

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO**

MARCELA DE ALENCAR COELHO NETO

**A elevação subclínica do hormônio estimulante da
tireoide não compromete os resultados dos
procedimentos de reprodução assistida**

RIBEIRÃO PRETO

2015

MARCELA DE ALENCAR COELHO NETO

**A elevação subclínica do hormônio estimulante da
tireoide não compromete os resultados dos
procedimentos de reprodução assistida**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Ginecologia e
Obstetrícia.

**Orientadora: Profa. Dra. Paula
Andrea de Albuquerque Salles
Navarro**

RIBEIRÃO PRETO

2015

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial desta dissertação, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Coelho Neto, Marcela de Alencar

A elevação subclínica do hormônio estimulante da tireoide não compromete os resultados dos procedimentos de reprodução assistida. Marcela de Alencar Coelho Neto. Orientadora: Profa. Dra. Paula Andrea de Albuquerque Salles Navarro. Ribeirão Preto, 2015.

62p.: 1il. 30 cm

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

1. Infertilidade feminina; 2. Tireotropina (TSH); 3. Fertilização in vitro; 4. Injeção intracitoplasmática de espermatozoide; 5. Nascido vivo; 6. Aborto.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Auno: Marcela de Alencar Coelho Neto

Título: A elevação subclínica do hormônio estimulante da tireoide não compromete os resultados dos procedimentos de reprodução assistida.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetria.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura _____

Agradecimentos

A Deus, por ser luz e força em minha vida, sobretudo nos momentos mais difíceis.

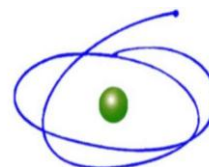
À querida orientadora Profa. Dra. Paula Andrea Albuquerque de Salles Navarro, pelos desafios propostos, pelos ensinamentos, pela paciência e disponibilidade.

Ao querido mestre e amigo Dr. Wellington de Paula Martins, por tanta dedicação e por estar sempre disposto a ajudar na busca pelo conhecimento.

Aos amigos do HCFMRP-USP, pelo carinho e pelas oportunidades de enriquecedores aprendizados.

À minha família, pelo suporte e pela compreensão nos momentos de ausência.

Ao meu esposo, Gustavo, pelo apoio incondicional.



C A P E S

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

Este estudo foi realizado com recursos disponibilizados pela CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

Resumo

COELHO NETO, M. A. **A elevação subclínica do hormônio estimulante da tireoide não compromete os resultados dos procedimentos de reprodução assistida.** 62f. 2015. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2015.

Introdução: A importância dos níveis pré-concepcionais de hormônio estimulante da tireoide (TSH) em pacientes inférteis submetidas à estimulação ovariana controlada (EOC) para técnicas de reprodução assistida (TRA) permanece controversa. O hipotireoidismo subclínico pode aumentar a morbidade obstétrica e neonatal. Ainda não existe consenso entre endocrinologistas e ginecologistas em relação ao rastreio de doença tireoidiana por meio da medida do TSH em pacientes inférteis, nem em relação aos valores de corte para o TSH no hipotireoidismo subclínico (se devem ser $<2,5$ mIU/L ou $<4,0/4,5$ mIU/L). Avaliar o potencial impacto das diferentes concentrações de TSH nos resultados reprodutivos de pacientes submetidas à EOC para tratamentos com TRA é um importante passo para se estabelecerem políticas de rastreio e abordagens terapêuticas adequadas. **Objetivo:** Comparar resultados reprodutivos de pacientes submetidas à EOC para fertilização *in vitro* (FIV)/injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI), de acordo com as diferentes concentrações de TSH ($<2,5$ mIU/L; 2,5 a 4,0 mIU/L; $>4,0$ e $<10,0$ mIU/L; pacientes em uso de levotiroxina, independente dos níveis de TSH). **Pacientes e Métodos:** Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva avaliando mulheres submetidas à FIV/ICSI no Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012, que apresentavam concentração sérica de TSH descrita em prontuário médico. Foi considerado hipotireoidismo subclínico quando as concentrações de TSH eram de $\geq 4,0$ mIU/L e $<10,0$ mIU/L em pacientes assintomáticas, que foram separadas em quatro grupos (TSH $<2,5$ mIU/L; TSH $\geq 2,5$ e $<4,0$ mIU/L; ≥ 4 mIU/L e <10 mIU/L; em uso levotiroxina). Os desfechos primários avaliados foram: taxa de gestação clínica, de nascidos vivos, de gravidez múltipla e de abortamento. Os desfechos secundários analisados foram: dose total de FSH utilizada e duração da EOC, número de oócitos captados e número de oócitos maduros. **Resultados:** Das 787 pacientes que realizaram ciclos de FIV/ICSI no período do estudo, 727 foram incluídas na análise. A prevalência de hipotireoidismo subclínico encontrada foi de 15,13%. Sessenta pacientes foram excluídas, pois não havia registro de concentrações de TSH em seus prontuários. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação às taxas de gravidez de clínica, nascidos vivos, gestação múltipla e abortamento, entre os grupos estudados. Também não foi detectada diferença significativa na resposta à EOC nos grupos avaliados. **Conclusão:** A taxa de nascido vivo e de abortamento e a resposta à EOC das mulheres com hipotireoidismo subclínico após FIV/ICSI não foram prejudicadas. Estes achados reforçam as incertezas relacionadas ao impacto das concentrações de TSH nos resultados reprodutivos de mulheres submetidas à EOC para TRA, principalmente em pacientes com concentrações de TSH entre 2,5 e 4,0 mIU/L, e também a ausência de dados confiáveis que justifiquem diminuir o limite do TSH para 2,5 mIU/L para a definição de hipotireoidismo subclínico.

Palavras-chave: Infertilidade feminina, Tireotropina (TSH), Fertilização *in vitro*, Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide, Nascido vivo, Aborto.

Abstract

COELHO NETO, M. A. **Subclinical elevation of thyroid-stimulating hormone does not compromise assisted reproductive technology outcomes.** 62f. Dissertation (Master) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2015.

Background: The relevance of preconception TSH (thyroid-stimulating hormone) serum concentration in infertile patients undergoing controlled ovarian stimulation (COS) for assisted reproductive techniques (ART) treatments remains controversial. Subclinical hypothyroidism may increase pregnancy e neonatal morbidity. There is no consensus among endocrinologists and gynecologists regarding screening of thyroid disease neither by measurement of TSH in infertile patients nor about the cut-off values for TSH in subclinical hypothyroidism (whether <2.5 mIU/L or $<4.0/4.5$ mIU/L). Evaluating the potential impact of different TSH concentrations in reproductive outcomes of patients undergoing COS for assisted reproductive techniques is an important step to establish screening policies and adequate therapeutic approaches. The aim of this study is to compare reproductive outcomes of patients undergoing COS for *in vitro* fertilization (IVF)/ICSI according to TSH serum concentrations (<2.5 mIU/L, 2.5 to 4.0 mIU/L, and >4.0 e <10 mIU/L and those patients using levothyroxine irrespective TSH concentrations. **Patients and Methods:** Retrospective cohort study evaluating all women who underwent in vitro fertilization (IVF)/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) between January 2011 and December 2012 and who had TSH sérum concentration described at medical records. Subclinical hypothyroidism was considered when TSH concentrations ≥ 4.0 mIU/L and <10.0 mIU/L in asymptomatic patients, but the patients were separated between 4 groups (TSH <2.5 mIU/L; TSH ≥ 2.5 and <4.0 mIU/L; ≥ 4 m e <10 mIU/L; patients using levothyroxine irrespective TSH concentrations. The primary endpoints assessed were clinical pregnancy, miscarriage, live birth and multiple pregnancy. Secondary endpoints evaluated were total dose of FSH (follicle-stimulating hormone) and duration of COS, number of retrieved oocytes and number of mature oocytes. **Results:** 787 women underwent IVF/ICSI in within the period of the study. Sixty of these women were excluded because they didn't had TSH concentrations available in medical records. The prevalence of hypothyroidism, in the present study was 15.13%. No significant difference was observed between the four groups according to clinical pregnancy, miscarriage, live birth and multiple pregnancy rates. There were no differences between the four groups in regard to the response to COS. **Conclusion:** The live birth rate, miscarriage rate, and response to COS of women with subclinical hypothyroidism following IVF/ICSI were not impaired. These findings reinforce the uncertainties related to the impact of TSH concentrations on reproductive outcomes of women undergoing COS for ART, mainly in patients with TSH ranging from 2.5-4.0 mIU/L, and the absence of reliable data that justify changing the threshold for the definition of subclinical hypothyroidism for 2,5 mIU/L in this population.

Keywords: Female infertility; Thyrotropin (TSH); In vitro fertilization; ICSI; Live birth, Miscarriage.

Lista de Figuras

Figura 1: Fluxograma do estudo 41

Lista de Tabelas

Tabela 1: Características clínicas das pacientes incluídas no estudo.....	42
Tabela 2: Características da estimulação ovariana e parâmetros relacionados à resposta ovariana.....	43
Tabela 3: Desfechos reprodutivos dos ciclos de reprodução assistida.....	44

Lista de Abreviaturas

°C-	Graus Celsius
µg-	Microgramas
anti-TPO-	Antiperoxidase
ACOG-	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
ASRM-	<i>American Society for Reproductive Medicine</i>
ATA-	<i>American Thyroid Association</i>
CC-	Citrato de clomifeno
CFA-	Contagem de folículos antrais
CO₂-	Dióxido de carbono
COC-	Complexo cumulus-oócito
D2-	Segundo dia pós FIV/ICSI
D3-	Terceiro dia pós FIV/ICSI
EOC-	Estimulação ovariana controlada
FIV-	Fertilização <i>in vitro</i>
FMRP-USP-	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
GnRH-	Hormônio liberador de gonadotropina
hCG-	Gonadotropina coriônica humana
IC-	Intervalo de confiança
ICSI-	Injeção intracitoplasmática de espermatozoide
IMC-	Índice de massa corporal
IU-	Unidades
IUI-	Inseminação intrauterina
Kg-	Quilogramas
L-	Litro

LT4-	Levotiroxina
m-	Metro
Mg-	Miligramas
MII-	Metáfase II
mIU-	Miliunidades
ml-	Mililitros
mm-	Milímetros
NNT-	Número necessário tratar
OR-	<i>Odds ratio</i>
RA-	Reprodução assistida
r-FSH-	Hormônio folículo estimulante recombinante
RR-	Risco relativo
T4-	Tiroxina
T4L-	Tiroxina livre
TAI-	Autoimunidade tireoidiana
TRA-	Tratamentos de reprodução assistida
TSH-	Tireotropina; hormônio tireoide estimulante
U-	Unidades

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. REVISÃO DE LITERATURA	22
2.1. Definição das disfunções tireoidianas	23
2.2. Epidemiologia	24
2.3. Repercussões das disfunções tireoidianas na gestação	25
2.4. Repercussão da estimulação ovariana controlada nas concentrações séricas de TSH	26
2.5. Autoimunidade antitireoideana (TAI).....	28
2.6. Rastreo	29
2.7. Tratamento	29
3. OBJETIVO	31
4. MATERIAIS E MÉTODOS	33
4.1. Cálculo amostral	34
4.2. Pacientes	34
4.3. Métodos	35
4.3.1. Modelo de estudo.....	35
4.3.2. Variáveis e fontes de dados	35
4.3.3. Estimulação ovariana controlada (EOC), captação de oócitos, fertilização e transferência de embriões	36
4.3.4. Potenciais fontes de vieses	39
4.3.5. Registro dos dados	39
4.3.6. Análise estatística	39
4.3.7. Análises adicionais.....	39
5. RESULTADOS	40
5.1 Participantes	41
5.2 Dados descritivos	41
5.3 Resultados principais	43
5.4 Análises adicionais	44
6. DISCUSSÃO	45
7. CONCLUSÃO	50
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	52
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
10. ANEXO	61
ANEXO DE PUBLICAÇÃO	

1- Introdução

A subfertilidade é uma condição comum que afeta 15% dos casais em idade reprodutiva (Bushnik et al., 2012; Thoma et al., 2013). A infertilidade feminina acomete 37% dos casais inférteis, dos quais 25% dos casos estão relacionados a desordens ovulatórias (Unuane et al., 2011). Mulheres com disfunção tireoidiana podem apresentar desordens ovulatórias, irregularidade menstrual, infertilidade e, até mesmo, aumento de morbidade na gestação (Pope et al., 2008). Na gravidez, o hipotireoidismo subclínico ocorre quando a concentração sérica de TSH (hormônio estimulante da tireoide ou tireotropina) está acima do limite superior dos níveis de referência preconizados para o período da gestação (primeiro trimestre, 0,1-2,5 mIU/L; segundo trimestre, 0,2-3,0 mIU/L; terceiro trimestre, 0,3-3,0 ou 3,5 mIU/L) (Stagnaro-Green et al., 2011; De Groot et al., 2012; Lazarus et al., 2014) associados a níveis normais de tiroxina livre (T4L) em pacientes assintomáticas (Lazarus et al., 2014). O hipotireoidismo subclínico também pode aumentar as taxas de complicações na gestação (Stagnaro-Green et al., 2011; van den Boogaard et al., 2011; De Groot et al., 2012), incluindo pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, parto prematuro, mortalidade neonatal (van den Boogaard et al., 2011) e abortamento (Velkeniers et al., 2013).

Para as sociedades de reprodução humana, as mulheres com infertilidade não têm maior chance de apresentar disfunção tireoidiana do que a população geral (ASRM, 2012) e a avaliação da função tireoidiana por meio da dosagem do TSH não é recomendada para pacientes ovulatórias assintomáticas (ASRM, 2012; National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2013). Ao mesmo tempo, a *American Thyroid Association* (ATA) reconhece que a prevalência de disfunção tireoidiana é maior em pacientes subférteis (Stagnaro-Green et al., 2011), e a *Endocrine Society* recomenda a dosagem do TSH sérico para pacientes de “alto risco” para doença tireoidiana com base na história médica, no exame físico, ou nos exames bioquímicos prévios, incluindo também as pacientes inférteis assintomáticas para o rastreio (De Groot et al., 2012). Embora a *Endocrine Society* sugira que os níveis de TSH deveriam ser <2,5 mIU/L no primeiro trimestre de gravidez para se evitarem resultados obstétricos adversos (De Groot et al., 2012), não existe consenso entre os endocrinologistas

e médicos que trabalham com reprodução assistida em relação ao ponto de corte do TSH para pacientes com hipotireoidismo subclínico, que desejam engravidar, e para aquelas inférteis que serão submetidas a TRA (Chai et al., 2014). Portanto, não está claro se os níveis de TSH deveriam estar abaixo de 2,5 mIU/L (De Groot et al., 2012) ou de 4,0-4,5 mIU/L (Reh et al., 2010; Kim et al., 2011; Magri et al., 2013; Mintziori et al., 2014), nessas situações.

Os protocolos elaborados pela *American Association of Clinical Endocrinologists* e pela ATA (Garber et al., 2012) e outro pela *Endocrine Society* (De Groot et al., 2012) afirmam que as pacientes que desejam engravidar, as inférteis que serão submetidas a TRA e aquelas apresentando anticorpos antitireoidianos deveriam receber tratamento com levotiroxina (LT4) para manterem as concentrações de TSH abaixo de 2,5 mIU/L. Embora estudos retrospectivos evidenciem aumento no risco de efeitos obstétricos adversos, não existem pesquisas bem desenhadas avaliando se estas pacientes se beneficiariam com o tratamento com LT4 (Stagnaro-Green et al., 2011; van den Boogaard et al., 2011) e, como já citado previamente, não há consenso, nem mesmo em relação ao rastreio por meio da avaliação das concentrações de TSH em pacientes inférteis ovulatórias assintomáticas (ASRM, 2012; National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2013).

Para as pacientes que serão submetidas a TRA, as elevadas concentrações séricas de estradiol causadas pela estimulação ovariana controlada (EOC) podem afetar a função tireoidiana, favorecendo o aumento das concentrações de TSH (Gracia et al., 2012; Busnelli et al., 2014). Após rápidas elevações nas concentrações séricas de estradiol, que tem pico no momento da administração da gonadotrofina coriônica humana (hCG), o TSH aumenta, apresentando pico uma semana após, antes de ter suas concentrações diminuídas a níveis próximos do basal (Gracia et al., 2012). O TSH aumenta simultaneamente com a elevação das concentrações de tiroxina (T4) total e TL4, principalmente em mulheres com hipotireoidismo (Gracia et al., 2012). Embora haja evidências do impacto significativo da EOC sobre a função tireoidiana em mulheres submetidas à fertilização *in vitro* (FIV)/injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) com função tireoidiana normal e hipotireoidismo (Busnelli

et al., 2014), não está claro quais limites deveriam ser considerados normais para as concentrações de TSH antes e durante a EOC. Nesse sentido, alguns autores consideram hipotireoidismo subclínico a presença de concentrações de TSH acima de 2,5 mIU/L associadas com concentrações normais de T4 em pacientes assintomáticas (Karacan et al., 2013; Chai et al., 2014),; enquanto outros consideram alterados os níveis de TSH acima de 4,0-4,5 mIU/L (Reh et al., 2010; Kim et al., 2011; Magri et al., 2013; Mintziori et al., 2014). Portanto, mais dados serão necessários para determinar se mulheres a serem submetidas à EOC deveriam ser monitorizadas em relação às concentrações de TSH, quais deveriam ser os níveis normais de TSH e se elas deveriam receber suplementação de T4 de forma diferente da população geral (Gracia et al., 2012; Busnelli et al., 2014) [1, 2].

Avaliar o potencial impacto das diferentes concentrações de TSH sobre os resultados reprodutivos de pacientes submetidas à EOC para tratamentos com TRA é um importante passo para se estabelecerem políticas de rastreamento e abordagens terapêuticas adequadas, o que estimulou a realização do presente estudo.

2- Revisão de Literatura

2.1 Definição das disfunções tireoidianas

Na gravidez, as definições de hipotireoidismo clínico e subclínico estão bem estabelecidas. O hipotireoidismo clínico na gravidez é caracterizado, quando as concentrações de T4L estão abaixo do normal e associadas a níveis elevados de TSH ou TSH acima de 10 mIU/L, independente dos níveis de T4L (Stagnaro-Green et al., 2011; Lazarus et al., 2014). Também é definido quando a concentração sérica de TSH se encontra acima dos valores de referência para cada trimestre da gravidez em conjunção com T4L normal em pacientes assintomáticas (Lazarus et al., 2014). Embora os valores de TSH abaixo de 4,0 a 5,0 mIU/L, dependendo do ensaio, fossem considerados normais no passado (Negro et al., 2010), os protocolos elaborados pela *Endocrine Society* e pela ATA sugerem que os valores de referência do TSH, a seguir, devam ser considerados durante a gravidez: primeiro trimestre, 0,1 a 2,5 mIU/L; segundo trimestre, 0,2 a 3,0 mIU/L; terceiro trimestre, 0,3 a 3,0 / 3,5 mIU/L (Stagnaro-Green et al., 2011; De Groot et al., 2012; Lazarus et al., 2014).

Na atualidade, há uma grande discussão na comunidade científica se esses valores de referência deveriam ser usados em todo o mundo (Lazarus et al., 2014), uma vez que as concentrações de TSH e T4L variam em diferentes populações devido a diferentes ingestas de iodo, etnias, métodos de laboratório usados para avaliar a função tireoidiana (Stagnaro-Green et al., 2011; Amouzegar et al., 2014) e também por causa das mudanças da função tireoidiana durante a gravidez (Amouzegar et al., 2014). As concentrações séricas de TSH se apresentam diminuídas no primeiro trimestre da gravidez em virtude da atividade tireotrópica do hCG em níveis elevados (De Groot et al., 2012), já que o hCG faz ligação cruzada com os receptores de TSH, aumentando a liberação de hormônio tireoidiano e promovendo, conseqüentemente, declínio concomitante das concentrações de TSH (Negro et al., 2010).

Para mulheres que desejam engravidar, embora as concentrações clássicas de referência do TSH entre 0,4 a 4,0 mIU/L sejam consideradas normais por alguns estudos (Reh et al., 2010; Kim et al., 2011; Magri et al., 2013; Velkeniers et al., 2013; Mintziori et al., 2014); pelo protocolo da *Endocrine Society*

e da ATA é sugerido que o limite superior normal para o TSH seja diminuído para 2,5 mIU/L (Wartofsky; Dickey, 2005; De Groot et al., 2012; Garber et al., 2012). A *Endocrine Society* alega, ainda, que as concentrações já alteradas de TSH antes da gravidez tendem a se agravar durante a gravidez (De Groot et al., 2012). Embora o Estudo Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES) (Hollowell et al., 2002) tenha relatado que os níveis superiores de normalidade do TSH sejam 4,5 mIU/L para uma população livre de doença, a *National Academy of Clinical Biochemists* mostrou que 95% dos indivíduos sem evidência de doença tireoidiana apresentam concentrações de TSH abaixo de 2,5 mIU/L, e sugere que o valor de referência do limite superior normal do TSH seja diminuído para 2,5 mIU/L (Wartofsky; Dickey, 2005).

Alguns estudos, avaliando resultados obstétricos adversos, consideram o limite superior normal do TSH como sendo 4,0 a 4,5 mIU/L para a definição de hipotireoidismo subclínico (Hollowell et al., 2002; Kim et al., 2011; Magri et al., 2013; Velkeniers et al., 2013; Mintziori et al., 2014) e outros que avaliam resultados obstétricos consideram como limite do TSH 2,5 mIU/L (Michalakis et al., 2011; Karacan et al., 2013; Chai et al., 2014; Karmon et al., 2015). Portanto, não existe consenso entre os estudos publicados em relação à definição de hipotireoidismo subclínico e sua associação com efeitos adversos na gravidez e no feto após gestações espontâneas ou TRA.

2.2 Epidemiologia

A prevalência de disfunção tireoidiana durante a gravidez é estimada em 2% a 3% (van den Boogaard et al., 2011) [3]. Em população americana não selecionada, a prevalência de doença tireoidiana subclínica chega a 4,3% e a de hipotireoidismo clínico a 0,3%, considerando-se o limite superior normal de TSH de 4,5 mIU/L (Garber et al., 2012).

O protocolo elaborado por uma das sociedades de reprodução humana (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2013) afirma que mulheres com problemas de fertilidade não apresentam risco maior do

que a população geral para doença tireoidiana clínica ou subclínica. Ao mesmo tempo, a *Endocrine Society* relata que a prevalência de doença tireoidiana é maior em mulheres com subfertilidade (Stagnaro-Green et al., 2011). A prevalência de hipotireoidismo (clínico ou subclínico) entre mulheres inférteis variou de 1% a 43% em diferentes estudos (Gerhard et al., 1991; Shalev et al., 1994; Arojoki et al., 2000; Grassi et al., 2001; Poppe et al., 2002). Entretanto, a maior parte deles é de estudos não-controlados, que usaram diferentes definições para hipotireoidismo subclínico e com desenhos distintos (Krassas et al., 2010).

Diminuir o limite superior da normalidade do TSH para 2,5 mIU/L implica em aumento de quase cinco vezes no número de mulheres classificadas como tendo hipotireoidismo subclínico (Reh et al., 2010), com acréscimo representativo no número de pacientes, ou o total de 20,6 milhões de americanos a mais apresentando a doença (Surks et al., 2005).

2.3 Repercussões das disfunções tireoidianas na gestação

O hipotireoidismo clínico está claramente associado com o aumento dos eventos adversos na gravidez (Haddow et al., 1999; Stagnaro-Green et al., 2011; De Groot et al., 2012), incluindo parto prematuro, baixo peso ao nascer e abortamento (Stagnaro-Green et al., 2011); além de efeitos negativos sobre o desenvolvimento neurocognitivo fetal (Haddow et al., 1999). Alguns estudos sugerem que o hipotireoidismo subclínico também está associado ao aumento das chances de complicações na gravidez (Stagnaro-Green et al., 2011; van den Boogaard et al., 2011; De Groot et al., 2012), incluindo pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, parto pré-termo e mortalidade neonatal (van den Boogaard et al., 2011). Na gravidez, os protocolos desenvolvidos pela *Endocrine Society* consideram o hipotireoidismo subclínico quando as concentrações séricas de TSH estão acima de 2,5 mIU/L (ou acima de 3,0 mIU/L no segundo trimestre da gravidez) (Stagnaro-Green et al., 2011; De Groot et al., 2012), enquanto uma revisão sistemática (van den Boogaard et al., 2011) incluiu estudos que usaram diferentes definições para a doença, que variaram desde

TSH >2,5 mIU/L até TSH >6,0 mIU/L, como o de Cleary-Goldman et al. (2008), que não mostrou diferença na taxa de abortamento entre pacientes diagnosticados quando o TSH encontrava-se acima do percentil 97,5 - superior a 4,29 mIU/L no primeiro trimestre e acima de 3,94 mIU/L no segundo trimestre e o T4L entre o percentil 2,5 e 97,5 - entre 0,72 mIU/L e 1,32-1,46 mIU/L e os controles. Dessa forma, mesmo sem a comprovação da associação do hipotireoidismo subclínico à maior chance de abortamento, alguns autores (Abdel Rahman et al., 2010; Kim et al., 2011) investigaram o efeito da administração de LT4 em mulheres com a doença, e uma metanálise, recentemente publicada (Velkeniers et al., 2013), mostrou menor taxa de abortamento (quando as concentrações de TSH encontravam-se acima de 4,0 a 4,2 mIU/L).

Como acima descrito, a maioria dos estudos que avaliaram resultados obstétricos adversos em mulheres com hipotireoidismo subclínico, considera como limite superior normal do TSH 4,0 a 4,5 mIU/L. Antes mesmo de haver consenso na literatura se essas concentrações de TSH (com T4L normal) estão associadas a piores resultados reprodutivos e obstétricos, alguns autores e protocolos sugerem o tratamento com LT4 para essas mulheres; fato este reforçado por Velkeniers et al. (2013). Poucos estudos investigaram se as concentrações de TSH entre 2,5 e 4,0 mIU/L estão associadas a efeitos adversos na gravidez e no feto. No cenário da reprodução assistida, não foram encontrados piores resultados obstétricos para pacientes com concentrações de TSH entre 2,5 e 4,0 mIU/L (Reh et al., 2010; Michalakis et al., 2011; Chai et al., 2014; Karmon et al., 2015). Mesmo assim, os protocolos da *Endocrine Society* e da ATA propõem manter o TSH abaixo de 2,5 mIU/L (Stagnaro-Green et al., 2011; De Groot et al., 2012; Garber et al., 2012).

2.4. Repercussão da estimulação ovariana controlada nas concentrações séricas de TSH

A EOC para FIV/ICSI gera impacto no balanço hormonal endógeno, que envolve não só o eixo gonadal-hipofisário, mas também outros sistemas endócrinos; em particular, a tireoide (Busnelli et al., 2014). Estudos independentes

demonstram impacto prejudicial da EOC na função tireoidiana (Gracia et al., 2012; Reinblatt et al., 2013; Benaglia et al., 2014; Mintziori et al., 2014). Em mulheres eutireoidianas, durante a EOC, as concentrações séricas de TSH excederam o limite de 2,5 mIU/L em 35% a 44% dos estudos (Gracia et al., 2012; Benaglia et al., 2014). Após rápido aumento das concentrações de estradiol durante a EOC, que atingem pico após administração do hCG, as concentrações de TSH aumentam, com pico uma semana após, antes de diminuir até concentrações próximas às basais (Gracia et al., 2012). O TSH aumenta simultaneamente com elevação significativa no T4 total e T4L, principalmente em mulheres com hipotireoidismo (Gracia et al., 2012).

Além do potencial impacto da EOC sobre a função tireoidiana de mulheres eutireoidianas, alguns estudos também evidenciam sua influência em mulheres com hipotireoidismo tratado (Stuckey et al., 2010; Gracia et al., 2012; Busnelli et al., 2014). Recentemente, Busnelli et al. (2014) demonstraram que as concentrações séricas aumentadas de TSH, durante a EOC em mulheres adequadamente tratadas e submetidas à FIV, excederam o limite de 2,5 mIU/L em 46 mulheres no momento da ministração de hCG (64%, [IC: 53-75%]) e em 49 pacientes 16 dias após administração do hCG (68%, [IC: 57-79%]). Esses autores sugerem monitorização rigorosa dessas mulheres durante os ciclos de FIV e, se necessário, ajuste imediato da dose de LT4. Essa é a abordagem mais pragmática, porém não é baseada em evidência clínica. Mais estudos para esclarecer a estratégia terapêutica mais adequada são requeridos.

Apesar das evidências de que a EOC pode promover impacto deletério na função tireoidiana, produzindo elevação dos níveis circulantes de TSH, tanto em mulheres eutireoidianas como naquelas com hipotireoidismo tratado, mais dados serão necessários para determinar se mulheres que serão submetidas à EOC deverão ser monitorizadas durante e após a EOC, em relação às concentrações de TSH, quais seriam as concentrações adequadas de TSH nessa situação e se elas deveriam ser suplementadas de forma diferente da população geral (Gracia et al., 2012; Busnelli et al., 2014).

2.5 Autoimunidade antitireoideana (TAI)

A presença de autoanticorpos antitireoidianos é relativamente comum em mulheres em idade reprodutiva (6-20%), mas essa prevalência é ainda maior em mulheres com subfertilidade, em torno de 10-31% (Muller et al., 1999; Thangaratinam et al., 2011; Velkeniers et al., 2013) e em pacientes com abortamento recorrente (Kutteh et al., 1999). Porém, não existe consenso sobre a definição de TAI (Thangaratinam et al., 2011; van den Boogaard et al., 2011; Magri et al., 2013; Reid et al., 2013). Alguns estudos incluídos em uma metanálise (Thangaratinam et al., 2011) consideram TAI a presença de autoanticorpos tireoidianos (antiperoxidase ou antitireoglobulina), com concentrações acima de 35 IU/ml e outros assumem esse diagnóstico com concentrações de autoanticorpos antitireoidianos acima de 100 IU/ml.

Mulheres com TAI, independente das concentrações de TSH, estão sob elevado risco de desenvolver hipotireoidismo durante a gravidez, mas o rastreio universal para a presença de anticorpo antiperoxidase (anti-TPO), antes ou durante a gravidez, não é recomendado para a população geral (De Groot et al., 2012). Segundo o último protocolo elaborado pela *Endocrine Society*, a dosagem do anti-TPO deveria ser considerada para pacientes com hipotireoidismo subclínico, inférteis e para aquelas com abortamento recorrente (De Groot et al., 2012).

Tem sido relatado aumento do risco de abortamento em duas a cinco vezes em populações não selecionadas de pacientes eutireoidianas com TAI (Stagnaro-Green et al., 1990; Negro et al., 2006; van den Boogaard et al., 2011; Thangaratinam et al., 2011). Em mulheres inférteis, submetidas a TRA, os estudos não mostram diferença nos resultados entre o grupo de pacientes com TAI e grupo controle em relação à taxa de abortamento (Geva et al., 1996; Kutteh et al., 1999; Muller et al., 1999; Negro et al., 2007).

2.6 Rastreamento

O rastreamento da população feminina, em geral, para disfunção tireoidiana, tanto pré-concepcional quanto no início da gravidez, tem sido proposto, mas não é amplamente aceito (ACOG, 2002). Os protocolos elaborados pelas sociedades de reprodução humana recomendam avaliar a função tireoidiana apenas em mulheres sintomáticas (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2013), incluindo aquelas com anovulação crônica (ASRM, 2012). O protocolo proposto pela *Endocrine Society* recomenda identificar pacientes de “alto risco” para doença tireoidiana com base na história médica, no exame físico ou no resultado de exames prévios e que seja feita a dosagem pré-natal do TSH dessas pacientes e das inférteis (De Groot et al., 2012). Para a população geral, a ATA sugere rastreamento geral a partir de 35 anos, repetindo a cada cinco anos, independente de gravidez (Garber et al., 2012). Dessa forma, fica evidente que não há consenso entre as diferentes sociedades em relação ao rastreamento de disfunções tireoidianas, o que merece ser amplamente discutido com vistas à elaboração de um consenso internacional para nortear as condutas clínicas.

2.7 Tratamento

Não há dúvida de que pacientes com hipotireoidismo clínico devam ser tratadas durante a gravidez (Stagnaro-Green et al., 2011; De Groot et al., 2012). É sabido que essas pacientes, em tratamento, terão aumento da necessidade de LT4 por volta de quatro a seis semanas de gravidez. Muitas vezes, elas não conseguem diagnóstico precoce da gravidez para o ajuste da dose de LT4 em período adequado. Assim, o protocolo elaborado pela ATA sugere que essas pacientes tenham as suas concentrações séricas de TSH ajustadas antes da gravidez para $<2,5$ mIU/L (Stagnaro-Green et al., 2011). Como já mencionado, os protocolos elaborados pela *Endocrine Society* e pela ATA recomendam que os valores de referência do TSH a serem considerados durante a gravidez sejam:

primeiro trimestre, 0,1 a 2,5 mIU/L; segundo trimestre, 0,2 a 3,0 mIU/L; terceiro trimestre, 0,3 a 3,0/3,5 mIU/L (Stagnaro-Green et al., 2011; De Groot et al., 2012).

Apesar de estudos retrospectivos demonstrarem aumento no risco de eventos obstétricos adversos em mulheres com hipotireoidismo subclínico (tais como pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, parto pré-termo e mortalidade neonatal (van den Boogaard et al., 2011), não há pesquisas bem desenhadas avaliando se essas mulheres se beneficiariam do tratamento com LT4 (Stagnaro-Green et al., 2011; van den Boogaard et al., 2011). Além disso, como já citado anteriormente, também não está claro quais concentrações séricas de TSH devem ser consideradas para a definição de hipotireoidismo subclínico (se TSH >2,5 mIU/L ou TSH >4,0 a 4,5 mIU/L) em pacientes que estão tentando engravidar, nas inférteis, nas que iniciarão EOC para TRA e mesmo durante a gestação. Apesar da ausência de consenso sobre a definição de hipotireoidismo subclínico, o último protocolo publicado pela ATA afirma que o tratamento dessa entidade (considerada por essa sociedade como TSH >2,5 mIU/L com T4L normal) deveria ser considerado para pacientes grávidas, para aquelas que estão planejando gravidez, incluindo TRA num futuro próximo, e para aquelas com anticorpos antitireoidianos (Garber et al., 2012). O comitê que elaborou o protocolo da *Endocrine Society* acredita que é apropriado administrar baixas doses de LT4 para manter os níveis de TSH abaixo de 2,5 mIU/L (De Groot et al., 2012).

Embora essa Sociedade sugira que as concentrações de TSH devam ser de <2,5 mIU/L no primeiro trimestre de gravidez, para se evitarem os efeitos obstétricos adversos (De Groot et al., 2012), não existe consenso entre os endocrinologistas e especialistas em reprodução assistida quanto ao valor de corte para TSH em pacientes com hipotireoidismo subclínico, que serão submetidas a TRA (Chai et al., 2104). Portanto, não está claro se as concentrações séricas de TSH deveriam ser <2,5 mIU/L (De Groot et al., 2012) ou 4,0 a 4,5 mIU/L (Reh et al., 2010; Kim et al., 2011; Magri et al., 2013; Velkeniers et al., 2013; Mintziori et al., 2014).

3. Objetivo

O objetivo do presente estudo foi comparar os desfechos reprodutivos de pacientes submetidas a procedimentos de reprodução assistida de alta complexidade (FIV e ICSI) com relação à taxa de gravidez clínica, nascido vivo, abortamento e gravidez múltipla, dividindo as pacientes em quatro grupos:

1. Mulheres inférteis com TSH $<2,5$ mUI/L que não estejam usando LT4;
2. Mulheres inférteis com TSH $\geq 2,5$ mUI/L e $<4,0$ mUI/L que não estejam usando LT4;
3. Mulheres inférteis com TSH $\geq 4,0$ mUI/L e $<10,0$ mUI/L que não estejam usando LT4;
4. Mulheres inférteis que usam LT4 em qualquer dose, com qualquer concentração de TSH.

4. Pacientes e Métodos

4.1 Cálculo amostral

Nenhum cálculo foi realizado para definir o tamanho da amostra. Todas as mulheres submetidas à FIV/ICSI durante o período do estudo e que preenchiam os critérios de elegibilidade determinaram a amostra. A análise incluiu apenas o primeiro ciclo de cada paciente no período estudado.

4.2 Pacientes

Todas as pacientes submetidas à FIV/ICSI no Laboratório de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), no período de janeiro de 2011 a dezembro de 2012, que tinham dados da concentração sérica de TSH (ensaio de TSH de terceira geração) registrados no prontuário médico, foram consideradas elegíveis. Apenas os dados do primeiro ciclo de EOC no período estudado foram incluídos na análise. Todas as pacientes incluídas foram acompanhadas até a realização do teste de gravidez (em caso de resultado negativo), ou até o final da gravidez. Foram excluídas da análise todas as pacientes que não tinham registro de títulos de TSH em seus prontuários.

Como discutido previamente, não existe concordância em relação à definição de hipotireoidismo subclínico, não apenas para pacientes inférteis mas também para mulheres que serão submetidas à EOC para TRA. No presente estudo decidiu-se por considerar como hipotireoidismo subclínico a presença de concentrações de TSH $\geq 4,0$ mIU/L e $< 10,0$ mIU/L em pacientes assintomáticas (Hollowell et al., 2002; Surks et al., 2004; Michalakis et al., 2011). As pacientes com TSH $< 4,0$ mIU/L foram divididas em dois grupos (TSH $< 2,5$ mIU/L e TSH $\geq 2,5$ mIU/L) para avaliar se as concentrações de TSH entre 2,5 e 4,0 mIU/L estão relacionadas com o comprometimento dos resultados reprodutivos, uma vez que De Groot et al. (2012) e Garber et al. (2012) têm sugerido manter os níveis de TSH $< 2,5$ mIU/L.

Com o objetivo de dividir as pacientes em grupos de comparação, avaliou-se a última dosagem da concentração de TSH, disponível no prontuário médico, e as pacientes foram agrupadas de acordo com as concentrações de TSH: TSH <2,5 mIU/L; TSH 2,5-4,0 mIU/L; TSH >4,0 mIU/L e <10,0 mIU/L. O quarto grupo foi composto por todas as pacientes em uso de LT4 para o tratamento de hipotireoidismo, com qualquer concentração de TSH.

4.3 Métodos

4.3.1 Modelo de estudo

Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva avaliando todas as mulheres submetidas à FIV/ICSI no Laboratório de Ginecologia e Obstetria da FMRP-USP, entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012. Todos os dados foram obtidos por meio de revisão de prontuários médicos. A coleta de dados foi realizada por um dos autores (MACN), entre junho de 2013 e fevereiro de 2014.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMRP-USP (Processo nº 2748/2012). Nenhum consentimento adicional foi solicitado às pacientes.

4.3.2 Variáveis e fontes de dados

Para a maioria dos parâmetros avaliados, a unidade de análise foi de mulher que iniciou a EOC. Entretanto, a unidade de análise para abortamento, nascido vivo e gestação múltipla foi de mulheres que engravidaram. Os desfechos primários avaliados foram: gravidez clínica, abortamento, nascidos vivos e gravidez múltipla. Os seguintes parâmetros foram avaliados: idade; índice de massa corporal (IMC); contagem de folículos antrais (CFA); tempo de infertilidade, indicação para ICSI; número de oócitos captados e número de oócitos maduros (MII). As características da EOC também foram avaliadas: duração da EOC; dose total utilizada de r-FSH (hormônio folículo estimulante recombinante); protocolo com agonista de GnRH (hormônio liberador de gonadotropina) ou antagonista de

GnRH; ciclos com citrato de clomifeno, como também foram analisados: o número de ciclos suspensos por má resposta; número de ciclos com transferência de embrião; número de ciclos com transferência de embriões de excelente qualidade (no segundo dia pós FIV/ICSI, D2: quatro blastômeros, simétricos, com menos de 20% de fragmentação; no terceiro dia pós FIV/ICSI, D3: oito blastômeros, simétricos, com menos de 20% de fragmentação); número de ciclos com criopreservação de oócitos; número de ciclos com criopreservação de embriões e número de testes de gravidez positivos.

4.3.3 Estimulação ovariana controlada (EOC), captação de oócitos, fertilização e transferência de embriões

Para todas as pacientes incluídas, foi realizada programação da menstruação com contraceptivo oral combinado iniciado no ciclo menstrual prévio para sincronizar e programar o início do ciclo de EOC.

A EOC foi iniciada cinco dias após a suspensão do contraceptivo oral combinado. Foi realizada ultrassonografia transvaginal no primeiro dia da EOC para avaliar o padrão endometrial e descartar a presença de cistos ovarianos, que podem interferir na resposta à administração de gonadotropinas exógenas e com a monitorização ultrassonográfica do crescimento folicular. Todas as mulheres foram monitorizadas apenas por ultrassonografia (Martins et al., 2014) e a EOC realizada de acordo com um dos três protocolos a seguir:

- Protocolo longo padrão: agonista de GnRH (acetato de leuprolida 0,5 mg/dia) iniciado no meio da fase lútea do ciclo prévio; gonadotrofinas (150-300 IU/dia) nos seis primeiros dias da EOC. A seguir, a dose diária de gonadotrofina foi ajustada de acordo com o crescimento folicular.
- Protocolo flexível com antagonista: Gonadotrofinas (150-300 IU/dia) durante os seis primeiros dias da EOC. A seguir, a dose diária de gonadotrofinas foi ajustada de acordo com o crescimento folicular; o antagonista de GnRH (ganirelix ou cetorelix 0,25 mg/dia) foi iniciado no dia em que o maior folículo medisse ≥ 14 mm no diâmetro médio.

- Citrato de clomifeno (CC) + Gonadotropinas + Antagonista: CC (100 mg/dia nos 5 primeiros dias) + gonadotrofinas (150 IU nos dias 2 e 4 da EOC e a seguir diariamente a partir do dia 6 de EOC) + Antagonista de GnRH (ganirelix ou cetrorelix 0,25 mg/dia) iniciado no dia que o maior folículo medisse ≥ 14 mm no diâmetro médio. Este protocolo foi oferecido para mulheres com baixa contagem de folículos antrais (CFA ≤ 6) (Figueiredo et al., 2013).

Foi administrada hCG recombinante (Ovidrel®, 250µg, Serono, Brasil) ou urinária (10,000 IU, Choriomon®, Meizler, Brasil) quando pelo menos dois folículos atingiram diâmetro médio de 18 mm. Os oócitos foram captados 34-36 horas após a administração do hCG. Após a captação de oócitos, o suporte de fase lútea foi realizado ministrando-se progesterona micronizada (600 mg/dia).

Os oócitos foram captados, estando as pacientes sob anestesia geral intravenosa com Propofol (Diprivan®, Astra-Zeneca, Brasil) em combinação com Fentanil (Fentanil®, Janssen-Cilag, Brasil). Foi realizada aspiração folicular por via endovaginal guiada por transdutor de ultrassonografia transvaginal usando uma agulha padrão de lúmen único (Laboratório CDD, França) com pressão artificial de aspiração constante de 100 mmHg, obtida com uma bomba de sucção controlada eletronicamente (Craft® Suction Pump, Rocket Medical, England). Os folículos foram aspirados e armazenados em tubos de ensaio, previamente aquecidos a 37°C, contendo 1 ml de meio de cultura HTF-HEPES.

Após lavagem cuidadosa, todos os complexos cumulus-oócito (COC) identificados foram colocados juntos em placas de cultivo celular (Multidish 4-well Nunclon, Delta SI) preenchidos com meio de cultura de fluido de trompa humana-HEPES (HTF, Irvine Scientific) suplementado com substituto sérico sintético (SSS, Irvine Scientific), coberto com óleo mineral (Sigma-Aldrich) e incubados a 37°C em concentração de CO₂ de 5% e 95% de umidade por 2-3 horas. A seguir, os oócitos foram desnudados por exposição do COC à hialuronidase (H4272 type IV-S, Sigma; 80 IU/mL) por 30 segundos, e as células do cumulus foram mecanicamente removidas em HTF-SSS com o auxílio de uma pipeta de retirada (130 µm - Denuding Pipette, Cook).

Os oócitos maduros foram submetidos à ICSI 3 a 4 horas após a captação de oócitos e depois de injetados, foram cultivados em gotas separadas. A fertilização foi avaliada aproximadamente 16-18 horas após ICSI, caracterizada pela presença de dois pronúcleos e dois corpúsculos polares. A qualidade embrionária foi analisada aproximadamente 43-45 horas após ICSI (segundo dia de desenvolvimento -D2), baseada no número e na simetria dos blastômeros, percentual de fragmentação e presença ou ausência de multinucleação. Nos casos em que a transferência embrionária não foi realizada em D2, a qualidade embrionária foi novamente analisada aproximadamente 67-69 horas após ICSI (D3) (Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology, 2011).

Os embriões em D2 foram considerados de boa qualidade quando apresentaram quatro blastômeros simétricos de tamanho normal com menos de 10% de fragmentação, e sem multinucleação e os embriões em D3 foram julgados de boa qualidade quando apresentaram oito blastômeros simétricos de tamanho normal com menos de 10% de fragmentação, e sem multinucleação (Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology, 2011).

A transferência embrionária foi realizada em D2 ou D3 de acordo com as considerações individualizadas para cada caso. A taxa de gravidez clínica por ciclo iniciado foi caracterizada pelo número de pacientes com embriões apresentando batimentos cardíacos observados à ultrassonografia transvaginal realizada 4-5 semanas após o procedimento, dividido pelo número de ciclos x 100. A taxa de abortamento foi caracterizada pelo número de pacientes que abortaram, dividido pelo número de mulheres com gravidez clínica x 100. A taxa de nascido vivo foi calculada pelo número de pacientes que tiveram um nascido vivo dividido pelo número de pacientes com gravidez clínica x 100. A taxa de gravidez múltipla foi determinada pelo número de pacientes com mais de um nascido vivo dividido pelo número de pacientes com gravidez clínica x 100.

4.3.4 Potenciais fontes de vieses

Para se evitar viés de seleção, todas as pacientes que iniciaram ciclo de FIV/ICSI durante o período estudado, com níveis de TSH registrados no prontuário foram consideradas elegíveis. As pacientes sem registro de TSH no prontuário médico foram excluídas. Quando uma pacientes foi submetida a mais de um ciclo no período estudado, apenas os dados do primeiro ciclo foram incluídos na análise, e todas as mulheres selecionadas foram analisadas.

4.3.5 Registro dos dados

Todos os dados obtidos para o presente estudo foram obtidos por meio de revisão de prontuários. Esses dados foram compilados em planilha do programa Excel (Microsoft Corp., Redmond, USA) e, posteriormente, analisados.

4.3.6 Análise estatística

Considerando a análise estatística, inicialmente foi verificado se as variáveis contínuas apresentavam distribuição normal, por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov. As variáveis contínuas com distribuição normal foram sumarizadas como média \pm desvio-padrão e realizada comparação entre os grupos por ANOVA. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram sumarizadas como mediana (intervalo interquartil) e comparações entre os grupos foram realizadas por teste de Kruskal-Wallis. Os dados binários foram apresentados como razão e proporção e comparados entre grupos pelo teste χ^2 . O nível de significância foi estabelecido como $p < 0,05$. Foi realizada análise estatística por um dos autores (WPM) usando o *software* SPSS (versão 18.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4.3.7 Análises adicionais

Adicionalmente, foi realizada análise pós-teste (post-hoc analysis) para determinar o poder da amostra em definir a diferença de 10% na taxa de gravidez clínica e de nascidos vivos entre grupos (TSH < 2,5 mIU/L vs. TSH \geq 2,5 mIU/L).

5. Resultados

5.1 Participantes

No período do estudo, 787 pacientes foram submetidas a ciclos de FIV/ICSI; como foram incluídos apenas os dados do primeiro ciclo de cada paciente realizado no período, seriam analisados os dados de 787 ciclos. No entanto, foi necessário excluir 60 pacientes da análise, pois não constava registro dos níveis de TSH no prontuário médico e assim, 727 pacientes foram avaliadas. Todas puderam ser acompanhadas até o teste de gravidez negativo, ou até o final da gravidez. Em relação aos resultados reprodutivos, todas as mulheres selecionadas puderam ser analisadas (Figura 1).

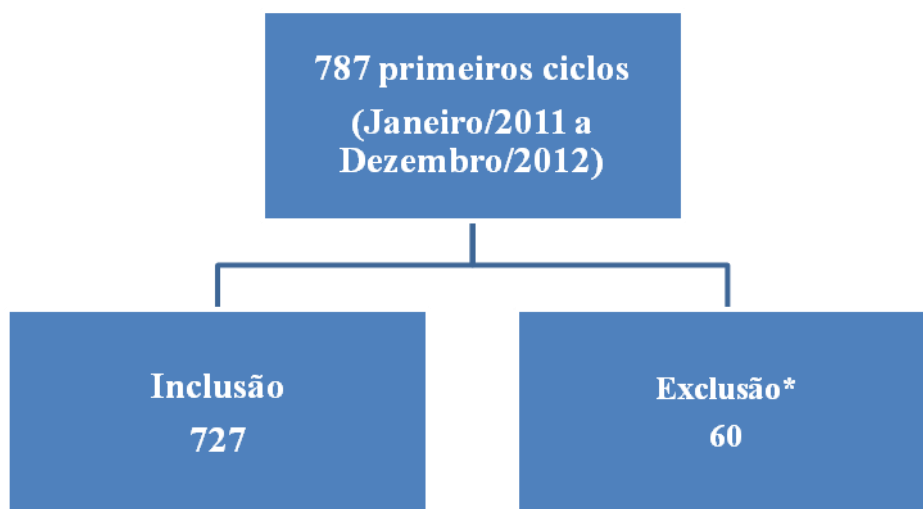


Figura 1: Fluxograma do estudo. (*Ausência de registro de níveis de TSH em prontuário médico).

5.2 Dados descritivos

Considerando hipotireoidismo subclínico quando os níveis de TSH estavam acima de 4,0 mIU/L e menor que 10,0 mIU/L e que todas as pacientes em uso de LT4 apresentavam hipotireoidismo, a prevalência dessa doença no presente

estudo foi de 15,13%. Das 727 pacientes incluídas, 455 (62,58%) apresentavam TSH <2,5 mIU/L; 162 (22,28%) concentrações de TSH entre 2,5 e 4,0 mIU/L e 33 (4,55%) TSH acima de 4,0 mIU/L. Das pacientes incluídas, 77 (10,59%) usavam LT4 e demonstravam valor médio de TSH de 2,74 mIU/L \pm 2,12 (Tabela 1). Nenhuma paciente apresentou concentrações de TSH acima de 10,0 mIU/L para ser considerada com hipotireoidismo clínico. De acordo com a indicação de ICSI, 2,88% (21/727) das pacientes manifestavam desordens ovulatórias; 15,68% (114/727) endometriose; 30,26% (220/727) dos casos eram devidos a fator masculino; 29,57% (215/727) foram identificadas com mais de um fator de subfertilidade e 11,82% (86/727) tinham infertilidade sem causa aparente (Tabela 1).

Tabela 1: Características clínicas das pacientes incluídas no estudo.

Variáveis	TSH<2,5 mIU/L (n=455)	TSH≥2,5<4,0 mIU/L (n=162)	TSH≥4,0<10,0 mIU/L (n=33)	Grupo de pacientes usando tiroxina (n=77)	p
TSH (mIU/L)	1,5 (1,1-1,9)	2,9 (2,7-3,4)	4,4 (4,1-4,6)	2,3 (1,1-4,2)	p<0,001
Idade (anos)	35 (31-38)	35 (32-38)	35 (31-39)	35 (32-39)	p=0,21
Tempo de infertilidade (meses)	60 (38-92)	54 (30,3-86)	60,5 (36,3-91,8)	49 (33,5-82)	p=0,26
Peso (kg)	64 (57-73)	64 (57,9-72,3)	64,7 (53,3-74,1)	64,5 (59,2-73)	p=0,82
Estatuta (m)	1,63 (1,58-1,67)	1,64 (1,59-1,68)	1,62 (1,6-1,65)	1,64 (1,59-1,67)	p=0,55
IMC (kg/m ²)	24,2 (21,6-27,4)	24 (21,9-27,3)	24,2 (21,2-27,3)	24,4 (22,5-27,5)	p=0,93
CFA	10 (6-18)	10 (6-17)	12 (6-18)	8 (6-14)	p=0,37
Causa de infertilidade	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Fator ovulatório	15 (3,3)	3 (1,9)	1 (3)	2 (2,6)	
Endometriose	71 (15,6)	28 (17,3)	3 (9,1)	12 (15,6)	
Fator masculino	136 (29,9)	46 (28,4)	11 (33,3)	27 (35,1)	p=0,79
Fator tubário	42 (9,2)	20 (12,3)	4 (12,1)	5 (6,5)	
Combinado	136 (29,9)	43 (26,5)	10 (30,3)	26 (33,8)	
Sem causa aparente	55 (12,1)	22 (13,6)	4 (12,1)	5 (6,5)	

TSH: hormônio estimulante da tireoide; kg: quilogramas; m: metro; CFA: contagem de folículos antrais.

Para TSH, idade, tempo de infertilidade, peso, estatuta, IMC e CFA: Dados representados em mediana (1º - 3º quartis).

Nenhuma diferença significativa foi observada entre os quatro grupos, em relação às características das pacientes, como: idade, peso, altura, IMC, tempo de infertilidade, indicação para ICSI e CFA (Tabela 1). No que diz respeito aos tipo de EOC, 65,61% (477 pacientes) usaram protocolo com antagonista de

GnRH e doses padrão de gonadotrofinas (150-300 IU/dia); em 21,32% (155 mulheres) foi aplicado protocolo com agonista do GnRH e doses padrão de gonadotropinas; e em 13,06% (95 pacientes) citrato de clomifeno com baixas doses de gonadotrofinas (150 IU/dia). A distribuição dos protocolos de EOC entre os grupos está descrita na Tabela 2. Não houve diferença entre os grupos em relação aos protocolos de EOC utilizados por cada grupo.

Tabela 2: Características da estimulação ovariana e parâmetros relacionados à resposta ovariana.

Variáveis	TSH<2,5 mIU/L (n=455)	TSH≥2,5<4,0 mIU/L (n=162)	TSH≥4,0<10,0 mIU/L (n=33)	Grupo de pacientes usando tiroxina (n=77)	p
Protocolo de EOC					
Antagonista [n(%)]	292 (64,2)	108 (66,7)	21 (63,6)	56 (72,7)	0,78
Agonista [n(%)]	100 (22)	32 (19,8)	9 (27,3)	14 (18,2)	
CC + Antagonista [n(%)]	63 (13,8)	22 (13,6)	3 (9,1)	7 (9,1)	
Dose total de FSH (UI)	1650 (1200-2325)	1600 (1213-2225)	1427 (1206-1856)	2000 (1500-2325)	0,08
Duração da EOC (dias)	9 (8-11)	9 (8-11)	9 (8-10,8)	9 (8-11)	0,84
Ciclos suspensos por má resposta [n(%)]	19 (4,2)	5 (3,1)	2 (6,1)	3 (3,9)	0,79
Número de oócitos captados	5 (3-10)	6 (2-10)	5 (3-9)	6 (2-10)	0,97
Número de oócitos maduros (MII)	4 (2-7)	4 (2 - 7,5)	3,5 (2-6)	5 (2-8)	0,85

TSH: hormônio estimulante da tireoide; **CC:** citrato de clomifeno; **FSH:** hormônio folículo estimulante; **EOC:** estimulação ovariana controlada; **MI:** metáfase II; **FSH total,** duração da EOC, ciclos suspensos por má resposta, número de oócitos captados, número de oócitos maduros (**MI:** dados representados em mediana (1^o - 3^o quartis).

5.3 Resultados principais

Nenhuma diferença significativa foi observada entre os quatro grupos avaliados quanto aos parâmetros relacionados à resposta ovariana: dose total de FSH-r, utilizada durante a EOC e duração da EOC, número de oócitos captados e número de oócitos maduros (MI) (Tabela 2). Também não houve diferença significativa entre os quatro grupos em relação a ciclos suspensos por má resposta, ciclos com transferência embrionária, ciclos com transferência de embrião de qualidade *top*, ciclos com criopreservação de oócitos e ciclos com

criopreservação de embriões (Tabela 3). Ao serem analisados os resultados reprodutivos dos quatro grupos, verificou-se que não houve diferença em relação a teste de gravidez positivo, taxa de gravidez clínica, de nascido vivo e gravidez múltipla (Tabela 3).

Tabela 3: Desfechos reprodutivos dos ciclos de reprodução assistida.

Variáveis	TSH<2,5 mIU/L (n=455)	TSH≥2,5<4,0 mIU/L (n=162)	TSH≥4,0<10,0 mIU/L (n=33)	Grupo de pacientes usando tiroxina (n=77)	p
Ciclo com TE a fresco [n(%)]	369 (81,1)	136 (84)	24 (72,7)	60 (77,9)	0,39
Ciclo com TE a fresco top [n(%)]	214 (47)	75 (46,3)	14 (42,4)	30 (39)	0,60
Ciclo com congelamento de óvulos [n(%)]	20 (4,4)	4 (2,5)	2 (6,1)	2 (2,6)	0,55
Ciclo com congelamento de embriões [n(%)]	183 (40,2)	63 (38,9)	12 (36,4)	26 (33,8)	0,75
Beta hCG positivo [n(%)]	133 (29,2)	52 (32,1)	9 (27,3)	27 (35,1)	0,69
Taxa de gravidez clínica [n(%)]	111 (24,4)	42 (25,9)	8 (24,2)	25 (32,5)	0,51
Taxa de nascido vivo [n(%)]	92 (20,2)	36 (22,2)	7 (21,2)	21 (27,3)	0,55
Taxa de abortamento [n(%)]	19 (17,1)	6 (14,3)	1 (12,5)	4(16)	0,79
Taxa de gestação múltipla [n(%)]	30 (27)	9 (21,4)	2 (25)	11 (44)	0,25

TSH: hormônio estimulante da tireoide. **TE:** transferência embrionária. **hCG:** gonadotrofina coriônica humana. **Taxa de gravidez clínica:** número de pacientes apresentando embrião com batimentos cardíacos ao ultrassom transvaginal 4 a 5 semanas após a TE x 100; **Taxa de nascido vivo:** número de mulheres que tiveram parto com nascido vivo dividido pelo número de mulheres que tiveram gravidez clínica x 100; **Taxa de abortamento:** número de mulheres que tiveram abortamento dividido pelo número de mulheres que tiveram gravidez clínica x 100; **Taxa de gestação múltipla:** número de mulheres que tiveram parto com mais de um nascido vivo dividido pelo número de mulheres com gravidez clínica x 100.

5.4 Análises adicionais

O presente estudo teve poder de 81% de detectar diferença de 10% em taxas de gravidez clínica e de 88% de identificar diferença de 10% na taxa de nascidos vivos entre mulheres com TSH <2,5 mIU/L e TSH ≥2,5 mIU/L.

6. Discussão

Mulheres com concentrações séricas de TSH <2,5 mIU/L, entre 2,4 e 4,0 mIU/L, entre 4,0 e 10,0 mIU/L e também aquelas usando LT4 para o tratamento de hipotireoidismo mostraram resultados reprodutivos semelhantes quando se analisaram, não apenas as taxa de nascidos vivos mas também a taxa de gravidez clínica, de abortamento e de gestação múltipla. Os achados do presente estudo também demonstraram que a resposta à EOC, avaliada pela dose total de r-FSH utilizada, duração da EOC e pelo número de oócitos maduros captados foi semelhante entre essas pacientes.

Como este é um estudo de coorte retrospectiva, foi necessário confiar nos dados registrados nos prontuários. Quase 8% das pacientes submetidas à EOC para TRA não possuíam registro de níveis de TSH séricos nos prontuários médicos e foram excluídas da análise. Dados relacionados a anticorpos antitireoidianos não foram registrados nos prontuários médicos para a maioria das pacientes e, portanto, não foram avaliados no presente estudo. Embora não tenha sido avaliada a TAI neste estudo, a ausência de diferença entre este grupo e os controles, em relação à taxa de gravidez e de abortamento mostrada em uma metanálise (van den Boogaard et al., 2011), ressalta a possibilidade destes resultados não terem sido impactados pela ausência de investigação de TAI. Dosar concentrações séricas de TSH e de anticorpos antitireoidianos de rotina para pacientes assintomáticas, que serão submetidas a TRA, não está recomendado pelas principais sociedades de reprodução humana (ASRM, 2012; National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2013), portanto é aceitável que nem todas as pacientes apresentem esses dados no momento do ciclo de TRA. Além disso, as limitações dos ensaios, particularmente quanto ao viés, deveriam ser levadas em conta (Beckett; MacKenzie, 2007).

No presente estudo, não foram dosadas as concentrações de T4L das pacientes incluídas, e apesar dessa dosagem fazer parte da definição de hipotireoidismo subclínico, a T4 não é rotineiramente medida devido ao baixo rendimento desse exame para pacientes assintomáticas, com discretas elevações de TSH, mas o valor normal de T4L teria ajudado a excluir alguns raros casos de hipotireoidismo (Michalakis et al., 2011).

Não foi objetivo deste estudo avaliar dados relacionados a complicações tardias da gestação (como parto pré-termo, pré-eclâmpsia e descolamento de placenta), assim como mortalidade neonatal e morbidade perinatal (como peso ao nascer, índice de Apgar, desconforto respiratório, malformações congênitas ou alterações cognitivas), como ocorreu no estudo de Haddow et al. (1999)[4].

No presente estudo, foi utilizado o valor de 4,0 mIU/L como ponto de corte para as concentrações de TSH para o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico, refletindo uma preocupação com os exageros em relação ao diagnóstico e supertratamento. Não há evidências que dêem suporte ao tratamento de pacientes com concentrações de TSH entre 2,5 e 4,0-4,5 mIU/L e poucos estudos avaliaram a associação entre concentrações de TSH periconcepcionais e desfechos obstétricos em mulheres eutireoidianas (Karmon et al., 2015) . Os resultados deste estudo foram consistentes com os achados de Reh et al. (2010), Michalakis et al. (2011) e Chai et al. (2014). Karmon et al. (2015) não encontraram diferenças nas taxas de gravidez clínica ou de parto em mulheres submetidas à inseminação intrauterina (IUI) com concentrações de TSH de 0,4-2,49 mIU/L e aquelas com TSH entre 2,5 e 4,99 mIU/L, mas, de forma não esperada, relataram taxas de abortamento maiores em pacientes com concentrações de TSH de 0,4-2,49 mIU/L.

Protocolos elaborados pela *American Association of Clinical Endocrinologists* e pela *American Thyroid Association* (Garber et al., 2012) e outro pela *Endocrine Society* (De Groot et al., 2012) afirmam que pacientes que desejam engravidar, mulheres inférteis que serão submetidas a TRA e aquelas com anticorpos antitireoidianos deveriam receber tratamento com LT4 para manterem os níveis de TSH abaixo de 2,5 mIU/L. O presente estudo mostrou que uma porcentagem elevada de pacientes submetidas à EOC para FIV/ICSI apresentaram concentrações de TSH entre 2,5 e 4,0 mIU/L (22,3%). Segundo essas recomendações, todas as mulheres deveriam ser tratadas e, embora estudos retrospectivos evidenciem aumento no risco de eventos obstétricos adversos, ainda são poucos os estudos bem desenhados avaliando se essas pacientes se beneficiariam do tratamento com LT4 (Stagnaro-Green et al., 2011; van den Boogaard et al., 2011) e, como foi previamente exposto, não existe

consenso, até mesmo se o TSH deveria ser dosado em pacientes inférteis assintomáticas (ASRM, 2012; National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2013). Por outro lado, os achados do presente estudo não mostraram comprometimento dos resultados obstétricos, incluindo taxas de nascidos vivos e de abortamento em mulheres submetidas à EOC para TRA com TSH acima de 2,5 mIU/L.

Para as sociedades de reprodução humana, mulheres com subfertilidade não são mais propensas a apresentarem doença tireoidiana do que a população geral (National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK), 2013), enquanto que a *Endocrine Society* afirma que a prevalência de doença tireoidiana é maior em pacientes subférteis, variando de 1 a 43% em diferentes estudos (De Groot et al., 2012). Uma pesquisa nos Estados Unidos, incluindo 17353 pacientes assintomáticas com idade ≥ 12 anos, encontrou prevalência de hipotireoidismo de 4,6% (clínico ou subclínico) (Hollowell et al., 2002). Um estudo sobre doença tireoidiana desenvolvido no Colorado - Estados Unidos, que avaliou 25862 pacientes assintomáticas encontrou prevalência da doença de 9,5% (Canaris et al., 2000). Outro estudo realizado com 299 mulheres inférteis finlandesas encontrou prevalência de 4,0% de doença tireoidiana (Arojoki et al., 2000).

Neste estudo, a prevalência de doença tireoidiana em mulheres inférteis foi de 15,13% (110/727 mulheres), mais alta do que é descrito para a população geral. Não existe nenhum estudo de prevalência disponível incluindo amplo número de mulheres subférteis em idade reprodutiva, nem mesmo na população brasileira. Portanto, é possível que uma pesquisa com grande número de pacientes subférteis encontrasse resultados diferentes. Outra questão a ser considerada é que se o limite do TSH estimado para o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico fôr 2,5 mIU/L, isso resultará em aumento de quase cinco vezes no número de mulheres diagnosticadas com hipotireoidismo subclínico (Reh et al., 2010).

Como este é um estudo observacional retrospectivo, a generalização dos achados descritos é limitada, mas serve para encorajar o desenvolvimento de estudos prospectivos avaliando desfechos reprodutivos em pacientes com

diferentes concentrações de TSH submetidas à EOC para TRA com o objetivo de esclarecer se diferentes concentrações de TSH interferem nos resultados reprodutivos. Se fôr comprovado que níveis elevados de TSH prejudicam os resultados reprodutivos após ciclos de TRA, então será necessário desenvolver pesquisas bem desenhadas para avaliar o efeito do tratamento com LT4 nos desfechos reprodutivos.

7. Conclusão

Ao se compararem os resultados reprodutivos de pacientes submetidas à EOC para TRA com diferentes concentrações séricas de TSH, não foram encontradas diferenças significativas em relação à resposta à EOC, taxa de gravidez clínica e de nascido vivo entre mulheres com TSH $<2,5$ mIU/L e $\geq 2,5$ mIU/L. Os achados do presente estudo são tranquilizadores quanto à não realização do rastreio universal por meio da dosagem do TSH, antes dos ciclos de TRA, uma vez que os resultados obstétricos não foram diferentes entre os grupos.

8. Considerações Finais

Existem ainda várias incertezas no que diz respeito ao hipotireoidismo subclínico e os resultados reprodutivos: 1) se existe recomendação sobre o rastreio com dosagem de TSH ou indicação de dosar anticorpos antitireoidianos para todas as pacientes inférteis que desejam engravidar; 2) se as concentrações de TSH entre 2,5 e 4,0 mIU/L prejudicam os resultados reprodutivos; 3) se há benefícios em relação ao tratamento de pacientes com LT4 quando apresentam concentrações de TSH entre 2,5 e 4,0 mIU/L; 4) se as concentrações de TSH requeridas para pacientes inférteis, que serão submetidas a TRA, devem ser as mesmas de pacientes férteis, que engravidarão espontaneamente.

9. Referências Bibliográficas

Abdel Rahman AH, Aly Abbassy H, Abbassy AA. Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. *Endocr Pract.* 2010;16(5):792-7.

Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod.* 2011;26(6):1270-83.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of recurrent early pregnancy loss. ACOG practice bulletin. *Int J Gynaecol Obstet.* 2002;78:179-90.

American Society for Reproductive Medicine (ASRM) - Practice Committee. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2012;98(2):302-7.

Amouzegar A, Ainy E, Khazan M, Mehran L, Hedayati M, Azizi F. Local versus international recommended TSH references in the assessment of thyroid function during pregnancy. *Horm Metab Res.* 2014;46(3):206-10.

Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A, Koskinen P, Irjala K, Anttila L. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol Endocrinol.* 2000;14(2):127-31.

Beckett G, MacKenzie F. Thyroid guidelines - are thyroid-stimulating hormone assays fit for purpose? *Ann Clin Biochem.*, 2007;44(Pt 3):203-8.

Benaglia L, Busnelli A, Somigliana E, Leonardi M, Vannucchi G, De Leo S, et al. Incidence of elevation of serum thyroid-stimulating hormone during controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;173:53-7.

Bushnik T, Cook JL, Yuzpe AA, Tough S, Collins J. Estimating the prevalence of infertility in Canada. *Human Reprod.* 2012;27(3):738-46.

Busnelli A, Somigliana E, Benaglia L, Sarais V, Ragni G, Fedele L. Thyroid axis dysregulation during in vitro fertilization in hypothyroid-treated patients. *Thyroid.* 2014;24(11):1650-5.

Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-34.

Chai J, Yeung WY, Lee CY, Li HW, Ho PC, Ng HY. Live birth rates following in vitro fertilization in women with thyroid autoimmunity and/or subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(1):122-7.

Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112(1):85-92.

De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2543-65.

Figueiredo JB, Nastri CO, Vieira AD, Martins WP. Clomiphene combined with gonadotropins and GnRH antagonist versus conventional controlled ovarian hyperstimulation without clomiphene in women undergoing assisted reproductive techniques: systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(4):779-90.

Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988-1028.

Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Human Reprod*. 1991;6(3):338-45.

Geva E, Vardinon N, Lessing JB, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, et al. Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an in-vitro fertilization-embryo transfer programme. *Human Reprod*. 1996;11(8):1627-31.

Gracia CR, Morse CB, Chan G, Schilling S, Prewitt M, Sammel MD, et al. Thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation as part of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012;97(3):585-91.

Grassi G, Balsamo A, Ansaldi C, Balbo A, Massobrio M, Benedetto C. Thyroid autoimmunity and infertility. *Gynecol Endocrinol*. 2001;15(5):389-96.

Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med*. 1999;341(8):549-55.

Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):489-99.

Karacan M, Alwaeely F, Cebi Z, Berberoglugil M, Batukan M, Ulug M, et al. Effect of antithyroid antibodies on ICSI outcome in antiphospholipid antibody-negative euthyroid women. *Reprod Biomed Online*. 2013;27(4):376-80.

Karmon AE, Batsis M, Chavarro JE, Souter I. Preconceptional thyroid-stimulating hormone levels and outcomes of intrauterine insemination among euthyroid infertile women. *Fertil Steril*. 2015;103(1):258-63 e1.

Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1650-4.

Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010;31(5):702-55.

Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT Jr. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1999;71(5):843-8.

Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J*. 2014;3(2):76-94.

Magri F, Capelli V, Gaiti M, Brambilla E, Montesion L, Rotondi M, et al. Impaired outcome of controlled ovarian hyperstimulation in women with thyroid autoimmune disease. *Thyroid*. 2013;23(10):1312-8.

Martins WP, Vieira CV, Teixeira DM, Barbosa MA, Dassunção LA, Nastri CO. Ultrasound for monitoring controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(1):25-33.

Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, Yu B, Richter KS, Levy M, et al. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2634-7.

Mintziori G, Goulis DG, Gialamas E, Dosopoulos K, Zouzoulas D, Gitas G, et al. Association of TSH concentrations and thyroid autoimmunity with IVF outcome in women with TSH concentrations within normal adult range. *Gynecol Obstet Invest.* 2014;77(2):84-8.

Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1999;71(1):30-4.

National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Fertility: Assessment and treatment for people with fertility problems. National Institute for Health and Care Excellence, 2013.

Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(7):2587-91.

Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, et al. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(1):3-8.

Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):E44-8.

Poppe K, Glinoeer D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid.* 2002;12(11):997-1001.

Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(7):394-405.

Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2920-2.

Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;5:CD007752.

Reinblatt S, Herrero B, Correa JA, Shalom-Paz E, Ata B, Wiser A, et al. Thyroid stimulating hormone levels rise after assisted reproductive technology. *J Assist Reprod Genet.* 2013;30(10):1347-52.

Shalev E, Eliyahu S, Ziv M, Ben-Ami M. Routine thyroid function tests in infertile women: are they necessary? *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(5):1191-2.

Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA.* 1990;264(11):1422-5.

Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21(10):1081-125.

Stuckey BG, Yeap D, Turner SR. Thyroxine replacement during super-ovulation for in vitro fertilization: a potential gap in management? *Fertil Steril.* 2010;93(7):2414.e1-3.

Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291(2):228-38.

Surks MI, Goswami G, Daniels GH. The thyrotropin reference range should remain unchanged. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5489-96.

Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011;342:d2616.

Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril*. 2013;99(5):1324-1331 e1.

Unuane D, Tournaye H, Velkeniers B, Poppe K. Endocrine disorders & female infertility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011;25(6):861-73.

van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):605-19.

Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update*. 2013;19(3):251-8.

Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5483-8.

10. Anexo

COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO



Ribeirão Preto, 02 de agosto de 2012

Ofício nº 2748/2012
CEP/MGV

Prezadas Senhoras,

O trabalho intitulado **“RELAÇÃO ENTRE OS NÍVEIS SÉRICOS DE TSH E ANTICORPO ANTI-PREOXIDASE E OS RESULTADOS DE PROCEDIMENTOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 350ª Reunião Ordinária realizada em 30/07/2012, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 9682/2012.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DR^a. MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimas Senhoras
PROF^a. DR^a. PAULA ANDREA DE A. SALLES NAVARRO(Orientadora)
ANA LUIZA CRUZ
Depto. de Ginecologia e Obstetrícia

