

Hipotireoidismo e fertilidade



**Prof. Dra. Patrícia
de Fátima Teixeira**

Professora Permanente
da Pós-graduação em
Endocrinologia-UFRJ
Médica do Serviço
de Endocrinologia do
HUCFF-UFRJ

A infertilidade é definida pela não ocorrência de gestação após 12 meses de atividades sexuais regulares e sem métodos contraceptivos.¹ Ela pode ter origem em causas relacionadas à mulher, em cerca de 35% dos casos, mas pode também ser causada por uma desordem masculina, em 30% dos casos, ou ainda ter causas oriundas de ambos os parceiros em 20% dos casos.¹

As causas femininas mais comuns são a endometriose, as desordens tubárias e também as disfunções ovarianas e da ovulação. Na investigação de disfunções ovulatórias, o hipotireoidismo deve ser aventado como uma de suas causas.²

O histórico de infertilidade é também um dos critérios para o rastreamento de disfunções tireoidianas na gestação (Quadro 1),¹ e a frequência de hipotireoidismo em mulheres inférteis pode variar de 0,7-43% (Tabela 1).²

O hipotireoidismo cursa comumente com distúrbios menstruais, as quais são três vezes mais frequentes do que nas mulheres eutireoidianas.² Os baixos níveis de hormônios tireoidianos levam ao aumento na produção de TSH e TRH e estímulo dos tireotrofos hipofisários. Esse estímulo hipofisário pode, por conseguinte, levar a um aumento na liberação de prolactina pelos lactotrofos, o que gera uma redução da resposta das gonadotropinas ao GnRH.^{3,4}

De acordo com orientações e *guidelines* tanto de sociedades científicas da tireoidologia (*American Thyroid Association – ATA*)¹ quanto da obstetrícia (*International Federation of Gynecology*

Quadro 1. Indicação de rastreamento de disfunções tireoidianas na gestação de acordo com a ATA (2017).¹

História de doenças tireoidianas ou anticorpos antitireoidianos circulantes
Sinais ou sintomas compatíveis com hipo ou hipertireoidismo
Bócio visível ou palpável
História de radiação ou cirurgia de cabeça e pescoço
Idade maior ou igual a 30 anos de idade
<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1 ou qualquer outra doença autoimune
2 gestações prévias
História de perda fetal, parto prematuro ou infertilidade
História familiar de doença tireoidiana ou autoimune
Obesidade
Uso de amiodarona, lítio, contrastes iodados ou medicações contendo iodo
Residência em região sabidamente insuficiente em iodo*

* No Rio de Janeiro, não se demonstrou insuficiência iódica em um grupo de gestantes saudáveis com menos de 35 anos de idade.⁵ Em São Paulo, dados reforçam possível insuficiência iódica entre gestantes.^{6,7} Os dados nacionais não são suficientes para se estabelecer a suficiência ou não de iodo entre gestantes globalmente no Brasil.⁸

Tabela 1. Prevalência de HSC em mulheres inférteis.

Autor	Prevalência em pacientes	Prevalência em controles	Definição de HSC
Bohnet et al.	11% (20/185)	Não avaliada	> 3mUI/L ou > 15 mUI/L (após estímulo)
Gerhard et al.	43% (80/185)	Não avaliada	> 20 mUI/L (após estímulo)
Shalev et al.	0,7% (3/444)	Não avaliada	> 4,5 mUI/L
Grassi et al.	4,6% (6/129)	Não avaliada	> 4,5 mUI/L
Arojoki et al.	1,3% (4/299)	2-3%	> 5,5 mUI/L
Poppe et al.	0,9% (4/438)	< 1%	> 4,2 mUI/L
Raber et al.	34% (96/283)	Não avaliada	> 4,0 mUI/L ou > 15 mUI/L (após estímulo)
Abalovich et al.	13,9% (34/244)	3,9% (6/155)	> 4,22 mUI/L ou > 26,6 mUI/L (após estímulo)

Adaptada de Krassas, Poppe, Glinöer, 2010.²

and Obstetrics - FIGO),⁹ há um consenso de que mulheres com infertilidade devem ser investigadas com dosagem de TSH e que, frente ao hipotireoidismo franco, deve-se iniciar o tratamento com levotiroxina antes mesmo da concepção.

Um ponto em que existe ainda alguma divergência refere-se ao tratamento do hipotireoidismo subclínico (HSC) na abordagem de mulheres inférteis. O HSC, definido pela elevação isolada do TSH com T4 livre normal, é comum, especialmente entre mulheres na faixa etária em que pretendem engravidar,⁹ podendo chegar a valores próximos a 4-8%.¹⁰

Os dados são insuficientes para afirmar que o tratamento com levotiroxina em mulheres que pretendem engravidar naturalmente, tenham HSC e não tenham anticorpos antitireoidianos melhore a fertilidade. Porém, de acordo com a ATA, esse

tratamento pode prevenir a evolução para o hipotireoidismo e suas complicações ao longo da gestação, além de apresentar riscos mínimos quando em doses baixas.¹ Em contrapartida, a ATA recomenda que mulheres candidatas à fertilização *in vitro* (FIV) ou inseminação e que tenham HSC sejam tratadas para manter um TSH < 2,5 mUI/mL.¹

O que se tem demonstrado é que não necessariamente ocorre um aumento no sucesso da FIV ou inseminação, não havendo, portanto, maior número de gestações, mas sim uma redução dos desfechos desfavoráveis ao longo da gravidez nas gestações decorrentes desses procedimentos. Paralelamente, um estudo demonstrou que a presença de autoimunidade tireoidiana não é um fator de sucesso no protocolo de hiperestimulação ovariana entre mulheres com baixa reserva ovariana (níveis de Fator anti-*mulleriano* < 1,32 ng/mL), mas foi determinante de pior resposta naquelas com boa reserva ovariana.¹¹

Sabe-se que, na gestação, ocorre um aumento de demanda da função tireoidiana e que, para que o funcionamento da tireoide mantenha-se normal, é necessário que a glândula esteja saudável, no caso, sem tireoidite de Hashimoto e recebendo as quantidades mínimas necessárias de iodo para a síntese hormonal.¹ Diversos mecanismos contribuem para esse aumento de demanda (Quadro 2), e muitos ocorrem precocemente durante a hiperestimulação ovariana.¹

Além disso, sabe-se que a hiperestimulação ovariana pode influenciar os níveis séricos de TSH, razão pela qual é necessário dosar o TSH antes, bem como uma e duas semanas depois, do procedimento de hiperestimulação. Nesse

Quadro 2. Fatores que contribuem para maior demanda da função tireoidiana na gestação.

Aumento do <i>clearance</i> renal de iodo.
Aumento da síntese e meia-vida da TBG*, com aumento das frações totais e redução das frações livres dos hormônios tireoidianos.
Elevação da HCG**, com aumento transitório do T4L e redução do TSH no início da gestação, gerando hipertireoidismo gestacional transitório.
Aumento da 5-desiodase tipo III placentária, com aumento da degradação de hormônios tireoidianos. ¹²

*Globulina ligadora de hormônio tireoidiano ** Gonadotrofina coriônica humana. Fonte: Alexander et al., 2017.¹

processo, caso ocorra um aumento dos níveis de TSH, deve-se prosseguir com as recomendações de tratamento do hipotireoidismo naquelas mulheres que engravidarem conforme a Tabela 2.^{1,8,13}

HIPOTIREOIDISMO E FERTILIDADE EM HOMENS

Hipotireoidismo é menos comum em homens, porém é uma causa de infertilidade e disfunção sexual.² A espermatogênese também tem sido estudada, conforme dados do Quadro 3.² No hipotireoidismo ocorre uma redução da globulina ligadora de esteroides sexuais (SHBG), portanto, da concentração total de testosterona total. Fora isso, há uma redução de testosterona livre em cerca de 60% dos pacientes com hipotireoidismo.² Assim como nas mulheres, pelo estímulo hipofisário, pode haver hiperprolactinemia também nos homens, com a consequente redução da resposta do LH e FSH ao GnRH.² Em resumo, o hipotireoidismo é um diagnóstico que pode estar associado à infertilidade masculina e não somente à feminina.

Tabela 2. Recomendações para o tratamento do hipotireoidismo durante a gestação de acordo com o *guideline* da ATA, 2017.¹

Positividade para ATPO#	Níveis de TSH e T4L	Recomendação
ATPO+	TSH > VRG* e T4L normal	Tratar (nível de recomendação FORTE)
ATPO-	TSH > VRG* e T4L normal	Tratar (nível de recomendação FRACA)
ATPO-	TSH > 2,5 mUI/L e T4L normal	NÃO TRATAR
ATPO+ ou ATPO-	TSH > 10,0 mUI/L	Tratar (nível de recomendação FORTE)
	TSH > VRG e T4L baixo	Tratar (nível de recomendação FORTE)

Pacientes com ATPO negativo podem ter autoimunidade detectada apenas pela dosagem de anticorpos antitireoglobulina ou por padrão ultrassonográfico característico. * Valor de referência específico da gestação. O ideal é saber qual o VGR da região, porém, na ausência de dados locais, pode-se reduzir em 0,5 mUI/L do valor do limite superior que seria atribuído a uma mulher não gestante conforme o kit utilizado.¹⁴
 Fonte: Alexander et al., 2017.

Quadro 3. Estudos de avaliação da espermatogênese no hipotireoidismo.

Autor	Número de pacientes	Achados
Griboff <i>et al.</i>	5	Contagem normal (com redução da mobilidade)
De la Balze <i>et al.</i>	6	Histologia anormal na biópsia testicular de todos
Wortsman <i>et al.</i>	8	Atrofia testicular (7/8 pacientes)
Corrales Hernandez <i>et al.</i>	10	Sem anormalidades
Jaya Kumar <i>et al.</i>	8	Sem dados
Krassas <i>et al.</i>	25	Alterações significativas da morfologia

Fonte: Krassas, Poppe, Glinoeer, 2010.²

REFERÊNCIAS

1. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease during Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315-389.
2. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. *Endocr Rev*. 2010;31(5):702-55.
3. Mariotti S, Beck-Peccoz P. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. [Updated 2016 Aug 14]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278958/>.
4. Glezer A, Bronstein MD. Hyperprolactinemia. 2018 Oct 22. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278984/>.
5. Saraiva DA, Morais NAOES, Martins Corcino C, Martins Benvenuto Louro Barbara T, Schtscherbyna A, et al. Iodine status of pregnant women from a coastal Brazilian state after the reduction in recommended iodine concentration in table salt according to governmental requirements. *Nutrition*. Los Angeles County, Calif. 2018 Sep;53:109-114.
6. Ferreira SM, Navarro AM, Magalhães PK, Maciel LM. Iodine insufficiency in pregnant women from the State of São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58:282-7.
7. Mito VCB, Monteiro ACCNG, de Camargo RYA, Borel AR, Catarino RM, Kobayashi S, et al. High prevalence of iodine deficiency in pregnant women living in adequate iodine area. *Endocr Connect*. 2018 May;7(5):762-7.
8. Campos RO, Barreto IS, Maia LRJ, Rebouças SCL, Cerqueira TLO, Oliveira CA, et al. Iodine nutritional status in Brazil: a meta-analysis of all studies performed in the country pinpoints to an insufficient evaluation and heterogeneity. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2015;59:13-22.
9. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good Clinical practice advice: Thyroid and Pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2019;144:347-51.



10. Maraka S, Singh Ospina NM, Mastorakos G, O’Keeffe DT, et al. Sub-clinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who Should Be Treated and How? *J Endocr Soc.* 2018 May 3;2(6):533-46.
11. Magri F, Schena L, Capelli V, Gaiti M, Zerbini F, Brambilla E, Rotondi M, et al. Anti-Mullerian hormone as a predictor of ovarian reserve in ART protocols: the hidden role of thyroid autoimmunity. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015 Sep 21;13(1):106.
12. Larsen PR, Zavacki AM. The role of the iodothyronine deiodinases in the physiology and pathophysiology of thyroid hormone action. *Eur Thyroid J.* 2013;1(4):232-42.
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline *Fertility and Sterility.* 2015 Sep;104(3):545-53.
14. Morais N, Assis ASA, Corcino CM, Saraiva DA, Berbara TM, Ventura CDD et al. Recent recommendations from ATA guidelines to define the upper reference range for serum TSH in the first trimester match reference ranges for pregnant women in Rio de Janeiro. *Arch Endocrinol Metab.* 2018 Aug;62(4):386-91.