



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Auto-anticorpos antitiroideos e risco de aborto espontâneo recorrente

Ângela Maria Dias Cunha

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em

Medicina

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

Covilhã, Maio de 2014

Por decisão da autora, esta dissertação não foi redigida ao abrigo do novo acordo ortográfico.

Dedicatória

A todas as pessoas especiais que caminham a meu lado.

Em especial aos meus pais, por todo o esforço e dedicação.

Ao sonho, que comanda a vida!

Agradecimentos

A construção de uma estrutura sólida e coesa exige vários pilares. Como tal, não poderia deixar de agradecer a todos aqueles que garantiram o suporte necessário à concretização deste trabalho.

Em especial, ao meu orientador, Professor Manuel Lemos, por todo o apoio e empenho na elaboração desta dissertação, pelo tempo disponibilizado, rigor imposto e transmissão de conhecimentos.

Aos meus pais e irmãs pelo apoio incondicional, porque sem eles a conclusão deste sonho não seria possível. A eles devo o meu sucesso!

A todos os meus amigos por estarem sempre ao meu lado, por todos os momentos partilhados e por fazerem de mim uma pessoa mais feliz.

Em particular, à Daniela Abrantes, Marina Vitorino, Rita Peixoto e Rita Oliveira pelo apoio emocional, pelo incentivo, pelos conselhos e opiniões imprescindíveis.

Ao João, pelo amor, pela paciência e pelas constantes palavras de motivação.

À minha casa nos últimos seis anos, a Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, por me permitir a realização deste sonho.

A todos os que contribuíram directa ou indirectamente para que estes seis anos se tornassem inesquecíveis. De todos guardarei as lições de determinação, perseverança e optimismo.

O sonho continua...

Resumo

Introdução: O aborto espontâneo recorrente, que afecta 1-5% de todas as gestações, é uma situação multifactorial e heterogénea sendo possível identificar a sua causa em apenas 25-50% dos casos. Dada a envergadura tanto a nível pessoal como social desta patologia, várias investigações têm sido realizadas para se encontrarem novas etiologias.

A glândula tiróide intervém em diversos mecanismos fisiopatológicos do ser humano. A presença de auto-anticorpos antitiroideos é prevalente em mulheres eutiroideas em idade fértil e tem sido associada a complicações na gestação, nomeadamente ao risco aumentado de aborto espontâneo.

A importância do esclarecimento desta associação reside na possibilidade de incluir no estudo de grávidas com história de aborto recorrente a pesquisa de auto-anticorpos antitiroideos e averiguar a necessidade da instituição de tratamento profiláctico nas grávidas cuja pesquisa se revele positiva.

Metodologias: Revisão sistemática de literatura científica relevante publicada até à data, incluindo estudos epidemiológicos relativos ao tema, artigos de investigação e meta-análises, com recurso à base de dados da PubMed e outras áreas de pesquisa.

Resultados: Foram incluídos 32 estudos originais, envolvendo um total de 13 993 participantes e 2 meta-análises. Apesar dos resultados e parâmetros analisados não serem consistentemente os mesmos nos diversos estudos, a maioria dos estudos analisados estabelece uma associação estatisticamente significativa entre a presença de auto-anticorpos antitiroideos e o risco de aborto espontâneo.

Discussão e Conclusões: Com base nos resultados obtidos, pode concluir-se que a presença de auto-anticorpos antitiroideos em mulheres eutiroideas aumenta o risco de ocorrência de aborto espontâneo. Contudo, a fisiopatologia ainda permanece por esclarecer e são necessárias pesquisas futuras, mais robustas e que minimizem os factores de enviesamento, para clarificar esta importante questão. Além disso, são necessários mais estudos para definir a importância do rastreio de mulheres com história de aborto recorrente e do tratamento com levotiroxina nas grávidas com pesquisa de auto-anticorpos antitiroideos positiva.

Palavras-chave

Tiróide, auto-anticorpos antitiroideos, auto-imunidade tiroideia, aborto espontâneo, gravidez.

Abstract

Introduction: Recurrent miscarriage, which affects 1-5% of all pregnancies, is a multifactorial and heterogeneous situation and its cause is identified in only 25-50% of cases. Given the scale on both personal and social level of this pathology, several investigations have been undertaken to find new etiologies.

The thyroid gland is involved in several pathophysiological mechanisms in humans. The presence of antithyroid autoantibodies is prevalent in euthyroid women of childbearing age and has been linked to pregnancy complications, including an increased risk of miscarriage. The importance of clarifying this association lies on the possibility of screening antithyroid autoantibodies during the study of pregnant women with a history of recurrent miscarriage, and of instituting prophylactic treatment in pregnant women whose screening proves to be positive.

Methodology: Systematic review of relevant published scientific literature, including epidemiological studies of the subject, research articles and meta-analysis, using the PubMed database and other research areas.

Results: A total of 32 original studies, involving a total of 13 993 participants, and 2 meta-analysis were included. Although the results and analyzed parameters were not consistently the same in several studies, most studies analyzed established a statistically significant association between the presence of antithyroid autoantibodies and the risk of miscarriage.

Discussion and Conclusions: Based on these results, it can be concluded that the presence of antithyroid autoantibodies in euthyroid women increases the risk of miscarriage. However, the pathophysiology remains unclear and to clarify this issue more solid and unbiased research is required. Furthermore, more studies are needed to define the importance of screening women with a history of recurrent miscarriage and treatment with levothyroxine in pregnant women with positive antithyroid autoantibodies.

Keyword

Thyroid, thyroid autoantibodies, thyroid autoimmunity, miscarriage, pregnancy.

Índice

Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Abstract	vi
Índice	vii
Lista de Figuras	viii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Abreviaturas	x
1. Introdução	1
1.1. Aborto Recorrente	1
1.2. Gravidez e Tiróide	2
1.3. Doenças auto-imunes da tiróide	3
2. Metodologia	5
3. Resultados	6
3.1. Estudos de coorte	6
3.2. Estudos caso-controlado	9
3.3. Meta-análises	18
4. Discussão	22
5. Conclusão	28
Referências Bibliográficas	29
Anexos	34

Lista de Figuras

Figura 1 - Associação entre auto-anticorpos antitiroideos e aborto espontâneo nos estudos coorte	19
Figura 2 - Associação entre auto-anticorpos antitiroideos e aborto espontâneo nos estudos caso-controlo	20

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos 12

Lista de Abreviaturas

AE: Aborto Espontâneo

Anti-Tg: Auto-anticorpo anti-tiroglobulina

Anti-TPO: Auto-anticorpo anti-tiroperoxidase

AR: Aborto Recorrente

ATA: *Antithyroid autoantibodies* (Auto-anticorpos antitiroideos)

dL: Decilitro

ELISA: *Enzyme Linked Immunosorbent Assay*

FIV: Fertilização *in vitro*

FSH: *Follicle Stimulating Hormone* (Hormona Folículo-estimulante)

hCG: *Human Chorionic Gonadotropin* (Gonadotrofina Coriônica Humana)

IC: Intervalo de Confiança

IL: Interleucina

INF- γ : Interferão- γ

kg: Quilograma

kU: Quilounidades

kUI: Quilounidades internacionais

L: Litro

mL: Mililitro

mU: Miliunidades

mUI: Miliunidades internacionais

ng: Nanograma

nmol: Nanomole

NK: *Natural killer*

NR: Não Relatado

NS: *Not Significant* (Resultados sem significado estatístico)

OR: *Odds Ratio*

pg: Picograma

pmol: Picomole

RIA: *Radioimmunoassay* (Radioimunoensaio)

RR: Risco Relativo

SAAF: Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos

TBG: *Thyroxine Binding Globulin* (Globulina de ligação da Tiroxina)

TRAb: *TSH receptor antibodies* (auto-anticorpos anti-receptores de TSH)

TRH: *Thyrotropin Releasing Hormone* (Hormona Libertadora da Tirotropina)

TSH: *Thyroid Stimulating Hormone* (Hormona Estimuladora da Tiróide)

T4: Tiroxina

T4L: Tiroxina livre

T3: Triiodotironina

U: Unidades

UI: Unidades Internacionais

µg: Micrograma

µU: Microunidades

µUI: Microunidades internacionais

1 - Introdução

1.1 Aborto Recorrente

O Aborto Recorrente (AR) é classicamente definido como a ocorrência de três ou mais perdas consecutivas que, segundo os diversos estudos, aconteçam antes da 20^a a 24^a semanas de gestação [1,2]. No entanto, por ser um acontecimento que afecta psicologicamente os envolvidos, esta definição gera alguma controvérsia e alguns especialistas, muitas vezes pressionados pelos casais, iniciam a investigação após duas ocorrências [2]. AR primário é definido como abortos consecutivos sem nenhuma gravidez bem-sucedida intercorrente, enquanto AR secundário refere-se a mulheres que sofrem abortos após terem um ou mais nados-vivos [3].

Apesar de aproximadamente 25% de todas as gestações identificadas resultarem em aborto espontâneo (AE), menos de 5% das mulheres sofrem dois abortos consecutivos, e apenas 1% experiencia três ou mais [1].

O AR é uma situação multifactorial e heterogénea sendo possível identificar a sua etiologia em apenas 25% a 50% dos casos. Sabe-se que a idade materna e o número de abortos prévios são os dois factores de risco independentes mais preditivos de uma nova ocorrência. O risco de perda fetal aumenta acentuadamente após os 35 anos de idade, passando de 9% aos 20-24 anos para 75% em mulheres com 45 anos ou mais [1].

Uma das causas conhecidas de aborto espontâneo são as alterações cromossómicas. Em aproximadamente 3 a 5% dos casais com AR, um dos progenitores é portador de uma anomalia cromossómica estrutural (mais frequentemente translocações). Sabe-se que perante grávidas de idade mais jovem, casais com história de três ou mais AE e quando existe história familiar de alterações cromossómicas nos familiares directos, esta etiologia torna-se mais provável. Assim sendo, está recomendado efectuar-se o cariótipo de sangue periférico do casal em casos seleccionados [1-4].

No que diz respeito às anomalias congénitas uterinas, a sua prevalência e contribuição no AR ainda não está devidamente estabelecida, reflectindo provavelmente a heterogeneidade de critérios e técnicas de diagnóstico utilizadas nos diversos estudos [1]. Entre as anomalias congénitas, o septo uterino é a mais frequente, seguida de útero bicórnio e útero didélfido. Quanto às anomalias adquiridas, a presença de fibromiomas ou de sinéquias intra-uterinas, dependendo das suas dimensões, poderão afectar a implantação e, portanto, aumentar o risco de AR. Algumas destas alterações podem ser corrigidas cirurgicamente. Assim sendo,

todas as mulheres com AR devem realizar um estudo da cavidade uterina, que pode incluir ecografia pélvica com sonda transvaginal, histerossalpingografia e histeroscopia [1,3,4].

Durante o processo de implantação do embrião, uma resposta imunológica materna adequada é a chave para o processo de estabelecimento da unidade feto-placentária. Deste modo, o AE pode ser consequência de respostas imunológicas humorais ou celulares contra o embrião. O Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF), encontrado em 15% das mulheres com AR, é um factor de risco conhecido. Logo, a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina e/ou anti- β 2glicoproteína 1 e/ou anticoagulante lúpico) está recomendada. Não se recomenda actualmente a pesquisa de outros auto-anticorpos em grávidas com história de AR [1,3,4].

Além das causas anteriormente descritas, cuja associação com AE está comprovada, existem outras causas potenciais. Entre estas encontram-se a trombofilia, cuja pesquisa se recomenda actualmente apenas em grávidas com história de AR no 2º trimestre, infecções, patologia da tiróide, diabetes mellitus, síndrome dos ovários poliquísticos, hiperprolactinemia, obesidade e ainda exposição a tóxicos e factores ambientais, como o tabaco e o álcool [1-4].

Ainda assim, mesmo com uma investigação sistematizada e exaustiva, em 50% a 75% dos casos é impossível identificar um factor associado ao AR [1-4]. Deste modo, muitas investigações têm sido feitas para serem encontradas novas etiologias. Como referido anteriormente, a patologia da tiróide, nomeadamente a doença auto-imune, é uma das etiologias que tem vindo a ser amplamente investigada.

1.2 Gravidez e Tiróide

Os principais factores que estabelecem a receptividade uterina para a implantação e consequente desenvolvimento do embrião são a progesterona, os estrogénios e o sistema imunológico (moléculas de adesão, factores de crescimento e citocinas) [5].

As mulheres com disfunção da glândula tiróide podem manifestar irregularidades menstruais, infertilidade e aumento da morbidade durante a gravidez [5].

Para compreender as alterações que ocorrem na função tiroideia próprias da gravidez é importante começar por rever alguns aspectos da fisiologia desta glândula. A secreção das hormonas tiroideias, triiodotironina (T3) e tetra-iodotironina ou tiroxina (T4), é estimulada pela acção directa da tirotropina ou hormona estimuladora da tiróide (TSH) libertada pela hipófise que, por sua vez, é regulada pela hormona libertadora da tirotropina hipotalâmica (TRH). A T3 inibe a produção de TSH e regula a sua resposta ao TRH, por um mecanismo de retroalimentação negativa, com consequente diminuição da secreção de hormonas tiroideias [5,6].

Durante a gravidez muitas alterações ocorrem no que respeita à função da tiróide. O hiperestrogenismo progressivo observado ao longo da gestação induz, quer o aumento da produção hepática de globulina de ligação da tiroxina (TBG), quer uma diminuição da sua depuração, o que faz com que os seus níveis aumentem para aproximadamente o dobro. Por sua vez, a elevação dos níveis de TBG sérica leva ao aumento dos níveis de T3 e T4 totais e diminuição das fracções livres em 10 a 15%. Esta diminuição, ainda que ligeira, juntamente ao aumento da actividade da desiodinase tipo III placentária desencadeia a activação do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide, com elevação dos níveis de TSH e consequentemente de T3 e T4. Além disso, o papel trófico da TSH faz com que em 10 a 30% dos casos se observe ainda um aumento no volume da glândula. Concomitantemente, durante toda a gestação ocorre um aumento do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular, o que origina um aumento na depuração de iodo. Finalmente, as hormonas da tiróide podem também estar elevadas transitoriamente durante o 1º trimestre da gravidez devido aos efeitos tirotróficos dos elevados níveis séricos de Gonadotrofina Coriónica humana (hCG). A sua analogia estrutural com a TSH explica a actividade agonista, ainda que fraca, sobre os receptores da TSH, levando a um aumento das fracções livres de T3 e T4, ainda que geralmente se mantenham dentro dos parâmetros da normalidade [5-7].

No caso da função normal da tiróide estar em risco, devido a uma baixa ingestão de iodo na dieta e/ou a uma alteração na integridade da glândula, como ocorre na doença auto-imune, não se consegue compensar o aumento das exigências de hormonas da tiróide característico da gestação, o que resulta por sua vez numa diminuição da concentração de T4 livre e um aumento compensatório nos níveis séricos de TSH [5,6].

1.3 Doenças auto-imunes da tiróide

As doenças auto-imunes da tiróide resultam de uma desregulação do sistema imune que, mediado por células T específicas de órgão, ataca a glândula tiróide. É a patologia auto-imune mais frequente do ser humano, estima-se que afecte 5% da população mundial, afectando predominantemente o género feminino. Compreende duas apresentações clínicas principais, a Tiroidite de *Hashimoto* e a Doença de *Graves*, ambas caracterizadas por uma infiltração linfocítica do parênquima glandular [8].

Na doença de *Graves*, a infiltração é ligeira e induz a produção de anticorpos anti-receptores de TSH (TRAb) que estimulam o crescimento e a função das células foliculares da tiróide, conduzindo finalmente a hipertiroidismo. Na tiroidite de *Hashimoto*, a infiltração linfocítica é mais grave causando destruição dos folículos da tiróide e conseqüente hipotiroidismo. Sabe-se que os auto-anticorpos anti-tiroglobulina (anti-Tg) e anti-tiroperoxidase (anti-TPO) estão associados ao hipotiroidismo auto-imune, embora se presuma que a destruição da tiróide seja, principalmente, devida à auto-imunidade mediada por células T [8].

Existem três principais auto-antígenos da tireóide: tiroglobulina, tiroperoxidase e os receptores da TSH. Os auto-anticorpos dirigidos contra esses antígenos são úteis como marcadores da presença de doença auto-imune tiroideia [9].

Vários investigadores têm colocado a hipótese da presença de auto-anticorpos antitiroideos (ATA) em mulheres eutiroideias aumentar o risco de complicações na gravidez, incluindo aborto espontâneo. Em 1990, o estudo de Stagnaro-Green et al. [10] foi o primeiro a concluir que as grávidas eutiroideias com pesquisa de ATA positiva são mais susceptíveis a sofrerem AE. Desde então, foram publicados vários artigos que estudaram esta associação.

Assim, esta monografia tem como principais objectivos:

- a) Verificar se existe realmente uma associação entre a presença de auto-anticorpos antitiroideos em grávidas eutiroideias e o risco de aborto espontâneo;
- b) Averiguar a relevância da pesquisa universal de auto-anticorpos antitiroideos no estudo de grávidas com história pregressa de aborto recorrente;
- c) Esclarecer a importância do tratamento com levotiroxina em grávidas cuja pesquisa se revele positiva.

2 - Metodologia

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica através do motor de busca da *PubMed* (*US National Library of Medicine, National Institutes of Health*) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) utilizando como termos de pesquisa “*thyroid autoantibodies*”, “*thyroid autoimmunity*”, “*miscarriage*” e “*pregnancy*”. Dada a natureza do trabalho não foram colocadas restrições na data de pesquisa. Foi feita restrição de idioma, privilegiando-se artigos escritos em inglês, português e espanhol.

A pesquisa foi completada por consulta de documentos de entidades científicas, como por exemplo *The Endocrine Society* (<http://www.endocrine.org/>), *American Society for Reproductive Medicine* (<http://www.asrm.org/>) e Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno Fetal (<http://www.spom.pt/>).

3 - Resultados

No decurso da pesquisa bibliográfica foram identificados 32 estudos originais, 21 tratavam-se de estudos coorte e 11 de estudos caso-controlo (Tabela 1). Além disso, foram incluídas também 2 meta-análises que associavam a positividade de ATA com o risco de ocorrência de AE. Para efeito de apresentação de resultados irei descrever os artigos de forma cronológica.

3.1 Estudos de coorte

Stagnaro-Green et al. (1990) [10] num estudo de coorte prospectivo avaliaram um total de 552 mulheres que se encontravam no 1º trimestre de gravidez. Deste total, a pesquisa de auto-anticorpos tiroideos (anti-TPO e anti-Tg) foi positiva em 19,6%. Após serem definidos os grupos de estudo, a taxa de AE no grupo de grávidas com pesquisa positiva foi de 17% em comparação com 8,4% no grupo com pesquisa negativa ($p < 0,05$). O valor de TSH era ligeiramente superior no grupo com ATA positivos (2,35 mUI/L vs. 1,60 mUI/L, $p = 0,12$).

Glinioer et al. (1991) [11] realizaram um estudo de coorte prospectivo na Bélgica envolvendo 726 grávidas eutiroideias, encontrando uma prevalência de ATA positivos de 6,2%. Ao compararem a taxa de AE entre as 45 grávidas que tinham ATA detectáveis e as 603 grávidas saudáveis que permaneceram no estudo, os autores encontraram taxas de AE de 13,3% e 3,3%, respectivamente ($p < 0,001$).

Lejeune et al. (1993) [12] realizaram um estudo também na Bélgica com desenho semelhante ao anterior, envolvendo grávidas que iam ter a primeira consulta pré-natal. Após excluídas as grávidas com 14 ou mais semanas de gestação, os autores encontraram uma prevalência de ATA positivos de 6,3% num total de 363 grávidas. Das participantes com pesquisa positiva 22% sofreram AE, comparativamente a 5% do grupo com ATA negativos ($p < 0,005$).

Pratt et al. (1993) [13] estudaram 42 mulheres com história pregressa de AE recorrente que estavam a planear uma nova gravidez. Foi testada a presença de ATA antes da gestação e logo após esta ser confirmada. Antes da concepção, verificou-se que 31% das mulheres envolvidas no estudo tinham ATA detectáveis, que se mantiveram positivos quando a gravidez foi confirmada. Das mulheres com ATA positivos, 8 sofreram AE no 1º trimestre, enquanto o mesmo ocorreu em apenas 4 do grupo controlo (62% vs. 14%, $p = 0,003$).

Glinioer et al. (1994) [14] incluíram 87 (12,6%) grávidas eutiroideias e assintomáticas com ATA detectáveis e 606 grávidas saudáveis no grupo controlo. As participantes com ATA positivos

tiveram uma percentagem de AE ou parto prematuro superior às do grupo controlo (6,9% vs. 3,3%, $p < 0,005$).

Singh et al. (1995) [15] estudaram 487 mulheres que estavam inseridas num programa de técnicas de reprodução medicamente assistida. Após a concepção ser confirmada, foram medidos os ATA nas grávidas e a prevalência global de positividade foi de 21,8%. No grupo de grávidas com ATA positivos, a taxa de AE foi de 32%, enquanto no grupo em que não se detectaram ATA foi de 16% ($p < 0,05$).

Iijima et al. (1997) [16] avaliaram 1076 japonesas grávidas entre a 6^a e a 14^a semanas de gestação para a presença de sete auto-anticorpos diferentes, entre os quais se encontravam os anti-TPO e anti-Tg. Obtiveram uma prevalência de positividade para os ATA de 11,6% e constataram que a taxa de AE era significativamente superior neste grupo em relação às mulheres que eram negativas para os sete auto-anticorpos (10,4% vs. 5,5%, $p < 0,05$).

Kim et al. (1998) [17] incluíram no seu estudo mulheres submetidas a fertilização *in vitro* (FIV) e transferência de embrião, 28 delas tinham ATA positivos e 51 negativos (grupo controlo). A taxa de AE foi superior no grupo de estudo em comparação com os controlos (40% vs. 11,4%, $p < 0,05$).

Muller et al. (1999) [18] englobaram 173 mulheres sem história de AR inseridas num programa de FIV e encontraram uma prevalência de anti-TPO positivos de 14,5%. Após seguimento das grávidas, obtiveram-se taxas de AE de 33% no grupo com níveis de anti-TPO detectáveis e de 19% no grupo controlo. No entanto, esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa ($p = 0,29$).

Rushworth et al. (2000) [19] incluíram no seu estudo um total de 870 mulheres não grávidas, com história de AR e com média de idades de 34 anos. Os autores encontraram uma prevalência global de positividade para ATA de 19%. Após aplicados os critérios de exclusão, obtiveram uma amostra final com 105 participantes que foram seguidas prospectivamente. A diferença entre as taxas de AE no 1^o trimestre nos dois grupos não foi estatisticamente significativa, sendo que nas 24 mulheres com ATA positivos a taxa foi de 42% e nas 81 com ATA negativos foi de 37% ($p > 0,05$).

Bagis et al. (2001) [20] no seu estudo de coorte retrospectivo verificaram que de um total de 876 grávidas na 12^a semana de gestação, 12,3% tinham níveis de ATA detectáveis. Metade das mulheres eutiroideas com ATA positivos tinha história pregressa de pelo menos um AE, em contraste com 14,1% das mulheres eutiroideas com ATA negativos ($p < 0,0001$).

Poppe et al. (2003) [21] através de um estudo coorte prospectivo avaliaram 234 mulheres inférteis que se apresentaram para o 1^o ciclo de FIV e encontraram uma positividade para anti-TPO de 14%. Os 86% com ATA negativos serviram de grupo controlo, cuja idade, valores de TSH e T4 eram estatisticamente semelhantes aos do grupo de estudo. A taxa de AE nas

mulheres com ATA positivos foi de 53%, enquanto no grupo controlo foi de 23%, com um risco relativo (RR) de 3,77 (95% de IC: 1,29-11,05, $p = 0,016$). No entanto, os autores do estudo consideraram a idade das mulheres como um factor de risco independente para o AE, com RR de 1,08 (IC de 95%:1,03-1,15, $p = 0,005$).

De Carolis et al. (2004) [22] realizaram um estudo prospectivo em que incluíram três grupos: o grupo 1 constituído por 162 mulheres com ATA positivos, mas sem Síndrome de Anticorpos Antifosfolípidos (SAAF); o grupo 2 por 149 mulheres com SAAF, mas sem ATA detectáveis e o grupo 3 por 54 mulheres com positividade para ambos. Todas as mulheres incluídas no estudo tinham história pregressa de AR. Os autores observaram uma percentagem de gravidezes bem-sucedidas de 94% no grupo 2, enquanto nos grupos em que as mulheres tinham níveis de ATA detectáveis as taxas foram significativamente menores (grupo 1: 57%, Grupo 3: 60%, $p = 0,0003$).

Poppe et al. (2004) [23] incluíram no seu estudo 35 mulheres inférteis, com função tiroideia normal, sujeitas a técnicas de reprodução medicamente assistida (estimulação ovárica). Destas, as 9 que tinham anti-TPO positivos tiveram uma taxa de AE de 56%, enquanto nas 26 mulheres com ATA negativos essa taxa foi de 39%, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Sieiro Netto et al. (2004) [24] elaboraram um estudo de coorte (não-selectivo) que englobava 534 grávidas eutiroideias com idades compreendidas entre os 12 e 49 anos, sendo que apenas 7,3% tinham 35 ou mais anos. Após avaliação analítica, constataram que 5,4% das participantes tinham anti-TPO positivos. O risco global de AE foi de 2,4% (IC de 95%: 1,3-4,1). Além disso, os autores constataram que a percentagem de AE foi significativamente mais elevada nas mulheres com idade superior a 35 anos (7,7% vs. 2%, $p = 0,062$), com anti-TPO positivos (10,3% vs. 2%, $p = 0,029$) e com níveis de TSH elevados (12,5% vs. 2,2%, $p = 0,028$). Quando ajustado para as diversas variáveis estudadas, o RR de AE em mulheres com anti-TPO positivos foi de 4,26 (IC de 95%: 1,11-16,26).

Negro et al. (2005) [25] incluíram no seu estudo um total de 484 mulheres eutiroideias sujeitas a técnicas de reprodução medicamente assistida (estimulação ovárica). Após medição dos níveis de anti-TPO observaram que 72 participantes eram positivas e dividiram-nas em dois grupos, 36 foram tratadas com levotiroxina (grupo A) e 36 ficaram no grupo placebo (grupo B). Por sua vez, as 412 mulheres com anti-TPO negativos constituíram o grupo controlo (grupo C). A taxa de AE foi superior nas mulheres dos grupos A e B, comparativamente ao grupo controlo, RR 2,01 (IC de 95%: 1,13-3,56, $p = 0,028$). Além disso, não foi observada melhoria na taxa de gravidezes bem-sucedidas após tratamento com levotiroxina nas mulheres com pesquisa de anti-TPO positiva.

Ghafoor et al. (2006) [26], através de um estudo transversal, avaliaram 1500 grávidas paquistanesas eutiroideias com idades compreendidas entre os 18 e 40 anos. Encontraram

uma prevalência de anti-TPO positivos de 11,2%. Nestas mulheres, a taxa de AE foi de 36,3% em comparação com 1,8% no grupo em que não foram detectados anti-TPO ($p < 0,01$).

Negro et al. (2006) [27] englobaram no seu estudo 984 grávidas eutiroideas caucasianas com idades compreendidas entre os 17 e os 38 anos. Após análise da presença de anti-TPO, as 115 com níveis detectáveis foram divididas em dois grupos: o grupo A tratado com levotiroxina e o grupo B que não recebeu nenhum tratamento. No grupo C foram colocadas as grávidas com pesquisa de anti-TPO negativa. Os grupos A e C tiveram taxas de AE semelhantes (3,5% vs. 2,4%, respectivamente), enquanto no grupo B esta taxa foi significativamente mais elevada (13,8%). Nos grupos A e C o RR foi de 1,72 (IC de 95%: 1,13-2,25, $p < 0,05$) e no grupo B de 4,95 (IC de 95%: 2,59-9,48, $p < 0,01$).

Negro et al. (2007) [28], num estudo que envolveu 416 mulheres eutiroideas com menos de 35 anos de idade submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida, encontraram uma positividade para ATA de 10,1%. A taxa de AE no grupo com ATA positivos foi de 23,8% comparativamente a 11,5% no grupo controlo. Contudo, esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Sezer et al. (2009) [29] estudaram 128 grávidas eutiroideas, com idades compreendidas entre os 18 e os 39 anos, com história de um AE no passado. A incidência de ATA na população estudada foi de 21,9%. A diferença na incidência de AE entre os grupos com auto-anticorpos positivos e o grupo em que a pesquisa foi negativa não foi estatisticamente significativa (28,6% vs. 20%, $p > 0,05$).

Lepoutre et al. (2012) [30] no seu estudo de coorte dividiram as participantes em três grupos. Os grupos 1 e 2 eram compostos por mulheres com níveis de anti-TPO positivos. No entanto, as 34 grávidas do grupo 1 foram tratadas na 1ª consulta pré-natal com 50 µg de levotiroxina por apresentarem valores de TSH superiores a 1 mU/L, já as 31 do grupo 2, independentemente dos valores de TSH, não foram medicadas. Por fim, o grupo 3, ou grupo controlo, era constituído por 311 grávidas com anti-TPO negativos. Após o seguimento das gestações, enquanto as grávidas do grupo 1 não tiveram nenhum AE, no grupo 2 ocorreram cinco, isto é, 16% ($p = 0,02$) e no grupo 3 a taxa de AE foi de 8% ($p = 0,17$ entre os grupos 2 e 3).

3.2 Estudos caso-controlo

Bussen, et al. (1995) [31] levaram a cabo um estudo caso-controlo, no qual mediram os níveis de ATA em 22 mulheres não grávidas com história de AR e nos dois grupos controlo, um constituído por 22 mulheres múltiparas e outro por 22 mulheres nulíparas, todas sem qualquer disfunção tiroideia diagnosticada. Obtiveram uma prevalência global de ATA positivos de 16,7%. A prevalência específica em cada grupo foi de 36% nas mulheres com história de AR,

em comparação com 9% nas mulheres nulíparas ($p = 0,03$) e 5% nas mulheres múltíparas ($p < 0,01$).

Bussen et al. (1997) [32] elaboraram um estudo caso-controlo que incluiu 28 mulheres não-grávidas com história de AR e 28 mulheres não grávidas, saudáveis e com história de partos de termo sem complicações. Os autores constataram que a incidência global de ATA foi de 23,2%, tendo sido significativamente mais elevada no grupo de estudo quando comparada à do grupo controlo (39% vs. 7%, $p = 0,004$).

Esplin et al. (1998) [33] elaboraram um estudo caso-controlo que incluiu 74 mulheres não grávidas com história de AR e 75 controlos saudáveis. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a prevalência de ATA positivos nos dois grupos, sendo esta de 29,3% no grupo com história de AR e 37% nos controlos ($p > 0,05$).

Kutteh et al. (1999) [34] num estudo caso-controlo retrospectivo obtiveram uma prevalência de positividade para ATA de 22,5% em 700 mulheres eutiroideias com história de AR comparativamente a 14,5% em 200 mulheres saudáveis do grupo controlo ($p = 0,01$).

Dendrinis et al. (2000) [35] compararam 30 mulheres eutiroideias, com idades compreendidas entre os 25 e 37 anos e com história de AR com 15 mulheres saudáveis com história de 1 ou 2 partos de termo sem complicações (grupo controlo). Após testarem a presença de ATA, constataram existir uma maior prevalência de positividade nas mulheres com história de AR do que no grupo controlo (37% vs. 13%, $p < 0,05$).

Mecacci et al. (2000) [36] compararam a presença de ATA em 29 mulheres com história de AR com 69 mulheres do grupo controlo. A positividade para estes auto-anticorpos foi de 37,9% no grupo de estudo comparativamente a 14,5% no grupo controlo ($p < 0,02$).

Shoenfeld et al. (2006) [37] compararam a presença de anti-TPO e anti-Tg entre 109 mulheres com história de AR e 120 controlos saudáveis, não tendo encontrado uma diferença estatisticamente significativa. No entanto, quando separaram as mulheres que tinham história de AR no 1º trimestre das que tinham no 2º trimestre, encontraram uma positividade para anti-Tg de 4,4% no primeiro grupo e de 30,8% no segundo, comparativamente a uma taxa de 5% no grupo controlo. Deste modo, o risco de ocorrer AE no 2º trimestre nas mulheres com anti-Tg positivo foi de 8,44 (IC de 95%: 1,6-43,8). Já para o anti-TPO não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

Bellver et al. (2008) [38] englobaram no seu estudo 30 mulheres com idades inferiores a 38 anos e com história de AR. O grupo controlo foi constituído por 32 mulheres dos 18 aos 35 anos, sem história de AE ou outras complicações em gravidezes anteriores. A positividade para ATA foi de 3,6% nas mulheres com história de AR, comparativamente a 15,6% nos controlos. No entanto, esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Iravani et al. (2008) [39] realizaram um estudo que englobava 641 mulheres eutiroideas, não-grávidas com história pregressa de AR e 269 mulheres saudáveis multíparas pertencentes ao grupo controle. Verificaram que a taxa de positividade para ATA foi de 24,5% nas mulheres com história de AR em oposição a 12,6% no grupo controle ($p < 0,001$). Os autores afirmaram que a presença de ATA está associada à ocorrência de AE, sendo um factor de risco independente da idade, com *odds ratio* (OR) de 2,24 (IC de 95%: 1,5-3,35).

Ticconi et al. (2011) [40] realizaram um estudo caso-controle que envolveu uma população de 260 mulheres. O grupo 1, que incluía 160 mulheres com história de AR, foi subdividido em grupo 1A (mulheres com história de dois AE) e 1B (três ou mais). O grupo 2, ou grupo controle, incluía mulheres saudáveis que já tinham tido pelo menos duas gravidezes de termo sem complicações. A prevalência de ATA positivos foi de 28,75% no grupo 1 em comparação com 13% no grupo 2 ($p < 0,05$). No entanto, entre os grupos 1A e 1B não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Quando compararam o grupo controle com os grupos 1A e 1B separadamente, concluíram que não existiam diferenças significativas entre o grupo 1A e 2 ($p > 0,05$), mas sim entre o grupo 1B e 2, ou seja, nas mulheres que tinham história de três ou mais abortos ($p < 0,05$).

Lata et al. (2013) [41] realizaram um estudo caso-controle onde incluíram 100 mulheres grávidas e 25 não grávidas com história de AR, com idades compreendidas entre os 21 e 35 anos. Um terceiro grupo, constituído por 100 grávidas saudáveis sem história de AE, foi definido como grupo controle. A percentagem de grávidas com títulos de anti-TPO positivos foi superior no grupo das mulheres com história de AR, comparativamente ao grupo controle (31% vs. 18%, $p < 0,05$). Após seguimento prospectivo das grávidas envolvidas no estudo ocorreram quatro abortos no grupo com história pregressa de AE. Duas das grávidas que abortaram pertenciam ao grupo com anti-TPO positivos e as outras duas ao grupo com pesquisa negativa ($p = 0,39$).

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos.

Estudo (ano)	Tipo de estudo	N	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Testes utilizados e nível de cut off	Pacientes	Controlos	Parâmetros Avaliados	Conclusões
Stagnaro-Green et al. (1990) [10]	Coorte prospectivo	552	Grávidas eutiroides no 1º trimestre	NR (não relatado)	Anti-TPO e anti-Tg (> 0,20 por teste ELISA) TSH (0,2-5 U/L) T4 (58-161 nmol/L)	100 com ATA positivos	392 com ATA negativos	AE no 1º e 2º trimestres	Taxa de AE superior no grupo com ATA positivos
Ginoer et al. (1991) [11]	Coorte prospectivo	726	Grávidas eutiroides	Doença auto-imune da tireóide, bócio, nódulos ou história de disfunção da glândula	Anti-Tg (> 30 µg/L, por radioensaio (RIA); anti-TPO (> 100 U/mL por teste DYNO)	45 com ATA positivos	603 com ATA negativos	AE	Taxa de AE superior no grupo com ATA positivos
Lejeune et al. (1993) [12]	Coorte prospectivo	363	Grávidas eutiroides na 1ª consulta pré-natal	≥ 14 semanas de gestação	Anti-Tg (> 100 U/mL por RIA de fase sólida) e anti-TPO (> 150 U/mL por teste DYNO)	23 com ATA positivos	340 com ATA negativos	AE no 1º e 2º trimestres	Taxa de AE superior no grupo com ATA positivos
Pratt et al. (1993) [13]	Coorte prospectivo	42	Mulheres não grávidas eutiroides com história de AR (≥ 3 AE consecutivos) que planeavam engravidar	Deformações/miom as uterinos, anomalias cromossômicas parentais, doenças auto-imunes (incluindo SAAF)	Anti-TPO e anti-Tg (> 5 U/mL por RIA) TSH (0,35-7,0 µU/mL) T4L (0,9-2,1 ng/dL)	13 com ATA positivos	29 com ATA negativos	AE na próxima gestação	Taxa de AE superior no grupo com ATA positivos
Ginoer et al. (1994) [14]	Coorte prospectivo	693	Grávidas eutiroides	Mulheres com ATA positivos e hipo ou hipertiroidismo	Anti-Tg (> 50 U/mL por RIA de fase sólida) e anti-TPO (> 150 U/mL por teste DYNO) TSH (0,2-4,0 mU/L)	87 com ATA positivos	606 com ATA negativos	AE	Taxa de AE superior no grupo com ATA positivos
Bussen et al. (1995) [31]	Caso-controlo	66	Mulheres não grávidas eutiroides	Alterações uterinas significativas ou anomalias cromossômicas parentais	Anti-TPO e anti-Tg (> 100 U/mL por teste ELISA)	22 com história de AR (≥ 3 AE consecutivos)	44 sem história de AE (múltiplos/múltiparas)	Anti-TPO e anti-Tg	Prevalência de ATA superior no grupo com história de AR

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos (continuação).

Estudo (ano)	Tipo de estudo	N	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão	Testes utilizados e nível de cut off	Pacientes	Controlos	Parâmetros Avaliados	Conclusões
Singh et al. 1995 [15]	Coorte retrospectivo	487	Mulheres inférteis que conceberam após técnicas de reprodução medicamente assistida	NR	Anti-TPO e anti-Tg (índice $\geq 3,8$ por ensaio imunoenzimático)	106 com ATA positivos	381 com ATA negativos	AE	Taxa de AE superior no grupo com ATA positivos
Bussen et al. 1997 [32]	Caso-controlo	56	Mulheres eutiroides, não grávidas	Alterações uterinas, anomalias cromossómicas parentais ou doenças auto-ímmunes	Anti-TPO e anti-Tg (> 100 UI/mL por teste ELISA)	28 com história de AR (≥ 3 abortos consecutivos)	28 multiparas sem história de AE	Anti-TPO e anti-Tg	Prevalência de ATA superior no grupo com história de AR
Iijima et al. 1997 [16]	Coorte prospectivo	1076	Grávidas saudáveis	Gestações gemelares, auto-anticorpos antifosfolípidos/anticogulante lúpico	Anti-TPO e anti-TG (título $\geq 1:100$ por hemoaglutinação ou agregação de partículas)	125 positivas para anti-TPO e 32 para anti-Tg	951 com ATA negativos	AE	Taxa de AE superior no grupo com ATA positivos
Esplin et al. 1998 [33]	Caso-controlo	149	Mulheres eutiroides, não grávidas	AE com etiologia identificável, anticorpos antifosfolípidos (anticardiolipina/ anticoagulante lúpico) positivos e gravidez nos 6 meses antes do início do estudo	Anti-TPO e anti-Tg (RIA) TSH (0,2-5,0 μ UI/mL)	74 com história de AR (≥ 3 abortos consecutivos)	75 mulheres saudáveis	Anti-TPO e anti-Tg	NS (Resultados sem significado estatístico)
Kim et al. 1998 [17]	Coorte prospectivo	79	Mulheres com infertilidade inexplicada submetidas a FIV e transferência de embrião	Positividade para anticorpo antinuclear, anticardiolipina, anticoagulante lúpico e factor reumatóide	Anti-TPO e anti-TG (> 100 U/mL por ensaio radioligante)	28 com ATA positivos	51 com ATA negativos	AE	Taxa de AE superior no grupo com ATA positivos

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos (continuação).

Estudo (ano)	Tipo de estudo	N	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Testes utilizados e nível de cut off	Pacientes	Controlos	Parâmetros Avaliados	Conclusões
Kutteh et al. 1999 [34]	Caso-controlo	900	Mulheres em idade reprodutiva	Disfunção tiroideia conhecida, infertilidade	Anti-TPO (≥ 65 UI/mL) e anti-Tg (≥ 120 UI/L) por teste ELISA TSH (0,45-4,5 μ UI/mL)	700 com história de ≥ 2 AE consecutivos	200 saudáveis	Anti-TPO e anti-Tg	Prevalência de ATA superior no grupo com história de AR
Muller et al. 1999 [18]	Coorte prospectivo	173	Não grávidas elegíveis para FIV	NR	Anti-TPO (> 80 U/mL por RIA) TSH (0,2-4,5 μ UI/mL)	25 com ATA positivos	148 com ATA negativos	AE	NS
Dendinos et al. 2000 [35]	Caso-controlo	45	Não grávidas	Etiologia de AE conhecida, gravidez nos 6 meses prévios ao início do estudo	Anti-TPO e anti-Tg (≥ 2 UI/mL por imunoensaio de quimioluminescência) TSH (0,5-4,6 μ UI/mL)	30 com história de AR (≥ 3 AE consecutivos)	15 mulheres com história de 1 ou 2 partos de termo	Anti-TPO e anti-Tg	Prevalência de ATA superior no grupo com história de AR
Mecacci et al. 2000 [36]	Caso-controlo	98	Não grávidas	NR	Anti-TPO (> 10 UI/mL) e anti-Tg (> 50 UI/mL) por RIA TSH (0,2-4,0 μ U/L) T4L (7,8-18,4 pg/mL)	29 com história de ≥ 2 AE consecutivos no 1º trimestre	69 mulheres saudáveis	Anti-TPO e/ou anti-Tg	Prevalência de ATA superior no grupo com história de AR
Rushworth et al. 2000 [19]	Coorte prospectivo	870	Eutiroideias, não grávidas com história de AR (≥ 3 AE consecutivos)	Cariótipo anormal, disfunção da glândula tiroide actual ou progressa (mesmo se tratada) e farmacoterapia durante a gestação	Anti-TPO (≥ 1 : 400) e anti-Tg (≥ 1 :100) por aglutinação de partículas TSH (0,5-5,0 mUI/L)	24 com ATA positivos	81 com ATA negativos	AE no 1º trimestre	NS
Bagis et al. 2001 [20]	Coorte retrospectivo	876	Grávidas na 12ª semana de gestação	Função da tiroide anormal	Anti-TPO (> 35 UI/mL) e anti-Tg (> 40 UI/mL) por IMMULITE TSH (0,3-4,0 μ U/mL)	108 com ATA positivos	768 com ATA negativos	História de AE no ano prévio ao estudo	Taxa de AE superior no grupo com ATA positivos

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos (continuação).

Estudo (ano)	Tipo de estudo	N	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Testes utilizados e nível de cut off	Pacientes	Controlos	Parâmetros Avaliados	Conclusões
Poppe et al. 2003 [21]	Coorte prospectivo	234	Mulheres inférteis submetidas ao 1º ciclo de FIV	Disfunção da tireóide diagnosticada	Anti-TPO (> 100 KU/L por RIA) TSH (0,27-4,2 mU/L) T4L (9,3-18,0 ng/L)	54 com anti-TPO positivo	108 com anti-TPO negativo	AE	Taxa de AE superior no grupo com ATA positivos
De Carolis et al. 2004 [22]	Coorte prospectivo	365	Mulheres não grávidas com história de AR (\geq 3 AE consecutivos)	Outras causas possíveis de AR (genéticas, anatómicas, hormonais, etc.) e doença auto-imune (excepto SAAF)	NR	203 com SAAF	162 com auto-imunidade tiroideia	Gravidezes bem-sucedidas	Taxa de gravidezes bem-sucedidas inferior no grupo com ATA positivos
Poppe et al. 2004 [23]	Coorte prospectivo	35	Mulheres eutiroideas inférteis submetidas a estimulação ovárica	NR	Anti-TPO (> 100 KU/L por RIA) TSH (0,27-4,2 mU/L) T4L (9,3-18,0 ng/L)	9 com anti-TPO positivo	26 com anti-TPO negativo	AE no 1º trimestre	NS
Sieiro Netto, et al. 2004 [24]	Coorte prospectivo	534	Grávidas eutiroideas	Disfunção tiroideia	Anti-TPO (> 40 U/L por método ICMA) TSH (0,4-3,8 mU/L) T4L (0,8-2,0 ng/dL)	29 com anti-TPO positivo	505 com anti-TPO negativo	AE (< 20 semanas de gestação)	Taxa de AE superior no grupo com ATA positivos
Negro et al. 2005 [25]	Coorte prospectivo	484	Mulheres eutiroideas sujeitas a técnicas de estimulação ovárica	Disfunção tiroideia	Anti-TPO (> 100 KU/L por RIA) TSH (0,27-4,2 mU/L) T4L (9,3-18,0 ng/L)	72 com anti-TPO positivo (36 tratadas com levotiroxina)	412 com anti-TPO negativo	AE	Taxa de AE superior no grupo com ATA positivos
Ghafoor et al. 2006 [26]	Estudo transversal	1500	Grávidas eutiroideas dos 18 aos 40 anos	NR	Anti-TPO (> 100 U/mL por ELISA)	168 com anti-TPO positivo	1332 com anti-TPO negativo	AE	Taxa de AE superior no grupo com ATA positivos

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos (continuação).

Estudo (ano)	Tipo de estudo	N	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Testes utilizados e nível de cut off	Pacientes	Controlos	Parâmetros Avaliados	Conclusões
Negro et al. 2006 [27]	Coorte prospectivo	984	Grávidas eutiroideas (17-38 anos)	Disfunção tiroideia	Anti-TPO (> 100 kUI/L por RIA) TSH (0,27-4,2 mUI/L) T4 (9,3-18,0 ng/L)	115 com anti-TPO positivo (57 tratadas com levotiroxina)	869 anti-TPO negativo	AE	Taxa de AE superior no grupo com ATA positivos
Shoenfeld et al. 2006 [37]	Caso-controlo	229	Mulheres eutiroideas não grávidas	Mulheres que engravidaram durante o período do estudo	Anti-TPO e anti-Tg (ensaio de imunossorvente ligado a enzima)	109 com história de AR (≥ 3 AE consecutivos) no 1º e 2º trimestres	120 mulheres saudáveis voluntárias agrupadas por idade	Anti-TPO e anti-Tg	NS
Negro et al. 2007 [28]	Coorte retrospectivo	416	Mulheres eutiroideas submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida	Idade superior a 35 anos	Anti-TPO (> 100 kUI/L por RIA) TSH (0,27-4,2 mUI/L) T4L (9,3-18,0 ng/L)	42 com anti-TPO positivos	374 com anti-TPO negativos	AE	NS
Bellver et al. 2008 [38]	Caso-controlo	62	Mulheres caucasianas, dadoras de oócitos, com cariótipo normal	Anomalias cromossômicas parentais, doenças auto-imunes/endócrinas, alterações funcionais/estruturais do aparelho reprodutivo	Anti-TPO (> 25 UI/mL) e anti-Tg (> 100 UI/mL) por imunensaio de quimioluminescência TSH (0,25-5 µUI/L) T4L (0,73-2,2 ng/dL)	30 mulheres com menos de 38 anos e com história de ≥ 2 AE	32 mulheres dos 18-35 anos, sem história de AE	Anti-TPO e anti-Tg	NS
Iravani et al. 2008 [39]	Caso-controlo	910	Mulheres eutiroideas, não-grávidas	Doença tiroideia, anticorpos antifosfolípidos positivos, cultura cervical positiva, alterações anatómicas, cariótipo anormal, alterações hormonais	Anti-TPO (>40 UI/mL) e anti-Tg (>125 UI/mL) por teste ELISA TSH (0,4-4 mUI/L) T4 (4,5-10,9 µg/dL)	641 com história de AR (≥ 3 AE consecutivos)	269 mulheres saudáveis multiparas agrupadas por idade	Anti-TPO e anti-Tg	Prevalência de ATA superior no grupo com história de AR

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos (continuação).

Estudo (ano)	Tipo de estudo	N	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão	Testes utilizados e nível de cut off	Pacientes	Controlos	Parâmetros Avaliados	Conclusões
Sezer et al. 2009 [29]	Coorte	128	Grávidas eutiroideas com história de um AE (18-39 anos)	Doenças endocrinológicas/imunológicas, AE prévio de causa conhecida ou história de FIV	Anti-TPO (>34 UI/mL) e anti-Tg (>115 UI/mL) por Roche E170 TSH (0,3-4,5 mUI/L) T4L (10-22 pmol/L)	28 com ATA positivos	100 com ATA negativos	AE	NS
Ticconi et al. 2011 [40]	Caso-controlo	260	Mulheres não grávidas	Etiologia de AE identificável	Anti-TPO (> 25 UI/mL) e anti-Tg (> 30 UI/mL) por imunoensaio de quimioluminescência a) TRAB (>1.0 ± 0.2 UI/mL por RIA)	160 mulheres com história de AR (Grupo A: ≥2 AE consecutivos/ Grupo B ≥ 3 AE consecutivos)	100 mulheres com ≥ 2 gravidezes de termo sem complicações	Anti-Tg, anti-TPO e TRAB	Prevalência de ATA superior no grupo com história de ≥ 3 AE consecutivos
Lepoutre et al. 2012 [30]	Coorte prospectivo	376	Mulheres grávidas	Gravidezes gemelares, TSH> 3,5 mU/L, tratamento prévio com levotiroxina, doença de Graves, tireoidectomia e outras doenças que podem influenciar os níveis de hormonas tiroideas (ex: diabetes, sida e cirrose) e interrupção voluntária da gravidez	Anti-TPO (> 9 U/mL por imunoensaio de quimioluminescência) a) TSH (0,2-3,5 mU/L) T4L (0,6-1,4 ng/dL)	65 com anti-TPO positivo	311 com anti-TPO negativo	AE	Taxa de AE superior no grupo com ATA positivos
Lata et al. 2013 [41]	Caso-controlo	225	Grávidas eutiroideas	Doenças auto-ímmunes conhecidas, tratamento actual para patologia da tiróide, história de incompetência cervico-ístmica ou outra patologia uterina	Anti-TPO (> 3,4 UI/mL por imunoensaio de quimioluminescência) a) TSH (0,27-4,2 mUI/mL) T4L (0,7-1,8 ng/mL)	100 grávidas e 25 não grávidas com história de ≥ 2 AE consecutivos (21-35 anos)	100 grávidas saudáveis, sem história de AE	Anti-TPO e AE na gravidez actual	Prevalência de ATA superior no grupo com história de AR Taxa de AE: NS

3.3 Meta-análises

Thangaratnam et al. (2011) [42] pesquisaram estudos que analisassem a relação entre a presença de ATA e aborto espontâneo e partos pré-termo. Dado o âmbito deste trabalho, apenas vou descrever a secção desta meta-análise que diz respeito ao AE. Os autores usaram como critérios de exclusão para a elaboração desta meta-análise estudos em que as mulheres tinham hipotireoidismo ou hipertireoidismo diagnosticado. Nos casos de publicações duplicadas foram seleccionadas as versões mais recentes e completas.

Foram então incluídos 31 artigos (total de 12 126 mulheres) que relacionaram auto-anticorpos antitiroideos e aborto espontâneo, 19 dos quais correspondiam a estudos coorte e 12 estudos caso-controlo. Treze estudos, 3 coorte [13,19,22] e 10 caso-controlo [13,31-39] avaliaram a referida associação em mulheres com história de AR; nove estudos, 7 coorte [15,17,18,21,23,25,28] e 2 caso-controlo [34,38] em mulheres com sub-infertilidade; e nove estudos de coorte [10-12,14,16,20,26,29] em populações não seleccionadas.

Da totalidade dos estudos incluídos na meta-análise, vinte e oito (19 coorte e 9 caso-controlo) revelaram uma associação positiva entre ATA e AE. A análise dos estudos coorte (Figura 1) demonstrou que na presença de ATA, a probabilidade de ocorrer AE aumentava mais do triplo (OR 3,90, IC de 95%: 2,48-6,12; $p < 0,001$). De igual modo, na meta-análise dos 12 estudos caso-controlo (Figura 2), também se observou um aumento no risco de AE em mulheres com função normal da tiróide e ATA positivos (OR 1,80, IC de 95%: 1,25-2,60, $p = 0,002$).

Os autores examinaram também a diferença na média de idades entre as mulheres que eram positivas e negativas para a presença de ATA. Através da análise dos 10 estudos que relatavam as idades das intervenientes, constataram não existir diferença significativa entre os grupos (diferença média de 0,87 anos, IC de 95%: - 0,06 a 1,80, $p = 0,07$).

Seis dos estudos incluídos nesta meta-análise relatavam os valores da TSH encontrados nas participantes. Os autores observaram que a diferença do valor médio de TSH no grupo com auto-anticorpos positivos foi significativamente maior em 0,51 mUI/L do que no grupo com pesquisa negativa (IC de 95%: 0,14-0,88, $p = 0,007$).

Por fim, foram também incluídos nesta meta-análise dois estudos randomizados, envolvendo um total de 187 mulheres, que avaliaram o efeito do tratamento com levotiroxina no seguimento da gravidez. Ambos os estudos incluíram mulheres com função normal da tiróide que eram positivas para ATA. Um dos estudos [27] foi realizado numa população não-seleccionada e foi administrada uma dose titulada, com dose média de levotiroxina de 49,7 (\pm 14) $\mu\text{g}/\text{dia}$. O outro estudo [25] incluía mulheres que tinham planeado tratamento de FIV e foi administrada uma dose de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ de levotiroxina. Ambos os estudos demonstraram uma redução nas taxas de aborto, havendo uma redução significativa de 52% no risco relativo (RR 0,48, IC de 95%:0,25-0,92, $p = 0,03$).

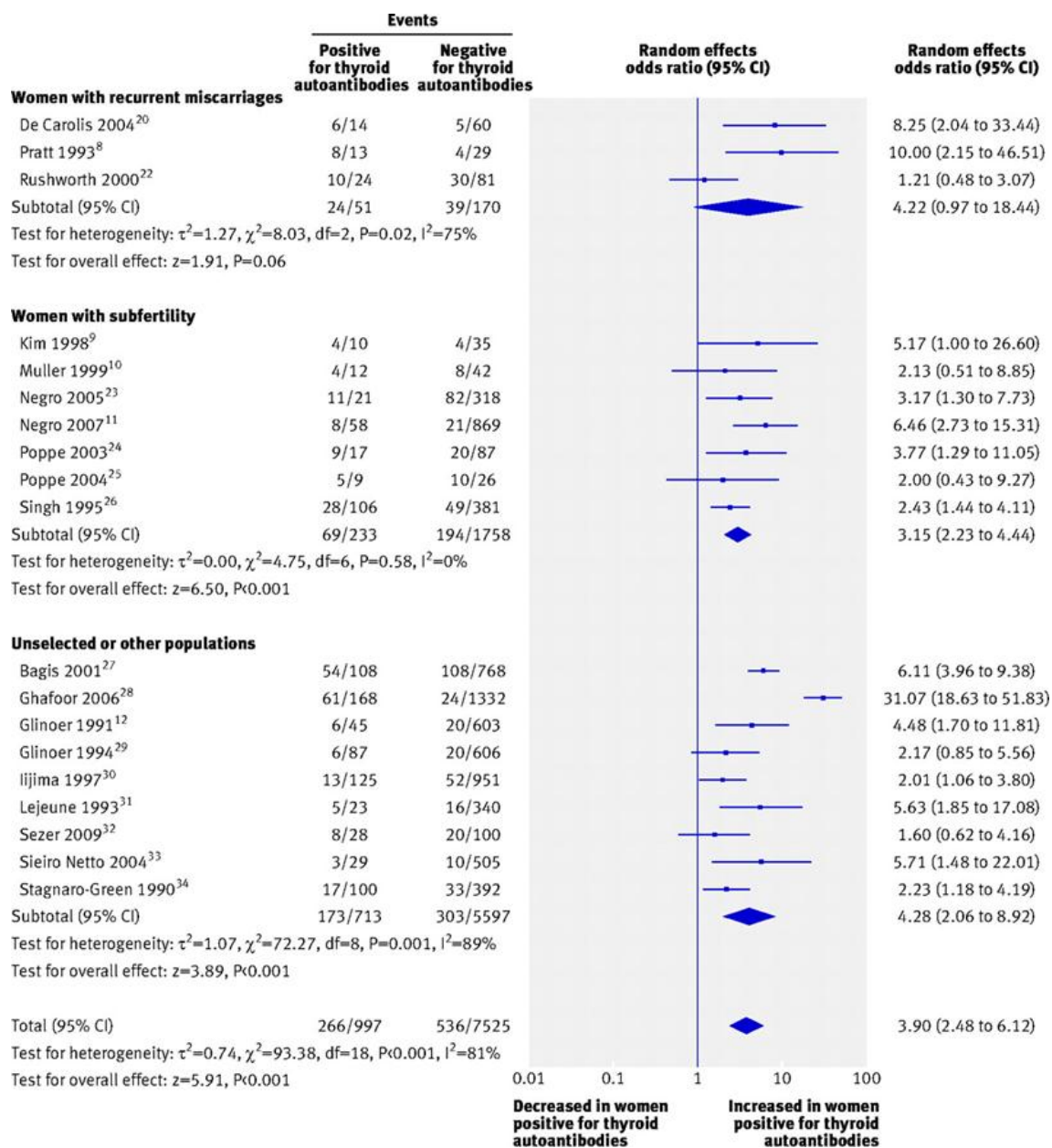


Figura 1 - Associação entre auto-anticorpos antitiroideos e aborto espontâneo nos estudos de coorte [42]. Reproduzido com permissão (Anexo).

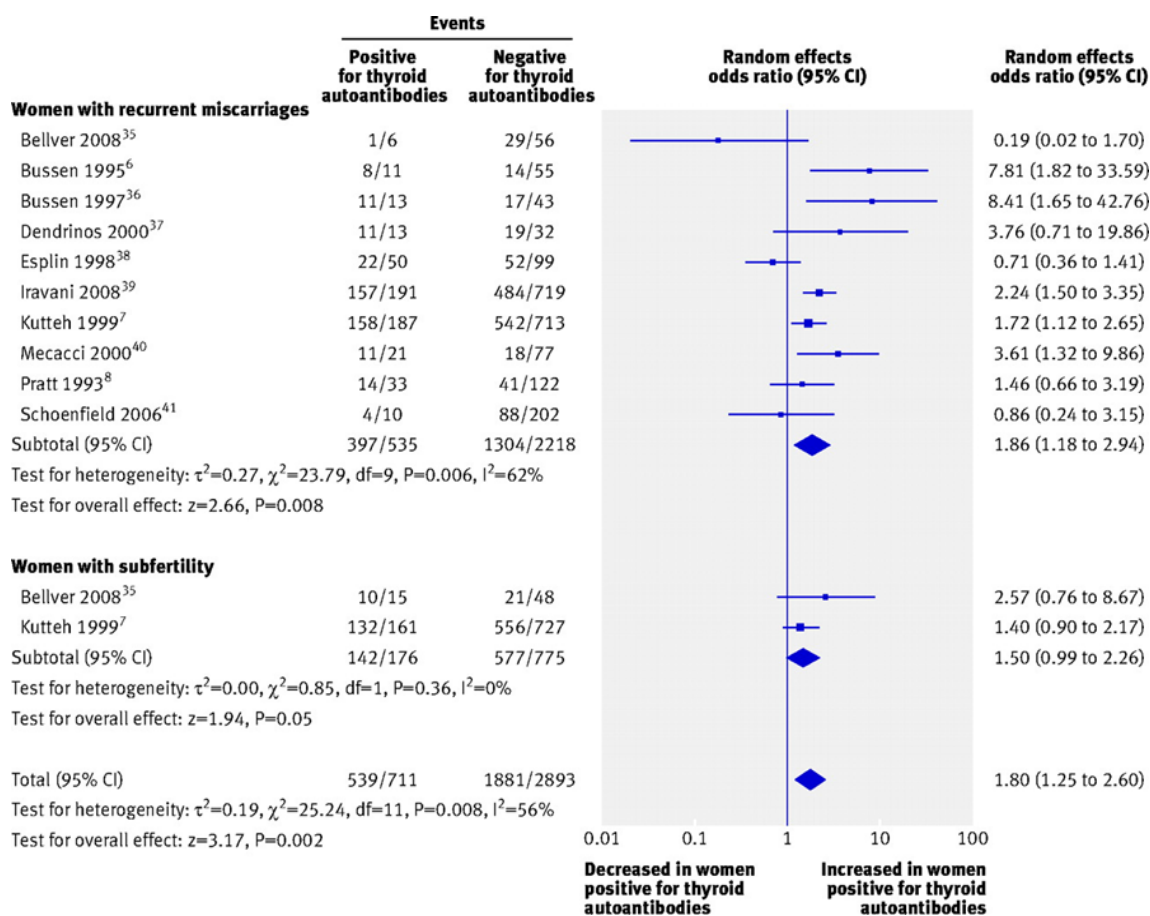


Figura 2 - Associação entre auto-anticorpos antitiroideos e aborto espontâneo nos estudos caso-controle [42]. Reproduzido com permissão (Anexo).

Na meta-análise realizada por van den Boogaard (2011) [43], os autores pesquisaram em diversas bases de dados artigos que estudassem o risco de AE em mulheres eutiroideias, grávidas ou não grávidas, com pesquisa positiva para ATA. Foram excluídos artigos publicados previamente a 1975 e artigos escritos em língua chinesa, japonesa, russa e búlgara. Foram excluídos também artigos que estudavam mulheres com alteração da função tiroideia ou sob substituição hormonal e também aqueles que analisavam a função tiroideia após as 20 semanas de gestação. Nos estudos que incluíam pesquisa tanto de anti-TPO quanto anti-Tg, os autores usaram para a elaboração da meta-análise apenas os valores do anti-TPO, uma vez que este era o tipo de ATA mais comum e mais frequentemente testado.

A qualidade científica dos artigos foi avaliada de acordo com as declarações de CONSORT e STROBE. Os níveis de evidência foram atribuídos de acordo com o Centro de Oxford para Medicina Baseada na Evidência. Na presença de uma adequada homogeneidade quer clínica quer estatística, foram calculadas as *odds ratios* sumárias de acordo com modelos de efeitos aleatórios.

Doze estudos [10,12,13,15,16,19,24,26-29], incluindo um total de 966 mulheres com pesquisa de ATA positiva e 7331 no grupo controlo, revelaram existir um aumento no risco de AE nas mulheres com ATA positivos (OR 3,7; IC de 95%: 1,8-7,6). Outros oito estudos [32,34-39], incluindo um total de 460 mulheres com ATA positivos e 1923 com pesquisa negativa, concluíram que as mulheres com história de AR eram positivas para estes auto-anticorpos mais frequentemente que as pertencentes aos grupos controlo (OR 2,3; 95% de IC: 1,5-3,5).

4 - Discussão

Nesta monografia foram incluídos 32 artigos, englobando um total de 13 993 participantes, que estudaram a correlação entre a presença de ATA positivos e o risco de AE, sendo que 21 são estudos de coorte e 11 estudos caso-controlo. De todos os artigos analisados, apenas 8 não encontraram uma associação estatisticamente significativa entre a presença de ATA e o risco de AE.

Os estudos de coorte englobaram um total de 10 993 mulheres, sendo que dez incluíram mulheres grávidas eutiroideias no primeiro trimestre da gestação, três [13,19,22] incluíram mulheres não grávidas com história de AR e um [29] incluiu mulheres grávidas com história prévia de apenas um AE. Os restantes sete estudos usaram como amostra mulheres grávidas e não grávidas, sem história de AE, submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida [15,17,18,21,23,25,28]. Em doze dos estudos foram determinados os anti-Tg e anti-TPO, enquanto nos restantes nove [18,21,23-28,30] foi testada apenas a presença de anti-TPO. A prevalência de AE foi superior nas grávidas com pesquisa de ATA positiva em relação àquelas cuja pesquisa se revelou negativa em todos os estudos de coorte incluídos nesta revisão. Deste modo, a taxa de AE nos indivíduos cuja pesquisa para ATA se revelou positiva variou de 6,9% a 62%, já nos indivíduos com ATA negativos variou de 1,8% a 39%. No entanto, excepto os artigos cuja amostra incluía grávidas eutiroideias, nem sempre foram encontrados resultados com significado estatístico.

No que diz respeito aos estudos que envolviam mulheres não grávidas com história de AE no passado, apesar de em dois deles se ter observado uma taxa de AE superior no grupo com ATA positivos, os resultados não foram estatisticamente significativos. Rushworth e colaboradores [19] face aos resultados obtidos concluíram que a presença de ATA não afecta o desenvolvimento normal de uma gravidez em mulheres com história de AR. Segundo os autores, o rastreio de rotina para pesquisa de ATA não é uma prática benéfica na investigação de AR e portanto não é recomendável. Ainda neste artigo, os autores afirmam não terem encontrado uma correlação entre a presença de ATA e anticorpos antifosfolípidos, o que aumenta a possibilidade de resultarem de alterações auto-imunes diferentes. No único artigo incluído neste trabalho em que os investigadores estudaram mulheres que só tiveram um AE no passado, Sezer et al. [29] apesar de não terem encontrado uma correlação estatisticamente significativa entre a ocorrência de AE e a presença de ATA, concluíram que grávidas com história de AE prévio tinham um risco 77 vezes mais elevado de sofrerem um novo episódio, quando comparadas com as mulheres sem história de AE. Os autores também constataram que os níveis de anti-Tg nas mulheres que abortaram estavam mais elevados

tanto no 1º trimestre como no período pós-aborto, quando comparados com os níveis das mulheres que tiveram partos sem complicações. De realçar que este foi o primeiro estudo a avaliar os níveis de auto-anticorpos pós-parto e os autores concluíram que a auto-imunidade contra a tiróide pode continuar após o término da gravidez.

Quanto aos sete estudos que avaliaram mulheres sem história pregressa de AE, que recorreram a técnicas de reprodução medicamente assistida por infertilidade de causa desconhecida, três deles não obtiveram resultados estatisticamente significativos [18,23,28]. Poppe et al. [23] afirmaram que o facto de os resultados do seu estudo não terem significado a nível estatístico se deveu à pequena dimensão da amostra envolvida (n=35). Em 2007, Negro e colaboradores [28] concluíram que em mulheres eutiroideias submetidas a técnicas de reprodução medicamente assistida, as taxas de AE não foram influenciadas pela presença de ATA. Contudo, os autores afirmam que nas participantes com auto-imunidade tiroideia, valores elevados da TSH estavam associados a aumento no risco de AE.

Quanto aos estudos caso-controlo foram avaliadas 3000 mulheres no total, a maioria tinha história de AR, sendo definido em alguns estudos como ocorrência de dois ou mais AE consecutivos no passado e noutros estudos definiram um mínimo de três. Como grupos de controlo, foram incluídas maioritariamente mulheres sem história de AE e mulheres múltiparas. Tal como nos estudos coorte, também nestes estudos se observou diversidade nas metodologias aplicadas para medir os ATA. Em nove dos estudos [31-39] foram testados anti-TPO e anti-Tg. Somente um estudo [40] avaliou os três auto-anticorpos (anti-Tg, anti-TPO e TRAb) e outro [41] somente o anti-TPO.

Em oito dos onze estudos caso-controlo analisados, os autores constataram existir uma correlação estatisticamente significativa entre a presença de ATA e AE. De facto, a prevalência de ATA positivos nas mulheres com história de AR variou de 22,5% a 39%, enquanto nos grupos controlo este intervalo foi inferior, nomeadamente de 5% a 18%.

Os restantes três estudos não encontraram uma correlação estatisticamente significativa entre as duas variáveis, tendo dois destes [33,38] observado uma prevalência de ATA positivos superior no grupo controlo do que no grupo de mulheres com história de AR. Contudo, é de salientar que ambos os estudos são limitados pelo tamanho da amostra, envolvendo um total de 104 mulheres com história de AR e 107 controlos. Apesar disso, o estudo de Bellver et al. [38] foi o primeiro em que todas as causas diagnosticadas e suspeitas de serem responsáveis pelos abortos foram descartadas, a fim de avaliar a real relevância da auto-imunidade tiroideia. No estudo de Shoenfeld et al. [37] não foi encontrada uma associação global entre a presença de ATA e o risco de AE. No entanto, quando os investigadores analisaram separadamente as mulheres que tiveram AE no 1º trimestre das que tiveram no 2º trimestre, concluíram que existia uma correlação significativa entre a ocorrência de AR no 2º trimestre e a pesquisa de anti-Tg positiva.

Thangaratinam et al. [42] na meta-análise que realizaram em 2011 encontraram uma prevalência de ATA positivos entre 5,4% e 31%. Já as taxas de aborto espontâneo variaram de 2,4% a 42,9%. A associação entre a presença de ATA e aborto foi consistentemente forte e transversal às variações das taxas de auto-anticorpos e de abortos. Os autores concluíram que embora 28 dos 31 estudos incluídos tenham revelado uma associação positiva, existiu uma heterogeneidade inexplicável na meta-análise. A heterogeneidade clínica entre os diferentes estudos no que concerne às particularidades das amostras, métodos de ensaio, limiares utilizados e características de qualidade do estudo são susceptíveis de ter contribuído para a heterogeneidade estatística observada.

No artigo de van de Boogaard et al. [43], os autores afirmaram que apesar de nem todos os estudos individuais relatados apresentarem uma associação estatisticamente significativa, a meta-análise foi conclusiva ao determinar o valor adicional dos diversos estudos agrupados. Apesar dos investigadores reconhecerem a existência de um certo grau de heterogeneidade, nomeadamente diferentes níveis de *cut off* para TSH, T4 e auto-anticorpos e diferentes critérios de inclusão, consideraram os resultados de aplicação geral.

Fazendo agora uma apreciação global de todos os artigos analisados nesta dissertação, o ATA mais frequentemente avaliado ao longo dos estudos foi o anti-TPO, tendo sido testado em todos eles. No entanto, a frequência e a altura em que os testes foram realizados variou nos diferentes estudos, alguns mediram antes da gravidez, outros durante e outros após o aborto ou parto. Além disso, o método utilizado para detecção de anticorpos também foi diferente nos vários estudos, sendo os métodos mais utilizados radioimunoensaio e imunoensaio por quimioluminescência. De igual modo, também se encontrou grande variabilidade nos limiares para a pesquisa ser considerada positiva, que geralmente eram pré-determinados pelo fabricante do ensaio.

Outro factor limitante deste trabalho consiste nas diferenças entre os critérios de inclusão e exclusão dos diversos estudos. As amostras incluíram mulheres com história de AR, mulheres inseridas em programas de reprodução medicamente assistida ou populações seleccionadas aleatoriamente. Mesmo a definição de AR variou nos diversos estudos, sendo que em alguns era definido como a ocorrência de dois ou mais AE consecutivos e noutros só consideravam AR a partir de três episódios. Além disso, observou-se uma grande diferença na amplitude das amostras envolvidas, variando de 35 a 1500 participantes.

A diferença na média de idades das participantes envolvidas também pode ser considerada uma limitação. Nem todos os estudos incluídos nesta monografia ajustaram a idade do grupo controlo ao grupo de estudo. Apesar disso, a maioria dos artigos que tiveram em conta a idade das participantes para a elaboração dos grupos controlo, concluíram existir uma correlação positiva entre as duas variáveis, considerando a presença de ATA um factor de risco independente para AE.

Existem diversas hipóteses para explicar a relação de causa-efeito entre a presença de ATA e o risco de AE. A primeira hipótese baseia-se no facto da auto-imunidade poder ser um factor de risco para surgimento de hipotireoidismo. A presença de anti-TPO está associada a tiroidite linfocítica crónica, o que pode fazer com que a glândula não consiga responder adequadamente ao aumento das necessidades de hormonas tiroideias característico do período de gestação [44]. Numa das meta-análises [42] incluídas nesta revisão, os autores concluíram que a diferença média ponderada dos valores de TSH foi significativamente superior no grupo com ATA positivos, dando credibilidade a esta hipótese.

Segundo Twig, et al. [45] numa revisão publicada em 2012, os ATA estão implicados na ocorrência de AE tanto através de mecanismos dependentes da TSH, como referido anteriormente, como de mecanismos independentes da TSH. Segundo os autores, os mecanismos independentes da TSH estariam relacionados com alterações nas células T, com o aumento da quantidade e hiperactividade das células *natural killer* (NK) e com a presença de auto-anticorpos não específicos de órgão e consequente activação de células B policlonais.

A resposta imune mediada por células Th1 passa pela secreção de interferão- γ (INF- γ) e outras citocinas pró-inflamatórias que estão associadas quer com a inflamação, quer com a resposta imune mediada por células. Por outro lado, as células Th2 promovem uma resposta imune humoral e inibem as respostas Th1, através da libertação de interleucinas (IL), nomeadamente de IL-4, IL-5 e IL-10. Nas mulheres com doenças auto-imunes da tiróide tem sido observada uma elevação significativa da população de células T endometriais, associada a uma hipersecreção de INF- γ . Além disso, neste grupo de mulheres também se tem observado uma diminuição nos níveis detectáveis de IL-4 e IL-10 (anti-inflamatórias). Estas observações sugerem que em mulheres com ATA positivos existe uma actividade anormal das células T a nível uterino, que através da secreção de citocinas, poderão interferir com o sucesso da gravidez. Assim sendo, de acordo com a hipótese anteriormente referida, os ATA em vez de serem responsáveis por si só pela patogenia dos abortos, seriam marcadores periféricos de uma função anormal das células T [44-46].

Além das células T, também se tem especulado que possam estar envolvidas células *natural killer* (NK). No sangue periférico, as células NK compreendem cerca de 15% dos linfócitos totais, já no útero estas células são o subtipo de leucócitos que predomina no momento da implantação e início da gestação. A resposta imune Th1, através da libertação de IL-2 e INF- γ , regula a produção e actividade das células NK. A função destas células a nível do útero consiste em fornecer o suporte apropriado de citocinas e regular a imunomodulação local, para que as interacções entre trofoblasto e placenta decorram dentro da normalidade. Existe uma sólida evidência de que o aumento em massa das células NK e a sua hiperactividade torna estas células citotóxicas. Deste modo, se estiverem presentes em quantidades substanciais no útero podem infiltrar o endométrio, alterando a resposta imune e hormonal e provocando falha na reprodução e aumento de quatro vezes da taxa de AE [45].

Por sua vez, a contribuição da activação de células B policlonais na patofisiologia do aborto é uma hipótese ainda controversa [44-46]. Pratt et al. [47] constataram que 21% das mulheres com ATA positivos demonstravam também positividade para auto-anticorpos não específicos de órgão. Como é sabido, estes auto-anticorpos podem afectar negativamente o desenvolvimento da gravidez por reacção cruzada entre o tecido do trofoblasto e da placenta, através da indução de um estado pró-trombótico, por activação do complemento e por desequilíbrios quer das citocinas quer a nível hormonal. Portanto, segundo os autores os ATA seriam expressão de um estado de auto-imunidade global e a causa de AE seriam outras doenças auto-imunes, como por exemplo a SAAF (presença de anticorpo anticardiolipina ou anticoagulante lúpico). Inversamente, Bussen et al. [32] ao não estabelecerem uma associação entre a presença destes diferentes auto-anticorpos, concluíram que a positividade para ATA seria um factor de risco independente para a ocorrência de AE.

A terceira e última hipótese assume que a idade é mais importante que a presença de auto-anticorpos, pois além de se observar um aumento no nível de auto-anticorpos proporcional à idade, sabe-se que esta é por si só um factor de risco para complicações obstétricas [43]. No entanto, na meta-análise de Thangaratnam et al. [42], ao avaliarem a média de idades entre os grupos com auto-imunidade tiroideia positiva e negativa, apesar de terem encontrado uma média ligeiramente superior no grupo com ATA positivos, esta diferença não tinha significado estatístico.

O facto das três hipóteses não se contradizem entre si, torna plausível que o aumento da taxa de AE associada à presença de ATA resulte de uma combinação dos vários factores de risco. Portanto, a redução do risco de AE poderia passar por imunossupressão ou administração de levotiroxina [44]. Diversos investigadores, tendo por base a possível etiologia imune, testaram diferentes tipos de tratamento, como por exemplo, a administração de altas doses de imunoglobulina endovenosa ou a imunização materna com leucócitos de origem paterna. Contudo, segundo a maioria dos autores, os potenciais riscos inerentes a estes tratamentos superam os seus possíveis benefícios [48].

Dos estudos analisados nesta monografia, três deles subdividiram as participantes cuja pesquisa de ATA se revelou positiva em dois grupos, tendo sido administrada levotiroxina a um deles. Em 2005, Negro e colaboradores afirmaram que o tratamento com levotiroxina não melhorava significativamente a percentagem de gravidezes bem-sucedidas [25]. No ano seguinte, os mesmos autores num estudo envolvendo um número maior de participantes, observaram que a taxa de AE no grupo com ATA positivos tratado com levotiroxina era semelhante à encontrada no grupo controlo (ATA negativos). Por sua vez, as taxas destes dois grupos foram significativamente inferiores à observada no grupo com ATA positivos que não tinha recebido tratamento, tendo o risco de AE aumentado de 1,72 para 4,95, respectivamente. Contudo, é de realçar que a média das idades gestacionais no momento do

aborto foi de 8,5 semanas, enquanto o tratamento com levotiroxina, em média, não começou antes das 10,5 semanas de gestação, o que limita os resultados deste estudo [27].

Por fim, Lepoutre et al. num estudo realizado em 2012 concluíram que existe um benefício potencial do rastreio universal da patologia da tiróide, assim como do tratamento com levotiroxina de grávidas com ATA positivos, a fim de reduzir as taxas de AE. Esse rastreio deverá ser feito previamente à gravidez ou o mais precoce possível [30].

Em suma, a maioria dos estudos incluídos neste trabalho comprova haver uma associação entre a presença de ATA e o risco de AR, embora a relação causa-efeito ainda permaneça por esclarecer. No entanto, quanto aos potenciais efeitos benéficos do rastreio universal para ATA e do tratamento com levotiroxina durante a gravidez mais estudos são necessários, incluindo estudos custo-benefício e ensaios clínicos randomizados controlados.

5 - Conclusão

O aborto recorrente é um evento extremamente traumático com enorme impacto na vida dos casais, gerando sentimentos de incapacidade e frustração. A despeito da possível etiologia, os sentimentos de culpa assolam os progenitores e levam à ansiedade pela descoberta da sua causa. Actualmente, apesar dos avanços significativos verificados na investigação médica, cerca de metade dos casos continuam ainda sem uma causa identificada.

Dado o impacto quer a nível pessoal quer social desta patologia, inúmeras investigações continuam a ser realizadas para se desvendarem novas etiologias e novos métodos de prevenção e tratamento.

Com a realização deste trabalho, concluí existir uma associação positiva entre a presença de ATA em mulheres eutiroideas de idade fértil e o risco de aborto espontâneo. Contudo, a fisiopatologia exacta desta associação ainda permanece por esclarecer e mais estudos são necessários. A importância do esclarecimento da relação causa-efeito, passa pela possibilidade de ser importante incluir no estudo de grávidas com AR um rastreio universal para estes auto-anticorpos e, caso este se revele positivo, estabelecer novas medidas preventivas ou terapias eficazes. Actualmente, segundo as linhas orientadoras da *Endocrine Society* [49] revistas em 2012, não está recomendado o rastreio universal e possível tratamento.

Para finalizar, penso que será de extrema importância a realização de estudos custo-benefício a fim de clarificar se, no futuro, o rastreio universal deva ser prática clínica. Além disso, são também necessários ensaios clínicos randomizados controlados, que englobem um maior número de participantes e que colmatem as limitações anteriormente discutidas, para se esclarecer qual o impacto do tratamento preventivo com levotiroxina nas grávidas com pesquisa de ATA positiva e história de AR.

Referências Bibliográficas

- [1] Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006;368:601-11.
- [2] Allison JL, Schust DJ. Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16:446-50.
- [3] Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N, Scholz C, Würfel W, Thaler CJ, et al. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J Reprod Immunol* 2010;85:25-32.
- [4] Dawood F, Farquharson R, Quenby S. Recurrent miscarriage. *Curr Obstet Gynaecol* 2004;14:247-53.
- [5] Poppe K, Velkeniers B, Glinoyer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:309-21.
- [6] Pereiras C, Horta C. Gravidez e tiróide. *Acta Med Port* 2003;16:329-31.
- [7] Alves M, Neves C, Delgado JL, Medina JL. Disfunção tiroideia na gravidez. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab* 2007;02:47-56.
- [8] Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *Presse Med* 2012;41:e611-25.
- [9] Smith BR. Thyroid autoantibodies. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2001;235:45-52.
- [10] Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990;264:1422-5.
- [11] Glinoyer D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:421-7.
- [12] Lejeune B, Grun JP, de Nayer P, Servais G, Glinoyer D. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:669-72.

- [13] Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleicher N. The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril* 1993;60:1001-5.
- [14] Glinoe D, Riahi M, Grün JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:197-204.
- [15] Singh A, Dantas ZN, Stone SC, Asch RH. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: biochemical versus clinical pregnancies. *Fertil Steril* 1995;63:277-81.
- [16] Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997;90:364-9.
- [17] Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol* 1998;40:2-8.
- [18] Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999;71:30-4.
- [19] Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod* 2000;15:1637-9.
- [20] Bagis T, Gokcel A, Saygili ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid* 2001;11:1049-53.
- [21] Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Devroey P, van Steirteghem A, Kaufman L, et al. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4149-52.
- [22] De Carolis C, Greco E, Guarino MD, Perricone C, Dal Lago A, Giacomelli R, et al. Anti-thyroid antibodies and antiphospholipid syndrome: evidence of reduced fecundity and of poor pregnancy outcome in recurrent spontaneous aborters. *Am J Reprod Immunol* 2004;52:263-6.
- [23] Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Schiettecatte J, Devroey P, van Steirteghem A, et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3808-12.

- [24] Sieiro Netto L, Medina Coeli C, Micmacher E, Mamede Da Costa S, Nazar L, Galvão D, et al. Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2004;52:312-6.
- [25] Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005;20:1529-33.
- [26] Ghafoor F, Mansoor M, Malik T, Malik MS, Khan AU, Edwards R, et al. Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak* 2006;16:468-71.
- [27] Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2587-91.
- [28] Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, et al. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest* 2007;30:3-8.
- [29] Sezer K, Kamel N, Unlu C, Celik HK. Impact of first trimester and postpartum period thyroid autoantibodies on abortus incidence in Turkish pregnant women. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:387-91.
- [30] Lepoutre T, Debiève F, Gruson D, Daumerie C. Reduction of miscarriages through universal screening and treatment of thyroid autoimmune diseases. *Gynecol Obstet Invest* 2012;74:265-73.
- [31] Bussen S, Steck T. Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 1995;10:2938-40.
- [32] Bussen SS, Steck T. Thyroid antibodies and their relation to antithrombin antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in women with recurrent spontaneous abortions (antithyroid, anticardiolipin and antithrombin autoantibodies and lupus anticoagulant in habitual aborters). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;74:139-43.
- [33] Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1583-6.

- [34] Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 1999;71:843-8.
- [35] Dendrinou S, Papasteriades C, Tarassi K, Christodoulakos G, Prasinos G, Creatsas G. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:270-4.
- [36] Mecacci F, Parretti E, Cioni R, Lucchetti R, Magrini A, La Torre P, et al. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia. *J Reprod Immunol* 2000;46:39-50.
- [37] Shoenfeld Y, Carp HJA, Molina V, Blank M, Cervera R, Balasch J, et al. Autoantibodies and prediction of reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 2006;56:337-44.
- [38] Bellver J, Soares SR, Alvarez C, Muñoz E, Ramírez A, Rubio C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2008;23:278-84.
- [39] Iravani AT, Saeedi MM, Pakravesh J, Hamidi S, Abbasi M. Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study. *Endocr Pract* 2008;14:458-64.
- [40] Ticconi C, Giuliani E, Veglia M, Pietropolli A, Piccione E, Di Simone N. Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:452-9.
- [41] Lata K, Dutta P, Sridhar S, Rohilla M, Srinivasan A, Prashad GR V, et al. Thyroid autoimmunity and obstetric outcomes in women with recurrent miscarriage: a case-control study. *Endocr Connect* 2013;2:118-24.
- [42] Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011;342:d2616.
- [43] Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JAM, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:605-19.
- [44] Poppe K, Velkeniers B, Glinde D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4:394-405.

- [45] Twig G, Shina A, Amital H, Shoenfeld Y. Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity. *J Autoimmun* 2012;38:J275-81.
- [46] Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol* 2004;150:751-5.
- [47] Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Gleicher N. Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:837-41.
- [48] Porter TF, La Coursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD000112.
- [49] Groot L De, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin R, et al. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-65.

ANEXOS

**BMJ PUBLISHING GROUP LTD. LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Mar 09, 2014

This is a License Agreement between Ângela Cunha ("You") and BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Publishing Group Ltd.") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by BMJ Publishing Group Ltd., and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

License Number	3302000615929
License date	Jan 04, 2014
Licensed content publisher	BMJ Publishing Group Ltd.
Licensed content publication	British Medical Journal
Licensed content title	Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence
Licensed content author	Shakila Thangaratnam, Alex Tan, Ellen Knox, Mark D Kilby, Jayne Franklyn, Arri Coomarasamy
Licensed content date	May 9, 2011
Volume number	342
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	Individual
Format	Print and electronic
Portion	Figure/table/extract
Number of figure/table/extracts	5
Will you be translating?	Yes
Number of languages	1
Languages	Portuguese
Circulation/distribution	10
Title of your thesis / dissertation	Auto-anticorpos antitiroideos e risco de aborto espontâneo
Expected completion date	Apr 2014
Estimated size(pages)	50
BMJ VAT number	674738491
Billing Type	Invoice
Billing address	Rua das Barradas, s/n Alcobaca, 2460-743 Portugal
Permissions Cost	0.00 EUR
VAT (0.00%)	0.00 EUR