prevalência de infertilidade da população geral e das doenças tireoideanas. As mulheres que concordarem em participar da pesquisa e assinarem o TCLE serão entrevistadas pela pesquisadora que realizará um exame físico geral e revisará dados de prontuário. Todos os dados serão anotados em ficha de coleta e posteriormente digitados em banco de dados confeccionado para o estudo. Será realizada a consistência do banco de dados e este será analisado em relação às variáveis descritivas e medidas as frequências.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

O projeto apresenta-se bem redigido, com metodologia adequada. Apresenta detalhamentos sobre os critérios de inclusão e exclusão dos sujeitos. Foi feito cálculo de tamanho amostral baseado na prevalência dos desfechos na população geral. Será um estudo de prevalência cuja única intervenção será a aplicação de questionário em momento anterior à consulta regular no Ambulatório de Disfunção Tireoidiana do HC. Os aspectos éticos estão discutidos no corpo do projeto e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido é claro e

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

- 1 -



adequado às recomendações. O orçamento está detalhado e não prevê ressarcimento pois não implica em custos adicionais para os sujeitos.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO

Homologado na IX Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 28 de setembro de 2010.

Prof. Dr. Carlos Eduardo Steiner
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM/UNICAMP