



JUSSARA DE SOUZA MAYRINK NOVAIS

**PREVALÊNCIA DE TIREOIDITE CRÔNICA
AUTOIMUNE EM MULHERES COM SÍNDROME
DE OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

***PREVALENCE OF AUTOIMMUNE
THYROIDITIS IN WOMEN WITH
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME***

**CAMPINAS
2013**



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

JUSSARA DE SOUZA MAYRINK NOVAIS

**PREVALÊNCIA DE TIREOIDITE CRÔNICA
AUTOIMUNE EM MULHERES COM SÍNDROME DE
OVÁRIOS POLICÍSTICOS**

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. CÁSSIA RAQUEL TEATIN JULIATO
Coorientadora: Prof^ª. Dra. CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO

***PREVALENCE OF AUTOIMMUNE
THYROIDITIS IN WOMEN WITH
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME***

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

*Master's dissertation presented to the Obstetrics and Gynecology
Graduate Program of the School of Medical Sciences, University
of Campinas, to obtain the MSc grade in Health Science, in
the Concentration Area of Gynecology Fisiopathology.*

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DISSERTAÇÃO
DEFENDIDA PELA ALUNA JUSSARA DE SOUZA MAYRINK NOVAIS
E ORIENTADA PELA Prof^ª. Dr^ª. CÁSSIA RAQUEL TEATIN JULIATO

Assinatura da Orientadora

Campinas, 2013

FICHA CATALOGRÁFICA
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M455p	<p>Mayrink, Jussara, 1983- Prevalência de tireoidite crônica autoimune em mulheres com síndrome de ovários policísticos / Jussara de Souza Mayrink. -- Campinas, SP : [s.n.], 2013.</p> <p>Orientador: Cássia Raquel Teatin Juliato. Coorientador: Cristina Laguna Benetti-Pinto. Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p>1. Tireoidite. 2. Síndrome de ovários policísticos. 3. Autoanticorpos tireoidianos. I. Juliato, Cássia Raquel Teatin, 1975-. II. Pinto, Cristina Laguna Benetti, 1959-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.</p>
-------	--

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Prevalence of autoimmune thyroiditis in women with polycystic ovary syndrome

Palavras-chave em inglês:

Thyroiditis
Polycystic ovary syndrome
Thyroid autoantibodies

Área de concentração: Fisiopatologia Ginecológica

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Cássia Raquel Teatin Juliato [Orientador]
Luis Guillermo Bahamondes
Rosana Maria dos Reis

Data de defesa: 16-12-2013

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Diagramação e arte-final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: JUSSARA DE SOUZA MAYRINK NOVAIS

Orientadora: Prof^a. Dr^a. CÁSSIA RAQUEL TEATIN JULIATO

Coorientadora: Prof^a. Dra. CRISTINA LAGUNA BENETTI PINTO

Membros:

1.

2.

3.

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

Data: 16/12/2013

Dedico este trabalho...

...ao incrível e insubstituível ofício da medicina.

Agradecimentos

Ao meu querido Júlio César, pela cumplicidade e amor de tantos anos.

À Sr^a. M.G. Mayrink, pelas sementes lançadas, com tanta precisão, em meio à escuridão da época.

À Dr^a. Cássia, pelos ensinamentos e por ter imprimido suavidade e equilíbrio à execução desta obra.

À Dr^a. Cristina, pela contribuição como coorientadora.

Aos diversos profissionais envolvidos neste trabalho, em especial aos professores da pós-graduação, que em muito acrescentaram para este trabalho.

Às mulheres participantes do estudo.

A Deus, por ter gerenciado tudo isso e garantido seus resultados.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	vii
Resumo	ix
Summary	xi
1. Introdução	13
2. Objetivos	22
2.1. Objetivo geral	22
2.2. Objetivos específicos.....	22
3. Publicação.....	23
4. Conclusões.....	40
5. Referências Bibliográficas.....	41
6. Anexos	45
6.1. Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	45

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico

AE-PCOS – Sociedade de Excesso de Androgênio e Ovários Policísticos

ATG – Anticorpo antitireoglobulina

ATPO – Anticorpo antiperoxidase

CAISM – Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

DCV – Doença cardiovascular

DM2 – *Diabetes mellitus* tipo 2

DP – Desvio padrão

ESHRE/ASRM – Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia

FCM – Faculdade de Ciências Médicas

FSH – Hormônio Folículo-Estimulante

HDL – Lipoproteína de alta densidade (*high density lipoproteins*)

HOMA-IR – Índice de HOMA (*Homeostatic model assessment of insulin resistance*)

- HSC** – Hipotireoidismo subclínico
- IL** – Interleucina
- IMC** – Índice de massa corpórea
- LDL** – Lipoproteína de baixa densidade (*low density lipoproteins*)
- LH** – Hormônio Luteinizante
- RI** – Resistência insulínica
- SHBG** – Globulina Ligadora de Hormônios Sexuais
- SM** – Síndrome metabólica
- SOPC** – Síndrome dos ovários policísticos
- T3L** – Tri-iodotironina
- T4L** – Tiroxina
- Th** – Linfócitos T helper
- TRIG** – Triglicérides
- TSH** – Hormônio estimulador da tireóide
- UNICAMP** – Universidade Estadual de Campinas
- US** – Ultrassonografia

Resumo

Introdução: A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma doença que acomete aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva. Está associada a diversos distúrbios metabólicos, como a resistência insulínica (RI) e a síndrome metabólica (SM). A resistência insulínica, por sua vez, está relacionada a disfunções tireoidianas (hipotireoidismo clínico e subclínico). Alguns estudos têm relacionado essas disfunções à ocorrência de SOP, bem como a maior prevalência de tireoidite crônica autoimune nessas mulheres. Entretanto, esses trabalhos ainda são escassos. **Objetivos:** comparar a prevalência de tireoidite crônica autoimune em mulheres com e sem SOP, comparar a presença de anticorpos antitireoidianos antiperoxidase (ATPO) e antitireoglobulina (ATG) e achados ecográficos tireoidianos sugestivos de tireoidite crônica autoimune em mulheres com e sem SOP. **Sujeitos e métodos:** foi um estudo de corte transversal, incluindo 130 mulheres entre 18 e 40 anos dos ambulatórios de ginecologia endocrinológica e de planejamento familiar do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – entre os meses de agosto de 2012 e agosto de 2013 –, sendo 65 com SOP, em conformidade com o Consenso de Rotterdam de 2004, e 65 mulheres com ciclos menstruais regulares e sem doenças crônicas previamente diagnosticadas. Para todas foram avaliados: índice de massa corpórea (IMC, kg/m^2), graus de

hirsutismo através do índice de Ferriman-Gallwey, TSH, T4L, T3L, glicemia e insulinemia de jejum, avaliação de resistência insulínica através do índice de HOMA, antiperoxidase e antitireoglobulina e ultrassom da glândula tireoide.

Análise Estatística: Para análise dos dados foram usados os testes de Mann-Whitney, t de student, qui quadrado e exato de Fischer. Os dados foram apresentados como média \pm DP. **Resultados:** As 130 mulheres participantes deste estudo eram jovens, com idade entre 18 e 40 anos e média de $27,8 \pm 6,9$ anos no grupo com SOP e $33,5 \pm 5,7$ anos no grupo sem SOP. As mulheres com e sem SOP apresentaram média de IMC de $34,8 \pm 8,9$ e $28,4 \pm 4,8$ kg/m², respectivamente ($p < 0,0001$). O índice de Ferriman-Gallwey para os grupos com e sem SOP foi $8 \pm 3,1$ e $5 \pm 0,7$, respectivamente ($p < 0,0001$). Os valores de insulinemia, glicemia e índice de HOMA também foram significativamente maiores na presença de SOP. Em relação ao TSH, os valores para mulheres com e sem SOP foram de $2,4 \pm 1,8$ mIU/L e $2,1 \pm 1,2$ mIU/L, respectivamente ($p = 0,0133$). Não houve diferença na ocorrência de ATPO e ATG comparando-se os dois grupos. Não houve diferença entre os grupos para o volume tireoidiano avaliado pela ecografia. Entretanto, as glândulas eram mais hipoecoicas no grupo com SOP (26,8% *versus* 15,4%; $p = 0,05$). A prevalência de HSC foi de 16,9% (11/65mulheres) no grupo com SOP e 6,2% (4/65 mulheres) no grupo sem SOP. Em relação ao diagnóstico de tireoidite crônica autoimune, houve diferença significativa em sua prevalência, com 43,1% de tireoidite no grupo com SOP e 26,2% no grupo sem SOP ($p = 0,04$). **Conclusão:** A maior prevalência de tireoidite crônica autoimune e de alteração na função tireoidiana (HSC) das mulheres com SOP indicam a necessidade de manter-se vigilância periódica sobre a função tireoidiana, embora não aponte a necessidade de pesquisa rotineira de anticorpos antitireoidianos.

Summary

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a condition that affects approximately 10% of women of reproductive age. It's associated with various metabolic disorders such as insulin resistance (IR) and metabolic syndrome (MS). Insulin resistance, in turn, is related to thyroid dysfunction (clinical and subclinical hypothyroidism). Some studies have linked these disorders to the occurrence of PCOS as well as a higher prevalence of autoimmune thyroiditis. However, these studies are still scarce. **Objectives:** To compare the prevalence of autoimmune thyroiditis, the occurrence of anti-thyroid peroxidase antibodies (ATPO) and anti-thyroglobulin (ATG) and thyroid ultrasound findings suggestive of autoimmune thyroiditis in subjects with and without PCOS. **Subjects and methods:** It was a cross-sectional study including 130 women between 18 and 40 years of outpatient gynecological endocrinology and family planning at the Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, State University of Campinas, between the months of August 2012 and August 2013, 65 with PCOS, in accordance with the Rotterdam criteria, and 65 women with regular menstrual cycles and without previously diagnosed chronic diseases. For all evaluated: body mass index (BMI, kg/m²), degree of hirsutism by Ferriman –

Gallwey, TSH , FT4 , FT3, blood glucose and fasting insulin, assessment of insulin resistance by HOMA index, ATPO and ATG and ultrasound of the thyroid gland. **Statistical analysis:** For data analysis we used the Mann- Whitney test, Student's t, chi-square and exact Fisher. Data were presented as mean \pm SD. **Results:** 130 women participating in this study were young, between 18 and 40 years, 27.8 ± 6.9 years in the PCOS group and 33.5 ± 5.7 years in the group without PCOS. Women with and without PCOS had a mean BMI of 34.8 ± 8.9 and 28.4 ± 4.8 kg/m² , respectively ($p < 0.0001$) . The Ferriman - Gallwey index for the groups with and without PCOS was 8 ± 5 and 3.1 ± 0.7 , respectively ($p < 0.0001$). The amounts of insulin, glucose and HOMA index were also significantly higher in the presence of PCOS. The TSH values for women with and without PCOS were 2.4 ± 1.8 mIU / L and 2.1 ± 1.2 mIU / L, respectively ($p = 0.0133$). There was no difference in the occurrence of ATPO and ATG comparing the two groups. There was no difference between groups for thyroid volume measured by ultrasound. However, the glands were more hypoechoic in the PCOS group (26.8% vs. 15.4%, $p = 0.05$). The prevalence of SCH was 16.9 % (11/65 women) in the PCOS group and 6.2% (4/65 women) in the group without PCOS. The prevalence of autoimmune thyroiditis in the PCOS group was 43.1% and 26.2% in the group without PCOS ($p = 0.04$). **Conclusion:** The higher prevalence autoimmune thyroiditis and SCH in women with PCOS indicates the necessity of keeping surveillance on their periodic thyroid function, but do not point the necessity of routine investigation of antithyroid antibodies.

1. Introdução

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é um distúrbio endócrino-metabólico que acomete aproximadamente 10% das mulheres em idade reprodutiva (1). Essa patologia foi inicialmente descrita em 1935, por Stein e Leventhal, que observaram associação entre amenorreia, hirsutismo e obesidade. As mulheres com essa condição apresentavam ovários com volume aumentado, cápsulas espessadas e brancas e múltiplos cistos de localização subcapsular, além de estroma denso e hipertrófico (2). Com o passar dos anos e o desenvolvimento de novas tecnologias diagnósticas, diversos outros elementos têm sido incorporados à descrição da SOP.

A SOP é uma doença de manifestação heterogênea, cujos critérios diagnósticos são eventualmente revistos (3). Os mais utilizados são os recomendados pela Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (ESHRE/ASRM) e pela Sociedade de Excesso de Androgênio e Ovários Policísticos (AE-PCOS) (1, 4, 5).

Os critérios da ESHRE/ASRM definem como portadoras de SOP as mulheres que apresentem duas das três condições a seguir: amenorreia ou oligomenorreia, hiperandrogenismo clínico ou laboratorial e/ou ovários de aspecto policístico ao ultrassom, tendo sido afastadas outras etiologias, dentre as quais hiperplasia adrenal congênita (em especial a forma não clássica), síndrome de Cushing, doenças tireoidianas, hiperprolactinemia e tumores produtores de andrógenos (3-5). O aspecto policístico dos ovários ao ultrassom consiste na presença de 12 ou mais folículos, medindo de 2 mm a 9 mm em seu maior diâmetro em ovários com volume superior a 10 ml (4). Conforme recomendação da ESHRE/ASRM, basta que apenas um dos ovários apresente essas características para que o critério seja considerado presente (4).

Outra definição usada para SOP é a da Sociedade de Excesso de Androgênio e Ovários Policísticos. De acordo com essa sociedade, o excesso de androgênios é condição obrigatória para a caracterização da SOP e os critérios para defini-la incluem oligo/anovulação ou ovários policísticos ao ultrassom e hiperandrogenismo clínico ou laboratorial (5).

Apesar de a SOP ter sido descrita há muitos anos, ainda se conhece muito pouco a respeito de sua etiologia. Há estudos que mostram uma ocorrência familiar, sugerindo sua origem genética (6). Entretanto, até o momento nenhum gene específico foi isolado, apenas alguns polimorfismos de HLA em determinados grupos étnicos, com resultados ainda conflitantes (7). De forma semelhante ao que ocorre com outros distúrbios ovarianos (falência prematura ovariana, infertilidade sem causa aparente, endometriose), tem-se considerado a possibilidade de

associação entre SOP e autoimunidade (8-12). Como argumentos favoráveis a essa etiologia, pode-se citar a presença na SOP de maiores níveis de anticorpos antinucleares (considerados marcadores comuns de autoimunidade), dentre eles anti-histona e anti-DNA (10), o achado de infiltração linfocítica nesses ovários e a maior incidência de anticorpos anti-FSH (11). Gleicher e colaboradores defendem a ideia de que SOP seria o outro extremo da falência ovariana precoce, essa última relacionada à ação de autoanticorpos sobre o parênquima ovariano, ocasionando sua perda de função (12).

As principais questões que levam as mulheres com SOP a procurar ajuda médica são irregularidade menstrual, hirsutismo e infertilidade (5). Entretanto, cada vez mais, outras questões clínico-metabólicas têm sido incorporadas ao acompanhamento dessas mulheres e merecem especial atenção, principalmente por serem passíveis de intervenção médica antes de se instalarem.

É bem conhecida a associação da SOP com resistência insulínica (RI) e síndrome metabólica (SM), aumentando o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial, dislipidemia e, potencialmente, doenças cardiovasculares (DCV) (4).

A resistência insulínica acomete cerca de 50% a 80% das mulheres com SOP e dessas, um subgrupo estaria sujeito a evoluir para quadros de intolerância à glicose e DM2, com taxas de prevalência de 31,3% e 7,5%, respectivamente (3, 13). Mulheres com SOP evoluem de quadros de intolerância à glicose para DM2 mais frequentemente do que mulheres da mesma idade sem

SOP (8,7% *versus* 2,9%). Apresentam ainda maior chance de desenvolver diabetes gestacional, com risco relativo de 2,94 (3, 14).

Estudos com grandes coortes têm mostrado que sujeitos com distúrbios no metabolismo de glicose apresentam taxas de mortalidade superiores a 65% por causas cardiovasculares (15). Como esses distúrbios podem estar presentes em mulheres com SOP, hipotetiza-se que essas também estariam expostas a esse risco, sendo necessários estudos longitudinais para melhor avaliação (3).

A resistência insulínica também é elemento de fundamental importância na patogênese da SOP (3, 6). Sabe-se que a hiperinsulinemia reduz as taxas de SHBG (proteína ligadora de hormônios sexuais), determinando aumento dos níveis de testosterona livre. Paralelamente, a insulina atua com o LH (hormônio luteinizante) sobre as células da teca ovarianas, causando ativação enzimática e, dessa forma, aumentando a secreção de andrógenos pelos ovários (16). Também ficou evidenciado que em mulheres hiperandrogênicas, a insulina teria uma ação direta sobre as adrenais, determinando um aumento de sensibilidade dessas glândulas ao ACTH (6). Dá-se, com isso, a hiperandrogenemia e/ou hiperandrogenismo clínico, que é um dos possíveis fenótipos da SOP (1, 3, 16).

Recentemente, tem-se estudado a relação entre SOP e disfunções tireoidianas, em especial hipotireoidismo, tanto em sua forma clínica como também em sua forma subclínica de apresentação (17-19).

O hipotireoidismo pode aumentar os níveis de testosterona livre pela redução das taxas de SHBG ou pela diminuição do *clearance* de androstenediona e

estrona, determinando assim hiperandrogenemia (17, 19, 20). Nessa doença, a captação da glicose pelo músculo e pelo tecido adiposo é resistente à ação da insulina, ocasionando um quadro de hiperinsulinismo e, conseqüentemente, aumento dos níveis de androgênios pelos mecanismos explicados previamente (21). Também são verificadas alterações no metabolismo lipídico, em especial em relação à fração LDL, determinando maior risco de DCV, tanto nas formas clínicas como nas subclínicas de hipotireoidismo (22). O hipotireoidismo subclínico tem sido associado à maior ocorrência de falência cardíaca. O risco é progressivamente maior quanto maiores forem os níveis de TSH. Dessa forma, o risco é 2,6 vezes superior em sujeitos com TSH entre 7 mU/L e 9,9 mU/L e 3,26 vezes naqueles com TSH superiores a 10mU/L, comparados a sujeitos com níveis de TSH inferiores a 7 mU/L (23).

Com relação à SOP, um estudo mostrou que mulheres com essa síndrome e níveis elevados de TSH tinham piora do perfil lipídico (17). Outros autores mostraram, em trabalho recente, maior prevalência de hipotireoidismo subclínico entre mulheres brasileiras com diagnóstico de SOP do que na população em geral (11,3% vs 5%, respectivamente) (24). Nesse grupo de mulheres, em que houve a coexistência das comorbidades tireoidiana e ovariana, os níveis de LDL foram superiores (24).

Diante dos possíveis desdobramentos metabólicos do hipotireoidismo, a coexistência de SOP e disfunção tireoidiana determina uma piora na androgenização, no hiperinsulinismo e na dislipidemia característicos dessas mulheres (25).

A principal causa de hipotireoidismo clínico e subclínico em áreas nas quais a ingestão de iodo é normal é a tireoidite crônica autoimune (25). Trata-se de uma doença predominantemente feminina, acometendo cerca de 4% das mulheres da população geral (26, 27). Quando se manifesta durante a menacme pode determinar alterações nos ciclos menstruais, infertilidade e aumentar as taxas de abortos de repetição e partos prematuros (25, 27).

A tireoidite crônica autoimune apresenta-se sob duas formas clínicas: a forma de bócio, quando é chamada de Tireoidite de Hashimoto, e a forma atrófica. Há uma diferença histológica entre essas duas formas: na primeira, além da característica infiltração linfocítica da glândula, podem ser observadas células de Hürthle (células foliculares aumentadas de volume e com citoplasma granular); já na forma atrófica o que se observa é uma substituição do parênquima tireoidiano por fibrose (27). Os marcadores da tireoidite crônica autoimune são os anticorpos antitireoidianos. Cerca de 60% dos pacientes apresentam anticorpos antitireoglobulina (ATG) positivos e 95% apresentam anticorpos antiperoxidase (ATPO) positivos (27). Entre os indivíduos com anticorpos positivos, 50% a 75% são eutiroideanos, 25% a 50% apresentam HSC e 5% a 10% têm hipotireoidismo clínico (27).

Em relação à avaliação ecográfica, foi mostrado que a redução de ecogenicidade da glândula tireoide é importante fator preditor do diagnóstico de tireoidite crônica autoimune (26). Nesse estudo, os autores avaliaram a correlação entre a presença de ATPO, citologias compatíveis com tireoidite autoimune e achado ecográfico de redução da ecogenicidade da glândula. Entre

os 452 sujeitos com o achado de diminuição da ecogenicidade, 88% apresentaram diagnóstico citológico e/ou clínico de tireoidite crônica autoimune; por outro lado, entre 100 sujeitos com avaliação ecográfica tireoidiana normal, apenas 7% tinham esse diagnóstico (26). Entretanto, as opiniões se dividem acerca da aplicabilidade clínica do ultrassom no diagnóstico de tireoidite autoimune, decorrente da grande subjetividade inerente ao método, com taxas de sensibilidade que variam de 19% a 95% (26, 28).

A tireoidite crônica autoimune parece resultar de uma combinação de fatores ambientais e predisposição genética, que juntos desencadeariam uma reação inflamatória contra a glândula. Já foi demonstrada uma maior prevalência com subtipos específicos de HLA DR3, DR4 e DR5 e outros genes (20, 25).

Com relação aos fatores ambientais, os hormônios sexuais femininos são cada vez mais objeto de estudos, que buscam associar as oscilações hormonais ao aparecimento de doenças autoimunes, mais frequentes entre mulheres (como é o caso da tireoidite crônica autoimune) (9). Altos níveis de estrógeno ocasionam aumento da síntese de interleucina (IL) 4 por linfócitos T Helper (Th) 2, IL1 por monócitos, IL6 em linfócitos T e interferon gama em linfócitos Th1. Em indivíduos com ciclos menstruais regulares, durante a fase folicular, há aumento das concentrações de IL6, com sua redução durante a fase lútea, mostrando assim, uma relação negativa entre a resposta inflamatória e níveis de progesterona. Dessa forma, o efeito estimulatório do sistema imune (produção de autoanticorpos) desencadeado pelo estrógeno seria inibido pela progesterona (8, 9). No caso específico das mulheres com SOP, que apresentam um aumento

da razão estrógeno/progesterona decorrentes dos distúrbios ovulatórios característicos da doença, hipotetiza-se que haveria uma predisposição à formação de autoanticorpos e doenças autoimunes (8, 10, 12).

Atualmente, pesquisas têm sido feitas a fim de investigar a ocorrência de tireoidite crônica autoimune em mulheres com SOP. Em um estudo com 175 mulheres com SOP e 168 sem essa condição, foram observadas as taxas de 26,9% de anticorpos ATPO e/ou ATG positivos no primeiro grupo e de 8,3% no segundo grupo ($p < 0,001$). Também houve maior ocorrência de hipoecogenicidade da glândula tireoide no grupo com SOP (42,3% *versus* 6,5%; $p < 0,001$) (20).

Um grupo pesquisou a prevalência de SOP em uma população de adolescentes eutireoidianas com diagnóstico citológico de tireoidite crônica autoimune. Nesse estudo, foi mostrada maior ocorrência de características associadas à SOP entre essas adolescentes, em relação às que não apresentavam alteração citológica tireoidiana prévia (46,8% *versus* 4,3%, $p = 0,001$) (29).

Recentemente, um estudo encontrou prevalência de 27% de tireoidite crônica autoimune entre mulheres italianas com SOP, e de 8% entre mulheres sem esse diagnóstico ($p < 0,001$). Ainda nesse trabalho, foram comparados parâmetros clínicos (hirsutismo, IMC, aspecto ecográfico ovariano) e laboratoriais (LH, FSH, androstenediona, testosterona, hormônio antimulleriano, inibina B, índice de HOMA, tiroxina livre e TSH) no grupo com SOP, entre mulheres com

e sem tireoidite, e não foram encontradas diferenças estatísticas, exceto no que se refere ao valor de TSH, mais elevado no grupo com tireoidite crônica autoimune (2,8 mU/L *versus* 1,61 mU/L; $p < 0,001$) (30).

Por outro lado, outros estudos encontraram resultados discordantes aos anteriormente citados. Em 2011, estudo envolvendo 165 mulheres divididas em dois grupos com e sem SOP, não encontrou diferença em relação à ocorrência dos anticorpos ATPO ou ATG (31).

Outro estudo avaliou a prevalência de ATG e ATPO em dois grupos: 72 mulheres iranianas com diagnóstico de SOP e 90 mulheres sem essa condição. O valor da média do título de ATPO encontrado entre mulheres com SOP foi superior ao valor encontrado no grupo-controle (216 IU/ml *versus* 131 IU/ml, $p = 0,04$). Entretanto, quando os valores absolutos desses títulos foram classificados em níveis positivos e negativos, não houve diferença estatística entre os grupos (30,6% *versus* 27,8%, $p = 0,73$) (25).

Do exposto, os resultados dos estudos que buscam uma intersecção entre tireoidite crônica autoimune e SOP ainda são conflitantes. Essa associação tem sua importância, uma vez que a doença tireoidiana determina piora das condições metabólicas já estabelecidas pela SOP.

Sendo assim, a constatação da maior prevalência de tireoidite crônica autoimune em mulheres com SOP poderia determinar mudanças nas práticas clínicas e laboratoriais no que se refere à investigação da glândula tireoide, visando a melhorar a assistência à mulher com SOP.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar a prevalência de tireoidite crônica autoimune em mulheres com SOP.

2.2. Objetivos específicos

- Comparar a prevalência de tireoidite crônica autoimune em mulheres com e sem SOP.
- Comparar a frequência de anticorpos antitireoidianos (antiperoxidase e antitireoglobulina) em mulheres com e sem SOP.
- Comparar a frequência de alterações ecográficas compatíveis com tireoidite crônica autoimune nestes dois grupos de estudo.
- Avaliar se há associação entre a presença de anticorpos antitireoidianos e níveis séricos de TSH na população estudada.

3. Publicação

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

From: **Fertil Steril** <Fertstert@asrm.org>

Date: 2013/11/21

Subject: Fertility and Sterility - Submission Confirmation

To: jussaramayrink@gmail.com

Dear Dr. mayrink,

Your submission entitled "Polycystic ovary syndrome and chronic autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid evaluation" has been received by Fertility and Sterility.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System of Fertility and Sterility as an author. The URL is <http://ees.elsevier.com/fns/>.

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Sincerely,

Fertility and Sterility Editorial Office

Running title: PCOS and chronic autoimmune thyroiditis

Polycystic ovary syndrome and chronic autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid evaluation

Jussara de Souza Mayrink, M.D., ^a Cristina Laguna Benetti-Pinto, M.D., Ph.D., ^a
Heraldo Mendes Garmes, M.D., Ph.D., ^b Rodrigo Menezes Jales, M.D., Ph.D., ^a
Cássia Juliato, M.D., Ph.D. ^a

^a Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil.

^b Endocrinology Unit, Department of Clinical Medicine, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, São Paulo, Brazil.

Address for correspondence:

Cássia Juliato

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences,
University of Campinas (UNICAMP)

Rua Alexander Fleming, 6111

13083-970 Campinas, SP, Brazil

Telephone: +55 (19) 35219306

Email: cassia.raquel@gmail.com

Financial disclosures: None declared.

Financial support: *Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo* (FAPESP), grant # 201209288-4.

Capsule: Autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism were more common in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) compared to controls, suggesting an association. Thyroid function should be monitored in women with PCOS.

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence of autoimmune thyroiditis (AIT) in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Study design: A cross-sectional study.

Setting: A tertiary clinic.

Patients: Sixty-five women with PCOS and 65 controls without this condition.

Interventions: Clinical and laboratory parameters were evaluated and a thyroid ultrasound scan was performed.

Main Outcome Measures: Levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3), anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies, anti-thyroglobulin (anti-TG) antibodies, fasting glucose and insulin, and thyroid ultrasound findings.

Results: Women with PCOS had a higher body mass index, higher Ferriman-Gallwey score and higher fasting insulin and glucose levels compared to controls. AIT was more common in the PCOS group compared to the controls (43.1% versus 26.2%), with diagnosis being based on the presence of anti-thyroid antibodies, ultrasound findings and thyroid dysfunction. There was no difference in anti-TPO or anti-TG antibodies between the groups. The prevalence of subclinical hypothyroidism (SCH) in women with PCOS was 16.9%, well above the rate of 2% established for young women in the general population.

Conclusion: AIT and SCH are more common in women with PCOS, highlighting a need for periodic monitoring of thyroid function; however, routine anti-thyroid antibody measurement may be unnecessary.

Keywords: polycystic ovary syndrome; autoimmune thyroiditis; anti-thyroid peroxidase; anti-thyroglobulin; subclinical hypothyroidism.

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine and metabolic disorder that affects around 10% of women of reproductive age (1). In women with PCOS, the relative predominance of estrogen over progesterone is believed to be associated with an exacerbated inflammatory response that favors the onset of autoimmune diseases (2).

Chronic autoimmune thyroiditis (AIT) is the principal autoimmune disease in women of reproductive age, with a prevalence that ranges from 4 to 21% (3). Diagnosis is based on the presence of anti-peroxidase (anti-TPO) antibodies and/or anti-thyroglobulin (anti-TG) antibodies and hypoechogenicity of the thyroid gland at ultrasound (4-6). Histology typically shows a lymphocytic infiltrate and fibrosis of the glandular parenchyma (7). Recent studies on the association between AIT and PCOS have shown conflicting results (4, 8-11).

In a sample of women with PCOS, the prevalence of subclinical hypothyroidism (SCH) was shown to be 11%, higher than that reported for young women in general (5). The principal cause of subclinical hypothyroidism is known to be AIT (6); nevertheless, that study failed to evaluate the presence of AIT in the population in question. Considering the high frequency of SCH and the association between PCOS and autoimmunity, the objective of the present study was to evaluate the prevalence of AIT in a sample of women with PCOS.

Materials and Methods

Subjects

The study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP) between August 2012 and August 2013. The institutional review board approved the protocol, and all the participants signed an informed consent form. This was a cross-sectional study involving 130 women, 65 of whom had received a diagnosis of PCOS. Diagnosis was reached according to the Rotterdam criteria, whenever two of the three following features were detected: oligo- or anovulation, clinical and/or biochemical hyperandrogenism and polycystic ovaries at ultrasound (12).

The control group consisted of 65 women without PCOS. These women were receiving care at the family planning clinic and had been in use of a copper T intrauterine device (IUD) for at least six months. They had regular menstrual cycles of 24-32 days (13) and showed no clinical signs of hyperandrogenism, i.e. no hirsutism according to the Ferriman-Gallwey score (14).

The exclusion criteria for both groups consisted of previously diagnosed thyroid disease, late-onset congenital adrenal hyperplasia, androgen-secreting tumors, hyperprolactinemia and kidney or liver disease.

Clinical evaluation

Waist and hip circumference, weight and height were measured and body mass index (BMI; kg/m²) was calculated for all the women. Hirsutism was classified in accordance with the Ferriman-Gallwey score, which is based on nine areas of the human body, rated on a scale of 1 to 4 according to the

amount of body hair in each area. The final score is calculated from the sum of the scores attributed to these nine body areas, with values ≥ 8 being considered indicative of hirsutism (14).

Laboratory tests

All the women were submitted to the following tests: thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), free triiodothyronine (FT3), anti-TPO and anti-TG antibodies measured by electrochemiluminescence (Cobas e611, Roche, Mannheim, Germany), fasting glucose measured using a colorimetric enzymatic method (Roche/Hitachi Modular 8000, Mannheim, Germany) and insulin measured by chemiluminescence (Immulite/Immulite 1000; Siemens, DPC, USA) (15).

Insulin resistance was evaluated using the homeostasis model assessment-insulin resistance (HOMA-IR), calculated from fasting glucose and insulin levels. For the Brazilian population, values >2.7 are considered abnormal (16). Clinical hypothyroidism was defined as FT4 levels below the lower normal limit of 0.9 ng/dl, while SCH was defined as TSH values between 4.5 and 10 mIU/l together with normal FT4 levels (0.9 ng/dl – 1.8 ng/dl) (17).

A diagnosis of AIT was made when two of the three following factors were present: positivity for anti-TPO and/or anti-TG antibodies, hypoechogenicity of the thyroid gland at ultrasound and TSH levels above the value considered normal (8).

Ultrasonography

Ultrasonography was performed using an ultrasound system equipped with a 4-10 MHz linear transducer (Voluson 730 Expert General Eletrics, Bucks,

United Kingdom). Thyroid echogenicity was considered to be reduced when it was similar to or lower than that found in the surrounding neck muscles. Thyroid volume was calculated, with values of 6-14 ml being considered normal (18,19). The same examiner performed all the scans.

Sample size and statistical analysis

Calculation of sample size was based on the prevalence of anti-peroxidase and anti-thyroglobulin antibodies, as well as on ultrasound findings suggestive of thyroiditis in women with and without PCOS. Considering the differences between the reported prevalence rates (4), a significance level of 5% and a test power of 80%, the sample size was calculated at 130 subjects, 65 women with PCOS and 65 controls (20).

The results were presented as means \pm standard deviations. Analysis were performed using Student's t-test, the chi-square test, Fisher's exact test, the Mann-Whitney test, and by estimating odds ratios (20).

Results

The 130 participants in this study were young women of 18 to 40 years of age. The mean age of the women in the PCOS group was 27.8 ± 6.9 years compared to 33.5 ± 5.7 years for the women in the control group without PCOS. Mean BMI of the women in the PCOS group was 34.8 ± 8.9 kg/m² compared to 28.4 ± 4.8 kg/m² for those in the control group ($p < 0.0001$). The Ferriman-Gallwey score for the PCOS and control groups was 8 ± 3.1 and 5 ± 0.7 ,

respectively ($p < 0.0001$). Insulin and glucose levels and HOMA index were also significantly higher in the PCOS group (Table 1).

Mean TSH values were 2.4 ± 1.8 mIU/L in the PCOS group and 2.1 ± 1.2 mIU/L in the control group ($p = 0.0133$) (Table 1). There was no difference between the two groups with respect to the presence of anti-TPO or anti-TG antibodies. Of the 65 women with PCOS, 7 tested positive for anti-TG and/or anti-TPO compared to 5 in the control group ($p = 0.5445$). There was no difference between the groups with respect to thyroid volume, as evaluated by ultrasonography (data not shown); nevertheless, the glands were more hypoechoic in the PCOS group (26.8% versus 15.4%; $p = 0.05$) (Table 2).

The prevalence of SCH was 16.9% (11/65 women) in the PCOS group and 6.2% (4/65 women) in the control group. Of the 11 women with SCH in the PCOS group, 4 tested positive for anti-TG and/or anti-TPO antibodies. None of the four women with SCH in the control group tested positive (Table 3). When chronic autoimmune thyroiditis was diagnosed according to the criteria defined by Garelli et al. (8), a statistically significant difference was found in its prevalence, with 43.1% of thyroiditis in the PCOS group compared to 26.2% in the control group ($p = 0.04$) (Data not shown).

Discussion

This study revealed a prevalence rate of chronic autoimmune thyroiditis of 43.1% in the PCOS group, a rate that was significantly higher than that found in the control group (26.2%). These results are in agreement with a recent study that used the same diagnostic criteria for thyroiditis, i.e. the presence of two of

the following factors: positivity for anti-TPO and/or anti-TG antibodies, thyroid ultrasound showing hypoechogenicity and above normal TSH values (8).

In relation to the presence of anti-TPO and anti-TG antibodies, no statistically significant difference was found in positivity between the women with PCOS and the control group, which is in agreement with other reports. A study comparing the presence of antithyroid antibodies in women with PCOS and in women without this condition showed higher titers only for anti-TPO antibodies in the PCOS group when absolute values were analyzed (10). Nevertheless, this difference was not confirmed when these titers were classified as positive or negative (10). Another study involving 165 women with and without PCOS also failed to find any difference in relation to the presence of these antithyroid antibodies (9).

The present findings conflict with a report showing a rate of positivity for anti-TPO and/or anti-TG antibodies of 26.9% in women with PCOS compared to 8.3% in women without this condition. However, those investigators failed to exclude women with previously diagnosed thyroid disease from the PCOS group (12.8% women were in use of L-Thyroxine therapy), which may have created a bias in the data analysis (4). Recently, other investigators also reported a high rate of positivity for anti-TPO and anti-TG antibodies in a population of women with PCOS (8).

Although antithyroid antibody testing is a fundamental part of the investigative process in suspected cases of chronic autoimmune thyroiditis, the gold standard for diagnosis is a cytological finding of lymphocytic infiltration of the gland at punch biopsy (7). Notwithstanding, punch biopsy of the thyroid is

known to be an invasive method and one that is subject to complications (19). Therefore, efforts are made to use alternative methods such as thyroid ultrasound to diagnose chronic autoimmune thyroiditis in an attempt to reduce the likelihood of complications. In this study, approximately 27% of the women in the PCOS group and 15% in the control group had ultrasound findings compatible with thyroiditis.

With respect to altered TSH levels, this study found a prevalence of 16.9% of SCH in young women with PCOS and 6.2% in women without this condition. These values are higher than the rate of SCH of 2% reported in the literature for young women (6), but in agreement with the figure reported previously by our group of investigators, showing a prevalence of 11.3% of SCH in a similar population with PCOS (5). The principal cause of subclinical hypothyroidism in areas in which iodine intake is normal is chronic autoimmune thyroiditis (17). The present study found significantly more women with SCH and chronic autoimmune thyroiditis in the PCOS group.

The importance of the higher prevalence of SCH in the population with PCOS lies in the fact that SCH intensifies the already established metabolic repercussions of PCOS (3, 21).

Recently, a possible intersection between AIT and PCOS was investigated. It has been speculated that this association may be the consequence of the relative predominance of estrogen over progesterone, a characteristic of PCOS that triggers an exacerbated immune response, hence the appearance of autoimmune diseases (2, 22, 23). The present study found a higher prevalence of thyroiditis in women with PCOS when diagnosis was based

on ultrasound findings characteristic of thyroiditis and on increased TSH values, although there was no difference in the prevalence of positive anti-thyroid antibodies between the women with PCOS and the controls. A possible limitation of the study that could have affected this finding is the inherent subjectivity of ultrasonography (18). Future studies using punch biopsy and cytological evaluation of the thyroid may contribute towards confirming these findings.

This study showed a higher frequency of AIT and SCH in women with PCOS. Although these results do not justify the routine investigation of anti-thyroid antibodies in women with PCOS, the higher prevalence of subclinical hypothyroidism found in this group should serve as an alert to the importance of monitoring thyroid function in women with PCOS.

References

1. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
2. Gleicher N, Barad D, Weghofer A. Functional autoantibodies, a new paradigm in autoimmunity? *Autoimmun Rev* 2007;7:42-5.
3. Mueller A, Schöfl C, Dittrich R, Cupisti S, Oppelt PG, Schild RL, et al. Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009;24:2924-30.

4. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004;150:363-9.
5. Benetti-Pinto CL, Berini Piccolo VR, Garmes HM, Teatin Juliato CR. Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters. *Fertil Steril* 2013;99:588-92.
6. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012;379:1142-54.
7. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
8. Garelli S, Masiero S, Plebani M, Chen S, Furmaniak J, Armanini D, et al. High prevalence of chronic thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;169:248-51.
9. Anaforoglu I, Topbas M, Algun E. Relative associations of polycystic ovarian syndrome vs metabolic syndrome with thyroid function, volume, nodularity and autoimmunity. *J Endocrinol Invest* 2011;34:e259-64.
10. Kachuei M, Jafari F, Kachuei A, Keshteli AH. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:853-6.
11. Ganie MA, Marwaha RK, Aggarwal R, Singh S. High prevalence of polycystic ovary syndrome characteristics in girls with euthyroid chronic lymphocytic thyroiditis: a case-control study. *Eur J Endocrinol* 2010;162:1117-22.

12. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41-7.
13. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967;12:77-126.
14. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:737-54.
15. Babson AL. The Immulite automated immunoassay system. *J Clin Immunoassay* 1991;14:83-8.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
17. 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;291:228-38.
18. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid* 2000;10:251-9.
19. Sheth S. Role of ultrasonography in thyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:239-55.

20. Pocock SJ. Clinical trials with multiple outcomes: a statistical perspective on their design, analysis, and interpretation. *Control Clin Trials* 1997;18:530-45.
21. Ganie MA, Laway BA, Wani TA, Zargar MA, Nisar S, Ahamed F, et al. Association of subclinical hypothyroidism and phenotype, insulin resistance, and lipid parameters in young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2011;95:2039-43.
22. Petříková J, Lazúrová I. Ovarian failure and polycystic ovary syndrome. *Autoimmun Rev* 2012;11:A471-8.
23. Petříková J, Lazúrová I, Yehuda S. Polycystic ovary syndrome and autoimmunity. *Eur J Intern Med* 2010;21:369-71.

Table 1: Clinical features of the women in the PCOS and control groups

Variables	PCOS (n=65)	Control (n=65)	p-value
Age (years) ^a	27.8 ± 6.9	33.5 ± 5.7	<0.0001
BMI (kg/m ²)	34.8 ± 8.9	28.4 ± 4.8	<0.0001
Ferriman-Gallwey score	8.3 ± 3.1	5.1 ± 0.7	<0.0001
TSH (mIU/L)	2.9 ± 1.8	2.2 ± 1.2	0.0133
FT4 (ng/dL) ^a	1.18 ± 0.17	1.17 ± 0.15	0.7118
FT3 (ng/dL)	0.34 ± 0.05	0.32 ± 0.04	0.0020
HOMA-IR	4.5 ± 3.8	1.8 ± 1.4	<0.0001
Glucose (mg/dL)	92.8 ± 19.9	88.6 ± 6.9	0.9573
Insulin (μIU/mL)	17.4 ± 11.4	8.2 ± 5.6	<0.0001

Mean ± standard deviation; Mann-Whitney test; ^a Student's t-test.

Table 2: Anti-TPO / Anti-TG antibodies and hypoechogenicity at thyroid ultrasound in the PCOS and control groups

Variables	PCOS (n=65) n (%)	Control (n=65) n (%)	p-value	Odds Ratio (95%CI)
Anti-TPO antibodies				
Positive	7 (10.8)	4 (6.2)	0.3444	1.84 (0.51- 6.62)
Negative	58 (89.2)	61 (93.8)		1.00
Anti-TG antibodies				
Positive	6 (9.2)	5 (7.7)	0.7527	1.22 (0.35- 4.22)
Negative	59 (90.8)	60 (92.3)		1.00
Both (anti-TPO/ anti-TG antibodies)				
Yes	7 (8.5)	5 (6.7)	0.5445	1.45 (0.43- 4.82)
No	58 (70.7)	60 (80.0)		1.00
Hypoechogenicity	17 (26.8)	10 (15.4)	0.0522 ^a	0.24 (0.01 - 5.08)

Chi-square test; ^a Fisher's exact test.

Table 3: Anti-TPO and anti-TG antibodies in women with subclinical hypothyroidism (TSH = 4.5-10 mIU/L)

Antibodies	PCOS (n=65) n (%)	Control (n=65) n (%)	p-value	Odds Ratio (95%CI)
Anti-TPO				
Positive	4 (36.4)	0 (0.0)	0.5165	5.40 (0.23 - 125.62)
Negative	7 (63.6)	4 (100.0)		1.00
Anti-TG				
Positive	4 (36.4)	0 (0.0)	0.5165	5.40 (0.23 - 125.62)
Negative	7 (63.6)	4 (100.0)		1.00

Chi-square test.

4. Conclusões

- A prevalência de tireoidite crônica autoimune no grupo com SOPC foi superior à do grupo sem esta condição, conforme critérios diagnósticos específicos estabelecidos.
- Não houve diferença entre os grupos com e sem SOP com relação à presença de anticorpos antitireoideanos.
- Em relação à avaliação ecográfica, as mulheres com SOP apresentaram glândulas tireoides mais hipoecoicas se comparadas ao padrão observado no grupo sem SOP.
- Não se observou relação entre a ocorrência de anticorpos antitireoidianos e níveis séricos aumentados de TSH. Entretanto, as mulheres com SOP apresentaram maior prevalência de HSC.

5. Referências Bibliográficas

1. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97(1):28-38.
2. Stein IF. The Stein-Leventhal syndrome; a curable form of sterility. *N Engl J Med.* 1958;259(9):420-3.
3. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8:41.
4. Group REA-SPcw. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.
5. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-45.
6. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18(6):774-800.

7. Kim JJ, Hwang KR, Shin S, Yoon JH, Kim BJ, Choi YM et al. Association of polycystic ovarian syndrome with human leukocyte antigen polymorphism in Korean women. *APMIS*. 2011;119(9):618-25.
8. Petříková J, Lazúrová I. Ovarian failure and polycystic ovary syndrome. *Autoimmun Rev*. 2012;11(6-7):A 471-8.
9. Petříková J, Lazúrová I, Yehuda S. Polycystic ovary syndrome and autoimmunity. *Eur J Intern Med*. 2010;21(5):369-71.
10. Hefler-Frischmuth K, Walch K, Huebl W, Baumuehlnr K, Tempfer C, Hefler L. Serologic markers of autoimmunity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2291-4.
11. Lonsdale RN, Roberts PF, Trowell JE. Autoimmune oophoritis associated with polycystic ovaries. *Histopathology*. 1991;19(1):77-81.
12. Gleicher N, Barad D, Weghofer A. Functional autoantibodies, a new paradigm in autoimmunity? *Autoimmun Rev*. 2007;7(1):42-5.
13. Ek I, Arner P, Rydén M, Holm C, Thörne A, Hoffstedt J et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes*. 2002;51(2):484-92.
14. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(6):673-83.
15. Barr EL, Zimmet PZ, Welborn TA, Jolley D, Magliano DJ, Dunstan DW et al. Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Circulation*. 2007;116(2):151-7.

16. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):137-45.
17. Mueller A, Schöfl C, Dittrich R, Cupisti S, Oppelt PG, Schild RL et al. Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2009;24(11):2924-30.
18. Ganie MA, Laway BA, Wani TA, Zargar MA, Nisar S, Ahamed F et al. Association of subclinical hypothyroidism and phenotype, insulin resistance, and lipid parameters in young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011;95(6):2039-43.
19. Dittrich R, Kajaia N, Cupisti S, Hoffmann I, Beckmann MW, Mueller A. Association of thyroid-stimulating hormone with insulin resistance and androgen parameters in women with PCOS. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(3):319-25.
20. Janssen OE, Mehlmauer N, Hahn S, Offner AH, Gärtner R. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(3):363-9.
21. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Boutati E, Maratou E, Panagiotakos DB. Insulin action in adipose tissue and muscle in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4930-7.
22. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29(1):76-131.
23. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379(9821):1142-54.

24. Benetti-Pinto CL, Berini Piccolo VR, Garmes HM, Teatin Juliato CR. Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters. *Fertil Steril*. 2013;99(2):588-92.
25. Kachuei M, Jafari F, Kachuei A, Keshteli AH. Prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(3):853-6.
26. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2000;10(3):251-9.
27. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med*. 1996;335(2):99-107.
28. Sheth S. Role of ultrasonography in thyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43(2):239-55, vii.
29. Ganie MA, Marwaha RK, Aggarwal R, Singh S. High prevalence of polycystic ovary syndrome characteristics in girls with euthyroid chronic lymphocytic thyroiditis: a case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(6):1117-22.
30. Garelli S, Masiero S, Plebani M, Chen S, Furmaniak J, Armanini D, et al. High prevalence of chronic thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013.
31. Anaforoglu I, Topbas M, Algun E. Relative associations of polycystic ovarian syndrome vs metabolic syndrome with thyroid function, volume, nodularity and autoimmunity. *J Endocrinol Invest*. 2011;34(9):e259-64.

6. Anexos

6.1. Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

Plataforma Brasil - Ministério da Saúde

Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP

PROJETO DE PESQUISA

Título: Prevalência de tireoidite crônica autoimune em mulheres com síndrome de ovários policísticos.

Área Temática:

Pesquisador: jussara de souza mayrink

Versão: 1

Instituição: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

CAAE:04204312.3.0000.5404

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 62827

Data da Relatoria: 24/07/2012

Apresentação do Projeto:

O projeto pretende avaliar a prevalência de tireoidite crônica autoimune em indivíduos com síndrome dos ovários policísticos (SOP), descrever os achados de ultrassom da glandula bem como comparar esses achados em mulheres com e sem SOP. Sujeitos e métodos: será realizado um estudo de corte transversal com avaliação clínica dos sujeitos, coleta de dados em prontuário, coleta de exames sanguíneos, avaliação ecográfica tireoidiana de pacientes atendidas no ambulatório de ginecologia endócrina e de planejamento familiar do Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral:

Avaliar a prevalência de tireoidite crônica autoimune e achados ultrassonográficos tireoidianos dessa patologia em mulheres com diagnóstico de SOP.

Objetivos Específicos:

1-Comparar a frequência de anticorpos antitireoidianos (antiperoxidase e antitireoglobulina) em mulheres com SOP com a das mulheres sem essa condição. 2- Comparar a frequência de alterações ecográficas compatíveis com tireoidite crônica autoimune em mulheres com e sem SOP. 3- Avaliar se há associação entre a presença de anticorpos antitireoidianos, achados ecográficos alterados da glândula tireoide e níveis séricos de TSH, nas mulheres com e sem SOP.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores não prevêem riscos e benefícios individuais aos sujeitos participantes, além dos inerentes à participação em estudos clínicos. Será fornecido ressarcimento para o deslocamento até as consultas ambulatoriais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

|Pesquisa apresenta-se bem desenhada com objetivos claros e apresenta cálculo do tamanho amostral. Apresenta orçamento e cronograma e análise estatística apropriada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está bem escrito, claro e objetivo ressaltando os possíveis desconfortos para os sujeitos. Há garantia de atendimento médico caso anormalidades laboratoriais sejam detectadas.

Recomendações:

Nenhuma recomendação é necessária.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme discussão em reunião do colegiado em 24/07/2012.

CAMPINAS, 30 de Julho de 2012

Assinado por:
Carlos Eduardo Steiner