

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA**

KELEN LISE BIAZI

**INFLUÊNCIA DA AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA NOS DESFECHOS
REPRODUTIVOS FEMININOS DESDE A FERTILIZAÇÃO ATÉ O PRÉ-NATAL:
UMA REVISÃO GUARDA-CHUVA**

PASSO FUNDO (RS)

2025

KELEN LISE BIAZI

**INFLUÊNCIA DA AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA NOS DESFECHOS
REPRODUTIVOS FEMININOS DESDE A FERTILIZAÇÃO ATÉ O PRÉ-NATAL:
UMA REVISÃO GUARDA-CHUVA**

Trabalho de Curso apresentado como requisito parcial
para obtenção do título de Médica, pela Universidade
Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo (RS).

Orientador: Prof.^a Dr.^a Ivana Loraine Lindemann

Coorientadores: Prof.^a. Dr.^a. Ciciliana Maíla Zilio Rech e Prof. Dr. Thiago Fonseca Alves
França

Passo Fundo (RS)

2025

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Biazi, Kelen Lise

INFLUÊNCIA DA AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA NOS DESFECHOS
REPRODUTIVOS FEMININOS DESDE A FERTILIZAÇÃO ATÉ O
PRÉ-NATAL: UMA REVISÃO GUARDA-CHUVA / Kelen Lise Biazi.
-- 2025.
126 f.

Orientadora: Profa. Dra. Ivana Loraine Lindemann

Coorientadores: Profa. Dra. Ciciliana Maila Zilio
Rech, Prof. Dr. Thiago Fonseca Alves França

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de
Bacharelado em Medicina, Passo Fundo, RS, 2025.

1. Autoimunidade. 2. Ginecologia. 3. Reprodução. 4.
Revisão Sistemática. 5. Tireoide. I. Lindemann, Ivana
Loraine, orient. II. , Ciciliana Maila Zilio Rech,
co-orient. III. França, Thiago Fonseca Alves, co-orient.
IV. Universidade Federal da Fronteira Sul. V. Título.

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

KELEN LISE BIAZI

**INFLUÊNCIA DA AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA NOS DESFECHOS
REPRODUTIVOS FEMININOS DESDE A FERTILIZAÇÃO ATÉ O PRÉ-NATAL:
UMA REVISÃO GUARDA-CHUVA**

Trabalho de Curso apresentado como requisito parcial
para obtenção do título de Médico, pela Universidade
Federal da Fronteira Sul, Campus Passo Fundo (RS).

Este Trabalho de Curso foi defendido e aprovado pela banca em 24/06/2025

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Ivana Loraine Lindemann
Orientadora

Dr. Pêrsio Ramon Stobbe
Avaliador

Prof.^a Dr.^a Jossimara Polettini
Avaliadora

Dedico este trabalho aos meus avós por terem sido os meus maiores incentivadores na área acadêmica e por terem me recordado sempre de que nenhum sonho é grande demais quando há perseverança e fé.

AGRADECIMENTO

À Prof.^a Dr.^a Ivana Loraine Lindemann, pelo aceite imediato do desafio de me orientar nessa trajetória árdua, bem como à Prof.^a Dr.^a Ciciliana Maíla Zilio Rech e ao Prof. Dr. Thiago Fonseca Alves França, por se unirem a esse desafio e não medirem esforços para que eu concluísse este trabalho com excelência. A todos os professores do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo, que, desde o primeiro semestre, vêm, com muito carinho e entrega, contribuindo para a minha melhor formação acadêmica. Aos meus pais, por serem o meu porto seguro em todos os momentos, seja para enxugar minhas lágrimas, seja para acolher meu sorriso. Aos meus avós, por me incentivaram desde menina a conquistar o sonho de um dia ser diplomada por uma universidade federal. Aos amigos e amores que passaram por minha vida durante esse período, por extraírem de mim o riso mais profundo e tornarem meus dias mais felizes. A Deus, por ser meu guia e amigo nas ocasiões em que minhas forças humanas já não eram suficientes.

APRESENTAÇÃO

Trata-se de um Trabalho de Curso (TC) de Graduação, elaborado pela acadêmica Kelen Lise Biazi, que foi desenvolvido entre o quinto e o sétimo semestre do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito parcial para obtenção do título de médica pela UFFS, campus Passo Fundo (RS). O presente Trabalho possuiu como orientadora a Prof.^a Dr.^a Ivana Loraine Lindemann e como coorientadores a Prof.^a Dr.^a Ciciliana Maíla Zilio Rech e o Prof. Dr. Thiago Fonseca Alves França, tendo como objetivo avaliar a influência dos distúrbios tireoidianos autoimunes sobre os desfechos reprodutivos femininos no período que compreende desde a fertilização até o pré-natal. Durante o quinto semestre (2024/1), foi elaborado o projeto de pesquisa a fim de descrever e planejar a estrutura do TC, no componente curricular (CCr) Trabalho de Curso I. O relatório de pesquisa, feito sob orientações dadas no CCr de Trabalho de Curso II, foi desenvolvido no sexto semestre (2024/2) da graduação e teve como finalidade relatar todo o processo da pesquisa, desde coleta de dados até a etapa de análise para que se possa obter os resultados das problemáticas levantadas do projeto de pesquisa. Por fim, no CCr de Trabalho de Curso III, ministrado no sétimo semestre (2025/1), foi produzido o artigo científico com o compilado dos dados que foram obtidos e analisados no transcorrer da pesquisa. Este Trabalho está em conformidade com as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da UFFS e com o Regulamento de TC do Curso, e dispõe dos componentes projeto de pesquisa, relatório de pesquisa e artigo científico.

RESUMO

A autoimunidade tireoidiana (AIT) vem sendo associada a desfechos reprodutivos adversos, como infertilidade, aborto espontâneo, parto prematuro e complicações gestacionais. Apesar da sua alta prevalência em mulheres em idade reprodutiva, os mecanismos fisiopatológicos e o impacto clínico dessa possível relação permanecem incertos devido à heterogeneidade metodológica dos estudos existentes. O presente trabalho objetiva, assim, sintetizar as evidências disponíveis em revisões sistemáticas sobre a influência da AIT na reprodução feminina, desde a fertilização até o período pré-natal, e avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas. Para tanto realizou-se uma revisão guarda-chuva, reportada seguindo as diretrizes PRISMA 2020, com protocolo registrado prospectivamente no PROSPERO (CRD42024624099). As buscas abrangeram as bases PubMed, Cochrane e Embase (até agosto/2024). Foram selecionadas revisões sistemáticas que avaliassem desfechos como reserva ovariana, fertilidade, aborto espontâneo, complicações materno-fetais e eficácia da levotiroxina e terapias de reprodução assistida (TRA). O grau de confiança na qualidade metodológica foi avaliado pela ferramenta AMSTAR 2. Dessa forma, incluíram-se 34 revisões sistemáticas. A síntese dos seus resultados revelou que mulheres com AIT apresentam redução significativa dos marcadores de reserva ovariana e maior risco de infertilidade. Adicionalmente, disfunção imune e a presença de autoanticorpos podem prejudicar a maturação folicular. A positividade para TPOAb/TgAb aumenta igualmente o risco de aborto espontâneo e perda gestacional recorrente. Mecanismos propostos incluem desregulação imune, alterações na implantação embrionária e disfunção trofoblástica. Complicações como parto prematuro e diabetes *mellitus* gestacional (DMG) também foram mais frequentes, especialmente em mulheres com disfunção tireoidiana clínico-laboratorial associada. Dados sobre restrição de crescimento intrauterino e tireotoxicose fetal são limitados e inconclusivos. A terapia com levotiroxina apresenta benefícios claros em mulheres com disfunção tireoidiana evidente (redução de aborto e parto prematuro), mas as evidências são inconclusivas para eutireoides. Mulheres com AIT submetidas a FIV/ICSI têm maior risco de aborto e menor taxa de nascidos vivos, porém a triagem universal antes do procedimento não é consensual. Do total de revisões, 70,6% apresentaram nível de confiança na qualidade metodológica baixo/criticamente baixo, principalmente devido à falta de registro prévio em uma base de revisões e de avaliação crítica de riscos de viés. Concluiu-se, portanto, que a AIT está associada a desfechos reprodutivos adversos, mas estabelecer uma relação causal precisa ainda é um desafio devido a fatores

confundidores, como idade, níveis de TSH e poliautoimunidade, presentes nas amostras populacionais avaliadas pelas revisões. O uso de levotiroxina é recomendado apenas para mulheres com disfunção tireoidiana evidente, enquanto seu papel em eutireoides permanece incerto. É necessário que revisões sistemáticas futuras priorizem estudos primários com desenhos metodologicamente mais confiáveis, da mesma forma que estudos originais sequentes investiguem desfechos reprodutivos pouco representados na literatura secundária, sobretudo os origem cardiovascular, para a possibilidade de influência da AIT, com criteriosa atenção à homogeneidade dos *cut offs* diagnóstico-laboratoriais.

Palavras-chave: autoanticorpos; ginecologia; reprodução; revisão sistemática; tireoide.

ABSTRACT

Thyroid autoimmunity (TIA) has been associated with adverse reproductive outcomes, such as infertility, miscarriage, preterm birth, and gestational complications. Despite its high prevalence in women of reproductive age, the pathophysiological mechanisms and clinical impact of this possible relationship remain uncertain due to the methodological heterogeneity of existing studies. The present study aims to synthesize the evidence available in systematic reviews on the influence of TIA on female reproduction, from fertilization to the prenatal period, and to evaluate the efficacy of therapeutic interventions. For this purpose, an umbrella review was carried out, reported following the PRISMA 2020 guidelines, with a protocol prospectively registered in PROSPERO (CRD42024624099). The searches covered the PubMed, Cochrane, and Embase databases (up to August/2024). Systematic reviews that assessed outcomes such as ovarian reserve, fertility, spontaneous abortion, maternal-fetal complications, and the efficacy of levothyroxine and assisted reproductive therapies (ART) were selected. The degree of confidence in the methodological quality was assessed using the AMSTAR 2 tool. Thus, 34 systematic reviews were included. The synthesis of their results revealed that women with TIA have a significant reduction in ovarian reserve markers and a higher risk of infertility. Additionally, immune dysfunction and the presence of autoantibodies can impair follicular maturation. TPOAb/TgAb positivity also increases the risk of spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss. Proposed mechanisms include immune dysregulation, changes in embryo implantation, and trophoblastic dysfunction. Complications such as premature birth and gestational diabetes mellitus (GDM) were also more frequent, especially in women with associated clinical and laboratory thyroid dysfunction. Data on intrauterine growth restriction and fetal thyrotoxicosis are limited and inconclusive. Levothyroxine therapy has clear benefits in women with overt thyroid dysfunction (reduction in miscarriage and preterm birth), but the evidence is inconclusive for euthyroid women. Women with TIA undergoing IVF/ICSI have a higher risk of miscarriage and a lower live birth rate, but universal screening before the procedure is not consensual. Of the total reviews, 70.6% had a low/critically low confidence level in methodological quality, mainly due to the lack of prior registration in a review database and critical assessment of risks of bias. It was therefore concluded that TIA is associated with adverse reproductive outcomes, but establishing a precise causal relationship is still a challenge due to confounding factors, such as age, TSH levels and polyautoimmunity, present in the population samples evaluated by the reviews. The use of levothyroxine is recommended only for women with overt thyroid dysfunction, while its role

in euthyroid women remains uncertain. Future systematic reviews should prioritize primary studies with more methodologically reliable designs, and subsequent original studies should investigate reproductive outcomes that are underrepresented in secondary literature, especially those of cardiovascular origin, for the possibility of TIA influence, with careful attention to the homogeneity of diagnostic-laboratory cut-offs.

Keywords: autoantibodies; gynecology; reproduction; systematic review; thyroid.

SUMÁRIO

1. Introdução	12
2 Desenvolvimento	14
2.1 Projeto de pesquisa	14
2.1.1 Tema	14
2.1.2 Problemas	14
2.1.3 Hipóteses	14
2.1.4 Objetivos	14
2.1.5 Justificativa	15
2.1.6.1 A glândula tireoide e seu papel no metabolismo orgânico	15
2.1.6.2 Papel da função tireoidiana na reprodução feminina	16
2.1.6.2.1 Função tireoidiana feminina e fertilidade	17
2.1.6.2.2 Função tireoidiana feminina e implantação	19
2.1.6.2.4 Função tireoidiana feminina e desenvolvimento fetal	21
2.1.6.2.5 Função tireoidiana feminina e saúde materno-fetal no parto e pré-parto	23
2.1.7 Metodologia	28
2.1.7.1. Tipo de estudo	28
2.1.7.2. Local e período de realização	28
2.1.7.3. População e amostra	28
2.1.7.4. Critérios de inclusão e exclusão	29
2.1.7.5. Fonte de informação	30
2.1.7.9 Avaliação do nível de confiança na qualidade metodológica das revisões elegíveis	33
2.1.7.10 Resultados esperados	34
2.1.8 Recursos	34
2.1.9 Apêndices	45
2.2 Relatório de pesquisa	45
3. Artigo científico	49
4. Considerações finais	100
5. Referências	101
Anexo 1 - Estratégia de busca	107
Anexo 2 - Parecer de aprovação do registro PROSPERO	109
Anexo 3- Guideline de submissão Revista Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia	114

1. Introdução

Entre os sistemas orgânicos do corpo humano, o Sistema Endócrino destaca-se pela notável capacidade de integração metabólica entre seus subsistemas – glândulas e órgãos - que hormônios e receptores são capazes de promover. Nesse sentido, a atividade da tireoide, sobretudo, tem uma determinância significativa sobre a homeostase global, incluindo nesse espectro a capacidade reprodutiva. Os efeitos sobre a taxa metabólica geral, por si só, já são importantes, mas, para além disso, o receptor nuclear para os hormônios da tireoide interage com o receptor de estrógenos, tendo efeitos sobre a função gonadal que variam conforme a concentração desses hormônios. Ao lado dos desfechos gonadais, o desenvolvimento fetal normal também é profundamente influenciado, o que é particularmente evidente na formação do sistema nervoso, como fica evidente no cretinismo. E, por fim, a demanda sobre a tireoide durante a gravidez é maior que o normal, tanto por estimulação do eixo hipotálamo-hipófise-glândula, quanto em resposta à secreção placentária de tireotropina coriônica humana (Kjaergaard *et al.*, 2021).

Dentre os distúrbios tireoidianos, prevalecem aqueles de origem autoimune, os quais corroboram uma condição denominada autoimunidade tireoidiana (AIT). Define-se a AIT pela presença de anticorpos circulantes contra tireoperoxidase (TPOAbs), anticorpos tireoglobulina (TgAbs) e anticorpos contra o receptor de TSH (TRAb) (Tańska *et al.*, 2023). A atenção sobre esse determinante imunológico vem se sobressaindo de forma considerável recentemente, dado que o campo dos problemas associados à fertilidade sofreu uma expansão substancial nos últimos vinte anos, tendo a busca por fatores de risco tratáveis sido alvo dos investigadores. Entre esses fatores de risco, a AIT ocupa papel de destaque (Unuane; Velkeniers, 2020). Epidemiologicamente há uma elevada prevalência de disfunções tireoidianas em mulheres em idade reprodutiva, sendo o hipotireoidismo autoimune a condição mais frequente, com incidência entre 2% e 4%.

Não bastassem os desfechos adversos relacionados à taxa de fertilidade, a AIT também impacta o curso normal da gravidez. Descolamento prematuro de placenta, aborto espontâneo, parto prematuro, hipertensão gestacional e retardo do crescimento intrauterino são alguns dos prejuízos amplamente documentados na literatura (Thangaratnam *et al.*, 2011; Tańska *et al.*, 2023). A razão principal para tal panorama é de que, por cerca de vinte semanas, o feto é dependente ainda do suprimento de hormônios tireoidianos da mãe, além de haver uma ampla exportação de células de forma bidirecional entre mãe e feto a partir da segunda semana,

incluindo nesse grupo células de caráter imunológico (Khosrothehrani, 2004; Yap; Onyekwelu; Alam, 2023).

Nessa perspectiva, a triagem de TSH e de anticorpos antiperoxidase (TPOAbs) vem sendo implementada como parte da investigação inicial de mulheres com dificuldades para engravidar que possuem algum distúrbio tireoidiano subjacente, uma vez que os anticorpos da tireoide podem prejudicar a qualidade do oócito e do embrião. Posteriormente, para os casos em que se torna necessária a tecnologia de reprodução assistida (TRA), a combinação da hiperestimulação ovariana com a AIT foi associada a aumentos significativos das dosagens de TSH. Tal insuficiência da função tireoidiana, por sua vez, carrega o potencial de influenciar negativamente o sucesso da gravidez. Nesse ínterim, é fonte de debate ainda os pontos de corte adequados de TSH durante a gestação para a minimização dos efeitos adversos e a eficácia da suplementação de levotiroxina e de outros fármacos (Unuane; Velkeniers, 2020).

Diante do cenário exposto, fica nítida a necessidade de uma revisão sistemática de literatura que se debruce não apenas sobre o esclarecimento da relação entre autoimunidade tireoidiana e desfechos reprodutivos femininos no período desde a fertilização até o pré-natal, como também sobre o manejo adequado dessa situação frente aos modernos avanços da imunoterapia. De fato, a interconexão entre doenças da tireoide e fertilidade é complexa, porém contribuir para que esta se torne uma agenda de pesquisa ainda mais explorada, pode, evidentemente, facilitar a resolução dos desafios que muitas mulheres enfrentam no período gestacional e anterior a ele.

Portanto, o aprofundamento acerca desse tema ampliará o entendimento no campo da Endocrinologia acerca do correto manejo clínico de mulheres que vêm enfrentando problemas de implantação e de sustentação da gravidez por possuírem uma anormalidade tireoidiana autoimune, afinal, a amplitude da temática é acompanhada por fragmentações dos esforços de síntese até o momento. Futuramente, espera-se contribuir, então, para prognósticos mais favoráveis em termos de taxa de fecundidade e de qualidade de vida do binômio materno-fetal.

2 Desenvolvimento

2.1 Projeto de pesquisa

2.1.1 Tema

Influência da autoimunidade tireoidiana nos desfechos reprodutivos femininos desde a fertilização até o pré-natal: uma revisão guarda-chuva.

2.1.2 Problemas

Qual a relação entre as condições autoimunes da tireoide ou do seu respectivo tratamento com os desfechos reprodutivos femininos desde a fertilização até o pré-natal?

De que forma as informações a respeito dessas associações estão consolidadas na literatura por meio de revisões sistemáticas?

2.1.3 Hipóteses

Espera-se confirmar o prejuízo da autoimunidade tireoidiana sobre a função reprodutiva feminina, assim como encontrar impasses referentes ao manejo dessa condição autoimune sobre a saúde da mulher desde a fertilização até o período gestacional propriamente dito - quer em termos de ineficácia, quer em termos de *overtreatment*.

Suspeita-se que há, na literatura, revisões permeadas de problemas metodológicos e cujo foco temático seja fragmentado acerca da relação entre autoimunidade tireoidiana e seu impacto sobre a saúde reprodutiva feminina. Além disso, acredita-se que não há estratificadores de risco laboratoriais com alta sensibilidade para o grau de comprometimento tireoidiano ou cuja acurácia seja um consenso estabelecido entre autores.

2.1.4 Objetivos

Descrever as conclusões da literatura secundária sobre a influência da autoimunidade tireoidiana e dos seus tratamentos sobre os desfechos reprodutivos femininos desde a fertilização até o pré-natal e verificar o quão robusto está o escopo metodológico dos estudos publicados na literatura atual por meio de revisões sistemáticas, avaliando-se também o rigor metodológico destas.

2.1.5 Justificativa

A averiguação da funcionalidade da tireoide é uma conduta clínica amplamente utilizada para estimar o prognóstico de uma possível gestação ou mesmo investigar a etiologia subjacente a problemas de fertilidade, dado que os hormônios produzidos por essa glândula têm uma conexão estreita com a dinâmica gonadal e materno-fetal.

Assim, é de grande valia um estudo capaz de sintetizar os achados da literatura atual sobre as implicações reprodutivas femininas da atividade tireoidiana especialmente entre trabalhos do mais alto grau científico, conforme a pirâmide de evidências. Adicionalmente, a inclusão de informações recentes sobre o papel da autoimunidade tireoidiana e a extensão do espectro de desfechos reprodutivos para o percurso desde a fertilização até o pré-natal, como se propõe esta revisão guarda-chuva, promove um conhecimento menos fragmentado e mais objetivo do ponto de vista da atualização clínica continuada.

Por fim, compreender tanto a fisiopatologia da associação entre esses núcleos endócrinos quanto as alternativas de manejo dos efeitos adversos decorrentes dela pode minimizar prejuízos em nível macroestrutural - por questões socioeconômicas secundárias ao déficit de natalidade - e microestrutural - por questões culturais e psicossociais ligadas à dificuldade de conceber de uma porcentagem significativa de mulheres.

2.1.6 Referencial teórico

2.1.6.1 A glândula tireoide e seu papel no metabolismo orgânico

A glândula tireoide localiza-se anatomicamente aderida à traqueia, logo abaixo da laringe. É composta por dois lobos achatados, conectados por um istmo e responsável por secretar dois hormônios contendo iodo em sua composição: triiodotironina (T3) e a tetraiodotironina (também denominada tiroxina ou T4). Ambos os hormônios estão associados à regulação do metabolismo e promoção do crescimento e desenvolvimento normais, dado que aumentam o metabolismo de carboidratos e gorduras, a necessidade de vitaminas, o metabolismo basal, o fluxo sanguíneo e o débito cardíaco, a motilidade gastrointestinal, bem como interferem na excitação do sistema nervoso central e no funcionamento de muitas outras glândulas endócrinas (Hall; Hall, 2023).

Conforme Vilar (2021, p. 431), a síntese dos hormônios tireoidianos envolve os seguintes processos:

[...] transporte ativo de iodeto (I^-) para o interior da célula tireoidiana, por meio do cotransportador de sódio e iodeto (NIS); oxidação do I^- e ligação a resíduos tirosil

da tireoglobulina, formando a monoiodotirosina (MIT) e a diiodotirosina (DIT), reações catalisadas pela tireoperoxidase; acoplamento de duas moléculas de DIT para formar T₄, e de MIT + DIT para formar T₃; e proteólise da tireoglobulina, com liberação dos hormônios livres na circulação.

Essa síntese, quando contínua e em doses apropriadas, garante níveis adequados de atividade metabólica no organismo. Para tal, existem mecanismos de feedback que atuam por intermédio do hipotálamo e da hipófise anterior para controlar a secreção tireoidiana. O hormônio liberador de tireotropina (TRH) é secretado pelo hipotálamo com o intuito de regular a secreção de TSH, também conhecido por tireotropina, pela hipófise anterior. Esse mecanismo ocorre graças ao sistema porta hipotalâmico-hipofisário. Quando, então, as concentrações de hormônios tireoidianos nos líquidos corporais aumentam, ocorre uma diminuição da secreção de TSH pela hipófise anterior. Quando eles diminuem, ocorre o contrário (Hall; Hall, 2023).

2.1.6.2 Papel da função tireoidiana na reprodução feminina

A economia dos hormônios tireoidianos é afetada praticamente em todos os aspectos pela gravidez. As concentrações séricas de T₃ e T₄ podem elevar-se para níveis de até 1,5 vezes o de mulheres não grávidas, em virtude do aumento da globulina ligadora de tiroxina (GLT) no primeiro trimestre. Esse aumento da GLT extracelular deve ser preenchido, então, com quantidades crescentes de T₄ até atingir-se um novo equilíbrio (Springer *et al.*, 2017).

Além disso, a gonadotrofina coriônica humana (hCG) reage cruzadamente com os receptores de TSH, resultando em um pequeno e transitório aumento nos níveis de T₄ livre no período final do primeiro trimestre (pico circulante de hCG), o que conduz a uma supressão parcial do TSH. Dessa forma, em algumas mulheres, a hCG pode induzir tireotoxicose gestacional transitória e tumores trofoblásticos, como molas hidatiformes e coriocarcinomas, raramente levando a hipertireoidismo grave. Em testes de bioensaio, a hCG normal é apenas cerca de 1/100 tão potente quanto o TSH. Assim, em condições normais, os efeitos dela permanecem praticamente despercebidos em face desta atividade tireotrópica tão fraca (Lee *et al.*, 2020).

Além do aumento de GLT, há também um acréscimo no volume plasmático, assim como uma inativação acelerada de T₃ e T₄ pela expressão de D3 na unidade feto-placentária-uterina. Com base nessas alterações, estima-se que seja necessário um aumento de 20 a 40%

nas doses de levotiroxina para abarcar as necessidades de T4 em mulheres com hipotireoidismo primário, por exemplo (Derakhshan *et al.*, 2019)

A necessidade aumentada da secreção de T4 demanda também maiores taxas de iodo durante a gravidez. Contribui para o agravamento dessa demanda o fato de que a maior taxa de filtração glomerular na gestação incrementa a depuração renal de iodeto. Assim, principalmente no segundo e terceiro trimestres, a mãe deve elevar a ingesta de iodo. Caso não se alcance uma suplementação adequada, sobretudo em áreas de deficiência endêmica de iodo, as taxas de T4 sérico diminuem enquanto as de TSH aumentarão (Poppe *et al.*, 2020).

Durante a gravidez, a autoimunidade é suprimida, o que afeta profundamente pacientes com doença de Graves e tireoidite de Hashimoto. Na doença de Graves, a estimulação tireoidiana mediada por anticorpos TSHR (TRAb) é exacerbada durante o primeiro trimestre, atenuada no segundo e terceiro, exacerbando-se apenas nos primeiros meses pós-parto. Na tireoidite de Hashimoto, por sua vez, os títulos de autoanticorpos caem durante todo o período gestacional, acentuando-se apenas no pós-parto. Em 30% das pacientes, essa fase vem acompanhada de uma destruição aguda das células tireoidianas mediada por células T, condição conhecida com tireoidite pós-parto (Becks *et al.*, 1991).

O eixo hipófise-tireoide fetal funciona essencialmente independente da mãe, sendo insignificante a passagem transplacentária de TSH da mãe para o feto. O mesmo não ocorre com o T4. Em bebês com hipotireoidismo congênito causado por deficiência genética de TPO, as concentrações séricas de T4 no sangue do cordão umbilical são geralmente de 33 a 50% do normal. Dessa forma, pelo menos quando o gradiente de concentração materno-fetal é elevado, pode ocorrer transferência significativa de T4 materno para a circulação fetal. Essa transferência pode ser significativa, dada a capacidade do cérebro fetal de aumentar a eficiência da conversão de T4 em T3. O principal fator que limita a transferência de T4 e T3 da mãe para o feto é a desidase D3 (expressa no útero, na placenta e no epitélio fetal), a qual é capaz de regular a conversão de T4 para T3 e, ao mesmo tempo, inativar o T3, especialmente durante a gravidez (Melmed *et al.*, 2020).

2.1.6.2.1 Função tireoidiana feminina e fertilidade

Folículo primordial, folículo primário, folículo secundário, folículo pré-antral e folículo antral constituem estágios importantes do desenvolvimento folicular ovariano. O oócito, por sua vez, conta com diversas camadas de células da granulosa como suporte básico para o seu adequado desenvolvimento. Nesse sentido, análises de RNA mensageiro e de constituição proteica revelaram uma íntima relação entre essas estruturas e a função tireoidiana: conforme

esses estudos, oócitos, células da granulosa, células do epitélio e da parede ovariana expressam receptores tireoidianos como o receptor de TSH e os receptores dos hormônios tireoidianos TR α 1, TR α 2 e TR β 1. Tendo isso em vista, cabe citar que a síntese proteica desencadeada por essa expressão hormonal ocorre diferencialmente de acordo com cada etapa de maturação do folículo (Aghajanova *et al.*, 2009). Analogamente, a resposta endometrial a essas proteínas varia segundo a fase do ciclo menstrual (Aghajanova *et al.*, 2011).

Além disso, os hormônios tireoidianos possuem ação sinérgica com o FSH para incrementar a proliferação de células da granulosa, o potencial invasivo do trofoblasto extraviloso e a receptividade endometrial durante o período de implantação (Vissenberg *et al.*, 2015). A tireoperoxidase (TPO), por ora, tem sido associada à capacidade de expressão sobre células do *cumulus* granulosa isoladas da recuperação de folículos pós fertilização in vitro, o que confirma uma aparente conexão da enzima com o tecido ovariano. Consequentemente, anticorpos anti-TPO podem alcançar seu antígeno diretamente em base ovariana, contribuindo, assim, para a infertilidade em mulheres com autoimunidade tireoidiana (Monteleone *et al.*, 2017).

Em situações de tireotoxicose, por exemplo, notam-se níveis séricos aumentados de Globulina de Ligação a Hormônios Sexuais (SHBG), proteína produzida principalmente no fígado cuja função é se ligar a hormônios sexuais circulantes, como estradiol e testosterona, reduzindo sua disponibilidade para os tecidos-alvo. Isso regula a quantidade de hormônios sexuais livres no organismo, influenciando diretamente seus efeitos. Além disso, as taxas de estrogênio podem estar até triplamente aumentadas em mulheres com hipertireoidismo. Nessas pacientes, os níveis médios de LH (hormônio luteinizante) nas fases folicular e lútea do ciclo menstrual são notavelmente superiores à população feminina eutireoidiana (Akande; Hockaday, 1972 apud Krassas *et al.*, 2010).

Em caso de hipotireoidismo, o nível sérico de SHBG é diminuído, o que acarreta redução também do nível de estradiol total acompanhado de aumento da taxa de estradiol livre. Além disso, tanto no hiper quanto no hipotireoidismo o nível de eliminação metabólica do estradiol revela importante redução. Consequentemente, nota-se como os hormônios tireoidianos possuem a capacidade de influenciar profundamente o metabolismo do estradiol e, indiretamente, na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, assim como na maturação e proliferação do endométrio de modo a criar um ambiente receptivo à implantação do blastocisto (Redmond, 2004).

Por outro prisma, a evidência de que o hipotireoidismo grave está associado frequentemente ao desenvolvimento de ovários policísticos e de que a suplementação com

levotiroxina pode diminuir a severidade das apresentações císticas aponta que os folículos ovarianos não recebem apenas influência dos hormônios ovarianos ou mesmo de LH e FSH (hormônio folículo estimulante), mas também dos hormônios tireoidianos (Lindsay *et al.*, 1983 apud Colicchia *et al.*, 2014).

2.1.6.2.2 Função tireoidiana feminina e implantação

Os hormônios tireoidianos (T3 e T4) exercem um papel crucial na implantação embrionária e nos primeiros estágios do desenvolvimento do zigoto (Franchi *et al.*, 2008; Altmäe *et al.*, 2012; Koot *et al.*, 2013). Modelos animais, evidentemente, são úteis, pois permitem maior invasidade aliada à possibilidade de exploração de resultados e extrapolação de evidências. Nesse sentido, sabe-se que a suplementação com hormônios tireoidianos em meios de cultura com embriões bovinos aumentou a taxa de clivagem, maturação e fertilização, bem como reduziu o nível de corpos apoptóticos. Em se tratando do nível metabólico, os hormônios tireoidianos aceleraram a expansão da blastocle de embriões bovinos criopreservados (Ashkar *et al.*, 2010; Costa *et al.*, 2013).

No que diz respeito ao grau de receptividade endometrial, foi documentada uma relação entre função tireoidiana e a expressão do fator inibitório da leucemia (LIF), citocina envolvida no desenvolvimento embrionário e na manutenção da pluripotência de células-tronco. Isso se deve, pois, em macacos, a administração de metimazol, uma droga antitireoidiana, foi capaz de incrementar os níveis de LIF e TSH, reduzindo simultaneamente os níveis de T3 e T4 (Ren *et al.*, 1999).

Adicionalmente, a expressão diferencial de receptores de leptina em locais de implantação parece sugerir que a regulação fina desse período reprodutivo é coordenada também pelo binômio leptina-receptor de leptina, fazendo com que mulheres com falha de implantação recorrente possam ter como associação clínica subjacente uma expressão consideravelmente menor de leptina. No hipotireoidismo primário, a leptina circulante sofre acréscimos de forma paralela ao TSH, sendo o oposto verdadeiro na situação inversa, de hipertireoidismo (Menendez *et al.*, 2003; Santos *et al.*, 2012; Oliveira *et al.*, 2013).

Outro aspecto crucial da implantação é a angiogênese. Para ela, os hormônios tireoidianos também possuem papel de destaque, afinal, por gatilhos genômicos e não genômicos, desencadeiam um quadro pró-angiogênico, essencial à decidualização e placentação. Além disso, foi documentado que a transcrição do fator de crescimento endotelial vascular, que incrementa a atividade pró-angiogênica é determinada pelos HTs de formas diferentes conforme a idade gestacional (Tomanek *et al.*, 1998; Yalcin *et al.*, 2010).

Em termos citológicos, a funcionalidade dos hormônios tireoidianos na placenta tem relação com os receptores tireoidianos, cujas isoformas TR α 1, TR α 2 e TR β 1 situam-se nos núcleos de citotrofoblasto viloso e sinciciotrofoblasto e no trofoblasto intersticial e extraviloso (Ziegelmeüller *et al.*, 2015). Células uterinas natural killer e macrófagos decíduais são os principais agentes autócrinos e parácrinos secretados na decídua. Esses agentes são necessários para alcançar a invasão trofoblástica normal durante a implantação. Como os HTs possuem a capacidade de modular ambas essas populações celulares, sugere-se um papel deles no processo de implantação. No que tange à promoção da imunomodulação, evidências em modelos murinos revelaram que os HTs têm atuado por intermédio da melhoria da atividade das células *natural killer* uterinas (uNK), subpopulação leucocitária mais predominante durante a placentação (Klein *et al.*, 2006).

Adicionalmente, o T3 aparentemente aumenta a secreção decidual humana do fator de necrose tumoral alfa no primeiro trimestre, o que auxilia indiretamente o recrutamento de macrófagos decíduais. Os níveis maternos de HTs podem também impactar o ambiente inflamatório da placenta, influenciando, assim, diretamente o sucesso da implantação. Em experimentos animais com ratos, a deficiência de HTs foi correlacionada com uma diminuição da expressão de citocinas anti-inflamatórias placentárias, o que cria um ambiente anti-inflamatório comprometido (Silva *et al.*, 2014).

No que se refere à diferenciação trofoblástica, os HTs também participam, afinal, regulam a função endócrina do trofoblasto humano afetando hCG, lactogênio placentário humano, estradiol-17-beta e produção de progesterona - o que interfere no processo de sinciciação. T3, especificamente, ao ligar-se os seus receptores placentários, favorece a síntese do fator de crescimento epidérmico, que sustenta a diferenciação, proliferação e invasividade do trofoblasto (Barber *et al.*, 2005).

2.1.6.2.3 Função tireoidiana feminina e sustentação da gravidez

Os hormônios tireoidianos (HTs) exercem um papel crucial na adequada ordenação do desenvolvimento fetal e placentário, dado que afetam diretamente a proliferação, sobrevivência, diferenciação, migração e capacidade de invasão trofoblástica. Além disso, nos estágios iniciais, o embrião/feto depende completamente do fornecimento dos HTs maternos. Consequentemente, o funcionamento tireoidiano feminino é capaz de influenciar a sustentação da gravidez e ainda gerar desfechos indesejáveis para além da vida neonatal (Moog *et al.*, 2017).

Em se tratando da fisiologia tireoidiana feminina durante o período gestacional, o organismo organiza uma série de mudanças na regulação dos HTs para subsidiar quantidades

suficientes de T3 e T4 para a mãe e o feto, especialmente durante as primeiras semanas. Isso, porque, por volta das onze semanas de desenvolvimento, a glândula tireoide fetal já é capaz de captar iodo e formar coloide, porém, a maturação do eixo hipotálamo-hipófise e a produção autônoma de TSH só se consolidam ao final da gestação (Raymond *et al.*, 2010).

Nesse sentido, um dos primeiros estopins para a elevação da produção de HT é o aumento dos níveis plasmáticos de gonadotrofina coriônica humana (hCG) durante o primeiro trimestre. De forma semelhante ao TSH, o hCG tem a propriedade de estimular diretamente os receptores de TSH, gerando efeitos semelhantes aos provocados pelo hormônio original (Feldt–Rasmussen *et al.*, 2011). Durante o segundo trimestre, o estímulo que o hCG exerce sobre a glândula tireoide reduz, assim como os níveis séricos de TSH, que passam a compreender a faixa entre 0,39 e 4,18 mUI/L. As concentrações de T3 e T4 também seguem esse padrão de diminuição até a 25ª semana de gestação. No terceiro trimestre, os valores totais de T4 estabilizam, no entanto, ainda assim permanecem superiores em relação àqueles observados em mulheres não grávidas (Haddow *et al.*, 2004).

De fato, o efeito líquido da gestação é elevar a demanda sobre a glândula tireoide, o que, em mulheres saudáveis, não representa um grande desafio. Contudo, em mulheres com hipotireoidismo subclínico, o período gestacional e suas exigências particulares de desempenho tireoidiano podem precipitar a agudização da doença materna (Feldt–Rasmussen *et al.*, 2011). Observou-se que as taxas de natimortos, bem como de perdas inesperadas de gravidez, estão aumentadas em até três vezes quando se delineia um quadro de deficiência pré-gestacional de HTs (Lee *et al.*, 2019). A regulação negativa na expressão dos receptores tireoidianos no trofoblasto viloso, por ora, tem sido associada a abortos recorrentes, enquanto o hipertireoidismo materno tem sido relacionado não apenas a isso, mas também a quadros de subfertilidade (Boogaard *et al.*, 2011). Logo, corrobora-se o efeito vital que os HTs têm na manutenção da gravidez, sobretudo em se tratando dos estágios iniciais.

2.1.6.2.4 Função tireoidiana feminina e desenvolvimento fetal

A maioria das conclusões acerca da influência da função tireoidiana feminina no desenvolvimento fetal durante a gestação derivam de estudos em modelos animais, o que sugere a necessidade de interpretações mais cautelosas. No entanto, distúrbios na oferta materna de HTs podem desencadear quadros patológicos permanentes ou de longo prazo para o embrião/feto. De fato, o hipotireoidismo materno e/ou fetal gera graves repercussões em termos neurológicos, auditivos, cardiovasculares e respiratórios do neonato (Moog *et al.*, 2017).

Segundo Forhead *et al.* (2014), a biodisponibilidade dos hormônios fetais associados ao crescimento dos tecidos, tais como o hormônio do crescimento, a leptina, as prostaglandinas e os fatores de crescimento semelhantes à insulina, é afetada pelos níveis de HTs durante o decorrer da gestação em modelos animais. Em se tratando do sistema nervoso central, sobretudo, é indubitável o quanto são indispensáveis os HTs para a maturação desse sistema e dos demais órgãos neurossensoriais anexos. Isso se dá, pois há uma vasta gama de evidências demonstrando o papel dos HTs durante a neurogênese, a diferenciação neuronal, a sinaptogênese, a diferenciação das células gliais e a mielinização em mamíferos (Miranda *et al.*, 2018).

No que tange ao desenvolvimento cardíaco, o T3 foi associado como um importante impulsionador da maturação e crescimento miocárdico. A fundamentação desse dado baseia-se no fato de que os HTs são capazes de alterar a expressão de proteínas contráteis, proteínas de sinalização mecânica, canais de potássio, genes envolvidos na regulação de cálcio e genes transportadores de glicose (Chattergoon *et al.*, 2019). No que se refere ao desenvolvimento pulmonar, uma vez que a biodisponibilidade de T3 medeia os efeitos maturacionais dos glicocorticoides no período final da gestação, os receptores beta-adrenérgicos pulmonares têm sua expressão otimizada, assim como a síntese de proteínas surfactantes nos pneumócitos tipo II e a expressão da enzima conversora de angiotensina no endotélio vascular - essencial à correta maturação pulmonar fetal (Van Tuyl *et al.*, 2004).

Acerca da homeostase geral, os HTs estão implicados no aumento fisiológico do glicogênio hepático e da maquinaria enzimática da gliconeogênese, o que ativa a gliconeogênese ao nascimento. A termogênese do recém-nascido também parece estar associada às concentrações de HTs, dado que os níveis locais de T3 regulam a atividade da proteína desacopladora 1 (UCP1) e os receptores beta-adrenérgicos fetais (Gnanalingham *et al.*, 2005).

Por fim, os HTs também exercem um papel essencial à formação óssea e ao crescimento do esqueleto, conforme foi observado em fetos de ovinos e bovinos tireoidectomizados que tiveram, então, anormalidades registradas na estrutura do esqueleto apendicular. Acredita-se que a explicação para tal esteja na relação entre os HTs e a concentração de osteocalcina, proteína produzida pelos osteoblastos relacionada à mineralização óssea (Forhead *et al.*, 2014; Lanham *et al.*, 2011).

2.1.6.2.5 Função tireoidiana feminina e saúde materno-fetal no parto e pré-parto

Próximo ao termo, ocorrem alterações na atividade da desidase tecidual e, consequentemente, na concentração plasmática fetal de T3. Em fetos ovinos, a atividade de D1 hepática e renal sofre um aumento, enquanto a atividade de D3 placentária diminui nas duas semanas anteriores ao nascimento. Em síntese, a desidatção preferencial de T4 para T3 e a depuração reduzida de T3 leva a um incremento plasmático de T3 no feto próximo ao parto. Há evidências de que essas alterações maturacionais na atividade das desidases sejam induzidas pela elevação do cortisol pré-parto (Forhead *et al.*, 2006). Essas alterações, em conjunto, garantem a ativação de processos fisiológicos essenciais para a sobrevivência imediata ao nascimento, como as trocas gasosas, a função cardíaca, a gliconeogênese hepática e a termogênese (Fowden *et al.*, 1998).

Convém ressaltar que a ventilação pulmonar no recém-nascido depende estritamente de diversas alterações estruturais e funcionais que abrangem desde a remoção de líquido pulmonar até a produção de surfactante. Nesse sentido, o sistema de absorção de fluidos tem sua sensibilidade determinada consideravelmente pelos hormônios tireoidianos, os quais tornam esse sistema mais vulnerável às catecolaminas liberadas durante o nascimento. Em fetos de ovelhas com deficiência tireoidiana, observou-se que a transição da secreção de líquido pulmonar para a absorção deste mediada pela epinefrina e pelo AMPc foi prejudicada. Além disso, a suplementação pré-natal de T3 foi capaz de melhorar a função pulmonar em cordeiros recém-nascidos prematuramente. Isso se explica, pois, esse hormônio tireoidiano está envolvido na síntese de proteínas constituintes dos pneumócitos e dos surfactantes (Barker *et al.*, 1998).

No que tange ao período pré-parto na esfera do sistema cardiovascular, as alterações induzidas pelos hormônios tireoidianos são extremamente decisivas na adequada transição para a vida extrauterina. Ao nascer, ambos os lados do coração devem deixar do bombeamento em paralelo para o bombeamento em série, sendo que no lado esquerdo essa alteração mecânica ocorre contra uma pressão maior visto que se perde a via placentária de baixa resistência. Assim, os HTs contribuem para a correta adaptação e crescimento cardíacos frente a essa sobrecarga de pressão no final da gestação (Segar *et al.*, 2013).

Ao nascimento, o fígado ativa o processo de gliconeogênese para manter o suprimento de glicose nos tecidos neonatais durante a separação da placenta e o início de fato da sucção nutritiva. Tal ativação depende de reservas adequadas de glicogênio hepático e do correto funcionamento das enzimas gliconeogênicas hepáticas, fatores que estão comprometidos em casos de hipotireoidismo materno. Foi evidenciado também que o tratamento com T3 em fetos imaturos de ovelhas eutireoidianas elevou a atividade das enzimas hepáticas glicose-6-fosfatase

(G6Pase) e fosfoenolpiruvato carboxiquinase (PEPCK) na presença de baixas concentrações de cortisol (Forhead *et al.*, 2009).

Adicionalmente, ao nascer, o neonato mamífero também tem de enfrentar a tarefa de controlar a temperatura corporal pela primeira vez, o que requer maior produção de calor do que no útero. A ativação de uma termogênese sem tremores requer hormônios da tireoide, em particular, dado que, em experiências de tireoidectomia in utero, a atividade termogênica do tecido adiposo marrom perirrenal foi substancialmente reduzida, acarretando maior prevalência de termogênese com tremores. Essa ação termogênica dos hormônios tireoidianos deve-se à regulação positiva que eles exercem sobre a expressão de proteínas desacopladoras mitocondriais que dissipam calor a partir do gradiente de prótons no tecido adiposo (Schermer *et al.*, 1996).

2.1.6.3 Condições tireoidianas autoimunes

Por definição, as doenças autoimunes da tireoide (DAITs) são resultantes de uma desregulação do sistema imunológico, conduzindo a um ataque imune à glândula tireoide. As DAITs são doenças autoimunes muito comuns, tendo prevalência maior entre mulheres. Além disso, no espectro das doenças tireoidianas em si, as DAITs constituem, juntamente com os nódulos, as condições patológicas mais frequentes (Orgiazzi, 2012).

São duas as principais apresentações clínicas das DAITs: a doença de Graves (DG) e a tireoidite de Hashimoto (TH), ambas condições associadas à infiltração linfocítica do parênquima tireoidiano. Na DG, a infiltração é leve e induz a produção de anticorpos anti-receptor de TSH que estimulam o crescimento das células foliculares da tireoide, desencadeando o hipertireoidismo. Na TH, a infiltração linfocítica é mais severa, causando destruição dos folículos tireoidianos e posterior hipotireoidismo. Além dessas duas condições, pode-se citar também a tireoidite focal, a tireoidite atrófica, a tireoidite pós-parto e a tireoidite silenciosa (Ovčariček *et al.*, 2024).

Independentemente da apresentação da DAIT, a característica patológica comum é a presença de infiltrados linfocíticos na glândula, sobretudo por células T que podem substituir gradualmente os folículos tireoidianos. Além disso, a suscetibilidade genética tem sido apontada como principal fator etiológico dessa classe de enfermidades, apesar de a radiação, o status de iodo, o tabagismo, o estresse e drogas como lítio e interferon constituírem fatores ambientais importantes agentes-gatilho (Vargas-Uricoechea *et al.*, 2023).

2.1.6.4 Influência das doenças autoimunes da tireoide sobre a capacidade de fertilização e curso normal da gravidez

A fundamentação fisiopatológica da relação entre AIT e desafios reprodutivos como necessidade de inseminação intrauterina, aborto espontâneo, abortos repetidos, parto prematuro e tireoidite pós-parto ainda é obscura. No entanto, acredita-se que a AIT desencadeie anormalidades imunológicas sistêmicas capazes de desequilibrar o microambiente folicular, o que potencialmente leva a uma qualidade adversa dos folículos. A AIT também esteve correlacionada cientificamente com a síndrome antifosfolípida, responsável por incrementar falhas reprodutivas sucessivas (Dosiou, 2020).

No que se refere ao curso normal da gravidez, a reatividade cruzada entre anticorpos tireoidianos e antígenos em óvulos, embriões e tecidos placentários é possivelmente uma peça-chave para as falhas na implantação e para complicações relacionadas à gravidez, como descolamento precoce de placenta. Isso se explica, pois, essa resposta imunológica defeituosa conduz a erros de identificação e, conseqüentemente, a ataques a tecidos reprodutivos cruciais (Turi *et al.*, 2010).

2.1.6.5 Efeito dos tratamentos voltados à autoimunidade tireoidiana sobre o sistema reprodutor feminino

A terapêutica de escolha para o hipotireoidismo gestacional é a administração de levotiroxina, protocolo apoiado por diversas sociedades endócrinas mundialmente. Contudo, recentemente vem ascendendo a popularidade de uma terapia combinada de levotiroxina (L-T4) e liotironina (L-T3), com um número razoável de grávidas apresentando-se ao obstetra com essa prescrição em uso. De fato, há uma carência de pesquisas voltadas a essa combinação na gravidez, o que, por si só, a torna preterível. Porém, a Associação Americana de Endocrinologia Clínica AACE), em conjunto com a Associação Americana de Tireoide (ATA), conduziram uma força-tarefa investigativa sobre essa possibilidade de manejo, chegando à seguinte conclusão: na terapia combinada, menos T4 materno estará disponível ao transporte placentário, o que pode trazer danos severos à neurogênese fetal (Foeller *et al.*, 2015).

Conforme Escobar *et al.* (2000), isso se explica, pois, na associação LT4 + LT3, o excesso de T3 normalmente atua para normalizar o TSH enquanto reduz o T4, levando, assim, há uma disponibilidade insuficiente de tiroxina para o feto. Os autores ainda informam que, somado a esse risco, está o fato de que o médico responsável pelo pré-natal, em uma postura precipitada, pode monitorar apenas os níveis de TSH: com uma hipotiroxinemia materna despercebida, o feto pode ter seu desenvolvimento intelectual atrasado indubitavelmente.

Somente uma minoria de indivíduos não grávidos com polimorfismos específicos de tecidos em relação à atividade da desidrodinase tem indicação clara para a terapia com LT3, segundo Biondi *et al.* (2012).

Com relação ao hipertireoidismo de origem autoimune, o manejo durante a gestação baseia-se, primordialmente, na prescrição de drogas antitireoidianas (DATs). Todas elas atravessam a placenta. Portanto, deve-se usar a menor dose de DAT capaz de controlar a tireotoxicose materna sem o risco de complicações fetais, dado que essas drogas inibem a função tireoidiana fetal (Abalovich *et al.*, 2007). Dentre as DATs, está, principalmente, o propiltiouracil e o metimazol.

O primeiro foi historicamente preferido ao segundo, pois é mais solúvel em água e mais extensivamente ligado à albumina em pH fisiológico, acarretando, assim, maior passagem transplacentária (Wing *et al.*, 1994). Além disso, há relatos de padrões teratogênicos associados ao metimazol durante o primeiro trimestre da gravidez, a chamada “embriopatia do metimazol”. Esses padrões incluem aplasia *cutis* - ausência de pele e estruturas acessórias no couro cabeludo - e atresia coanal ou esofágica - malformação dos condutos nasal e esofágico (Chan *et al.*, 2007).

As diretrizes gerais recomendam a manutenção de um grau leve de hipertireoidismo desde que a paciente tolere essa situação e a gravidez progrida satisfatoriamente. O propranolol pode ser usado temporariamente para controle dos sintomas tireotóxicos, considerando que não há efeito teratogênico significativo relatado em humanos ou animais. Todavia, em caso de uso contínuo, é necessário monitorar o crescimento fetal, pois este pode ser restringido (Momotani *et al.*, 1986).

Caso a paciente apresente alergia, intolerância ou alterações nos testes hepáticos, necessite de doses elevadas de DATs para controlar a tireotoxicose e não seja aderente ao tratamento, a tireoidectomia durante a gravidez é considerada uma terapia possível. Nesse caso, o pré-operatório lança mão de agentes beta-bloqueadores e um curso de 10 a 14 dias de solução supersaturada de KI (iodeto de potássio) para reduzir a vascularização tireoidiana. Considera-se mais segura a cirurgia realizada no segundo trimestre, momento em que a organogênese está completa, o feto apresenta riscos baixíssimos de efeitos teratogênicos e o útero é relativamente resistente a um estímulo inesperado de contração (Krassas *et al.*, 2010).

Inegavelmente, a exposição a iodo radioativo é contraindicada durante toda a gravidez, mas, em caso de administração inadvertida, a radiação no sangue da mãe atinge o feto. Se isso ocorrer até a 12ª semana de gestação, não há disfunção tireoidiana fetal, pois apenas a partir desse período que ocorre a captação de iodo radioativo pela tireoide fetal. Porém, se isso

ocorrer após esse período, há a possibilidade de destruição da tireoide fetal, hipotireoidismo in utero e dano neural (Zanzonico *et al.*, 1997).

2.1.6.6 Estudo presente

Ao aplicar-se a estratégia de busca provisória na base de dados PubMed, uma das maiores referências na área médica, encontram-se revisões como a de Maraka *et al.* (2016), cujo objetivo foi avaliar os efeitos do hipotireoidismo subclínico sobre os desfechos maternos e neonatais durante a gestação, bem como o quão eficaz é a terapia de reposição de levotiroxina nesses casos. Nessa mesma busca, há também o trabalho de Toloza *et al.* (2022), o qual debruçou-se sobre a associação entre anormalidades da função tireoidiana e risco aumentado ou não para hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia. Derakhshan *et al.* (2020), por ora, examinaram a relação entre funcionalidade tireoidiana materna e peso ao nascer.

Assim como esses exemplos, há diversas revisões publicadas a respeito da relação entre tireoide e reprodução humana. Logo, o estudo presente busca arquitetar um trabalho cujo escopo avalie o rigor metodológico empregado pelos autores dessas revisões anteriores, bem como as ferramentas empregadas para isso. Em paralelo, considerando que há diversos estudos focando em questões específicas distintas relacionadas à relação entre AIT e reprodução, esta revisão guarda-chuva objetiva oportunizar uma visão mais abrangente das informações disponíveis, ao contrário das revisões sistemáticas publicadas que cobrem, individualmente, apenas parte da literatura disponível.

Busca-se, assim, delimitar um cenário mais holístico do cuidado à saúde sexual e reprodutiva feminina no caso específico de uma doença autoimune tireoidiana de base, de modo a otimizar as condutas tanto de endocrinologistas quanto de médicos generalistas interessados em manter-se atualizados constantemente. Porém, em uma agenda de pesquisa futura, este espectro pode ser ampliado ainda mais para o período pós-natal, por exemplo.

2.1.7 Metodologia

2.1.7.1. Tipo de estudo

Estudo de revisão sistemática, do tipo guarda-chuva, conduzido segundo o *Systematic Reviews of Interventions - Second Edition* (Higgings *et al.*, 2023) - manual produzido pela base de dados Cochrane para revisões sistemáticas. Após conclusão, a revisão será reportada em conformidade com o *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews* (PAGE *et al.*, 2020).

2.1.7.2. Local e período de realização

A pesquisa será realizada junto ao curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo -RS, no período de agosto de 2024 a julho de 2025.

2.1.7.3. População e amostra

Por se tratar de uma revisão guarda-chuva da literatura, serão analisadas revisões sistemáticas de estudos de intervenção que abrangeram mulheres previamente diagnosticadas com algum distúrbio tireoidiano, especialmente de origem autoimune, que pretendiam engravidar ou o fizeram, bem como análises não intervencionistas sobre essa relação clínica, sem limite temporal.

Ressalta-se que a pretensão inicial é abordar os aspectos autoimunes, porém não é concreto ainda se há delimitação suficiente na literatura para tal. Portanto, será realizada primeiramente uma busca mais abrangente e, após, considerando o espectro das causas, avaliar-se-á a possibilidade de comparação entre condições autoimunes e condições de outra origem, se esse dado estiver claro.

Para a definição da amostra, serão incluídos todos os estudos considerados elegíveis de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos no protocolo desta revisão guarda-chuva.

2.1.7.4. Critérios de inclusão e exclusão

Serão incluídos trabalhos localizados nas bases de dados infracitadas que possuam características fidedignas de revisão sistemática.

Os critérios de inclusão serão:

1. Revisões que analisaram desfechos reprodutivos femininos contemplados entre o período da fertilização e do pré-natal e sua relação com disfunções tireoidianas, com ênfase nas de origem autoimune.

2. Revisões que analisem os prognósticos reprodutivos subjacentes a terapias de correção de disfunções tireoidianas sobre mulheres em idade fértil que pretendem engravidar ou o fizeram.

Os critérios de exclusão serão:

1. Revisões cujas variáveis de estudo analisadas não incluam doenças tireoidianas e uma potencial associação com desfechos reprodutivos.
2. Revisões cujos desfechos não incluam causas fisiopatológicas, tais como uma menor receptividade endometrial à implantação ou mesmo uma defeituosa transferência materno-fetal de hormônios tireoidianos, mas foquem apenas na análise de causas alheias à condição tireoidiana - a exemplo de erros técnicos e/ou médicos na técnica de fertilização *in vitro* ou no manejo clínico adequado.

2.1.7.5. Fonte de informação

As bases de dados a serem utilizadas no estudo correspondem a MEDLINE/Pubmed, Web of Science, Scopus, Cochrane e Embase. Reitera-se que também será feita busca de artigos nas listas de referências das revisões selecionadas.

2.1.7.6. Estratégia de pesquisa

A estratégia de busca será definida a partir da construção de três blocos-guias, unidos entre si pelo operador booleano AND. Em cada um deles, as palavras-chave correspondentes serão unidas pelo operador booleano OR.

O primeiro deles tratará de termos correlatos à tireoide: 'thyroid*' OR "Thyroid Gland" [Mesh] OR "Glands, Thyroid" OR "Gland, Thyroid" OR "Thyroid Glands" OR 'Thyroid' OR 'Thyroids' OR 'hyperthyroid*' OR "Hyperthyroidism"[Mesh] OR 'Hyperthyroid' OR 'Hyperthyroids' OR 'hypothyroid*' OR "Hypothyroidism" [Mesh] OR 'Hypothyroidisms' OR "Thyroid-Stimulating Hormone Deficiency" OR "Deficiency, Thyroid-Stimulating Hormone" OR "Hormone Deficiency, Thyroid-Stimulating" OR "Thyroid-Stimulating Hormone Deficiencies" OR "Thyroid Stimulating Hormone Deficiency" OR "TSH Deficiency" OR "Deficiency, TSH" OR "TSH Deficiencies" OR 'thyroxine' OR "Thyroxine"[Mesh] OR 'thyronine' OR 'Thyronines' OR "Thyronines" [Mesh] OR 'levothyroxine'.

O segundo, de termos relacionados à reprodução e aos principais desfechos reprodutivos femininos negativos de interesse: 'reproduc*' OR "Reproduction"[Mesh] OR "Reproductive Period" OR "Period, Reproductive" OR "Periods, Reproductive" OR "Reproductive Periods" OR 'fertil*' OR "Fertility"[Mesh] OR 'Fecund*' OR "Fertility Incentives" OR "Fertility Incentive" OR "Marital Fertility" OR "Fertility, Marital" OR "Natural Fertility" OR "Fertility, Natural" OR "Fertility, Below Replacement" OR "Below Replacement Fertility" OR "Fertility Determinants" OR "Determinant, Fertility" OR "Determinants, Fertility" OR "Fertility Determinant" OR "Subfecundity" OR "Differential Fertility" OR "Fertility, Differential" OR 'pregnan*' OR "Pregnancy"[Mesh] OR 'Pregnancies' OR 'Gestation' OR 'gestation*' OR 'Infertil*' OR "Infertility"[Mesh] OR "Sterility, Reproductive" OR "Reproductive Sterility" OR "Eclampsia"[Mesh] OR "Diabetes, Gestational"[Mesh] OR "Diabetes Mellitus, Gestational" OR "Gestational Diabetes Mellitus" OR "Diabetes, Pregnancy-Induced" OR "Diabetes, Pregnancy Induced" OR "Pregnancy-Induced Diabetes" OR "Gestational Diabetes" OR "Premature Birth"[Mesh] OR "Birth, Premature" OR "Births, Premature" OR "Premature Births" OR "Preterm Birth" OR "Birth, Preterm" OR "Births, Preterm" OR "Preterm Births" OR "Abortion, Spontaneous"[Mesh] OR "Abortions, Spontaneous" OR "Spontaneous Abortions" OR "Spontaneous Abortion" OR "Abortion, Tubal" OR "Abortions, Tubal" OR "Tubal Abortion" OR "Tubal Abortions" OR "Early Pregnancy Loss" OR "Early Pregnancy Losses" OR "Loss, Early Pregnancy" OR "Losses, Early Pregnancy" OR "Pregnancy Loss, Early" OR "Pregnancy Losses, Early" OR "Pregnancy, High-Risk"[Mesh] OR "Pregnancy, High Risk" OR "High-Risk Pregnancy" OR "High-Risk Pregnancies" OR "High Risk Pregnancy" OR "Pregnancies, High-Risk" OR "Fetal Distress"[Mesh] OR "Nonreassuring Fetal Status".

O terceiro, por fim, fará referência à metodologia dos trabalhos a serem avaliados, ou seja, revisões sistemáticas: "systematic review" OR "Systematic Review" [Publication Type] OR "meta-analysis" OR "meta analysis" OR "scooping review" OR "umbrella review" OR "mapping review" OR "systematic map".

A plataforma Embase exige adaptações específicas. Por isso, para a busca nela será necessário substituir os termos MeSH por termos Emtree, como é apresentado a seguir: ('thyroid*':ti,ab,kw OR 'Thyroid Gland':ti,ab,kw OR 'Glands, Thyroid':ti,ab,kw OR 'Gland, Thyroid':ti,ab,kw OR 'Thyroid Glands':ti,ab,kw OR 'Thyroid':ti,ab,kw OR 'Thyroids':ti,ab,kw OR 'hyperthyroid*':ti,ab,kw OR 'Hyperthyroidism':ti,ab,kw OR 'Hyperthyroid':ti,ab,kw OR 'Hyperthyroids':ti,ab,kw OR 'hypothyroid*':ti,ab,kw OR

'Hypothyroidism':ti,ab,kw OR 'Hypothyroidisms':ti,ab,kw OR 'Thyroid-Stimulating
 Hormone Deficiency':ti,ab,kw OR 'Deficiency, Thyroid-Stimulating Hormone':ti,ab,kw OR
 'Hormone Deficiency, Thyroid-Stimulating':ti,ab,kw OR 'Thyroid-Stimulating Hormone
 Deficiencies':ti,ab,kw OR 'Thyroid Stimulating Hormone Deficiency':ti,ab,kw OR 'TSH
 Deficiency':ti,ab,kw OR 'Deficiency, TSH':ti,ab,kw OR 'TSH Deficiencies':ti,ab,kw OR
 'thyroxine':ti,ab,kw OR 'Thyroxine':ti,ab,kw OR 'thyronine':ti,ab,kw OR
 'Thyronines':ti,ab,kw OR 'Thyronines':ti,ab,kw OR 'levothyroxine':ti,ab,kw) AND
 ('reproduc*':ti,ab,kw OR 'Reproduction':ti,ab,kw OR 'Reproductive Period':ti,ab,kw OR
 'Period, Reproductive':ti,ab,kw OR 'Periods, Reproductive':ti,ab,kw OR 'Reproductive
 Periods':ti,ab,kw OR 'fertil*':ti,ab,kw OR 'Fertility':ti,ab,kw OR 'Fecund*':ti,ab,kw OR
 'Fertility Incentives':ti,ab,kw OR 'Fertility Incentive':ti,ab,kw OR 'Marital Fertility':ti,ab,kw
 OR 'Fertility, Marital':ti,ab,kw OR 'Natural Fertility':ti,ab,kw OR 'Fertility, Natural':ti,ab,kw
 OR 'Fertility, Below Replacement':ti,ab,kw OR 'Below Replacement Fertility':ti,ab,kw OR
 'Fertility Determinants':ti,ab,kw OR 'Determinant, Fertility':ti,ab,kw OR 'Determinants,
 Fertility':ti,ab,kw OR 'Fertility Determinant':ti,ab,kw OR 'Subfecundity':ti,ab,kw OR
 'Differential Fertility':ti,ab,kw OR 'Fertility, Differential':ti,ab,kw OR 'pregnan*':ti,ab,kw OR
 'Pregnancy':ti,ab,kw OR 'Pregnancies':ti,ab,kw OR 'Gestation':ti,ab,kw OR
 'gestation*':ti,ab,kw OR 'Infertil*':ti,ab,kw OR 'Infertility':ti,ab,kw OR 'Sterility,
 Reproductive':ti,ab,kw OR 'Reproductive Sterility':ti,ab,kw OR 'Eclampsia':ti,ab,kw OR
 'Diabetes, Gestational':ti,ab,kw OR 'Diabetes Mellitus, Gestational':ti,ab,kw OR 'Gestational
 Diabetes Mellitus':ti,ab,kw OR 'gestational diabetes':ti,ab,kw OR 'Diabetes, Pregnancy-
 Induced':ti,ab,kw OR 'Diabetes, Pregnancy Induced':ti,ab,kw OR 'Pregnancy-Induced
 Diabetes':ti,ab,kw OR 'Gestational Diabetes':ti,ab,kw OR 'prematurity':ti,ab,kw OR
 'Premature Birth':ti,ab,kw OR 'Birth, Premature':ti,ab,kw OR 'Births, Premature':ti,ab,kw OR
 'Premature Births':ti,ab,kw OR 'Preterm Birth':ti,ab,kw OR 'Birth, Preterm':ti,ab,kw OR
 'Births, Preterm':ti,ab,kw OR 'Preterm Births':ti,ab,kw OR 'spontaneous abortion':ti,ab,kw
 OR 'Abortion, Spontaneous':ti,ab,kw OR 'Abortions, Spontaneous':ti,ab,kw OR 'Spontaneous
 Abortions':ti,ab,kw OR 'Spontaneous Abortion':ti,ab,kw OR 'Abortion, Tubal':ti,ab,kw OR
 'Abortions, Tubal':ti,ab,kw OR 'Tubal Abortion':ti,ab,kw OR 'Tubal Abortions':ti,ab,kw OR
 'Early Pregnancy Loss':ti,ab,kw OR 'Early Pregnancy Losses':ti,ab,kw OR 'Loss, Early
 Pregnancy':ti,ab,kw OR 'Losses, Early Pregnancy':ti,ab,kw OR 'Pregnancy Loss,
 Early':ti,ab,kw OR 'Pregnancy Losses, Early':ti,ab,kw OR 'high risk pregnancy':ti,ab,kw OR
 'Pregnancy, High-Risk':ti,ab,kw OR 'Pregnancy, High Risk':ti,ab,kw OR 'High-Risk
 Pregnancy':ti,ab,kw OR 'High-Risk Pregnancies':ti,ab,kw OR 'High Risk Pregnancy':ti,ab,kw

OR ‘Pregnancies, High-Risk’:ti,ab,kw OR ‘fetus distress’:ti,ab,kw OR ‘Fetal Distress’:ti,ab,kw OR ‘Nonreassuring Fetal Status’:ti,ab,kw) AND (‘systematic review’:ti,ab,kw OR ‘Systematic Review’:ti,ab,kw OR ‘meta-analysis’:ti,ab,kw OR ‘meta analysis’:ti,ab,kw OR ‘scooping review’:ti,ab,kw OR ‘umbrella review’:ti,ab,kw OR ‘mapping review’:ti,ab,kw OR ‘systematic map’:ti,ab,kw)

A seleção das revisões será feita em duplicata pela equipe de pesquisa, de forma independente. Inicialmente, títulos e resumos de todas as revisões extraídas serão analisados; depois, o texto na íntegra será avaliado quanto aos critérios de elegibilidade. Casos discrepantes serão resolvidas por consulta a um terceiro avaliador.

Nesse processo, para fins de gerenciamento bibliográfico, os documentos incluídos serão salvos no software Rayyan®. Assim que o projeto de pesquisa for finalizado e aprovado, esse estudo será registrado na base de dados internacional de revisões sistemáticas PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>).

2.1.7.7 Avaliação da elegibilidade dos estudos

A avaliação da elegibilidade será feita através de duas fases, sendo a primeira composta pela leitura de título e resumo. Nessa fase, os critérios de elegibilidade serão avaliados de forma conservadora, transferindo artigos duvidosos quanto à inclusão ou não para a próxima fase. A fase posterior será realizada através da leitura minuciosa do manuscrito em forma de texto completo, onde será utilizada uma ficha clínica padronizada (apêndice 1), contendo os critérios de inclusão que foram estabelecidos anteriormente.

2.1.7.8 Variáveis e procedimentos de seleção dos dados

A busca nas bases de dados ocorrerá no período de agosto a setembro de 2024. Os dados extraídos dos artigos serão transferidos para uma planilha eletrônica, conforme a organização abaixo:

1. Título da revisão
2. Autor principal
3. Ano de publicação
4. Foco de estudo da revisão

5. Características demográficas e clínicas das amostras incluídas
6. Número e tipo dos estudos incluídos
7. Tamanho amostral total em termos de pacientes
8. Principais resultados
9. Observações sobre o conteúdo metodológico da revisão

2.1.7.9 Avaliação do nível de confiança na qualidade metodológica das revisões elegíveis

Serão aplicadas escalas de avaliação da qualidade metodológica tendo como norte a ferramenta A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR) (Dourado, 2017), em sua versão de 2017, a AMSTAR 2, a qual inclui critérios críticos e não críticos para aprimorar a confiabilidade dos resultados das revisões sistemáticas e a rigorosidade do julgamento deles.

2.1.7.10 Resultados esperados

Espera-se ratificar o impacto direto da autoimunidade tireoidiana feminina sobre a saúde reprodutiva, bem como encontrar um número considerável de revisões sistemáticas focadas em uma análise binominal, constituindo, portanto, um cenário de saberes fragmentados.

2.1.8 Recursos

Os recursos utilizados na elaboração do estudo serão custeados pela equipe de pesquisa. A descrição do orçamento se encontra no Quadro 1.

Quadro 1 – Orçamento dos materiais a serem utilizados no estudo

Itens de custeio	Quantidade	Valor unitário (R\$)	Valor total (R\$)	Especificações
Papel A4 (500 folhas)	1	20,90	20,90	

Cartucho para impressora Epson	1	55,90	55,90	Preto, XG (tamanho)
Canetas esferográficas	2	3,00	6,00	Preta
Subtotal (itens de custeio)	-	-	82,60	
Itens de capital material permanente	Quantidade	Valor unitário (R\$)	Valor total (R\$)	Especificações
Notebook Dell	1	4.200,00	4.200,00	Dell Inspiron I15-3583-FS1P 8ª Geração Intel Core i5 8GB 256GB SSD 15.6" Windows 10 Preto
Impressora Epson	1	1.300,00	1.300,00	Epson EcoTank L3110
Subtotal (itens de capital material permanente)	-	-	5.500,00	
Total (itens de custeio + itens de capital material permanente)	-	-	5.582,60	

Fonte: elaborado pelos autores (2024)

2.1.9 Cronograma

O cronograma seguirá o planejamento abaixo esquematizado:

Atividade/ período	Semestres 2024/2 e 2025/1
-----------------------	---------------------------

	Ago	Set	Out	Nov	Dez	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul
A												
B												
C												
D												
E												

A - Revisão de literatura e seleção dos artigos.

B - Extração de dados dos artigos selecionados.

C - Análise e interpretação dos dados.

D - Redação do artigo.

E - Apresentação do trabalho de curso.

REFERÊNCIAS

ABALOVICH, Marcos et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 92, n. 8, p. 1-7, 1 ago. 2007. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0141>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17948378/>. Acesso em: 17 jun. 2024.

AGHAJANOVA, L. *et al.* Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. **Reproductive Biomedicine Online**, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 337-347, jan. 2009. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60091-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60091-0). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19298732/>. Acesso em: 17 abr. 2024.

AGHAJANOVA, L. *et al.* Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. **Fertility And Sterility**, [S.L.], v. 95, n. 1, p. 230-237, jan. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.06.079>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20691434/>. Acesso em: 17 abr. 2024.

ALTMÄE, S. *et al.* Research Resource: interactome of human embryo implantation. **Molecular Endocrinology**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 203-217, 1 jan. 2012. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/me.2011-1196>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22074951/>. Acesso em: 18 abr. 2024.

ASHKAR, F. A. *et al.* Thyroid hormone supplementation improves bovine embryo development in vitro. **Human Reproduction**, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 334-344, 17 nov. 2009. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep394>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19920067/>. Acesso em: 18 abr. 2024.

BARBER, K. J. *et al.* The in Vitro Effects of Triiodothyronine on Epidermal Growth Factor-Induced Trophoblast Function. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 90, n. 3, p. 1655-1661, 1 mar. 2005. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-0785>. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez372.periodicos.capes.gov.br/15598697/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

BARKER, P M *et al.* The role of thyroid hormones in maturation of the adrenaline-sensitive lung liquid reabsorptive mechanism in fetal sheep. **The Journal Of Physiology**, [S.L.], v. 424, n. 1, p. 473-485, maio 1990. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.1990.sp018078>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2391659/>. Acesso em: 24 abr. 2024.

BECKS, Gregory P. et al. Thyroid Disease and Pregnancy. **Medical Clinics Of North America**, [S.L.], v. 75, n. 1, p. 121-150, jan. 1991. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7125\(16\)30475-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7125(16)30475-8). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1987439/>. Acesso em: 21 jun. 2024.

BOOGAARD, Emmy van Den *et al.* Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. **Human Reproduction Update**, [S.L.], v. 17, n. 5, p. 605-619, 28 maio 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmr024>. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez372.periodicos.capes.gov.br/21622978/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

CHAN, Grace W et al. Therapy Insight: management of graves' disease during pregnancy. **Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 3, n. 6, p. 470-478, jun. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0508>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17515891/>. Acesso em: 17 jun. 2024.

CHATTERGOON, Natasha N *et al.* Thyroid hormone signaling and consequences for cardiac development. **Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 242, n. 1, p. 145-160, jul. 2019. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/joe-18-0704>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31117055/>. Acesso em: 24 abr. 2024.

COLICCHIA, M. *et al.* Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. **Human Reproduction Update**, [S.L.], v. 20, n. 6, p. 884-904, 18 jun. 2014. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmu028>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24943836/>. Acesso em: 18 abr. 2024.

COSTA, N.N. *et al.* Effect of triiodothyronine on developmental competence of bovine oocytes. **Theriogenology**, [S.L.], v. 80, n. 4, p. 295-301, set. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.theriogenology.2013.04.011>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23683691/>. Acesso em: 18 abr. 2024.

DERAKHSHAN, Arash *et al.* Association of maternal thyroid function with birthweight: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [S.L.], v. 8, n. 6, p. 501-510, jun. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30061-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30061-9). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445737/>. Acesso em: 06 jun. 2024.

DERAKHSHAN, Arash et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth. **Jama**, [S.L.], v. 322, n. 7, p. 632, 20 ago. 2019. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.10931>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31429897/>. Acesso em: 21 jun. 2024.

DOSIOU, Chrysoula. Thyroid and Fertility: recent advances. **Thyroid**, [S.L.], v. 30, n. 4, p. 479-486, 1 abr. 2020. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2019.0382>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31903865/>. Acesso em: 05 jun. 2024.

DOURADO, Andréa S. AMSTAR-2: avaliação de qualidade metodológica de revisões sistemáticas. **Estudantes para Melhores Evidências (EME) Cochrane**. 2017. Disponível em: <https://eme.cochrane.org/ferramenta-amstar-2/>. Acessado em 06 jun. 2024.

ESCOBAR, Gabriella Morreale de et al. Is Neuropsychological Development Related to Maternal Hypothyroidism or to Maternal Hypothyroxinemia?. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 85, n. 11, p. 3975-3987, nov. 2000. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.85.11.6961>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26403562/>. Acesso em: 17 jun. 2024.

FELDT-RASMUSSEN, Ulla *et al.* Endocrine disorders in pregnancy: physiological and hormonal aspects of pregnancy. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 25, n. 6, p. 875-884, dez. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2011.07.004>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22115163/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

FOELLER, Megan E. et al. Combination Levothyroxine + Liothyronine Treatment in Pregnancy. **Obstetrical & Gynecological Survey**, [S.L.], v. 70, n. 9, p. 584-586, set. 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health).
<http://dx.doi.org/10.1097/ogx.0000000000000217>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26403562/>. Acesso em: 17 jun. 2024.

FORHEAD, A J *et al.* Thyroid hormones in fetal growth and partum maturation. **Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 221, n. 3, p. 87-103, 19 mar. 2014. Bioscientifica.
<http://dx.doi.org/10.1530/joe-14-0025>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24648121/>. Acesso em: 24 abr. 2024.

FORHEAD, Alison J. *et al.* Developmental Control of Iodothyronine Deiodinases by Cortisol in the Ovine Fetus and Placenta Near Term. **Endocrinology**, [S.L.], v. 147, n. 12, p. 5988-5994, 1 dez. 2006. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2006-0712>.
Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16959839/>. Acesso em: 24 abr. 2024.

FORHEAD, Alison J. *et al.* Role of thyroid hormones in the developmental control of tissue glycogen in fetal sheep near term. **Experimental Physiology**, [S.L.], v. 94, n. 10, p. 1079-1087, 15 set. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2009.048751>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19542188/>. Acesso em: 24 abr. 2024.

FOWDEN, Abigail L. *et al.* Glucocorticoids and the preparation for life after birth: are there long-term consequences of the life insurance? **Proceedings Of The Nutrition Society**, [S.L.], v. 57, n. 01, p. 113-122, fev. 1998. Cambridge University Press (CUP).
<http://dx.doi.org/10.1079/pns19980017>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9571716/>. Acesso em: 24 abr. 2024.

FRANCHI, A. *et al.* Expression of immunomodulatory genes, their protein products and specific ligands/receptors during the window of implantation in the human endometrium. **Mhr: Basic science of reproductive medicine**, [S.L.], v. 14, n. 7, p. 413-421, 4 jun. 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/molehr/gan029>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18524812/>. Acesso em: 18 abr. 2024.

GNANALINGHAM, M. G. *et al.* Increased uncoupling protein-2 mRNA abundance and glucocorticoid action in adipose tissue in the sheep fetus during late gestation is dependent on plasma cortisol and triiodothyronine. **The Journal Of Physiology**, [S.L.], v. 567, n. 1, p. 283-292, ago. 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2005.091223>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15961419/>. Acesso em: 24 abr. 2024.

HADDOW, Je *et al.* The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. **Journal Of Medical Screening**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 170-174, 1 dez. 2004. SAGE Publications.
<http://dx.doi.org/10.1258/0969141042467340>. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez372.periodicos.capes.gov.br/15563772/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

HALL, John E.; HALL, Michael E. **Guyton & Hall Fundamentos de Fisiologia**. [S.I]: Grupo GEN, 2023. E-book. ISBN 9788595159518. Disponível em:
<https://app.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595159518/>. Acesso em: 06 jun. 2024.

HIGGINS, Julian P.T, *et al.* **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023)**. Cochrane, 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 06 jun. 2024.

KHOSROTEHRANI, K. Transfer of Fetal Cells With Multilineage Potential to Maternal Tissue. *Jama*, [S.L.], v. 292, n. 1, p. 75, 7 jul. 2004. **American Medical Association (AMA)**. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.1.75>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15238593/>. Acesso em: 03 abr. 2024.

KJAERGAARD, A. D. *et al.* Thyroid function, sex hormones and sexual function: a mendelian randomization study. **European Journal Of Epidemiology**, [S.L.], v. 36, n. 3, p. 335-344, 6 fev. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-021-00721-z>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7612952/>. Acesso em: 03 abr. 2024.

KLEIN, John R. *et al.* The Immune System as a Regulator of Thyroid Hormone Activity. **Experimental Biology And Medicine**, [S.L.], v. 231, n. 3, p. 229-236, mar. 2006. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.1177/153537020623100301>. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez372.periodicos.capes.gov.br/16514168/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

KOOT, Y. E. M. *et al.* Embryo implantation. **Current Opinion In Obstetrics & Gynecology**, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 274-279, ago. 2013. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/gco.0b013e3283630d94>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23787799/>. Acesso em: 18 abr. 2024.

KRASSAS, G. E. *et al.* Thyroid Function and Human Reproductive Health. **Endocrine Reviews**, [S.L.], v. 31, n. 5, p. 702-755, 1 out. 2010. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2009-0041>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20573783/>. Acesso em: 17 abr. 2024.

LANHAM, S. A. *et al.* Effects of hypothyroidism on the structure and mechanical properties of bone in the ovine fetus. **Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 210, n. 2, p. 189-198, 3 jun. 2011. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/joe-11-0138>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21642376/>. Acesso em: 24 abr. 2024.

LEE, Sun y *et al.* Associations Between Maternal Thyroid Function in Pregnancy and Obstetric and Perinatal Outcomes. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 105, n. 5, p. 2015-2023, 15 dez. 2019. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz275>. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez372.periodicos.capes.gov.br/31838502/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

LEE, Sun y *et al.* Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 106, n. 3, p. 883-892, 22 dez. 2020. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa945>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349844/>. Acesso em: 21 jun. 2024.

MARAKA, Spyridoula *et al.* Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: a systematic review and meta-analysis. **Thyroid**, [S.L.], v. 26, n. 4, p. 580-590, abr. 2016. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2015.0418>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26837268/>. Acesso em: 06 jun. 2024.

MELMED, Shlomo *et al.* **Williams Textbook of Endocrinology**. 14. ed. [S.I]: Elsevier, 2020.

MENENDEZ, C. *et al.* TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. **Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 176, n. 1, p. 7-12, 1 jan. 2003. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1760007>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12525244/>. Acesso em: 18 abr. 2024.

MIRANDA, Alexandra *et al.* Maternal hormonal milieu influence on fetal brain development. **Brain And Behavior**, [S.L.], v. 8, n. 2, p. 1-23, 24 jan. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.920>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29484271/>. Acesso em: 24 abr. 2024.

MOMOTANI, Naoko *et al.* Antithyroid Drug Therapy for Graves' Disease during Pregnancy. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 315, n. 1, p. 24-28, 3 jul. 1986. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198607033150104>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2423874/>. Acesso em: 17 jun. 2024.

MONTELEONE, Patrizia *et al.* Thyroid peroxidase identified in human granulosa cells: another piece to the thyroid-ovary puzzle? **Gynecological Endocrinology**, [S.L.], v. 33, n. 7, p. 574-576, 5 mar. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2017.1296424>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28277109/>. Acesso em: 17 abr. 2024.

MOOG, N.K. *et al.* Influence of maternal thyroid hormones during gestation on fetal brain development. **Neuroscience**, [S.L.], v. 342, p. 68-100, fev. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.070>. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez372.periodicos.capes.gov.br/26434624/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

OLIVEIRA, Miriane de *et al.* Triiodothyronine Increases mRNA and Protein Leptin Levels in Short Time in 3T3-L1 Adipocytes by PI3K Pathway Activation. **Plos One**, [S.L.], v. 8, n. 9, p. 1-7, 18 set. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0074856>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24058635/>. Acesso em: 18 abr. 2024.

ORGIAZZI, Jacques. Thyroid autoimmunity. **La Presse Médicale**, [S.L.], v. 41, n. 12, p. 611-625, dez. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.10.002>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23164679/>. Acesso em: 24 abr. 2024.

OVČARIČEK, Petra Petranović *et al.* Autoimmune Thyroid Diseases. **Seminars In Nuclear Medicine**, [S.L.], v. 54, n. 2, p. 219-236, mar. 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2023.11.002>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38044176/>. Acesso em: 16 abr. 2025.

PAGE, Matthew J; MCKENZIE, Joanne e; BOSSUYT, Patrick M; BOUTRON, Isabelle; HOFFMANN, Tammy C; MULROW, Cynthia D; SHAMSEER, Larissa; TETZLAFF, Jennifer M; A AKL, Elie; BRENNAN, Sue e. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, [S.L.], p. 1-9, 29 mar. 2021. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n71>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>. Acesso em: 2 jun. 2024.

POPPE, K. *et al.* Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Infertile Women. **Thyroid**, [S.L.], v. 12, n. 11, p. 997-1001, nov. 2002. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/105072502320908330>. Disponível em: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-6444244780&origin=inward&txGid=bd1d642535ec4da4a101eec5c2ae3025>. Acesso em: 03 abr. 2024.

POPPE, Kris *et al.* 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. **European Thyroid Journal**, [S.L.], v. 9, n. 6, p. 281-295, 2020. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1159/000512790>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33718252/>. Acesso em: 21 jun. 2024.

RAYMOND, Jennifer *et al.* Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings. **Current Opinion In Endocrinology, Diabetes And Obesity**, [S.L.], v. 17, n. 1, p. 1-7, fev. 2010. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/med.0b013e328333b0b2>. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez372.periodicos.capes.gov.br/19901830/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

REDMOND, G. P. Thyroid Dysfunction and Women's Reproductive Health. **Thyroid**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 5-15, 27 abr. 2004. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/105072504323024543>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15142372/>. Acesso em: 18 abr. 2027.

REN, S. G. *et al.* In Vivo and in Vitro Regulation of Thyroid Leukemia Inhibitory Factor (LIF): marker of hypothyroidism1. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 84, n. 8, p. 2883-2887, ago. 1999. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.84.8.5918>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10443695/>. Acesso em: 18 abr. 2024.

SANTOS, Esther dos *et al.* Adiponectin and leptin systems in human endometrium during window of implantation. **Fertility And Sterility**, [S.L.], v. 97, n. 3, p. 771-778, mar. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.042>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22265003/>. Acesso em: 18 abr. 2024.

SCHERMER, Sj *et al.* Effect of fetal thyroidectomy on brown adipose tissue and thermoregulation in newborn lambs. **Reproduction, Fertility And Development**, [S.L.], v. 8, n. 6, p. 995, 1996. CSIRO Publishing. <http://dx.doi.org/10.1071/rd9960995>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8896035/>. Acesso em: 24 abr. 2024.

SEGAR, Jeffrey L. *et al.* Thyroid hormone is required for growth adaptation to pressure load in the ovine fetal heart. **Experimental Physiology**, [S.L.], v. 98, n. 3, p. 722-733, 23 nov. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1113/expphysiol.2012.069435>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23104936/>. Acesso em: 24 abr. 2024.

SILVA, Juneo Freitas *et al.* Maternal thyroid dysfunction affects placental profile of inflammatory mediators and the intrauterine trophoblast migration kinetics. **Reproduction**, [S.L.], v. 147, n. 6, p. 803-816, jun. 2014. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/rep-13-0374>. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez372.periodicos.capes.gov.br/24534949/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

SPRINGER, Drahomira et al. Thyroid in pregnancy: from physiology to screening. **Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences**, [S.L.], v. 54, n. 2, p. 102-116, 19 jan. 2017. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/10408363.2016.1269309>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28102101/>. Acesso em: 21 jun. 2024.

THANGARATINAM, S. *et al.* Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. **BMJ**, [S.L.], v. 342, n. 091, p. 1-8, 9 maio 2011. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d2616>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21558126/>. Acesso em: 03 abr. 2024.

TOLOZA, Freddy J. K *et al.* Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 243-252, abr. 2022. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(22\)00007-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(22)00007-9). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35255260/>. Acesso em: 06 jun. 2024.

TOMANEK, R. J. *et al.* Coordinated capillary and myocardial growth in response to thyroxine treatment. **The Anatomical Record**, [S.L.], v. 251, n. 1, p. 44-49, maio 1998. Wiley. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0185\(199805\)251:13.0.co;2-e](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0185(199805)251:13.0.co;2-e). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605219/>. Acesso em: 18 abr. 2024.

TURI, Angelo *et al.* Preconception Steroid Treatment in Infertile Women with Antithyroid Autoimmunity Undergoing Ovarian Stimulation and Intrauterine Insemination: a double-blind, randomized, prospective cohort study. **Clinical Therapeutics**, [S.L.], v. 32, n. 14, p. 2415-2421, dez. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.01.010>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21353109/>. Acesso em: 05 jun. 2024.

UNUANE, D.; VELKENIERS, B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 34, n. 4, p. 101378, jul. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2020.101378>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32037280/>. Acesso em: 03 abr. 2024.

VAN TUYL, Minke *et al.* Prenatal exposure to thyroid hormone is necessary for normal postnatal development of murine heart and lungs. **Developmental Biology**, [S.L.], v. 272, n. 1, p. 104-117, ago. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.03.042>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15242794/>. Acesso em: 24 abr. 2024.

VARGAS-URICOECHEA, Hernando et al. Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. **Cells**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 918, 16 mar. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells12060918>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36980259/>. Acesso em: 16 abr. 2025.

VILAR, L. Endocrinologia clínica, 7ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

VISSENBERG, R. *et al.* Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. **Human Reproduction Update**, [S.L.], v. 21, n. 3, p. 378-387, 28 jan. 2015. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmv004>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25634660/>. Acesso em: 17 abr. 2024.

WING, Deborah A. et al. A comparison of propylthiouracil versus methimazole in the treatment of hyperthyroidism in pregnancy. **American Journal Of Obstetrics And**

Gynecology, [S.L.], v. 170, n. 1, p. 90-95, jan. 1994. Elsevier BV.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378\(94\)70390-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0002-9378(94)70390-6). Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8296851/>. Acesso em: 17 jun. 2024.

YALCIN, M. *et al.* Tetraiodothyroacetic Acid (Tetrac) and Nanoparticulate Tetrac Arrest Growth of Medullary Carcinoma of the Thyroid. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 95, n. 4, p. 1972-1980, 1 abr. 2010. The Endocrine Society.
<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-1926>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20133461/>. Acesso em: 18 abr. 2024.

YAP, Y. W.; ONYEKWELU, E.; ALAM, U. Thyroid disease in pregnancy. **Clinical Medicine**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 125-128, mar. 2023. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2023-0018>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36958843/>. Acesso em: 03 abr. 2024.

ZANZONICO, Pat B. *et al.* Radiation Dose to Patients and Relatives Incident to 131I Therapy. **Thyroid**, [S.L.], v. 7, n. 2, p. 199-204, abr. 1997. Mary Ann Liebert Inc.
<http://dx.doi.org/10.1089/thy.1997.7.199>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9133684/>. Acesso em: 17 jun. 2024.

ZIEGELMÜLLER, Brigitte *et al.* Expression of Thyroid Hormone Receptors in Villous Trophoblasts and Decidual Tissue at Protein and mRNA Levels Is Downregulated in Spontaneous and Recurrent Miscarriages. **Journal Of Histochemistry & Cytochemistry**, [S.L.], v. 63, n. 7, p. 511-523, 26 mar. 2015. SAGE Publications.
<http://dx.doi.org/10.1369/0022155415582052>. Disponível em: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih.ez372.periodicos.capes.gov.br/25814482/>. Acesso em: 20 abr. 2024.

2.1.9 Apêndices

2.1.9.1 Apêndice 1 – Tabela de extração dos dados dos artigos

	Título da revisão	Autor principal	Ano de publicação	Foco de estudo da revisão	Características demográficas e clínicas das amostras incluídas	Número e tipo de estudos incluídos	Tamanho amostral total em termos de pacientes	Principais resultados	Observações sobre o conteúdo metodológico da revisão
Revisão 1									
Revisão 2									
Revisão 3									
Revisão 4									
Revisão 5									
...									

2.2 Relatório de pesquisa

A partir da proposta do componente curricular Trabalho de Curso I (TC/I), cursado no semestre 2024/1, iniciou-se um projeto de pesquisa intitulado “Influência da autoimunidade tireoidiana nos desfechos reprodutivos femininos desde a fertilização até o pré-natal: uma revisão guarda-chuva”. A escolha desse tema deu-se nos dois primeiros meses de 2024, quando a autora conversou com sua coorientadora acerca de qual/ quais temas estavam sendo discutidos com maior ênfase na área da endocrinologia reprodutiva. Assim, a busca por esse dado felizmente reforçou o apreço da autora também pelo estudo dos distúrbios tireoidianos. Logo, decidiu-se investigar qual papel a autoimunidade tireoidiana exercia sobre os desfechos reprodutivos compreendidos entre o período da fertilização e pré-natal.

Nessa perspectiva, realizou-se uma pesquisa-piloto nas principais bases de dados médicas. Os achados revelaram um razoável conjunto de estudos de análise binomial, ou seja, associando o efeito da autoimunidade tireoidiana sobre um desfecho reprodutivo em específico, como taxa de nascimentos prematuros. Um cenário, portanto, propício a uma análise longitudinal, capaz de abarcar os mais diversos desfechos em um só trabalho, o que otimizaria o cotidiano do profissional que deseja se aperfeiçoar nessa área. Além disso, optou-se por reunir na amostra-base apenas revisões sistemáticas com o intuito de enriquecer ainda mais o potencial do trabalho, uma vez que representam o maior grau de evidência científica tecnicamente. Somase a isso o fato de já ser do interesse da autora produzir seu trabalho final de curso nos moldes de uma revisão sistemática, tendo em vista a bagagem empírica inerente ao processo de coletar, selecionar e analisar artigos de alta complexidade.

A fim de garantir o rigor metodológico do estudo, conduziu-se esta revisão sistemática do tipo guarda-chuva conforme o *Systematic Reviews of Interventions - Second Edition* (Higgings *et al.*, 2023) - manual produzido pela base de dados Cochrane para revisões sistemáticas. Quando concluída, a revisão foi reportada em conformidade com o *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews* (PAGE *et al.*, 2020). Para o processo de pesquisa, foi selecionada uma segunda pesquisadora em meados de 2024 para a avaliação da elegibilidade dos estudos, a qual já possuía treinamento para busca de dados e utilização do software Rayyan®. O estudo foi registrado na base de dados internacional de revisões sistemáticas PROSPERO em 8 de dezembro de 2024 sob o número de identificação CRD42024624099.

A revisão guarda-chuva proposta no componente curricular de TC/I sofreu algumas modificações, descritas abaixo:

(I) Retiraram-se as bases de dados Scopus e Web of Science da lista de bases utilizadas, pois concluiu-se em acordo entre a autora e os orientadores que se tratavam de bases pouco seletivas em seu acervo, o que levaria a problemas logísticos passíveis de atrasar o andamento da pesquisa.

(II) Adicionaram-se aos critérios de exclusão artigos cujo foco seja relacionado a causas oncológicas ou puramente genéticas, cujo texto completo não estivesse disponível, mesmo após tentativa de contato por email com o autor correspondente e trabalhos que apresentem apenas meta-análise, sem revisão sistemática concomitante.

(III) Ajustou-se o primeiro critério de inclusão no aspecto da ênfase preferencial à origem autoimune das disfunções tireoidianas para a abordagem obrigatória desse tópico entre o estudo, sendo critério de conferência a menção a algum dos marcadores autoimunes da tireoide: TPO, Tg ou TRAb.

Finalizada a seleção dos artigos, um terceiro pesquisador foi solicitado para resolver algumas discordâncias na escolha dos trabalhos, a fim de realizar um consenso. A estratégia de busca, aplicada às três bases de dados, resultou em um total de 1325 revisões sistemáticas, das quais 320 provieram da Cochrane, 541 da Pubmed e 464 da Embase. Ao final da seleção, um total de 40 artigos foram inclusos na revisão guarda-chuva.

Durante a segunda fase desse projeto de pesquisa (2024/2), delimitou-se a revista Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia (<https://www.endocrino.org.br/arquivos-brasileiros-de-endocrinologia-metabologia/>) como a revista de escolha para adequação do artigo científico final elaborado durante o Trabalho de Curso III (2025/1). O *guideline* de submissão para tal periódico encontra-se descrito no Anexo 3.

Ressalta-se, por fim, que, em termos pessoais, esse projeto de pesquisa mostrou-se de grande valia à formação científica da autora, uma vez que instigou nela o senso investigativo e crítico, além de um aporte técnico significativo para a condução de pesquisas futuras no âmbito da sistematização de literatura. Adicionalmente, a confecção desse trabalho revelou a importância do rigor quanto à informação que, enquanto médicos, presta-se aos pacientes e à sociedade, dado que a produção de estudos de boa qualidade metodológica exige tempo, dedicação e honestidade, requisitos que trabalhos amadores frequentemente desconhecem.

3. Artigo científico

INFLUÊNCIA DA AUTOIMUNIDADE TIREOIDIANA NOS DESFECHOS REPRODUTIVOS FEMININOS DESDE A FERTILIZAÇÃO ATÉ O PRÉ-NATAL: UMA REVISÃO GUARDA-CHUVA

Kelen Lise Biazzi¹

Ciciliana Maíla Zilio Rech¹

Thiago Fonseca Alves França¹

Ivana Loraine Lindemann¹

¹Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS, Brasil

Autor correspondente: Kelen Lise Biazzi. Curso de Medicina – Universidade Federal da Fronteira Sul, Passo Fundo, RS. Rua Capitão Araújo, 20 – Centro. CEP 99010-121.

kelen.biazi@estudante.uffs.edu.br +55 (54) (54) 3335-8500.

RESUMO

Introdução: A autoimunidade tireoidiana (AIT) vem sendo associada a desfechos reprodutivos adversos, como infertilidade, aborto espontâneo, parto prematuro e complicações gestacionais. Apesar da sua alta prevalência em mulheres em idade reprodutiva, os mecanismos fisiopatológicos e o impacto clínico dessa possível relação permanecem incertos devido à heterogeneidade metodológica dos estudos existentes. **Objetivo:** Sintetizar as evidências disponíveis em revisões sistemáticas sobre a influência da AIT na reprodução feminina, desde a fertilização até o período pré-natal, e avaliar a eficácia das intervenções terapêuticas. **Métodos:** Realizou-se uma revisão guarda-chuva, reportada seguindo as diretrizes PRISMA 2020, com protocolo registrado prospectivamente no PROSPERO (CRD42024624099). As buscas abrangeram as bases PubMed, Cochrane e Embase (até agosto/2024). Foram selecionadas revisões sistemáticas que avaliassem desfechos como reserva ovariana, fertilidade, aborto espontâneo, complicações materno-fetais e eficácia da levotiroxina e terapias de reprodução assistida (TRA). O grau de confiança na qualidade metodológica foi avaliado pela ferramenta AMSTAR 2. **Resultados:** Incluíram-se 34 revisões sistemáticas. A síntese dos seus resultados revelou que mulheres com AIT apresentam redução significativa dos marcadores de reserva ovariana e maior risco de infertilidade. Adicionalmente, disfunção imune e a presença de autoanticorpos podem prejudicar a maturação folicular. A positividade para TPOAb/TgAb aumenta igualmente o risco de aborto espontâneo e perda gestacional recorrente. Mecanismos propostos incluem desregulação imune, alterações na implantação embrionária e disfunção trofoblástica. Complicações como parto prematuro e diabetes *mellitus* gestacional (DMG) também foram mais frequentes, especialmente em mulheres com disfunção tireoidiana clínico-laboratorial associada. Dados sobre restrição de crescimento intrauterino e tireotoxicose fetal são limitados e inconclusivos. A terapia com levotiroxina apresenta benefícios claros em mulheres com disfunção tireoidiana evidente (redução de aborto e parto prematuro), mas as evidências são inconclusivas para eutireoides. Mulheres com AIT submetidas a FIV/ICSI têm maior risco de aborto e menor taxa de nascidos vivos, porém a triagem universal antes do procedimento não é consensual. Do total de revisões, 70,6% apresentaram nível de confiança na qualidade metodológica baixo/criticamente baixo, principalmente devido à falta de registro prévio em uma base de revisões e de avaliação crítica de riscos de viés. **Conclusão:** A AIT está associada a desfechos reprodutivos adversos, mas estabelecer uma relação causal precisa ainda é um desafio devido a fatores confundidores, como idade, níveis de TSH e poliautoimunidade, presentes nas amostras populacionais avaliadas pelas revisões. O uso de levotiroxina é

recomendado apenas para mulheres com disfunção tireoidiana evidente, enquanto seu papel em eutireoides permanece incerto. É necessário que revisões sistemáticas futuras priorizem estudos primários com desenhos metodologicamente mais confiáveis, da mesma forma que estudos originais sequentes investiguem desfechos reprodutivos pouco representados na literatura secundária, sobretudo os origem cardiovascular, para a possibilidade de influência da AIT, com criteriosa atenção à homogeneidade dos *cut offs* diagnóstico-laboratoriais.

Palavras-chave: autoanticorpos; ginecologia; reprodução; revisão sistemática; tireoide.

ABSTRACT

Introduction: Thyroid autoimmunity (TIA) has been associated with adverse reproductive outcomes, such as infertility, spontaneous abortion, preterm birth, and gestational complications. Despite its high prevalence in women of reproductive age, the pathophysiological mechanisms and clinical impact of this possible relationship remain uncertain due to the methodological heterogeneity of existing studies. Objective: To synthesize the evidence available in systematic reviews on the influence of TIA on female reproduction, from fertilization to the prenatal period, and to evaluate the efficacy of therapeutic interventions. **Methods:** An umbrella review was carried out, reported following the PRISMA 2020 guidelines, with a protocol prospectively registered in PROSPERO (CRD42024624099). The searches covered the PubMed, Cochrane, and Embase databases (up to August/2024). Systematic reviews that evaluated stages such as ovarian reserve, fertility, spontaneous abortion, maternal-fetal complications, and efficacy of levothyroxine and assisted reproductive therapies (ART) were selected. The degree of confidence in the methodological quality was assessed by the AMSTAR 2 tool. **Results:** Thirty-four systematic reviews were included. The synthesis of their results revealed that women with TIA have a significant reduction in ovarian reserve markers and an increased risk of infertility. In addition, immune dysfunction and the presence of autoantibodies can impair follicular maturation. TPOAb/TgAb positivity also increases the risk of spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss. The proposed mechanisms include immune dysregulation, changes in embryo implantation, and trophoblastic dysfunction. Complications such as premature birth and gestational diabetes mellitus (GDM) were also more frequent, especially in women with associated clinical and laboratory thyroid dysfunction. Data on intrauterine growth restriction and fetal thyrotoxicosis are limited and inconclusive. Levothyroxine therapy has clear benefits in women with overt thyroid dysfunction (reduction of miscarriage and preterm birth), but the evidence is inconclusive for

euthyroid women. Women with TIA undergoing IVF/ICSI have a higher risk of miscarriage and a lower live birth rate, but universal screening before the procedure is not consensual. Of the total reviews, 70.6% had a low/critically low confidence level in methodological quality, mainly due to the lack of prior registration in a review database and critical assessment of risk of bias. **Conclusion:** TIA is associated with adverse reproductive outcomes, but establishing a precise causal relationship remains a challenge due to confounding factors, such as age, TSH levels and polyautoimmunity, present in the population samples evaluated by the reviews. The use of levothyroxine is recommended only for women with overt thyroid dysfunction, while its role in euthyroid women remains uncertain. Future systematic reviews need to prioritize more methodologically reliable designs, in the same way that sequential original studies investigate reproductive outcomes not covered by this work, especially those of cardiovascular origin, for the possibility of influence of TIA, with careful attention to the homogeneity of diagnostic-laboratory cuts.

Keywords: autoantibodies, gynecology; reproduction; systematic review; thyroid.

INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes compreendem uma ampla gama de condições patológicas em que se registram alterações na regulação da resposta inflamatória contra um ou vários autoantígenos. Entre aquelas cuja resposta imune é direcionada a um órgão específico, a autoimunidade tireoidiana (AIT) caracteriza-se como a mais prevalente (Dhillon-Smith *et al.*, 2020). A AIT é frequentemente associada às suas apresentações mais comuns: a doença de Graves e a tireoidite de Hashimoto, manifestadas por hiper- e hipotireoidismo, respectivamente (Ovčariček *et al.*, 2024). No entanto, há também casos em que a positividade para algum dos autoanticorpos da tireoide não desencadeia achados sintomáticos ou bioquímicos de disfunção tireoidiana clínica (Vargas-Uricoechea *et al.*, 2023).

Conceitualmente, a AIT é correlacionada à presença de um ou mais dos seguintes autoanticorpos: anticorpo antiperoxidase da tireoide (TPOAb), anticorpo antitireoglobulina (TgAb) e anticorpo antirreceptor de tireotropina (TRAb). Em se tratando do contexto epidemiológico, mulheres em idade reprodutiva são as mais acometidas por essa condição (Tańska *et al.*, 2023). Conforme Leo *et al.* (2018), TPOAb e TgAb estão presentes em 5-14% e 3-18% das gestantes, respectivamente. Unuane *et al.* (2013), por sua vez, observaram por uma análise transversal sobre pacientes atendidas em um centro terciário de Medicina Reprodutiva

que a prevalência da AIT foi significativamente maior em mulheres inférteis em comparação com controles férteis (19% vs. 13%; $p = 0,047$).

Nessa mesma nuance, o trabalho de Li *et al.* (2019), por exemplo, sugere a utilização do TRAb como mais novo indicador de risco para perda gestacional, por potencialmente ser mais sensível e superior ao teste de função tireoidiana. Achados semelhantes estão atualmente bem documentados na literatura, corroborando uma relação muito próxima entre os eixos endócrinos tireoidiano e reprodutivo.

De fato, acredita-se que a presença de AIT, combinada a anormalidades generalizadas da imunidade humoral e celular, compõe a base etiopatogênica de diversos desfechos reprodutivos negativos, seja pela concepção normal, seja após submissão à fertilização *in vitro*, a exemplo do aborto espontâneo, do parto prematuro e de intercorrências maternas como a diabetes *mellitus* gestacional. A principal hipótese para esse fenômeno defende que a AIT predispõe uma maior prevalência de células pró-inflamatórias dominantes e citocinas, assim como uma diminuição da frequência de células imunorreguladoras, juntamente com reatividade cruzada dos autoanticorpos tireoidianos com outros determinantes antigênicos presentes no sistema reprodutivo (Abdolmohammadi-Vahid *et al.*, 2022).

No entanto, a heterogeneidade metodológica que embasa os resultados atuais é considerável e prejudica uma conclusão exata. A variedade se dá de diversas formas: na experimentação (*in vivo* e *in vitro*), na seleção da amostra (humana ou animal), no tempo de acompanhamento e nas formas de triagem laboratorial da autoimunidade, por exemplo. Tal heterogeneidade se estende a revisões sistemáticas desta literatura, nas quais nota-se uma grande diversidade de desfechos de interesse, de métodos analíticos possíveis, de populações-alvo de análise e, não raro, de posturas de recorte restrito dessa diversidade.

Assim, uma melhor compreensão fisiopatológica do impacto da AIT no sistema reprodutivo, sintetizada por meio de um espectro longitudinal, seria indubitavelmente importante para a seleção adequada de candidatas à triagem autoimune nos períodos pré-concepcional e pré-natal, considerando a necessidade constante de otimização da prática clínica diária e a limitação de recursos, principalmente nos sistemas públicos de saúde. Sob essa mesma linha, é válida também uma documentação das melhores abordagens terapêuticas para um bom prognóstico reprodutivo nesse caso, considerando a obscuridade que ele ainda envolve e a ausência de diretrizes bem estabelecidas a respeito.

Nesse sentido, o presente estudo buscou esclarecer a influência de condições autoimunes da tireoide sobre o desenvolvimento de desfechos reprodutivos femininos negativos, desde a fertilização até o pré-natal, bem como a melhor maneira de intervir sobre essa forma de autoimunidade na perspectiva de um bom prognóstico reprodutivo. Isso será feito por meio da síntese de revisões sistemáticas, com vistas a permitir uma análise de maior densidade metodológica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Protocolo, orientação e pergunta de pesquisa

Esta revisão sistemática, do tipo guarda-chuva, foi conduzida segundo o *Systematic Reviews of Interventions - Second Edition* (Higgings *et al.*, 2023) e reportada em conformidade com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020. O protocolo desse estudo foi registrado prospectivamente na plataforma PROSPERO sob o número CRD42024624099 e teve como pergunta de pesquisa o seguinte questionamento: como a literatura de revisões sistemáticas esclarece a relação entre as condições autoimunes da tireoide e do seu respectivo tratamento com os desfechos reprodutivos femininos desde a fertilização até o pré-natal?

Critérios de elegibilidade

A definição dos critérios de inclusão seguiu as estratégias PECO e PICO para construção da pergunta de pesquisa, contemplando revisões de estudos observacionais e de intervenção, respectivamente, conforme descrito abaixo:

População: revisões sistemáticas que avaliassem mulheres em período fértil.

Exposição: AIT.

Intervenção: terapêuticas farmacológicas ou interventivas projetadas para um bom prognóstico reprodutivo nesse contexto.

Comparação: mulheres com AIT e mulheres saudáveis, em período fértil similar e que se apresentam livres de AIT.

Desfecho (*outcome*): desfechos materno-fetais negativos compreendidos entre a fertilização e o pré-natal.

Fontes de dados

As buscas foram realizadas em agosto de 2024 pelas bases de dados PubMed, Cochrane e Embase, sem restrições de idioma e período de tempo. Os detalhes da estratégia de busca são apresentados no Anexo 1, porém ressalta-se de antemão que, após a elaboração de uma estratégia de busca válida para Pubmed e Cochrane, usaram-se os respectivos tesouros de termos padronizados para adaptá-la à Embase.

Seleção de estudos

Dois revisores avaliaram independentemente título e resumo (KLB e JKSO). Posteriormente, os textos completos das publicações elegíveis foram analisados também em duplicata. As divergências foram resolvidas em consulta a um terceiro revisor (TFAP). Utilizou-se como norte para essa seleção os seguintes critérios:

Critérios de inclusão:

Ser uma revisão sistemática que:

- Trata de algum desfecho reprodutivo feminino negativo situado entre o período da fertilização e do pré-natal, avaliando o efeito da AIT sobre o mesmo.
- Trata da eficácia dos tratamentos - farmacológico ou interventivo, como técnica de fertilização *in vitro* (FIV) - nesse cenário de AIT, projetando-se o sucesso reprodutivo.

Critérios de exclusão:

- Aborda a influência da AIT de forma coadjuvante em termos quali- ou quantitativos.
- Apresenta apenas meta-análise, sem revisão sistemática concomitante.
- A etiologia da condição tireoidiana parte de questões genéticas ou oncológicas, e não predominantemente autoimunes.

Processo de coleta de dados

Dois revisores extraíram, de forma independente, dados pré-estabelecidos como relevantes de cada revisão sistemática. Tais dados envolviam os seguintes tópicos: título da revisão, autoria, ano de publicação, foco de estudo da revisão, desfecho (s) reprodutivo (s), principal (is) resultado (s) associados ao desfecho reprodutivo, tratamento utilizado, desfecho relacionado ao tratamento, população de estudo em termos clínicos, número e tipo de estudos

incluídos, características demográficas e tamanho amostral em termos de pacientes, principal conclusão e observações metodológicas sobre o conteúdo da revisão. Posteriormente, as revisões foram agrupadas conforme desfecho reprodutivo (para aquelas de categoria observacional) e conforme terapêutica (para aquelas de caráter interventivo). Assim, foi possível otimizar as relações de comparação entre trabalhos.

Nível de confiança na qualidade metodológica

Em seguida, os revisores avaliaram, de forma independente, o nível de confiança na qualidade metodológica, utilizando a ferramenta AMSTAR 2 (Dourado, 2017), a qual possui 16 domínios, dos quais, 7 são classificados como críticos. Cada domínio é avaliado por respostas objetivas de “sim”, “não”, “parcialmente sim” ou “nenhuma meta-análise foi realizada”. A análise desses domínios gera um escore que classifica a revisão em um nível de confiança na qualidade metodológica alto (zero ou uma fraqueza não crítica), moderado (mais de uma fraqueza não crítica), baixo (uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas) ou criticamente baixo (mais de uma falha crítica com ou sem fraquezas não críticas). O quadro 3 apresenta os resultados da aplicação dessa escala.

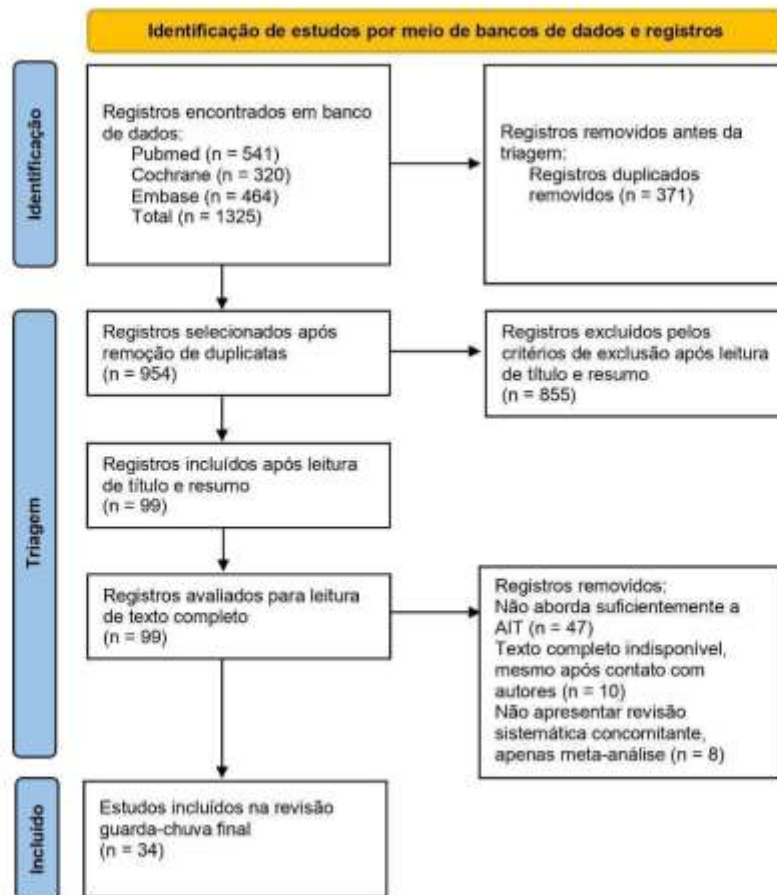
RESULTADOS

1. Seleção dos estudos

A busca primária na literatura identificou 1.325 artigos. Um fluxograma para a estratégia de seleção dos estudos é apresentado na Figura 1. De forma manual e eletrônica, por intermédio do software Rayyan®, 371 duplicatas foram identificadas e removidas. Dos 954 restantes, 855 foram excluídos após leitura do título e do resumo. Dos 99 artigos considerados elegíveis para leitura de texto completo, foram excluídos 47 por não abordarem suficientemente a influência da autoimunidade tireoidiana, 10 por não ter sido possível acesso à íntegra, mesmo após contato com o (a) autor (a) correspondente, e 8 por não apresentarem revisão sistemática concomitante, apenas meta-análise. Assim, 34 revisões sistemáticas foram incluídas na presente revisão guarda-chuva.

O compilado das revisões elegíveis e suas respectivas avaliações de nível de confiança metodológica é apresentado nas seções seguintes, sendo dividido em dois blocos: um sobre a relação entre AIT e os desfechos reprodutivos encontrados (17 revisões) e outro sobre a eficácia das terapêuticas voltadas à AIT visando o bom prognóstico reprodutivo (19 revisões). Informações sobre todas as revisões incluídas encontram-se no Quadro 2.

Figura 1. Fluxograma de Revisão Sistemática baseada no modelo PRISMA 2020.



Fonte: elaborado pelos autores (2025).

2. AIT e desfechos reprodutivos femininos

Um total de 17 revisões sistemáticas, publicadas entre 2011 e 2023, abordaram os desfechos reprodutivos femininos, a saber, taxa de reserva ovariana (1), taxa de fertilidade feminina (1), aborto espontâneo e perda gestacional recorrente (7), parto prematuro (2), complicações maternas durante a gestação (4) e complicações fetais e/ou neonatais (2).

Quadro 2 - Formulário de síntese das principais características dos estudos incluídos

Autoria da revisão sistemática e ano de publicação	Número: Tipo de estudos avaliados	Total de participantes	Desfecho reprodutivo avaliado	Tratamento avaliado	Realizou meta-análise?	Principal conclusão	Limitações	Escore (escala AMSTAR 2)
Li <i>et al.</i> (2022)	35: Estudos de coorte, estudos transversais e estudos de caso-controle	7.018	Desfecho primário: hormônio antimülleriano e contagem folicular antral; Desfecho secundário: hormônio folículo-estimulante basal e estradiol basal	Não avaliou	Sim	Mulheres em idade reprodutiva com Tireoidite de Hashimoro têm um risco significativamente maior de diminuição da reserva ovariana	-Fatores de confusão residuais ou não medidos dos estudos observacionais - Heterogeneidad es potenciais decorrentes das diversas formas de avaliação laboratorial da reserva ovariana -Diferentes formas de apresentação matemática das variáveis	Alto
Deroux <i>et al.</i> (2017)	60: Estudos de coorte, ECRs, estudos de caso-controle e transversais	Não especificado	Taxa de fertilidade	Não avaliou	Não	A soroprevalência de certos autoanticorpos séricos parece ser maior em mulheres com algum distúrbio de fertilidade do que em mulheres férteis. Por isso, a avaliação autoimune em	-Metodologia frágil, com erros graves de planejamento e execução -Não há descrição de uma análise fisiopatológica, como a revisão se propunha inicialmente	Criticamente baixo

						caso de infertilidade inexplicada ou infertilidade secundária adquirida deve receber maior enfoque	- Heterogeneidad e de métodos e ontraditorieda de resultados entre os estudos incluídos, sem interpretação dos autores	
Chen <i>et al.</i> (2011)	22: Estudos de coorte e caso-controle	7.876	Aborto espontâneo	Não avaliou	Sim	A AIT está significativamente associada ao aborto espontâneo, porém isso não significa que a relação seja causal	-Diversas falhas metodológicas graves -Não investigação e interpretação de risco de viés	Criticamente baixo
Thangaratinam <i>et al.</i> (2011)	30: Estudos de coorte e caso-controle	12.126	Aborto espontâneo e parto prematuro	Levotiroxina	Sim	A AIT está fortemente associada a aborto espontâneo e parto prematuro e o tratamento com levotiroxina pode atenuar o risco de aborto espontâneo.	- Heterogeneidad e de populações, plataformas de ensaio e limiares de referência -Pequeno número de estudos avaliados	Baixo
Zhang <i>et al.</i> (2017)	9: Estudos de coorte	Não especificado	Aborto espontâneo	Não avaliou	Sim	A taxa de aborto espontâneo aumenta em pacientes com HSC e positividade para TPOAb	-Estudos majoritariamente chineses (potencial viés de seleção) -Critérios variados para HSC conforme período e região	Baixo

Xie <i>et al.</i> (2020)	22: Estudos de coorte e de caso-controle	8.483	Aborto espontâneo recorrente	Levotiroxina x controle (placebo ou nenhum tratamento)	Sim	Há evidências de uma associação clara entre a positividade para TPOAb e AIT, de forma geral, e o aborto espontâneo recorrente e de um benefício do tratamento com levotiroxina na taxa de nascidos vivos em gestantes TPOAb positivas	-Pequeno número de estudos avaliados -Potencial viés de publicação -Diversidade de limiares diagnósticos de AIT	Baixo
Dong <i>et al.</i> (2020)	26: estudos de coorte, transversais e caso-controle	3.600	Perda recorrente de gravidez (PRG)	Levotiroxina x controle (placebo ou nenhum tratamento)	Sim	Existe uma relação significativa entre AIT e perda gestacional recorrente, porém a maioria dos estudos não apoia um protocolo de triagem para autoanticorpos tireoidianos em mulheres com PRG. Não há evidência de benefício claro da terapia com levotiroxina para mulheres com AIT e PRG	-Não informado pelos autores	Baixo
Huisman <i>et al.</i> (2023)	28: Estudos de coorte, transversais e caso-controle	6.868	Perda recorrente de gravidez (PRG)	Não avaliou	Sim	Há um risco maior de positividade para TgAb em mulheres com PRG, por isso, nelas defende-se a	-Diversidade de pontos de corte para positividade dos autoanticorpos	Alto

						triagem e monitoramento para disfunção tireoidiana	-Variadas definições para PGR	
Quan <i>et al.</i> (2023)	10: Estudos de coorte	2.345	Perda recorrente de gravidez (PRG)	Não avaliou	Sim	Mulheres com PRG e AIT têm risco aumentado de perda gestacional em gestações futuras do que mulheres sem AIT	-Número limitado de estudos e pacientes incluídos -Definição de AIT heterogênea entre os estudos	Criticamente baixo
Korevaar <i>et al.</i> (2019)	19: Estudos de coorte	47.045	Parto prematuro	Não avaliou	Sim	Gestantes eutiroides TPOAb positivas têm risco maior para parto prematuro	-Diversidade de valores de referência laboratoriais -A maioria dos estudos carece de poder estatístico	Moderado
Li <i>et al.</i> (2016)	32: Estudos de coorte e de caso-controle	46.915	Parto prematuro	Não avaliou	Sim	Gestantes com hipotireoismo e AIT têm um risco aumentado para parto prematuro em diferentes grupos étnicos	-Diferentes níveis de corte laboratoriais - Heterogeneidad e de critérios de seleção de amostra entre os estudos individuais	Baixo
Yang <i>et al.</i> (2015)	20 Estudos de coorte e caso-controle	34.566	DMG	Não avaliou	Sim	Não há uma associação forte entre anticorpos da tireoide e o risco de DMG e os anticorpos da tireoide no	- Heterogeneidad es nas plataformas laboratoriais e definições de disfunção	Baixo

						primeiro trimestre não têm valor preditivo para o risco de DMG	tireoidiana -População de estudo predominantemente asiática, o que limita a generalização considerando as diferenças étnicas	
Luo <i>et al.</i> (2021)	44: Não especificado	Não especificado	DMG	Não avaliou	Sim	Disfunção tireoidiana e anticorpos tireoidianos positivos foram associados ao risco de DMG, o que sugere um rastreamento abrangente para DMG em gestantes com essa condição	-Risco de heterogeneidade e na avaliação geral, devido às diferentes plataformas de detecção de anticorpos e hormônios tireoidianos -Alguns artigos não puderam ser incluídos devido a dificuldades de acesso à integra	Criticamente baixo
Jia <i>et al.</i> (2019)	11: Estudos de coorte	56.055	DMG	Não avaliou	Sim	HSC com AIT na gestação incrementa o risco para DMG	-Diversidade de definições diagnósticas para as condições clínicas analisadas entre os estudos -Número limitado de estudos para análise de subgrupos	Baixo

Kent <i>et al.</i> (2021)	10: Estudos de coorte	Não especificado	DMG	Não avaliou	Sim	Gestantes com níveis de TSH > 4,0 mIU/L têm um risco maior de DMG independentemente do status de AIT, mas em níveis de TSH <4,0 mIU/L, a DMG depende do status de AIT, o que apoia a monitorização contínua do TSH durante a gestação em mulheres com AIT	-Pequeno número de estudos incluídos -Risco de fatores de confusão subliminares entre os estudos originais, como uso ou não de tratamento medicamentoso para tireoide pela amostra	Alto
Tong <i>et al.</i> (2016)	13: Estudos de coorte	Não especificado	Restrição do crescimento uterino	Não avaliou	Sim	Positividade para TPOAb não está associada a risco de restrição do crescimento intrauterino	-Poucos estudos avaliados -Alta heterogeneidade e	Baixo
Van Dijk <i>et al.</i> (2018)	20: Estudos de coorte, séries e relatos de caso	53	Tireotoxicose fetal e neonatal	Não avaliou	Não	Em mulheres com Doença de Graves, deve-se monitorar intensivamente o feto se as concentrações de TRAb forem maiores que 3,7 vezes o limite superior	-Risco moderado de viés entre os estudos incluídos -Diversidade de valores de referência e medidas de grandeza entre os estudos	Baixo
Rao <i>et al.</i> (2018)	4: ECRs	787	Aborto espontâneo, gravidez clínica, taxa de nascimento vivo e	Levotiroxina x controle (placebo ou nenhum tratamento)	Sim	A suplementação de levotiroxina em mulheres com HSC e AIT que estão passando por	-Poucos estudos incluídos -Número limitado de pacientes	Baixo

			parto prematuro			FIV/ICSI reduziu as taxas de aborto espontâneo em mulheres	avaliadas -Síntese de pacientes com positividade para TPOAb e HSC na combinação dos dados	
Rao <i>et al.</i> (2019)	13: ECRs e estudos de coorte	7.970	Perda gestacional e parto prematuro	Levotiroxina x controle (placebo ou nenhum tratamento)	Sim	AIT associada a HSC é beneficiada pela suplementação de levotiroxina para pacientes que conceberem naturalmente	-Número limitado de estudos para a meta-análise -Diversidade de definições para perda gestacional - Heterogeneidad e nos valores de referência para avaliação da função tireoidiana -Não se teve acesso aos dados individuais dos participantes	Baixo
Sun <i>et al.</i> (2020)	6: Estudos de coorte e ECRs	2.249	Aborto espontâneo e parto prematuro	Levotiroxina x controle (placebo ou nenhum tratamento)	Sim	Não há evidências precisas de que a suplementação de levotiroxina possa impactar desfechos gestacionais em mulheres eutiroides com AIT, entretanto dosagens	-Diversidade de intervalos de referência -Definições heterogêneas para resultados de gravidez -Qualidade de evidência menor entre os estudos de	Alto

						individualizadas e o início precoce do tratamento podem ser benéficas	coorte	
Wang <i>et al.</i> (2020)	6: ECRs	2.248	Aborto espontâneo e taxa de nascimento vivo	Levotiroxina x controle (placebo ou nenhum tratamento)	Sim	A suplementação de levotiroxina não produziu benefícios nos resultados de gravidez em termos de taxa de nascidos vivos e aborto espontâneo	-Diversidade de valores de referência, dosagens de tratamento, populações e definições dos resultados de gravidez -Poucos estudos incluídos	Moderado
Lau <i>et al.</i> (2021)	6: ECRs	2.263	Gravidez alcançada, aborto espontâneo, parto prematuro e nascimento vivo	Levotiroxina x controle (placebo ou nenhum tratamento)	Sim	O tratamento com levotiroxina não apresentou melhoradas taxas de gestações alcançadas, aborto espontâneo, parto prematuro ou nascimento vivo em mulheres com AIT eutiroides	-4 ensaios considerados de alto risco de viés, por não haver cegamento dos avaliadores para randomização dos pacientes -Alguns estudos não informaram protocolo de execução -Viés de publicação associado aos estudos menores	Alto
Girolamo <i>et al.</i> (2022)	9: ECRs e estudos de coorte	1.884	Parto prematuro, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia,	Levotiroxina x nenhum tratamento	Sim	A suplementação de levotiroxina não afeta significativamente	-Pequeno número de estudos para alguns dos	Baixo

			descolamento prematuro de placenta, aborto espontâneo, morte intrauterina e admissão em UTI			os resultados de gravidez e perinatais em mulheres TPOAb positivas com função tireoidiana normal	resultados avaliados -Baixa qualidade de evidência entre os ECRs	
Yu <i>et al.</i> (2023)	15: Estudos de coorte e ECRs	1.911	Taxa de gravidez, taxa de nascidos vivos, parto prematuro, taxa de aborto espontâneo, ruptura prematura de membranas, restrição de crescimento fetal, gravidez ectópica, Apgar de 1 min, Apgar de 5 min, peso ao nascer	Levotiroxina x controle (placebo, nenhum tratamento ou tratamento básico - aspirina, dalteparina e progesterona)	Sim	A suplementação de levotiroxina mostra-se benéfica a mulheres TPOAb positivo ou HSC com PGR	-Não foi realizada análise nem interpretação de potenciais riscos de viés dos estudos individuais	Criticamente baixo
Chen <i>et al.</i> (2023)	11: ECRs e estudos de coorte	2.901	Aborto espontâneo, parto prematuro, pré-eclâmpsia	Levotiroxina x controle (placebo ou nenhum tratamento)	Sim	Não há evidências de benefício da terapia com levotiroxina para gestantes eutiroides com AIT em termos de aborto espontâneo, parto prematuro, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro da placenta, peso ao nascer, idade gestacional no parto e admissão neonatal	-Limitados estudos incluídos -Viés de publicação não foi calculado, porém não pode ser descartado -Pouco poder estatístico para consolidação dos resultados	Baixo
Busnelli <i>et al.</i> (2016)	12: Estudos de coorte	Não especificado	Taxa de nascimento vivo,	FIV/ICSI	Sim	Em mulheres eutiroides	-Pequeno número de	Baixo

			número de oócitos recuperados, taxa de implantação, taxa de gravidez clínica e taxa de aborto espontâneo			submetidas a ciclos de FIV/ICSI, a AIT está associada a uma diminuição estatisticamente significativa na chance de nascimento vivo e a um aumento significativo nas chances de aborto espontâneo, mas não afeta o número médio de oócitos recuperados e a probabilidade de fertilização, implantação e gravidez clínica	ensaios incluídos -1 dos estudos incluídos não foi duplo-cego	
Simopoulou <i>et al.</i> (2019)	44: Estudos de coorte		Taxa de nascidos vivos e/ou gravidez em andamento e gravidez clínica	FIV/ICSI	Não	A AIT em mulheres eutiroides não prejudica a taxa de nascidos vivos e/ou gravidez em andamento e gravidez clínica, mas, se associada a HSC ou disfunção tireoidiana evidente, influencia negativamente para os resultados da TRA	-Estudos com populações de características variadas e diferentes etiologias de infertilidade -Nível de heterogeneidade e alto -Diversidade de referências laboratoriais -Vários protocolos de FIV/ICSI	Criticamente baixo
Zhang <i>et al.</i>	7:	8.431	Taxa de aborto	TRA	Sim	Mulheres	-Não informado	Baixo

(2023)	Estudos de coorte		espontâneo e taxa de parto			eutiroides TPOAb positivas podem ter com mais chance resultados de TRA negativos	pelos autores	
Toulis <i>et al.</i> (2010)	10: Estudos de coorte + 1 estudo de desenho não declarado	1.098	Aborto espontâneo	FIV	Sim	Mulheres eutireoides e subférteis com AIT possuem um risco em dobro de aborto espontâneo ao passar por uma FIV em comparação com mulheres subférteis sem AIT, porém a escassez de evidência suficiente e ausência de intervenção adequada estabelecida, a triagem de autoanticorpos tireoidianos antes do procedimento ainda não é totalmente recomendada	-Limitado número de estudos incluídos na meta-análise -Na maioria dos estudos, não houve acompanhamento contínuo da função da tireoide no curso das gestações por FIV	Criticamente baixo
Wu <i>et al.</i> (2015)	11: Estudos de coorte	4.517	Taxa de gravidez clínica, taxa de aborto espontâneo e taxa de nascidos vivos.	FIV	Sim	A AIT não teve efeito significativo na taxa de gravidez clínica de mulheres eutiroides submetidas à FIV, mas foi associada	-Tamanho da amostra não teve efeitos significativos nos resultados da análise	Baixo

						a um risco aumentado de aborto espontâneo		
He <i>et al.</i> (2016)	8: Estudos de coorte	5.286	Taxa de aborto espontâneo, taxa de parto e taxa de gravidez clínica	FIV/ICSI	Sim	A AIT por si só não prejudica os resultados da TRA em mulheres sem HSC	-Diversidade de níveis de corte laboratoriais -Pequeno número da amostra	Baixo
Leiva <i>et al.</i> (2017)	4: Estudos de coorte	1.581	Aborto espontâneo	FIV/ICSI	Sim	A presença de AIT não foi associada ao aumento da perda reprodutiva em pacientes submetidas a tratamentos de TRA	-Níveis de TgAb não foram medidos em todos os estudos -Apenas 2 estudos incluíram pacientes eutiroides -A levotiroxina não foi prescrita para a maioria dos pacientes incluídos	Criticamente baixo
Venables <i>et al.</i> (2020)	14: Estudos de coorte e de caso-controle	Não especificado	Taxa de gravidez clínica, taxa de aborto espontâneo clínico, perda bioquímica de gravidez, taxa de nascidos vivos por ciclo e taxa de nascidos vivos por gravidez clínica	FIV/ICSI	Sim	A AIT não tem efeito sobre os resultados da gravidez de mulheres submetidas à FIV-ICSI, seja em geral, seja em mulheres eutireoides	-Diversidade de valores de corte laboratoriais -Detalhes limitados sobre pacientes e protocolos de estimulação ovariana utilizados	Alto
Busnelli <i>et al.</i> (2022)	48: Estudos de coorte, retrospectivos e de	Não especificado	Taxa de fertilização, taxa de implantação,	FIV/ICSI	Sim	Mulheres AIT positivas submetidas a	-Existência de possíveis fatores de	Alto

	caso-controle		taxa de gravidez clínica, taxa de aborto espontâneo, taxa de nascidos vivos e reserva ovariana			ciclos de TRA tem um maior risco de aborto espontâneo e uma menor chance de nascimento vivo	confusão, como a idade das participantes - Heterogeneidad e quanto aos anticorpos da amostra -	
--	---------------	--	---	--	--	--	--	--

Fonte: elaborado pelos autores (2025).

Quadro 3: Formulário de análise de risco de viés segundo a escala AMSTAR 2

Revisão	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Esc ore
Li <i>et al.</i> (2022)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	A
Deroux et al. (2017)	N	N	S	PS	S	S	S	S	N	S	NMR	NMR	N	N	NMR	S	CB
Chen et al. (2011)	N	N	N	S	S	S	S	S	N	N	S	S	N	N	S	N	CB
Thanga ratinam et al. (2011)	N	N	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	B
Zhang et al. (2017)	N	N	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	B

Xie et al. (2020)	Não	não	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	B
Dong et al. (2020)	N	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	S	B
Huisman et al. (2023)	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	A
Quan et al. (2023)	N	N	S	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	CB
Korevaar et al. (2019)	M	S	S	S	S	N	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	M
Li et al. (2016)	N	N	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	B
Yang et al. (2015)	N	N	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	B
Luo et al. (2021)	S	N	S	N	S	S	S	S	PS	S	S	S	S	N	S	S	CB
Jia et al. (2019)	N	N	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	B
Kent et al. (2021)	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	A

Tong et al. (2016)	N	N	S	S	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	B
Van Dijk et al. (2018)	N	N	S	S	S	S	S	S	S	N	NMR	NMR	S	S	NMR	N	B
Rao et al. (2018)	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	B
Rao et al. (2019)	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	B
Sun et al. (2020)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	A
Wang et al. (2020)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	M
Lau et al. (2021)	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	A
Girolamo et al. (2022)	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	S	S	B
Yu et al. (2023)	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	CB

Chen et al. (2023)	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	B
Busnell i et al. (2016)	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	B
Simopolou et al. (2019)	N	N	S	S	S	N	S	S	N	S	NMR	NMR	N	N	NMR	S	CB
Zhang et al. (2023)	N	N	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	B
Toulis et al. (2010)	N	N	S	S	S	S	S	S	N	S	S	S	N	S	S	S	CB
Wu et al. (2015)	N	N	S	S	N	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S	N	B
He et al. (2016)	N	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	B
Leiva et al. (2017)	N	N	S	S	S	N	S	S	N	N	S	S	N	S	N	N	CB
Venables et al. (2020)	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	A

Busnell i et al. (2022)	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	A
-------------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

Fonte: elaborado pelos autores (2025).

- **Legenda colunas:**

A - As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? (não crítica)

B - O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? (crítica)

C - Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão? (não crítica)

D - Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de busca bibliográfica? (crítica)

E - Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata? (não crítica)

F - Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata? (não crítica)

G - Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões? (crítica)

H - Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados? (não crítica)

I - Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão? (crítica)

J - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? (não crítica)

K - Se a meta-análise foi justificada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para combinação estatística de resultados? (crítica)

L - Se a meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial de viés em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou de outra síntese de evidências? (não crítica)

M - Os autores da revisão levaram em consideração o risco de viés em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? (crítica)

N - Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e uma discussão sobre qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? (crítica)

O - Se eles realizaram uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (viés de estudo pequeno) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (crítica)

P - Os autores da revisão relataram alguma fonte potencial de conflito de interesses, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão? (crítica)

- **Legenda escore:**

S - Sim

N - Não

PS: Parcialmente sim

NMR: nenhuma meta-análise foi realizada

A: Alto

M: Moderado

B: Baixo

CB: Criticamente baixo

2.1 AIT e reserva ovariana

Apenas 1 revisão sistemática e meta-análise analisou a relação entre AIT e reserva ovariana, a de Li *et al.* (2022), a qual possui alto grau de confiança na qualidade metodológica por não apresentar qualquer falha crítica ou não crítica. Seu objetivo foi revisar a literatura e resumir sistematicamente a associação da tireoidite de Hashimoto (TH) com a reserva ovariana. Para isso, avaliou 35 estudos, incluindo coortes, transversais e de caso-controle, envolvendo um total de 7.018 participantes.

Entre seus achados, os autores destacam que o envelhecimento ovariano prematuro em mulheres em idade reprodutiva foi observado com maior frequência na presença de positividade para TPOAb (OR 2,26; IC 95% 1,31–3,92; $p = 0,004$), mas não para TgAb (OR 3,17; IC 95% 0,89–11,38; $p = 0,08$, 7 estudos). A meta-análise de 30 estudos envolvendo mulheres em idade reprodutiva com TH revelou uma redução estatisticamente significativa em hormônio antimülleriano (HAM) [SMD $-0,35$; IC 95% $-0,51$, $-0,19$; $p < 0,0001$; $I^2 = 52\%$], contagem folicular antral (MD $-0,43$; IC 95% $-0,56$, $-0,30$; $p < 0,00001$; $I^2 = 62\%$) e aumento em FSH basal (SMD $0,1$; IC 95% $0,01$ – $0,19$; $p = 0,04$; $I^2 = 19\%$) em comparação com controles da mesma idade.

Após a reunião de dados da literatura analisada, os autores apontam, como principal hipótese fisiopatológica para esses resultados, o fato de que, além de os níveis de TPOAb no soro sanguíneo estarem positivamente correlacionados aos seus níveis no fluido ovariano, quando esse anticorpo atravessa a barreira folicular sanguínea durante o desenvolvimento folicular, possivelmente é capaz de danificar os folículos em crescimento e os oócitos por prejudicar os mecanismos de sinalização dos receptores de HTs das células da granulosa. Os oócitos gerados possuem, então, qualidade inferior e menor potencial de desenvolvimento normal. Além disso, acerca das menores concentrações de HAM, os pesquisadores sugerem que a relação entre anticorpos autoimunes da tireoide e TSH na tireoidite de Hashimoto acarreta um menor recrutamento folicular, menor foliculogênese e menor diferenciação das células da granulosa, o que impacta os níveis desse hormônio marcador de reserva ovariana.

2.2. AIT e fertilidade feminina

A revisão de Deroux *et al.* (2017) foi a única a abordar a relação entre AIT e fertilidade feminina, com foco na relação potencial entre autoanticorpos séricos, incluindo os tireoidianos, e fertilidade.

A revisão analisou 3 estudos transversais acerca desse tópico. Um desses artigos analisados, de Quintino-Moro *et al.* (2014), apontou que a prevalência da infertilidade ocorria em cerca de uma em cada duas mulheres com distúrbio tireoidiano autoimune evidente (Doença de Graves: 47% e Tireoidite de Hashimoto: 52%). Porém, prevalência tão alta é questionável, pois não foi confirmada por outros estudos e a estrutura metodológica que a embasa é frágil, segundo os autores.

Outro artigo avaliado pelos autores (Unuane *et al.*, 2013) revelou que a prevalência de AIT entre uma população de mulheres atendidas em um centro terciário de medicina reprodutiva foi significativamente maior para aquelas com infertilidade em comparação com controles férteis (19% vs. 13%; $p = 0,047$), sendo que em 5% dos casos havia positividade para TPOAb, 4% para TgAb e 8% para ambos. Por outro lado, no espectro de doenças que caracteristicamente tendem a problemas de fertilidade, como a insuficiência ovariana precoce, a doença de Addison, a endometriose e a síndrome dos ovários policísticos, a prevalência da AIT foi também descrita como mais elevada, segundo Poppe *et al.* (2006).

Os autores dessa revisão não oferecem um compilado bibliográfico de uma possível explicação fisiopatológica para esse contexto, deixando-a como discussão pendente, mas concordam com o fato de haver um papel importante dos HTs na maturação dos oócitos e na adequada ciclicidade menstrual. Por fim, sugerem como válida uma avaliação autoimune de mulheres com infertilidade inexplicada ou infertilidade secundária adquirida. Na escala AMSTAR 2, classifica-se a revisão como escore criticamente baixo para nível de confiança na qualidade metodológica, pois não demonstra uma organização clara da pergunta de pesquisa segundo o acrônimo PICO, não informa registro em uma base de revisões, transparece uma estratégia de busca parcialmente adequada, não analisa o risco de viés dos estudos individuais incluídos e não fornece uma explicação satisfatória para as heterogeneidades observadas.

2.3 AIT e aborto espontâneo e perda gestacional recorrente

Acerca dessa esfera, 7 revisões sistemáticas e meta-análises encontram-se relacionadas, sendo 4 delas enfocadas na relação entre AIT e aborto espontâneo - Chen *et al.* (2011), Thangaratinam *et al.* (2011), Zhang *et al.* (2017) e Xie *et al.* (2020) - e 3, na relação entre AIT

e perda recorrente de gravidez (PRG) - Dong *et al.* (2020), Huisman *et al.* (2023) e Quan *et al.* (2023).

Ao iniciar a análise dos trabalhos referentes ao aborto espontâneo, Chen *et al.* (2011) investigaram se a AIT está associada a maior risco de aborto espontâneo em mulheres eutireoides, sendo encontrada uma associação clara com razão de chances combinada de 2,55 (IC 95% 1,42–4,57; $p = 0,002$) em 8 estudos de caso-controle e um risco relativo combinado de 2,31 (IC 95% 1,90–2,82; $p < 0,00001$) em 14 estudos de coorte. Os autores acreditam que tal fenômeno se explique por uma disfunção autoimune generalizada, inclusive da unidade fetoplacentária, com contagens de linfócitos B muito maiores do que de mulheres sem histórico de aborto espontâneo e uma atividade disfuncional dos linfócitos T no endométrio uterino, levando à produção aumentada de citocinas de ataque ao próprio órgão. Os autores verificaram também que mulheres com AIT tinham idade e níveis de TSH ligeiramente superiores em comparação com aquelas sem AIT (diferença de idade: 1,29 anos; IC 95% 0,43–2,16; $p = 0,003$; diferença de TSH: 0,61 mIU/l; IC 95% 0,51–0,71; $p < 0,0001$).

Conforme o AMSTAR 2, o nível de confiança na qualidade metodológica dessa revisão é criticamente baixo, pois ela apresenta diversas limitações metodológicas: não relata estruturação da pergunta de pesquisa segundo o acrônimo PICO, não informa registro em uma base de revisões, não explica adequadamente a seleção dos estudos, não usa uma técnica de avaliação de risco de viés dos estudos, não relata se houve fonte de financiamento, não discute as heterogeneidades nem esclarece potenciais conflitos de interesse.

No mesmo ano de publicação, Thangaratnam *et al.* (2011) encontraram, pela meta-análise de 19 estudos de coorte, um risco maior que o triplo de aborto espontâneo na presença de positividade para autoanticorpos tireoidianos em comparação a controles (OR 3,90; IC 95% 2,48–6,12; $p < 0,001$). Para 12 estudos de caso-controle, o risco foi menor (OR 1,80; IC 95% 1,25–2,60; $p = 0,002$). Acerca disso, sugerem que o mecanismo subjacente a tal achado seja principalmente uma ativação generalizada do sistema imunológico, com uma atividade desregulada na interface materno-fetal. Somado a isso, a presença de autoanticorpos tireoidianos pode sinalizar uma leve alteração da reserva funcional da tireoide, sendo que, quando esta está reduzida, a glândula tende a se adaptar com menos facilidade às mudanças fisiológicas da gravidez e ao controle da concentração sérica de HTs, os quais influenciam diretamente o fator de crescimento angiogênico e a proliferação, sobrevivência e invasão do trofoblasto - fatores imprescindíveis à manutenção esperada da gestação. Cabe notar, porém,

que esta revisão apresentou nível de confiança na qualidade metodológica baixo de acordo com a escala AMSTAR, pois não construiu a pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO, não informou registro em uma base de revisões e os autores não extraíram os dados em duplicata.

Zhang *et al.* (2017), por sua vez, avaliaram a relação entre HSC e aborto espontâneo, sendo que a meta-análise de 3 estudos revelou um risco significativamente maior do desfecho em pacientes com HSC e positividade para TPOAb (RR combinado 2,47; IC 95% 1,77–3,45; $p < 0,01$). A explicação proposta pelos autores é de que o TPOAb induz danos na tireoide, bem como uma anormalidade imunológica geral, capaz de ativar um efeito destruidor de células T e cadeias citotóxicas dependentes de complemento e de anticorpos. Tal cenário acarreta uma implantação instável da placenta e uma função tireoidiana ruim durante a gestação - preditores potenciais de um aborto espontâneo. Seu nível de confiança na qualidade metodológica é baixo, uma vez que não relatam construção da pergunta de pesquisa segundo o acrônimo PICO, não informam registro em uma base de revisões, não informam se houve algum conflito de interesse e a seleção dos estudos não foi feita em duplicata.

A revisão sistemática mais recente desse subtópico é a de Xie *et al.* (2020). A meta-análise dos seus 22 estudos elegíveis revelou que há uma associação significativa entre a presença de TPOAb e a ocorrência de aborto espontâneo recorrente (OR 1,85; IC 95% 1,38–2,49; $p < 0,001$). Além disso, mulheres com anticorpos antitireoidianos positivos, sem especificação, apresentam, por si só, maior risco (OR 2,36; IC 95% 1,71–3,25; $p < 0,00001$). Outro resultado observado é que mulheres com aborto espontâneo recorrente e TPOAb positivo apresentaram níveis mais elevados de TSH quando comparadas àquelas com TPOAb negativo (diferença média padronizada de efeito aleatório 0,60; IC 95% 0,31–0,90; $p < 0,0001$). Em termos fisiopatológicos, os autores sugerem que a AIT ocasiona a perda precoce da gravidez pela ativação desmedida do sistema imunológico, capaz de gerar uma resposta inadequada do receptor de estrogênio alfa ($ER\alpha$), o qual está envolvido no controle da receptividade uterina e na correta implantação do embrião. O nível de confiança na qualidade metodológica desse trabalho caracteriza-se como baixo, pois os autores não relataram construir a pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO e não informaram registro em uma base de revisões.

Ao partir para o subtópico da PRG, tem-se primeiramente a revisão de Dong *et al.* (2020), no qual 26 estudos selecionados pelos autores abordaram a relação entre AIT e PRG, sendo que 14 apresentaram uma associação estatisticamente significativa e 12, nenhuma associação. A meta-análise foi realizada para 17 estudos que compararam a prevalência da AIT

para mulheres com PRG e sem PRG, envolvendo 2.453 mulheres ao total e revelando uma associação estatisticamente significativa entre AIT e PRG (OR 1,94; IC 95% 1,43–2,64). As diferenças nas definições usadas para definir PRG e a presença de fatores de confusão, como anticorpos antifosfolipídeos, pode ter desencadeado a divergência entre estudos supracitada. Assim, apesar de a meta-análise do trabalho ter demonstrado uma associação estatisticamente significativa, os autores não apoiam um rastreamento para AIT entre as mulheres com PRG, afinal, não é a decisão apoiada pela maioria dos estudos publicados até então. Seu nível de confiança na qualidade metodológica é baixo, pois não relata estruturar a pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO, não descreve se houve alguma fonte de financiamento, nem discute possíveis vieses de publicação e seu impacto nos resultados da revisão.

A revisão de Huisman *et al.* (2023) avaliou sistematicamente a prevalência da positividade para TgAb em mulheres com PRG. A meta-análise de 24 estudos revelou uma prevalência variando de 3,6% a 28% em mulheres com PRG em comparação com 2,4% a 29% em mulheres sem PRG. A razão de chances para TgAb positivo em mulheres com PRG foi de 1,93 (IC 95% 1,27–2,92; $I^2 = 63\%$) em comparação com mulheres sem PRG, e, para TgAb e/ou TPOAb foi de 2,66 (IC 95% 1,75–4,05; $I^2 = 69\%$), concluindo ser justificável a triagem e o monitoramento para disfunções tireoidianas em mulheres com esse histórico obstétrico. Os autores postulam como hipótese principal para esse achado o fato de a AIT ser um sinal de desregulação imunológica mediada por células T reguladoras e células B, de modo a causar tanto uma perda de tolerância em relação aos autoantígenos da tireoide como em relação ao feto semi-alógeno. Essa desregulação imunológica generalizada justifica também o risco aumentado de desenvolver poliautoimunidade nos pacientes com AIT e, no caso do sexo feminino, a incapacidade de aumentar adequadamente a produção hormonal durante a gravidez (necessária para garantir a transferência suficiente de HTs das mulheres grávidas para o feto). Nelas, a gonadotrofina coriônica não é capaz de estimular suficientemente os níveis de TSH, elevando, portanto, o risco de perda de gravidez. Seu grau de confiança na qualidade metodológica é alto, pois apenas não informa estruturação da pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO.

Por fim, Quan *et al.* (2023) reportaram que o risco de perda gestacional em uma gravidez subsequente, para mulheres com AIT, é significativamente mais elevado (RR 1,46; IC 95% 1,20–1,78; $p < 0,001$; $I^2 = 35\%$) conforme meta-análise de 10 estudos. Análises de subgrupos indicaram que a relação entre AIT e probabilidade de perda gestacional em gestações futuras, para mulheres com PRG, não foi significativamente impactada pelas características do estudo

(p para diferença de subgrupo = 0,79), definição de PRG (p = 0,47), uso de tratamento com levotiroxina (p = 0,48), perda gestacional relatada no 1º trimestre ou em geral (p = 0,56) e pontuações de qualidade do estudo (p = 0,92). Assim, os autores concluem ser válida a previsão de resultados futuros de gravidez nessas mulheres a partir da investigação da presença de AIT. Seu nível de confiança na qualidade metodológica é criticamente baixo, pois não relata construção da pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO, não informa registro em alguma base de revisões, não indica extração de dados em duplicata e não justifica satisfatoriamente as exclusões.

2.4 AIT e parto prematuro

Duas revisões sistemáticas e meta-análises debruçaram-se a respeito da relação entre AIT e parto prematuro, a de Korevaar *et al.* (2019) e a de Li *et al.* (2016). Enquanto a primeira apresenta um nível de confiança na qualidade metodológica baixo por não relatar construção da pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO, não informar registro em uma base de revisões e não referir extração de dados em duplicata; a segunda classifica-se como moderada por não relatar construção da pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO, não referir extração de dados em duplicata e não informar se houve alguma fonte de financiamento ou conflito de interesse.

Korevaar *et al.* (2019) dedicaram-se a investigar se anormalidades nos testes de autoimunidade tireoidiana poderiam ser fatores de risco para parto prematuro. A meta-análise de 15 estudos demonstrou que gestantes positivas para TPOAb eutiroides apresentaram maior risco de parto prematuro em comparação a controles negativos (6,6% em comparação a 4,9%, respectivamente; diferença de risco absoluto 1,6%; IC 95% 0,7-2,8; OR 1,33; IC 95% 1,15-1,56; e parto muito prematuro 1,7% em comparação a 0,7%; diferença de risco absoluto 1,0%; IC 95% 0,6-1,7; OR 2,45; IC 95% 1,81-3,32). Todavia, não houve associação significativa para positividade de TgAb em comparação com controles pela meta-análise de 5 estudos (4,3% em comparação a 4,4%; diferença de risco absoluto -0,5%; IC 95% -1,6-0,9; OR 0,88; IC 95% 0,64-1,20).

Por outro ângulo, Li *et al.* (2016) voltaram-se a uma análise dessa relação de risco com base em diferenças étnicas. A meta-análise de 18 estudos revelou haver um risco aumentado de parto prematuro em pacientes com anticorpos positivos da tireoide e hipotireoidismo manifesto, hipotireoidismo subclínico (HSC) ou hipotiroxinemia tanto do subgrupo de asiáticos (OR 2,85;

IC 95% 1,68-4,85; $p = 0,0001$) quanto de caucasianos (OR 1,44; IC 95% 1,06-1,95; $p = 0,02$). Nesse trabalho, os autores defendem uma hipótese fisiopatológica: a de que a AIT esteja associada a uma diminuição sutil da função da tireoide e reflita uma ativação generalizada do sistema imunológico, especialmente na interface feto-materna. Como a gravidez, por si só, representa um processo inflamatório com mudança considerável da regulação das redes de citocinas, uma desregulação dos processos inflamatórios locais poderia incrementar ainda mais as chances de aborto espontâneo e parto prematuro. Além disso, postulam que, em contexto de disfunção tireoidiana estabelecida, a tireoide diminui sua capacidade de resposta às demandas aumentadas de hormônio tireoidiano durante a gravidez.

2.5 AIT e complicações maternas

No tocante às complicações maternas durante a gestação, 4 revisões sistemáticas e meta-análises estudaram a respeito. Duas investigaram a associação entre AIT e risco para diabetes *mellitus* gestacional (DMG) - Yang *et al.* (2015) e Luo *et al.* (2021) - e as outras - Jia *et al.* (2019) e Kent *et al.* (2021) -, a relação entre HSC e DMG, com análises de subgrupo para positividade de autoanticorpos tireoidianos.

Assim, na primeira categoria, pode-se citar primeiramente o trabalho de Yang *et al.* (2015), mais antigo. Em sua meta-análise de 11 estudos, a presença de anticorpos positivos da tireoide no primeiro trimestre não esteve associada a um risco óbvio de DMG em comparação com o grupo controle (RR combinado 1,07; IC 95% 0,96–1,19). Na análise de subgrupos, não se observou risco significativo de DMG entre gestantes eutiroides com algum dos autoanticorpos da tireoide (RR combinado 1,08; IC 95% 0,97–1,22) ou especificamente para TPOAb (RR combinado 1,06; IC 95% 0,94–1,20). Contudo, associações significativas foram observadas em estudos que incluíram mulheres com disfunção da tireoide, seja para autoanticorpos da tireoide em geral (RR combinado 1,18; IC 95% 1,06–1,31), seja para TPOAb especificamente (RR combinado 1,16; IC 95% 1,04–1,30). Assim, os autores concluíram que não há uma relação comprovadamente forte, porém permanece válida a monitorização rigorosa de gestantes com AIT para garantia da normalidade dos níveis de TSH.

Em termos fisiopatológicos, essa revisão concorda com a hipótese de que a AIT sinaliza um estado de disfunção autoimune geral, resultando em aumento de citocinas pró-inflamatórias capazes de induzir resistência insulínica. Pela escala AMSTAR 2, classificou-se como escore baixo para grau de confiança na qualidade metodológica, pois não demonstra estruturação da

pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO, não informa registro em uma base de revisões e não informa se houve fonte de financiamento nem conflito de interesses.

Posteriormente, Luo *et al.* (2021) encontraram associação significativa (OR 1,49; IC 95% 1,07-2,07; $p < 0,00001$) entre AIT e risco para DMG a partir da meta-análise de 15 dos 44 estudos elegíveis. Na análise de subgrupos, verificou-se que TPOAb positivo (OR 1,65; IC 95% 1,13-2,40; $p < 0,00001$) possui menor risco relativo do que TgAb positivo (OR 1,88; IC 95% 1,13-3,12; $p = 0,02$) para o desfecho. Após a interpretação dos resultados e das discussões dos artigos incluídos, os autores propõem que a homeostase das células beta, bem como a concentração das células B reguladoras (as quais possuem um papel protetor em doenças autoimunes, freando a inflamação crônica) são prejudicadas pela presença de TPOAb no sangue periférico das pacientes com TH. Além disso, sugerem que os anticorpos tireoidianos elevados incrementam a liberação de agentes inflamatórios responsáveis por maior resistência insulínica e, consequentemente, tem-se um risco maior ao diabetes *mellitus*. Em termos de nível de confiança na qualidade metodológica, o trabalho classifica-se como criticamente baixo, pois não informa registro em uma base de revisões; indica usar uma escala de avaliação de viés amplamente reconhecida (Newcastle-Ottawa), porém não informa a natureza dos estudos avaliados; e não fornece uma explicação satisfatória para as heterogeneidades observadas.

Para a segunda categoria, cita-se primeiramente o trabalho de Jia *et al.* (2019), envolvendo 11 estudos e 56.055 participantes. O resultado da meta-análise de 3 estudos revelou que gestantes com HSC e anticorpos tireoidianos positivos apresentam risco aumentado para DMG (OR 3,22; IC 95% 1,72–6,03; $I^2 = 55\%$), enquanto o HSC sem AIT não determina risco significativo para DMG (OR 1,31, IC 95% 0,61–2,82; $I^2 = 65\%$). Além disso, se essa condição se manifestar no início do 1º trimestre, pela meta-análise de 2 estudos, o risco é ainda maior (OR combinado 4,44; IC 95% 2,96–6,65; $I = 0\%$). O artigo acima não aborda uma interpretação etiopatogênica para esses achados, entretanto conclui ser necessária uma triagem universal de TSH e de anticorpos antitireoidianos no início da gravidez. O grau de confiança na qualidade metodológica dessa revisão classifica-se como baixo, pois os autores não construíram uma pergunta de pesquisa alinhada ao acrônimo PICO, não informaram registro em alguma base de revisões e não esclareceram se houve fonte de financiamento.

Dois anos após, Kent *et al.* (2021), observaram uma relação importante com os níveis séricos de TSH na meta-análise de 5 estudos: se abaixo de 4 mUI/L, mulheres com HSC e AIT têm um risco 2,04 vezes maior de desenvolver DMG (OR 2,04; IC 95% 1,32-3,13; $I^2 = 50\%$),

enquanto que, para aquelas que não possuem AIT, não houve associação significativa (OR 1,12; IC 95% 0,94-1,34; $I^2 = 45\%$). Agora, quando a concentração de TSH é maior do que 4,0 mUI/L, independentemente da idade gestacional ou da AIT, notou-se um aumento de 1,6 vezes nas chances de DMG (OR 1,6; IC 95% 1,33-1,93; $I^2 = 45\%$). Assim, o diagnóstico de HSC com nível de TSH maior que 4,0 mUI/L está relacionado a um risco aumentado de DMG, independentemente do *status* de AIT.

A classificação de gestações de risco para DMG com base nos níveis de TSH é um conceito novo, segundo os autores, e, por isso, não foi possível delinear uma explicação para o efeito da AIT em níveis maiores do que 4,0 mIU/L. No entanto, concluem ser indiscutível a necessidade de acompanhamento laboratorial contínuo desse hormônio em gestantes com AIT. O nível de confiança na qualidade metodológica dessa revisão é alto, pois só possui uma falha não crítica: não demonstrar claramente formulação da pergunta de pesquisa segundo o acrônimo PICO.

2.6 AIT e complicações neonatais

Acerca desse assunto, foram localizados 2 trabalhos: a revisão sistemática e meta-análise de Tong *et al.* (2016), que abordou a relação entre AIT e risco de restrição de crescimento intrauterino (RCIU), e a de Van Dijk *et al.* (2018), que almejou definir um nível de corte padrão do TRAb materno que implique um monitoramento fetal adicional durante a gestação.

Tong *et al.* (2016) demonstraram, pela meta-análise de 7 estudos, que a positividade para TPOAb não está associada a RCIU (OR 1,57; IC 95% 0,77–3,18), porém houve uma alta heterogeneidade detectada pelos testes estatísticos entre os estudos avaliados ($I^2 = 82,9\%$). O nível de confiança na qualidade metodológica desse trabalho é baixo, pois os autores não relatam estruturação da pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO, não informam registro em uma base de revisões e não realizaram a seleção dos estudos e a extração de dados em duplicata.

Por outro lado, Van Dijk *et al.* (2018) incluíram, como população de estudo, mulheres com Doença de Graves na gestação ou que realizaram tratamento prévio para esta, sendo o desfecho de interesse a tireotoxicose fetal e/ou neonatal. Os autores observaram que o menor nível de TRAb materno capaz de levar à tireotoxicose neonatal foi 3,7 vezes maior que o limite superior normal, porém alertam que tal resultado deve ser interpretado com cautela, pois o nível

de evidência para esse achado é moderado a baixo. Além disso, o grau de confiança na qualidade metodológica da própria revisão sistemática é baixo, pois os autores não relatam estruturação da pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO, não informam registro em uma base de revisões e não referiram se houve fonte de financiamento ou conflito de interesse.

3. Terapêuticas voltadas à AIT visando o bom prognóstico reprodutivo

Em relação a esse aspecto, foram identificadas 19 revisões, publicadas entre 2010 e 2023: 10 sobre o potencial da levotiroxina e 9 sobre a relação entre AIT e terapias de reprodução assistida (TRAs). No Quadro 2 encontram-se as principais características desses estudos.

3.1 Levotiroxina

O trabalho de Thangaratinam *et al.* (2011) é o mais antigo e os demais, relativamente recentes, publicados entre 2018 e 2023 - Rao *et al.* (2018), Rao *et al.* (2019), Xie *et al.* (2020), Dong *et al.* (2020), Sun *et al.* (2020), Wang *et al.* (2020), Lau *et al.* (2021), Girolamo *et al.* (2022) e Chen *et al.* (2023).

Três das publicações mencionadas acima foram previamente citadas no tópico 2.3: Thangaratinam *et al.* (2011), Xie *et al.* (2020) e Dong *et al.* (2020). Thangaratinam *et al.* (2011) revelou pela meta-análise de 2 ensaios clínicos randomizados (ECRs) que o tratamento com levotiroxina pode reduzir em até 52% o risco de aborto espontâneo em mulheres eutiroides com AIT (OR 0,48; IC 95% 0,25-0,92; $p = 0,03$). Xie *et al.* (2020), pelos resultados combinados de 5 estudos (estudos de coorte e de caso-controle), revelou benefício da suplementação de levotiroxina sobre a taxa de nascidos vivos entre gestantes TPOAb positivas eutiroides quando comparadas a controles que receberam placebo ou nenhum tratamento (OR 3,04; IC 95% 0,69-13,36; $p = 0,14$, $I^2 = 64\%$). Dong *et al.* (2020) não realizou meta-análise, mas a agregação de resultados de 4 dos estudos incluídos revelou que 3 deles não mostraram qualquer evidência clara de benefício da suplementação de levotiroxina em baixas doses (50 µg) para mulheres com AIT e PRG. As três revisões supracitadas apresentam nível de confiança na qualidade metodológica baixo (a descrição completa da avaliação encontra-se no tópico 2.3).

O estudo de Rao *et al.* (2018), por sua vez, debruçou-se sobre o papel da suplementação de levotiroxina nos resultados de gravidez entre mulheres inférteis com HSC e/ou AIT que passaram por FIV ou injeção intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI). O resultado da meta-análise de 4 ECRs envolvendo 787 casais inférteis submetidos a FIV/ICSI mostrou benefício

desse tratamento na redução do risco de aborto espontâneo (RR 0,51; IC 95% 0,32–0,82), mas não apresentou o mesmo potencial para a taxa de gravidez clínica (RR 1,46, IC 95% 0,86–2,48), nascimento vivo (RR 2,05, IC 95% 0,96–4,36) e parto prematuro (RR 1,13, IC 95% 0,65–1,96). Seu nível de confiança na qualidade metodológica é baixo, pois não informa registro em uma base de revisões.

Em trabalho posterior, Rao *et al.* (2019) visaram determinar o efeito da suplementação de levotiroxina na taxa de perda gestacional e na taxa de parto prematuro entre mulheres grávidas com HSC e AIT. O resultado da meta-análise de 13 estudos (ECRs e estudos de coorte), envolvendo 7.970 mulheres, revelou que naquelas com AIT, a suplementação de levotiroxina reduziu os riscos de perda gestacional (RR 0,61, IC 95% 0,39–0,96, $p = 0,03$, $I^2 = 0\%$) e parto prematuro (RR 0,49; IC 95% 0,30–0,79; $p = 0,003$, $I^2 = 0\%$) em gestações concebidas naturalmente, mas não revelou benefícios evidentes em gestações obtidas por reprodução assistida (RR 0,68, IC 95% 0,40–1,15, $p = 0,15$, $I^2 = 0\%$ para perda gestacional e RR 1,20; IC 95% 0,68–2,13; $p = 0,53$ para parto prematuro, com I^2 não aplicável). O grau de confiança na qualidade metodológica desse trabalho é baixo, pois os autores não informaram registro em uma base de revisões.

Sun *et al.* (2020), com um trabalho publicado um ano após, buscaram evidenciar o efeito do tratamento com levotiroxina nos resultados de gravidez de mulheres eutireoides com AIT. A meta-análise de 6 estudos revelou que, para mulheres com dosagens iniciais individualizadas de levotiroxina, o risco de aborto espontâneo diminuiu (RR 0,62; IC 95% 0,41–0,93, $I^2 = 28\%$); não houve diferença entre mulheres com dosagens fixas de levotiroxina (RR 0,96; IC 95% 0,74–1,24; $I^2 = 0\%$); mulheres que iniciaram o tratamento com levotiroxina no início da gravidez tiveram uma taxa de parto prematuro significativamente menor do que aquelas que não receberam tratamento ou placebo (RR 0,54; IC 95% 0,31–0,92; $I^2 = 0\%$); e nenhuma melhora foi observada entre mulheres que iniciaram o tratamento antes da concepção (RR 1,14; IC 95% 0,71–1,84; $I^2 = 0\%$). O nível de confiança na qualidade metodológica desse trabalho é alto, com nenhuma falha crítica ou não crítica.

No mesmo ano de publicação do trabalho anterior, Wang *et al.* (2020) buscaram investigar se a levotiroxina está associada à melhora da natalidade e a outros benefícios em mulheres com AIT eutireoides. Pela meta-análise de 3 estudos, a levotiroxina não foi associada a um aumento na taxa de nascidos vivos (RR 1,00; IC 95% 0,88–1,15; $I^2 = 8\%$) e, de 6 estudos, não teve efeito significativo sobre as taxas de aborto espontâneo (RR 0,87; IC 95% 0,70–1,07;

$I^2 = 0\%$) e de parto prematuro (RR 0,69; IC 95% 0,45–1,06; $I^2 = 45\%$). Seu nível de confiança na qualidade metodológica é moderado, pois apenas não informa se houve alguma fonte de financiamento ou conflito de interesse.

Lau *et al.* (2021), por sua vez, determinaram-se a avaliar o efeito da terapia com levotiroxina nos resultados de gravidez de mulheres sem hipotireoidismo evidente com presença de TPOAb e/ou TgAb em comparação com placebo ou nenhum tratamento. A meta-análise de 6 ECRs, incluindo 2.263 mulheres, revelou que não houve diferença significativa no risco relativo para gravidez alcançada (RR 1,03; IC 95% 0,93-1,13), aborto espontâneo (RR 0,93; IC 95% 0,76-1,14), parto prematuro (RR 0,66; IC 95% 0,39-1,10) ou taxa de nascidos vivos (RR 1,01; IC 95% 0,89-1,16). Ou seja, não foi relatado um benefício evidente da levotiroxina nos desfechos gestacionais referidos acima. O nível de confiança na qualidade metodológica desse trabalho é alto, pois não possui qualquer falha crítica ou não crítica.

Com a finalidade de explorar o papel da suplementação de levotiroxina nos resultados de gravidez para gestantes eutireoides com TPOAb positivo, Girolamo *et al.* (2022) analisaram 9 estudos, entre coortes e ECRs, abrangendo 1.884 mulheres. Os autores destacaram que a terapia não afetou significativamente os resultados de gravidez e perinatais (parto prematuro, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta, aborto espontâneo, morte intrauterina e admissão em terapia intensiva). Contudo, ressaltam que nem todos os ECRs selecionados foram projetados especificamente para relatar efeito direto sobre o resultado primário, o que limita potencialmente a aplicabilidade clínica desse achado. O grau de confiança na qualidade metodológica dessa revisão é baixo, pois os pesquisadores não informaram registro em uma base de revisões, nem discutiram satisfatoriamente as heterogeneidades observadas.

Posteriormente, no ano de 2023, Yu *et al.* e Chen *et al.* publicaram seus trabalhos. O primeiro estudo explorou os efeitos da levotiroxina nos resultados de gravidez em mulheres com PRG e HSC ou positividade para TPOAb. Foi demonstrado que a terapia com levotiroxina reduziu significativamente as taxas parto prematuro (RR 0,48, IC 95% 0,32-0,72; $I^2 = 0,0\%$) e de aborto espontâneo (RR 0,59; IC 95% 0,44-0,79; $I^2 = 8,2\%$). Além disso, foi menor a taxa de ruptura prematura de membranas (RR 0,44, IC 95% 0,29-0,66; $I^2 = 0,0\%$) e a taxa de restrição do crescimento fetal (RR 0,33, IC 95% 0,12-0,89; $I^2 = 0,0\%$). Por outro lado, não foram registradas evidências estatísticas para outros resultados de gravidez, como taxa de gravidez (RR 0,96, IC 95% 0,81-1,14; $I^2 = 0,0\%$), taxa de nascidos vivos (RR 1,14; IC 95% 0,93-1,39;

$I^2 = 42,1\%$), Apgar de 1 min (WMD 0,05; IC 95% -0,05,0,16; $I^2 = 0,0\%$), Apgar de 5 min (WMD 0,04; IC 95 % -0,04, 0,11; $I^2 = 0,0\%$) e peso ao nascer (WMD -4,81, IC 95% -55,57, 45,96; $I^2 = 0,0\%$). Esses resultados são apoiados por baixa ou nenhuma heterogeneidade entre os estudos, segundo os autores, porém seu nível de confiança na qualidade metodológica é criticamente baixo, afinal, não é informado registro em uma base de revisões nem feita análise e interpretação de potenciais riscos de viés dos estudos individuais selecionados.

Na publicação de Chen *et al.* (2023), foram incluídos 11 estudos, incluindo ECRs e coortes, de modo a totalizar 2.901 gestantes eutiroides com AIT. O intuito foi investigar o papel da levotiroxina nessas pacientes em termos de desfechos maternos e neonatais. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre o grupo levotiroxina e o grupo controle para aborto espontâneo (RR 0,85, IC 95% 0,69-1,05; $p = 0,14$, $I^2 = 1\%$), parto prematuro (RR 0,80, IC 95% 0,59-1,08; $p = 0,14$, $I^2 = 0\%$), pré-eclâmpsia (RR 0,68; IC 95% 0,12-3,91; $p = 0,66$; $I^2 = 0\%$), descolamento prematuro de placenta (OR 0,14; IC 95% 0,00-6,94, $p = 0,32$, $I^2 = 0\%$), peso ao nascer (MD -36,00; IC 95% -170,41-98,41; $p = 0,60$; $I^2 = 0\%$), idade gestacional no parto (MD -0,10; IC 95% -0,61, 0,41; $p = 0,70$; $I^2 = 0\%$) e admissão neonatal (RR 1,33; IC 95% 0,21-8,58; $p = 0,76$; $I^2 = 0\%$).

Além disso, segundo a escala GRADE, a qualidade da evidência de 4 desfechos (aborto espontâneo, parto prematuro, peso ao nascer e idade gestacional no parto) foi moderada e, de 3 desfechos (pré-eclâmpsia, descolamento prematuro de placenta e admissão neonatal), foi baixa ou muito baixa. Assim, os pesquisadores defendem que sua descoberta não apoia protocolos de tratamento com levotiroxina em gestantes eutireoides com AIT. O nível de confiança na qualidade metodológica desse trabalho é baixo, pois os autores não informam registro em uma base de revisões. Também não realizam investigação para viés de publicação devido ao pequeno número de estudos incluídos, porém reconhecem que este não pode ser descartado.

3.2 Terapias de reprodução assistida

No que tange ao estudo de uma possível relação entre AIT e os resultados de terapias de reprodução assistida (TRAs), foram encontradas 9 revisões sistemáticas. Destas, três - Busnelli *et al.* (2016), Simopolou *et al.* (2019) e Zhang *et al.* (2023) - investigaram o prognóstico das TRAs na presença de AIT de forma geral e seis - Toulis *et al.* (2010); Wu *et al.* (2015); He *et al.* (2016); Leiva *et al.* (2017); Venables *et al.* (2020) e Busnelli *et al.* (2022) - procederam uma análise mais específica sobre essa influência em resultados gestacionais alvo.

A análise de Busnelli *et al.* (2016) focou em definir a relação entre a AIT *per se* em mulheres eutireoidianas e o resultado dos ciclos de FIV/ICSI a partir de 12 estudos de coorte. Quando comparadas a mulheres sem AIT, mulheres com AIT apresentaram menor taxa de nascidos vivos (OR 0,73; IC 95% 0,54–0,99; $p = 0,04$; 9 estudos; $n = 4.396$; $I^2 = 41\%$), maior taxa de aborto espontâneo (OR 1,44; IC 95% 1,06–1,95; $p = 0,02$; 12 estudos; $n = 4.876$; $I^2 = 35\%$), taxa de gravidez clínica semelhante (OR 0,90; IC 95% 0,77–1,06; $p = 0,22$; 12 estudos; $n = 4.876$; $I^2 = 7\%$), número semelhante de ovócitos (diferença média padronizada 0,10; IC 95% –0,09–0,29; $p = 0,28$; 5 estudos; $n = 1.506$; $I^2 = 47\%$), taxa de fertilização semelhante (OR 1,11; IC 95% 0,97–1,27; $p = 0,13$; 3 estudos; $n = 1.082$ mulheres; $I^2 = 0\%$) e taxa de implantação semelhante (OR 0,98; IC 95% 0,73–1,32; $p = 0,91$; 2 estudos; $n = 918$; $I^2 = 0\%$). Seu nível de confiança na qualidade metodológica é baixo, pois não informa registro em uma base de revisões.

Simopoulou *et al.* (2019) não realizaram meta-análise, apenas revisão sistemática. Seu intuito foi fornecer uma explicação abrangente sobre as possíveis complicações associadas à AIT que impediriam supostamente um ciclo de FIV/ICSI bem-sucedido. A avaliação de evidências publicadas de 2006 a 2018 demonstrou que a presença de AIT em mulheres eutireoides parece não estar correlacionada com resultados piores em termos de taxa de nascidos vivos e/ou gravidez em andamento e taxa de gravidez clínica após ciclos de FIV/ICSI. Em relação às taxas de aborto espontâneo, as conclusões são conflitantes. No entanto, quando há disfunção tireoidiana evidente ou HSC, a AIT materna mostra-se claramente prejudicial para as TRAs. O grau de confiança na qualidade metodológica é criticamente baixo, uma vez que não relatam construção da pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO, não informam registro em uma base de revisões, não descrevem uma extração de dados em duplicata, não aplicam uma escala de risco de viés e não fornecem uma explicação satisfatória para as heterogeneidades observadas.

Nesse subtópico, o trabalho mais recente é o de Zhang *et al.* (2023). Os autores verificaram, pela meta-análise de 7 estudos envolvendo pacientes eutireoides, que aquelas com TPOAb positivo, comparadas a TPOAbs negativas, apresentaram taxa de aborto espontâneo significativamente maior (RR 2,12; 1,52–2,96; $p = 0,0046$) e taxa de parto significativamente menor (RR 0,66; 0,49–0,88; $p < 0,0001$). Assim, mulheres eutireoides TPOAb positivas podem ter seus resultados de TRA influenciados negativamente. O nível de confiança na qualidade metodológica dessa revisão é baixo, visto que não é relatado estruturação da pergunta de

pesquisa conforme o acrônimo PICO, registro em uma base de revisões e extração de dados em duplicata.

Na segunda categoria desse tópico, encontram-se 6 trabalhos. O mais antigo deles, de Toulis *et al.* (2010), investigou a relação entre AIT e risco de aborto espontâneo em mulheres subférteis e eutireoides submetidas à FIV, identificando, pela meta-análise de 4 estudos, que não há risco significativamente maior de aborto espontâneo em comparação com os controles (RR 1,99; IC 95%; 1,42–2,79; $p = 0,905$). Assim, pelo risco de aborto espontâneo ser similar ao risco em gestações espontâneas, pela relativa escassez de evidências e pela falta de uma intervenção consolidada a respeito, os autores sugerem que a triagem de autoanticorpos tireoidianos antes do procedimento de FIV possa ser reservada a contextos de pesquisa. O grau de confiança na qualidade metodológica desse trabalho é criticamente baixo por não relatar construção da pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO, não informar registro em uma base de revisões e não aplicar uma escala de risco de viés para os estudos individuais.

Ao avaliar mulheres eutireoides submetidas à FIV, Wu *et al.* (2015) encontraram, pela meta-análise de 9 estudos, que não há risco significativo da AIT na taxa de gravidez clínica (RR 0,99; IC 95% 0,89-1,11; $p = 0,92$) e, pela meta-análise de 11, um aumento na taxa de aborto espontâneo (RR 1,54; IC 95% 1,24-1,92; $p < 0,001$). Apesar de a taxa de nascidos vivos e a taxa de gravidez em curso no grupo de mulheres com AIT apresentarem-se ligeiramente menores, a diferença não foi estatisticamente significativa para o grupo controle conforme 8 estudos (RR 0,89; IC 95% 0,79-1,00; $p = 0,06$). O nível de confiança na qualidade metodológica dessa revisão é baixo, dado que os autores não relatam construção da pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO, não informam registro em uma base de revisões, não relatam realizar a seleção dos estudos em duplicata e não informam se houve fonte de financiamento ou conflito de interesse.

No ano seguinte, He *et al.* (2016) publicaram seu trabalho visando analisar a relação *per se* da AIT em mulheres eutireoidianas submetidas a ciclos de FIV/ICSI em termos de taxa de aborto espontâneo, de parto e de gravidez clínica. Os pesquisadores constataram, pela meta-análise de 4 estudos, que quando o *status* de HSC é desconhecido, a AIT positiva representa maior taxa de aborto espontâneo (RR 1,638; IC 95% 1,228–2,185) e menor taxa de parto (RR combinado 0,856; IC 95% 0,759–0,965) em comparação às pacientes com AIT negativa. Além disso, pela meta-análise de 4 estudos, mulheres AIT positivas subférteis submetidas à FIV/ICSI

apresentaram taxa de gravidez semelhantes às negativas quando o *status* de HSC é desconhecido (RR de efeitos fixos 0,967; IC 95% 0,883-1,059; $p = 0,467$; $I^2 = 11,2\%$).

Contudo, as taxas de gravidez clínica, de aborto espontâneo e de partos foram comparáveis entre mulheres eutireoides AIT positivas e AIT negativas sem HSC (RR de efeitos fixos 0,993; IC 95% 0,853–1,155; $p = 0,923$ | RR de efeitos fixos 1,445; IC 95%; 0,970–2,154; $p = 0,070$ | RR de efeitos fixos 0,935; IC 95% 0,785–1,112; $p = 0,446$). Assim, os autores sugerem que a AIT de forma isolada não prejudica os resultados da TRA em mulheres sem HSC. Além disso, apoiam que a aparente associação entre AIT e aborto espontâneo em mulheres com status desconhecido de HSC pode estar relacionada a mecanismos subjacentes ao próprio HSC ou dependentes de TSH. O grau de confiança na qualidade metodológica dessa revisão é baixo, tendo em vista que os autores não relatam construção da pergunta de pesquisa segundo o acrônimo PICO nem informam registro em uma base de revisões.

Determinados a avaliar a associação entre AIT e o risco de aborto espontâneo em gestações resultantes de TRA, Leiva *et al.* (2017) observaram pela meta-análise de 4 estudos que não houve associação significativa (RR 0,94; IC 95% 0,71-1,24; $p = 0,879$; $I^2 = 0,00\%$). Por isso, também sugerem a investigação de AIT antes dos procedimentos de TRA apenas em cenários de pesquisa. Seu nível de confiança na qualidade metodológica é criticamente baixo, considerando que os autores não relatam construção da pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO, não informam registro em uma base de revisões, não realizam a extração de dados em duplicata, não aplicam escalas de risco de viés para estudos individuais, não informam se houve fonte de financiamento ou conflito de interesse nem investigam viés de publicação.

Tendo um espectro mais amplo de desfechos reprodutivos de interesse, Venables *et al.* (2020) buscaram elucidar a relação entre a AIT e os resultados de FIV/ICSI em geral e entre mulheres eutireoides. Encontraram que, em comparação com mulheres AIT negativas, não houve diferença significativa na taxa de gravidez clínica geral (11 estudos; OR 0,86; IC 95% 0,70, 1,05; $p = 0,14$; $I^2 = 29,0\%$) ou em mulheres eutireoides (10 estudos; OR 0,88; IC 95% 0,69, 1,12; $p = 0,29$; $I^2 = 32,0\%$). Também não houve diferença significativa na taxa geral de aborto clínico (8 estudos; OR 1,04; IC 95% 0,52-2,07; $p = 0,908$; $I^2 = 53\%$) ou em mulheres eutireoides (7 estudos; OR 1,18; IC 95% 0,52-2,64; $p = 0,69$; $I^2 = 54\%$). Além disso, não houve diferença significativa na perda bioquímica da gravidez (4 estudos; OR 1,14; IC 95% 0,48, 2,72; $p = 0,769$; $I^2 = 0,0\%$), na taxa de nascidos vivos por ciclo (OR 0,84; IC 95% 0,67, 1,06; $p = 0,145$; $I^2 = 1,7\%$) e na taxa de nascidos vivos por gravidez clínica (OR 0,67; IC 95% 0,28, 1,60;

$p = 0,369$; $I^2 = 69,2\%$). Assim, os autores sugerem que a AIT não está implicada em resultados adversos de gravidez em mulheres eutiroides ou não submetidas à FIV/ICSI. Seu nível de confiança na qualidade metodológica é alto, pois apenas não relatam estruturação da pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO.

Por fim, a pesquisa de Busnelli *et al.* (2022) destaca-se por analisar a influência da AIT sobre os resultados de TRAs e sobre a reserva ovariana. Assim, para os desfechos reprodutivos gerais, os autores observaram que não houve diferença estatisticamente significativa na comparação de mulheres TPOAb e/ou TgAb positivas eutiroides e controles submetidos à FIV/ICSI para taxa de fertilização (5 estudos; OR 0,87, IC 95% 0,62–1,24, $p = 0,44$; $I^2 = 92\%$), taxa de implantação (6 estudos; OR 0,72, IC 95% 0,59–0,88; $p = 0,001$, $I^2 = 36\%$) e taxa de gravidez clínica (20 estudos; OR 0,88; IC 95% 0,76–1,01; $p = 0,07$; $I^2 = 44\%$). Para aborto espontâneo, o risco foi maior no grupo com AIT positiva (21 estudos; OR 1,52; IC 95% 1,14–2,01, $p = 0,004$) e, com relação à taxa de nascidos vivos, notou-se que esta foi maior entre o grupo controle (15 estudos; OR 0,73; IC 95% 0,56–0,94; $p = 0,02$; $I^2 = 72\%$).

Para os marcadores de reserva ovariana, a agregação sistemática dos resultados não revelou diferenças significativas para as concentrações de FSH, HAM, contagem folicular antral e número de ovócitos recuperados. Assim, os autores defendem a ausência de diferença em marcadores de reserva ovariana entre mulheres AIT positivas e negativas, bem como a questionável implicação da AIT nos resultados da FIV/ICSI, tendo em vista as diversas limitações e fatores de confusão ainda implicados na literatura. O grau de confiança na qualidade metodológica desse trabalho é alto, pois apenas não é relatado construção da pergunta de pesquisa conforme o acrônimo PICO.

4. Nível de confiança na qualidade metodológica

No quadro 3, são apresentados os resultados da avaliação do nível de confiança na qualidade metodológica segundo a escala AMSTAR 2 para cada artigo supracitado. Em síntese obteve-se 7 revisões sistemáticas (20,59%) com nível alto; 2 (5,88%), moderado; 17 (50,00%), baixo; e 8, criticamente baixo (23,53%). Ou seja, 73,53% dos trabalhos incluídos são de grau baixo a criticamente baixo em confiança na qualidade metodológica. As principais falhas críticas observadas foram a não informação de registro em uma base de revisões (24/34 - 70,59%) e de uma técnica satisfatória de avaliação do risco de viés para os estudos individuais, com consequente ausência de interpretação crítica dos resultados (5/34 - 14,70%).

DISCUSSÃO

Esta revisão abrangente relativa à influência da autoimunidade tireoidiana sobre os desfechos reprodutivos femininos desde a fertilização até o pré-natal abarcou evidências de 34 revisões sistemáticas. As conclusões da literatura secundária selecionada compreenderam diversos desfechos de interesse pré-determinados, porém são nítidos ainda muitos tangenciamentos e/ou ausência de estudos em algumas das etapas desse período clínico-reprodutivo. No que concerne à investigação da influência em si da autoimunidade tireoidiana sobre o eixo reprodutivo feminino, 17 publicações delimitaram um espectro de análise capaz de englobar desde a taxa de reserva ovariana até possíveis complicações fetais e/ou neonatais.

Assim, encontrou-se, primeiramente, um importante dissenso teórico no que diz respeito ao impacto da autoimunidade tireoidiana sobre a taxa de reserva ovariana, afinal, dois estudos recentes e publicados no mesmo ano apontam resultados aparentemente divergentes: enquanto Li *et al.* (2022) postula uma maior prevalência de marcadores de envelhecimento ovariano prematuro entre mulheres com positividade para TPOAb, Busnelli *et al.* (2022) não observaram diferenças significativas nesse desfecho para mulheres TPOAb e/ou TgAb positivas, quando comparadas a controles. Entretanto, tal divergência pode ser explicada pelo fato de que, em Li *et al.* (2022), são avaliadas mulheres com Tireoidite de Hashimoto, ou seja, com uma disfunção tireoidiana evidente, enquanto Busnelli *et al.* (2022) avaliaram pacientes eutireiodes. Logo, possivelmente a autoimunidade tireoidiana em si não seja tão prejudicial à reserva ovariana quanto a instalação da condição clínica relacionada.

No que diz respeito à fertilidade em si, os resultados encontrados por Deroux *et al.* (2017) mostram-se a favor de uma associação entre autoimunidade tireoidiana e infertilidade, entretanto devem ser interpretados com cautela, pois estudos de desenho transversal não permitem o estabelecimento de uma relação causal segura. Contudo, acredita-se que, de fato, a positividade para autoanticorpos tireoidianos esteja associada a um risco aumentado de infertilidade, tendo em vista o consenso entre os estudos individuais sobre uma prevalência relativamente maior destes em mulheres inférteis em comparação com controles férteis, bem como em pacientes portadoras de condições caracteristicamente associadas a dificuldades reprodutivas, como a síndrome dos ovários policísticos.

Ao partir para a análise da etapa pós-concepcional, a síntese bibliográfica enfatiza o aborto espontâneo e a perda gestacional recorrente como eventos potencialmente influenciáveis

pela presença da autoimunidade tireoidiana para a dificuldade de sustentação de uma gravidez. Para o aborto espontâneo, parece não haver discordância entre os estudos (Chen *et al.*, 2011; Thangaratinam *et al.*, 2011; Zhang *et al.*, 2017 e Xie *et al.*, 2020) quanto ao risco maior na presença de autoanticorpos da tireoide, seja em caso de eutireodismo, seja em contexto de disfunção tireoidiana estabelecida, embora fatores como idade avançada e concentrações elevadas de TSH possam confundir ainda a análise, uma vez que não há estimativas claras quanto ao peso da influência individual de cada uma dessas variáveis. De forma similar, percebe-se que o risco maior de parto prematuro em gestantes com AIT está mais vinculado à disfunção tireoidiana evidente, manifestada por hipotireoidismo clínico, subclínico ou hipotiroxinemia, do que à AIT em si, dado que Li *et al.* (2016) materializaram uma análise muito mais robusta e vasta em termos étnico-populacionais do que Korevaar *et al.* (2019).

Para a perda recorrente de gravidez, dois de três títulos defendem a triagem para autoimunidade tireoidiana e o monitoramento da função clínica da tireoide para previsão desse resultado obstétrico em mulheres. Dong *et al.* (2020) não compartilham da opinião de Huisman *et al.* (2023) e Quan *et al.* (2023) por acreditarem haver a influência de fatores de confusão, como anticorpos fosfolipídios, e diferentes definições de perda gestacional recorrente na literatura, o que supostamente causaria a disparidade nas conclusões dos artigos individuais. Porém, da mesma forma que os demais, confirmam um risco significativamente maior para esse desfecho pela meta-análise realizada (Dong *et al.*, 2020).

No âmbito das complicações maternas, observou-se uma super-representação para diabetes *mellitus* gestacional. A confecção de uma estratégia de busca relativamente ampla, incluindo termos como "Pregnancy, High-Risk"[Mesh], torna menos provável a hipótese de que o problema estaria no processo de seleção desta revisão guarda-chuva. Possivelmente, não há estudos originais suficientes para o fomento de revisões sistemáticas sobre outros desfechos de interesse, como a pré-eclâmpsia, por ser indubitável a dificuldade de avaliação etiopatogênica de eventos mais complexos e/ou multissistêmicos.

Três das quatro publicações selecionadas por discutir essa complicação metabólica da gravidez (Yang *et al.*, 2015; Jia *et al.*, 2019 e Kent *et al.*, 2021) defendem maior influência da alteração dos níveis de TSH do que da autoimunidade em si. O trabalho de Kent *et al.* (2021) - de alto nível de confiança na qualidade metodológica - inclusive postula que, quando há o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico e os níveis de TSH estão acima de 4,0 mIU/L, a gestante possui um risco significativamente maior de DMG, independente do *status* de

autoimunidade tireoidiana. O trabalho de Luo *et al.* (2021) foi o único que defendeu uma relação significativa entre AIT e DMG de forma bidirecional, porém tal conclusão pode estar relacionada ao fato de que muitos dos artigos pré-selecionados não puderam ser incluídos pela impossibilidade de acesso à íntegra, como os próprios autores afirmam.

Por fim, no contexto das complicações fetais e/ou neonatais, observaram-se publicações apenas para restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e tireotoxicose fetal e/ou neonatal. Assim, as conclusões da literatura selecionada (Tong *et al.*, 2016 e Van Dijk *et al.*, 2018), isto é, de que a positividade para TPOAb não está significativamente implicada na RCIU e de que níveis de TRAb materno 3,7 vezes superiores ao limite normal podem levar à tireotoxicose fetal e/ou neonatal, devem ser interpretados com cautela, uma vez que não há outros títulos similares para comparação de achados e os próprios autores relatam limitações importantes, como a alta heterogeneidade e o baixo nível de evidência dos artigos individuais incluídos. Novamente, acredita-se que o problema não seja explicado pela estratégia de busca empregada por este trabalho, e sim à carência de títulos publicados até então, dado que se teve a preocupação de inserir termos-chave amplos, relacionados ao estresse fetal.

Fisiopatologicamente, parece haver um consenso quanto ao papel dos HTs na correta maturação dos oócitos e na regular ciclicidade menstrual, tendo em vista a existência de receptores desses hormônios nas células da granulosa. Além disso, para a Tireoidite de Hashimoto, em que TPOAb está positivo, a literatura sugere um possível dano causado por esse autoanticorpo, quando presente, na qualidade dos folículos em desenvolvimento. Além disso, em associação aos maiores níveis de TSH próprios dessa condição, é capaz também de acarretar a redução de marcadores de reserva ovariana justamente por prejudicar o recrutamento folicular, a foliculogênese e a diferenciação das células da granulosa (Li *et al.*, 2022; Deroux *et al.*, 2017).

Além dessa dificuldade em gerar uma concepção viável, as revisões sistemáticas também abordam o papel etiopatogênico da AIT na interrupção precoce de uma gravidez. Assim, parece que a AIT desencadeia uma desregulação da atividade imunológica generalizada, incluindo a interface fetoplacentária, que se demonstra por achados bioquímicos como a elevação considerável da contagem de linfócitos B e a atividade disfuncional de linfócitos T no endométrio. Nesse sentido, cadeias citotóxicas dependentes de complemento e de anticorpos seriam ativadas, gerando uma regulação inadequada da implantação embrionária uterina, supostamente associada à má-função do receptor de estrogênio alfa - envolvido nos mecanismos

de receptividade do útero. (Chen *et al.*, 2011; Thangaratinam *et al.*, 2011; Xie *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2016).

Somado a esse efeito direto sobre o eixo reprodutor, os autoanticorpos estariam potencialmente implicados na diminuição da reserva funcional da tireoide a ponto de a glândula se adaptar menos facilmente às mudanças fisiológicas da gravidez e à necessária regulação mais frequente dos níveis de HTs. Dessa forma, o fator de crescimento angiogênico e a produção de citocinas, ligadas à proliferação, sobrevivência e invasão do trofoblasto, seriam parcialmente ativados (Zhang *et al.*, 2017; Huisman *et al.*, 2023).

Convém salientar que essa hipótese de desregulação imunológica generalizada é tão defendida na literatura vigente possivelmente por ir ao encontro do fato de que, em muitas pacientes com AIT, observam-se também outras condições autoimunes relacionadas, endócrinas ou não. Para a DMG, especificamente, os elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias seriam supostamente os responsáveis por aumentar a resistência insulínica periférica da gestante com AIT, principalmente TPOAb positivas. Esse anticorpo levaria também a baixas concentrações de células B reguladoras, reconhecidas pelo papel protetor em doenças autoimunes, fazendo com que a homeostase das células beta esteja inapropriada (Yang *et al.*, 2015; Luo *et al.*, 2021; Jia *et al.*, 2019; Kent *et al.*, 2021).

Em se tratando das alternativas terapêuticas voltadas à AIT com vistas a um bom prognóstico reprodutivo, o papel da levotiroxina permanece controverso. A síntese das revisões sistemáticas selecionadas demonstra não haver um benefício claro dessa suplementação para mulheres eutiroides com AIT que conceberem naturalmente, principalmente para os desfechos de aborto espontâneo, taxa de gravidez alcançada, parto prematuro e taxa de nascidos vivos (Wang *et al.*, 2020; Lau *et al.*, 2021; Chen *et al.*, 2023), embora em contexto de FIV/ICSI e de dosagens iniciais individualizadas o risco de aborto espontâneo possa ter uma ligeira diminuição (Rao *et al.*, 2018; Sun *et al.*, 2020). Por outro lado, na presença de disfunção tireoidiana clinicamente estabelecida, há maior convergência entre os estudos para a evidente redução do risco de perda gestacional e de parto prematuro (Rao *et al.*, 2019; Yu *et al.*, 2020).

No domínio das TRAs, a conclusão geral dos estudos vai ao encontro da elevação de risco para aborto espontâneo e redução da taxa de nascidos vivos entre mulheres eutiroides e AIT positivas submetidas a ciclos de FIV/ICSI quando comparadas a controles (Busnelli *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2023; Busnelli *et al.*, 2022). No entanto, devido a relativa escassez de

evidências robustas e a ausências de intervenções eficazes e consolidadas, alguns autores defendem comedimento na interpretação desses achados, preferindo a triagem de autoanticorpos tireoidianos previamente a um protocolo de TRA apenas em cenários de pesquisa (Toulis *et al.*, 2018; Leiva *et al.*, 2017) ou quando há disfunção tireoidiana evidente ou hipotireoidismo subclínico (Simopoulou *et al.*, 2019; He *et al.*, 2016).

Não se pode negligenciar que a maioria das publicações selecionadas por esta revisão guarda-chuva foram baseadas em revisões sistemáticas de baixo e criticamente baixo nível de confiança na qualidade metodológica segundo a escala AMSTAR 2. Convém salientar a esse respeito que o fator que mais influenciou para a diminuição do escore das publicações avaliadas foi a ausência de informação de registro em uma base de revisões. Esta é uma falha considerada crítica, pois a ausência de um registro prévio levanta incertezas quanto ao protocolo e inseguranças quanto a possíveis alterações durante a execução do projeto que poderiam enviesar os resultados. Ou seja, traça-se um cenário em que não há risco explícito de viés, nem demérito das conclusões reportadas, apenas hesitação quanto à confiança metodológica. Da mesma forma, a não aplicação de uma técnica satisfatória de avaliação de risco de viés dos estudos individuais, com consequente falta de criticidade sobre certos resultados, também levanta receio quanto a fatores externos que possam ter influenciado os achados, tornando-os tendenciosos.

Até onde sabemos, esta é a primeira revisão guarda-chuva disposta a reunir informações da literatura secundária sobre a conexão entre a autoimunidade tireoidiana e o eixo reprodutivo, sendo extremamente importante para a compilação dos resultados bibliográficos de maior nível de evidência até então. Além disso, o presente trabalho envolveu um espectro considerável de desfechos no contexto clínico reprodutivo feminino e, adicionalmente, analisou as principais abordagens terapêuticas empregadas no contexto atual. Por possuir uma estratégia de busca ampla e bem estruturada, além de uma metodologia alinhada à principal ferramenta de avaliação de nível de confiança na qualidade metodológica de revisões sistemáticas, acredita-se que o risco de viés desse trabalho seja consideravelmente reduzido.

Contudo, houve desafios que extrapolaram o limite de resolução dos autores e impediram, indubitavelmente, uma abordagem mais completa, a saber, a impossibilidade de acesso à íntegra de alguns artigos selecionados com base em título e resumo, a diversidade de *cut-offs* bioquímicos nas triagens laboratoriais dos estudos individuais e a falta de revisões sistemáticas sobre alguns desfechos reprodutivos clinicamente importantes, principalmente do âmbito cardiovascular, como a pré-eclâmpsia e a trombose venosa profunda.

CONCLUSÃO

A presente revisão guarda-chuva evidencia a crescente importância que a literatura de revisões sistemáticas vem depositando na influência da autoimunidade tireoidiana sobre o domínio reprodutivo feminino e sublinha o quão obscuro ainda são as explicações sobre seus mecanismos subjacentes. Os estudos analisados revelaram que, embora haja evidências sugerindo efeitos adversos dessa condição autoimune sobre a fertilidade, assim como possíveis complicações no período gestacional, ainda existem lacunas no conhecimento disponível, as quais dificultam o estabelecimento de uma relação etiológica precisa e originada da autoimunidade tireoidiana em si, sem a presença de fatores de confusão, como positividade para outros anticorpos, idade gestacional materna e níveis de TSH sérico.

Assim, é imprescindível a ampliação de estudos originais com estratificações laboratoriais mais acuradas e novas áreas de interesse, tanto para a confecção de novos trabalhos-síntese futuros quanto para a possibilidade de inclusão de uma nova gama de desfechos, estendendo a análise até mesmo para o período pós-natal. Adicionalmente, é crucial que novas revisões sistemáticas preocupem-se em seguir à risca os critérios necessários para um satisfatório nível de confiança em sua qualidade metodológica, uma vez que se observam desvios frequentes de algumas das melhores práticas estabelecidas para revisões sistemáticas, como o pré-registro de protocolos.

Além disso, diante das evidências atuais, o manejo da autoimunidade tireoidiana no contexto reprodutivo, especialmente em mulheres eutiroides, permanece um desafio clínico. Embora o uso de levotiroxina em pacientes com disfunção tireoidiana estabelecida demonstre benefícios claros na redução do risco de aborto espontâneo e parto prematuro, sua eficácia em mulheres eutiroides com AIT, sobretudo em concepções naturais, não é sustentada por dados robustos. Em ciclos de FIV/ICSI, há uma discreta sugestão de benefício com a suplementação individualizada, mas os resultados ainda são inconclusivos. Paralelamente, mulheres eutiroides com AIT submetidas a TRA parecem apresentar piores desfechos reprodutivos, como maior taxa de aborto e menor taxa de nascidos vivos, quando comparadas a controles. No entanto, a limitação metodológica dos estudos e a falta de intervenções comprovadamente eficazes sustentam uma abordagem cautelosa. Assim, tanto o uso profilático de levotiroxina quanto a triagem sistemática de autoanticorpos tireoidianos em protocolos de TRA devem ser restritos a contextos específicos, como a presença de disfunção tireoidiana ou protocolos de pesquisa clínica.

4. Considerações finais

Realizar uma revisão sistemática, por si só, já é um grande desafio. Porém, realizar uma revisão sistemática de revisões sistemáticas torna-se um desafio em dobro. Nesse sentido, a conclusão deste projeto de pesquisa ressalta em mim um profundo sentimento de gratidão, tanto por finalizar mais uma etapa de minha vida acadêmica, como por poder contribuir para a prática clínica de outros profissionais ainda durante minha graduação.

Tal feito, entretanto, não teria sido possível sem a presença de docentes tão excepcionais à minha volta. Por isso, dirijo meu agradecimento genuíno aos professores que me orientaram e coorientaram durante essa trajetória - prof.^a Dr.^a Ivana Loraine Lindemann, prof. Dr. Thiago Fonseca Alves França e prof.^a Dr.^a Ciciliana Maíla Zilio Rech - por nunca terem medido esforços para, junto a mim, construir um volume final de excelência. Agradeço igualmente aos professores que compuseram a banca examinadora e avaliaram a apresentação do artigo - Dr. Pêrsio Ramon Stobbe e prof.^a Dr.^a Jossimara Polettini - por todas suas importantes colocações.

Fonte de financiamento: Os autores declaram não haver nenhuma fonte de financiamento para a condução dessa pesquisa.

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver nenhum interesse conflitante para a realização desse estudo.

5. Referências

ABDOLMOHAMMADI-VAHID, Samaneh et al. Anti-thyroid antibodies and underlying generalized immunologic aberrations in patients with reproductive failures. **Journal Of Reproductive Immunology**, [S.L.], v. 154, p. 1-9, dez. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2022.103759>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36332368/>. Acesso em: 16 abr. 2025.

BUSNELLI, Andrea et al. Impact of Thyroid Autoimmunity on Assisted Reproductive Technology Outcomes and Ovarian Reserve Markers: an updated systematic review and meta-analysis. **Thyroid**, [S.L.], v. 32, n. 9, p. 1010-1028, 1 set. 2022. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2021.0656>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35819278/>. Acesso em: 12 jan. 2025.

BUSNELLI, Andrea et al. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, [S.L.], v. 22, n. 6, p. 775-790, 20 jun. 2016. Oxford University Press (OUP).

<http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw019>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27323769/>. Acesso em: 09 jan. 2025.

CHEN, Jingjing et al. The impact of levothyroxine therapy on pregnancy and neonatal outcomes in euthyroid pregnant women with thyroid autoimmunity: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 14, p. 1-10, 2 mar. 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2023.1054935>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36937892/>. Acesso em: 08 jan. 2025.

CHEN, Lili et al. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. **Clinical Endocrinology**, [S.L.], v. 74, n. 4, p. 513-519, 7 mar. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03974.x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21198746/>. Acesso em: 06 jan. 2025.

DEROUX, Alban et al. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a systematic review. **Clinical Reviews In Allergy & Immunology**, [S.L.], v. 53, n. 1, p. 78-86, 14 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-016-8586-z>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27628237/>. Acesso em: 20 jan. 2025.

DHILLON-SMITH, Rima K et al. The Prevalence of Thyroid Dysfunction and Autoimmunity in Women With History of Miscarriage or Subfertility. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 105, n. 8, p. 2667-2677, 17 jun. 2020. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa302>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32593174/>. Acesso em: 16 abr. 2025.

DONG, Allan C. et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. **Fertility And Sterility**, [S.L.], v. 113, n. 3, p. 587-600, mar. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.11.003>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32192591/>. Acesso em: 05 jan. 2025.

DOURADO, Andréa S. AMSTAR-2: avaliação de qualidade metodológica de revisões sistemáticas. **Estudantes para Melhores Evidências (EME) Cochrane**. 2017. Disponível em: <https://eme.cochrane.org/ferramenta-amstar-2/>. Acessado em 06 jun. 2024.

GIROLAMO, Raffaella di et al. Levothyroxine Supplementation in Euthyroid Pregnant Women With Positive Autoantibodies: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 13, p. 1-6, 17 fev. 2022. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.759064>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35250850/>. Acesso em: 08 jan. 2025.

HE, Hui et al. Effect of thyroid autoimmunity per se on assisted reproduction treatment outcomes: a meta-analysis. **Taiwanese Journal Of Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 55, n. 2, p. 159-165, abr. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2015.09.003>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27125395/>. Acesso em: 10 jan. 2025.

HIGGINS, Julian P.T, et al. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023)**. Cochrane, 2023. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook. Acesso em: 06 jun. 2024.

HUISMAN, Perrine et al. Thyroglobulin Antibodies in Women with Recurrent Pregnancy Loss: a systematic review and meta-analysis. **Thyroid**, [S.L.], v. 33, n. 11, p. 1287-1301, 1

nov. 2023. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2023.0292>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37725583/>. Acesso em: 06 jan. 2025.

JIA, Minghan et al. Meta-analysis of the association between maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus. **International Journal Of Gynecology & Obstetrics**, [S.L.], v. 144, n. 3, p. 239-247, 24 jan. 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ijgo.12751>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30578669/>. Acesso em: 05 jan. 2025.

KENT, Nykola L. et al. Is the link between elevated TSH and gestational diabetes mellitus dependant on diagnostic criteria and thyroid antibody status: a systematic review and meta-analysis. **Endocrine**, [S.L.], v. 74, n. 1, p. 38-49, 15 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-021-02733-x>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33991314/>. Acesso em: 05 jan. 2025.

KOREVAAR, T I M et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth. **Jama**, [S.L.], v. 322, n. 7, p. 632, 20 ago. 2019. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2019.10931>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31429897/>. Acesso em: 12 jan. 2025.

LAU, Lorraine et al. Impact of levothyroxine in women with positive thyroid antibodies on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **Bmj Open**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 1-9, fev. 2021. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043751>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33622947/>. Acesso em: 07 jan. 2025.

LEIVA, Paz et al. There is no association between the presence of anti-thyroid antibodies and increased reproductive loss in pregnant women after ART: a systematic review and meta-analysis. **Jbra Assisted Reproduction**, [S.L.], p. 361-365, 2017. GN1 Sistemas e Publicacoes Ltd.. <http://dx.doi.org/10.5935/1518-0557.20170057>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29043757/>. Acesso em: 10 jan. 2025.

LEO, Simone de et al. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, [S.L.], v. 6, n. 7, p. 575-586, jul. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587\(17\)30402-3](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-8587(17)30402-3). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29246752/>. Acesso em: 16 abr. 2025.

LI, Fangyuan; LU, Hua; HUANG, Yefang; WANG, Xinxin; ZHANG, Qi; LI, Xinyun; QIANG, Lingxia; YANG, Qian. A systematic review and meta-analysis of the association between Hashimoto's thyroiditis and ovarian reserve. **International Immunopharmacology**, [S.L.], v. 108, p. 1-15, jul. 2022. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108670>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35364430/>. Acesso em: 17 abr. 2025.

LI, Min et al. Ethnic differences in preterm birth risks for pregnant women with thyroid dysfunction or autoimmunity: a meta-analysis. **Biomedical and Environmental Sciences**, v. 29, n. 10, p. 706–714, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27927272/>. Acesso em: 12 jan. 2025.

LI, Yuyan et al. Thyrotropin receptor antibody: a novel risk indicator for pregnancy loss. **Clinical Biochemistry**, [S.L.], v. 64, p. 44-48, fev. 2019. Elsevier BV.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.11.017>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30508518/>. Acesso em: 10 abr. 2025.

LUO, Jingyi et al. Association of thyroid disorders with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. **Endocrine**, [S.L.], v. 73, n. 3, p. 550-560, 13 maio 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-021-02712-2>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33983493/>. Acesso em: 05 jan. 2025.

OVČARIČEK, Petra Petranović et al. Autoimmune Thyroid Diseases. **Seminars In Nuclear Medicine**, [S.L.], v. 54, n. 2, p. 219-236, mar. 2024. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2023.11.002>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38044176/>. Acesso em: 16 abr. 2025.

POPPE K *et al.* Thyroid autoimmunity and female infertility. **Verh K Acad Geneeskdg Belg**. 2006;68(5-6):357-77. PMID: 17313094. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17313094/>. Acesso em: 21 abri. 2025.

QUAN, Xiaozhen et al. Thyroid autoimmunity and future pregnancy outcome in women of recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. **Journal Of Assisted Reproduction And Genetics**, [S.L.], v. 40, n. 11, p. 2523-2537, 29 set. 2023. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-023-02933-6>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37770816/>. Acesso em: 06 jan. 2025.

QUINTINO-MORO, Alessandra et al. High Prevalence of Infertility among Women with Graves' Disease and Hashimoto's Thyroiditis. **International Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 2014, p. 1-6, 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/982705>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3942334/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

RAO, Meng et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. **Reproductive Biology And Endocrinology**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-9, 24 set. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-018-0410-6>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30249251/>. Acesso em: 07 jan. 2025.

RAO, Meng et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. **Human Reproduction Update**, [S.L.], v. 25, n. 3, p. 344-361, 14 fev. 2019. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmz003>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30951172/>. Acesso em: 08 jan. 2025.

SIMOPOULOU, Mara et al. The Impact of Autoantibodies on IVF Treatment and Outcome: a systematic review. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 1-23, 19 fev. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20040892>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30791371/>. Acesso em: 09 jan. 2025.

SUN, Xiaodong et al. A Meta-Analysis of Pregnancy Outcomes With Levothyroxine Treatment in Euthyroid Women With Thyroid Autoimmunity. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [S.L.], v. 105, n. 4, p. 1009-1019, 24 nov. 2019. The

Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz217>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760420/>. Acesso em: 08 jan. 2025.

TAÑSKA, K. *et al.* Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. **Frontiers In Endocrinology**, [S.L.], v. 13, p. 1-11, 11 jan. 2023. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.1049665>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9874701/>. Acesso em: 03 abr. 2024.

THANGARATINAM, S. *et al.* Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. **BMJ**, [S.L.], v. 342, n. 091, p. 1-8, 9 maio 2011. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.d2616>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21558126/>. Acesso em: 03 abr. 2024.

TONG, Zhao *et al.* The Effect of Subclinical Maternal Thyroid Dysfunction and Autoimmunity on Intrauterine Growth Restriction. **Medicine**, [S.L.], v. 95, n. 19, p. 1-7, maio 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/md.0000000000003677>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27175703/>. Acesso em: 07 jan. 2025.

TOULIS, Konstantinos A. *et al.* Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. **European Journal Of Endocrinology**, [S.L.], v. 162, n. 4, p. 643-652, abr. 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1530/eje-09-0850>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19955261/>. Acesso em: 10 jan. 2025.

UNUANE, David *et al.* Thyroglobulin Autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment?. **Thyroid**, [S.L.], v. 23, n. 8, p. 1022-1028, ago. 2013. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2012.0562>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23405888/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

UNUANE, David *et al.* Thyroglobulin Autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment?. **Thyroid**, [S.L.], v. 23, n. 8, p. 1022-1028, ago. 2013. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2012.0562>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23405888/>. Acesso em: 21 abr. 2025.

VAN DIJK, Myrthe M. *et al.* Maternal Thyrotropin Receptor Antibody Concentration and the Risk of Fetal and Neonatal Thyrotoxicosis: a systematic review. **Thyroid**, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 257-264, fev. 2018. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2017.0413>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325496/>. Acesso em: 07 jan. 2025.

VARGAS-URICOECHEA, Hernando *et al.* Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. **Cells**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 918, 16 mar. 2023. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/cells12060918>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36980259/>. Acesso em: 16 abr. 2025.

VENABLES, Ashley *et al.* Thyroid autoimmunity and IVF/ICSI outcomes in euthyroid women: a systematic review and meta-analysis. **Reproductive Biology And Endocrinology**, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 1-16, 25 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC.

<http://dx.doi.org/10.1186/s12958-020-00671-3>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239046/>. Acesso em: 10 jan. 2025.

WANG, Xing et al. Effect of levothyroxine on pregnancy outcomes in women with thyroid autoimmunity: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. **Fertility And Sterility**, [S.L.], v. 114, n. 6, p. 1306-1314, dez. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.06.034>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32912635/>. Acesso em: 07 jan. 2025.

Wu H, Hong T, Gao H, Wang H. Effects of thyroid autoimmunity on pregnancy outcomes in euthyroid women receiving in vitro fertilization: a meta-analysis. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**. 2015 Dec;95(46):3770-3774. PMID: 26850020.

XIE, Jilai et al. Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage: a meta-analysis. **American Journal Of Reproductive Immunology**, [S.L.], v. 83, n. 6, p. 1-15, 11 abr. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/aji.13238>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32198952/>. Acesso em: 05 jan. 2025.

YANG, Ying et al. Thyroid antibodies and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. **Fertility And Sterility**, [S.L.], v. 104, n. 3, p. 665-671, set. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.003>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26151621/>. Acesso em: 05 jan. 2025.

YU, Minji et al. Effect of levothyroxine on the pregnancy outcomes in recurrent pregnancy loss women with subclinical hypothyroidism and thyroperoxidase antibody positivity: a systematic review and meta-analysis. **The Journal Of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, [S.L.], v. 36, n. 2, p. 1-11, 11 jul. 2023. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2023.2233039>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37433649/>. Acesso em: 07 jan. 2025.

ZHANG, Sudan et al. High level of thyroid peroxidase antibodies as a detrimental risk of pregnancy outcomes in euthyroid women undergoing ART: a meta :analysis. **Molecular Reproduction And Development**, [S.L.], v. 90, n. 4, p. 218-226, 15 mar. 2023. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/mrd.23677>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36922915/>. Acesso em: 09 jan. 2025.

ZHANG, Yibing et al. Patients with subclinical hypothyroidism before 20 weeks of pregnancy have a higher risk of miscarriage: a systematic review and meta-analysis. **Plos One**, [S.L.], v. 12, n. 4, p. 1-13, 17 abr. 2017. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0175708>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28414788/>. Acesso em: 06 jan. 2025.

Anexo 1 - Estratégia de busca

ESTRATÉGIA DE BUSCA – PUBMED E COCHRANE

((‘thyroid*’ OR “Thyroid Gland” [Mesh] OR “Glands, Thyroid” OR “Gland, Thyroid” OR “Thyroid Glands” OR ‘Thyroid’ OR ‘Thyroids’ OR ‘hyperthyroid*’ OR “Hyperthyroidism” [Mesh] OR ‘Hyperthyroid’ OR ‘Hyperthyroids’ OR ‘hypothyroid*’ OR “Hypothyroidism” [Mesh] OR ‘Hypothyroidisms’ OR “Thyroid-Stimulating Hormone Deficiency” OR “Deficiency, Thyroid-Stimulating Hormone” OR “Hormone Deficiency, Thyroid-Stimulating” OR “Thyroid-Stimulating Hormone Deficiencies” OR “Thyroid Stimulating Hormone Deficiency” OR “TSH Deficiency” OR “Deficiency, TSH” OR “TSH Deficiencies” OR ‘thyroxine’ OR “Thyroxine” [Mesh] OR ‘thyronine’ OR ‘Thyronines’ OR “Thyronines” [Mesh] OR ‘levothyroxine’) AND

(‘reproduc*’ OR “Reproduction” [Mesh] OR “Reproductive Period” OR “Period, Reproductive” OR “Periods, Reproductive” OR “Reproductive Periods” OR ‘fertil*’ OR “Fertility” [Mesh] OR ‘Fecund*’ OR “Fertility Incentives” OR “Fertility Incentive” OR “Marital Fertility” OR “Fertility, Marital” OR “Natural Fertility” OR “Fertility, Natural” OR “Fertility, Below Replacement” OR “Below Replacement Fertility” OR “Fertility Determinants” OR “Determinant, Fertility” OR “Determinants, Fertility” OR “Fertility Determinant” OR “Subfecundity” OR “Differential Fertility” OR “Fertility, Differential” OR ‘pregnan*’ OR “Pregnancy” [Mesh] OR ‘Pregnancies’ OR ‘Gestation’ OR ‘gestation*’ OR ‘Infertil*’ OR “Infertility” [Mesh] OR “Sterility, Reproductive” OR “Reproductive Sterility” OR “Eclampsia” [Mesh] OR “Diabetes, Gestational” [Mesh] OR “Diabetes Mellitus, Gestational” OR “Gestational Diabetes Mellitus” OR “Diabetes, Pregnancy-Induced” OR “Diabetes, Pregnancy Induced” OR “Pregnancy-Induced Diabetes” OR “Gestational Diabetes” OR “Premature Birth” [Mesh] OR “Birth, Premature” OR “Births, Premature” OR “Premature Births” OR “Preterm Birth” OR “Birth, Preterm” OR “Births, Preterm” OR “Preterm Births” OR “Abortion, Spontaneous” [Mesh] OR “Abortions, Spontaneous” OR “Spontaneous Abortions” OR “Spontaneous Abortion” OR “Abortion, Tubal” OR “Abortions, Tubal” OR “Tubal Abortion” OR “Tubal Abortions” OR “Early Pregnancy Loss” OR “Early Pregnancy Losses” OR “Loss, Early Pregnancy” OR “Losses, Early Pregnancy” OR “Pregnancy Loss, Early” OR “Pregnancy Losses, Early” OR “Pregnancy, High-Risk” [Mesh] OR “Pregnancy, High Risk” OR “High-Risk Pregnancy” OR “High-Risk Pregnancies” OR “High Risk Pregnancy” OR “Pregnancies, High-Risk” OR “Fetal Distress” [Mesh] OR “Nonreassuring Fetal Status”) AND

(‘systematic review’ OR “Systematic Review” [Publication Type] OR “meta-analysis” OR “meta analysis” OR “scooping review” OR “umbrella review” OR “mapping review” OR “systematic map”))

ESTRATÉGIA DE BUSCA - EMBASE

('thyroid*':ti,ab,kw OR 'Thyroid Gland':ti,ab,kw OR 'Glands, Thyroid':ti,ab,kw OR 'Gland, Thyroid':ti,ab,kw OR 'Thyroid Glands':ti,ab,kw OR 'Thyroid':ti,ab,kw OR 'Thyroids':ti,ab,kw OR 'hyperthyroid*':ti,ab,kw OR 'Hyperthyroidism':ti,ab,kw OR 'Hyperthyroid':ti,ab,kw OR 'Hyperthyroids':ti,ab,kw OR 'hypothyroid*':ti,ab,kw OR 'Hypothyroidism':ti,ab,kw OR 'Hypothyroidisms':ti,ab,kw OR 'Thyroid-Stimulating Hormone Deficiency':ti,ab,kw OR 'Deficiency, Thyroid-Stimulating Hormone':ti,ab,kw OR 'Hormone Deficiency, Thyroid-Stimulating':ti,ab,kw OR 'Thyroid-Stimulating Hormone Deficiencies':ti,ab,kw OR 'Thyroid Stimulating Hormone Deficiency':ti,ab,kw OR 'TSH Deficiency':ti,ab,kw OR 'Deficiency, TSH':ti,ab,kw OR 'TSH Deficiencies':ti,ab,kw OR 'thyroxine':ti,ab,kw OR 'Thyroxine':ti,ab,kw OR 'thyronine':ti,ab,kw OR 'Thyronines':ti,ab,kw OR 'Thyronines':ti,ab,kw OR 'levothyroxine':ti,ab,kw) AND

('reproduc*':ti,ab,kw OR 'Reproduction':ti,ab,kw OR 'Reproductive Period':ti,ab,kw OR 'Period, Reproductive':ti,ab,kw OR 'Periods, Reproductive':ti,ab,kw OR 'Reproductive Periods':ti,ab,kw OR 'fertil*':ti,ab,kw OR 'Fertility':ti,ab,kw OR 'Fecund*':ti,ab,kw OR 'Fertility Incentives':ti,ab,kw OR 'Fertility Incentive':ti,ab,kw OR 'Marital Fertility':ti,ab,kw OR 'Fertility, Marital':ti,ab,kw OR 'Natural Fertility':ti,ab,kw OR 'Fertility, Natural':ti,ab,kw OR 'Fertility, Below Replacement':ti,ab,kw OR 'Below Replacement Fertility':ti,ab,kw OR 'Fertility Determinants':ti,ab,kw OR 'Determinant, Fertility':ti,ab,kw OR 'Determinants, Fertility':ti,ab,kw OR 'Fertility Determinant':ti,ab,kw OR 'Subfecundity':ti,ab,kw OR 'Differential Fertility':ti,ab,kw OR 'Fertility, Differential':ti,ab,kw OR 'pregnan*':ti,ab,kw OR 'Pregnancy':ti,ab,kw OR 'Pregnancies':ti,ab,kw OR 'Gestation':ti,ab,kw OR 'gestation*':ti,ab,kw OR 'Infertil*':ti,ab,kw OR 'Infertility':ti,ab,kw OR 'Sterility, Reproductive':ti,ab,kw OR 'Reproductive Sterility':ti,ab,kw OR 'Eclampsia':ti,ab,kw OR 'Diabetes, Gestational':ti,ab,kw OR 'Diabetes Mellitus, Gestational':ti,ab,kw OR 'Gestational Diabetes Mellitus':ti,ab,kw OR 'gestational diabetes':ti,ab,kw OR 'Diabetes, Pregnancy-Induced':ti,ab,kw OR 'Diabetes, Pregnancy Induced':ti,ab,kw OR 'Pregnancy-Induced Diabetes':ti,ab,kw OR 'Gestational Diabetes':ti,ab,kw OR 'prematurity':ti,ab,kw OR 'Premature Birth':ti,ab,kw OR 'Birth, Premature':ti,ab,kw OR 'Births, Premature':ti,ab,kw OR 'Premature Births':ti,ab,kw OR 'Preterm Birth':ti,ab,kw OR 'Birth, Preterm':ti,ab,kw OR 'Births, Preterm':ti,ab,kw OR 'Preterm Births':ti,ab,kw OR 'spontaneous abortion':ti,ab,kw OR 'Abortion, Spontaneous':ti,ab,kw OR 'Abortions, Spontaneous':ti,ab,kw OR 'Spontaneous Abortions':ti,ab,kw OR 'Spontaneous Abortion':ti,ab,kw OR 'Abortion, Tubal':ti,ab,kw OR 'Abortions, Tubal':ti,ab,kw OR 'Tubal Abortion':ti,ab,kw OR 'Tubal Abortions':ti,ab,kw OR 'Early Pregnancy Loss':ti,ab,kw OR 'Early Pregnancy Losses':ti,ab,kw OR 'Loss, Early Pregnancy':ti,ab,kw OR 'Losses, Early Pregnancy':ti,ab,kw OR 'Pregnancy Loss, Early':ti,ab,kw OR 'Pregnancy Losses, Early':ti,ab,kw OR 'high risk pregnancy':ti,ab,kw OR 'Pregnancy, High-Risk':ti,ab,kw OR 'Pregnancy, High Risk':ti,ab,kw OR 'High-Risk Pregnancy':ti,ab,kw OR 'High-Risk Pregnancies':ti,ab,kw OR 'High Risk Pregnancy':ti,ab,kw OR 'Pregnancies, High-Risk':ti,ab,kw OR 'fetus distress':ti,ab,kw OR 'Fetal Distress':ti,ab,kw OR 'Nonreassuring Fetal Status':ti,ab,kw) AND

('systematic review':ti,ab,kw OR 'Systematic Review':ti,ab,kw OR 'meta-analysis':ti,ab,kw OR 'meta analysis':ti,ab,kw OR 'scooping review':ti,ab,kw OR 'umbrella review':ti,ab,kw OR 'mapping review':ti,ab,kw OR 'systematic map':ti,ab,kw)

Anexo 2 - Parecer de aprovação do registro PROSPERO

25/03/2025, 17:23

PROSPERO

NIHR | National Institute for
Health and Care Research

PROSPERO

International prospective register of systematic reviews

Influence of thyroid autoimmunity on female reproductive outcomes from fertilization to prenatal care: an umbrella review

Kelen Lise Biazzi, Jennifer Kelly Silva de Oliveira, Ciciliana Malla Zilio Rech, Thiago Fonseca Alves Fonseca, Ivana Loraine Lindemann

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 submissions, this registration record has undergone basic automated checks for eligibility and is published exactly as submitted. PROSPERO has never provided peer review, and usual checking by the PROSPERO team does not endorse content. Therefore, automatically published records should be treated as any other PROSPERO registration. Further detail is provided [here](#).

Citation

Kelen Lise Biazzi, Jennifer Kelly Silva de Oliveira, Ciciliana Malla Zilio Rech, Thiago Fonseca Alves Fonseca, Ivana Loraine Lindemann. Influence of thyroid autoimmunity on female reproductive outcomes from fertilization to prenatal care: an umbrella review. PROSPERO 2024 Available from <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42024624099>

REVIEW TITLE AND BASIC DETAILS

Review title

Influence of thyroid autoimmunity on female reproductive outcomes from fertilization to prenatal care: an umbrella review

Original language title

Influência da autoimunidade tireoidiana nos desfechos reprodutivos femininos desde a fertilização até o pré-natal: uma revisão guarda-chuva

Review objectives

What is the influence of thyroid autoimmunity on female reproductive outcomes from fertilization to prenatal care, as determined by available systematic reviews of the primary literature?

Keywords

Reproduction, Systematic Review, Thyroid Gland

SEARCHING AND SCREENING

Searches

To prepare this research, MeSH terms ("Thyroid Gland", "Reproduction" and "Systematic Review") and their corresponding entry terms were implemented, which were joined using Boolean operators (OR and AND). This strategy was applied to the PubMed, EMBASE and COCHRANE databases. It is worth noting that in the EMBASE search platform, MeSH terms were replaced by theentree terms, in order to comply with the platform's search rules. Furthermore, no time or language limitation filters were used.

Study design

Systematic reviews

ELIGIBILITY CRITERIA

Condition or domain being studied

Thyroid autoimmunity and reproduction

Population

Women previously diagnosed with an autoimmune thyroid disorder who intend to become pregnant or have already done so

Intervention(s) or exposure(s)

Thyroid autoimmunity in reproductive contexts

Comparator(s) or control(s)

Patients in the same reproductive context but without thyroid autoimmunity. Systematic reviews of observational studies including only patients with thyroid autoimmunity, with no control or comparator groups, will also be included

Context

Reproductive outcomes between fertilization and prenatal care

OUTCOMES TO BE ANALYSED

Main outcomes

Maternal-fetal morbidity

Additional outcomes

Sub- and infertility, spontaneous abortion rates, fetal distress during labor, prematurity of delivery, congenital anomalies, gestational diabetes, preeclampsia and eclampsia

DATA COLLECTION PROCESS

Data extraction (selection and coding)

The outcomes described in the search strategy will be selected from the included articles. Thus, a spreadsheet will be created that interrelates data such as title, author, year, objective of the study, number of reviews analyzed and associated analytical results.

Risk of bias (quality) assessment

Risk of bias of A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews (AMSTAR), version 2017

PLANNED DATA SYNTHESIS

Strategy for data synthesis

It will be a narrative synthesis, combining information from different systematic reviews to have a more comprehensive view of the effects of thyroid autoimmunity on the different outcomes analyzed in the literature (and which were investigated in different reviews)

Analysis of subgroups or subsets

None

REVIEW AFFILIATION, FUNDING AND PEER REVIEW

Review team members

- Miss Kelen Lise Biazí, UFFS
- Miss Jennifer Kelly Silva de Oliveira, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, campus Natal-RN
- Professor Ciciliana Maíla Zilio Rech, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo (UFFS-PF)
- Thiago Fonseca Alves Fonseca, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo (UFFS-PF)
- Professor Ivana Loraine Lindemann, Universidade Federal da Fronteira Sul, campus Passo Fundo (UFFS-PF)

Review affiliation

Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), campus Passo Fundo

Funding source

None

Named contact

Kelen Lise Biazí. St Capitão Araújo, 20, Passo Fundo-RS, 99010090, Brazil
kelen.biazí@estudante.uffs.edu.br

TIMELINE OF THE REVIEW

Review timeline

Start date: 01 August 2024. End date: 01 June 2025

Date of first submission to PROSPERO

08 December 2024

Date of registration in PROSPERO

19 December 2024

CURRENT REVIEW STAGE

Publication of review results

The intention is to publish the review once completed. The review will be published in English, Portuguese-Brazil

Stage of the review at this submission

Review stage	Started	Completed
Pilot work	✓	
Formal searching/study identification	✓	
Screening search results against inclusion criteria		
Data extraction or receipt of IP		
Risk of bias/quality assessment		
Data synthesis		

Review status

The review is currently planned or ongoing.

ADDITIONAL INFORMATION

Additional information

None

PROSPERO version history

- Version 1.1 published on 19 Dec 2024
- Version 1.0 published on 19 Dec 2024

Review conflict of interest

None known

Country

Brazil

Other registration details

None

Medical Subject Headings

Autoimmunity; Female; Fertilization; Humans; Pregnancy; Prenatal Care; Reproduction; Thyroid Gland

Details of any existing review of the same topic by the same authors

None

Disclaimer

The content of this record displays the information provided by the review team. PROSPERO does not peer review registration records or endorse their content.

PROSPERO accepts and posts the information provided in good faith; responsibility for record content rests with the review team. The owner of this record has affirmed that the information provided is truthful and that they understand that deliberate provision of inaccurate information may be construed as scientific misconduct.

PROSPERO does not accept any liability for the content provided in this record or for its use. Readers use the information provided in this record at their own risk.

Any enquiries about the record should be referred to the named review contact

Anexo 3- Guideline de submissão Revista Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia

07/06/2025, 18:14

Instructions for Authors - Archives of Endocrinology and Metabolism

**Archives of
Endocrinology and Metabolism**
OFFICIAL JOURNAL OF THE BRAZILIAN SOCIETY OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM

WoS IF 2023 – 1.18
Scimago SJR – 3.429
More Authors

**How to submit
your article?**

SUBMIT →



[Home](#) / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

AESM strongly encourages authors to ensure that manuscripts meet the quality standards outlined by the Enhancing the Quality and Transparency of Health Research Network (EQUATOR) guidelines (<https://www.equator-network.org/>). EQUATOR serves as a directory that provides guidelines aimed at improving the reliability of published health research literature by promoting transparent and accurate reporting.

Manuscripts Categories

AESM publishes articles in several categories, including:

Original Articles: Unpublished works presenting original experimental, translational, or clinical research of scientific relevance and significant impact in Endocrinology and Metabolism. This category also includes systematic reviews with meta-analysis.

Requirements for Systematic Reviews with Meta-Analysis

PRISMA Reporting Guidelines: These guidelines help authors transparently report the rationale for their systematic review, the methods used, and the findings.

PRISMA 2020 Statement: Specifically designed to guide the reporting of systematic reviews assessing the effects of interventions. Access the full guidelines at: <http://www.prisma-statement.org/>

Protocol Registration:

Registration Requirement: All systematic reviews with meta-analysis must be registered on a protocol registration platform before manuscript submission to ensure transparency and reliability.

Registration Platforms:

PROSPERO UK (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>): Recommended as the main registration platform.

Open Science Framework (<https://osf.io/>): Supports pre-registration of various research projects, including systematic reviews.

Research Registry (<https://www.researchregistry.com/>): Suitable for registering all types of research studies.

Authors must include the registration number obtained from PROSPERO or other relevant platforms in the manuscript at the time of submission.

Consequences of Non-Inclusion: Failure to provide the registration number may lead to delays in the editorial evaluation process or potential rejection of the article.

The original article must contain a maximum of 3,600 words in the main text, include up to six figures and tables, and have up to 60 references.

– **Review Articles:** These articles provide an overview and critique of a specific topic and are usually solicited by the Editors. If an author wishes to submit an unsolicited review, they should first contact the Editor-in-Chief with an outline of the proposed review and the authors' CVs. While there is no strict limit on word count or reference numbers, the editorial recommendation is to keep the article under 4,000 words, with a maximum of four figures or tables and 100 references. Both invited and unsolicited reviews undergo peer review.

– **Brief Communications:** These articles present preliminary results or studies with limited scope, new data on significant controversies, or conceptual advancements. They provide a succinct description of confirmatory or negative results from focused, simple, and objective trials. Brief communications should be succinct, limited to 1,500 words (excluding abstract, references, and table/figure captions), with a maximum of two illustrations (tables, figures, or one of each), and no more than 30 references.

– **Position Statements, Guidelines, or Consensus:** These documents are prepared by experts to guide clinical practice. Editors may suggest a panel of experts to write such articles, preferably using the GRADE system. Consensus statements or guidelines proposed by professional societies, task forces, and other associations related to Endocrinology and Metabolism may also be published by AESM. All manuscripts will undergo peer review and must be revised in response to feedback; publication will only occur if they meet the journal's editorial standards. Manuscripts must contain up to 3,600 words in the main text, six figures and tables, and up to 60 references.

– **Debates:** This contribution should be solicited by the Editors and addresses a controversial topic in either basic or clinical



30 references.

– **Letters to the Editor:** These allow opinions and discussions in response to articles published in **AE&M** in the previous three editions. Original data related to the published article are encouraged. Letters must contain a maximum of 500 words and include up to five complete references. Figures and tables are not permitted.

– **Editorials:** These contributions, typically solicited by the Editors, focus on the topics of one or more articles published in the same issue of the journal. Editorials have a word limit of 1,500 and may include no more than 20 references.

Authors' Contribution

All authors must confirm that they have sufficiently contributed to the work to take responsibility for significant portions of the manuscript's content. Each author must specify their contributions to the work. During the submission process, the corresponding author will ensure the accuracy and integrity of all data presented in the manuscript.

AE&M recommends that authorship be based on the criteria established by the ICMJE. Unrestricted co-authorship is allowed. Authorship credit should be granted only for the following:

- Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; and
- Drafting the work or reviewing it critically for important intellectual content; and
- Final approval of the version to be published; and
- Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

All collaborators who do not meet the authorship criteria must be listed in the Acknowledgments section, along with any financial support from funding agencies.

Manuscript Preparation

Manuscripts should be submitted as a Microsoft Word file, formatted on A4 paper (210 × 297 mm) with 2 cm margins on all sides. Use Times New Roman or Arial font, size 12, with 1.5 line spacing.

All submissions must include a cover letter highlighting the manuscript's importance and relevance. This letter should also contain the following information: confirmation of any conflicts of interest; assurance that the manuscript is original and has not been published or is not under consideration elsewhere; the ethics committee approval number (for research involving humans and animals); in the case of research carried out in Brazil, the cover letter must contain the **CAAE registration number**, generated by Plataforma Brasil.

Manuscripts that do not comply with all submission guidelines will be held until the necessary items are completed.

AE&M employs an anonymous peer review process, requiring authors to remove any identifying information from their manuscripts. To facilitate the submission process, authors are encouraged to prepare their manuscripts in separate files as described below:

The Cover Page should be structured as follows:

The title of the article must be in English, concise, and informative.

A brief title of no more than 40 characters for page headers.

Full names of authors with their respective academic degrees.

Each author's affiliation should include: university, department, city, zip code, country, email, and ORCID iD (all authors must have an ORCID – Open Researcher and Contributor ID: <https://orcid.org/>).

A corresponding author must be indicated.

Include three to five descriptors in English. Descriptors can be found at the following addresses: <https://meshb.nlm.nih.gov/MeSHonDemand> or <https://meshb-prev.nlm.nih.gov/search/>

Manuscript configuration: The body text must not contain any information regarding the authors' names or affiliations. It should be structured as follows:

Abstract

Main text (article)

Tables, Graphics, Figures, and/or Photographs (must be cited in the main text in numerical order)



Abstract: Original articles, brief communications and case reports must include an abstract of no more than 250 words. The abstract must contain clear and objective information about the study, allowing understanding without reference to the main text. It must be structured into four sections corresponding to the main text headings. All information reported in the abstract must originate from the manuscript, and complete sentences should be used for all sections.

Introduction: The main goal of the introduction is to engage the reader's interest in the article by offering a historical perspective and justifying its objectives.

Materials and Methods: This section must contain comprehensive details on how the study was conducted, enabling other investigators to evaluate and replicate the work. The origin of hormones, unusual chemicals, reagents, and devices must be indicated. For modified methods, only new modifications should be described.

Statistical Analysis: For manuscripts involving complex statistical analysis carried out by a professional statistician, we encourage authors to provide the statistician's contributions by mentioning their name(s) in the Acknowledgments section if they are not listed as co-authors. Identify the software used for the analysis (name, version, year). Specify the hypothesis tests or regression models and indicate the purpose of each method. For Bayesian analyses, present the model used, explain the choice of prior distributions, specify the algorithm used, and detail how many samples were generated and discarded. Use the full term "p-value" rather than just "p" in hypothesis tests, and report p-values to two decimal places (for example, if the second decimal place is zero (e.g., p-value = 0.0001), report as p-value < 0.01). Avoid using the term "statistically significant", since the relevance of the result must be clinical or epidemiological; instead, emphasize the clinical or epidemiological relevance of the results, supported by confidence intervals or effect sizes. We encourage authors to use boxplots or other appropriate graphs to describe means and standard deviations, instead of bar charts with vertical lines indicating error or standard deviation.

Results and Discussion: The Results section should briefly present the experimental data, incorporating both text and tables and/or figures. Avoid repeating results presented in the text that are already shown in tables. For more details on preparing tables and figures, see the sections below. The Discussion should focus on interpreting and explaining the results, with concise and objective comments describing its relationship with other research in the area. Avoid repeating data already presented in the Results section. It may include suggestions to explain those data and conclude with a summary of the main findings.

Other Important Guidelines

Unit of Measurement: Results should be expressed using the metric system. Temperature should be expressed in Celsius degrees, and time of day should be presented using the 24-hour clock format (e.g., 08:00 h, 15:00 h).

Standard Abbreviations: All abbreviations must be defined immediately after the first appearance in the text.

Molecular Genetic Description: Use standard terminology for polymorphic variants, providing the rs numbers for all reported variants. Assay details, such as PCR primer sequences, must be briefly described along with the rs numbers. The pedigree charts must be drawn up in accordance with the published standard: Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL. Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2008 Oct;17(5):424-33. doi: 10.1007/s10897-008-9169-9.

Nomenclatures: For genes, use genetic notation and symbols approved by the HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC) - (<http://www.genenames.org/>).

For mutations, follow the naming guidelines suggested by the Human Genome Variation Society (<http://www.hgvs.org/mutnomen/>).

Provide and discuss the Hardy-Weinberg equilibrium data of the analyzed polymorphisms in the studied population. The calculation of Hardy-Weinberg equilibrium can help in discovering genotyping errors and their impact on analytical methods.

Provide the original frequencies of genotypes, alleles, and haplotypes.

Whenever possible, use the generic name of drugs. When a trade name is used, it must begin with a capital letter.

Use acronyms sparingly and fully explain them upon their first mention.

Funding: All sources of research support (if any), including project numbers and responsible institutions, must be declared. The role of funding agencies in the design of the study, data collection, analysis and interpretation, and manuscript writing should be stated in Acknowledgments.

Acknowledgments: All participants who have made substantial contributions to the manuscript (e.g., data collection, analysis, writing, or editing assistance) but do not meet the authorship criteria should be named with their specific contributions in Acknowledgments in the manuscript. The conflict of interest statement must also be included in this section, if the authors have no



submitted in separate files. Tables must not contain data already mentioned in the text, should be open on the sides, and have a completely white background. Abbreviations used in the tables must be mentioned in alphabetical order in the footer, with their respective full forms. For tables taken from other sources of information or adapted (with proper permission), the credit of the source must be provided at the end of each caption in parentheses. This credit must include a complete bibliographic reference or the copyright information. Likewise, abbreviations used in the figures must be explained in the captions. Only images in JPEG format will be accepted, with minimum resolutions as follows: 1200 dpi for simple black and white graphics, 300 dpi for black and white photographs, and 600 dpi for color photographs. **AE&M** requests that authors retain the original images, as we may contact you to provide these originals if the submitted images present any printing issues.

Photographs: **AE&M** prefers to publish photos of unmasked patients. Authors are encouraged to obtain permission from patients or their families before submitting the manuscript for possible image publication. If the manuscript contains identifiable patient images or protected health information, authors must submit documented authorization from the patient, parent, guardian, or legal representative before the material is distributed to **AE&M** editors, reviewers, and staff. Subjects should be identified using a numerical designation (e.g., Patient 1); initials of names should not be used.

Citations and References

References for printed and electronic documents must adhere to the Vancouver style, as established by the ICMJE. They must be numbered sequentially in parentheses within the text, corresponding to the order of appearance, and listed in the same numerical order on a separate page at the end of the manuscript.

AE&M encourages the use of DOI, as it guarantees a permanent access link to the electronic article. For articles or texts without a DOI published on the internet, include the full URL and the access date. Examples of Vancouver-style citations can be found on the National Library of Medicine (NLM) website at Citing Medicine: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/4BK7256/>.

Example:

Article:

Bein M, Yu QHY, Grand SM, Frati FYE, Kandil I, Filion KB. Levothyroxine and the risk of adverse pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):34. doi: 10.1186/s12902-021-00699-5

Supplementary Documents

Manuscripts must be submitted and filed online in the ScholarOne system – <https://mc.manuscriptcentral.com/aem-scielo>, accompanied by the following items:

- Cover Letter.
- Statement on Research Involving Animals (if applicable).
- The Manuscript.

Each document should be attached separately in the designated field within the system.

To start the submission process, the corresponding author must previously register in the system as an author by creating or associating their ORCID registration at <https://orcid.org/signin>. All authors are required to have an updated ORCID registration associated with their profile.

Funding Statement

When drafting a scientific article, authors must explicitly state the funding sources for their research and publication. It is essential to mention the full names of the organizations that financially supported the study, followed by the respective grant numbers in square brackets, if applicable. For example: "This work was supported by the National Council for Scientific and Technological Development – CNPq [Grant Number/Year]". If the research was conducted without specific funding but as part of the authors' employment, the employer's name must be included.

Furthermore, all sources of research support, including project numbers and the responsible institution, must be stated in the Funding section. It is crucial to indicate the role of funding agencies in the design of the study, data collection, analysis, interpretation, and manuscript preparation. This practice ensures transparency and integrity of scientific publication.



São Paulo, SP, Brazil

Phones: (+55 11) 5575-0311 / (+55 11) 9 9768-6933

E-mail: aem.editorial.office@endocrins.org.br

ABOUT THE JOURNAL

Brief History

Archives of Endocrinology and Metabolism (AEM) is the official journal of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM), affiliated with the Brazilian Medical Association. Published since 1953, AEM focuses on publishing scientific articles across the basic, translational, and clinical areas of Endocrinology and Metabolism. The journal is available exclusively online and offers full open access.

Formerly known as *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia (ABEM)*, AEM is the official scientific journal of SBEM. It serves as a forum for the following medical organizations and associations of interest in the areas of Endocrinology and Metabolism: Brazilian Diabetes Society (SBD) and the Brazilian Association for the Study of Obesity and Metabolic Syndrome (ABESO). The journal is published regularly, with six issues per year, and is made available online on the AEM homepage and [SciELO](#).

To expedite the dissemination of research results, AEM has adopted a rolling publishing model. This approach allows the rapid availability of articles soon after final acceptance, ensuring that scientific findings can be accessed more promptly by researchers, clinicians, and the general public.

Open Science Compliance

AEM follows the Gold Open Access model.

The Open Science movement advocates for collaborative, transparent, and public scientific practices.

Archives of Endocrinology and Metabolism (AEM) adheres to the Gold Open Access model. This model promotes guidelines for a collaborative, shared, and public scientific practice, which are reflected in our editorial policies aimed at ensuring full transparency and free access to knowledge.

Peer Review Process: AEM follows a rigorous peer review process with continuous flow, upholding its adherence to open science principles.

Publication of Preprints and Open Access: AEM supports the publication of preprints and provides open access to all articles, ensuring that discoveries and innovations in endocrinology and metabolism are freely accessible to researchers, clinicians, and the general public.

Code of Good Practice: AEM promotes a code of good research practice for authors, reviewers, and editors, encouraging the sharing of additional datasets and materials in open institutional repositories.

Transparency in Authorship: To reinforce transparency and academic responsibility, AEM requires precise identification of each author's role in multi-authored articles.

Open Science Compliance Form: During manuscript submission, authors are required to complete the Open Science Compliance Form, where authors share manuscript information with the journal and how it aligns with Open Science communication practices.

Ethics in Publication

AEM supports the ethical standards recommended by the [Committee on Publication Ethics \(COPE\)](#), the [Council of Science Editors \(CSE\)](#), and the [World Association of Medical Editors \(WAME\)](#) regarding ethical standards of publication. AEM is dedicated to maintaining integrity and ethics in scientific publishing and adopts strict measures to prevent scientific misconduct.

Among the forms of misconduct, plagiarism, data fabrication, falsification, redundant or duplicate publication, violation of federal, state, or institutional rules, and honorary authorship stand out. AEM does not tolerate any form of scientific misconduct and takes immediate action to address suspected cases.

The Editorial Board of AEM utilizes Similarity Check software to detect similarities in submitted materials and prevent cases of plagiarism and duplication. If misconduct is identified, the Editorial Board will discuss the matter and take appropriate decisions, which may include suspending publication in the journal for a specified period. The authors involved will be immediately informed at each stage of the process.



and literature in planned articles

Considerations on the use of chatbots in manuscripts submitted to AE&M

To ensure the integrity and reliability of results and conclusions in scientific manuscripts using chatbots, and to maintain public confidence in the findings presented, **AE&M** supports WAME recommendations (<https://wame.org/page3.php?id=106>) regarding the ethical considerations related to the use of these technologies in scientific manuscripts, namely:

- **Transparency:** Authors must be transparent about the use of chatbots in the manuscript writing process. This includes providing detailed information about the technology used (name, version, model, and source) and specifying the role of chatbots played in text development.
- **Accountability:** Authors are responsible for the work performed by chatbots on their manuscripts, including ensuring the accuracy of the content and the absence of plagiarism. Human authors must also be able to assert that their articles, including text produced by chatbots, are free from plagiarism.
- **Attribution:** Authors must ensure proper attribution of all sources, including material produced by chatbots. Authors should also seek out and cite sources that support statements made by chatbots.
- **Limitations:** Authors should discuss the limitations and potential biases of using chatbots in the production of scientific texts, such as their inability to understand nuances or ambiguities in language.

AE&M requests authors to disclose the use of generative artificial intelligence (AI) and AI-assisted technologies in the writing process by adding a statement at the end of the manuscript in the main text file, before the list of references. This statement should be placed in a new section titled "Statement of Use of Generative AI and AI-Assisted Technologies in the Writing Process".

The statement must contain the following information: "During the process of preparation of this article, the author(s) used [TOOL/SERVICE NAME] for [PURPOSE]. After using this tool/service, the author(s) reviewed and edited the content as necessary and assume full responsibility for the content of the publication".

It is important to note that this statement is not required for the use of basic text revision tools, such as spelling and grammar checkers, or for managing bibliographic references. If generative AI or AI-assisted technologies were not used in the writing process, adding the statement is unnecessary.

Focus and Scope

The **Archives of Endocrinology and Metabolism - AE&M** - is an open access, peer-reviewed journal dedicated to publishing and disseminating original research in endocrinology, diabetes, and metabolism. The journal's mission is to promote the advancement of knowledge in these fields and contribute to the development of new therapies and clinical approaches.

The journal is an official publication of the [Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism \(SBEM\)](#) and is indexed in several national and international databases, enhancing the visibility and accessibility of published articles. AE&M serves as an important source of information and updates for researchers, health professionals, and students interested in endocrinology, diabetes, and metabolism.

Digital Preservation

This journal adheres to the standards defined in the [SocELO Program Digital Preservation Policy](#).

Indexing Sources

- [Chemical Abstracts](#)
- [CINA](#)
- [EBSCO](#)
- [Excerpta Medica](#)
- [Google Scholar](#)
- [LILACS](#)
- [OvidAlex](#)
- [PubMed/MEDLINE](#)
- [SCOPUS](#)
- [SUDDC](#)
- [Web of Science](#)
- [ZotB](#)



- Frequency: Annual
- Publication mode: rolling publishing
- Year established: 1951

Websites and Social Media

- LinkedIn: <https://www.linkedin.com/company/archendometab/>
- Instagram: <https://www.instagram.com/archendometab/>
- Facebook: <https://www.facebook.com/archEndoMetab>
- X (Twitter): <https://twitter.com/archEndoMetab>

EDITORIAL POLICY

Preprints

The Archives of Endocrinology and Metabolism (A&M) encourages open access and information sharing to generate knowledge among researchers who need it to support their work. A&M accepts manuscripts that have been self-archived in preprint repositories such as arXiv, MedRxiv, PeerJ, and Research Square, among others, provided the repository does not restrict copyright and author reuse rights. Authors who have deposited their manuscripts on a preprint server must ensure that the license required by the platform is compatible with A&M's copyright policy and vice-versa.

A preprint is a complete version of a scientific work that has not yet undergone peer-review. Preprints operate independently of the journal, and their publication does not affect the peer review process. Preprints can be posted at any time during the peer review process. A&M endorses the recommendations of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and only accepts preprints that have the following features:

- Clear identification that the manuscript deposited on the preprint server has not yet been peer-reviewed;
- Indication of the funding sources on the deposited manuscript;
- The preprint server allows to submit a revised version of a manuscript at any time (prior to acceptance).

A&M requires authors to complete the Open Science Compliance Form and submit it as a SUPPLEMENTARY FILE along with the manuscript. This form will be accessible to reviewers. A&M encourages editors to include any comments or opinions regarding the manuscript in Additional Information (Form), so that these can be taken into consideration when providing feedback to the authors.

If the manuscript is accepted by A&M, authors must update the preprint article to include the following information: "This is an original manuscript of an article published by Archives of Endocrinology and Metabolism on [publication date], available at: [URL and DOI]".

A&M does not accept articles deposited on preprint servers available for the digital press, such as Academia.edu or ResearchGate, or those released outside the scientific community before or during the submission and review process at A&M. A&M advises authors and institutions to avoid seeking publicity and press coverage at the preprint stage, as conclusions may change after peer-review. Premature release may inaccurately reflect the results. A&M recommends that authors and institutions only issue press releases for articles posted as preprints after they have been published.

A&M does not accept preprints of the following article categories: narrative reviews, case reports, editorial/opinion/commentary articles, correspondence related to articles published in other journals, or articles that do not include new research and laboratory protocols.

A&M requests that any preprints be listed in the ACKNOWLEDGMENTS section and that the full citation be included in the reference list.

Peer Review Process

The peer review process is a critical component of the article publishing process and helps ensure the quality and credibility of the published work.

A&M adopts a single-anonymized review system for approved manuscripts, in which the reviewers know the names and affiliations of the authors, but the reports sent to the authors are anonymous. Based on their evaluations, reviewers can recommend the manuscript be accepted, rejected, or revised in terms of form and content. Reviewers' opinions are considered by the Associated Editors and the Editor-in-Chief, who then issue a final feedback report to authors. Retractions after the final decision of the Editorial Board are not accepted.



evaluate the scientific quality and integrity in the work, and authors can receive preliminary feedback to improve their manuscripts. This practice allows the scientific community to access research findings earlier, promoting transparency and collaboration.

Transparency and Options Policy in Peer Review:

To enhance trust and recognition in the editorial process, AE&M implements a **Transparency and Options Policy in Peer Review**.

Disclosure of Editors and Reviewers: AE&M is committed to publishing the names of the associate editors and reviewers who participated in the manuscript evaluation in the final article. This initiative aims to ensure transparency and provide credit to the professionals involved in upholding the journal's quality standards.

Transparency Options in the Review Process: AE&M provides authors and reviewers with several options to increase transparency, subject to mutual agreement between the parties:

- **Publication of Reviewer Comments:** The comments provided by reviewers on approved articles may be published alongside the article, with the option for reviewers to disclose their identities.
- **Mutual Disclosure of Identities:** During the review process, authors and reviewers may choose to disclose their identities, if all parties agree.

These policies are designed to promote greater transparency in the peer review process, fostering trust in the published research and ensuring proper recognition for the contributions of all involved.

Open Data

AE&M is committed to the Transparency and Openness Promotion (TOP) guidelines to promote the openness, transparency, and reproducibility of research published by SotEJO journals. These guidelines aim to improve the quality and transparency of published research by emphasizing the importance of clarity in the evidence supporting the studies' conclusions.

To align with these principles, AE&M requests that all datasets associated with submitted manuscripts be accompanied by the [Open Science Compliance Form](#). This form must be completed in detail by the authors, highlighting how the research adheres to Open Science standards, and submitted as a Supplementary File with the manuscript.

Furthermore, AE&M recognizes the numerous benefits of archiving research data and expects that all data underlying the published results be deposited in a public repository. The chosen repository should ensure data preservation (see the registry of research data repositories at [re3data.org](#)) and facilitate making the data findable, accessible, interoperable, and reusable, according to the FAIR Data Principles (Findable, Accessible, Interoperable, and Reusable).

All accepted manuscripts must include the [Open Science Compliance Form](#) as a data availability statement. This form allows authors to indicate whether all data, software codes, and other materials underlying the manuscript text are already available, will be available at the time of publication, or cannot be made available due to legal or ethical reasons. Authors should specify if:

The contents underlying the manuscript text are included within the manuscript, are already available, or will be made available at the time of the article's publication. This should include the titles and respective URLs, access numbers, or DOIs of the files.

If the data cannot be made publicly available, authors must provide a suitable justification in the form. They may also opt to make the data available upon request by reviewers during the evaluation process or to other researchers after publication, provided this condition is justified in the manuscript.

AE&M emphasizes that data sharing in accordance with the FAIR principles allows access to shared data under certain restrictions (such as to protect confidential or proprietary information) but encourages sharing data as openly as possible (while being as restrictive as necessary).

Data Repositories and Reproducibility

To facilitate the reproducibility and dissemination of data, AE&M encourages the deposit and sharing of research data that support the publication of the article. Authors are encouraged to select a data repository that issues a persistent identifier, preferably a DOI – [Digital Object Identifier](#), and has a robust preservation plan to ensure the perpetuity of the data.

Before choosing a repository, authors should consult their institution to identify the most relevant options for their research. Tools such as [FAIRsharing](#) and [re3data.org](#) can help locate suitable repositories. Examples of data repositories include [Dryad](#), [Europeana](#), [Harvard Dataverse](#), [Mendeley Data](#), [Open Science Framework](#), and [Zenodo](#).



well in any cases deemed necessary by the editorial team. It does not apply to invited articles.

Review Process

Article Proof: The corresponding author will receive a proof of the article in text file format (doc, docx or rtf), including observations and changes made by the technical reading team at Segmenta Fama Editores.

Deadline for Review: The review period is 4 days. If any questions remain after this period, the editorial team will reach out to ensure necessary revisions are carried out until the final version of the text is complete.

Exceptions: Authors of guest articles are exempt from publication fees for their articles.

Ethics and Misconduct, Correction and Retraction Policy

AE&M is committed to upholding the highest ethical standards in scientific publishing as recommended by ICMJE, COPE, CSE, and WAME. The goal is to ensure the integrity of published content and maintain the trust of readers, authors, reviewers, and editors.

Misconduct in Publication: Misconduct is defined as any action that includes plagiarism, data falsification, improprieties of authorship, duplicate publication, among other fraudulent practices.

Erratum and Retraction Process:

- **Erratum:** Errata are issued to correct significant errors in publications that may affect the interpretation of data or information, thereby ensuring the transparency and accuracy of the scientific record.
- **Retractions:** Published articles may be portrayed for reasons such as significant findings that compromise the validity of the results, evidence of misconduct, or honest errors that completely alter the interpretation of the findings.
- **Procedure:** The decision to issue an erratum or retraction will be made by the editor-in-chief, following COPE's recommendations. Communication regarding these actions will be clear, transparent, and accessible to all readers.

Conflict of Interest Policy

AE&M requires that all manuscript authors to declare any potential sources of conflict of interest. This includes any financial or personal interests, relationships, or beliefs—whether personal, religious, or political—that could be perceived as influencing an author's objectivity. Potential sources of conflict of interest include, but are not limited to: patent or stock ownership, membership on a company's board of directors, participation in a company's advisory board or committee, and consulting or receiving speaker's fees from a company. The existence of a conflict of interest does not prevent publication. If the authors have no conflict of interest to declare, it must be clear in the cover letter. It is responsibility of the corresponding author to review this policy with all authors and collectively disclose **ALL** relevant business relationships and any other pertinent interests at the time of submission.

Adoption of Similarity Software

The Editorial Board of AE&M utilizes Similarity Check software to detect similarities in submitted materials, helping to prevent cases of plagiarism and duplicate publications.

Gender and Sex Issues

The editorial team of AE&M, as well as the authors publishing in the journal, must always adhere to the [Sex and Gender Equity in Research – SAGER](#) guidelines. The SAGER guidelines provide a framework for reporting information on sex and gender in study design, data analysis, and the results and interpretation of findings. Additionally, AE&M is committed to gender equity in the composition of its editorial board.

Use of Inclusive Language

AE&M endorses the use of people-first language. In all publications, the focus should be on the person before the disease, as the following examples: "subject with obesity" instead of "obese subject", and "subject with diabetes" instead of "diabetic subject". This principle applies to other conditions as well, such as avoiding terms like "acromegalic", "osteoporotic", or "hypertensive". Check your text before posting to avoid unnecessary resubmission delays.

Please read below for further information:



1108 People First: Understanding language in AFM, including for people with disabilities, who may have contributed to their increasing integration into the community. People-first language was adopted by the American Psychological Association in 1992, with the aim of decreasing the focus that is placed upon the diagnosis and increasing the focus on the person. Since then, it has been widely adopted by various organizations addressing chronic diseases and disabilities (1). People-first language is now the standard for referring to people with chronic diseases in a respectful manner, without labeling them by their illnesses (2).

In recent years, diabetes societies have also become concerned with language choices. Diabetes Australia was the first to publish a position statement in 2012, calling for a "new language for diabetes" (3), followed by the International Diabetes Federation, which wrote a technical document on language philosophy. In 2017, the American Association of Diabetes Educators (AADE) and the American Diabetes Association (ADA) organized a task force on language in diabetes care and education, issuing a document with recommendations for language related to diabetes that is respectful, including, person-centered, and strengths based on diabetes clinicians, educators, researchers, journal editors and authors, and other professionals who communicate about diabetes (4). Since then, the ADA's annually published Standards of Medical Care in Diabetes document includes a recommendation to "use language that is person-centered (e.g., 'person with diabetes' is preferred over 'diabetic')" (5).

When it comes to obesity, however, the scientific community is one step behind (2). A simple Google Scholar search reveals approximately 13,500 results for "diabetic people", compared to 295,000 for "people with diabetes". In the case of obesity, the opposite is observed: 73,300 results for "obese people" and 11,200 for "people with obesity". Not surprisingly, obesity is a disease strongly associated with stigma in different scenarios (employment, schools, personal relationships) and it is extremely common in healthcare settings as well (2). In this context, according to several studies, individuals stigmatized due to their weight, or blamed by healthcare professionals tend to gain more weight and have poorer health outcomes (6-8). As such, language matters and the use of people-first language could help to fight stigma, avoiding the characterization of an individual by their disease (2). Considering this, the Obesity Coalition Action has called upon authors and editors of scholarly research, scientific writing, and publications about obesity to use people-first language (9). Several organizations have already signed-on, including The Obesity Society, the World Obesity Federation, and the European Association for the Study of Obesity.

The editorial board of the Archives of Endocrinology and Metabolism, aligned with major journals addressing diabetes and obesity, has decided to require the use of people-first language for manuscript publication. We strongly believe that scientific journals should support people-first language to contribute to help reduce bias and stigma. Hopefully, such a paradigm shift in scientific language will contribute to a positive change in healthcare education and practice.

REFERENCES

1. Crocker AF, Smith SM. Person-first language: are we practicing what we preach? *J Multidiscip Healthc*. 2019;12:125-9.
2. Kyle TK, Puhl RM. Putting people first in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(5):1271.
3. Speight J, Conn J, Dunning T, Skinner TC, Diabetes Australia. Diabetes Australia position statement: A new language for diabetes: improving communications with and about people with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(3):425-31.
4. Dickinson JK, Guzman SJ, Maryniuk MG, O'Brien CA, Kadohira JK, Jackson RA, et al. The Use of Language in Diabetes Care and Education. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1790-4.
5. American Diabetes Association. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S40-S52.
6. Robinson E, Hunger JM, Daly M. Perceived weight status and risk of weight gain across life in US and UK adults. *Int J Obes*. 2015;39(12):1721-6.
7. Wu YK, Berry DC. Impact of weight stigma on physiological and psychological health outcomes for overweight and obese adults: A systematic review. *J Adv Nurs*. 2018;74(5):1030-42.
8. Yoneyama AJ, Carr D, Granberg EM, Major B, Robinson E, Sutton AR, et al. How and why weight stigma drives the obesity "epidemic" and harms health. *BMC Med*. 2018;16(1):123.
9. People-First Language [Internet]. Obesity Action Coalition. [cited 2021 Mar 14]. Available from: <https://www.obesityaction.org/action-through-advocacy/weight-bias/people-first-language/>

Ethics Committee

All research involving human subjects or human tissues must adhere to the principles set out in the Declaration of Helsinki (<https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-humans/>) and must have approval from a Research Ethics Committee or an equivalent. In all experiments involving human beings, it is mandatory to obtain informed consent from the participants and approval from a research ethics committee. This should be clearly stated in the Methods section of the manuscript.



61. EXPERIMENTAL WORK INVOLVING ANIMALS: THE STANDARDS ESTABLISHED BY THE MANUAL FOR THE CARE AND USE OF LABORATORY ANIMALS (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>) and <https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf> the Brazilian Guidelines on the Care and Use of Animals for Scientific and Didactic Purposes (DBCA) of the National Council for the Control of Animal Experimentation - CONCEA (<http://www.concea.br/ceua/wp-content/uploads/sites/56/2015/06/DBCA.pdf>) must be followed.

Submitted manuscripts must include a statement confirming that all described experimentation was performed in compliance with accepted standards of animal care as outlined in the Ethical Guidelines. The number of animals used in each group and experiment should be specified. All research animals must be obtained and used in accordance with federal, state, and local laws, as well as institutional regulations.

Manuscripts are recommended to follow the ARRIVE guidelines (<https://www.nc3rs.org.uk/arrive-guidelines>), developed as part of an NC3Rs initiative to improve the design, analysis, and reporting of animal investigations - improving published information and minimizing unnecessary studies. Experimental work involving animals must also comply with the PREPARE guidelines (<http://www.nc3rs.org.uk/prepare>), in addition to the Brazilian Guideline (DBCA), as outlined in CONCEA Normative Resolution No. 55 (<https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-n-55-de-5-de-outubro-de-2022-434869177>).

Copyright

Authors' Copyright: Authors who publish in AE&M retain the copyright to their works. This means that although the article is published under the aegis of AE&M, the intellectual property of the work remains with the authors.

Licensing under Creative Commons: To facilitate the reuse and distribution of works, articles published in AE&M are licensed under the Creative Commons Attribution (CC-BY) license. This license allows third parties to use and share the published works, provided they give the appropriate credit to the original author and AE&M. This approach promotes the ethical and accessible dissemination of scientific knowledge, allowing works to be widely distributed and reused without restrictions.

Correct Citation of Original Work: In compliance with the CC-BY license, any reuse or distribution of articles published in AE&M must include the correct citation of the original work. This ensures that authors receive due recognition for their work and maintains the academic integrity of the publication process. AE&M's copyright policy reflects our commitment to promoting open science and respecting authors' rights and contributions. By publishing in AE&M, authors gain visibility and recognition for their work, while contributing to the advancement of knowledge in their areas of study.

Intellectual Property and Terms of Use

AE&M adopts a copyright policy that aligns with the recommendations of the SciELO Criteria. This policy is essential for protecting the interests of authors while promoting the open and ethical dissemination of scientific knowledge.

Website Responsibility: The copyright terms applied to the content published in AE&M must be clearly stated and differentiated from the copyright terms applied to the website itself. This ensures transparency and a clear understanding of the rights and responsibilities related to both the journal content and the website.

Author(s) Responsibility: The inclusion of generic, trade, trademark, and similar names in this publication does not imply that these names are exempt from copyright restrictions or other pertinent regulations. It is the responsibility of the author(s) to obtain the necessary authorizations for the reuse of any copyrighted material included in their manuscript.

The opinions expressed by the authors are their sole responsibility.

License Adopted by the Journal

All content and articles published by AE&M, unless otherwise specified, are licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0) license, available at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.pt>. Authors retain the copyright of their works while licensing them under this agreement, which allows reuse and distribution without restriction, provided the original work is properly cited.

Self-Archiving by Authors

AE&M encourages authors to deposit the final published version of their articles in an open access repository, such as an institutional or thematic repository. Authors may deposit their articles immediately after publication, provided they include a link to the published version on the journal's website and properly attribute AE&M for the original publication, along with the correct citation.

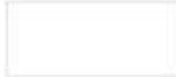
Sponsors and Promotion Agencies

Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM)



Home About Us Editorial Board Editorial Process Editorial Policies Editorial Office Editorial Board Editorial Process Editorial Policies Editorial Office

EDITOR IN CHIEF



**Cesar Luiz
Boguszewski**

Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

DEPUTY EDITORS

Madson Queiroz de Almeida

Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Marcio C. Mancini

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

ASSOCIATED EDITORS

Celia Regina Nogueira

Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Botucatu, SP, Brasil

Cristiane Bauermann Leitão

Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil

Davi Casale Aragon

Departamento de Puericultura e Pediatria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP/USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Fernanda Vaisman Balleiro

Instituto Nacional do Câncer no Rio de Janeiro (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Josivan Gomes de Lima

Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brasil



Home / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

AE&M strongly encourages authors to ensure that manuscripts meet the quality standards outlined by the Enhancing the Quality and Transparency of Health Research Network (EQUATOR) guidelines (<https://www.equator-network.org/>). EQUATOR serves as a directory that provides guidelines aimed at improving the reliability of published health research literature by promoting transparent and accurate reporting.

Manuscripts Categories

AE&M publishes articles in several categories, including:

Original Articles: Unpublished works presenting original experimental, translational, or clinical research of scientific relevance and significant impact in Endocrinology and Metabolism. This category also includes systematic reviews with meta-analysis.

Requirements for Systematic Reviews with Meta-Analysis

PRISMA Reporting Guidelines: These guidelines help authors transparently report the rationale for their systematic review, the methods used, and the findings.

PRISMA 2020 Statement: Specifically designed to guide the reporting of systematic reviews assessing the effects of interventions. Access the full guidelines at: <http://www.prisma-statement.org/>

Protocol Registration:

Registration Requirement: All systematic reviews with meta-analysis must be registered on a protocol registration platform before manuscript submission to ensure transparency and reliability.

Registration Platforms:

PROSPERO UK (<https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>): Recommended as the main registration platform.

Open Science Framework (<https://osf.io/>): Supports pre-registration of various research projects, including systematic reviews.

Research Registry (<https://www.researchregistry.com/>): Suitable for registering all types of research studies.

Authors must include the registration number obtained from PROSPERO or other relevant platforms in the manuscript at the time of submission.

Consequences of Non-Inclusion: Failure to provide the registration number may lead to delays in the editorial evaluation process or potential rejection of the article.

The original article must contain a maximum of 3,600 words in the main text, include up to six figures and tables, and have up to 60 references.

- **Review Articles:** These articles provide an overview and critique of a specific topic and are usually solicited by the Editors. If an author wishes to submit an unsolicited review, they should first contact the Editor-in-Chief with an outline of the proposed review and the authors' CVs. While there is no strict limit on word count or reference numbers, the editorial recommendation is to keep the article under 4,000 words, with a maximum of four figures or tables and 100 references. Both invited and unsolicited reviews undergo peer review.
- **Brief Communications:** These articles present preliminary results or studies with limited scope, new data on significant controversies, or conceptual advancements. They provide a succinct description of confirmatory or negative results from focused, simple, and objective trials. Brief communications should be succinct, limited to 1,500 words (excluding abstract, references, and table/figure captions), with a maximum of two illustrations (tables, figures, or one of each), and no more than 30 references.
- **Position Statements, Guidelines, or Consensus:** These documents are prepared by experts to guide clinical practice. Editors may suggest a panel of experts to write such articles, preferably using the GRADE system. Consensus statements or guidelines proposed by professional societies, task forces, and other associations related to Endocrinology and Metabolism may also be published by AE&M. All manuscripts will undergo peer review and must be revised in response to feedback; publication will only occur if they meet the journal's editorial standards. Manuscripts must contain up to 3,600 words in the main text, six figures and tables, and up to 60 references.
- **Debates:** This contribution should be solicited by the Editors and addresses a controversial topic in either basic or clinical