

Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira - IMIP

PIBIC/CNPq/IMIP

MEDICINA

**RESERVA OVARIANA EM MULHERES PORTADORAS
DE ENDOMETRIOSE QUE APRESENTAM OU NÃO
TIREOIDITE DE HASHIMOTO EM SERVIÇOS DE
REPRODUÇÃO ASSISTIDA DO RECIFE**

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica da Faculdade Pernambucana de Saúde (PIBIC/FPS) referente ao edital de seleção 2022/2023.

Estudante candidato à bolsa de PIBIC: Victor de Oliveira Chacon

Estudantes colaboradores: Rafaella Carvalho Gomes

Sofia Valença Rios

Orientador: Alex Sandro Rolland de Souza

Co-orientadora: Adriana Leal Griz Notaro

Linha de pesquisa: estudos epidemiológicos, clínicos e cirúrgicos em urologia e ginecologia.

MAIO DE 2022

Pesquisadores responsáveis

Estudante candidato à bolsa de PIBIC: Victor de Oliveira Chacon

Graduando do sétimo período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS-IMIP).

Estudante colaborador: Rafaella Carvalho Gomes

Graduanda do sétimo período do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS-IMIP).

Estudante colaborador: Sofia Valença Rios

Graduanda do sétimo período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS-IMIP).

Orientador: Alex Sandro Rolland de Souza

Doutor em Saúde Materno Infantil. Professor da pós-graduação *stricto sensu* do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Professor do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Professor da Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP). Professor da pós-graduação *stricto sensu* do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Professor do Centro de Ciências Médicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Professor da Escola de Saúde e Ciências da Vida da Universidade Católica de Pernambuco (UNICAP).

Co-orientadora: Adriana Leal Griz Notaro

Médica Ginecologista e Obstetra com especialização em Reprodução Assistida.
Mestranda do programa de Saúde Integral da pós-graduação *stricto sensu* do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

Instituição: Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

RESUMO

Cenário: a reserva ovariana é um fenômeno clínico complexo, influenciado por fatores biológicos como idade, genética e doenças autoimunes, por fatores ambientais e fatores reprodutivos, como a endometriose. Além disso, entre as doenças clínicas autoimunes, as da tireoide são as mais associadas à insuficiência ovariana prematura. Diante deste fato, é essencial que se conheça como se comporta a reserva ovariana das mulheres em idade reprodutiva portadoras de endometriose, com e sem tireoidite de Hashimoto, pois, se comprovado que haja um comprometimento mais acelerado de sua reserva ovariana, estas mulheres deverão receber aconselhamento reprodutivo com a possibilidade de criopreservação de óvulos ou embriões antes que se estabeleça uma insuficiência ovariana prematura. **Objetivo:** avaliar a reserva ovariana de mulheres em idade reprodutiva com endometriose, com e sem tireoidite de Hashimoto, atendidas em serviços de reprodução assistida na cidade do Recife. **Métodos:** será realizado um estudo transversal retrospectivo em clínicas de reprodução assistida de referência na cidade do Recife, no período de fevereiro de 2017 a dezembro de 2021. Serão analisados os prontuários das pacientes portadoras de endometriose seguindo uma amostragem não-probabilística consecutiva para coleta de dados referentes à função tireoidiana (hormônio tireoestimulante e tiroxina livre), à autoimunidade da tireoide (anticorpos antiperoxidase e antitireoglobulina) e à reserva ovariana (hormônio antimülleriano e contagem de folículos antrais). Para análise estatística, inicialmente, será realizada uma análise descritiva das variáveis. Em relação às variáveis numéricas, será aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar sua normalidade. Caso não apresentem distribuição normal, será utilizado o teste de Mann-Whitney, e se apresentar distribuição normal, será utilizado o teste t-Student. Análise de correlação linear será utilizada para testar a associação entre as variáveis numéricas. Realizar-se-á análise para testar a associação entre a variável independente (tireoidite de Hashimoto) e a dependente (reserva ovariana), utilizando os testes de associação, com correção de Yates e teste exato de Fisher. Análise multivariada de Poisson também será realizada para diminuir eventuais interferências. **Aspectos éticos:** o estudo obedece aos princípios éticos estabelecidos na declaração de Helsinque e na resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde de 2012. O projeto será submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do IMIP, tendo início a coleta dos dados após sua aprovação. Além disso, o projeto âncora foi aprovado pelo Comitê de

Ética em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP, sob o número CAAE 41181820.5.0000.5201.

Palavras-chave: tireoidite autoimune, doença de Hashimoto, reserva ovariana, preservação da fertilidade, endometriose.

SUMÁRIO

I	INTRODUÇÃO	7
II	JUSTIFICATIVA	8
III	HIPÓTESE	9
IV	OBJETIVOS	9
	4.1 Geral	9
	4.2 Específicos	9
V	MÉTODOS	10
	5.1 Desenho/delineamento do estudo	10
	5.2 Local do estudo	10
	5.3 Período do estudo	10
	5.4 População alvo/amostra do estudo	10
	5.5 Critérios de elegibilidade procedimentos para seleção dos participantes	11
	5.5.1 Critérios de inclusão	11
	5.5.2 Critérios de exclusão	11
	5.6 Variáveis de análise	11
	5.7. Processamento e análise de dados	12
	5.8 Aspectos éticos	12
VI	ORÇAMENTO	13
VII	CRONOGRAMA	13
VIII	REFERÊNCIAS	15

I INTRODUÇÃO

A reserva ovariana é um fenômeno clínico complexo, influenciado por fatores biológicos como idade, genética e doenças autoimunes, fatores reprodutivos, como a endometriose e fatores ambientais. Seu declínio com o tempo é irreversível e o ritmo de perda dos folículos primordiais influencia no início da menopausa e no surgimento de infertilidade¹. Sua avaliação através de exames interfere no manejo das pacientes em estágios pré-clínicos de insuficiência ovariana prematura, pois, permite avaliar a expectativa de tempo de bom funcionamento do ovário².

Na avaliação da reserva ovariana, a contagem de folículos antrais por ultrassom e a dosagem do hormônio anti-mülleriano refletem a quantidade de folículos presentes no ovário³. A partir destes testes, a reserva ovariana pode ser classificada como normal ou baixa, mas não há um consenso na literatura referente a esta classificação⁴. Apesar de ainda não ser possível definir o ritmo de declínio individual da reserva ovariana, conhecer seu comportamento permite um planejamento reprodutivo adequado, que envolve a preservação da fertilidade⁵.

Patologias benignas como, por exemplo, endometriose e galactosemia, são fatores de risco para a perda de folículos⁶. A endometriose é uma doença crônica importante para mulheres em idade reprodutiva, por sua associação com a infertilidade⁷. Essa doença é definida pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. Os mecanismos pelos quais a endometriose prejudica a fertilidade ainda não estão claros, mas as aderências pélvicas e a distorção da anatomia pélvica estão associadas à subfertilidade e são frequentemente observadas em casos moderados e graves⁸.

É importante citar o impacto da doença na reserva ovariana. Isso porque o tecido ectópico formado provoca um processo inflamatório capaz de invadir os ovários e formar endometriomas, cistos que podem levar a uma diminuição dos folículos localizados em torno deles, afetando a reserva ovariana^{9,10}.

A prevalência de doenças clínicas autoimunes associadas à insuficiência ovariana prematura varia entre 10% a 55%, sendo as doenças autoimunes da tireoide as mais associadas¹¹. Clinicamente, as doenças autoimunes da tireoide apresentam-se como doença de Graves e tireoidite de Hashimoto¹². A tireoidite de Hashimoto é uma inflamação crônica da tireóide e é a principal causa de hipotireoidismo¹³, além de ser a doença autoimune mais comum na mulher em idade reprodutiva^{14,15}.

A associação entre tireoidite de Hashimoto e insuficiência ovariana prematura está estabelecida na literatura^{16,17,18,19}. Há relatos de que anticorpos antitireoidianos encontrados no líquido folicular podem influenciar a foliculogênese. No entanto, sua atuação nos oócitos, nas células da granulosa ou nas células estromais ovarianas ainda não foi esclarecido²⁰. Os estudos publicados até o momento, relacionando a tireoidite de Hashimoto a uma redução mais acelerada da reserva ovariana, apresentaram resultados divergentes, não permitindo conclusões sobre essa relação.

Diante disso, o presente estudo objetiva avaliar a reserva ovariana de mulheres com endometriose em idade reprodutiva, comparando com a presença ou não de tireoidite de Hashimoto, atendidas em serviços de reprodução assistida na cidade do Recife, pela dosagem do hormônio antimülleriano e a contagem dos folículos antrais.

II JUSTIFICATIVA

A doença autoimune da tireoide está frequentemente associada a outras doenças autoimunes, dentre elas a falência ovariana prematura. Diante deste fato, é essencial entender como se comporta a reserva ovariana de mulheres em idade reprodutiva com endometriose, com e sem tireoidite de Hashimoto, para que seja oferecido aconselhamento reprodutivo antes que se estabeleça uma falência ovariana prematura.

O projeto é factível pois faz parte de um projeto-âncora “Avaliação da reserva ovariana de mulheres em idade reprodutiva portadoras da Tireoidite de Hashimoto atendidas em serviços de reprodução assistida de referência em Recife”, da mestrandia Adriana Leal Griz Notaro, orientado por Alex Sandro Rolland de Souza. Além dos profissionais das clínicas de reprodução assistida envolvidas no estudo atenderem pacientes com o perfil que se deseja estudar.

O estudo mostra-se interessante, uma vez que será realizada uma avaliação da reserva ovariana de mulheres em idade reprodutiva portadoras de endometriose, com e sem tireoidite de Hashimoto. Dessa forma, será possível oferecer um planejamento reprodutivo e técnicas de preservação da fertilidade a essas mulheres antes que evoluam para uma futura e possível insuficiência ovariana prematura.

Além disso, estudos publicados sobre a reserva ovariana das pacientes com tireoidite de Hashimoto são controversos e a na população específica de mulheres com endometriose são escassos, sendo necessário mais estudos sobre o assunto, tornando esta pesquisa inovadora e passível de publicação em revistas de impacto. Este estudo é

relevante, pois irá disponibilizar informações para futuras pesquisas sobre possíveis fatores de risco para um comprometimento mais acelerado da reserva ovariana.

Trata-se de um estudo ético, pois será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos (CEP) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e fazer parte de um projeto âncora, já aprovado pelo CEP sob CAAE 41181820.5.0000.5201. A pesquisa obedece aos princípios éticos estabelecidos na declaração de Helsinque e na resolução 466 do Conselho Nacional de Saúde de 2012.

III HIPÓTESE

A reserva ovariana das mulheres com endometriose diagnosticadas com Tireoidite de Hashimoto é mais baixa do que as que não apresentam Tireoidite de Hashimoto.

IV OBJETIVOS

4.1 Geral

Avaliar a reserva ovariana de mulheres em idade reprodutiva com endometriose, apresentando ou não tireoidite de Hashimoto, atendidas em serviços de reprodução assistida na cidade do Recife, através da dosagem do hormônio antimülleriano (HAM) e da contagem dos folículos antrais (CFA).

4.2 Específicos

Em pacientes atendidas em serviços de Reprodução Assistida na cidade do Recife, com endometriose, comparando com a presença ou não de tireoidite de Hashimoto:

- Caracterizar a população de estudo quanto às variáveis biológicas (idade e índice de massa corporal) e tabagismo;
- Determinar as características clínicas (hipotireoidismo, uso de levotiroxina, infertilidade, causa da infertilidade, baixa reserva ovariana e presença de outras doenças autoimunes) e motivo da busca ao serviço (infertilidade, relação homoafetiva, preservação social da fertilidade, oncopreservação e outros);
- Determinar as características laboratoriais (dosagens séricas de TSH, T4 livre e HAM);
- Determinar as características ultrassonográficas (CFA);

- Comparar a média do HAM e da CFA segundo as características clínicas;
- Correlacionar o HAM e a CFA com as dosagens de T4 livre, TSH, anti-TPO e anti-Tg;
- Associar a baixa reserva ovariana às variáveis biológicas e características clínicas e laboratoriais.

V MÉTODOS

5.1 Desenho/delineamento do estudo

Será realizado um estudo observacional do tipo corte transversal retrospectivo, o qual faz parte de um projeto âncora intitulado “Avaliação da reserva ovariana de mulheres em idade reprodutiva portadoras da Tireoidite de Hashimoto atendidas em serviços de reprodução assistida de referência em Recife”, da mestranda Adriana Leal Griz Notaro, orientado por Alex Sandro Rolland de Souza.

5.2 Local do estudo

O estudo será coordenado pelo Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) e realizado em clínicas de reprodução assistida de referência na cidade do Recife, do sistema de saúde suplementar, rede privada, onde são atendidas mulheres em idade reprodutiva para tratamento de infertilidade e/ou preservação da fertilidade.

5.3 Período do estudo

Serão incluídas mulheres atendidas no período de fevereiro de 2017 a dezembro de 2021, sendo o início da coleta de dados previsto para o período de outubro a novembro de 2022.

5.4 População alvo/amostra do estudo

Mulheres atendidas em clínicas de reprodução assistida do Recife. A amostragem será não-probabilística, consecutiva, das pacientes atendidas nas clínicas de reprodução assistida de referência no Recife. Para o estudo âncora o tamanho da amostra foi calculado no programa OpenEpi, versão 3, utilizando-se a fórmula para comparar duas proporções. Para um intervalo de confiança de 95%, um poder de 80%, uma razão do tamanho da amostra entre os grupos (com tireoidite de Hashimoto e sem tireoidite de Hashimoto) de 1, uma prevalência de 14,0% de anti-TPO positivo em mulheres com baixa reserva ovariana e 23,0% com reserva ovariana normal²¹, são necessárias 335 mulheres com tireoidite de Hashimoto e 335 mulheres sem tireoidite de Hashimoto, totalizando 670 participantes. Prevendo-se eventuais perdas, este número foi aumentado para 700

mulheres. Para essa análise serão incluídas todas as pacientes com endometriose a partir dessa amostra do estudo âncora.

5.5 Critérios de elegibilidade procedimentos para seleção dos participantes

5.5.1 Critérios de inclusão

- Mulheres com idade entre 18 e 49 anos;
- Avaliação laboratorial para diagnóstico da tireoidite de Hashimoto (anti-TPO e Anti-Tg);
- Avaliação ultrassonográfica e laboratorial da reserva ovariana (CFA e HAM).
- Mulheres com diagnóstico de endometriose no momento da avaliação da reserva ovariana.

5.5.2 Critérios de exclusão

- Tabagismo
- Cirurgia ovariana prévia
- Tratamento com medicação gonadotóxica prévia
- Radioterapia pélvica ou abdominal prévia
- Alteração cromossômica
- Embolização prévia de artéria uterina
- Tireoidopatias de etiologia não autoimune, entre elas, o hipotireoidismo não autoimune
- Doença de Graves conhecida

5.5.3 Procedimentos para captação e acompanhamento dos participantes

Os pesquisadores realizarão uma busca nos prontuários das pacientes atendidas nas clínicas, por meio de uma lista de checagem (Apêndice 1) para definir a inclusão no estudo. Será solicitada dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ao Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos (CEP) do IMIP (Apêndice 2).

5.6 Variáveis de análise

As variáveis que serão disponibilizadas no formulário (Apêndice 3) para posterior análise são: independentes - tireoidite de Hashimoto; dependentes - reserva ovariana; biológicas - idade, índice de massa corpórea (IMC); clínicas - motivo da busca ao serviço (infertilidade, preservação da fertilidade eletiva, oncopreservação, casal homoafetivo), infertilidade, causa da infertilidade (disfunções ovulatórias, fator tubo-peritoneal, fator uterino, fator masculino, abortamento habitual, esterilidade sem causa aparente),

diagnóstico de doenças autoimunes, hipotireoidismo, uso de levotiroxina; laboratoriais (HAM), TSH, T4 Livre, Anti-TPO, Anti-Tg; e ultrassonográficas (CFA).

5.7 Processamento e análise de dados

Os dados serão analisados pelos pesquisadores, utilizando o programa de análise estatística Epi-Info versão 7.2.1 (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC - Estados Unidos da América - EUA, Atlanta, DC*). Inicialmente, será realizada uma análise descritiva das variáveis. Para as categóricas serão calculadas as distribuições de frequências e para as numéricas as medidas de tendência central e de dispersão.

Em relação às variáveis numéricas, será aplicado o teste de Kolmogorov-Smirnov para testar sua normalidade, utilizando o programa STATA. Caso as variáveis pesquisadas não apresentem distribuição normal, será utilizado para análise estatística o teste não-paramétrico de Mann-Whitney para comparação de dois grupos. A mediana será utilizada como medida de tendência central e o intervalo interquartil (IIQ), como medida de dispersão, para as variáveis que apresentarem estas características. Caso apresente distribuição normal, será utilizado o teste t-Student para comparação de grupos independentes, sendo a média e o desvio padrão (DP) calculados como medidas de tendência central e dispersão. Análise de correlação linear será utilizada para testar a associação entre as variáveis numéricas.

Realizar-se-á análise para testar a associação entre a variável independente (tireoidite de Hashimoto) e a dependente (reserva ovariana). Serão construídas tabelas de contingência do tipo 2 por 2 para as variáveis categóricas, utilizando os testes de associação, com correção de Yates e teste exato de Fisher, se necessário (no caso de um dos valores esperados ser menor que cinco). Para essa etapa, algumas variáveis numéricas poderão ser categorizadas para análise, de acordo com sua distribuição, considerando-se os pontos de corte durante a análise estatística. Poderão ser testados pontos de corte diferentes na análise estatística. Análise multivariada de Poisson também será realizada para diminuir eventuais interferência. Em todas as etapas da análise, será considerado significativo um erro alfa menor que 5%.

5.8 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi elaborado seguindo as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde propostas pelas resoluções 466/12 e 510/16 visando à preservação dos quatro referenciais da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça e será

iniciado somente após a avaliação e autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IMIP. Uma vez que a manipulação dos prontuários será realizada por pesquisadores membros da equipe médica responsável pelo paciente, será solicitada a dispensa do TCLE no caso das análises retrospectivas.

Os dados serão obtidos, em caráter confidencial, não sendo utilizada qualquer informação que possa identificá-los. Estas informações ficarão armazenadas digitalmente de forma segura. A pesquisa proposta apresenta riscos inerentes ao acesso aos prontuários, o que será minimizado mediante o cuidado com a manipulação dos dados. Para as pacientes prospectivas, será realizado o protocolo de rotina estabelecido nas clínicas envolvidas. Todos os gastos serão de responsabilidade do pesquisador principal. Os autores do estudo não estão envolvidos em nenhum conflito de interesse.

VI ORÇAMENTO

Item	Quantidade	Justificativa	Valor unitário	Valor total
Resma de papel	2	Impressão de questionário	15,00	30,00
Cartuxo de tinta (impressão)	2	Impressão de questionário	50,00	100,00
Total				130,00

VII CRONOGRAMA

ATIVIDADE	PERÍODO DE EXECUÇÃO
Revisão de literatura	Julho e outubro/2021
Revisão de projeto	Julho/2022
Submissão ao Comitê de Ética	Agosto/2022
Coleta de dados	Outubro a novembro /2022
Análise de dados	Dezembro a janeiro/2022
Redação do artigo	Fevereiro a abril/2023
Apresentação em congresso	Mai e junho/2023

Entrega do relatório final	Julho/2023
----------------------------	------------

VIII REFERÊNCIAS

1. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(2):129-140. doi:10.1016/j.ajog.2017.02.027;
2. Meskhi A, Seif MW. Premature ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18(4):418-426. doi:10.1097/01.gco.0000233937.36554.d3;
3. Jirge P. Ovarian reserve tests. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4(3):108. doi:10.4103/0974 1208.92283;
4. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1616-1624. doi:10.1093/humrep/der092;
5. Grynberg M, Sermondade N. Fertility preservation: should we reconsider the terminology? *Hum Reprod.* 2019;34(10):1855-1857. doi:10.1093/humrep/dez160;
6. Martinez F, Andersen CY, Barri PN, et al. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation–ESHRE–ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. In: *Fertility and Sterility.* Vol 108. Elsevier Inc.; 2017:407-415.e11. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.05.024;
7. Seyhan A, Ata B, Uncu G. The Impact of Endometriosis and Its Treatment on Ovarian Reserve. *Semin Reprod Med.* 2015 Nov;33(6):422-8. doi: 10.1055/s-0035-1567820. Epub 2015 Nov 23. PMID: 26594869;
8. Coelho Neto MA, Martins Wde P, Luz CM, Jianini BT, Ferriani RA, Navarro PA. Endometriosis, Ovarian Reserve and Live Birth Rate Following In Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2016 May;38(5):218-24. doi: 10.1055/s-0036-1584126. Epub 2016 May 19. PMID: 27196950;
9. Barbosa DAS, Oliveira MAM. Endometriose e seu impacto na fertilidade feminina. *SAÚDE & CIÊNCIA EM AÇÃO - Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde.* v.1, n. 01:jul-dez.2015.
10. Shah DK. Diminished ovarian reserve and endometriosis: insult upon injury. *Semin Reprod Med.* 2013 Mar;31(2):144-9. doi: 10.1055/s-0032-1333479. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23446861;

11. Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(11):2207-2215. doi:10.1007/s10815-019-01572-0;
12. Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *Presse Med.* 2012;41(12):e611-e625. doi:10.1016/j.lpm.2012.10.002;
13. Delemer B, Aubert J-P, Nys P, Landron F, Bouee S. An observational study of the initial management of hypothyroidism in France: the ORCHIDEE study. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(6):817-823. doi:10.1530/EJE-11-1041;
14. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NMH. Epidemiology and Estimated Population Burden of Selected Autoimmune Diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;84(3):223-243. doi:10.1006/clin.1997.4412;
15. Golden SH, Robinson KA, Saldanha I, Anton B, Ladenson PW. Prevalence and Incidence of Endocrine and Metabolic Disorders in the United States: A Comprehensive Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(6):1853-1878. doi:10.1210/jc.2008-229;
16. Ayesha, Jha V, Goswami D. Premature Ovarian Failure: An Association with Autoimmune Diseases. *J Clin DIAGNOSTIC Res.* 2016;10(10):QC10-QC12. doi:10.7860/JCDR/2016/22027.8671;
17. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature Ovarian Failure and Ovarian Autoimmunity*. *Endocr Rev.* 1997;18(1):107-134. doi:10.1210/edrv.18.1.0291;
18. Betterle C, Rossi A, Pria SD, et al. Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;39(1):35-43. doi:10.1111/j.1365-2265.1993.tb01748.x;
19. Shah A, Mithal A, Bhatia E, Godbole MM. Extraovarian endocrine abnormalities in north Indian women with premature ovarian failure. *Natl Med J India.* 1995;8(1):9-12;
20. Osuka S, Iwase A, Goto M, et al. Thyroid Autoantibodies do not Impair the Ovarian Reserve in Euthyroid Infertile Women: A Cross-Sectional Study. *Horm Metab Res.* 2018;50(07):537-542. doi:10.1055/a-0637-9430;
21. Chen CWC-HHC-W, Huang Y-LL, Tzeng C-RR, Huang R-LL, Chen CWC-HHC-W. Idiopathic Low Ovarian Reserve Is Associated with More Frequent Positive Thyroid Peroxidase Antibodies. *Thyroid.* 2017;27(9):1194-1200.

APÊNDICE 1 - Lista de checagem**LISTA DE CHECAGEM**

Nome: _____

Clínica: _____ Data de inclusão: _____

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade entre 18-49 anos
- Anti- TPO
- Anti-Tg
- CFA
- HAM

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Tabagismo
- Cirurgia ovariana prévia
- Tratamento com medicação gonadotóxica prévia
- Radioterapia pélvica ou abdominal prévia
- Alteração cromossômica
- Embolização prévia de artéria uterina
- Hipotireoidismo não autoimune
- Doença de Graves conhecida

CONCLUSÃO

- ELEGÍVEL
- NÃO ELEGÍVEL

SE ELEGÍVEL, CONCORDA EM PARTICIPAR?

- SIM
- NÃO

APÊNDICE 2 – Solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SOLICITAÇÃO DE DISPENSA DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu, Adriana Leal Griz Notaro, pesquisadora responsável pelo projeto “**AVALIAÇÃO DA RESERVA OVARIANA DE MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA PORTADORAS DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO ATENDIDAS EM SERVIÇOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA DE REFERÊNCIA EM RECIFE**”, solicito, perante este Comitê de Ética em Pesquisa, a dispensa da utilização do **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE** para a coleta de dados das pacientes que serão analisadas retrospectivamente na pesquisa, tendo em vista que a mesma utilizará somente dados obtidos a partir do estudo de material já coletado e/ou de investigação de prontuários com as informações referentes às pacientes. A manipulação dos prontuários será realizada por pesquisadores membros da equipe médica responsável pelo paciente, que utilizarão um formulário digital padronizado (Apêndice 3) com perguntas fechadas e pré-codificadas. Esses formulários serão devidamente armazenados em pastas de arquivos específicas em computador sob a responsabilidade do próprio pesquisador.

Ressalto que, nos casos das pacientes que ainda são atendidas nas clínicas, será aplicado o TCLE.

Saliento que respeitarei a privacidade e o sigilo tanto dos sujeitos como dos dados confidenciais envolvidos na pesquisa e asseguro que os dados não serão divulgados.

Nestes termos, me comprometo a cumprir todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução n° 466 de 12 de dezembro de 2012.

Recife, _____/_____/_____

Assinatura do Pesquisador Responsável pelo Projeto

APÊNDICE 3 – Instrumento para coleta de dados**FORMULÁRIO**

TÍTULO DO PROJETO: AVALIAÇÃO DA RESERVA OVARIANA DE MULHERES EM IDADE REPRODUTIVA PORTADORAS DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO ATENDIDAS EM SERVIÇOS DE REPRODUÇÃO ASSISTIDA DE REFERÊNCIA EM RECIFE.

Pesquisador: _____

Clínica: _____

Data do atendimento da paciente: ___/___/___

Data da coleta dos dados: ___/___/___

Data da 1ª revisão: ___/___/___

Data da digitação: ___/___/___

Data da 2ª revisão: ___/___/___

Data da 3ª revisão: ___/___/___

1. Dados pessoais:

Nome: _____

Telefone: () _____

Data do atendimento com resultados dos exames: ___/___/___

2. Características pessoais

Idade: _____ anos

IMC: _____ Kg/m²

Tabagista: () sim () não

3. **Motivo da busca ao serviço:** _____
4. **Infertilidade:** () sim () não
5. **Se diagnóstico de infertilidade, causa da infertilidade:**
- a. () Disfunções ovulatórias
 - b. () Fator tuboperitoneal
 - c. () Fator uterino
 - d. () Fator masculino
 - e. () ESCA
 - f. () Abortamento habitual
6. **Diagnóstico de outras doenças autoimunes:** () sim () não
7. **Hipotireoidismo:** () sim () não
8. **Uso de hormônio tireoidiano:** () sim () não
9. **Resultados de exames:**
- HAM: _____ ng/mL CFA: _____
- TSH: _____ T4L: _____
- Anti-TPO: () positivo () negativo
- Anti-Tg: () positivo () negativo