

U. PORTO

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

INFERTILIDADE, AUTOIMUNIDADE TIROIDEIA E ENDOMETRIOSE

Catarina Sá Couto Condeço Ribeiro

Porto, 2014

TESE DE
MESTRADO
INTEGRADO EM
MEDICINA
2013/2014

centro hospitalar
do Porto



U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228,
4050-313 PORTO, PORTUGAL

INFERTILIDADE, AUTOIMUNIDADE TIROIDEIA E ENDOMETRIOSE

Catarina Sá Couto Condeço Ribeiro*

Área: Ginecologia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dr.ª Joana Mesquita Guimarães**

Porto, 2014

*Aluna do 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto **Assistente hospitalar do Centro Hospitalar do Porto – Centro Materno-Infantil do Norte, Porto; Professora auxiliar convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

TESE DE
MESTRADO
INTEGRADO EM
MEDICINA
2013/2014



RESUMO

Introdução: A doença tiroideia tem despertado um interesse crescente no campo da infertilidade. A tiroidite autoimune (TAI) é a doença autoimune mais comum nas mulheres em idade reprodutiva, com uma prevalência de 5-20%. Vários estudos têm demonstrado uma prevalência superior de TAI em mulheres inférteis e que esta está associada a um risco aumentado de abortamento e desfecho desfavorável nos tratamentos de fertilidade. No entanto, o rastreio destes anticorpos na consulta de apoio à fertilidade permanece controverso. Dado a endometriose poder ser considerada uma doença autoimune, recentemente alguns estudos investigaram a correlação entre estas duas patologias - alguns relatam uma maior prevalência de anticorpos antitiroideus (AAT) nas mulheres com endometriose.

Objetivos: Analisar a prevalência da TAI no universo de casais que recorreram à consulta de apoio à fertilidade do Centro Hospitalar do Porto (CHP) e o seu impacto no desfecho das técnicas de procriação medicamente assistida, assim como testar a correlação entre TAI e endometriose na amostra.

Metodologia: Foram analisados 1050 ciclos realizados entre janeiro de 2011 e dezembro de 2013 no CHP quanto à idade, número de ciclos, duração e causa de infertilidade, doseamento de TSH, resultado dos AAT e desfecho da técnica. Quanto à endometriose foram analisados os mesmos parâmetros em 55 ciclos.

Resultados: Das 325 mulheres estudadas, 85% eram negativas para AAT e 15% positivas. Nos 513 ciclos não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto à idade ($p=0,771$), duração da infertilidade ($p=0,578$), causa de infertilidade ($p=0,117$) e número de ciclos por mulher ($p=0,083$). Foi encontrado um $p=0,048$ e um Odds Ratio de 2,06 com um Intervalo de Confiança de 95% entre [1,1418;3,7169] na análise do desfecho da técnica. No grupo com endometriose também não foram encontradas diferenças significativas.

Conclusões: Foi estimado um risco 2 vezes superior de um desfecho negativo da técnica, em cada ciclo, nas mulheres com AAT positivos quando comparadas com mulheres sem estes anticorpos. Não foi encontrada uma frequência aumentada de AAT nas mulheres com endometriose.

PALAVRAS-CHAVE

Medicina Reprodutiva; Técnicas Reprodutivas; Infertilidade; Tiroidite, Autoimune; Endometriose.

ABSTRACT

Background: Thyroid disease has been claiming an enlarged attention in infertility. Thyroid autoimmunity (TAI) is the most prevalent autoimmune state that affects 5-20% of women during the age of fertility. Several studies have shown a higher prevalence of TAI in infertile women, which is associated to increased risk of miscarriage and reproductive failure after fertility treatments. However, universal screening of such antibodies in fertility approaches remains controversial. Recently, endometriosis has also been considered an autoimmune disease with some studies investigating the correlation between these two immune conditions. Some of them reported a higher prevalence of antithyroid antibodies (ATA) in women with this disease.

Aims: To assess the prevalence of TAI in couples who undergo fertility specialist counseling in Centro Hospital of Porto (CHP) and its impact on the outcome of assisted reproductive techniques as well as to test the correlation between TAI and endometriosis in this sample.

Methods: 1050 cycles were performed from January 2011 to December 2013. Data respecting female age, number of cycles, duration and cause of infertility, TSH measurement, ATA results and fertility technique outcomes were analyzed. Concerning endometriosis, the same parameters were considered in 55 cycles.

Results: As to the 325 females in the study group, 85% were negative for ATA and 15% positive. In the 513 cycles no significant differences were found respecting female age ($p=0,771$), duration of infertility ($p=0,578$), cause of infertility ($p=0,117$) and number of cycles per women ($p=0,083$). In what concerns the technique outcomes, a $p=0,048$ and an Odds Ratio = 2,06 with a confidence interval (95%) [1,1418;3,7169] were calculated. No significant differences were observed in the endometriosis group.

Conclusion: We estimated a double increased risk of an adverse result in the fertility technique outcomes, per cycle, in ATA positive women when compared to ATA negative females. No higher prevalence of ATA in the endometriosis group was found.

KEY-WORDS

Reproductive Medicine; Reproductive Techniques; Infertility; Thyroiditis, Autoimmune; Endometriosis.

ÍNDICE

1	Introdução	6
2	Materiais e Métodos	8
	Tipo de Estudo	8
	População e Amostra	8
	Tratamento de Dados e Análise Estatística	8
3	Resultados	10
	Caracterização da Amostra.....	10
	Estatística Inferencial	13
4	Discussão	14
	Referências	19

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico I - Distribuição da amostra por grupos etários (anos)	10
Gráfico II - Distribuição da amostra por duração da infertilidade (anos)	10
Gráfico III – Distribuição das causas de infertilidade e respetiva frequência de AAT por causa respetiva.....	11
Gráfico IV - Distribuição dos valores de TSH ($\mu\text{UI/ml}$) na amostra, subdivida nos resultados de AAT negativos e positivos.....	11
Gráfico V - Sucesso da técnica de PMA por ciclo de tratamento, distribuídos segundo o resultado de AAT.....	11
Gráfico VI - Endometriose: Distribuição da amostra por grupos etários (anos).....	12
Gráfico VII - Endometriose: Distribuição da amostra por duração de infertilidade (anos).....	12
Gráfico VIII - Endometriose: Sucesso dos Ciclos de Tratamentos de PMA por resultado dos AAT	12

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I - Média de número de ciclos, idade e duração da infertilidade da amostra (anos)	10
Tabela II - Endometriose: média de número de ciclos, idade e duração da infertilidade (anos)	12

1 INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define infertilidade como a ausência de gravidez após dois anos de relações sexuais regulares e sem uso de contraceção⁽¹⁾. Segundo o estudo AFRODITE, realizado em 2009, a prevalência de infertilidade ao longo da vida, em Portugal, é de cerca de 9%⁽²⁾. Esta percentagem tem vindo a aumentar nos últimos anos devido a causas diversas como o adiamento da maternidade, o aumento da prevalência de infeções de transmissão sexual, o sedentarismo, a obesidade e o consumo de tabaco e do álcool. As etiologias são múltiplas e complexas, podendo coexistir mais do que uma, e atingem ambos os sexos.

Neste campo, a doença tiroideia tem despertado um interesse crescente, tanto pela sua possível ligação com a dificuldade em engravidar como pela sua relação com abortamentos de repetição e partos pré-termo⁽³⁾.

A tiroidite autoimune (TAI) representa a doença autoimune mais comum das mulheres em idade reprodutiva, com uma prevalência de 5-20%, e é caracterizada pela presença de anticorpos antitiroideos (AAT), que incluem anticorpos antiperoxidase (anti-TPO) e antitireoglobulina (anti-TG), com ou sem clínica ou subclínica de disfunção tiroideia⁽⁴⁾. Assim, a presença de AAT pode ser detetada em mulheres com hipotiroidismo clinicamente evidente mas também nas quais os níveis de hormonas tiroideias estão dentro dos limites referência, o que traduz um hipotiroidismo subclínico. Vários estudos, mas não todos, têm demonstrado uma prevalência superior da TAI em mulheres eutiroideias inférteis quando comparadas com controlos, emparelhados para a idade⁽⁵⁾. Tem também sido demonstrado que a tiroidite eutiroideia não é causa direta de infertilidade mas que está associada a um risco aumentado de abortamento (incluindo após fertilização *in vitro* (FIV)), parto pré-termo e atraso cognitivo e motor fetal.⁽⁵⁾ Neste panorama e à luz do conhecimento atual existe na literatura muita controvérsia sobre a universalidade do rastreio desta anormalidade analítica na preconceção. Mesmo sabendo que a gravidez representa um desafio *major* para a tiroide, contribuindo para disfunção tiroideia nos casos em que a tiroide é menos capaz de se adaptar adequadamente às alterações relacionadas com este estado fisiológico⁽⁶⁾, as evidências para recomendações terapêuticas são limitadas⁽⁷⁾.

Na última década, a endometriose tem também sido vista como uma doença autoimune, devido à presença de auto anticorpos, à associação com outras doenças autoimunes e com abortamentos imunomediados recorrentes. Esta etiologia pode contribuir para a infertilidade no contexto da TAI de duas formas: por um lado, o aumento de estrogénios circulantes decorrentes da estimulação ovárica nos tratamentos de fertilidade prejudicam severamente a função tiroideia, com efeitos mais marcados nas mulheres com TAI, causando efeitos aditivos à causa primária da infertilidade. Por outro lado, o diagnóstico definitivo da endometriose requer visualização cirúrgica das lesões, o que pode atrasar o seu diagnóstico e prejudicar os resultados dos tratamentos mesmo que haja TAI documentada. Em dois estudos realizados, foi encontrada uma correlação positiva entre a TAI e a endometriose - foi documentada uma prevalência de 25% de endometriose em mulheres com TAI *versus* 14%⁽⁸⁾ do grupo controlo e outro de 44% *versus* 9%⁽⁹⁾.

O objetivo do presente estudo é analisar a prevalência da TAI no universo de casais que recorreram à consulta de apoio à fertilidade do Centro Hospitalar do Porto (CHP) entre janeiro de 2011 e dezembro de 2013 e o impacto da autoimunidade tiroideia no sucesso das técnicas de procriação medicamente assistida (PMA). Para além disso, de forma a eliminar um dos vieses que são as

diferentes causas de infertilidade e particularizando a causa endometriose pelas razões já mencionadas, pretende-se também estudar o impacto da autoimunidade tiroideia no sucesso das técnicas de PMA dentro do grupo de mulheres com endometriose.

Deste modo, as hipóteses testadas baseiam-se em duas questões: (1) a tiroidite autoimune se manifestar na população em estudo como um fator aditivo às causas de infertilidade para um desfecho negativo das técnicas de PMA; e (2) a endometriose e autoimunidade tiroideia positiva se correlacionarem com um pior *outcome* das técnicas de PMA.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

TIPO DE ESTUDO

O presente estudo é um estudo observacional transversal analítico.

POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população é constituída por todas as mulheres que recorreram à consulta de apoio à fertilidade (CAF) do CHP no período compreendido entre janeiro de 2011 e dezembro de 2013.

A amostra compreendeu os registos de todos os processos clínicos eletrónicos das mulheres que recorreram à referida consulta no mesmo período e que realizaram técnicas de FIV e injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).

A base de dados listou todos os ciclos realizados no período citado e contemplou o número do processo, o número do ciclo, a idade feminina, a duração da infertilidade, a causa de infertilidade, a positividade ou não para AAT (anti-TPO ou anti-TG), o doseamento da hormona tireoestimulante (TSH) e o desfecho da técnica usada. O sucesso da técnica foi admitido quando um doseamento da hormona gonadotrofina coriónica (β -HCG) positivo (β -HCG > 5 IU/L) foi confirmado por ecografia transvaginal com evidência de pelo menos um foco cardíaco presente à sexta semana de gestação.

De entre os casos de mulheres com endometriose como causa de infertilidade, foram incluídas neste grupo tanto aquelas com a patologia reconhecida isoladamente como aquelas em que existia outra etiologia associada (feminina ou masculina).

Os dados analíticos foram requisitados no decorrer do protocolo de estudo da consulta de infertilidade e processados e validados pelo Serviço de Química Clínica do CHP.

O fator de exclusão aplicado constou da ausência de registo da positividade ou não para AAT (anti-TPO ou anti-TG).

TRATAMENTO DE DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

A base de dados foi tratada no programa Microsoft Office Excel® 2013 e a análise estatística realizada no programa SPSS® Statistics 17.0 para *Windows*.

Foram utilizados testes T para as variáveis quantitativas e testes de qui-quadrado para as variáveis qualitativas. O nível de significância usado foi de $p < 0.05$.

Foi ainda utilizado o Odds Ratio (O.R.) com intervalo de confiança de 95% (IC95%) para estimar o risco das mulheres AAT positivas terem insucesso na técnica de PMA realizada.

Para a estatística inferencial foram definidas as seguintes hipóteses nulas (H_0):

- H_{01} : não existem diferenças significativas entre as idades (em anos) das mulheres com AAT positivos e com AAT negativos;
- H_{02} : não existem diferenças significativas entre a duração (em anos) da infertilidade das mulheres com AAT positivos e das com AAT negativos;

- H_{0_3} : não existem diferenças significativas entre as diferentes causas de infertilidade das mulheres com AAT positivos e com AAT negativos;
- H_{0_4} : não existem diferenças significativas entre os valores de TSH das mulheres com AAT positivos e com AAT negativos;
- H_{0_5} : não existem diferenças significativas entre o números de ciclos de tratamento realizados por mulheres com AAT positivos e com AAT negativos;
- H_{0_6} : não existem diferenças significativas entre o sucesso da técnica de PMA nas mulheres com AAT positivos e com AAT negativos.

Estas hipóteses foram testadas segundo o teste estatístico apropriado às variáveis em estudo e a hipótese nula rejeitada quando $p < 0.05$.

3 RESULTADOS

CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A base de dados contemplou 1050 ciclos correspondentes a tratamentos de PMA de 689 casais. Desta amostra, e aplicando o fator de exclusão, foram estudados 513 ciclos correspondentes a 325 mulheres.

Da amostra estudada, 82 % dos ciclos tinham um resultado negativo para AAT e 18% um resultado positivo. No total das mulheres estudadas, 85% tinham AAT negativos e 15% AAT positivos.

Na Tabela I, está exposta a média de ciclos, idade e duração de infertilidade na amostra.

Tabela I - Média de número de ciclos, idade e duração da infertilidade da amostra (anos)

	Nº médio de ciclos por mulher	Idade média (anos)	Duração média da infertilidade (anos)
AAT positivos	1,82	33,7	4,1
AAT negativos	1,53	33,4	3,8
Total	1,58	33,4	3,9

A distribuição por grupos etários na amostra pode ser vista no Gráfico I. A maioria das mulheres (83%) tinha entre 30 e os 40 anos de idade.

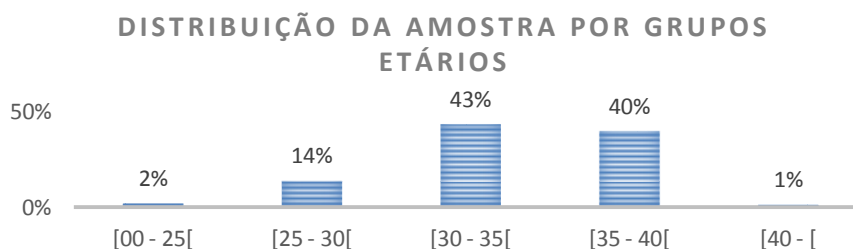


Gráfico I - Distribuição da amostra por grupos etários (anos)

A média de duração da infertilidade foi de 3,9 anos, distribuída segundo o Gráfico II.

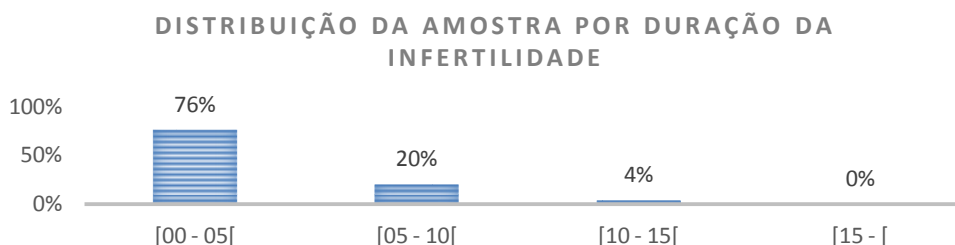


Gráfico II - Distribuição da amostra por duração da infertilidade (anos)

As causas de infertilidade foram divididas em 6 categorias e a sua distribuição na amostra está representada no Gráfico III. Pode também ser vista a distribuição da positividade de AAT por causa de infertilidade. As duas principais contribuições são a etiologia masculina e mista que abarcam 66% dos casos.

DISTRIBUIÇÃO DOS AAT POR CAUSA DE INFERTILIDADE

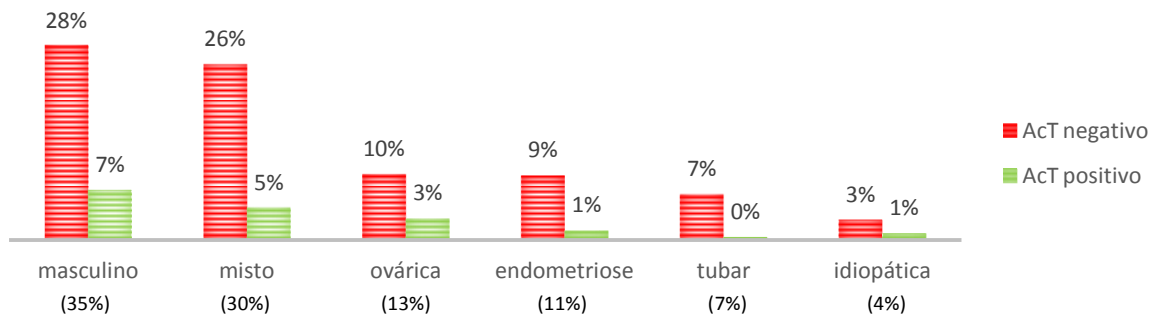


Gráfico III – Distribuição das causas de infertilidade e respectiva frequência de AAT por causa respectiva

No Gráfico IV pode ser analisada a distribuição da amostra por valor de TSH, subdividida entre AAT negativos e positivos, sendo que o valor de referência da normalidade representa o intervalo [0,27-4,21] μ UI/ml. Assim, 87% de todos os ciclos analisados tinham este parâmetro dentro da normalidade.

DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE TSH NA AMOSTRA

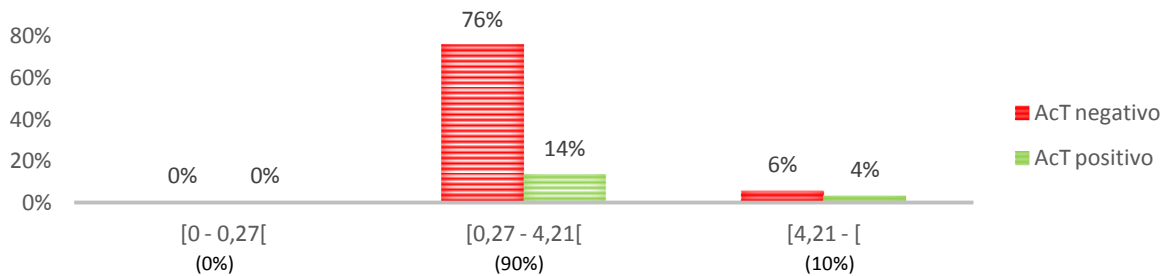


Gráfico IV - Distribuição dos valores de TSH (μ UI/ml) na amostra, subdividida nos resultados de AAT negativos e positivos

O sucesso da técnica foi admitido quando um valor de β -HCG > 5 IU/L foi doseado e posteriormente confirmado pelo menos um foco cardíaco na ecografia transvaginal realizada à sexta semana de gestação. Um resultado favorável da técnica no ciclo em análise (preenchendo ambos os critérios) foi encontrado em 29% dos ciclos com AAT negativos e 18% dos ciclos com AAT positivos (Gráfico V), num total de 27% de sucesso na amostra. Os casos sem transferência refletem ciclos em que, após a estimulação ovárica, não foi possível a recolha de ovócitos, não ocorreu fecundação *in vitro* ou não houve desenvolvimento embrionário.

SUCESO DOS CICLOS DE TRATAMENTOS DE PMA POR RESULTADO DOS AAT

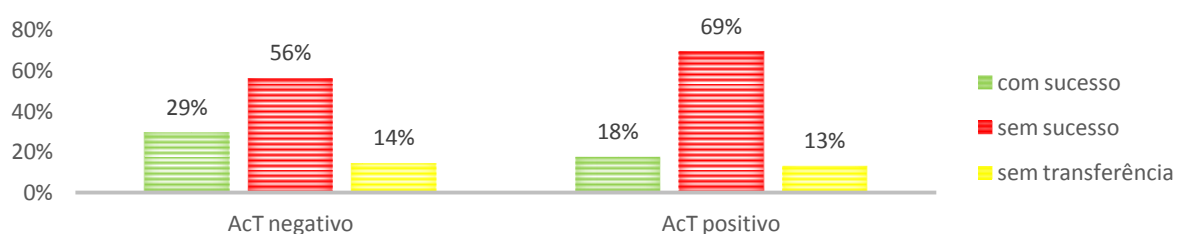


Gráfico V - Sucesso da técnica de PMA por ciclo de tratamento, distribuídos segundo o resultado de AAT

Caracterizando o grupo da endometriose, foram analisados 55 ciclos de tratamento, correspondentes a 32 mulheres com endometriose como causa da infertilidade. Destas, 87% apresentava AAT negativos e as restantes AAT positivos. Na Tabela II, está exposta a média de ciclos, idade e duração de infertilidade neste grupo.

Tabela II - Endometriose: média de número de ciclos, idade e duração da infertilidade (anos)

	Nº médio de ciclos por mulher	Idade média (anos)	Duração média da infertilidade (anos)
AAT positivos	1,75	35,1	3,3
AAT negativos	1,57	34,0	5,6
Total	1,59	34,2	3,6

No Gráfico VI, está presente a distribuição por grupo etário dos ciclos com endometriose:

ENDOMETRIOSE: DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA POR GRUPOS ETÁRIOS (ANOS)

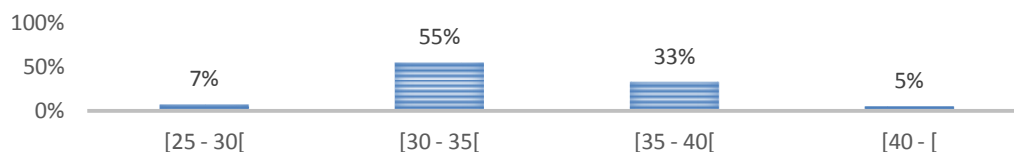


Gráfico VI - Endometriose: Distribuição da amostra por grupos etários (anos)

Quanto à duração da infertilidade, a maioria dos casais tinha entre 0 a 5 anos de infertilidade, seguindo a distribuição apresentada no Gráfico VII.

ENDOMETRIOSE: DISTRIBUIÇÃO AMOSTRA POR DURAÇÃO DA INFERTILIDADE

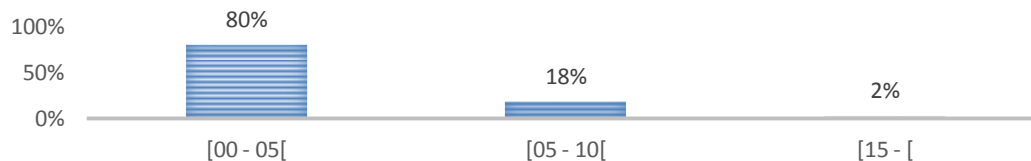


Gráfico VII - Endometriose: Distribuição da amostra por duração de infertilidade (anos)

Um resultado favorável da técnica no ciclo em análise no grupo da endometriose (preenchendo ambos os critérios) foi encontrado em 25% dos ciclos com AAT negativos mas em nenhum dos ciclos com AAT positivos (Gráfico VIII), o que totaliza 25% de sucesso na amostra. Os casos sem transferência representam a mesma circunstância do descrito para o Gráfico V.

ENDOMETRIOSE: SUCESSO DOS CICLOS DE TRATAMENTOS DE PMA POR RESULTADO DOS AAT

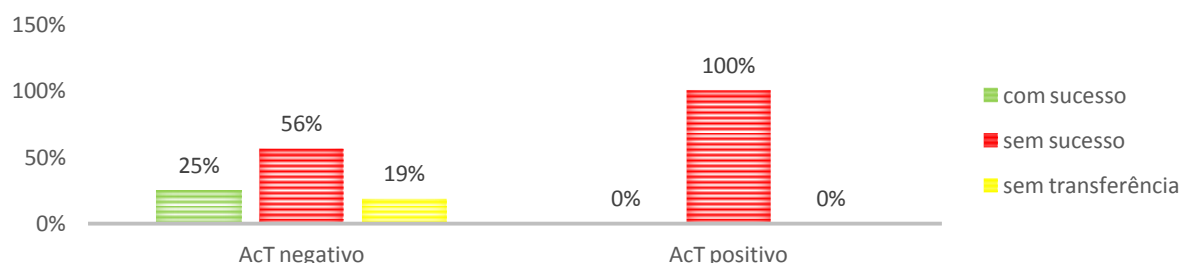


Gráfico VIII - Endometriose: Sucesso dos Ciclos de Tratamentos de PMA por resultado dos AAT

ESTATÍSTICA INFERENCIAL

Foram testadas as hipóteses nulas referidas na secção de materiais e métodos, tanto no total da amostra como no grupo com endometriose. Nesse último, a H_{03} não foi testada dado já estar a ser excluída a interferência das diferentes causas de infertilidade no resultado.

AMOSTA TOTAL

Nos 513 ciclos analisados não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto à idade (H_{01} : $p=0,771$), duração da infertilidade (H_{02} : $p=0,578$), causa de infertilidade (H_{03} : $p=0,117$) e número de ciclos por mulher (H_{05} : $p=0,083$), tendo sido aceites as respetivas hipóteses nulas (H_{01} a H_{03} e H_{05}). Quanto à H_{04} , a distribuição por classes de intervalos da TSH da amostra não permitiu a aplicação do teste estatístico adequado, uma vez que apenas 13,8% dos ciclos tinham valores de TSH fora do intervalo de referência [0,27-4,21] $\mu\text{UI/ml}$ (<20%).

Podemos então afirmar que a idade, a duração e a causa da infertilidade são variáveis independentes relativamente à autoimunidade tiroideia, o que traduz que diferenças encontradas entre os dois grupos (AAT negativos e AAT positivos) não são influenciadas pela variável dependente “ciclo”.

A hipótese nula referente às diferenças entre o sucesso dos tratamentos de PMA entre os dois grupos (H_{06}) foi rejeitada uma vez que aplicado o Teste Qui-Quadrado para variáveis independentes qualitativas, o p encontrado foi de 0,048 ($p<0,05$). No que respeita o sucesso da técnica em ambos os grupos, foi calculado um O.R. de 2,06 com um IC95% entre [1,1418;3,7169] o que traduz um risco 2 vezes superior de mulheres com AAT positivos terem um desfecho negativo em cada ciclo de tratamento quando comparadas com mulheres com AAT negativos.

GRUPO COM ENDOMETRIOSE

Nos 55 ciclos analisados não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto à idade (H_{01} : $p=0,840$), duração da infertilidade (H_{02} : $p=0,139$), valores de TSH (H_{04} : $p=0,505$), número de ciclos por mulher (H_{05} : $p=0,467$) e sucesso da técnica de PMA (H_{06} : $p=0,084$), tendo sido aceites as respetivas hipóteses nulas (H_{01} , H_{02} , H_{04} , H_{05} e H_{06}).

4 DISCUSSÃO

Apesar de a relevância clínica da TAI ser ainda controversa, quando várias informações são consideradas, resultados sugerem que esta constitui um marcador útil de anormalidades imunológicas.⁽¹⁰⁾ Se os AAT estiverem associados a perda fetal, então poderão afetar a fecundação, o desenvolvimento ou a implantação embrionária e podem ser usados como marcadores de prognóstico em pacientes que recorrem a técnicas de PMA⁽¹¹⁾.

O exato mecanismo subjacente à associação entre TAI e abortamento permanece motivo de debate. Duas possibilidades de associação podem ser consideradas: disfunção imune e /ou falência da função tiroideia na presença de TAI durante os tratamentos de PMA e gravidez subsequente⁽¹²⁾.

Este estudo teve como primeiro objetivo analisar a prevalência da TAI no universo de casais da consulta de infertilidade desta instituição, baseado nos dados disponíveis no processo clínico eletrônico (PCE) registado em consulta.

Na amostra, 82% dos ciclos tinham AAT negativos e 18% AAT positivos, o que se traduziu numa frequência de 85% de mulheres com AAT negativos e 15% de mulheres com AAT positivos. Embora, em média, tenha sido necessário um maior número de ciclos até uma mulher com AAT positivos conseguir engravidar, não foi encontrada significância estatística entre o número de ciclos realizado neste grupo e no com AAT negativos. No entanto, esta diferença entre a frequência de AAT no total dos ciclos e no universo das mulheres dever-se-á a essa média superior.

A frequência de 15% de mulheres com AAT positivos na amostra deste trabalho aproxima-se dos dados relatados na literatura, uma vez que se situa perto do limite superior estimado para a idade reprodutiva da mulher, descrita como tendo uma prevalência entre 5 a 20%⁽⁵⁾. Como a prevalência de AAT observada na nossa amostra não difere da população geral, este dado sugere que a TAI não será uma causa de infertilidade *per se*, pois o esperado nesse caso seria uma prevalência superior à da população em idade fértil. A TAI será então, no contexto da infertilidade, um fator aditivo à causa primária.

Esta frequência poderá no entanto estar sobre ou subestimada na população uma vez que aplicado o principal fator de exclusão (ausência de registo do resultado da análise aos AAT no PCE), a amostra ficou significativamente diminuída. Das 689 mulheres que recorreram a esta consulta no período em questão, apenas 75% foram efetivamente incluídas no estudo. Isto poderá dever-se principalmente ao facto de o doseamento de AAT não estar incluído num protocolo institucional dada a controvérsia que existe no rastreio desta patologia tanto nas mulheres inférteis como durante a gravidez⁽⁶⁾.

Se por um lado é pertinente conhecer o impacto desta patologia na população de mulheres inférteis, tanto em termos da abordagem da fertilidade como em termos de *outcomes* obstétricos (abortamentos de repetição e partos pré-termo), as estratégias a oferecer no caso de um resultado positivo não são consistentes.

Apesar de um rastreio poder permitir, a longo prazo, conhecer a prevalência da autoimunidade tiroideia nas mulheres que procuram a consulta e definir planos que permitam otimizar os cuidados e os resultados das técnicas, a verdade é que, neste âmbito, o doseamento destes anticorpos seria provavelmente apenas epidemiológico, dado as possibilidades terapêuticas serem escassas e controversas. Para além do uso de hormonas tiroideias, a modulação do sistema imune com

imunoglobulinas tem sido utilizada. Estas terapêuticas são instituídas com o objetivo de diminuir a taxa de abortamento, uma vez que a TAI *per se* não altera as taxas de implantação⁽⁵⁾.

Estudos sugerem que um rastreio universal terá efetivamente uma relação custo-benefício favorável tendo em conta: (1) a elevada prevalência desta patologia nas mulheres inférteis; (2) uma terapêutica com levotiroxina (LT4) poder ter efeitos benéficos nos resultados das técnicas de PMA quando há hipotireoidismo diagnosticado, mesmo que subclínico (TSH aumentado) - menor probabilidade de abortamento e parto pré-termo em mulheres com AAT positivos quando tratadas com LT4⁽¹³⁾; e (3) essa terapêutica poder prevenir as consequências de um hipotireoidismo clínico instalado durante a gravidez⁽¹⁴⁾.

No entanto, se o aumento de perdas fetais é devida a uma atividade imunológica desregulada e se realmente os AAT representarem meramente um marcador indireto de uma condição imunológica, não existe intervenção médica comprovada que possa ser proposta⁽¹⁰⁾. Apesar de um estudo ter revelado um melhor *outcome* nas FIV (taxa de nascimento por embrião transferido) em mulheres AAT positivas tratadas com imunoglobulinas IgG⁽¹⁵⁾, mais estudos seriam necessários para apoiar esta abordagem na prática clínica.

Nos casos em que as mulheres com AAT positivos são eutiroideias na preconcepção, os desafios impostos à tiroide durante a gravidez, e de forma ainda mais preponderante nos tratamentos de PMA devido ao aumento suprafisiológico de estrogénios, predispõem mais estas mulheres com AAT positivos a um hipotireoidismo (clínico ou subclínico)⁽¹²⁾ com as consequências tanto maternas quanto fetais já conhecidas.

Se um estudo belga de 2003 defende que o doseamento das hormonas tiroideias e seus anticorpos deveria ser realizado às mulheres inférteis antes dos tratamentos de PMA para referenciar mulheres em risco de abortamento⁽¹²⁾, um estudo alemão de 2000 sugere a inclusão da determinação de AAT apenas na avaliação de mulheres com falha recorrente de implantação após FIV⁽¹¹⁾ ao invés de utilizar este teste como ponto de partida.

Atualmente, mesmo durante a gravidez, a Sociedade Americana de Endocrinologia recomenda apenas o rastreio em mulheres de alto risco, apesar dessa prática poder perder 30-50% das mulheres com TAI que beneficiariam de tratamento.⁽⁷⁾

O adiamento da maternidade é atualmente uma problemática significativa no campo da fertilidade. A maior ansia por formação profissional específica e as dificuldades económicas sentidas nos dias de hoje poderão contribuir também para uma procura mais tardia da consulta de infertilidade, o que pode atrasar a procura de ajuda especializada, prolongar a duração da infertilidade e aumentar a idade materna nas primigestas. Apesar de não terem sido encontradas diferenças significativas nos dois grupos em estudo, tanto quanto à idade quanto à duração da infertilidade, este atraso na sua globalidade poderá também contribuir para uma menor taxa de sucesso nas técnicas de PMA e ser um fator confundidor neste estudo.

Foi reportado que a fertilidade declina nas mulheres acima dos 30-35 anos e que as taxas de gravidez em FIV diminuem também significativamente com a idade. De facto, mesmo com esta técnica, a idade feminina é o fator mais importante a afetar a probabilidade de uma gravidez viável e levada até ao fim quando os seus próprios óvulos são usados. As taxas de sucesso diminuem a cada ano e são particularmente baixas em mulheres com 40 anos ou mais. Este declínio no sucesso da FIV relacionado com a idade está de acordo com a diminuição da resposta ovárica às gonadotropinas e, mais significativamente, com o marcado declínio das taxas de implantação⁽¹⁶⁾. Desta forma, e tendo em conta que 40% da amostra em estudo tinha entre 35 e 40 anos, as baixas taxas de sucesso (27%

na totalidade da amostra) podem estar relacionadas com esta circunstância, independentemente do resultado dos AAT.

Se por um lado a probabilidade de abortamento espontâneo está aumentada em mulheres mais velhas⁽⁶⁾, estudos demonstram que a presença de auto-anticorpos também aumenta com a idade⁽¹⁷⁾. Em teoria, mulheres com TAI deveriam ser aconselhadas a planejar a gravidez numa idade precoce mas este tipo de aconselhamento é mais fácil de conceptualizar do que aplicar na prática⁽¹⁰⁾.

O segundo propósito desta investigação constou, então, na análise do impacto da autoimunidade tiroideia no sucesso das técnicas de PMA, uma vez que a TAI tem sido associada em diversos estudos a uma maior taxa de abortamentos, mesmo após FIV, incluindo em mulheres eutiroideias⁽¹¹⁾.

De facto, na amostra em estudo foi encontrada uma associação estatisticamente significativa entre o desfecho dos ciclos de PMA em mulheres com AAT positivos e negativos, isto é, foi observado que mulheres com AAT positivos tem duas vezes maior risco de terem insucesso, em cada ciclo de tratamento de PMA, do que mulheres com AAT negativos.

Existem várias hipóteses para a patogénese da infertilidade e perda fetal, decorrente da TAI, no contexto da reprodução medicamente assistida, tanto tiroide dependentes como independentes.

Uma das hipóteses propostas é a do potencial papel dos AAT no líquido folicular das mulheres eutiroideias submetidas a FIV. Num estudo realizado em 2011, foram mensuradas as concentrações de anti-TGO e anti-TG no líquido folicular de todas as mulheres afetadas sendo que estas eram aproximadamente metade daquela encontrada no soro aquando da recolha ovocitária. Foi proposto que a presença de AAT poderia causar citotoxicidade mediada pelos anticorpos no folículo ovárico em crescimento e deteriorar a maturação do ovócito, o qual poderia reduzir a sua qualidade e o seu potencial de desenvolvimento⁽⁵⁾.

Outra hipótese proposta nesse estudo foi a da reatividade cruzada. Os AAT foram sugeridos como influenciadores da fertilidade por terem como alvo a zona pelúcida, os recetores da β -HCG e outros antigénios placentares. Daí ter surgido a sugestão de que a ICSI seria preferível à FIV nestas mulheres dado a ausência de necessidade de interação do espermatozoide com a zona pelúcida. No estudo em questão, a técnica de microinjeção foi aplicada a todas as mulheres AAT positivas que obtiveram um teste de gravidez positivo, o que os levou a propor esta técnica como primeira escolha nas mulheres com AAT positivos, visando evitar falhas de fecundação⁽¹⁸⁾.

O presente estudo não foi desenhado para identificar a técnica aplicada em cada ciclo mas tal análise seria profícua num futuro próximo. Se de facto a ICSI for superior neste grupo, seria então preponderante implementar o rastreio universal desta patologia de forma a minorar os impactos económicos e psicológicos do insucesso nas técnicas nas mulheres AAT positivas.

Analisando o gráfico de distribuição das diferentes etiologias de infertilidade e a prevalência de AAT em cada uma, foi notória uma prevalência significativa de AAT nas mulheres dos casais com apenas causa masculina atribuída para a infertilidade. Apesar de nestes casos as alterações do espermograma serem contornadas com as técnicas, a positividade destes anticorpos pode contribuir para alterações do próprio ovócito, como já foi referido, e ter impacto na sua maturação para além de poder prever prognósticos obstétricos mais adversos. Este facto salienta a importância de estudo do casal na infertilidade como um todo e da importância de protocolar a abordagem.

Embora o objetivo final dos tratamentos de PMA seja um nado-vivo em casa, a CAF considera um caso de sucesso quando é detetada atividade cardíaca fetal positiva há sexta semana de amenorreia, momento no qual a paciente tem alta e é referenciada à consulta de obstetria para vigilância da sua

gravidez. Mesmo tendo os abortamentos precoces (até à 6ª semana) sido considerados (β -HCG > 5 que se traduziu na ocasião da ecografia em ausência de atividade cardíaca fetal), mulheres com abortamentos do primeiro trimestre foram incluídas no resultado favorável. No seguimento dos diversos ensaios publicados, uma próxima etapa a estudar nesta amostra seria a efetiva taxa de nascimentos assim como a idade gestacional em que tal parto ocorreu.

Apesar de a maioria das mulheres ter um doseamento de TSH dentro dos valores de referência, não foi estudado se tais mulheres tiveram noutra ocasião hipotireoidismo clínico e estão agora sob tratamento endócrino de substituição. Embora a autoimunidade seja um fator crucial na patologia tiroideia, outras doenças podem contribuir para uma má resposta da glândula à gravidez e contribuir para as perdas fetais nas primeiras 6 semanas por, por exemplo, degeneração precoce do corpo lúteo.

Quanto às mulheres com endometriose, os dados obtidos foram semelhantes aos da amostra total com exceção do sucesso da técnica, no qual não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. No entanto, apesar de nenhuma das mulheres com endometriose e AAT positivos ter obtido uma gravidez, apenas 7 ciclos foram incluídos. Para que este parâmetro seja validado, será crucial a continuação deste estudo com aumento da amostra por inclusão de novos casos.

Segundo dados já descritos, tanto correlações positivas quanto negativas já foram feitas entre estas duas patologias. Um estudo brasileiro feito em 2003 com 148 mulheres com endometriose foi ao encontro dos resultados obtidos nesta análise e não aconselha o rastreio de distúrbios tiroideus em mulheres com endometriose já que, nessa amostra, a frequência de AAT nas mulheres com endometriose foi menor do que no grupo controlo⁽¹⁹⁾.

Um possível enviesamento deste grupo particular em estudo é a inclusão de algumas etiologias mistas com endometriose no grupo em análise.

Em conclusão, no que concerne a abordagem sistemática da patologia tiroideia na consulta de apoio à fertilidade, a conduta permanece discutível mas já existem evidências da sua preponderância na prática clínica. As evidências documentadas neste estudo levam-nos a crer que o rastreio universal de TAI através do doseamento de AAT nas mulheres inférteis possa acarretar um potencial benefício na prestação de cuidados a este grupo vulnerável. Futuras análises, com uma maior amostragem, serão necessárias para tirar conclusões mais acuradas no grupo específico da endometriose.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à Dra. Joana Mesquita Guimarães pelo empenho e disponibilidade que demonstrou e pelas orientações e sugestões fundamentais na realização deste trabalho.

Agradeço também há minha família pelo apoio, dedicação e incentivo ao longo de todo este longo percurso.

Por último, ao meu namorado Miguel Hespanhol, pelo apoio incondicional e enorme contribuição para a estrutura informática da base de dados.

REFERÊNCIAS

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Human reproduction*. 2009;24(11):2683-7.
2. Carvalho JLS. Estudo AFRODITE – Caracterização da Infertilidade em Portugal. 2010.
3. Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *Journal of autoimmunity*. 2012;38(2-3):J275-81.
4. Poppe K, Velkeniers B, Glinoyer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clinical endocrinology*. 2007;66(3):309-21.
5. Artini PG, Uccelli A, Papini F, Simi G, Di Berardino OM, Ruggiero M, et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2013;29(1):36-41.
6. Lepoutre T, Debieve F, Gruson D, Daumerie C. Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2012;74(4):265-73.
7. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(10):1081-125.
8. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2007;23(5):279-83.
9. Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Human reproduction*. 1991;6(3):338-45.
10. Poppe K, Glinoyer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Human reproduction update*. 2003;9(2):149-61.
11. Bussen S, Steck T, Dietl J. Increased prevalence of thyroid antibodies in euthyroid women with a history of recurrent in-vitro fertilization failure. *Human reproduction*. 2000;15(3):545-8.
12. Poppe K, Glinoyer D, Tournaye H, Devroey P, van Steirteghem A, Kaufman L, et al. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(9):4149-52.
13. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2006;91(7):2587-91.
14. Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2004;18(2):153-65.
15. Sher G, Maassarani G, Zouves C, Feinman M, Sohn S, Matzner W, et al. The use of combined heparin/aspirin and immunoglobulin G therapy in the treatment of in vitro fertilization patients with antithyroid antibodies. *American journal of reproductive immunology*. 1998;39(4):223-5.
16. Balasch J, Gratacos E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Fetal diagnosis and therapy*. 2011;29(4):263-73.

17. Zahava Vadasz TH, Aharon Kessel and Elias Toubi. Age-related autoimmunity. BMC Medicine. 2003.
18. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. American journal of reproductive immunology. 2011;66(2):108-14.
19. Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, Benetti-Pinto CL. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. Human reproduction. 2007;22(10):2693-7.