

# Auto-imunidade tiroideia e infertilidade em mulheres submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida

## *Thyroid autoimmunity and infertility in women undergoing assisted reproductive techniques*

Marta Alves<sup>1</sup>, Celestino Neves<sup>1</sup>, Sandra Soares<sup>2</sup>, Ana Margarida Póvoa<sup>2</sup>, Lucinda Calejo<sup>2</sup>, Pedro Xavier<sup>2</sup>, Maria José Madureira<sup>2</sup>, Cláudia Coelho<sup>2</sup>, Renata Leite<sup>2</sup>, Andreia Carvalho<sup>2</sup>, David Stevenson<sup>2</sup>, Miguel Pereira<sup>1</sup>, Davide Carvalho<sup>1</sup>, Sónia Sousa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital de São João, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

<sup>2</sup> Unidade de Medicina da Reprodução, Serviço de Ginecologia, Hospital de São João, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto

Correspondência: Marta Alves › Serviço de Endocrinologia › Hospital de São João › Alameda Prof. Hernâni Monteiro › 4200-319 PORTO › marta.mfa@gmail.com

### RESUMO

**Introdução:** Alguns estudos mostram que a taxa de gravidez é significativamente menor em mulheres com anticorpos anti-tiroideus positivos, sugerindo interferência da autoimunidade tiroideia com a implantação. Outros estudos negam esta associação. **Objectivo:** Comparar o sucesso (gravidez clínica) de diferentes técnicas de reprodução medicamente assistida (RMA) em mulheres com anticorpos anti-tiroideus positivos e negativos. **Material e Métodos:** Analisaram-se os dados de 235 mulheres candidatas à realização de técnicas de RMA (ICSI – microinjecção intracitoplasmática, FIV – Fertilização in vitro, DGPI – diagnóstico genético pré-implantatório, ou IIU – inseminação intrauterina) ao longo de 7 meses. Os doseamentos de TSH, T4L, T3L, anti-TPO e anti-Tg foram realizados previamente ao início do tratamento. Conseguiram-se ciclos completos em 195 mulheres (ICSI - 125, FIV - 31, IIU – 22, DGPI – 17). Os resultados são expressos em média±DP (mín-máx) e em percentagem. Fez-se ainda análise estatística com o teste de correlação de Pearson e Spearman; os resultados com valor de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos. **Resultados:** A maioria apresenta TSH normal (96,9%) e 92,8% apresentam TSH  $< 2,5 \mu\text{UI/mL}$ . Os anticorpos anti-TPO foram positivos em 14,8% e os anti-Tg em 23,6% da amostra total. A taxa de gravidez clínica global foi de 37,4%. Este valor foi maior para a ICSI (44%), seguido da FIV (35,5%), DGPI (23,5%) e IIU (13,6%). Verificou-se uma menor percentagem de gravidez clínica entre as mulheres “anti-TPO+”, comparativamente às “anti-TPO+ e/ou anti-Tg+” e sem TAI (“anti-TPO- e anti-Tg-”). Esta diferença, observada quando se usam apenas os anti-TPO para definir TAI, dilui-se quando se comparam os grupos “sem TAI” e “anti-TPO e/ou anti-Tg positivo”. Contudo, aplicando o teste de correlação de Spearman, não se verificou significância estatística no que concerne à influência da positividade ou negatividade dos anticorpos “anti-TPO” e dos “anti-TPO e/ou anti-Tg” na obtenção de gravidez clínica. **Conclusões:** Apesar de os resultados não serem estatisticamente significativos, facto para o qual poderá contribuir o reduzido número mulheres com anticorpos positivos e o reduzido número de gravidezes clínicas nestas mulheres, a percentagem de gravidez clínica parece ser afectada pela positividade para anticorpos anti-TPO. No entanto, esta influência dilui-se quando os anticorpos anti-Tg também são utilizados para definir TAI. Estes resultados permitem-nos supor que qualquer

possível interferência com a possibilidade de engravidar possa estar, fundamentalmente, na dependência da influência directa ou indirecta dos anticorpos anti-TPO.

#### PALAVRAS-CHAVE

Reprodução medicamente assistida; Auto-imunidade; Tiróide.

#### ABSTRACT

*Introduction: Some studies show that pregnancy rate is significantly lower in women with positive anti-thyroid antibodies, suggesting interference of thyroid autoimmunity with embryo implantation. Other studies deny this association. Objective: To compare the success (clinical pregnancy) of different assisted reproductive technologies (ART) in women with positive and negative anti-thyroid antibodies. Material and Methods: We analyzed data from 235 women candidates for the realization of ART (ICSI - intracytoplasmic microinjection, IVF - in vitro fertilization, PGD - Preimplantation genetic diagnosis, or IUI - intrauterine insemination) over 7 months. Determination of TSH, FT4, FT3, anti-TPO and anti-Tg was performed prior to initiation of treatment. Completed cycles occurred in 195 women (ICSI - 125, IVF - 31, IUI - 22, PGD - 17). Results are expressed as mean  $\pm$  SD (min-max) and percentage. Statistical analysis with the Pearson correlation test and Spearman were done; results with  $p < 0.05$  were considered statistically significant. Results: The majority had normal TSH (96.9%) and 92.8% had TSH  $< 2.5 \mu\text{UI} / \text{mL}$ . Anti-TPO antibodies were positive in 14.8% and anti-Tg antibodies in 23.6% of the total sample. The overall clinical pregnancy rate was 37.4%. This value was higher for ICSI (44%), followed by IVF (35.5%), PGD (23.5%) and IUI (13.6%). There was a lower percentage of clinical pregnancy in women "anti-TPO +" compared to "anti-TPO + and / or anti-Tg +" and without AIT. This difference, observed when using only the anti-TPO to set AIT, is diluted when comparing the groups "without AIT" and "anti-TPO+ and/or anti-Tg+". However, applying the Spearman correlation test, there was no statistical significance regarding the influence of antibody positivity or negativity of "anti-TPO" and "anti-TPO and/or anti-Tg" in achieving clinical pregnancy. Conclusions: Although results were not statistically significant, a fact which may be related to the low number of women with positive antibodies and the small number of clinical pregnancies in these women, the clinical pregnancy rate seems to be affected by positivity for anti-TPO antibodies. However, this influence is diluted when the anti-Tg antibodies are also used to define AIT. These results allow us to assume that any possible interference with the ability to become pregnant may be fundamentally dependent on the direct or indirect influence of anti-TPO antibodies.*

#### KEYWORDS

Assisted reproductive technologies; Autoimmunity; Thyroid.

## INTRODUÇÃO

A doença auto-imune da tiróide apresenta uma prevalência entre 5 a 15% e representa o distúrbio endócrino mais frequente em mulheres em idade reprodutiva. A presença de anticorpos anti-tiroideus circulantes constitui um marcador de tiroidite auto-imune (TAI), também designada de

tiroidite de Hashimoto. É a doença auto-imune específica de órgão mais frequente<sup>1,2</sup>.

Os anticorpos anti-tireoperoxidase (anti-TPO) são mais sensíveis que os anti-tireoglobulina (anti-Tg) para o diagnóstico de doença auto-imune da tiróide, sendo considerados o principal marcador diagnóstico para a identificação de auto-imunidade tiroideia<sup>3,4</sup>. De facto, em doentes com TAI os

doseamentos de anti-Tg são menos vezes positivos relativamente aos de anti-TPO. No entanto, em alguns casos, soros anti-Tg positivos podem ser negativos para anti-TPO. Portanto, a determinação conjunta de ambos os tipos de anticorpos anti-tiroideus constitui uma forma mais sensível de diagnóstico de auto-imunidade tiroideia<sup>3</sup>.

A disfunção tiroideia e a positividade para anticorpos anti-tiroideus aumentam, de forma independente, o risco de infertilidade e de abortamento. Durante o primeiro trimestre, a mulher com TAI apresenta um maior risco de abortamento comparativamente a mulheres sem TAI, mesmo quando eutiroideias<sup>5</sup>.

Nas mulheres inférteis, a prevalência de auto-imunidade tiroideia é significativamente elevada relativamente aos controlos, especialmente se existir endometriose e disfunção ovárica, sobretudo síndrome do ovário poliquístico<sup>5,6</sup>. De facto, os níveis de T3 modulam a acção das gonadotropinas (FSH e LH) na biosíntese esteróide e vários locais de ligação da T3 foram identificados em células estromais e da granulosa de mamíferos e em ovócitos humanos<sup>7</sup>. A disfunção tiroideia, por si só, interfere com o normal funcionamento ovárico e é mais frequente em mulheres com anti-TPO positivos<sup>6</sup>.

Foi ainda demonstrado que a hiperestimulação ovárica controlada na preparação para a Reprodução Medicamente Assistida (RMA) tem um impacto significativo na função tiroideia, particularmente na presença de TAI<sup>5</sup>. Em mulheres sem TAI estas alterações são transitórias, mas naquelas com evidência de auto-imunidade, a estimulação estrogénica pode levar a alterações da função tiroideia que se prolongam durante toda a restante gravidez<sup>8</sup>. Por estes motivos é recomendada a aferição da função tiroideia e dos níveis de anticorpos anti-tiroideus em mulheres inférteis, antes da aplicação de técnicas de RMA, e o seguimento destes parâmetros durante a gravidez nos casos de auto-imunidade positiva<sup>5</sup>.

A taxa de gravidez de mulheres subme-

tidas a técnicas de RMA parece ser significativamente menor em mulheres com positividade para auto-anticorpos órgão-específicos, tais como os anti-tiroideus e os anti-ovário<sup>9</sup>. Há, contudo, também, estudos que mostram taxas de gravidez comparáveis em mulheres com e sem TAI submetidas a técnicas de RMA, sugerindo não existir interferência da auto-imunidade com a implantação<sup>8,10-12</sup>.

A interpretação dos dados disponíveis é difícil por várias razões, entre as quais se incluem a heterogeneidade das amostras estudadas, o facto de muitos estudos não serem controlados, serem retrospectivos e as amostras serem insuficientes. As diferenças resultantes da utilização de diferentes métodos para a detecção de anticorpos anti-tiroideus e, finalmente, as diferenças geográficas da disponibilidade e aporte de iodo também dificultam esta interpretação<sup>2</sup>.

Os mecanismos subjacentes à interferência dos anticorpos anti-tiroideus na gravidez não estão esclarecidos, mas foram colocadas 3 hipóteses: (i) os abortamentos em mulheres com anticorpos anti-tiroideus positivos podem dever-se a défices subtis dos níveis de hormonas tiroideias; (ii) podem existir efeitos directos dos anticorpos anti-tiroideus na placenta; (iii) estes anticorpos podem ser marcadores de um estado imunitário alterado, responsável por uma implantação instável do embrião<sup>13</sup>. À semelhança, as questões levantadas relativamente aos anticorpos anti-tiroideus em mulheres que se submetem a técnicas de RMA são (i) se estes constituem apenas um marcador de auto-imunidade; (ii) se são directamente responsáveis por redução das taxas de gravidez/natalidade; ou (iii) se constituem um sinal indirecto de ligeira disfunção tiroideia<sup>14</sup>.

## OBJECTIVO

O objectivo do nosso estudo é determinar se mulheres com tiroidite auto-imune

(anticorpos anti-tiroideus positivos) submetidas a tratamentos de RMA apresentam menores taxas de sucesso do que as que não têm anticorpos anti-tiroideus positivos.

## MATERIAL E MÉTODOS

Ao longo de 7 meses (Março a Outubro de 2010), na Unidade de Medicina da Reprodução do Hospital de São João, 235 mulheres foram seleccionadas para diferentes técnicas de RMA [ICSI (injecção intracitoplasmática), FIV (fertilização in vitro), IIU (inseminação intra-uterina) e DGPI (diagnóstico genético pré-implantatório)]. Foram colhidas amostras de sangue para doseamento de tireotrofina (TSH), T4 livre (T4L), T3 livre (T3L), anti-TPO e anti-Tg antes do início do tratamento.

Os parâmetros de referência laboratorial são: TSH - 0,35 a 4,94µUI/mL, T4L - 0,7 a 1,48ng/dL, T3L - 1,71 a 3,71 pg/mL, anti-Tg <4,11UI/mL, anti-TPO <5,61UI/mL. Os doseamentos foram feitos por quimioluminescência.

Foram excluídos os casos em que os ciclos foram cancelados por inadequada estimulação ovárica, os casos em que os embriões não cumpriam critérios de qualidade para transferência e outras situações em que não se concretizou a transferência de embriões.

Foi iniciada terapêutica com levotiroxina nas mulheres com alterações da função

tiroideia de modo a se obterem níveis de TSH entre 1,5 e 2,5µUI/mL.

Foram avaliados os resultados (presença ou ausência de gravidez clínica) das diferentes técnicas de RMA nas mulheres com anti-tiroideus positivos vs negativos.

A análise estatística foi efectuada com o teste t-Student e com o teste de Fisher. Os resultados são expressos em média±DP (mín-máx) e em percentagem. Os resultados com valor de p<0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

## RESULTADOS

Na tabela I estão representadas as idades das mulheres submetidas às técnicas de RMA. A média de idades é mais elevada no grupo ICSI e menor no grupo IIU, com uma diferença estatisticamente significativa (34,35±4,07 vs 31,63±3,77 anos; p=0,005).

TABELA I: Idades (anos) por técnica de RMA

	Média±DP (mín-máx)
ICSI	34,35±4,07 (24-42)
FIV	33,94±4,05 (24-41)
IIU	31,63±3,77 (23-37)
DGPI	33,41±3,57 (24-40)

Na tabela II estão representados os parâmetros analíticos, relativamente à função tiroideia e os níveis de anticorpos anti-tiroideus.

TABELA II: Características analíticas da amostra. Os dados são expressos em média±DP (mínimo-máximo).

	TSH (µUI/mL)	T4L (ng/dL)	T3L (pg/mL)	Anti-TPO (UI/mL)	Anti-Tg (UI/mL)
DGPI	1,54±0,77 (0,44-3,31)	1,24±0,17 (1,01-1,63)	3,01±0,44 (2,3-3,79)	65,6±241,8 (0-1000)	88,12±199,97 (0,4-587,3)
FIV	1,33±0,67 (0,48-2,52)	1,23±0,16 (0,99-1,63)	2,96±0,32 (2,44-3,64)	83,11±196,02 (0-1000)	51,96±180,43 (0,7-969,8)
ICSI	1,38±1,37 (0,05-13,73)	1,26±0,15 (0,94-1,85)	3,14±0,46 (1,94-4,43)	33,82±148,43 (0-1000)	10,43±34,37 (0,4-243,8)
IIU	1,36±0,51 (0,77-2,71)	1,16±0,11 (0,96-1,36)	2,67±0,48 (1,77-3,54)	38,74±149,97 (0-694)	77,87±231,61 (0,4-1000)

Na maioria das mulheres (96,9%) os níveis de TSH eram normais, sendo elevados em 2 e baixos em 4 mulheres submetidas a poliovulação controlada para ICSI. Estes 6 valores alterados de TSH, no grupo ICSI (6/126), foram os seguintes: 13,73 $\mu$ UI/mL (T4L 1,12ng/dL; anti-Tg+); 6,34 $\mu$ UI/mL (T4L 1,33ng/dL; anti-TPO+); 0,31 $\mu$ UI/mL (T4L 1,23ng/dL; anti-Tg+); 0,27 $\mu$ UI/mL (T4L 1,33ng/dL; anti-Tg+); 0,17 $\mu$ UI/mL (T4L 1,48ng/dL; anti-Tg+); 0,05 $\mu$ UI/mL (T4L 1,85ng/dL; anti-Tg+). Todas as mulheres com hipotireoidismo subclínico e a mulher com hipertireoidismo clínico foram tratadas previamente à realização da técnica de RMA. Apresentavam TSH inferior a 2,5 $\mu$ UI/mL, 92,8% das mulheres da amostra. O valor médio de TSH foi mais elevado no grupo DGPI [1,54 $\pm$ 0,77 (0,44-3,31)]; no entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os valores de TSH dos diferentes grupos.

Na tabela III mostram-se o número de ciclos realizados, o número de ciclos cancelados e o número de ciclos completados (transferência de embriões para ICSI, FIV e DGPI) para cada técnica.

As taxas de sucesso das diferentes técnicas de RMA descrevem-se na tabela IV. Os resultados apresentados respeitam unica-

TABELA III: Número de ciclos realizados

	Nº ciclos total	Cancelados	Completados
ICSI	147	22	125
FIV	35	4	31
IIU	27	5	22
DGPI	26	9	17
Totals	235	40	195

TABELA IV: Taxas de sucesso das técnicas de RMA

	Ciclos (N)	Gravidez clínica (N)	Gravidez clínica (%)
ICSI	125	55	44
FIV	31	11	35,5
IIU	22	3	13,6
DGPI	17	4	23,5
Totals	195	73	37,4

mente aos ciclos completados. A taxa de gravidez clínica global foi de 37,4%.

Considerando como critério de diagnóstico de tireoidite auto-imune, a positividade para anticorpos “anti-TPO e/ou anti-Tg” temos uma frequência de doença auto-imune de 27,2% e de apenas 14,8% quando apenas se considera a positividade para anticorpos anti-TPO (tabela V).

Na tabela VI estão representadas as taxas de sucesso das técnicas de RMA, com as respectivas taxas de gravidez clínica observadas nos diferentes grupos de técnicas de RMA.

TABELA V: Frequência de anticorpos anti-tiroideus positivos por técnica de RMA

	Ciclos (N)	Anti-TPO+ e/ou Anti-Tg+ (N/%)	Anti-TPO+ (N/%)	Anti-Tg+ (N/%)
ICSI	125	32	14	29
FIV	31	12	10	8
IIU	22	6	2	6
DGPI	17	3	3	3
Totals	195	53/27,2	29/14,8	46/23,6

TABELA VI: Gravidez clínica em função dos doseamentos de anticorpos anti-tiroideus

	Anti-TPO- e anti-Tg- (%)	Anti-TPO+ e/ou anti-Tg+ (%)	Anti-TPO+ (%)	Anti-TPO- (%)
ICSI	43	46,9	35,7	45
FIV	36,8	33,3	30	38,1
IIU	18,8	0	0	15
DGPI	28,6	0	0	28,6

Verificou-se uma menor frequência de gravidez nas mulheres “anti-TPO+”, comparativamente às “anti-TPO-”, em todos os grupos de tratamento. De notar, ainda, uma menor percentagem de gravidez clínica entre as mulheres “anti-TPO+”, comparativamente às “anti-TPO+ e/ou anti-Tg+”. Nos diferentes grupos de tratamentos, a percentagem de gravidez clínica nas mulheres “anti-TPO+” foi também inferior à obtida em mulheres sem TAI, “anti-TPO- e anti-Tg-”.

Esta diferença, observada quando se usam apenas os anticorpos anti-TPO para diagnosticar TAI, dilui-se quando se comparam os grupos “anti-TPO- e/ou anti-Tg-” e “anti-TPO+ e/ou anti-Tg+”.

No entanto, aplicando o teste de correlação de Spearman, não se verificou significância estatística no que concerne à influência da positividade ou negatividade dos anticorpos anti-TPO para a obtenção de gravidez clínica [(ICSI  $r = -0,04$ ,  $p = 0,65$ ; FIV  $r = -0,07$ ,  $p = 0,67$ ; IIU  $r = -0,12$ ,  $p = 0,57$ , DGPI  $r = -0,25$ ;  $p = 0,32$ ]. De igual modo, também não se verificou a existência de correlação entre a positividade e a negatividade dos anticorpos “Anti-TPO e/ou Anti-TG” e o sucesso da gravidez [(ICSI  $r = 0,04$ ,  $p = 0,60$ ; FIV  $r = -0,03$ ,  $p = 0,84$ ; IIU  $r = -0,24$ ,  $p = 0,27$ ; DGPI  $r = -0,25$ ,  $p = 0,32$ ].

## DISCUSSÃO

A taxa de gravidez clínica foi superior para a ICSI (44%), seguida da FIV (35,5%), DGPI (23,5%) e IIU (13,6%). Na literatura, a FIV é habitualmente a técnica que apresenta maior taxa de gravidez (40%), seguida da ICSI (30-35%), DGPI (20%) e IIU (10%). Obteve-se maior sucesso com a ICSI e menor com a FIV, facto que se pode dever ao reduzido número da amostra, especialmente do grupo submetido a FIV.

A média de idades foi mais elevada no grupo ICSI e menor no grupo IIU, com significado estatisticamente significativo. Este facto é expectável pelas diferentes indica-

ções dos tratamentos.

A maioria das mulheres (96,9%) apresentava TSH normal, e em 92,8% o valor de TSH era adequado para engravidar (1,5-2,5 $\mu$ UI/mL). O valor médio de TSH foi mais elevado no grupo DGPI; no entanto, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Apesar de se incluírem duas situações com TSH elevado (13,73 $\mu$ UI/mL; 6,34 $\mu$ UI/mL) ambas foram corrigidas antes do início da técnica de RMA. Quanto aos valores de TSH diminuído, três casos dizem respeito a situações subclínicas (0,31 $\mu$ UI/mL; 0,27 $\mu$ UI/mL; 0,17 $\mu$ UI/mL) e num outro, a TSH era de 0,05 $\mu$ UI/mL (T4L 1,85ng/dL). Este caso de hipertireoidismo clínico foi tratado previamente à realização de ICSI, tendo-se verificado a gravidez clínica.

Entre as mulheres com TSH alterada, de notar que em 3 mulheres com TSH inferior ao limite da normalidade e numa com TSH elevado, os níveis de anti-Tg, mas não os de anti-TPO, estavam alterados. Ao contrário da maioria dos dados da literatura, verificou-se, nesta amostra, uma frequência superior de anticorpos anti-Tg positivos, relativamente à positividade dos anticorpos anti-TPO<sup>16,17</sup>.

Contudo, é importante relembrar que não são conhecidas acções biológicas concretas para os anti-Tg, pensando-se que não tenham uma acção patogénica. Esta informação é apoiada pela presença de níveis elevados de anti-Tg em indivíduos normais, em doentes com gamapatia monoclonal, bem como pela ausência de correlação entre as concentrações de anti-Tg e a actividade da doença em doentes com TAI<sup>4</sup>. Múltiplas configurações antigénicas da tireoglobulina são produzidas com a sua iodacção, resultando em moléculas funcionalmente activas, mas imunologicamente distintas<sup>3</sup>. A importância patogénica dos anti-TPO é também pouco conhecida, mas a evidência, em comparação com os anti-Tg, é claramente superior. Os níveis séricos destes anticorpos correlacionam-se com a fase activa da doença em doentes com TAI e

estudos *in vitro* mostram capacidade de fixação do complemento e de ligação aos tireócitos, promovendo a sua destruição e o desenvolvimento de hipotiroidismo, ocorrendo uma perda gradual da função tiroideia de 5% por ano. Os efeitos desta disfunção tiroideia na evolução da gravidez são bem conhecidos e foram já referidos<sup>15,18-20</sup>.

Neste contexto, é importante salientar que muitos trabalhos têm em consideração apenas a positividade para anti-TPO. Tendo em conta este facto e as informações descritas no parágrafo anterior, sobretudo a maior especificidade dos anticorpos anti-TPO no que respeita ao diagnóstico de TAI, fez-se uma avaliação independente dos dados para estes anticorpos.

Quando se comparam as percentagens de gravidez clínica nos diferentes procedimentos de acordo com a presença ou ausência de anticorpos anti-tiroideus, e anti-TPO em particular, verificam-se percentagens semelhantes nos grupos sem TAI (“anti-TPO e anti-Tg não reactivos”) e “anti-TPO não reactivo” isolado e percentagens muito diferentes entre os grupos sem TAI (“anti-TPO e anti-Tg não reactivos”) e “anti-TPO+”, tendo sido mais baixas no último grupo. Verificou-se, ainda, uma menor percentagem de gravidez clínica nos grupos ICSI e FIV entre as mulheres “anti-TPO+”, comparativamente às “anti-TPO+ e/ou anti-Tg+”. Esta diferença, observada quando se usam apenas os anti-TPO para definir TAI, dilui-se quando se comparam os grupos sem TAI (“anti-TPO e anti-Tg não reactivos”) e “anti-TPO+ e/ou anti-Tg+”, que têm em consideração a positividade ou negatividade para os anticorpos anti-Tg. Estes resultados permitem-nos supor que qualquer possível interferência com a possibilidade de engravidar possa estar, fundamentalmente, na dependência da influência directa ou indirecta (marcador de auto-imunidade) dos anticorpos anti-TPO.

Os autores apontam como limitação deste trabalho o reduzido número de casos com anticorpos anti-tiroideus positivos, par-

ticularmente no que respeita às técnicas IIU e DGPI, o que não permite, nestes casos, tirar ilações. A existência de diferença estatisticamente significativa entre as idades de diferentes grupos constitui outra limitação do nosso estudo. Contudo, e apesar de as taxas de sucesso das diferentes técnicas também predizerem esta tendência, não deixa de ser curioso que a taxa de gravidez tenha sido tanto maior quanto maior a média de idades dos diferentes grupos, isto é, menor para a IIU, seguida da DGPI, FIV e ICSI.

## CONCLUSÕES

Este trabalho remete-nos para a problemática da auto-imunidade e infertilidade, cujos contornos persistem pouco esclarecidos. Apesar de os resultados não serem estatisticamente significativos, facto para o qual poderá contribuir o reduzido número de mulheres com anticorpos positivos e o reduzido número de gravidezes clínicas nestas mulheres, a percentagem de gravidez clínica parece ser afectada pela positividade para anticorpos anti-TPO. No entanto, esta influência dilui-se quando os anticorpos anti-Tg também são utilizados para definir TAI, observando-se, neste caso, taxas de gravidez semelhantes em mulheres com e sem TAI. Estes resultados permitem-nos supor que qualquer possível interferência com a possibilidade de engravidar possa estar, fundamentalmente, na dependência da influência directa ou indirecta (marcador de auto-imunidade) dos anticorpos anti-TPO.

## BIBLIOGRAFIA

1. Poppe K, Glinoyer D, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, Haentjens P, Velkeniers B 2007 Thyroid autoimmunity and female infertility. In: Wiersinga W, Drexhage H, Weetman A, Butz S, eds. *The thyroid and autoimmunity*. New York: Georg Thieme Verlag; 143–152.
2. Poppe K, Velkeniers B, Glinoyer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66:309–321.
3. Sinclair D. Analytical aspects of thyroid antibodies estimation. *Autoimmunity* 2008; 41(1):46–54.
4. Werner, Ingbar, Braverman LE, et al. *Thyroid – a fundamental and clinical text*. 9th edition, Lippincott Williams&Wilkins, 2005.
5. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: The role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest* 2007; 30:3–8.
6. Poppe K, Velkeniers B. Thyroid and infertility. *Verh K Acad Geneeskdg Belg*. 2002;64(6):389–99.
7. WakimAN, Polizotto SL, Buffo MJ, MarreroMA, Burholt DR . Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. *Fertil Steril* 1993; 59:1187–1190.
8. Poppe K, Velkeniers B, Glinoyer D; Medscape. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008 Jul;4:3 94–405.
9. Geva E, Vardinon N, Lessing JB, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Burke M, Yust I, Grunfeld R and Amit A . Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an in vitro fertilization–embryo transfer programme. *Hum Reprod* 1996; 11, 1627–1631.
10. Kutteh WH, Schoolcraft WB and Scott RT. Antithyroid antibodies do not affect pregnancy outcome in women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999; 14:2886–2890.
11. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ and Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 71:30–34.
12. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N and Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000; 15: 1637–1639.
13. Abramson J and Stagnaro-Green A. Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. *Thyroid* 2001; 11: 57–63.
14. Negro R, Mangieri T, Coppola L, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Human Reproduction* 2005; 20: 1529–1533.
15. Krassas GE, Poppe K, Glinoyer D. Thyroid Function and Human Reproductive Health. *Endocr Rev* 2010; 23:702–55.
16. Jorge Z, Nobre EL, Santana A, Jácome de Castro J. *Acta Med Port* 2005; 18: 88–92.
17. Viggianol D, Silvall N, MontandonII A, Barbosall V. Prevalência de doenças tireoidianas auto-ímmunes em pacientes com lúpus eritematoso sistémico. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52: 531–536.
18. Alves M, Neves C, Delgado L, Medina JL. Disfunção tiroideia na gravidez. *Rev Port End Diab Metab* 2007;2: 47–56.
19. Neves C, Alves M, Delgado L, Medina JL. Tireoidite Pós-Parto. *Acta Med Port* 2009; 22: 599–608.
20. Weiwei Wang, Weiping Teng, Zhongyan Shan, et al. The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 263–268.