

ÍNDICE

ÍNDICE.....	1
RESUMO.....	2
ABSTRACT.....	4
1-INTRODUÇÃO.....	6
2-AUTO-IMUNIDADE E INFERTILIDADE.....	8
2.1- Patologia da tiróide.....	14
2.1.1- Hipotiroidismo.....	14
2.1.2- Hipertiroidismo.....	20
2.1.3- Tiroidite auto-imune.....	22
2.2- Lúpus Eritematoso Sistémico.....	25
2.3 - Síndrome Antifosfolípídico.....	30
3- INFLUÊNCIA DA AUTO-IMUNIDADE NA REPRODUÇÃO.....	38
3.1- Falência Ovárica Prematura.....	38
3.2- Abortos recorrentes.....	47
3.3- Implantação embrionária.....	54
4-COMENTÁRIOS FINAIS: AUTO-IMUNIDADE E INFERTILIDADE.....	61
5- CONCLUSÃO.....	68
6-ABREVIATURAS.....	70
7- REFERÊNCIAS.....	71

Auto-imunidade e Infertilidade

RESUMO

As doenças auto-imunes atingem frequentemente mulheres em idade fértil. Doenças como Tiroidite Auto-imune, Lúpus Eritematoso Sistémico e Síndrome Antifosfolipídico têm sido investigadas para possíveis associações com a falência da reprodução. A auto-imunidade pode influenciar diversos mecanismos da reprodução, como a falência ovárica prematura, implantação embrionária e abortos de repetição.

A tiroidite auto-imune é uma patologia muito frequente na população feminina. Verificou-se uma maior prevalência desta doença em mulheres inférteis, principalmente com endometriose, estando associada a um aumento da taxa de abortos espontâneos. A fisiopatologia subjacente a esta associação permanece pouco clara, no entanto, existem algumas hipóteses explicativas: alguns consideram a acção directa dos auto-anticorpos na placenta, outros defendem que o baixo nível de hormonas tiroideias durante a gestação pode por si só levar a abortos espontâneos. Os testes de função tiroideia e anticorpos anti-tiroideus devem ser incluídos no acompanhamento de mulheres inférteis de modo a identificar as pacientes que podem beneficiar de um tratamento imediato, bem como de uma vigilância apertada durante a gravidez.

O Lúpus Eritematoso Sistémico é uma doença auto-imune que atinge primariamente mulheres em idade reprodutiva. A gravidez de uma paciente com esta patologia apresenta um risco aumentado de abortamento, parto prematuro, pré-eclâmpsia, e atraso de crescimento intra-uterino. A actividade da doença aumenta significativamente o risco destas complicações. Por esta razão, a altura da gravidez deve coincidir com um período de remissão da doença.

O Síndrome Antifosfolipídico consiste na presença de anticorpos anti-fosfolipídicos em associação com manifestações clínicas de trombose arterial/venosa ou complicações

Auto-imunidade e Infertilidade

obstétricas específicas. Este síndrome é frequentemente visto em associação com Lúpus e tem sido correlacionado com abortos recorrentes. Acredita-se que o mecanismo de perda fetal seja a ligação dos anticorpos antifosfolipídicos às células do trofoblasto, resultando na formação deficiente da placenta. As complicações trombóticas na circulação uteroplacentária também têm sido propostas como mecanismo contribuinte. A terapêutica anti-trombótica é fortemente recomendada nestas pacientes.

Fortes evidências indicam que a auto-imunidade é primariamente responsável por falência ovárica prematura, principalmente em casos associados com tiroidite auto-imune, Doença de Addison, e outras doenças poliendócrinas auto-ímmunes.

Diversos autores destacaram a influência de factores auto-ímmunes major na implantação, nomeadamente a existência de anticorpos anti-fosfolipídicos e anticorpos anti-nucleares, dando ênfase ao potencial papel que eles podem desempenhar no processo reprodutivo.

Palavras chave:

auto-imunidade, infertilidade, tiroidite auto-imune, lúpus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolipídico, falência ovárica prematura, abortos recorrentes

ABSTRACT

The autoimmune diseases often affect women of childbearing age. Diseases such as Thyroid Autoimmunity , Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Syndrome have been investigated for possible associations with the failure of reproduction. Autoimmunity can affect various mechanisms of reproduction, such as premature ovarian failure, embryo implantation and recurrent abortion.

Thyroid Autoimmunity is a very common disease in women. There has been a higher prevalence of this disease in infertile women, especially with endometriosis and is associated with an increased rate of miscarriages. The pathophysiology underlying this association remains unclear, however, there are some hypotheses: some consider the direct action of autoantibodies on the placenta, others argue that the low level of thyroid hormones during pregnancy can itself lead to miscarriages. Thyroid function tests and anti-thyroid antibodies should be included in the monitoring of infertile women to identify patients who may benefit from immediate treatment, as well as close monitoring during pregnancy.

Systemic Lupus Erythematosus is an autoimmune disease that primarily affects women of reproductive age. The pregnancy of a patient with this disease has an increased risk of miscarriage, premature birth, preeclampsia, and intrauterine growth retardation. The activity of the disease significantly increases the risk of complications. For this reason, the pregnancy should coincide with a period of remission.

Antiphospholipid Syndrome is defined by the presence of antiphospholipid antibodies in patients with venous or arterial thrombosis or obstetric complications. This syndrome is often seen in association with lupus and has been correlated with recurrent miscarriages. The

Auto-imunidade e Infertilidade

mechanism of fetal loss is the bind of antiphospholipid antibody to trophoblast cells, resulting in defective formation of the placenta. Thrombotic complications in the uteroplacental circulation have also been proposed as a contributing mechanism. The anti-thrombotic therapy is strongly recommended in these patients.

Strong evidence indicates that autoimmunity is primarily responsible for premature ovarian failure, especially in cases associated with Thyroid Autoimmunity, Addison's disease and other autoimmune polyglandular diseases.

Several authors highlighted the influence of major autoimmune factors in implantation, including the presence of antiphospholipid antibodies and antinuclear antibodies, emphasizing the potential role in the reproductive process.

Keywords:

autoimmunity, infertility, thyroid Autoimmunity, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, premature ovarian failure, recurrent miscarriages

1-INTRODUÇÃO

A relação entre auto-imunidade e infertilidade tem sido reconhecida. Como muitos distúrbios auto-ímmunes têm uma prevalência superior em mulheres em idade fértil, o impacto clínico da auto-imunidade no processo reprodutivo tem uma extrema importância. Além disso, esta relação é bidireccional, incluindo diversas questões: por um lado, a influência da auto-imunidade na infertilidade, falência ovárica prematura (FOP) e em abortos recorrentes, por outro lado, o impacto da gravidez na expressão e evolução da doença auto-ímmune (Cervera and Balasch 2008).

Aproximadamente 10 a 15% dos casais que desejam ter filhos sofrem de infertilidade. Mesmo após uma avaliação, a causa de infertilidade permanece desconhecida em pelo menos 10% dos casos. Apesar das Técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA), muitos desses casais não conseguem uma gravidez bem sucedida. Recentemente, a tentativa de encontrar respostas para a infertilidade inexplicada e falha de tratamentos de PMA concentrou-se no possível papel da imunidade na falência reprodutiva. As doenças auto-ímmunes têm sido investigadas para possíveis associações com a falência da reprodução. O chamado síndrome da falência reprodutiva auto-ímmune foi originalmente descrito por *Gleicher* e colaboradores (Gleicher 2010) em mulheres com endometriose, infertilidade e auto-anticorpos aumentados. Estes estudos e outros levaram muitos médicos a recomendar os testes imunológicos, especificamente os auto-anticorpos, em mulheres com infertilidade.

Este artigo pretende rever os trabalhos publicados considerando a relação entre auto-imunidade e infertilidade. Entre os diversos distúrbios auto-ímmunes, pretende-se identificar

Auto-imunidade e Infertilidade

associações mais específicas com a falência ovárica prematura, implantação embrionária e abortos recorrentes.

Esta revisão aborda ainda a influência de algumas doenças auto-imunes (Lúpus Eritematoso Sistémico (LES), Tiroidite auto-imune e Síndrome Antifosfolipídico) mais frequentes na idade fértil e suas repercussões na fertilidade.

2-AUTO-IMUNIDADE E INFERTILIDADE

A auto-imunidade é uma reacção imune contra o próprio. Em termos simples, é considerada a falha ou a perda da tolerância para os próprios tecidos. O processo patológico auto-imune pode ser iniciado ou perpetuado por auto-anticorpos, complexos imunes que contém auto-antígenos, e linfócitos T auto-reactivos. Certas anomalias auto-imunes têm sido associadas com abortos recorrentes, incluindo anticorpos anti-fosfolipídicos e anti-coagulante lúpico. Estes auto-anticorpos e outros, como os anticorpos anti-tiroideus, anti-nucleares e anti-ovário estão sob investigação como possíveis factores adversos envolvidos na falência da reprodução, particularmente na implantação e na falência da fertilização *in vitro* (FIV) (Ghazeeri and Kutteh 2001).

A infertilidade define-se como a incapacidade de concepção após um ano de relações sexuais sem recurso a métodos de contracepção. A sua prevalência encontra-se entre os 12 e 14 %, tendo permanecido estável nos últimos anos. É uma patologia relativamente comum, com importantes implicações médicas, económicas e psicológicas (Poppe and Velkeniers 2004).

Os serviços médicos e cirúrgicos para o tratamento da infertilidade têm aumentado consideravelmente nos últimos anos. Isto resulta provavelmente de uma tendência para o atraso da idade fértil, da emergência de técnicas de PMA eficazes, e ainda de uma sensibilização pública cada vez maior para estas técnicas. Por outro lado, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à infertilidade são cada vez mais conhecidos. A avaliação da infertilidade identifica frequentemente diferentes causas, incluindo infertilidade masculina

Auto-imunidade e Infertilidade

(30% dos casos), infertilidade feminina (35% dos casos) e a combinação de ambos (15 % dos casos) (Evers 2002).

As causas de infertilidade feminina incluem disfunção ovulatória, patologia tubo-peritoneal, patologia endometrial e cervical.

Apesar de já existirem muitas causas conhecidas, alguns casais são classificados como tendo infertilidade inexplicada, uma vez que em 15% dos casos os mecanismos subjacentes nunca foram encontrados (Poppe and Velkeniers 2004). Alguns dos casais inférteis que já foram sujeitos a tratamentos, mas sem resultados, após a transferência de vários embriões, são definidos como tendo falência de implantação. Além disso, eles podem sofrer abortos precoces, quer por concepção natural, quer por técnicas de PMA, o que muitas vezes passa despercebido à mulher (Simón, Landeras et al. 1999). Outro sub-grupo de casais inférteis corresponde aos que concebem mas perdem a gravidez a um dado momento. Quando atingem três ou mais abortamentos consecutivos são classificados como abortos espontâneos recorrentes (Cervera and Balasch 2008). O mecanismo comum a estes fenómenos poderá ser a falha de implantação do embrião no útero, ou falha da continuação do seu desenvolvimento normal. Alguns destes mecanismos têm sido claramente identificados, outros mantêm-se uma mera especulação. É o caso de aberrações cromossômicas, que podem ser herdadas por rearranjo cromossômico estrutural em um dos pais, que é desequilibrado no filho, ou que pode surgir de novo no embrião como consequência de um erro meiótico no oócito ou na segregação do espermatozóide. Apesar das anormalidades cromossômicas serem consideradas a principal causa de abortos espontâneos recorrentes, o seu papel na infertilidade inexplicada ou na falência da implantação não está totalmente esclarecido (Bellver, Soares et al. 2008).

Auto-imunidade e Infertilidade

Entre os vários factores de mau prognóstico que podem influenciar a fertilidade, os factores imunológicos parecem ter um importante contributo quer nos processos de fertilização, implantação, bem como no desenvolvimento fetal. Diversas investigações apoiam a associação entre falhas na reprodução e resultados de testes imunológicos anormais, incluindo anticorpos anti-fosfolipídicos, anticorpos anti-nucleares e ainda auto-imunidade específica de um órgão, nomeadamente a existência de anti-corpos anti-tiroideus (KAIDER, #160 et al. 1999).

Apesar da associação entre parâmetros imunológicos e infertilidade ser cada vez mais frequente, ainda é controverso se a mulher infértil deve realizar um exame de rastreio imunológico completo. De facto, permanece incerto se o tratamento imunomodulador melhora o resultado da gravidez (Poppe and Velkeniers 2004).

A influência da auto-imunidade na fertilidade é uma questão que se mantém controversa. A infertilidade primária não é frequente em pacientes com doenças auto-imunes sistémicas, tais como LES, excepto a falência ovárica induzida por fármacos, como exemplo a ciclofosfamida (Lockshin 2004). No entanto, existem discrepâncias acerca do papel de diversos auto-anticorpos que têm sido descritos em mulheres com infertilidade inexplicada, tendo ou não doença auto-imune conhecida. Por outro lado, doenças auto-imunes específicas de órgão que levam a falência ovárica, da supra-renal e tiróide (doenças auto-imunes endócrinas) podem causar infertilidade devido a falência ovárica prematura (Cervera and Balasch 2008).

Diversos estudos têm detectado uma elevada prevalência de anticorpos anti-nucleares, anti-dsDNA, anti-músculo liso, anti-células parietais, anti-tiroideu microssomal, anti-

Auto-imunidade e Infertilidade

reticulina, anti-mitochondrial, anti-gonadotropina, e, mais frequentemente, anticorpos anti-fosfolipídicos em mulheres com infertilidade inexplicada (Wilson, Elstein et al. 1975).

Apesar de vários estudos defenderem que alguns anticorpos estão presentes mais frequentemente em pacientes inférteis do que em pacientes normais, permanece pouco claro quais os anticorpos, e se algum está relacionado com um pior prognóstico nas pacientes inférteis, e portanto, a questão de quais os anticorpos que devem ser medidos mantém-se sem resposta (Van Voorhis and Stovall 1997).

No entanto, deve ser dada uma atenção especial aos anticorpos anti-fosfolipídicos. Uma das maiores controvérsias no campo da auto-imunidade e reprodução nos últimos anos, tem sido se a presença de anticorpos anti-fosfolipídicos tem um papel na patogénese da infertilidade, influenciando os resultados reprodutivos em mulheres inférteis sujeitas a FIV (Carp and Shoenfeld 2007).

De facto, diversos laboratórios dispõem de *kits* de pesquisa de auto-anticorpo para realizar o rastreio em mulheres com infertilidade inexplicada, o que pode implicar uma mudança na abordagem clínica de acordo com os resultados dos testes. No entanto, muitos estudos têm sido incapazes de encontrar diferenças nas taxas de anticorpos anti-fosfolipídicos em mulheres inférteis e mulheres saudáveis (controlo) ou entre as diferentes categorias de diagnóstico de infertilidade feminina incluindo infertilidade inexplicada. Adicionalmente, um estudo que investigou a possível associação entre anticorpos anti-fosfolipídicos e aborto espontâneo, depois do primeiro tratamento de FIV e transferência de embriões, mostrou taxas de positividade de anticorpos anti-fosfolipídicos baixas e idênticas tanto no grupo em que ocorreram abortos (4,8%) como no grupo de partos de termo (4,8%); indicou assim que a

Auto-imunidade e Infertilidade

pesquisa de anticorpos anti-fosfolipídicos não deve ser considerada na população infértil em geral, sujeita a tratamentos de PMA (Balasch, Creus et al. 1998).

Uma metanálise baseada em sete estudos acerca da presença de anticorpos anti-fosfolipídicos e os resultados de FIV envolvendo 2053 pacientes, das quais 703 (34%) tinham pelo menos um anticorpo anti-fosfolipídico positivo, mostrou que não há uma associação significativa entre estes auto-anticorpos e os resultados da gravidez (Hornstein, Davis et al. 2000).

Diversos estudos confirmaram a falta de associação entre a presença de anticorpos anti-fosfolipídicos e infertilidade feminina (Cervera and Balasch 2008). Assim, com base na evidência, é bem aceite que a presença de anticorpos anti-fosfolipídicos não esteja relacionada com infertilidade feminina e não interfira no sucesso dos tratamentos realizados, nomeadamente FIV, não se justificando portanto qualquer terapêutica.

Apesar disso, o Síndrome Antifosfolipídico é uma causa conhecida de abortos espontâneos recorrentes e tem sido relacionado com falência da implantação. Foi recentemente proposto que os pacientes com este síndrome têm invasão trofoblástica deficiente, que poderá explicar outras complicações da gravidez, como pré-eclâmpsia e insuficiência placentária (Bellver, Soares et al. 2008).

Recentemente a tiroidite auto-imune tem estado em destaque em muitos estudos como parte da etiologia de abortos espontâneos recorrentes, falência da implantação, e infertilidade. O mecanismo pelo qual os anticorpos anti-tiroideos podem actuar consiste numa alteração do endométrio devido a uma disfunção imunitária generalizada, que afecta o desenvolvimento embrionário, e /ou provoca falência tiroideia durante técnicas de PMA. Uma explicação evolutiva sugere que os problemas reprodutivos nas mulheres com elevados títulos de

Auto-imunidade e Infertilidade

anticorpos anti-tiroideus existem com o objectivo de prevenir a transmissão de genes auto-imunes à geração seguinte (Matalon, Blank et al. 2001).

Auto-anticorpos anti-ovário têm sido detectados em 33 a 61% das pacientes com infertilidade inexplicada, sugerindo que esta patologia pode representar um estágio precoce de falência ovárica auto-imune (Luborsky and Pong 2000). Estes anticorpos na realidade não se correlacionam com os níveis de FSH ou inibina B séricos e portanto podem considerar-se marcadores independentes de doença auto-imune ovárica. Além disso, tal como noutras doenças auto-imunes (tais como Tiroidite ou Diabetes tipo I), os anticorpos anti-ovário podem surgir meses ou anos antes do início dos sintomas clínicos, podendo assim prever falência ovárica futura em mulheres com infertilidade inexplicada. Os dados acima mencionados estão de acordo com um relato anterior de pacientes com “falência ovárica oculta”, onde 40% tinha anticorpos anti-ovário. Este estado foi definido por autores como a associação de resposta inadequada a tratamentos de indução de ovulação, níveis elevados de FSH, mas menstruação ainda regular, podendo assim representar um estágio mais evoluído de doença ovárica (Forges, Monnier-Barbarino et al. 2004). Podemos suspeitar do envolvimento de mecanismos auto-imunes em várias situações clínicas na doença ovárica. O diagnóstico de etiologia auto-imune permanece difícil, baseando-se em critérios clínicos, imunológicos e histológicos, que devem ser investigados nestas doentes.

Uma associação entre doenças auto-imunes e endometriose tem sido sugerida. Teoricamente, um defeito na clearance das células endometriais apoptóticas num ambiente inflamatório pró-oxidante na endometriose pode ser o gatilho para produção de auto-anticorpos, particularmente num subgrupo geneticamente predisposto a desenvolver doenças auto-imunes. Uma pesquisa realizada nos Estados Unidos em 1998 de mulheres com

endometriose e grupo de controlo sem endometriose mostrou taxas mais elevadas de hipotiroidismo (9,6% vs 1,5%), fibromialgia (5,9% vs 3,4%), síndrome da fadiga crónica (4,6% vs 0,03%), Artrite Reumatóide (1,8% vs 1,2%), LES (0,8% vs 0,04%) e esclerose múltipla (0,5% vs 0,07%) (Costa and Colia 2008).

2.1- Patologia da tiróide

2.1.1- Hipotiroidismo

A prevalência de hipotiroidismo na população em idade fértil é cerca de 2 a 4 %. Hipotiroidismo é definido por concentração de TSH anormalmente elevada (Poppe and Velkeniers 2004). É causado pela redução da secreção de hormonas tiroideias mediada muitas vezes por processos auto-ímenes (Tiroidite de Hashimoto), ocorrendo por vezes no seguimento de cirurgia tiroideia ou tratamento com iodo radioactivo (Ross 2001). Em mulheres em idade fértil, a tiroidite auto-íme é sem dúvida a causa mais comum de hipotiroidismo, sendo encontrados na maioria das doentes anticorpos anti-tireoperoxidase (Vanderpump, Tunbridge et al. 1995; Hollowell, Staehling et al. 2002). O hipotiroidismo está relacionado com um largo espectro de perturbações reprodutivas, que vão desde desenvolvimento sexual anormal a irregularidades menstruais e infertilidade.

Na primeira década de vida, o hipotiroidismo leva a um atraso na maturidade sexual. Esporadicamente, a puberdade precoce, galactorreia, e o atraso no crescimento de pêlos púbicos estão associados com hipotiroidismo juvenil. Estas manifestações revertem após início de terapêutica com suplementos de hormonas tiroideias. Nas mulheres adultas, os

Auto-imunidade e Infertilidade

distúrbios mais frequentemente reportados incluem galactorreia, hirsutismo, amenorreia e menorragia.

O impacto do hipotiroidismo no ciclo menstrual tem vindo a ser conhecido desde 1950 (Benson and Dailey 1955). Nas mulheres adultas resulta muitas vezes em alterações na duração dos ciclos e no fluxo menstrual. Nas primeiras séries, as menorragias foram o sintoma mais prevalente, tendo ocorrido em 60% das mulheres com hipotiroidismo (Goldsmith, Sturgis et al. 1952). As alterações menstruais podem preceder os sintomas e sinais clínicos de hipotiroidismo. Num estudo recente da autoria de *Krassas* e col., a frequência de irregularidades menstruais é de 23,4% numa amostra de 171 pacientes com hipotiroidismo, sendo significativamente superior aos 8 % verificados no grupo de controlo, constituído por 214 indivíduos saudáveis. Além disso, a manifestação mais frequente é oligomenorreia. Nenhum dos elementos do grupo de controlo apresentou amenorreia, verificando-se em 12% do grupo com hipotiroidismo. No estudo de *Krassas* e col. verificou-se uma tendência maior para alterações menstruais se existirem valores mais elevados de TSH (Krassas, Pontikides et al. 1999). O hipotiroidismo severo está frequentemente associado a falência ovárica, mas a ovulação e a concepção podem ocorrer nas formas de hipotiroidismo mais leves. O impacto desta patologia no ciclo menstrual e ovulação está relacionado com as inúmeras interações das hormonas tiroideias com o sistema reprodutor feminino.

A hiperprolactinémia resultante da produção aumentada de TRH tem sido implicada na disfunção ovulatória em 1 a 3 % dos casos, cursando com galactorreia (Longcope, Abend et al. 1990). Uma hipótese alternativa é que a síntese e secreção diminuídas de dopamina no hipotálamo podem levar à perda das influências inibitórias dopaminérgicas a nível da prolactina, TSH e também LH (Scanlon, Chan et al. 1981). A favor desta hipótese está o

Auto-imunidade e Infertilidade

rápido declínio de LH, TSH e prolactina para valores normais após infusão dopaminérgica em mulheres jovens com hipotireoidismo severo (Thomas and Reid 1987).

O hipotireoidismo interfere com a secreção pulsátil fisiológica de GnRH, um pré-requisito para a ovulação e desenvolvimento folicular normais. A ausência de pico de LH leva à ausência de formação de corpo amarelo e portanto, de progesterona. Os distúrbios na libertação normal de LH e a hiperprolactinémia podem originar ciclos anovulatórios, com menorragias, oligomenorreia ou amenorreia.

Os receptores das hormonas tiroideias são expressos nos oócitos humanos, na zona pelúcida e na granulosa (Wakim, Polizotto et al. 1993).

A nível celular, as hormonas tiroideias têm uma actividade sinérgica com a FSH, exercendo uma estimulação directa das funções das células da granulosa, incluindo a diferenciação morfológica. As hormonas tiroideias facilitam a indução do receptor LH/hCG mediado pela FSH e a secreção de progesterona. Assim, a ocorrência de disfunção das gónadas pode muitas vezes resultar de uma baixa disponibilidade de hormonas tiroideias a nível dos ovários (Maruo, Matsuo et al. 1991).

Além disso, tanto as gonadotrofinas como a tiroxina parecem ser necessárias para obtermos as máximas taxas de fertilidade e desenvolvimento de blastocistos. Recentemente, *Cramer* e col. mostraram que o TSH é um predictor significativo de falência de fertilização em mulheres sujeitas a FIV (Cramer, Sluss et al. 2003). Estes dados apoiam o importante papel das hormonas tiroideias na fisiologia do oócito.

O hipotireoidismo também leva a uma alteração do metabolismo periférico dos estrogénios. A redução da globulina transportadora de hormonas sexuais (do inglês *Sex-hormone binding globulin-SHBG*) e da sua actividade ligante, juntamente com a alteração do

Auto-imunidade e Infertilidade

metabolismo periférico dos estrogénios, podem resultar num *feedback* anormal a nível da hipófise (Krassas 2000). Aquando uma anovulação, a produção ovárica de androgéneos aumenta, aumentando também a actividade biológica dos mesmos. Estas alterações contribuem ainda para a anovulação e para um aumento da incidência de hirsutismo (Poppe and Velkeniers 2004).

Os estudos que avaliam a incidência de infertilidade em pacientes com hipotiroidismo são escassos. Idealmente, deveria ser feito um estudo prospectivo, determinando a incidência de infertilidade em doentes com hipotiroidismo com a incidência num grupo de controlo correspondente. Estes dados não estão disponíveis, e muitos estudos concordam com a prevalência de estudos transversais de doentes com hipotiroidismo ou avaliam a prevalência desta patologia em populações seleccionadas presentes em clínicas de fertilidade. *Joshi* e col. detectaram infertilidade primária e secundária em 6,2 % de 16 mulheres com hipotiroidismo evidente. Esta prevalência foi comparada com 4,8% no grupo de eutiroidismo com bócio e 2,4% no grupo de controlo (mulheres sem bócio, mas função tiroideia desconhecida). O número de pacientes é pequeno, a existência de anticorpos anti-tiroideus desconhecida e a população de controlo não está claramente definida (*Joshi, Bhandarkar et al. 1993*). Em outro estudo, o valor de TSH foi determinado em 704 mulheres inférteis sem patologia prévia da tiróide: 2,3% tinham um aumento do valor de TSH sérico (hipotiroidismo subclínico e evidente). Não havia grupo de controlo disponível, mas a percentagem foi comparada com a da população feminina em geral, em idade fértil (*Lincoln, Ke et al. 1999*). É universalmente aceite que devido ao baixo número de casos de hipotiroidismo evidente, o rastreio desta patologia não é garantido (*Zollner, Lanig et al. 2001*). No entanto é difícil formar uma opinião clara a partir dos dados disponíveis. Os pacientes com patologia da tiróide são provavelmente

Auto-imunidade e Infertilidade

detectados antes dos tratamentos clínicos de infertilidade, introduzindo assim um erro na prevalência estimada na infertilidade.

O tratamento com levotiroxina (LT4) é simples e tem sido útil para normalizar os níveis de prolactina, para restaurar a resposta normal de LH à libertação de hormonas, e para reverter os distúrbios menstruais, aumentando espontaneamente a fertilidade (Cramer, Sluss et al. 2003). Dadas as potenciais implicações do hipotiroidismo na função ovulatória, o rastreio é certamente indicado na presença de disfunção ovárica.

O hipotiroidismo subclínico é definido por um valor elevado de TSH sérica, na presença de concentrações de T4 livre dentro do valor normal. Estudos recentes indicam-nos que as variações de T4 livre entre os indivíduos são mais pequenas do que as variações do intervalo de referência da população. Estes dados podem indicar que uma T4 livre dentro de valores normais (para a população de referência) podem reflectir uma T4 livre anormal para o paciente individual com um aumento de TSH (Andersen, Pedersen et al. 2002). Depois da introdução de imuno-ensaios de terceira geração para determinação de TSH, o hipotiroidismo subclínico é mais frequentemente detectado. Este tem como causas as mesmas de hipotiroidismo evidente, e a evolução de uma patologia para a outra depende de alguns factores, incluindo a presença de anti-corpos anti-tiroideus (Huber, Staub et al. 2002).

Os estudos que procuram avaliar a associação entre hipotiroidismo subclínico e infertilidade são pouco controlados. Tendo em conta os maiores estudos de coorte publicados, a prevalência de hipotiroidismo subclínico em mulheres inférteis ronda 1 a 4%, estando na maioria das vezes relacionado com disfunção ovárica.

Auto-imunidade e Infertilidade

O impacto do tratamento do hipotiroidismo subclínico não tem sido avaliado prospectivamente na população infértil em geral. No entanto, recentemente, as taxas de gravidez foram avaliadas num estudo de coorte que incluiu 283 pacientes inférteis, pertencentes a uma clínica de endocrinologia e seguidas durante 5 anos. Neste estudo, 34 % das pacientes tinham hipotiroidismo subclínico, definido por TSH > 20 mU/ml após estimulação com TRH. Na altura da gravidez, mais de 25 % destas pacientes mantinha o hipotiroidismo subclínico.

As mulheres que nunca alcançaram valores de TSH basal < 2,5 mU/l, ou valores de TSH < 20 mU/l após estimulação com TRH foram observadas mais frequentemente no grupo de pacientes que não ficaram grávidas do que nas restantes. Os abortos decorrentes ocorreram com maior frequência em pacientes com elevadas concentrações de TSH basal, independentemente da presença de doença auto-imune da tiróide (Raber, Nowotny et al. 2003). Estes dados remetem-nos para o benefício do tratamento com LT4 em pacientes com valores de TSH acima da média populacional.

2.1.2- Hipertiroidismo

O hipertiroidismo caracteriza-se pela supressão da TSH sérica e por um aumento da T3 ou T4 livres, ou ambas. A causa mais comum de hipertiroidismo nas mulheres em idade fértil é a doença de Graves, mas existem outras causas como o bócio tóxico e tiroidite. A prevalência na população em geral é cerca de 1,5% (Wang and Crapo 1997; Bjoro, Holmen et al. 2000). Os distúrbios menstruais no hipertiroidismo foram descritos por *Von Basedow* em 1840 e confirmados por outros grupos (Goldsmith, Sturgis et al. 1952). *Joshi* e colaboradores detectaram irregularidades menstruais em 64,7% das mulheres com hipertiroidismo, comparadas com 17,2 % do grupo controlo constituído por mulheres saudáveis (Joshi, Bhandarkar et al. 1993). Mais recentemente, *Krassas* e col. observaram ciclos irregulares em apenas 46 de 214 mulheres com hipertiroidismo (21,5%). Vinte e quatro das mulheres tinham hipomenorreia, 15 polimenorreia, 5 oligomenorreia e nenhuma apresentava amenorreia. A prevalência de alterações menstruais foi cerca de duas vezes e meia superior à do grupo controlo (8,4%) (Hollowell, Staehling et al. 2002). Apesar destes dados, as mulheres com hipertiroidismo mantêm ciclos ovulatórios (Poppe and Velkeniers 2004).

Contrariamente ao que se verifica no hipotiroidismo, a produção de SHBG está aumentada. O metabolismo dos estrogénios está modificado, verificando-se também um aumento da conversão de androgéneos para estrogénios. A hipertiroxinémia aumenta a resposta das gonadotropinas à GnRH, estando a sua concentração frequentemente elevada (Krassas 2000). Geralmente, o tratamento corrige as alterações do ciclo menstrual observadas no hipertiroidismo. O impacto exacto desta patologia na fertilidade permanece mal definido.

Auto-imunidade e Infertilidade

Tal como no hipotiroidismo, diversos estudos da prevalência de hipertiroidismo na infertilidade derivam de estudos de coorte retrospectivos, sem grupo de controlo. *Joshi* e col. mostraram que em 53 pacientes com hipertiroidismo, 5,8 % tinham infertilidade primária e secundária (Joshi, Bhandarkar et al. 1993). Num estudo de coorte prospectivo realizado por *Poppe* e col., a prevalência de TSH suprimida ($<0,1\text{mU/l}$) em 438 mulheres inférteis foi de 2,3%, dentro das quais 40% apresentavam anticorpos anti-tiroideus positivos; 83% destas pacientes apresentavam valores normais de hormonas tiroideias (hipertiroidismo subclínico) (Poppe, Glinoer et al. 2002). Nenhuma das mulheres com TSH suprimida apresentava disfunção ovária. O tratamento do hipertiroidismo evidente normaliza o padrão menstrual; em relação ao hipertiroidismo subclínico os dados não estão disponíveis. O impacto da irradiação com iodo no controlo do hipertiroidismo em mulheres na idade fértil não afecta fertilidade a longo prazo e o Iodo ¹³¹ não está contra-indicado em pacientes com hipertiroidismo pelo risco de infertilidade (Krassas 2000).

O papel exacto da tireotoxicose na infertilidade permanece indefinido.

2.1.3- Tiroidite auto-imune

A tiroidite auto-imune trata-se de uma inflamação da glândula tiróide devido a uma causa auto-imune, levando à infiltração linfocítica da glândula. Caracteriza-se pela presença de anticorpos anti-tiroideus, que incluem anticorpos anti-tireoglobulina e anticorpos anti-tireoperoxidase. Os sinais clínicos podem variar do hipotiroidismo ao hipertiroidismo, dependendo do tipo de tiroidite auto-imune, sendo os tipos mais frequentes a Tiroidite de Hashimoto e Doença de Graves.

A função primária da tireoglobulina, uma molécula que é produzida pelas células da tiróide, é o armazenamento e síntese de hormonas tiroideias. A tireoperoxidase é uma enzima responsável pela iodização dos resíduos de tirosina, juntamente com o acoplamento dos resíduos iodados para formar hormonas tiroideias. Ambas são importantes factores de síntese hormonal, e são auto-antigénios major na tiroidite auto-imune.

A prevalência de tiroidite auto-imune nas mulheres grávidas saudáveis é cerca de 15 a 20%, sendo cerca de 20 a 25 % nas mulheres com história de abortos espontâneos e 20% nas que estão sujeitas a tratamentos de FIV.

A importância clínica da tiroidite auto-imune na infertilidade mantém-se controversa. Alguns estudos retrospectivos têm tentado associar a existência desta patologia com infertilidade. Apesar dos estudos individuais não terem sido convincentes, quando os dados são reunidos encontramos uma associação significativa entre tiroidite auto-imune e infertilidade (Poppe, Glinoyer et al. 2003). Assim, existe uma boa evidência de que a presença de tiroidite auto-imune prejudica o resultado de uma gravidez.

Auto-imunidade e Infertilidade

A disfunção tiroideia é uma condição conhecida que reduz a probabilidade de gravidez; é mais frequente em mulheres com anticorpos anti-tireoperoxidase positivos, podendo interferir com o normal funcionamento dos ovários (Poppe, Glinoeer et al. 2002). As hormonas tiroideias anormais perturbam o padrão menstrual normal, e o seu tratamento melhora a fertilidade. O hipo e hipertiroidismo evidentes devem ser tratados prontamente. Quando se verifica ausência de melhoria, há um risco acrescido de abortos, bem como de problemas de saúde a longo termo para a criança (Krassas 2000).

A tiroidite auto-imune é uma doença auto-imune muito comum na população feminina, afectando 5 a 10% das mulheres em idade fértil, sendo a causa mais frequente de falência da tiróide (Poppe and Velkeniers 2004). A tiroidite auto-imune pode estar presente sem disfunção tiroideia, permanecendo assim por diagnosticar.

Apesar de ser uma patologia muito prevalente nas mulheres inférteis (especialmente nas que têm endometriose), as taxas de concepção não parecem ser influenciadas pela presença de anticorpos nem pelo tratamento com hormona tiroideia (Negro, Mangieri et al. 2005).

A patologia da tiróide interfere com muitos aspectos da reprodução (Krassas 2000). As mulheres em eutiroidismo com tiroidite auto-imune têm um risco aumentado de abortos espontâneos, e a prevalência desta patologia está aumentada em mulheres com causas femininas de infertilidade, como endometriose, doença tubar e disfunção ovulatória (Poppe, Glinoeer et al. 2003). A fisiopatologia subjacente a esta associação permanece pouco clara. No entanto podem ser consideradas três grandes possibilidades: primeiro, uma disfunção imune (apesar de não estar muito bem definida) pode estar envolvida. Segundo, a acção directa de anticorpos anti-tireoglobulina na placenta foi descrita em modelos animais (ratos), não tendo até à data sido descrita em humanos (Bellver, Soares et al. 2008). Terceiro, uma possível

Auto-imunidade e Infertilidade

diminuição local das hormonas tiroideias na presença de tiroidite auto-imune durante a gravidez pode ter um papel na ocorrência de abortos espontâneos (Poppe and Velkeniers 2004).

Durante a gravidez, a tiróide é submetida a várias adaptações para manter uma secreção suficiente de hormonas quer para a mãe quer para o feto. As mudanças conhecidas que afectam a função tiroideia durante a gestação são os picos de gonadotrofina coriónica humana, da oitava à décima semanas, o aumento dos níveis de estrogénios que induz um progressivo aumento da concentração sérica de globulina transportadora de tiroxina, seguido, por sua vez, de uma redução da T4 livre e um aumento compensador da TSH sérica. No entanto, tanto a TSH como a T4 livre permanecem dentro dos valores de referência, a menos que a gravidez esteja associada a deficiência de iodo. Tem sido demonstrado que a hiperestimulação ovárica usada na preparação das técnicas de PMA prejudica a função tiroideia. Além disso, nas mulheres grávidas em eutiroidismo com anticorpos anti-tiroideos positivos, tem-se verificado que 16% tinham uma TSH sérica aumentada na altura do parto (Poppe, Glinoe et al. 2004).

Num estudo realizado recentemente, o tratamento com hormona tiroideia em mulheres em eutiroidismo com anticorpos anti-tireoperoxidase positivos não revelou melhoria nas taxas de gravidez durante terapêutica de estimulação ovárica controlada, comparando com um grupo de controlo sem tratamento e anticorpos negativos. No entanto, a taxa de abortos era significativamente mais alta nas mulheres com anticorpos positivos (RR:2,01) e não diminuiu com o tratamento com hormona tiroideia (Negro, Mangieri et al. 2005).

2.2- Lúpus Eritematoso Sistémico

O Lúpus Eritematoso Sistémico (LES) é uma doença multissistémica que afecta predominantemente mulheres em idade reprodutiva, sendo a razão mulher/homem cerca de 12:1 (Ambrosio, Lermann et al. 2010). Trata-se de uma doença inflamatória crónica que atinge múltiplos órgãos e sistemas, caracterizando-se por períodos de remissão e recidiva. Tem um pico de incidência entre os 15 e 45 anos, afectando uma em cada 700 mulheres (Lockshin, Reinitz et al. 1984; Witter 2007).

Com os avanços no tratamento desta patologia, o número de mulheres capazes de engravidar aumentou, e taxa de insucesso obstétrico diminuiu de 43% em 1960 para 17% em 2000 (Clark, Spitzer et al. 2005). As mulheres com LES têm complicações na gravidez, com elevadas taxas de abortamento, morte fetal, doença hipertensiva, tromboembolismo, restrição do crescimento fetal, parto prematuro e morte neonatal. Muitas destas complicações podem ser atribuídas ao tratamento da doença, e não à patologia em si. Diversos factores influenciam os resultados da gravidez, nomeadamente: a actividade da doença, a existência de anticorpos anti-fosfolipídicos, a existência e gravidade de nefrite lúpica, hipertensão e ainda possíveis efeitos adversos da medicação (Clowse 2007; Gayed and Gordon 2007; Clowse, Jamison et al. 2008).

Os anticorpos anti-fosfolipídicos (anti-coagulante lúpico, anticorpo anti-cardiolipina, beta-2-glicoproteína I) estão associados com trombose arterial e venosa, perda de gravidez, e trombocitopenia, embora a presença de tais anticorpos por si não tenha revelado ser a causa de trombozes e abortos espontâneos (PETRI, #160 et al. 2006; Ruiz-Irastorza and Khamashta 2007). Estes anticorpos estão presentes em um terço das pacientes com LES (actualmente um

Auto-imunidade e Infertilidade

critério de diagnóstico de acordo com o Colégio Americano de Reumatologia), estando a sua presença associada a piores desfechos obstétricos (Gayed and Gordon 2007). O diagnóstico de Síndrome Antifosfolípídico Secundário implica a existência de pelo menos um critério clínico (trombose arterial, venosa, aborto espontâneo, trombocitopenia) e um critério laboratorial (anti-coagulante lúpico positivo, anticorpo anticardiolipina), não sendo necessária a presença de tais critérios de forma contínua). Os anticorpos devem ser identificados em duas determinações diferentes, num período mínimo de 6 a 8 semanas (Wilson, Gharavi et al. 2001).

Os efeitos a longo prazo na descendência de mulheres com LES são raros, mas podem incluir bloqueios cardíacos congénitos, que requerem a implantação de um pacemaker definitivo (Moroni and Ponticelli 2003; Tincani, Rebaioli et al. 2005). Os anticorpos anti-SSa/Ro e anti-SSb/La estão relacionados com esta complicação, e portanto, todas as pacientes com LES devem ser vigiadas de forma específica para verificar a sua presença. Esta patologia irreversível ocorre em cerca 2% dos fetos de mulheres com anticorpos anti-Ro positivos, com uma taxa de recorrência de 16% nas gestações subsequentes. É mais frequente entre as 18 e as 30 semanas, sendo necessária realização de ecocardiograma fetal durante este período para uma detecção precoce (Carvalheiras, Vita et al. 2010). Esta complicação faz parte do Síndrome de Lúpus Neonatal, do qual fazem parte outros achados clínicos, como hepatite colestática, citopenias, e rash fotossensível. Estes últimos são geralmente transitórios, estando também associados a anticorpos anti-Ro (Gordon 2004; Tincani, Rebaioli et al. 2005).

A existência de um aumento de actividade da doença lúpica durante a gravidez tem sido alvo de discussão nos últimos anos, apesar de estudos recentes terem revelado um aumento de duas a três vezes da mesma (Clowse 2007). Em algumas pacientes pode verificar-se um

Auto-imunidade e Infertilidade

agravamento dos sintomas que pode mesmo colocá-las em risco de vida, estando o tratamento limitado devido à gravidez. No entanto, muitas pacientes têm apenas um modesto aumento dos sintomas durante a gravidez, tornando-a desconfortável, apesar de não afectar a sua sobrevivência a longo prazo (Gordon 2004). Apesar de não ser necessária profilaxia com corticóides, alguns fármacos como a hidroxicloroquina, prednisolona e azatiopina, podem ser usados com segurança no caso de exacerbação da doença (Ostensen, Khamashta et al. 2006).

A distinção entre os sinais e sintomas de uma gravidez normal daqueles que constituem exacerbações de LES (ex: cloasma vs rash malar; proteinúria secundária a pré-eclâmpsia vs proteinúria devido a nefrite lúpica) pode ser verdadeiramente difícil, o que leva claramente a um viés quando são reportadas as taxas de incidência e prevalência. Por outro lado, no passado, muitas pacientes costumavam parar toda a medicação quando descobriam que estavam grávidas, o que pode ter contribuído para um aumento de exacerbações durante a gravidez (Yasmeen, Wilkins et al. 2001). Dados clínicos que sugerem exacerbação renal incluem um aumento dos anticorpos anti-dsDNA, diminuição dos níveis do complemento, evidência clínica de exacerbação de LES noutros órgãos e sedimento urinário activo. A pré-eclâmpsia é sugerida pelo aumento dos níveis de ácido úrico e das enzimas hepáticas na presença de sedimento urinário inactivo. Apesar destes indicadores nem sempre é possível diferenciar exacerbação de nefrite lúpica de pré-eclâmpsia. O tratamento destas duas condições é diferente: a pré-eclâmpsia é resolvida após o nascimento, mas a ocorrência de LES activo requer imunossupressão (Clowse 2007).

Quando comparadas com outras mulheres, as pacientes com LES têm um risco aumentado para complicações maternas e fetais (Petri 2004). Segundo a literatura, um terço das gestações resultarão em cesariana, 33% terão um parto pré-termo, e mais de 20% serão

Auto-imunidade e Infertilidade

complicadas por pré-eclâmpsia (Clowse 2007). O resultado da gravidez numa paciente com LES e os riscos destas complicações relacionam-se com a actividade lúpica, existência de anticorpos anti-fosfolipídicos, existência e grau de nefrite lúpica, hipertensão, e ainda efeitos adversos de alguns medicamentos (Clark, Spitzer et al. 2005). O resultado da gravidez é especialmente afectado pela doença renal, e mesmo a nefrite lúpica inactiva está associada com um risco aumentado para perda fetal, pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intra-uterino (Mecacci, Pieralli et al. 2007).

Algumas pacientes com LES necessitam de terapêutica hormonal devido a infertilidade. O tratamento hormonal para indução da ovulação deve ser iniciado quando a doença está “silenciosa”, há pelo menos 6 meses de preferência, e deve excluir pacientes com patologia renal, cardíaca, neurológica e ainda pacientes com hipertensão arterial não controlada. Uma nova exacerbação da doença pode no entanto ocorrer, apesar de ser raro (Tincani, Rebaioli et al. 2005). Uma vez que o tratamento da infertilidade normalmente requer manipulação hormonal, as pacientes com LES ou Síndrome Antifosfolipídico Secundário podem estar em risco. Nos últimos anos muitos estudos têm discutido o risco de exacerbação da doença, incluindo casos fatais, associados hiperestimulação ovárica controlada e elevados níveis de estrogénios ; nem todos encontraram um elevado risco. Se a estimulação ovárica hormonal for útil, é aconselhada a administração de baixas doses efectivas de gonadotropina, desde que múltiplas gestações e o síndrome da hiperestimulação ovárica podem ser perigosos para estas doentes. Este síndrome é o evento iatrogénico mais grave e potencialmente fatal devido a Técnicas de PMA. A sua forma mais severa ocorre em 1% das pacientes após indução da ovulação múltipla, ocorrendo em 4-10% dos casos a sua forma leve/moderada. O evento cardinal deste síndrome, conhecido desde 1943, é o sequestro de fluidos para o terceiro

Auto-imunidade e Infertilidade

espaço relacionado com o alargamento dos ovários, com produção de substâncias que aumentam a permeabilidade vascular causando ascite, derrame pleural, hemoconcentração, redução da perfusão renal, coagulação intravascular disseminada, síndrome de dificuldade respiratória do adulto e trombozes, com uma taxa de mortalidade entre 1/45000 e 1/500000 casos. Observações recentes de estudos em animais sugerem que o VEGF tem um importante papel no aumento da permeabilidade vascular em indivíduos hiperestimulados. Nas doenças auto-imunes, os níveis de VEGF correlacionam-se com a actividade da doença e diminuem durante a terapêutica farmacológica. Curiosamente, alguns dos sinais cardeais do síndrome de hiperestimulação ovárica podem também ser considerados como exacerbação do LES: derrame pleural e pericárdico, oligúria, anúria, dificuldade respiratória, diminuição do clearance de creatinina, e trombo-embolismo (Costa and Colia 2008).

São necessários mais estudos para estabelecer segurança e eficácia das Técnicas de PMA em pacientes com LES. Estudos prospectivos poderão dar a resposta no futuro.

O LES é a doença auto-imune que mais frequentemente pode ser comprometida pela gravidez devido à sua natureza flutuante, que alterna períodos de actividade clínica com outros de remissão, sendo as alterações hormonais possíveis gatilhos de reactivação. A gestação não causa agravamento de LES, desde que a doença esteja clinicamente inactiva à data da concepção e as pacientes sejam vigiadas por uma boa equipa multidisciplinar, que siga o controlo e tratamento programados. Para minimizar o risco de exacerbação da doença durante a gravidez, esta deve estar em remissão pelo menos nos 6 meses anteriores à concepção (Khamashta 2006).

2.3 - Síndrome Antifosfolipídico

O Síndrome Antifosfolipídico é uma doença auto-imune sistémica e de etiologia desconhecida, possivelmente multifactorial, resultante tanto de factores genéticos como ambientais. Clinicamente é caracterizada por trombozes arteriais e /ou venosas, abortamentos recorrentes, e pela presença de anticorpos anti-fosfolipídicos.

A fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, e fosfatidilcolina são os principais componentes fosfolipídicos das membranas plasmáticas, contra os quais se geram anticorpos.

Esta entidade clínica pode ocorrer isoladamente (Síndrome Antifosfolipídico Primário) ou no contexto de outra doença auto-imune, frequentemente Lúpus Eritematoso Sistémico, entre outras, designando-se Síndrome Antifosfolipídico Secundário. Aproximadamente um terço das pacientes com LES podem apresentar anticorpos anti-fosfolipídicos (Lim 2009).

Os anticorpos anti-fosfolipídicos, incluindo o anticoagulante lúpico (AL), anticorpo anti-cardiolipina (aCL) e anti- β 2-glicoproteína-1 (anti- β 2-GP1), estão associados com um risco aumentado de tromboembolismo arterial e venoso. Apesar disso, a frequência de trombose nestas pacientes é relativamente baixa, e as doentes apresentam níveis estáveis de auto-anticorpos anti-fosfolipídicos. A trombose documentada só ocorreu em 30% a 40% das pacientes com Síndrome Antifosfolipídico, e, se recorrente, os eventos são geralmente espaçados por anos (Tripodi 2009).

A trombocitopenia é um achado frequente nos pacientes com Síndrome Antifosfolipídico, sendo o equilíbrio entre a necessidade de anti-coagulação face a uma trombocitopenia significativa um desafio considerável para muitos clínicos.

Auto-imunidade e Infertilidade

O diagnóstico de Síndrome Antifosfolipídico é baseado em critérios clínicos e em achados laboratoriais de títulos elevados de anticorpos anti-fosfolipídicos que estão presentes em 2 ou mais ocasiões num intervalo de pelo menos 12 semanas (Tabela 1)(Miyakis, Lockshin et al. 2006).

Tabela I: Critérios de classificação de Síndrome Antifosfolipídico

Critérios Clínicos (um ou mais)

Trombose vascular:

Um ou mais episódios de trombose arterial, venosa ou de pequenos vasos objectivamente confirmada em qualquer tecido ou órgão

Morbilidade da gravidez:

Uma ou mais mortes inexplicadas de um feto morfologicamente normal a partir das 10 semanas de gestação

ou

Um ou mais nascimentos prematuros de um nado morfologicamente normal antes das 34 semanas de gestação devido a eclâmpsia, pré-eclâmpsia ou insuficiência placentar

ou

Três ou mais abortamentos espontâneos antes das 10 semanas de gestação

Critérios laboratoriais (um ou mais, presentes em 2 ou mais ocasiões em pelo menos 12 semanas de intervalo usando procedimentos recomendados)

Anticoagulante lúpico

Anticorpo anti-cardiolipina do isotipo IgM e/ou IgG, em título elevado (>99%)

Anti- β 2-glicoproteína-1 do isotipo IgM e/ou IgG, título elevado (>99%)

Auto-imunidade e Infertilidade

Estes critérios foram criados para facilitar estudos clínicos deste síndrome, não se destinando a ser critérios de diagnóstico para a prática clínica. Não obstante, podem ser bastante úteis para avaliar a aplicabilidade dos resultados de ensaios clínicos a um paciente individual. Muitos indivíduos podem apresentar anticorpos antifosfolipídicos sem episódios de trombose ou morbidade da gravidez; não significa que tenham Síndrome Antifosfolipídico, apesar de apresentarem um risco aumentado para desenvolverem este síndrome (Tuthill and Khamashta 2009). É de notar que os pacientes com Síndrome Antifosfolipídico podem apresentar outras características clínicas, tais como livedo reticularis, lesões valvulares cardíacas, nefropatia e doença cérebro vascular recorrente (coreia, migraine, demência multi-enfartes), muitas das quais estão relacionadas com a predisposição para doença tromboembólica sistémica. No entanto estas características clínicas não fazem formalmente parte dos critérios de diagnóstico (Asherson, Cervera et al. 2003). Alguns estudos recentes identificaram neurónios mielinizados como alvos de anticorpos antifosfolipídicos. A ligação directa destes anticorpos com os neurónios pode explicar alguns dos sintomas relacionados com o sistema nervoso central (Kent, Alvarez et al. 2000). Da mesma forma, podem ter outros anticorpos anti-fosfolipídicos, como anticorpos anti-protrombina que não estão incluídos nos critérios usados. Raramente, os pacientes com anticorpos antifosfolipídicos podem apresentar falência multi-orgânica resultante de doença trombótica generalizada, conhecida como Síndrome Antifosfolipídico catastrófico (Asherson, Cervera et al. 2003).

Estima-se que os pacientes com anticorpos anti-fosfolipídicos positivos tenham um risco de trombose entre 0 e 2,8% (Finazzi 2008). O risco é menor em indivíduos sem episódios de tromboembolismo prévio (assintomáticos com anticorpos anti-fosfolipídicos) e

Auto-imunidade e Infertilidade

em indivíduos sem doença auto-imune co-existente (Girón-González, García del Río et al. 2004). Os pacientes com LES e anticorpos anti-fosfolipídicos apresentam um risco de 52% de desenvolverem manifestações de Síndrome Antifosfolipídico dentro de 10 anos (Shah, Khamashta et al. 1998). As pacientes com manifestações obstétricas da presença destes anticorpos têm também um risco muito elevado de desenvolverem eventos trombóticos (Erkan, Yazici et al. 2002). Para as pacientes com Síndrome Antifosfolipídico, o risco de apresentarem recorrência dos eventos é significativamente mais alto, com um intervalo estimado de 22 a 69% (Schulman, Svenungsson et al. 1998). Dentro deste grupo, o risco de recorrência é menor nas pacientes com trombose venosa prévia, sendo maior nas pacientes com trombose arterial e eventos recorrentes (Ruiz-Irastorza, Hunt et al. 2007).

Todos os grupos referidos apresentam um risco significativo de morbidade sendo importante a instituição de terapêutica anti-trombótica; no entanto, o tipo de terapêutica usada em cada grupo é ainda alvo de debate. Infelizmente, muitos pacientes são apenas reconhecidos como tendo anticorpos anti-fosfolipídicos quando ocorre um evento trombótico. Dado o risco de trombose nos pacientes assintomáticos com estes anticorpos presentes, a prevenção primária é fundamental.

Tendo em conta a baixa incidência de complicações trombóticas em indivíduos assintomáticos portadores de anticorpos anti-fosfolipídicos, *Tuthill* e colaboradores recomendam que os indivíduos com perfil imunológico de baixo risco e sem outras comorbidades não devem ser tratados, dado que os riscos, custos e inconvenientes ultrapassam os benefícios. Nos pacientes com títulos de anticorpos persistentemente positivos (especialmente o AL), e Síndrome Antifosfolipídico obstétrico, que apresentam um elevado risco de trombose, deve realizar-se tratamento com aspirina®. Recomendam também

Auto-imunidade e Infertilidade

terapêutica com baixa dose de aspirina® para os portadores de anticorpos anti-fosfolipídicos com LES, dado o seu elevado risco de trombose, baseando-se em estudos retrospectivos com forte evidência (Tuthill and Khamashta 2009). Alguns estudos mostraram também que o uso de hidroxicloroquina pode conferir uma trombopprofilaxia adicional (Tektonidou, Laskari et al. 2009).

Como a maioria dos acidentes trombóticos ocorrem na presença de outras causas, os factores trombóticos e cardiovasculares devem ser activamente reduzidos nos indivíduos com anticorpos anti-fosfolipídicos: cessação tabágica, evicção de contraceptivos orais contendo estrogénios e terapia hormonal da menopausa, assim como diabetes mellitus, hiperlipidémia, e hipertensão. Para as situações de alto risco tais como o período pós-operatório, bem como períodos de imobilização prolongada (como viagens de longo curso), a trombopprofilaxia com heparina de baixo peso molecular deve ser administrada (Levine, Branch et al. 2002).

Nos pacientes em que ocorreu um evento trombótico na presença de anticorpos anti-fosfolipídicos persistentemente positivos, isto é, nos que têm Síndrome Antifosfolipídico, existe um elevado risco de complicações trombóticas recorrentes. O evento trombótico inicial deve ser tratado por rotina, independentemente da presença de anticorpos anti-fosfolipídicos.

Ruiz-Irastorza e colaboradores (Ruiz-Irastorza, Hunt et al. 2007) obtiveram importantes conclusões. Pacientes com apenas uma determinação positiva de anticorpos anti-fosfolipídicos têm um baixo risco para trombose recorrente sob anti-coagulantes orais (Schulman, Svenungsson et al. 1998; Muñoz-Rodríguez, Font et al. 1999), não se comportando de modo diferente da restante população de controlo. No entanto, nos pacientes com Síndrome Antifosfolipídico, o risco de recorrência é menor nos que apresentam eventos venosos do que nos que apresentam eventos arteriais e/ou eventos recorrentes (Finazzi,

Marchioli et al. 2005). A terapêutica indefinida com anti-coagulantes orais (varfarina), com um INR entre 2,0-3,0 protege os indivíduos com trombozes venosas da recorrência. Nos que apresentam trombozes arteriais e/ou recorrentes, é obtido um melhor resultado com anti-coagulação de alta intensidade (INR entre 3,0-4,0)(Rosove and Brewer 1992). Nos pacientes com Síndrome Antifosfolipídico o risco hemorragia major devido à terapêutica anti-coagulante é de 2,0 a 3,0 % por ano (LIM, #160 et al. 2006). Estes autores concluíram ainda que as trombozes recorrentes estão mais frequentemente associadas a elevada mortalidade do que as complicações hemorrágicas induzidas pela varfarina (Bellver, Soares et al. 2008).

À semelhança da trombopprofilaxia primária, é fundamental também na trombopprofilaxia secundária minimizar os factores de risco trombóticos e vasculares. No entanto o impacto da redução destes factores ainda não está bem esclarecido. Apesar das recomendações terapêuticas, devemos ter sempre em conta o contexto clínico (Tuthill and Khamashta 2009).

A morbidade da gravidez, que pode ser sob a forma de perda fetal ou parto prematuro é um achado comum nas mulheres com Síndrome Antifosfolipídico. Acredita-se que o mecanismo de perda fetal seja a ligação dos anticorpos antifosfolipídicos às células do trofoblasto, resultando na formação deficiente da placenta (Di Simone, Luigi et al. 2007). As complicações trombóticas dentro da circulação útero-placentária também têm sido propostas como mecanismo contribuinte (Greer 2003).

Complicações obstétricas como trombose materna, abortos recorrentes espontâneos, resultados adversos da gravidez como morte fetal, pré-eclâmpsia, restrição do crescimento intra-uterino ou partos pré-termo são comuns em pacientes grávidas com Síndrome Antifosfolipídico. Mesmo através de óptimo controlo, a taxa de nados vivos entre estas

Auto-imunidade e Infertilidade

doentes ronda os 80%, e os maus resultados ainda se verificam em cerca de 20 a 30% dos casos (Durand, Lefevre et al. 1993).

As pacientes com anticorpos anti-fosfolipídicos sem tratamento têm uma taxa de aborto entre 80 a 90%, metade das quais no primeiro trimestre de gravidez. A elevada proporção de abortos às 10 semanas de gestação ou mais tarde em mulheres com estes anticorpos é considerada muito mais significativa do que as perdas precoces (Tuthill and Khamashta 2009).

Os cuidados pré-gestacionais e pré-natais são fundamentais para minimizarmos a morbidade. Antes da gravidez, deve ser investigada a presença de anticorpos anti-fosfolipídicos. O aconselhamento pré-gravidez é importante, já que as opções terapêuticas existentes implicarão riscos materno-fetais significativos. As pacientes devem ser alertadas para a necessidade de adiar a gravidez, caso tenha ocorrido um evento trombótico nos últimos 6 meses, ou na presença de hipertensão descontrolada (Nassar, Uthman et al. 2009). Se a hipertensão pulmonar estiver presente, há um elevado risco de morte materna, que se estima ser maior que 35% (Ruiz-Irastorza and Khamashta 2007), e portanto, neste caso, a gravidez também não deve ser apoiada.

O principal objectivo do tratamento nestas pacientes é evitar a ocorrência de mais abortos. Em mulheres com anticorpos anti-fosfolipídicos e abortos recorrentes sem história de trombose, as guidelines recomendam aspirina® em baixa dose, em associação com heparina não fraccionada ou heparina de baixo peso molecular em doses profiláticas, administrados no período pré-parto (Marik and Plante 2008). Esta recomendação baseia-se em resultados de estudos prospectivos que demonstraram uma elevada taxa de nados vivos usando esta associação de fármacos (Rai, Cohen et al. 1997); os estudos preliminares utilizaram heparina de baixo peso molecular (Stephenson, Ballem et al. 2004).

Auto-imunidade e Infertilidade

Segundo *Tuthill* e col., o melhor tipo de heparina a utilizar, heparina não fraccionada ou heparina de baixo peso molecular, ainda não está bem definido. *Empson* e col. recomendam o uso de heparina não fraccionada (Andersen, Pedersen et al. 2002), mas dois estudos realizados não encontraram diferença entre as duas quando combinadas com aspirina (Noble, Kutteh et al. 2005). Apesar de a heparina não fraccionada apresentar vantagens para obter anestesia epidural durante o parto, a heparina de baixo peso molecular não apresenta tantos efeitos secundários e é administrada numa só dose diária, o que é mais conveniente. Esta última é também a recomendação de *Tuthill* e colaboradores.

Apesar das suspeitas de que a presença de anticorpos anti-fosfolipídicos poderia causar falência da fertilização *in vitro*, uma revisão recente de 16 estudos não encontrou associação entre ambos. Contudo, a alta exposição a estrogénios durante a fertilização *in vitro* causa um elevado risco de trombose materna, devendo ser aconselhado o uso profilático de heparina e aspirina® durante este tempo (Ruiz-Irastorza and Khamashta 2007).

3- INFLUÊNCIA DA AUTO-IMUNIDADE NA REPRODUÇÃO

3.1- Falência Ovária Prematura

Uma importante questão no campo da auto-imunidade/infertilidade é o papel de auto-anticorpos contra os ovários, supra-renal, e glândula tireóide no desenvolvimento de Falência Ovária Prematura (FOP), um defeito ovárico primário que afecta cerca de 1% das mulheres com menos de 40 anos de idade (Goswami and Conway 2007; Cervera and Balasch 2008).

Os anticorpos anti-ovário têm sido detectados em 50 a 60% das pacientes com infertilidade inexplicada (Luborsky, Llanes et al. 1999), e em 60 a 70% das mulheres com baixa resposta a gonadotropina durante a hiperestimulação ovária (Tuohy and Altuntas 2007).

Estes anticorpos ocorrem com uma maior frequência em mulheres inférteis do que na população feminina em geral (Forges, Monnier-Barbarino et al. 2004).

O diagnóstico de FOP é baseado no achado de amenorreia antes dos 40 anos, associado a níveis de FSH característicos da menopausa. A menopausa, determinada pela data da última menstruação, ocorre a uma média de idade de 50,7 anos (McKinlay, Brambilla et al. 1992). Este achado tem-se mantido constante, ao contrário da idade da menarca, que caiu particularmente na primeira metade do século XX. A idade da menopausa é determinada quer por factores genéticos mas também ambientais (Snieder, MacGregor et al. 1998). A prevalência de FOP varia com a etnia, tendo as mulheres de origem oriental um menor risco e as de origem Afro-americana um maior risco quando comparadas com as americanas

Auto-imunidade e Infertilidade

caucasianas (Luborsky, Meyer et al. 2003). A FOP é responsável pela etiologia de 10 a 28% dos casos de amenorreia primária e 4 a 18 % dos de amenorreia secundária (Anasti 1998).

A apresentação clínica de FOP é variável. Algumas mulheres apresentam sintomas de défice de estrogénios, outras infertilidade ou alterações menstruais ou ainda fazendo parte de uma condição de síndrome que pode ser genético ou auto-imune. O diagnóstico é baseado no achado de níveis séricos elevados de FSH (>40 UI/l) em pelo menos duas ocasiões separadas por algumas semanas. Enquanto seria de esperar que esta condição fosse permanente, muitas mulheres seguem um imprevisível curso de recidiva e remissão, atribuindo-se a designação de “Função ovárica flutuante”. *Goswami* e col. observaram uma taxa de gravidez de 1 a 5% nas mulheres com FOP. Devido a este fundo de fertilidade, o tratamento efectivo da FOP deve ser iniciado com cuidado. Por outro lado, é importante informar as doentes com FOP acerca deste fenómeno, devendo por isso utilizar contracepção quando necessário (*Goswami and Conway 2007*).

Investigações secundárias têm o objectivo de determinar a causa de FOP ou monitorizar as complicações. A biópsia ovárica adiciona pouco ao processo de investigação uma vez que o pequeno tamanho das amostras obtidas não permitem prever a história natural desta condição. A ecografia pélvica, de um modo semelhante, não é predictiva, mas pode ser útil para identificar as candidatas a preservação de oócitos no futuro. Sendo não invasiva, a ecografia tem o benefício de compreender o processo, pela descrição de ovários pequenos, com baixa actividade folicular.

Apesar de muitos casos de FOP terem sido efectivamente relacionados com causas cromossómicas, genéticas, enzimáticas, tóxicas, infecciosas e iatrogénicas, o mecanismo etiopatogénico subjacente à maioria dos casos de FOP permanece desconhecido (*Davis 1996*).

Auto-imunidade e Infertilidade

No entanto, diversos estudos sugerem que alguns casos de FOP podem estar directamente relacionados com a destruição dos ovários mediada por mecanismos auto-imunes (Cervera and Balasch 2008).

Uma das razões para a suspeita de etiologia auto-imune da FOP é a sua frequente associação com algumas doenças auto-imunes endócrinas, principalmente a tiroidite auto-imune (Poppe and Velkeniers 2004) e a Doença de Addison (Betterle, Dal Pra et al. 2002). As doenças auto-imunes tiroideias estão também frequentemente associadas com endometriose e síndrome dos ovários poliquísticos, duas condições em que é comum haver infertilidade (Poppe and Velkeniers 2004).

A prevalência da associação clínica entre doenças auto-imunes e FOP tem sido avaliada por diversos autores, com percentagens que oscilam entre 10-20% até 55% (Forges, Monnier-Barbarino et al. 2004). Segundo outro estudo os mecanismos auto-imunes podem estar envolvidos na patogénese de mais de 30% dos casos (Conway, Kaltsas et al. 1996). A incidência de anticorpos anti-ovário na FOP em diversos estudos varia dos 4 aos 69% (Conway, Kaltsas et al. 1996; Wheatcroft, Salt et al. 1997). Tal variação de resultados deriva dos diferentes estádios em que a doença é testada, diferenças metodológicas e pela multiplicidade dos potenciais alvos imunes. Entre as doenças auto-imunes associadas com FOP, a patologia da tiróide é definitivamente a mais comum, podendo ser detectada em 12 a 33% dos pacientes (Colls, Betterle et al. 1995). Em 18% dos casos há uma história familiar de tiroidite auto-imune (ALPER and GARNER 1985). Portanto é necessário um registo completo da história pessoal e familiar, bem como o rastreio da função tiroideia em todas as pacientes com FOP. *Belvisi* e col. reportaram que 40% de 45 mulheres com FOP tinham pelo menos um auto-anticorpo órgão específico positivo, sendo a maioria anticorpos anti-tiroideus

Auto-imunidade e Infertilidade

(20%). Recentemente, *Goswami* e col. investigaram a presença de anticorpos anti-tireoperoxidase num estudo coorte de FOP e encontraram-nos em 24% dos casos (*Goswami and Conway 2007*).

Vários auto-anticorpos têm sido investigados como marcadores serológicos de auto-imunidade ovárica. Estes incluem anticorpos contra enzimas esteroidogénicas (como a 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase), gonadotrofinas e seus receptores, corpo lúteo, zona pelúcida e oócito (*Forges, Monnier-Barbarino et al. 2004*). No entanto, nenhum destes anticorpos foi validado em ensaios para confirmar o diagnóstico clínico de FOP auto-imune. É também possível que um marcador serológico de auto-imunidade possa não estar presente apesar da natureza auto-imune da doença devido à diminuição da resposta auto-imune com a progressiva destruição e declínio da quantidade de auto-antígenos. Além disso, muitos auto-antígenos de doenças auto-imunes específicas de órgãos como FOP podem ainda não ter sido identificados. Portanto, o rastreio da etiologia auto-imune em pacientes com FOP só é possível na prática se coexistirem doenças auto-imunes.

A detecção de auto-anticorpos directamente contra antígenos alvo do ovário apoia fortemente a hipótese de etiologia auto-imune na FOP. Os primeiros estudos referem-se principalmente a pacientes com patologia da supra-renal. Nos pacientes com Doença de Addison os dois principais anti-corpos encontrados são: anti-corpo cy-Ad, contra o citoplasma das células da supra-renal, e os anti-corpos St-C, que também reagem contra uma variedade de células produtoras de esteróides, incluindo o córtex da supra-renal, testículos, trofoblasto, e diferentes tipos de células dos ovários, tais como as foliculares e luteínicas, o que deu origem ao conceito de síndrome poliglandular auto-imune (*Betterle, Rossi et al. 1993*). Dos pacientes com doença de Addison e FOP, 60% tem anticorpos St-C, que também estão presentes em 15

Auto-imunidade e Infertilidade

a 20% dos pacientes com Doença de Addison mas sem amenorreia; no entanto, 40% destes desenvolverão FOP em 10 a 15 anos de follow-up. Estes auto-anticorpos mostram alguma especificidade para enzimas envolvidas na produção de esteróides, tais como a hidroxilase p450- α e o produto de clivagem da cadeia lateral do p450 da hidroxilase p450- α (Forges, Monnier-Barbarino et al. 2004).

Para além de alterações na imunidade humoral, verificam-se também alterações a nível da imunidade celular. Os linfócitos T, macrófagos, e células dendríticas têm também um importante papel nas reacções auto-ímmunes, particularmente no desenvolvimento de lesões auto-ímmunes. Algumas destas alterações têm sido recentemente descritas na FOP e suportam os mecanismos auto-ímmunes envolvidos nesta doença. Tal como em outras doenças auto-ímmunes, verificou-se um aumento da contagem absoluta e da percentagem no sangue periférico de linfócitos T, especialmente as células TCD4+, em pacientes com FOP (Mignot, Drexhage et al. 1989). Testes *in vitro* revelaram uma resposta anormal dos monócitos a agentes quimiotácticos em cerca de 20 a 46% das pacientes com FOP, considerando que as células dendríticas de 36% das mesmas pacientes revelaram uma capacidade reduzida para se agregarem com os linfócitos T. Resultados semelhantes foram encontrados em outras doenças auto-ímmunes, como Doença de Graves. Finalmente, o número, bem como a actividade das células T *Natural Killer*, parecem estar reduzidos nas pacientes com FOP (HOEK, #160 et al. 1995). A coexistência de inflamação ovárica auto-ímmune e uma resposta ímmune celular inadequada ilustra os defeitos complexos da regulação ímmune na doença ovárica auto-ímmune. A evidência histológica de infiltração linfocitária dos ovários é aparente em 11% das pacientes com FOP, 78% das quais revelaram anticorpos anti-células esteroides (Tuohy and Altuntas 2007).

Auto-imunidade e Infertilidade

O exame histológico dos ovários de pacientes com FOP pode revelar perda completa ou persistência de alguns folículos ováricos. Este último achado designa-se por “formas foliculares” e representa cerca de 40% das pacientes com FOP. Este achado está de acordo com os estudos ecográficos que revelaram estruturas foliculares residuais em 41 a 60% das pacientes que apresentavam sinais clínicos e biológicos de FOP (Conway, Kaltsas et al. 1996). Nos casos em que a FOP está associada a auto-imunidade da supra-renal, a análise histológica quase sempre confirma a persistência de folículos ováricos com sinais característicos de ooforite auto-imune: os folículos estão infiltrados por células inflamatórias, incluindo linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Em contraste, apenas algumas pacientes com FOP relacionada com outra doença auto-imune apresentam esta ooforite típica entre os 215 casos de FOP em 18 estudos publicados entre 1965 e 1991, onde a ooforite histológica é documentada em apenas seis deles (Tuohy and Altuntas 2007). No entanto, a escassez de infiltrados inflamatórios nestas pacientes não exclui a possibilidade de um mecanismo auto-imune. A depleção folicular pode ser consequência de etiologias não auto-imunes, mas também pode ser o estágio final da doença auto-imune, onde se cessou a inflamação e todos os auto-antígenos foram eliminados. Assim, a história natural da FOP tem que ser tida em conta quando se interpretam os resultados nestas pacientes.

A frequência de FOP em outras doenças auto-imunes endócrinas varia entre os diferentes estudos, mas muitas vezes ocorre como parte de um Síndrome Poli-glandular Auto-imune (SPA), com elevada frequência de hipotireoidismo, diabetes mellitus insulino-dependente e distúrbios da supra-renal (Kalantaridou, Davis et al. 1998). Desde 1980 foram descritos três tipos diferentes deste síndrome: o SPA-I trata-se de uma doença auto-imune rara causada por mutações no gene AIRE (regulador auto-imune) (Nagamine, Peterson et al.

Auto-imunidade e Infertilidade

1997). O diagnóstico é feito geralmente na infância devido às patologias auto-imunes da supra-renal e paratiróide, frequentemente associadas a imunodeficiência celular. A prevalência de FOP neste tipo de SPA é cerca de 39% aos 15 anos e 72% aos 40 anos (Forges, Monnier-Barbarino et al. 2004). O SPA-II, também chamado *Síndrome Schmidt-Carpenter*, inclui doenças auto-imunes da tiróide, supra-renal e ainda Diabetes tipo I. Este síndrome é mais frequente que o SPA-I, mas os sinais clínicos só surgem na idade adulta. A prevalência de FOP neste tipo é apenas de 10% aos 40 anos (SCHATZ, #160 et al. 2002). Ao contrário do SPA-I, este síndrome não está associado a um gene em particular mas com diferentes alelos do MHC (HLA-DR e DQ) que confere uma susceptibilidade particularmente elevada para doenças auto-imunes (Maclaren, Chen et al. 2001). O SPA-III é bastante semelhante ao SPA-II, excepto por não incluir a Doença de Addison, mas outras doenças auto-imunes, tais como anemia perniciosa ou vitiligo estão muitas vezes associadas (SCHATZ, #160 et al. 2002). Assim, a FOP é mais comum nos SPA do tipo I e III do que no tipo II (Goswami and Conway 2007).

Em adição à associação com endocrinopatias poliglandulares auto-imunes, o risco de desenvolver FOP pode também estar ligado com a expressão de HLA-DR3 e DR4. Tal associação com HLA da classe II representa um factor de risco para doenças auto-imunes (Forges, Monnier-Barbarino et al. 2004).

Verificou-se também a associação de FOP com doenças sistémicas nomeadamente com LES, trombocitopenia idiopática, anemia hemolítica e Síndrome de Sjogren (Doldi, Belvisi et al. 1998)

A FOP também pode ocorrer como uma patologia específica do ovário isolada, sem qualquer patologia auto-imune sistémica ou poliglandular associada. Diversos auto-anticorpos

Auto-imunidade e Infertilidade

têm sido descritos na FOP isolada, tais como: anticorpos contra a zona pelúcida, anticorpos contra os receptores de LH e FSH, anti-corpos contra outros sistemas endócrinos, anti-corpos anti-nucleares e anti-DNA e outros novos anti-corpos. Os anticorpos contra a zona pelúcida foram descritos em 5,6% doentes com FOP isolada e, em modelos animais, estes anti-corpos têm sido capazes de inibir o desenvolvimento folicular. Os anti-corpos contra os receptores de LH e FSH foram descritos em pacientes com FOP isolada, mas detectaram-nos também em pacientes com falência ovárica iatrogénica. Os anti-corpos contra outros sistemas endócrinos como anti-corpos anti-tiroideos foram encontrados em alguns pacientes com FOP isolada, bem como anti-corpos contra células da parede gástrica, células de *Langerhans* e receptor de acetilcolina. Os anti-corpos anti-nucleares e anti-DNA, os segundos foram encontrados em 10,5% das mulheres com FOP, enquanto que no grupo controlo apenas 3,3% das mulheres (saudáveis) apresentavam estes anti-corpos. Novos anti-corpos: estudos recentes em pacientes com FOP referem a alfa-enolase, uma enzima glicolítica, como um potencial alvo antigénico (Sundblad, Bussmann et al. 2006), e uma proteína materna específica dos ovários, MATER, cuja expressão é essencial para a fertilidade (Tong, Gold et al. 2004). No entanto, contra a origem auto-imune da FOP nestes pacientes, existe o facto de que é raro encontrar ooforite em casos de FOP isolada.

O gene OP1 é exclusivamente expresso nos oócitos e persiste desde o desenvolvimento embrionário precoce até ao estágio de blastocisto (Tong, Nelson et al. 2000). Num modelo animal, a inactivação deste gene resultou em esterilidade nas fêmeas rato, devido ao bloqueio do desenvolvimento embrionário no estágio celular 2, considerando que a foliculogénese e a fertilização não estavam afectadas. Portanto, o OP1 representa um gene de efeito materno, tendo um papel indispensável no desenvolvimento embrionário precoce, provavelmente

através da influência na activação do genoma embrionário. Depois desta descoberta, o gene OP1 passou a designar-se MATER (“Maternal Antigen That Embryos Require”). O gene humano MATER foi identificado recentemente e revela cerca de 67% de homologia com a sequência do gene de rato, o que sugere que a proteína MATER tem funções semelhantes em ambas as espécies (Tong, Bondy et al. 2002). Assim, o citoplasma do oócito provavelmente contém alvos auto-ímunes que parecem estar envolvidos na doença ovárica bem como no resultado de técnicas de reprodução assistida. No entanto, a sua caracterização permanece difícil porque os oócitos humanos representam um material escasso. O MATER é um candidato promissor e, no presente, importantes trabalhos de pesquisa estão a ser feitos para determinar o modo como pode ter um importante papel na auto-imunidade ovárica humana, mas também na falência repetida da implantação após FIV ou no bloqueio do desenvolvimento embrionário.

Portanto, diversas evidências indicam que a auto-imunidade é primariamente responsável por FOP, principalmente em casos associados com doenças auto-ímunes tiroideias, Doença de Addison, e outras doenças poliendócrinas auto-ímunes; contudo, em pacientes com FOP isolada, a evidência a favor de uma origem auto-imune não é tão forte.

A proporção global das formas auto-ímunes de FOP tem sido estimada entre 20% (Wheatcroft, Toogood et al. 1994) e 70% (Luborsky, Thirupathi et al. 2002).

Assim, é necessário um diagnóstico precoce e de confiança de etiologia auto-imune para detectar desordens auto-ímunes concomitantes ou futuras associadas, bem como seleccionar as pacientes em que a terapêutica imunomoduladora pode restaurar, pelo menos temporariamente, a função ovárica e a fertilidade.

O tratamento envolve essencialmente a substituição hormonal e o tratamento da infertilidade, sendo em muitos casos necessário recorrer à doação de gâmetas. A criopreservação embrionária, de tecido ovárico, ou de oócitos, e a maturação *in vitro* de oócitos são promissores quando a falência ovárica é previsível, bem como em mulheres sujeitas a terapêuticas oncológicas (Goswami and Conway 2007).

3.2- Abortos recorrentes

A perda de gravidez em humanos é muito frequente, podendo verificar-se em até 75% dos óvulos fertilizados e 15% das gestações confirmadas. Os abortos recorrentes, geralmente definidos como três ou mais abortos consecutivos, atingem 2 a 5% das mulheres em idade reprodutiva (Hatasaka, Branch et al. 1997). Apesar de não haver uma classificação uniforme para as perdas de gravidez, parece apropriado usar a classificação recentemente proposta pela Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia (Farquharson, Jauniaux et al. 2005). Segundo esta temos: perda bioquímica, em que a idade gestacional é inferior a 6 semanas; perda fetal precoce, em que a idade gestacional é inferior a 12 semanas, e perda fetal tardia, que ocorre com uma idade superior a 12 semanas.

Diversos estudos têm referido a presença de vários auto-anticorpos em pacientes com abortos recorrentes (ROUSSEV, #160 et al. 1996). No entanto, a questão acerca de quais os anticorpos são preditivos de perdas de gravidez em pacientes com doenças auto-imunes, e que

Auto-imunidade e Infertilidade

anticorpos devem ser procurados nas mulheres com infertilidade inexplicada permanece sem resposta.

O Síndrome Antifosfolipídico (tanto o primário como o secundário a LES) é a doença auto-imune mais vulgarmente associada com abortos recorrentes. Vários estudos verificaram que nas mulheres com LES, as que têm anticorpos anti-fosfolipídicos, apresentam um risco aumentado para abortos recorrentes (Cervera and Balasch 2008). No entanto, a incidência de abortos no Síndrome Antifosfolipídico descrita por alguns autores varia entre 90% (Rai, Clifford et al. 1995) e 15% (Empson, Lassere et al. 2002). Existe ainda alguma controvérsia acerca do tipo de perda de gravidez/fetal que está mais relacionado com a presença de anticorpos anti-fosfolipídicos. *Oshiro* e colaboradores realizaram um estudo retrospectivo, com um grupo de 366 mulheres com abortos recorrentes, com o objectivo de comparar o tipo de perda fetal nas mulheres com e sem anticorpos anti-fosfolipídicos; concluíram que a perda fetal tardia é o mais frequente tipo de perda associado a Síndrome Antifosfolipídico (OSHIRO, SILVER et al. 1996). Em contraste, outro grupo verificou num estudo prospectivo que a perda fetal precoce seria o mais comum tipo de perda fetal em mulheres com anticorpos anti-fosfolipídicos (Rai, Clifford et al. 1995). Este último resultado é consistente com outros estudos que verificaram que o tipo de perda mais frequentemente associado com anticorpos anti-fosfolipídicos seria a perda bioquímica e perda fetal precoce (PARAZZINI, ACAIA et al. 1991). Esta discrepância entre os estudos pode ser explicada pelos diferentes critérios de selecção das pacientes. Assim, é muito importante que haja uma definição clara dos critérios de selecção para podermos estabelecer comparações adequadamente.

A associação de anticorpos anti-fosfolipídicos com abortos recorrentes em pacientes com LES e Síndrome Antifosfolipídico sugere uma etiologia, no entanto esta ainda não está

provada. O maior alvo relacionado com gravidez para os anticorpos anti-fosfolipídicos é a placenta, e a insuficiência útero-placentária é muitas vezes atribuída a vasculopatia das artérias espirais, que nutrem o espaço intervilo da placenta. Estes vasos mostram um diâmetro mais pequeno, um espessamento da íntima, necrose fibrinóide e trombose intraluminal. Em outros casos, a região isquémica pode revelar congestão vilositária, hemorragia, e necrose trofoblástica precoce. Em adição ao enfarte placentário e trombose, observa-se em alguns casos de Síndrome Antifosfolipídico, deposição de fibrina junto às vilosidades e ateromatose da decídua vascular, que indicam vasculopatia das artérias espirais (Gharavi, Pierangeli et al. 2001).

A vasculopatia das arteríolas espirais, incluindo trombose, foi associada inicialmente com anticorpos anti-fosfolipídicos em apenas uma paciente. A trombose placentária ou decidual foi confirmada em 14 de 17 pacientes com estes anticorpos e morte fetal intra-uterina (Noble, Kutteh et al. 2005)

Os mecanismos pelos quais os anticorpos anti-fosfolipídicos causam as alterações descritas não estão completamente compreendidos, tendo sido propostas diversas hipóteses (tabela 2).

Tabela II. Sumário dos mecanismos propostos para abortos recorrentes.

Mecanismos pró-trombóticos

Alteração do balanço eicosanóide

Reacção cruzada com glicosaminoglicanos

Interferência com função dos inibidores normais da coagulação

(i.e. proteínas anti-coagulantes placentares como anexina V)

Interferência com implantação embrionária

Interacção com células da trofoectoderme

Reacção directa com células vilositárias do trofoblasto

Desequilíbrio hormonal

Insuficiência da produção placentária de gonadotrofina coriônica humana

Desequilíbrio de citocinas

Secreção diminuída de interleucina-3

Activação do complemento

A primeira hipótese que surgiu defende a alteração do balanço dos eicosanóides mediada pelos anticorpos anti-fosfolipídicos. A inibição da produção endotelial de PGI₂ (um potente inibidor da agregação plaquetar e vasodilatador) e o reforço da produção placentar de TXA₂ por plasma de mulheres com anticorpos anti-fosfolipídicos positivos tem sido demonstrado por alguns autores (Carreras, Machin et al. 1981). Outro possível mecanismo para trombose no Síndrome Antifosfolipídico é a reacção cruzada entre anticorpos anti-fosfolipídicos e glicosaminoglicanos, uma família de substâncias heparina-like relacionadas com propriedades não trombóticas do endotélio vascular. A inibição da sua função por anticorpos anti-fosfolipídicos pode em parte explicar a trombose associada aos mesmos. Num estudo verificou-se que os anticorpos anti-fosfolipídicos inibiram a

Auto-imunidade e Infertilidade

ativação dependente da heparina da anti-trombina III em cerca de 80% (Chamley, McKay et al. 1993).

Adicionalmente, os anticorpos anti-fosfolipídicos podem interferir com a função dos inibidores naturais da coagulação tais como as proteínas anti-coagulantes placentárias (PAP) e outros. As PAP são um grupo de quatro proteínas dependentes do cálcio que se ligam aos fosfolipídeos e inibem os passos dependentes dos fosfolipídeos da coagulação, tornando-os inacessíveis a factores que os rodeiam (Concha, Head et al. 1992). O componente major da família das PAP é o PAP-1, também chamado anexina V, que é mais abundante na placenta. A anexina V e os anticorpos anti-fosfolipídicos competem pela ligação aos fosfolipídeos nos ensaios de coagulação (Sammaritano, Gharavi et al. 1992). A anexina V é uma proteína anti-coagulante específica que se liga à fosfatidilserina exposta e bloqueia a o início da coagulação sistémica materna. Os níveis de anexina V estão reduzidos na superfície apical do sinciciotrofoblasto da placenta de mulheres com síndrome Antifosfolipídico, permanecendo níveis normais na superfície basal. Tem sido demonstrado que a distribuição da anexina pela superfície intervilositária é significativamente menor nas pacientes com Síndrome Antifosfolipídico do que nas mulheres com abortos recorrentes (Rand, Wu et al. 1994). Além disso, noutro estudo, as fracções de IgG de pacientes com Síndrome Antifosfolipídico foram incubadas em culturas de trofoblastos e células endoteliais de veia umbilical humana. As células expostas aos anticorpos anti-fosfolipídicos apresentaram níveis reduzidos de anexina V actividade pró-coagulante aumentada (Rand, Wu et al. 1998). Estes achados sugerem que uma produção diminuída de anexina V e a inibição da sua actividade anti-coagulante pelos anticorpos anti-fosfolipídicos pode ter um importante papel na perda fetal nas pacientes com Síndrome Antifosfolipídico.

Auto-imunidade e Infertilidade

No entanto, outros mecanismos não trombóticos têm sido implicados, e a interferência com a implantação embrionária é o mecanismo que mais destaque tem tido. Alguns trabalhos têm verificado que os anticorpos anti-fosfolipídicos contra as células do trofoblasto vilositário no terceiro trimestre (Lyden, Vogt et al. 1992), evitam a proliferação do trofoblasto derivado de células do coriocarcinoma (Chamley, McKay et al. 1993), inibem *in vitro* a quimiotaxia e diferenciação de trofoblasto viloso isolado do terceiro trimestre (DiSimone, Caliandro et al. 1999), diminuem a invasão do trofoblasto (Sebire, Backos et al. 2003), e inibem a diferenciação do trofoblasto extra-vilositário (Quenby, Mountfield et al. 2005). Além disso, os anticorpos anti-fosfolipídicos podem induzir a perda fetal em animais prejudicando a capacidade de implantação embrionária, provavelmente devido a uma interacção directa com células da trofoectoderme (Stoeger, Mozes et al. 1993)

Adicionalmente, os anticorpos anti-fosfolipídicos podem prejudicar a produção placentária de gonadotrofina coriônica durante as fases precoces da gestação, determinando assim a evolução embrionária, e em modelos animais, o Síndrome Antifosfolipídico foi associado a secreção diminuída de interleucina 3, que está positivamente relacionada com a gravidez, sendo a perda fetal prevenida pela administração de interleucina 3 recombinante (Shoenfeld 2003).

Recentemente, o papel da activação do complemento pelos anticorpos anti-fosfolipídicos tem recebido também bastante atenção. Diversos estudos sugeriram que a activação da cascata de coagulação é necessária para a perda fetal e trombofilia mediada pelos anticorpos anti-fosfolipídicos. Foi verificado que a inibição da cascata de coagulação *in vivo*, usando o inibidor do receptor 1 do complemento da convertase C3 (gene relacionado com proteína y Crry-Ig), bloqueia a perda fetal induzida pelos anticorpos anti-fosfolipídicos, o

Auto-imunidade e Infertilidade

atraso de crescimento e a trombose mediada pelos mesmos anticorpos. Além disso, animais com déficit de C3 e C5 (C3-/- e C5-/-, respectivamente) são resistentes a trombose, activação celular endotelial e perda fetal induzida por anticorpos anti-fosfolipídicos. Adicionalmente, um anticorpo monoclonal anti-C5 reverteu as propriedades trombogénicas dos anticorpos anti-fosfolipídicos *in vivo*, confirmando assim o envolvimento da activação do complemento C5 na trombose induzida por esses anticorpos (Holers, Girardi et al. 2002). Tem sido demonstrado também que a interacção do componente 5a (C5a) com o seu receptor (C5aR) é necessária para trombose da vasculatura placentária (Cervera and Balasch 2008).

Outra importante questão é o papel da auto-imunidade nos abortos recorrentes inexplicados. Em adição aos anticorpos anti-fosfolipídicos, diversos outros anti-corpos têm sido associados com abortos recorrentes inexplicados, incluindo anti-anexina V (Rand, Wu et al. 1998), anti-protrombina (von Landenberg, Matthias et al. 2003), anti-nuclear (KUTTEH, #160 et al. 2002), anti-laminina (Inagaki, Sugiura-Ogasawara et al. 2003), anti-gliadina do tipo IgA e IgG e anticorpos anti-transglutaminase, relacionados com doença celíaca (Bustos, Moret et al. 2006). *Marai* e col. analisaram 38 mulheres com abortos recorrentes inexplicados e 28 mulheres, tendo encontrado uma associação significativa entre abortos recorrentes e anticorpos anti-tireoperoxidase bem como uma combinação de auto-anticorpos, incluindo anticorpos anti-tireoglobulina e antigénios nucleares, mas não com os anticorpos anti-fosfolipídicos (Marai, Carp et al. 2004). *Shonfeld* e col. analisaram um grupo de 109 pacientes com abortos recorrentes e 120 voluntários saudáveis. Nos abortos recorrentes, os anticorpos anti-fosfolipídicos, anti-protrombina e anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) são mais prevalentes no grupo com abortos recorrentes, com *odds* ratios de 4,8, 5,4, e 3,9 para cada anti-corpo, respectivamente (Shoenfeld, Carp et al. 2006). Além disso, apesar de haver um

consenso em realizar rastreio para anticorpos anti-fosfolipídicos em pacientes com abortos recorrentes inexplicados, ainda são necessários estudos de coorte maiores para determinar a verdadeira incidência de abortos recorrentes na presença de cada auto-anticorpo ou combinações de auto-anticorpos. Estes estudos de coorte deviam ainda ser corrigidos para os abortos espontâneos subsequentes causados por anomalias cromossómicas fetais, ou deviam usar uma análise multi-variada para corrigir o efeito de factores como a idade materna.

3.3- Implantação embrionária

A implantação representa um complexo processo de desenvolvimento caracterizado pela interacção de dois tecidos genética e imunologicamente diferentes.

O sistema imunitário pode influenciar o processo de implantação durante qualquer um dos passos críticos. Primeiro, o blastocisto tem que sair da zona pelúcida para aderir ao epitélio uterino. Segundo, a aposição toma lugar quando a L-selectina do blastocisto migra para áreas da superfície endometrial que expressam ligandos da L-selectina. Em seguida, a hCG secretada pelo blastocisto humano induz a expressão de tropinina nas células epiteliais do endométrio enriquecidas em pinopodes. Finalmente, a camada externa do blastocisto pode invadir o epitélio e estroma subjacente, bem como a vasculatura, podendo assim estabelecer contacto directo com o sangue materno (Cline and Kutteh 2009).

A implantação ocorre apenas durante um período de tempo em que o epitélio se encontra “receptivo”, havendo assim uma “janela de implantação” desde o dia 19 a 23 de um

Auto-imunidade e Infertilidade

ciclo menstrual de 28 dias. O desenvolvimento da pré-implantação embrionária deve ser adequado para que ocorra a implantação durante a janela de oportunidade. A falha na sincronização destes eventos opõe-se a bons resultados, tal como foi demonstrado em estudos humanos da implantação (Milki, Hinckley et al. 2000).

A implantação é o mais importante factor limitante na reprodução humana. Apenas 25% de todos os óvulos fertilizados darão origem a um ser humano e 50% parecem falhar no período de implantação. As anormalidades cromossómicas, por si só, não resultam em reprodução ineficaz. Há portanto um grande desperdício de embriões humanos normais. Durante a pré-implantação, os embriões humanos expressam antigénios do complexo major de histocompatibilidade, que são teoricamente capazes de induzir uma resposta imune (Moffett and Loke 2006) (Porcu-Buisson, Lambert et al. 2007).

Estudos recentes têm investigado o papel de factores auto-imunes na implantação em mulheres sujeitas a tratamentos de FIV.

Os anticorpos anti-fosfolipídicos são mais correctamente classificados com factores auto-imunes quando se relacionam com a implantação e gravidez, dada a natureza complexa das suas interacções. Tem-se demonstrado que estes inibem a libertação de hCG da placenta, bloqueiam a migração e invasão do trofoblasto *in vitro*, a formação de células multinucleadas, inibem as moléculas de adesão do trofoblasto, e activam o complemento na superfície do trofoblasto, induzindo uma resposta inflamatória (Girardi, Yarilin et al. 2006). Estes anticorpos têm sido associados a abortos recorrentes, e a terapêutica com heparina e baixas doses de aspirina revelou uma melhoria das taxas de nados vivos (Empson, Lassere et al. 2002). Diversos estudos publicados indicam que a positividade destes anticorpos é encontrada mais frequentemente em pacientes que estão a realizar FIV quando comparado

Auto-imunidade e Infertilidade

com o grupo controlo (Ghazeeri and Kutteh 2001). Contudo, os anticorpos anti-fosfolipídicos não foram associados a uma diminuição das taxas de gravidez em mulheres sujeitas a FIV (Hornstein, Davis et al. 2000). Estudos recentes demonstraram que estes anticorpos não estão concentrados no fluido folicular e não afectam adversamente os resultados da reprodução nas mulheres sujeitas a FIV (Buckingham, Stone et al. 2006). Além disso, os ensaios clínicos em mulheres sujeitas a FIV que têm anticorpos anti-fosfolipídicos positivos revelaram que o tratamento com heparina e aspirina® não melhora as taxas de implantação ou gravidez (Stern, Chamley et al. 2003).

Os anticorpos anti-tiroideus podem estar relacionados com perda de gravidez, havendo duas hipóteses explicativas. A interacção bioquímica entre níveis elevados de anticorpos anti-tiroideus pode resultar directamente em perda de gravidez ou em alternativa, estes anticorpos podem ser marcadores secundários de doença auto-imune em vez da causa actual de perda de gravidez. Estes anticorpos podem ser o reflexo de uma resposta imunológica anormal que resulta em perda de gravidez.

A prevalência de anticorpos anti-tiroideus tem sido calculada em 15 a 20% nas mulheres grávidas normais comparando com 20 a 25% nas mulheres com história de aborto espontâneo recorrente (Kutteh, Yetman et al. 1999). No entanto, um estudo prospectivo, que avaliou 870 mulheres com abortos recorrentes inexplicados que tinham estes anticorpos mas função tiroideia normal, revelou que o risco futuro de aborto espontâneo não é influenciado pela presença dos mesmos (Rushworth, Backos et al. 2000). Nas mulheres sujeitas a FIV, vários estudos concordam que 14-18% delas têm anticorpos anti-tiroideus positivos (Kutteh, Schoolcraft et al. 1999; Poppe, Glinde et al. 2003). Num estudo realizado por *Cline* e col., estes anticorpos não foram superiores em pacientes sujeitas a FIV (143 de 873, ou 16,4%) do

Auto-imunidade e Infertilidade

que nas do grupo controlo (29 de 200 ou 14,5%)(Cline and Kutteh 2009). No entanto, pequenos estudos sugerem que há uma maior taxa de abortos espontâneos nas mulheres com estes anticorpos, sujeitas a FIV (Negro, Formoso et al. 2007). Não obstante, o tratamento destas mulheres com hormona tiroideia não alterou a taxa de nascimentos (Negro, Mangieri et al. 2005). *Cline* e col. não testaram as mulheres em eutiroidismo com falência da implantação para a presença destes anticorpos, não acreditando que a presença dos mesmos nestas mulheres altere o resultado da FIV (Bellver, Soares et al. 2008)(12,24).

Muitas das moléculas alvo dos anticorpos anti-nucleares (ANAs) podem ser encontradas na superfície das células apoptóticas. Estas moléculas, juntamente com os fosfolipídeos da superfície das células apoptóticas, têm um papel imunológico e tem sido demonstrado que levam à libertação anormal de anticorpos anti-fosfolipídicos e ANAs em modelos auto-ímmunes humanos e animais (Cline and Radic 2004). Uma anormalidade celular básica, como uma apoptose aumentada ou diminuição da clearance das células apoptóticas, pode ser a causa do aumento destes anticorpos em indivíduos com doenças auto-ímmunes. Uma revisão recente sugeriu que a presença destes anticorpos em mulheres com falha da implantação pode ser secundária a uma endometriose induzida por reacção auto-ímmune (Tomassetti, Meuleman et al. 2006). Títulos positivos de ANAs estavam presentes em 27% de 100 pacientes com endometriose, comparado com 18% de 62 pacientes sem endometriose (Lucena and Cubillos 1999). Diversos estudos que investigaram a positividade de ANAs em pacientes sujeitas a FIV indicaram um aumento da frequência de ANAs quando comparadas com o grupo controlo. No entanto, a maioria destes relatórios estão limitados pelo pequeno número de pacientes e pela inclusão de muitos anticorpos auto-ímmunes. Um estudo demonstrou que a imunossupressão a curto prazo com prednisolona durante a FIV melhorou

Auto-imunidade e Infertilidade

as taxas de implantação e gravidez clínica; no entanto, a taxa de nascidos vivos não foi significativamente diferente do grupo controlo (Taniguchi 2005). Um estudo prospectivo randomizado de mulheres sujeitas a FIV que tinham ANAs positivos concluiu que o tratamento de mulheres com heparina e aspirina não melhorou as taxas de implantação ou gravidez (Stern, Chamley et al. 2003)(12,17). São necessários mais estudos para avaliar o possível papel dos ANAs na falha da implantação antes que uma associação possa ser estabelecida.

Os anticorpos anti-ovário (AAOs) são um grupo heterogéneo de anticorpos, incluindo anticorpos contra o citoplasma, zona pelúcida, membrana granulosa, teca folicular interna e células luteínicas. Muitos estudos têm correlacionado os AAOs com desordens do ciclo menstrual, incluindo amenorreia e oligomenorreia. Alguns autores sugeriram que a presença dos AAOs em pacientes com falência da implantação e fertilização indica um papel significativo destes anticorpos na infertilidade. Num estudo realizado por *Horejsi* e col. verificou-se uma prevalência muito maior de AAOs em pacientes com falência da implantação e fertilização, indicando assim um importante papel desempenhado por estes anticorpos (HoŘejšÍ, MartÍnek et al. 2000). Muitos dos estudos reportados são pequenos ou não randomizados e prospectivos; assim, é difícil retirar conclusões significativas acerca do papel dos AAOs na falência da reprodução. É possível que o aumento da prevalência destes anticorpos na falência da FIV possa estar relacionada com uma desregulação imune mais generalizada, contribuindo para a falência da implantação. Os AAOs em mulheres inférteis e outras com falência ovárica reagiram de forma cruzada com a proteína de choque térmico 90- β (Forges, Monnier-Barbarino et al. 2006). De facto, num pequeno estudo recente, os autores sugeriram que os AAOs podem ser usados como marcadores para identificar pacientes com

Auto-imunidade e Infertilidade

falência prévia da FIV que podem beneficiar com terapêutica corticosteróide (Pires and Khole 2009). Os AAOs podem ser associados com hipofunção e falência ováricas, mas são necessários mais estudos para se estabelecer uma associação com falência da implantação.

Tem sido postulado que a mortalidade embrionária precoce é a maior causa de implantação falhada. Este é dos problemas mais importantes enfrentado por investigadores de FIV, onde a grande maioria dos embriões transferidos falham na implantação. Um estudo recente de *Cline* e col. demonstrou que a presença de anticorpos anti-fosfolipídicos, ANAs e/ou anticorpos anti-tiroideus não afecta o resultado da gravidez em receptoras de oócitos doados (Chantilis, Kutteh et al. 2008). Isto sugere que a falha na implantação pode ser devida a receptividade uterina baixa (endométrio fino, expressão alterada de moléculas de adesão, e possivelmente factores imunes), defeitos embrionários (anormalidades genéticas do homem ou mulher, defeitos do esperma, aneuploidia embrionária), ou causas multifactoriais (Margalioth, Ben-Chetrit et al. 2006).

Cline e colaboradores destacaram alguns factores auto-imunes major implicados na implantação, nomeadamente a existência de anticorpos anti-fosfolipídicos e ANAs, dando ênfase ao potencial papel que eles podem desempenhar no processo reprodutivo. Os factores auto-imunes locais e sistémicos foram revistos, e alguns dos modos de tratamento em pacientes com possível falência de implantação imunomediada foram avaliados. No entanto, a maioria dos estudos publicados até à data envolvem um pequeno número de pacientes, são pobremente conduzidos, não randomizados, ou sem grupos de controlo, de tal forma que não se podem tirar conclusões significativas.

Os autores acreditam que o sistema imunitário tem um importante papel no processo de implantação, e talvez facilite todo o processo. No entanto, são necessários mais estudos para

Auto-imunidade e Infertilidade

compreender totalmente estas interacções antes de se começar a recomendar o uso de tratamentos que modifiquem estes factores de modo a diminuir a falha na implantação e assim os desperdícios de embriões (Cline and Kutteh 2009).

4-COMENTÁRIOS FINAIS: AUTO-IMUNIDADE E INFERTILIDADE

Patologia da tiróide

Há inúmeros estudos que apontam uma maior prevalência de infertilidade em doentes com tiroidite auto-imune. A tabela III resume os dados disponíveis nos estudos controlados (Poppe and Velkeniers 2004). Agrupando os dados das pacientes com infertilidade observamos que o risco relativo (RR) de tiroidite auto-imune é ligeiro mas significativamente aumentado: RR 1.95 (IC 1,50- 2,53; $p < 0,0001$).

Tabela III. Sumário dos estudos do risco de infertilidade associado a tiroidite auto-imune

Autores (País, ano)	Tipo de ac e infertilidade	RR (95% CI)	p
Wilson (GB, 1975)	Tm +Tg OD	0.73 (0.28–1.92)	0.52
Roussev (USA,1996)	Tm + Tg I, OD & E	1.19 (0.13–11.00)	0.80
Geva (Israel, 1997)	Tm + Tg I & T	3.75 (0.81–17.30)	0,09
Kutteh (USA, 1999)	TPO + Tg I, OD, T & E	1.32 (0.85–2.05)	0,20
Kaider (USA, 1999)	TPO + Tg I, O & E	2.08 (1.11–3.88)	0,02
Reimand (Estonia, 2001)	Tm I, OD & E	0.48 (0.11–2.15)	0,34
Poppe (Belgium,2002)	TPO todas as causas	1.68 (0.78–3.65)	0,8
Poppe (Belgium,2002)	TPO OD, T & E	2.28 (1.02–5.12)	0,05
Estudos agrupados		1.95 (1.50-2.53)	<0.0001

Auto-imunidade e Infertilidade

Legenda:

Tipo de anticorpo anti-tiroideu: Tm, microssomal tiroideu; Tg, tireoglobulina; TPO, tireoperoxidase.

Tipo de infertilidade: OD, disfunção ovulatória; T, disfunção tubar; E, endometriose ; I, causas idiopáticas.

Poppe e col. avaliaram prospectivamente através de um estudo caso-controlo a ocorrência de tiroidite auto-imune em mulheres pertencentes a casais inférteis. No caso da origem feminina da infertilidade, as mulheres tinham um risco de 2,25 (1,2-1,52) de tiroidite auto-imune associada em relação ao grupo de controlo. Na presença de endometriose, o risco aumenta para 3,57 (1,09- 11,8) comparado com o grupo de controlo (*Poppe, Glinoeer et al. 2002*).

A associação entre tiroidite auto-imune e endometriose fortalece a hipótese de existência de alterações imunes nesta doença. De facto, diversos tipos de anticorpos não específicos de órgãos foram encontrados em associação com endometriose, tal como uma deficiência da imunidade celular (*Van Voorhis and Stovall 1997*). Esta associação provavelmente reflecte um mecanismo imunopatogénico partilhado. Para além dos potenciais efeitos deletérios da tiroidite auto-imune na fertilidade, diversos estudos mostraram que esta constitui um risco de desenvolver hipotiroidismo durante a gravidez (com consequências materno-fetais). Este risco poderá ser prevenido pela administração precoce de hormona tiroideia.

Auto-imunidade e Infertilidade

A maioria dos estudos defende que a presença de anticorpos anti-tiroideus conduz a um aumento significativo do risco de abortamento espontâneo no primeiro trimestre da gravidez, sendo cerca de duas a cinco vezes superior (Poppe, Glinoeer et al. 2003).

Concluindo, os resultados das publicações disponíveis mostram um aumento da prevalência da tiroidite auto-imune na infertilidade feminina. No entanto as estimativas desta associação são muito variáveis entre os estudos. A prova de uma verdadeira associação permanece assim incerta. A patologia auto-imune tem sido implicada em alguns casos de endometriose. A tendência para o aumento da prevalência de tiroidite auto-imune em outras causas de infertilidade feminina permanece por explicar. Muitos estudos concordam que não há correlação entre a taxa de gravidez após utilização de técnicas de PMA e a existência de anticorpos anti-tiroideus.

A gravidez é acompanhada de alterações na função tiroideia, mas há poucos dados disponíveis acerca destas alterações numa fase precoce da gravidez. Sabe-se também que a TSH tem um importante papel na implantação e no desenvolvimento embrionário precoce.

Poppe e col. (Poppe, Glinoeer et al. 2004) realizaram um estudo prospectivo com o objectivo de investigar as alterações da função tiroideia numa fase precoce da gravidez e explorar o potencial impacto da tiroidite auto-imune na função tiroideia. Em conclusão, o estudo revelou um aumento significativo dos níveis de TSH e T4 livre séricos, após hiperestimulação (HO) ovárica no primeiro trimestre de gravidez, comparado com os níveis pré-HO, e também um impacto significativo da tiroidite auto-imune na função tiroideia durante o mesmo período, fornecendo evidência para uma alteração da função tiroideia em pacientes com tiroidite.

Auto-imunidade e Infertilidade

Estes achados podem ser marcadores das alterações da função tiroideia subjacentes, estando possivelmente associados com um risco aumentado de abortos espontâneos.

Rastreio e tratamento das anomalias da tiróide na infertilidade feminina

Na população em geral, a relação custo-benefício do rastreio da disfunção tiroideia parece favorável, comparada com práticas preventivas geralmente aceites. A eficácia da intervenção na infertilidade na presença de anomalias da tiróide ainda não foi avaliada prospectivamente (Krassas, Pontikides et al. 1999). As técnicas de PMA podem ter um grande impacto na patologia tiroideia (Muller, Verhoeff et al. 2000). Por outro lado, a tiroidite auto-imune não parece interferir com a taxa de gravidez após PMA, com excepção dos pacientes que apresentam hipotiroidismo subclínico (Cramer, Sluss et al. 2003).

Consideram-se benefícios do rastreio e tratamento da falência tiroideia em mulheres inférteis a potencial reversão da infertilidade e evicção de técnicas de PMA muito dispendiosas, a evolução para disfunção tiroideia evidente, com efeitos gestacionais deletérios, um risco aumentado de aborto espontâneo, tiroidite no pós-parto e depressão (Roti and Uberti 2002). Todas estas considerações fazem do rastreio sistemático de anomalias da tiróide na infertilidade um possível procedimento com uma relação custo-eficácia elevada.

O rastreio baseia-se no doseamento de TSH, T3 e T4 livres, e anticorpos anti-tiroideus, nomeadamente anticorpo anti-tireoperoxidase.

O tratamento da disfunção tiroideia evidente ou do hipotiroidismo subclínico é aconselhado. Permanece desconhecido se a tiroidite auto-imune isolada deve receber tratamento. É recomendado um rigoroso *follow-up* na presença de tiroidite auto-imune e

eutiroidismo, e estas pacientes devem ser consideradas de risco para abortamento espontâneo. Há uma fraca evidência a favor da terapêutica com hormona tiroideia (Vaquero, Lazzarin et al. 2000), sendo necessário um estudo prospectivo, randomizado, com grupo de controlo, para esclarecer o impacto na fertilidade e resultados da gravidez.

Concluindo, a tiroidite auto-imune pode ser um marcador para outras doenças auto-imunes ou simplesmente identificar um sub-grupo de mulheres que pode não responder ao estímulo de aumento de hormonas tiroideias no início da gravidez. Ainda não pode ser determinado se a presença de tiroidite auto-imune representa um epifenómeno ou se é um marcador actual de uma doença imunitária desconhecida (Trokoudes, Skordis et al. 2006).

Lúpus Eritematoso Sistémico

Ambrósio e colaboradores realizaram um estudo retrospectivo num centro materno-fetal terciário, para avaliar o resultado da gravidez em mulheres com o diagnóstico de LES (Ambrosio, Lermann et al. 2010). Vinte e nove por cento das pacientes apresentavam pelo menos um anticorpo antifosfolipídico positivo, à semelhança do que se verifica na maioria das séries de LES (Petri 2004).

Neste estudo, a presença de anticorpos antifosfolipídicos associou-se a mais abortos espontâneos no primeiro trimestre, não havendo diferenças significativas nos parâmetros maternos e perinatais tais como complicações medicamentosas, restrição de crescimento intra-uterino, idade gestacional com que ocorreu o parto, taxa de partos pré-termo, taxa de cesarianas, e escala de APGAR.

Auto-imunidade e Infertilidade

A nefrite lúpica foi encontrada em 28% dos casos, tendo sido responsável por 80% das exacerbações, destacando-se assim como um factor de risco major para complicações na gravidez.

A maioria das gestações de mulheres com LES nas séries destes autores foram bem sucedidas, e apesar de associadas a taxas de prematuridade e cesariana mais elevadas do que o normal, os resultados foram globalmente positivos.

Carvalheiras e outros realizaram um estudo de coorte retrospectivo onde investigaram o impacto clínico recíproco da gravidez e LES. Foi documentada a ocorrência de exacerbação de LES associada à gravidez em 16 casos, principalmente durante o segundo trimestre (42%) mas também no primeiro ano após o parto (25%). Apesar de a gravidez em mulheres com LES ser considerada de alto risco, os autores deste estudo registaram uma taxa de sucesso de 90%; afirmam ainda que o controlo da actividade da doença é essencial, de forma a obter remissão clínica da mesma (Carvalheiras, Vita et al. 2010).

Síndrome Antifosfolipídico

Danowski e col. realizaram um estudo transversal com o objectivo de identificar potenciais condições que predisõem ao desenvolvimento de trombose e morbilidade de gravidez em pacientes com anticorpos antifosfolipídicos (DANOWSKI, de AZEVEDO et al. 2009).

Entre as doentes com LES que têm anti-coagulante lúpico (AL), 50% desenvolverão uma trombose venosa num período de 20 anos (Somers, Magder et al. 2002). Uma hipótese

sugere que pode ser necessário um segundo “gatilho” para uma paciente assintomática com anticorpos antifosfolipídicos desenvolver complicações trombóticas e morbidade gestacional.

Estudos prévios sugeriram a relação de trombozes em pacientes anticorpos antifosfolipídicos positivos com anticoagulante lúpico (Soltesz, Veres et al. 2003), títulos altos de anti-cardiolipina IgG (Turiel, Sarzi-Puttini et al. 2005), e ainda com a persistência de anticorpos anti-fosfolipídicos ao longo do tempo (Tektonidou, Laskari et al. 2009).

Danowski e col. encontraram uma associação significativa entre trombose venosa e anticoagulante lúpico e anti-cardiolipina IgG. Verificou-se também a associação de trombose venosa com hipertrigliceridemia e trombofilia hereditária.

Na população em geral e em alguns estudos de Síndrome Antifosfolipídico, a trombofilia hereditária e homocisteína estão associadas com abortamentos (Alonso, Soto et al. 2002; Del Bianco, Maruotti et al. 2004).

Estes autores revelaram que a frequência de trombose e abortos é maior em pacientes com Síndrome Antifosfolipídico Secundário a LES do que no Primário. Este não é um dado estranho, tendo em conta os factores de risco cardiovasculares adicionais, tais como hipertensão, que ocorrem no LES, bem como o potencial dano e activação endotelial associados a esta doença. Estes dados remetem-nos para a importância da profilaxia e terapêutica preventiva em doentes com LES e anticorpos anti-fosfolipídicos positivos.

5- CONCLUSÃO

A auto-imunidade pode prejudicar a fertilidade feminina e o resultado da gravidez.

A tiroidite auto-imune está significativamente aumentada em mulheres inférteis, especialmente em mulheres com endometriose, comparando com mulheres férteis da mesma idade. A patologia da tiróide pode resultar num risco aumentado de aborto espontâneo.

O LES é uma doença auto-imune que afecta predominantemente mulheres em idade reprodutiva, estando relacionado com um risco aumentado para ocorrência de abortos.

A gravidez para uma paciente com LES pode complicar com partos prematuros, pré-eclâmpsia, atraso de crescimento intra-uterino e síndrome de lúpus neonatal. A actividade aumentada da doença, particularmente antes da concepção e numa fase precoce da gravidez, aumenta significativamente o risco destas complicações. Por esta razão, a altura da gravidez deve coincidir com um período de remissão da doença. Os avanços no tratamento desta patologia possibilitaram uma diminuição da ocorrência de abortos.

O Síndrome Antifosfolipídico é uma desordem pró-trombótica com várias manifestações, sendo as mais comuns tromboembolismos venosos e arteriais e abortos recorrentes. Na ausência de tratamento a taxa de abortos atinge cerca de 90%.

Parece existir uma associação entre anticorpos anti-fosfolipídicos e abortos recorrentes em pacientes com LES e Síndrome Antifosfolipídico, no entanto esta ainda não está provada.

Fortes evidências indicam que a auto-imunidade é primariamente responsável por FOP, principalmente em casos associados com tiroidite auto-imune, Doença de Addison, e outras doenças poliendócrinas auto-imunes.

Auto-imunidade e Infertilidade

Diversos autores acreditam que o sistema imunitário tem um importante papel no processo de implantação embrionária. No entanto, são necessários mais estudos para compreender totalmente esta interação, antes de se recomendar o uso de tratamentos que evitem a falência deste processo.

A presença de vários auto-anticorpos em pacientes com abortos recorrentes tem sido referida em diversos estudos. No entanto, a questão acerca de quais os anticorpos são preditivos de perdas de gravidez em pacientes com doenças auto-imunes, e que anticorpos devem ser procurados nas mulheres com infertilidade inexplicada permanece sem resposta.

6-ABREVIATURAS

TXA₂ : tromboxano A₂

TSH: hormona estimuladora da tiróide

TRH: hormona libertadora da tiróide

PMA: procriação medicamente assistida

LES: Lúpus Eritematoso Sistémico

FIV: fertilização *in vitro*

VEGF: factor de crescimento do endotélio vascular

ANAs: anticorpos anti-nucleares

PGI₂: prostaglandinas I₂

FOP: falência ovárica prematura

SHBG: sex hormone binding globulin

AAOs- anticorpos anti-ovário

AL: anti-coagulante lúpico

7- REFERÊNCIAS

- Alonso, A., I. Soto, et al. (2002). "Acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses." American journal of obstetrics and gynecology **187**(5): 1337-1342.
- ALPER, M. M. and P. R. GARNER (1985). "Premature Ovarian Failure: Its Relationship to Autoimmune Disease." Obstetrics & Gynecology **66**(1): 27-30.
- Ambrosio, P., R. Lermann, et al. (2010). "Lupus and pregnancy--15 years of experience in a tertiary center." Clinical reviews in allergy & immunology **38**(2-3): 77-81.
- Anasti, J. N. (1998). "Premature ovarian failure: an update." Fertility and sterility **70**(1): 1-15.
- Andersen, S., K. M. Pedersen, et al. (2002). "Narrow Individual Variations in Serum T4 and T3 in Normal Subjects: A Clue to the Understanding of Subclinical Thyroid Disease." The Journal of clinical endocrinology and metabolism **87**(3): 1068-1072.
- Asherson, R. A., R. Cervera, et al. (2003). "Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines." Lupus **12**(7): 530-534.
- Balasz, J., M. Creus, et al. (1998). "Antiphospholipid antibodies and the outcome of pregnancy after the first in-vitro fertilization and embryo transfer cycle." Human reproduction **13**(5): 1180-1183.
- Bellver, J., S. R. Soares, et al. (2008). "The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion." Human reproduction **23**(2): 278-284.
- Benson, R. C. and M. E. Dailey (1955). "The menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent posttherapy hypothyroidism." Surgery, gynecology & obstetrics **100**(1): 19-26.
- Betterle, C., C. Dal Pra, et al. (2002). "Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction." Endocr Rev **23**(3): 327-364.
- Betterle, C., A. Rossi, et al. (1993). "Premature ovarian failure: autoimmunity and natural history." Clinical endocrinology **39**(1): 35-43.
- Bjoro, T., J. Holmen, et al. (2000). "Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trondelag (HUNT)." European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies **143**(5): 639-647.
- Buckingham, K. L., P. R. Stone, et al. (2006). "Antiphospholipid antibodies in serum and follicular fluid—is there a correlation with IVF implantation failure?" Human reproduction **21**(3): 728-734.
- Bustos, D., A. Moret, et al. (2006). "Autoantibodies in Argentine Women with Recurrent Pregnancy Loss." American journal of reproductive immunology **55**(3): 201-207.
- Carp, H. and Y. Shoenfeld (2007). "Anti-Phospholipid Antibodies And Infertility." Clinical Reviews in Allergy and Immunology **32**(2): 159-161.
- Carreras, L., S. Machin, et al. (1981). "ARTERIAL THROMBOSIS, INTRAUTERINE DEATH AND "LUPUS" ANTICOAGULANT: DETECTION OF

- IMMUNOGLOBULIN INTERFERING WITH PROSTACYCLIN FORMATION." The Lancet **317**(8214): 244-246.
- Carvalho, G., P. Vita, et al. (2010). "Pregnancy and Systemic Lupus Erythematosus: Review of Clinical Features and Outcome of 51 Pregnancies at a Single Institution." Clinical Reviews in Allergy and Immunology **38**(2): 302-306.
- Cervera, R. and J. Balasch (2008). "Bidirectional effects on autoimmunity and reproduction." Human reproduction update **14**(4): 359-366.
- Chamley, L. W., E. J. McKay, et al. (1993). "Inhibition of heparin/antithrombin III cofactor activity by anticardiolipin antibodies: A mechanism for thrombosis." Thrombosis research **71**(2): 103-111.
- Chantilis, S. J., W. H. Kutteh, et al. (2008). "Antiphospholipid (APA), antinuclear (ANA), and antithyroid antibodies (ATA) do not effect pregnancy outcome in oocyte donation recipients." Fertility and sterility **90**: S388.
- Clark, C. A., K. A. Spitzer, et al. (2005). "Decrease in pregnancy loss rates in patients with systemic lupus erythematosus over a 40-year period." The Journal of rheumatology **32**(9): 1709-1712.
- Cline, A. M. and W. H. Kutteh (2009). "Is there a role of autoimmunity in implantation failure after in-vitro fertilization?" Current Opinion in Obstetrics and Gynecology **21**(3): 291-295 210.1097/GCO.1090b1013e3283294879.
- Cline, A. M. and M. Z. Radic (2004). "Apoptosis, subcellular particles, and autoimmunity." Clinical Immunology **112**(2): 175-182.
- Clowse, M. E. (2007). "Lupus activity in pregnancy." Rheumatic diseases clinics of North America **33**(2): 237-252, v.
- Clowse, M. E., M. Jamison, et al. (2008). "A national study of the complications of lupus in pregnancy." American journal of obstetrics and gynecology **199**(2): 127 e121-126.
- Colls, J., C. Betterle, et al. (1995). "Immunoprecipitation assay for autoantibodies to steroid 21-hydroxylase in autoimmune adrenal diseases." Clin Chem **41**(3): 375-380.
- Concha, N. O., J. F. Head, et al. (1992). "Annexin V forms calcium-dependent trimeric units on phospholipid vesicles." FEBS Letters **314**(2): 159-162.
- Conway, G. S., G. Kaltsas, et al. (1996). "Characterization of idiopathic premature ovarian failure." Fertility and sterility **65**(2): 337-341.
- Costa, M. and D. Colia (2008). "Treating infertility in autoimmune patients." Rheumatology **47 Suppl 3**: iii38-41.
- Costa, M. and D. Colia (2008). "Treating infertility in autoimmune patients." Rheumatology **47**(suppl 3): iii38-iii41.
- Cramer, D. W., P. M. Sluss, et al. (2003). "Serum Prolactin and TSH in an In Vitro Fertilization Population: Is There a Link Between Fertilization and Thyroid Function?" Journal of Assisted Reproduction and Genetics **20**(6): 210-215.
- DANOWSKI, A., M. N. L. de AZEVEDO, et al. (2009). "Determinants of Risk for Venous and Arterial Thrombosis in Primary Antiphospholipid Syndrome and in Antiphospholipid Syndrome with Systemic Lupus Erythematosus." The Journal of rheumatology **36**(6): 1195-1199.
- Davis, S. R. (1996). "Premature ovarian failure." Maturitas **23**(1): 1-8.
- Del Bianco, A., G. Maruotti, et al. (2004). "[Recurrent spontaneous miscarriages and hyperhomocysteinemia]." Minerva ginecologica **56**(5): 379-383.

- Di Simone, N., M. P. Luigi, et al. (2007). "Pregnancies complicated with antiphospholipid syndrome: the pathogenic mechanism of antiphospholipid antibodies: a review of the literature." Annals of the New York Academy of Sciences **1108**: 505-514.
- DiSimone, N., D. Caliandro, et al. (1999). "Low-molecular weight heparin restores in-vitro trophoblast invasiveness and differentiation in presence of immunoglobulin G fractions obtained from patients with antiphospholipid syndrome." Human reproduction **14**(2): 489-495.
- Doldi, N., L. Belvisi, et al. (1998). "Premature ovarian failure: Steroid synthesis and autoimmunity." Gynecological Endocrinology **12**(1): 23-28.
- Durand, J. M., P. Lefevre, et al. (1993). "Correction of thrombocytopenia with dapsone in the primary antiphospholipid syndrome." The Journal of rheumatology **20**(10): 1777-1778.
- Empson, M., M. Lassere, et al. (2002). "Recurrent Pregnancy Loss With Antiphospholipid Antibody: A Systematic Review of Therapeutic Trials." Obstetrics & Gynecology **99**(1): 135-144.
- Erkan, D., Y. Yazici, et al. (2002). "A cross-sectional study of clinical thrombotic risk factors and preventive treatments in antiphospholipid syndrome." Rheumatology **41**(8): 924-929.
- Evers, J. L. H. (2002). "Female subfertility." The Lancet **360**(9327): 151-159.
- Farquharson, R. G., E. Jauniaux, et al. (2005). "Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events." Human reproduction **20**(11): 3008-3011.
- Finazzi, G. (2008). "Aspirin in asymptomatic patients with confirmed positivity of antiphospholipid antibodies? No." Internal and Emergency Medicine **3**(3): 197-200.
- Finazzi, G., R. Marchioli, et al. (2005). "A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS)1." Journal of Thrombosis and Haemostasis **3**(5): 848-853.
- Forges, T., P. Monnier-Barbarino, et al. (2006). "Corticosteroids in patients with antiovarian antibodies undergoing in vitro fertilization: a prospective pilot study." European journal of clinical pharmacology **62**(9): 699-705.
- Forges, T., P. Monnier-Barbarino, et al. (2004). "Autoimmunity and antigenic targets in ovarian pathology." Human reproduction update **10**(2): 163-175.
- Gayed, M. and C. Gordon (2007). "Pregnancy and rheumatic diseases." Rheumatology **46**(11): 1634-1640.
- Gharavi, A. E., S. S. Pierangeli, et al. (2001). "Mechanisms of Pregnancy Loss in Antiphospholipid Syndrome." Clinical Obstetrics and Gynecology **44**(1): 11-19.
- Ghazeeri, G. S. and W. H. Kutteh (2001). "Autoimmune factors in reproductive failure." Current Opinion in Obstetrics and Gynecology **13**(3): 287-291.
- Girardi, G., D. Yarilin, et al. (2006). "Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction." The Journal of Experimental Medicine **203**(9): 2165-2175.
- Girón-González, J. A., E. García del Río, et al. (2004). "Antiphospholipid syndrome and asymptomatic carriers of antiphospholipid antibody: prospective analysis of 404 individuals." The Journal of rheumatology **31**(8): 1560-1567.

- Gleicher, N. (2010). "Does the Immune System Induce Labor? Lessons from Preterm Deliveries in Women with Autoimmune Diseases." Clinical Reviews in Allergy and Immunology **39**(3): 194-206.
- Goldsmith, R. E., S. H. Sturgis, et al. (1952). "The menstrual pattern in thyroid disease." The Journal of clinical endocrinology and metabolism **12**(7): 846-855.
- Gordon, C. (2004). "Pregnancy and autoimmune diseases." Best practice & research. Clinical rheumatology **18**(3): 359-379.
- Goswami, D. and G. S. Conway (2007). "Premature Ovarian Failure." Hormone Research in Paediatrics **68**(4): 196-202.
- Greer, I. A. (2003). "Thrombophilia: implications for pregnancy outcome." Thrombosis research **109**(2-3): 73-81.
- Hatasaka, H. H., D. W. Branch, et al. (1997). "Autoantibody screening for infertility: explaining the unexplained?" Journal of reproductive immunology **34**(2): 137-153.
- HOEK, #160, et al. (1995). Analysis of peripheral blood lymphocyte subsets, NK cells, and delayed type hypersensitivity skin test in patients with premature ovarian failure. Oxford, ROYAUME-UNI, Blackwell.
- Holers, V. M., G. Girardi, et al. (2002). "Complement C3 Activation Is Required for Antiphospholipid Antibody-induced Fetal Loss." The Journal of Experimental Medicine **195**(2): 211-220.
- Hollowell, J. G., N. W. Staehling, et al. (2002). "Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)." The Journal of clinical endocrinology and metabolism **87**(2): 489-499.
- Hořejší, J. A. N., J. MartíNek, et al. (2000). "Autoimmune Antiovarian Antibodies and Their Impact on the Success of an IVF/ET Program." Annals of the New York Academy of Sciences **900**(1): 351-356.
- Hornstein, M. D., O. K. Davis, et al. (2000). "Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis." Fertility and sterility **73**(2): 330-333.
- Huber, G., J.-J. Staub, et al. (2002). "Prospective Study of the Spontaneous Course of Subclinical Hypothyroidism: Prognostic Value of Thyrotropin, Thyroid Reserve, and Thyroid Antibodies." The Journal of clinical endocrinology and metabolism **87**(7): 3221-3226.
- Inagaki, J., M. Sugiura-Ogasawara, et al. (2003). "An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients." Human reproduction **18**(3): 544-549.
- Joshi, J., S. Bhandarkar, et al. (1993). Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. **39**: 137-141.
- KAIDER, #160, et al. (1999). Immunodiagnostic evaluation in women with reproductive failure. Oxford, ROYAUME-UNI, Blackwell.
- Kalantaridou, S. N., S. R. Davis, et al. (1998). "PREMATURE OVARIAN FAILURE." Endocrinology & Metabolism Clinics of North America **27**(4): 989-1006.
- Kent, M. N., F. J. Alvarez, et al. (2000). "Ultrastructural Localization of Monoclonal Antiphospholipid Antibody Binding to Rat Brain." Experimental Neurology **163**(1): 173-179.
- Khamashta, M. A. (2006). "Systemic lupus erythematosus and pregnancy." Best practice & research. Clinical rheumatology **20**(4): 685-694.

Auto-imunidade e Infertilidade

- Krassas, G. E. (2000). "Thyroid disease and female reproduction." Fertility and sterility **74**(6): 1063-1070.
- Krassas, G. E., N. Pontikides, et al. (1999). "Disturbances of menstruation in hypothyroidism." Clinical endocrinology **50**(5): 655-659.
- KUTTEH, #160, et al. (2002). Autoimmune factors in assisted reproduction. Torino, ITALIE, Minerva medica.
- Kutteh, W. H., W. B. Schoolcraft, et al. (1999). "Antithyroid antibodies do not affect pregnancy outcome in women undergoing assisted reproduction." Human reproduction **14**(11): 2886-2890.
- Kutteh, W. H., D. L. Yetman, et al. (1999). "Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction." Fertility and sterility **71**(5): 843-848.
- Levine, J. S., D. W. Branch, et al. (2002). "The Antiphospholipid Syndrome." New England Journal of Medicine **346**(10): 752-763.
- LIM, #160, et al. (2006). Management of antiphospholipid antibody syndrome : A systematic review. Chicago, IL, ETATS-UNIS, American Medical Association.
- Lim, W. (2009). "Antiphospholipid antibody syndrome." Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology. American Society of Hematology. Education Program: 233-239.
- Lincoln, S. R., R. W. Ke, et al. (1999). "Screening for hypothyroidism in infertile women." The Journal of reproductive medicine **44**(5): 455-457.
- Lockshin, M. D. (2004). "Autoimmunity, infertility and assisted reproductive technologies." Lupus **13**(9): 669-672.
- Lockshin, M. D., E. Reinitz, et al. (1984). "Lupus pregnancy. Case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy." The American journal of medicine **77**(5): 893-898.
- Longcope, C., S. Abend, et al. (1990). "Androstenedione and estrone dynamics in hypothyroid women." The Journal of clinical endocrinology and metabolism **70**(4): 903-907.
- Luborsky, J., B. Llanes, et al. (1999). "Ovarian Autoimmunity: Greater Frequency of Autoantibodies in Premature Menopause and Unexplained Infertility Than in the General Population." Clinical Immunology **90**(3): 368-374.
- Luborsky, J. and R. Pong (2000). "Pregnancy Outcome and Ovarian Antibodies in Infertility Patients Undergoing Controlled Ovarian Hyperstimulation." American journal of reproductive immunology **44**(5): 261-265.
- Luborsky, J. L., P. Meyer, et al. (2003). "Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition*." Human reproduction **18**(1): 199-206.
- Luborsky, J. L., P. Thirupathi, et al. (2002). "Evidence for different aetiologies of low estradiol response to FSH: age-related accelerated luteinization of follicles or presence of ovarian autoantibodies." Human reproduction **17**(10): 2641-2649.
- Lucena, E. and J. Cubillos (1999). "Immune abnormalities in endometriosis compromising fertility in IVF-ET patients." The Journal of reproductive medicine **44**(5): 458-464.
- Lyden, T. W., E. Vogt, et al. (1992). "Monoclonal antiphospholipid antibody reactivity against human placental trophoblast." Journal of reproductive immunology **22**(1): 1-14.

- Maclaren, N., Q.-Y. Chen, et al. (2001). "Autoimmune Hypogonadism as Part of an Autoimmune Polyglandular Syndrome." Journal of the Society for Gynecologic Investigation **8**(1 suppl): S52-S54.
- Marai, I., H. Carp, et al. (2004). "Autoantibody Panel Screening in Recurrent Miscarriages." American journal of reproductive immunology **51**(3): 235-240.
- Margalioth, E. J., A. Ben-Chetrit, et al. (2006). "Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET." Human reproduction **21**(12): 3036-3043.
- Marik, P. E. and L. A. Plante (2008). "Venous Thromboembolic Disease and Pregnancy." New England Journal of Medicine **359**(19): 2025-2033.
- Maruo, T., H. Matsuo, et al. (1991). "Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy." Acta Endocrinol **125**(1): 58-66.
- Matalon, S. T., M. Blank, et al. (2001). "The Association Between Anti-Thyroid Antibodies and Pregnancy Loss." American journal of reproductive immunology **45**(2): 72-77.
- McKinlay, S. M., D. J. Brambilla, et al. (1992). "The normal menopause transition." Maturitas **14**(2): 103-115.
- Mecacci, F., A. Pieralli, et al. (2007). "The impact of autoimmune disorders and adverse pregnancy outcome." Seminars in perinatology **31**(4): 223-226.
- Mignot, M. H., H. A. Drexhage, et al. (1989). "Premature ovarian failure. II: Considerations of cellular immunity defects." **30**(1): 67-72.
- Milki, A. A., M. D. Hinckley, et al. (2000). "Comparison of blastocyst transfer with day 3 embryo transfer in similar patient populations." Fertility and sterility **73**(1): 126-129.
- Miyakis, S., M. D. Lockshin, et al. (2006). "International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS)." Journal of thrombosis and haemostasis : JTH **4**(2): 295-306.
- Moffett, A. and C. Loke (2006). "Implantation, embryo-maternal interactions, immunology and modulation of the uterine environment -- a workshop report." Placenta **27 Suppl A**: S54-55.
- Moroni, G. and C. Ponticelli (2003). "The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis." Journal of nephrology **16**(2): 161-167.
- Muller, A. F., A. Verhoeff, et al. (2000). "Decrease of free thyroxine levels after controlled ovarian hyperstimulation." The Journal of clinical endocrinology and metabolism **85**(2): 545-548.
- Muñoz-Rodríguez, F. J., J. Font, et al. (1999). "Clinical study and follow-up of 100 patients with the antiphospholipid syndrome." Seminars in arthritis and rheumatism **29**(3): 182-190.
- Nagamine, K., P. Peterson, et al. (1997). "Positional cloning of the APECED gene." Nat Genet **17**(4): 393-398.
- Nassar, A., I. Uthman, et al. (2009). Chapter 17 Treatment of Late Pregnancy Complications in the Antiphospholipid Syndrome. Handbook of Systemic Autoimmune Diseases. J. C. R. Ricard Cervera and K. Munther, Elsevier. **Volume 10**: 203-214.
- Negro, R., G. Formoso, et al. (2007). "Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function." Journal of endocrinological investigation **30**(1): 3-8.

- Negro, R., T. Mangieri, et al. (2005). "Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study." Human reproduction **20**(6): 1529-1533.
- Noble, L. S., W. H. Kutteh, et al. (2005). "Antiphospholipid antibodies associated with recurrent pregnancy loss: prospective, multicenter, controlled pilot study comparing treatment with low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin." Fertility and sterility **83**(3): 684-690.
- OSHIRO, B. T., R. M. SILVER, et al. (1996). "Antiphospholipid Antibodies and Fetal Death." Obstetrics & Gynecology **87**(4): 489-493.
- Ostensen, M., M. Khamashta, et al. (2006). "Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction." Arthritis research & therapy **8**(3): 209.
- PARAZZINI, F., B. ACAIA, et al. (1991). "Antiphospholipid Antibodies and Recurrent Abortion." Obstetrics & Gynecology **77**(6): 854-858.
- PETRI, #160, et al. (2006). Management of antiphospholipid syndrome in pregnancy. New York, NY, ETATS-UNIS, Elsevier.
- Petri, M. (2004). "Prospective study of systemic lupus erythematosus pregnancies." Lupus **13**(9): 688-689.
- Pires, E. S. and V. V. Khole (2009). "A block in the road to fertility: autoantibodies to heat-shock protein 90- β in human ovarian autoimmunity." Fertility and sterility **92**(4): 1395-1409.
- Poppe, K., D. Glinoe, et al. (2003). "Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination?" The Journal of clinical endocrinology and metabolism **88**(9): 4149-4152.
- Poppe, K., D. Glinoe, et al. (2004). "Impact of Ovarian Hyperstimulation on Thyroid Function in Women with and without Thyroid Autoimmunity." The Journal of clinical endocrinology and metabolism **89**(8): 3808-3812.
- Poppe, K., D. Glinoe, et al. (2002). "Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women." Thyroid : official journal of the American Thyroid Association **12**(11): 997-1001.
- Poppe, K. and B. Velkeniers (2004). "Female infertility and the thyroid." Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism **18**(2): 153-165.
- Poppe, K. and B. Velkeniers (2004). "Female infertility and the thyroid." Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism **18**(2): 153-165.
- Porcu-Buisson, G., M. Lambert, et al. (2007). "Soluble MHC Class I chain-related molecule serum levels are predictive markers of implantation failure and successful term pregnancies following IVF." Human reproduction **22**(8): 2261-2266.
- Quenby, S., S. Mountfield, et al. (2005). "Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation." Fertility and sterility **83**(3): 691-698.
- Raber, W., P. Nowotny, et al. (2003). "Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility." Human reproduction **18**(4): 707-714.
- Rai, R., H. Cohen, et al. (1997). "Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies)." BMJ **314**(7076): 253.

- Rai, R. S., K. Clifford, et al. (1995). "High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies of women with recurrent miscarriage and antiphospholipid antibodies." Human reproduction **10**(12): 3301-3304.
- Rand, J. H., X.-X. Wu, et al. (1998). "Antiphospholipid Antibodies Accelerate Plasma Coagulation by Inhibiting Annexin-V Binding to Phospholipids: A "Lupus Procoagulant" Phenomenon." Blood **92**(5): 1652-1660.
- Rand, J. H., X. X. Wu, et al. (1994). "Reduction of annexin-V (placental anticoagulant protein-I) on placental villi of women with antiphospholipid antibodies and recurrent spontaneous abortion." American journal of obstetrics and gynecology **171**(6): 1566-1572.
- Rosove, M. H. and P. M. C. Brewer (1992). "Antiphospholipid Thrombosis: Clinical Course after the First Thrombotic Event in 70 Patients." Annals of Internal Medicine **117**(4): 303-308.
- Ross, D. S. (2001). "Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease." Endocrinology and metabolism clinics of North America **30**(2): 245-264, vii.
- Roti, E. and E. Uberti (2002). "Post-partum thyroiditis--a clinical update." European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies **146**(3): 275-279.
- ROUSSEV, #160, et al. (1996). Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure. Oxford, ROYAUME-UNI, Blackwell.
- Ruiz-Irastorza, G., B. J. Hunt, et al. (2007). "A systematic review of secondary thromboprophylaxis in patients with antiphospholipid antibodies." Arthritis Care & Research **57**(8): 1487-1495.
- Ruiz-Irastorza, G. and M. A. Khamashta (2007). "Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy." Rheumatic Disease Clinics of North America **33**(2): 287-297.
- Rushworth, F. H., M. Backos, et al. (2000). "Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies." Human reproduction **15**(7): 1637-1639.
- Sammaritano, L. R., A. E. Gharavi, et al. (1992). "Phospholipid binding of antiphospholipid antibodies and placental anticoagulant protein." Journal of Clinical Immunology **12**(1): 27-35.
- Scanlon, M. F., V. Chan, et al. (1981). "Dopaminergic control of thyrotropin, alpha-subunit, thyrotropin beta-subunit, and prolactin in euthyroidism and hypothyroidism: dissociated responses to dopamine receptor blockade with metoclopramide in hypothyroid subjects." The Journal of clinical endocrinology and metabolism **53**(2): 360-365.
- SCHATZ, #160, et al. (2002). Autoimmune polyglandular syndrome II: clinical syndrome and treatment. New York, NY, ETATS-UNIS, Elsevier.
- Schulman, S., E. Svenungsson, et al. (1998). "Anticardiolipin Antibodies Predict Early Recurrence of Thromboembolism and Death Among Patients with Venous Thromboembolism Following Anticoagulant Therapy." The American journal of medicine **104**(4): 332-338.
- Sebire, N. J., M. Backos, et al. (2003). "Placental Pathology, Antiphospholipid Antibodies, and Pregnancy Outcome in Recurrent Miscarriage Patients." Obstetrics & Gynecology **101**(2): 258-263.

- Shah, N. M., M. A. Khamashta, et al. (1998). "Outcome of patients with anticardiolipin antibodies: a 10 year follow-up of 52 patients." Lupus **7**(1): 3-6.
- Shoenfeld, Y. (2003). "Systemic antiphospholipid syndrome." Lupus **12**(7): 497-498.
- Shoenfeld, Y., H. J. A. Carp, et al. (2006). "Autoantibodies and Prediction of Reproductive Failure." American journal of reproductive immunology **56**(5-6): 337-344.
- Simón, C., J. Landeras, et al. (1999). "Early pregnancy losses in in vitro fertilization and oocyte donation." Fertility and sterility **72**(6): 1061-1065.
- Snieder, H., A. J. MacGregor, et al. (1998). "Genes Control the Cessation of a Woman's Reproductive Life: A Twin Study of Hysterectomy and Age at Menopause." The Journal of clinical endocrinology and metabolism **83**(6): 1875-1880.
- Soltész, P., K. Veres, et al. (2003). "Evaluation of clinical and laboratory features of antiphospholipid syndrome: a retrospective study of 637 patients." Lupus **12**(4): 302-307.
- Somers, E., L. S. Magder, et al. (2002). "Antiphospholipid antibodies and incidence of venous thrombosis in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus." The Journal of rheumatology **29**(12): 2531-2536.
- Stephenson, M. D., P. J. Ballem, et al. (2004). "Treatment of antiphospholipid antibody syndrome (APS) in pregnancy: a randomized pilot trial comparing low molecular weight heparin to unfractionated heparin." Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC **26**(8): 729-734.
- Stern, C., L. Chamley, et al. (2003). "A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of heparin and aspirin for women with in vitro fertilization implantation failure and antiphospholipid or antinuclear antibodies." Fertility and sterility **80**(2): 376-383.
- Stoeger, Z. M., E. Mozes, et al. (1993). "Anti-cardiolipin antibodies induce pregnancy failure by impairing embryonic implantation." Proceedings of the National Academy of Sciences **90**(14): 6464-6467.
- Sundblad, V., L. Bussmann, et al. (2006). " α -enolase: a novel autoantigen in patients with premature ovarian failure." Clinical endocrinology **65**(6): 745-751.
- Taniguchi, F. (2005). "Results of prednisolone given to improve the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in women with antinuclear antibodies." The Journal of reproductive medicine **50**(6): 383-388.
- Tektonidou, M. G., K. Laskari, et al. (2009). "Risk factors for thrombosis and primary thrombosis prevention in patients with systemic lupus erythematosus with or without antiphospholipid antibodies." Arthritis Care & Research **61**(1): 29-36.
- Thomas, R. and R. L. Reid (1987). "Thyroid disease and reproductive dysfunction: a review." Obstetrics and gynecology **70**(5): 789-798.
- Tincani, A., C. B. Rebaioli, et al. (2005). "Pregnancy and autoimmunity: maternal treatment and maternal disease influence on pregnancy outcome." Autoimmunity reviews **4**(7): 423-428.
- Tomassetti, C., C. Meuleman, et al. (2006). "Endometriosis, recurrent miscarriage and implantation failure: is there an immunological link?" Reproductive biomedicine online **13**(1): 58-64.
- Tong, Z.-B., C. A. Bondy, et al. (2002). "A human homologue of mouse Mater, a maternal effect gene essential for early embryonic development." Human reproduction **17**(4): 903-911.

- Tong, Z.-B., L. Gold, et al. (2004). "Developmental Expression and Subcellular Localization of Mouse MATER, an Oocyte-Specific Protein Essential for Early Development." Endocrinology **145**(3): 1427-1434.
- Tong, Z.-B., L. M. Nelson, et al. (2000). "Mater encodes a maternal protein in mice with a leucine-rich repeat domain homologous to porcine ribonuclease inhibitor." Mammalian Genome **11**(4): 281-287.
- Tripodi, A. (2009). "Testing for lupus anticoagulants: all that a clinician should know." Lupus **18**(4): 291-298.
- Trokoudes, K. M., N. Skordis, et al. (2006). "Infertility and thyroid disorders." Current opinion in obstetrics & gynecology **18**(4): 446-451.
- Tuohy, V. K. and C. Z. Altuntas (2007). "Autoimmunity and premature ovarian failure." Current Opinion in Obstetrics and Gynecology **19**(4): 366-369
310.1097/GCO.1090b1013e328220e328290c.
- Turiel, M., P. Sarzi-Puttini, et al. (2005). "Thrombotic risk factors in primary antiphospholipid syndrome: a 5-year prospective study." Stroke; a journal of cerebral circulation **36**(7): 1490-1494.
- Tuthill, J. I. and M. A. Khamashta (2009). "Management of antiphospholipid syndrome." Journal of autoimmunity **33**(2): 92-98.
- Van Voorhis, B. J. and D. W. Stovall (1997). "Autoantibodies and infertility: a review of the literature." Journal of reproductive immunology **33**(3): 239-256.
- Vanderpump, M. P., W. M. Tunbridge, et al. (1995). "The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey." Clinical endocrinology **43**(1): 55-68.
- Vaquero, E., N. Lazzarin, et al. (2000). "Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach." American journal of reproductive immunology **43**(4): 204-208.
- von Landenberg, P., T. Matthias, et al. (2003). "Antiprothrombin Antibodies are Associated with Pregnancy Loss in Patients with the Antiphospholipid Syndrome." American journal of reproductive immunology **49**(1): 51-56.
- Wakim, A. N., S. L. Polizotto, et al. (1993). "Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells." Fertility and sterility **59**(6): 1187-1190.
- Wang, C. and L. M. Crapo (1997). "The epidemiology of thyroid disease and implications for screening." Endocrinology and metabolism clinics of North America **26**(1): 189-218.
- Wheatcroft, N. J., C. Salt, et al. (1997). "Identification of ovarian antibodies by immunofluorescence, enzyme-linked immunosorbent assay or immunoblotting in premature ovarian failure." Human reproduction **12**(12): 2617-2622.
- Wheatcroft, N. J., A. A. Toogood, et al. (1994). "Detection of antibodies to ovarian antigens in women with premature ovarian failure." Clinical & Experimental Immunology **96**(1): 122-128.
- Wilson, C., M. Elstein, et al. (1975). "SMOOTH-MUSCLE ANTIBODIES IN INFERTILITY." The Lancet **306**(7947): 1238-1239.
- Wilson, W. A., A. E. Gharavi, et al. (2001). "International classification criteria for antiphospholipid syndrome: synopsis of a post-conference workshop held at the Ninth International (Tours) aPL Symposium." Lupus **10**(7): 457-460.

Auto-imunidade e Infertilidade

- Witter, F. R. (2007). "Management of the high-risk lupus pregnant patient." Rheumatic diseases clinics of North America **33**(2): 253-265, v-vi.
- Yasmeen, S., E. E. Wilkins, et al. (2001). "Pregnancy outcomes in women with systemic lupus erythematosus." The Journal of maternal-fetal medicine **10**(2): 91-96.
- Zollner, U., K. Lanig, et al. (2001). "Assessment of endocrine status in patients undergoing in-vitro fertilization treatment." Archives of Gynecology and Obstetrics **265**(1): 16-20.