



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

Faculdade de Ciências e Tecnologia

A Infertilidade e Função Tiroideia:  
a sua relação e respetiva abordagem terapêutica

**Adriana Filipa Silva Picoito**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Isabel Júlio da Silva

**2022**



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**

Faculdade de Ciências e Tecnologia

A Infertilidade e Função Tiroideia:  
a sua relação e respetiva abordagem terapêutica

**Adriana Filipa Silva Picoito**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação da Professora Doutora Isabel Júlio da Silva

**2022**

## DECLARAÇÃO DE AUTORIA DE TRABALHO

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

(Adriana Filipa Silva Picoito)

Copyright © 2022 Adriana Filipa Silva Picoito. Todos os direitos reservados.

*A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.*

## **AGRADECIMENTOS**

A escrita desta dissertação marca o fim de uma etapa difícil, mas muito bonita. Cinco anos de muitos desafios marcados por memórias que irei sempre recordar com saudade. Estas lembranças envolvem objetos, lugares, mas sobretudo pessoas, às quais não poderia deixar de agradecer.

Em primeiro lugar, agradecer à minha mãe por ter sido, todos os dias, o meu maior suporte. Nunca irei conseguir retribuir o amor, carinho, compreensão e tudo o que me ensinaste desde os meus primeiros minutos de vida. Obrigada por, diariamente, seres a minha maior inspiração e me mostrares que é possível ser-se inteligente, lutadora, confiante e determinada, sem ser necessário passar por cima dos outros. Não há pessoa que eu admire mais do que tu e espero um dia conseguir ser uma fração daquilo que tu és.

Ao meu pai, agradecer também o amor que sempre demonstrou por mim e pelas minhas irmãs e por tudo o que me ensinou ao longo da vida. Sei que esta conquista também é dele e que tem muito orgulho em mim.

Às minhas irmãs, Andreia e Ana Margarida, expressar toda a gratidão que sinto por me terem sempre motivado a ser mais e melhor, através de palavras, mas sobretudo, pelo exemplo constante que são para mim. São as minhas melhores amigas e não consigo imaginar a minha vida sem elas.

Aos meus avós, os que estão cá e os que, infelizmente, já não estão, o meu muito obrigado. Sei que não existem pessoas, neste momento, mais orgulhosas de mim e é, sinceramente, um prazer gigante poder dar-lhes esta alegria, tanto à Raquel e ao Joaquim, que podem celebrar aqui comigo, como à Margarida e ao António que olham por mim todos os dias, onde quer que estejam.

Aos meus amigos de sempre, obrigado por terem permanecido na minha vida e por estarem comigo nas vitórias e nas derrotas, em particular, a Andreia Sousa que sempre estive e sempre estará comigo, para o que der e vier.

## A Infertilidade e Função Tiroideia: a sua relação e respetiva abordagem terapêutica

A todos os amigos e colegas que fiz na universidade, mas especialmente à Ana Rita, Joana, Catarina e Diana, agradecer por tudo o que me deram e por terem feito com que estes últimos anos fossem dos mais bonitos da minha vida. Este caminho não seria o mesmo sem vocês.

A todo o corpo docente e não docente da Universidade do Algarve, em particular os associados ao MICF, o meu muito obrigada por darem sempre o seu melhor e por contribuírem tanto para a nossa formação.

A todos os farmacêuticos e colaboradores da Farmácia Pacheco e do Centro Hospitalar Universitário do Algarve, dizer que foi um privilégio estagiar e aprender com eles e agradecer por me terem sempre tratado com carinho e preocupação.

Por fim, mas não menos importante, deixar um agradecimento muito especial à professora Isabel Júlio pelo acompanhamento prestado nestes 5 anos, mas sobretudo por todas as palavras de motivação e força que me foi dedicando nos últimos meses e que me fizeram acreditar nas minhas capacidades. Irei sempre recordar com muito carinho tudo o que fez por mim e espero que os nossos caminhos ainda se voltem a cruzar.

Obrigada a todos!

## RESUMO

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a infertilidade é uma “doença do sistema reprodutor masculino ou feminino definida pela incapacidade de conseguir uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares desprotegidas”. Atualmente, estima-se que existam 186 milhões de casos e a sua prevalência crescente, torna premente o estudo da sua etiologia.

As disfunções tiroideias são uma das possíveis causas de infertilidade, sendo esta relação o objeto de estudo da presente dissertação. Sendo que as hormonas tiroideias interagem diretamente com recetores presentes nos órgãos reprodutores e interferem com o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, podem conduzir a distúrbios menstruais e ovulatórios e alterar o padrão de secreção de outras hormonas importantes para a foliculogénese, desenvolvimento do endométrio e implantação do embrião. Nos homens, estas disfunções comprometem a espermatogénese e a síntese de testosterona, bem como a motilidade dos gâmetas, capacidade ejaculatória e o desenvolvimento testicular.

Perante as evidências apresentadas, foram estabelecidas recomendações quanto à abordagem a adotar que incluem a suplementação oral com levotiroxina, em estados hipotiroideos, sobretudo se detetada a presença de anticorpos antitiroideos, e o uso de fármacos antitiroideos, tratamento com iodo radioativo ou cirurgia, em estados hipertiroideos, sendo o objetivo destas intervenções, atingir um estado eutiroidiano estável. Quando esta abordagem não é suficiente para se concretizar uma gravidez, poderá recorrer-se a técnicas de procriação medicamente assistida, como a fertilização *in vitro* e a injeção intracitoplasmática de espermatozoides. Na gravidez, recomenda-se o início do tratamento com levotiroxina ou o aumento da sua dose, quando os níveis da hormona estimuladora da tiroide estão muito elevados. Em contrapartida, níveis baixos não são preocupantes e a toma de fármacos antitiroideos deve ser evitada.

Atualmente, o estabelecimento destas recomendações e o aparecimento de novas tecnologias tem contribuído para potenciar a fertilidade dos casais e concretizar o desejo que muitos têm de serem pais.

**Palavras-chave:** *infertilidade, disfunções tiroideias, anticorpos antitiroideos, procriação medicamente assistida, levotiroxina, fármacos antitiroideos*

## ABSTRACT

According to the World Health Organization, infertility is a “disease of the male or female reproductive system defined by the inability to achieve pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sexual intercourse”. Currently, there are an estimated 186 million cases and its increasing prevalence makes it urgent to study its etiology.

Thyroid dysfunctions are one of the possible causes of infertility, and this relationship is the object of study of this dissertation. Since thyroid hormones interact directly with receptors present in the reproductive organs and interfere with the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, they may lead to menstrual and ovulatory disorders and change the secretion pattern of other hormones important for folliculogenesis, endometrial development and embryo implantation. In men, they compromise spermatogenesis and testosterone synthesis and have effects on gamete motility, ejaculatory capacity and testicular development.

Regarding the evidence presented, recommendations have been established as to the approach to be adopted, which include oral levothyroxine supplementation in hypothyroid states, especially if the presence of antithyroid antibodies is detected, and the use of antithyroid drugs, treatment with radioactive iodine or surgery, in hyperthyroid states, being the aim of these interventions to achieve a stable euthyroid state. When this approach is not sufficient to achieve pregnancy, medically assisted procreation techniques such as *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection may be used. In pregnancy, it is recommended to start levothyroxine treatment or to increase the dose, when thyroid stimulating hormone levels are very high. Conversely, low levels are of no concern and the taking of antithyroid drugs should be avoided.

Currently, the establishment of these recommendations and the emergence of new technologies have contributed to boost the fertility of couples and fulfil the desire that many have of becoming parents.

**Keywords:** *infertility, thyroid dysfunctions, antithyroid antibodies, medically assisted procreation, levothyroxine, antithyroid drugs*

## ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS .....	viii
ÍNDICE DE QUADROS.....	ix
ÍNDICE DE TABELAS .....	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
1. Introdução .....	1
2. Fertilidade.....	4
3. Infertilidade .....	6
3.1 Definição .....	6
3.2 Tipos de Infertilidade .....	7
3.3 Perspetiva Histórica.....	7
3.4 Epidemiologia.....	9
4. Função Reprodutora .....	13
5. Etiologia da Infertilidade.....	19
5.1 Fatores Genéticos.....	19
5.2 Fatores Ambientais .....	20
5.3 Fatores Comportamentais.....	22
5.3.1 Exercício Físico e Alimentação.....	22
5.3.2 Stress .....	25
5.3.3 Tabagismo .....	26
5.3.4 Consumo de Drogas .....	28
5.3.5 Consumo de Álcool.....	29
5.4 Fatores Medicamentosos.....	30
5.5 Fatores Fisiológicos .....	32
5.5.1 Associados ao sexo feminino .....	33
5.5.2 Associados ao sexo masculino.....	34
5.5.3 Associados a ambos os sexos .....	36
6. Disfunções Tiroideias .....	38
6.1 Glândula Tiroideia e respetivas hormonas.....	38
6.2 Hipertiroidismo .....	42
6.3 Hipotiroidismo.....	44
6.4 Doenças Autoimunes da Tiroide .....	45

7.	Papel das Disfunções Tiroideias na Fertilidade Feminina .....	47
7.1	Impacto Direto .....	48
7.1.1	No ovário .....	49
7.1.2	No útero e trompas/implantação .....	50
7.2	Impacto Indireto.....	53
8.	Papel das Disfunções Tiroideias na Fertilidade Masculina.....	57
9.	Monitorização e Abordagem Terapêutica na Mulher.....	62
9.1	Abordagem Terapêutica Pré-Gravidez .....	64
9.1.1	No Hipotiroidismo Clínico.....	65
9.1.2	No Hipotiroidismo Subclínico .....	65
9.1.3	No Hipertiroidismo .....	66
9.1.4	No Eutiroidismo com presença de anticorpos antitiroideos .....	68
9.1.5	Técnicas de Procriação Medicamente Assistida.....	69
9.2	Abordagem Terapêutica na Gravidez.....	75
9.2.1	No Hipotiroidismo .....	78
9.2.2	No Hipertiroidismo.....	80
9.2.3	No Eutiroidismo com presença de anticorpos antitiroideos.....	82
10.	Monitorização e Abordagem Terapêutica no Homem.....	83
11.	Suplementação.....	85
11.1	Suplementação com Iodo.....	85
11.2	Suplementação com Selénio .....	85
12.	Impacto do Diagnóstico .....	87
13.	Conclusão .....	89
14.	Referências Bibliográficas .....	92
15.	Anexos.....	112

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 4.1 - Constituição do eixo HPG e mecanismos de feedback associados .....	13
Figura 4.2 - Ciclo menstrual e uterino feminino.....	14
Figura 4.3 - Correlação do eixo HPG com o sistema reprodutor masculino .....	17
Figura 4.4 - Impacto de algumas hormonas e neurotransmissores no eixo HPG.....	18
Figura 5.1 - Impacto do exercício físico e alimentação no eixo HPG e, conseqüentemente, na fertilidade.....	23
Figura 6.1 - Eixo hipotálamo-hipófise-tiroide.....	38
Figura 6.2 - Síntese das hormonas tiroideias no tireócito .....	39
Figura 6.3 - Entrada e ação das hormonas tiroideias nas células alvo .....	41
Figura 8.1 - Efeitos genómicos das hormonas tiroideias nas células testiculares .....	58
Figura 9.1 - Técnicas de PMA .....	70
Figura 9.2 - Percentagem de ciclos de FIV e ICSI efetuados nos últimos anos .....	75
Figura 9.3 - Níveis de hCG ao longo da gestação .....	76

## ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 9.1 - Critérios para a monitorização da função tiroideia no sexo feminino e masculino .....	63
Quadro 9.2 - Vantagens e desvantagens das opções terapêuticas no hipertiroidismo....	67

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 9.1 – Intervalos de referência para os níveis de TSH na gravidez, estabelecidos pela ATA e ETA .....	78
Tabela 9.2 – Critérios de intervenção, estabelecidos pela ATA, num contexto de gravidez .....	80

## LISTA DE ABREVIATURAS

- ADN – Ácido Desoxirribonucleico
- AES – American Endocrine Society
- ARN – Ácido Ribonucleico
- ATA – American Thyroid Association
- ETA – European Thyroid Association
- FIPP - Federação Internacional de Parentalidade Planeada
- FIV - Fertilização *In Vitro*
- FSH - Hormona Folículo-Estimulante
- GnIH - Hormona Inibidora da Gonadotrofina
- GnRH – Hormona Libertadora de Gonadotrofinas
- HAM - Hormona Anti-Mulleriana
- hCG – Gonadotrofina Coriónica Humana
- HPG – Hipotálamo-Hipófise-Gonadal
- IA – Inseminação Artificial
- ICSI - Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides
- IMC - Índice de Massa Corporal
- ISF – Índice Sintético de Fecundidade
- LH – Hormona Luteinizante
- LT4 - Levotiroxina
- MTZ - Metimazol
- OMS – Organização Mundial de Saúde
- PMA - Procriação Medicamente Assistida
- PRL – Prolactina
- PTU – Propiltiouracilo
- RCAAP - Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal
- SHBG – Globulina Transportadora de Hormonas Sexuais
- SNS – Serviço Nacional de Saúde
- T1 – Monoiodotirosina

T2 - Diiodotirosina

T3 – Triiodotironina

T4 – Tetraiodotironina/Tiroxina

TBG – Globulina de Ligação à Tiroxina

Tg - Tireoglobulina

TPO – Peroxidase Tireoidiana

TRH – Hormona Libertadora da Tireotrofina

TSH – Hormona Estimuladora da Tireoide

TSHR – Recetor da Hormona Estimuladora da Tireoide

UE – União Europeia

## 1. Introdução

Em 1995, a Federação Internacional de Parentalidade Planeada (FIPP) publicou a conhecida carta dos direitos sexuais e reprodutivos, onde se afirma que “todas as pessoas têm o direito de (...) decidir quando ter filhos, a quantidade e espaçamento entre estes, de forma livre e responsável”.<sup>(1)</sup> Isto não só é um direito como faz parte da própria natureza humana e dos planos de vida de muitos casais, sendo algo tão natural que a própria sociedade assume que todos pretendem vir a desempenhar o papel de mãe ou pai.

Um estudo realizado no ano de 2019, em Portugal<sup>(2)</sup>, demonstrou que 91,6 e 89% das mulheres e homens no período fértil, respetivamente, tinha ou pretendia vir a ter, pelo menos, um filho biológico. Quando questionados acerca do número de filhos biológicos que desejavam ter ao longo da sua vida, os números registados foram de 2,19 para as mulheres e 2,12 para os homens.<sup>(2)</sup> No entanto, parte destes indivíduos pode não ver o seu desejo cumprido por várias razões, entre as quais, a presença de um quadro de infertilidade associado a, pelo menos, um dos elementos do casal.

A infertilidade é uma doença do sistema reprodutor, caracterizada pela incapacidade de se estabelecer uma gravidez após um período igual ou superior a 12 meses de relações sexuais desprotegidas.<sup>(3)</sup> Atualmente, o número de casos diagnosticados a nível mundial é de 186 milhões e a percentagem destes que é atribuída às mulheres é superior à dos homens.<sup>(4-6)</sup> Porém, suspeita-se que estes dados não sejam totalmente preditores da realidade, por se considerar existirem ainda muitos casos por detetar. Ainda assim, o que se observa é uma tendência crescente na prevalência deste problema.<sup>(4)</sup>

Para além da infertilidade negar a muitos indivíduos alguns direitos humanos essenciais, relacionados com questões de saúde e liberdade de escolha, mas também direitos de não discriminação muitas vezes inerente nestas situações, pode também impactar negativamente o crescimento populacional.<sup>(7)</sup> Por essa razão, é um tema cada vez mais pertinente, sendo essencial criar condições e estratégias que o contornem, não só a nível de informação como também de tratamentos disponíveis. Contudo, para que isso seja possível, é fundamental identificar as possíveis origens do problema.

## A Infertilidade e Função Tiroideia: a sua relação e respetiva abordagem terapêutica

As causas associadas a casos de infertilidade podem incluir fatores ambientais, genéticos, comportamentais, medicamentosos e/ou fisiológicos<sup>(8)</sup>, onde se inserem as disfunções tiroideias, como o hipo e hipertiroidismo e a presença de doenças autoimunes da tiroide.<sup>(9,10)</sup>

A forma como a função tiroideia impacta a fertilidade feminina e masculina tem sido objeto de estudo ao longo dos últimos anos e várias têm sido as observações feitas. Nas mulheres, as hormonas tiroideias desempenham um papel vital no normal funcionamento do sistema reprodutor, através da sua interação direta com recetores e transportadores localizados no ovário, útero e placenta, interferindo assim com o seu desenvolvimento e em processos como o crescimento folicular, a ovulação e preparação do endométrio para eventual implantação.<sup>(10)</sup> Por outro lado, alterações nos níveis circulantes das hormonas tiroideias podem, de forma indireta, condicionar a biodisponibilidade de outras hormonas essenciais, como a hormona luteinizante (LH), a hormona folículo-estimulante (FSH), estrogénio e progesterona.<sup>(9,11)</sup> Deste modo, a desregulação da função tiroideia pode manifestar-se de diversas formas, desde a ocorrência de disfunções ovulatórias e irregularidades menstruais até ao aparecimento de quistos nos ovários e maiores taxas de abortos espontâneos.<sup>(9,11)</sup>

Nos homens, os níveis das hormonas tiroideias condicionam o processo de espermatogénese e a síntese de testosterona, por intermédio da sua interação com recetores presentes nas células de Sertoli e Leydig, respetivamente, para além de afetarem também a motilidade dos gâmetas, a capacidade ejaculatória masculina e o desenvolvimento testicular, sobretudo nas fases de maior desenvolvimento.<sup>(12,13)</sup>

Em alguns casos estes efeitos podem ser contornados com a regularização da função tiroideia, mas há situações em que isso parece não ser suficiente e onde se torna necessário recorrer a técnicas de procriação medicamente assistida (PMA).<sup>(10,14)</sup> O desenvolvimento e a promoção deste tipo de tratamentos representam uma nova esperança para muitos casais e observa-se que, à medida que o interesse por este tema cresce, estas tecnologias vão-se desenvolvendo e tornando cada vez mais acessíveis. Dados do ano de 2016<sup>(15)</sup>, publicados pelo Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida, indicam que cerca de 3% dos nascimentos, em Portugal, se deveram a técnicas de PMA, como a fertilização *in vitro* (FIV) e a injeção

intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), sendo esta percentagem superior noutros países europeus.<sup>(15)</sup>

Um dos pontos que mais contribuiu para alargar o acesso a estas técnicas foi a introdução de legislação própria no que concerne à regularização da utilização deste tipo de tecnologias, sendo que, em Portugal, a primeira a ser introduzida foi a Lei nº 32/2006.<sup>(16)</sup> Ainda assim, continuam a existir muitas barreiras a dificultar esse acesso, nomeadamente, o elevado custo destes tratamentos (embora já existam alguns apoios do Estado), a falta de recursos humanos e económicos direccionados para resolver estes problemas por parte do governo e, também, o preconceito que ainda existe em torno desta questão.<sup>(7)</sup> Embora exista um longo caminho a percorrer, é necessário continuar a abordar este tema para que deixe de ser um tabu e passe a ser percebido com maior naturalidade pela sociedade.

Neste contexto, a presente dissertação, intitulada de “A Infertilidade e Função Tiroideia: a sua relação e respetiva abordagem terapêutica”, tem como objetivo essencial realizar uma revisão da literatura no que diz respeito à infertilidade e à sua relação mais concreta com as disfunções tiroideias e analisar o tipo de estratégia terapêutica recomendada, tanto para as mulheres como para os homens.

Para tal foi efetuada uma pesquisa bibliográfica, em ferramentas como o PubMed, B-on, Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal (RCAAP), livros de referência, entre outros, através das quais foram retiradas as informações científicas mais relevantes para o tema.

## 2. Fertilidade

Segundo a definição que consta no Glossário Internacional sobre Cuidados de Infertilidade e Fertilidade (2017), a fertilidade é considerada como a “capacidade de estabelecer uma gravidez clínica” e, assim, dar origem à vida.<sup>(17)</sup>

Dados estatísticos apontam que o período fértil das mulheres está compreendido entre os 15 e os 49 anos, o que corresponde, naturalmente, ao período que decorre desde a menarca até à menopausa.<sup>(2)</sup> No entanto, considera-se que a probabilidade de conceção é maior por volta dos 20 e 29 anos, enquanto nos homens a fertilidade se mantém elevada até aos 40.<sup>(2,18)</sup>

Globalmente, aquilo que se tem observado é que a taxa de fertilidade tem vindo a diminuir ao longo dos anos.<sup>(19)</sup> No ano de 2019<sup>(20)</sup>, foram reportados cerca de 4.167 milhões de nascimentos na União Europeia (UE), o que equivale a uma taxa bruta de natalidade de 9,3 nados vivos por cada 1000 habitantes. Tendo em conta que, nos anos 2000, 1985 e 1970, as taxas brutas observadas foram de 10,5, 12,8 e 16,4, respetivamente, poder-se-á concluir que de facto a tendência é decrescente.<sup>(20)</sup> No entanto, este parâmetro não tem em conta alterações no tamanho e na estrutura de uma população. Assim, existe um indicador mais direto e relevante, a taxa de fertilidade total (também conhecido como Índice Sintético de Fecundidade, o ISF) que corresponde ao número médio de filhos que uma mulher tem ao longo da sua vida. Segundo estes mesmos dados publicados em 2019, esta taxa foi de 1,53 nascimentos por mulher e, embora tenha sofrido pequenas variações ao longo dos últimos anos (mínimo de 1,51 foi atingido em 2013), continua abaixo da média necessária para manter o tamanho de uma população constante (cerca de 2,1 nascimentos por mulher), o que explica a desaceleração do crescimento populacional na UE.<sup>(20)</sup> Em Portugal, segundo o Inquérito à Fecundidade 2019, o número de nascimentos foi inferior a 90 mil nesse ano e o ISF não chegou a 1,5 nascimentos por mulher.<sup>(2)</sup>

Deste modo, é essencial conhecer a causa deste decréscimo. Além do facto de a percentagem de mulheres em idade fértil ter diminuído (a percentagem de mulheres com idades entre os 20 e 29 anos passou de 31,1% para 23,8%), uma das razões mais

apontadas é o facto de estas engravidarem cada vez mais tarde.<sup>(2,20)</sup> Prova disso é que em 2001, na UE, a taxa de fecundidade foi mais alta entre os 25 e 29 anos, mas em 2019 foi entre os 30 e 34, sendo que a taxa correspondente a mulheres com mais de 35 anos também está a aumentar.<sup>(20)</sup>

O grande problema associado é que a fertilidade da mulher começa a diminuir por volta dos 25-30 anos.<sup>(21)</sup> Segundo um estudo realizado em 2014, a correlação entre o fator idade e fertilidade diminui cerca de 4,5% aos 25 anos, 7% aos 30, 12% aos 35 e 20% aos 38, registando-se a partir daí um decréscimo bastante acentuado, atingindo os 50% aos 41 anos, 90% aos 45 e praticamente 100% aos 50.<sup>(21,22)</sup> Isto prende-se, sobretudo, com o facto de as mulheres nascerem com um número finito de folículos e oócitos (cerca de 1 a 2 milhões aquando do nascimento) e, ao longo do tempo, essa reserva ir diminuindo, decorrente de um processo de atresia folicular contínuo.<sup>(23-25)</sup> Quando se atinge a puberdade, esse número diminui para 300 a 500 mil oócitos e, no início da menopausa, para 1000.<sup>(24,25)</sup> Simultaneamente, a qualidade dos gâmetas femininos também decresce.<sup>(26,27)</sup> Enquanto nas camadas jovens, cerca de 25% dos folículos são de má qualidade, por volta dos 45 passam a ser 60% e, aos 50, 100%.<sup>(26)</sup>

Assim, se as mulheres estão a engravidar cada vez mais tarde, o tempo útil para uma gravidez subsequente diminui e, por isso, a probabilidade de não voltarem a engravidar é maior, o que faz diminuir naturalmente o ISF. Para além disto, quanto mais tarde o fizerem, maior serão também as taxas de aborto e a probabilidade do aparecimento de anomalias cromossómicas nos fetos.<sup>(27)</sup>

As causas para o adiamento da gravidez são variadas e extensas, incluindo como principais fatores, a maior informação acerca dos métodos contraceptivos (que são também cada vez mais desenvolvidos), maior grau de instrução da população em geral, maior importância atribuída pelas mulheres às suas carreiras profissionais e, ainda, as condições socioeconómicas e a estabilidade financeira do casal, uma vez que o custo de vida é crescente.<sup>(2,28)</sup>

Ainda assim, mesmo quando ultrapassadas estas questões, muitos casais não conseguem engravidar e isto pode estar, em parte, relacionado com o facto de a taxa de infertilidade estar a aumentar.<sup>(4)</sup>

### **3. Infertilidade**

#### **3.1 Definição**

A infertilidade é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um problema de Saúde Pública, devido ao papel que pode desempenhar no crescimento global de uma população.<sup>(3)</sup> O aumento da sua prevalência faz com que esse crescimento diminua e, inclusive, segundo as Nações Unidas, a população pode começar a decrescer no final do século XXI por essa razão.<sup>(19)</sup> Deste modo, torna-se relevante desenvolver estudos acerca deste tema.

Segundo a OMS, trata-se de uma “doença do sistema reprodutor masculino ou feminino definida pela incapacidade de conseguir uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais desprotegidas”.<sup>(3,29)</sup> Outras definições acrescentam que se trata de “um comprometimento da capacidade e reprodução de uma pessoa, seja de forma individual ou com o seu parceiro”, como a que consta no Glossário Internacional sobre Cuidados de Infertilidade e Fertilidade.<sup>(17)</sup>

No entanto, vale a pena ressaltar que infertilidade não é o mesmo que subfertilidade e, portanto, usar estes dois termos para definir a mesma situação não é correto. Pode dizer-se que subfertilidade é um grau de fertilidade reduzida que conduz a um atraso na concepção.<sup>(22,29)</sup> Assim, num quadro de subfertilidade é possível conceber de forma natural, embora o tempo necessário para tal seja maior que o normal, enquanto para um casal infértil essa probabilidade é baixa e requer, muitas vezes, intervenção médica.<sup>(29)</sup>

Pela definição apresentada pode inferir-se que o fator tempo é preponderante no conceito de infertilidade, pois o que determina a gravidade da situação é essencialmente o período temporal no qual o casal está a tentar engravidar. De um modo geral, a probabilidade de concepção é cerca de 15 a 20% num mês, desde que as relações sexuais desprotegidas decorram no período fértil do ciclo menstrual feminino e, normalmente, 80% das gestações, em mulheres com menos de 30 anos, ocorrem nos primeiros 6 ciclos com relações sexuais regulares. Os restantes 20% são então considerados, pelo menos, subférteis e destes é expectável que 1 em cada 2 consiga engravidar naturalmente nos

próximos 6 ciclos. Após 12 meses de tentativa, estabelece-se um quadro de possível infertilidade para os 10% sobrantes, sendo que metade ainda terá a capacidade de engravidar nos 36 meses seguintes (perfazendo um total de 48 ciclos). Ao fim desse tempo, os restantes 5% são considerados totalmente inférteis e a probabilidade de conceção natural aproxima-se de zero.<sup>(22,29)</sup> Atribui-se o termo de esterilidade ao estado de infertilidade permanente.<sup>(17)</sup>

Para além da definição baseada no fator temporal, a Associação Portuguesa de Fertilidade refere ainda que um casal pode ser considerado como infértil quando se verificam abortos de repetição (abortos espontâneos que se repetem consecutivamente 3 vezes ou mais).<sup>(30)</sup>

### **3.2 Tipos de Infertilidade**

A infertilidade pode ser classificada como primária ou secundária com base na ausência ou presença de gravidez prévia, respetivamente.<sup>(17,31)</sup> Embora esta classificação seja normalmente mais associada à infertilidade feminina, também pode ser aplicada à masculina, consoante o papel que o homem desempenhou no início de uma gravidez.<sup>(17)</sup>

### **3.3 Perspetiva Histórica**

O tema da fertilidade humana sempre suscitou muito interesse e preocupação por parte da sociedade. Recuando aos primórdios da humanidade, em todas as culturas existiam deuses da fertilidade, de que é exemplo Min, antigo deus do Egipto associado à virilidade masculina e a quem eram oferecidas frutas, trigo, touros, entre outros, em troca de fertilidade.<sup>(32)</sup> No entanto, eram as deusas da fertilidade feminina que assumiam maior relevância pois, na altura, as mulheres eram consideradas como as verdadeiras culpadas na eventualidade de o casal não conseguir ter filhos. As mais conhecidas são Afrodite e Vénus, deusa grega e romana, respetivamente.<sup>(33)</sup>

Por conseguinte, neste período da história, a medicina baseava-se muito na magia e superstições, acreditava-se que poções mágicas eram capazes de conduzir a gravidez e os deuses eram as forças que permitiam entender o problema.<sup>(33,34)</sup> No entanto, apesar

de todo o misticismo envolvente, não se deixava de perceber a infertilidade como uma doença séria que requeria diagnóstico e tratamento.<sup>(33)</sup>

Durante muitos anos este foi um grande problema na sociedade pois a procriação era vista como um ponto fulcral na continuidade da linhagem de uma família. O valor da mulher era determinado pela sua pureza antes do casamento e pela sua reprodutibilidade após o mesmo, dizendo-se que o acordo do casamento era apenas completado aquando do nascimento do primeiro filho do casal.<sup>(35,36)</sup> Uma mulher que fosse estéril acabava por ser desprezada pelo marido, família e sociedade e essa era uma das principais razões de divórcio ou de poligamia. Desde o período medieval até à idade média a religião continuava muito presente, mas foi aqui que se começou a entender que o homem também poderia ser culpabilizado pela dificuldade do casal em ter filhos.<sup>(37)</sup>

Foi então no período do Renascimento, época de grandes progressos científicos, que a medicina avançou. Passou a ser baseada em factos e num pensamento racional, sobretudo inspirado nas descobertas e descrições passadas de Hipócrates, médico grego que muitos anos antes veio destacar possíveis causas de infertilidade, como mau posicionamento do útero, fluxo menstrual excessivo, obstrução do colo do útero, entre muitas outras, e formular hipóteses de tratamento baseadas sobretudo em mudanças no estilo de vida.<sup>(33,38)</sup> A partir daqui foi criado espaço para grandes descobertas, sobretudo no campo da anatomia e fisiologia, e novas técnicas de tratamento foram desenvolvidas.<sup>(39)</sup>

Por exemplo, no início do século XVII, Ambroise Paré recomendou a dilatação do cérvix para o tratamento da infertilidade e, em 1672, De Graaf foi o primeiro a descrever o ovário e a função folicular, dando nome ao folículo de Graaf.<sup>(33)</sup> Anos mais tarde, já no século XX, o eixo hipotálamo-hipófise-ovariano foi descrito pela primeira vez.<sup>(39)</sup>

Em 1677, Antoine Philips van Leeuwenhoek identificou, pela primeira vez, os espermatozoides através do microscópio e assinalou a sua importância na formação de embriões. Foi então que colocou como hipótese a ideia de que o esperma penetra no óvulo, mas nunca tendo observado esse processo, acabou por não seguir com essa teoria para a frente.<sup>(33,38)</sup> Só em 1779 é que se provou a ideia de que o embrião se

desenvolve como resultado do contacto entre estes dois gâmetas, por um padre e fisiologista italiano de nome Lazzaro Spallanzani, que com essa descoberta conseguiu inseminar cães.<sup>(40,41)</sup> Passados onze anos, foi realizada a primeira tentativa de inseminação artificial (IA) numa mulher e, desde então, estas técnicas vieram revolucionar os tratamentos de infertilidade.<sup>(38)</sup>

Isto foi o ponto de partida para melhorar e criar novos métodos de colheita e preservação do sémen, por exemplo, como aquele que em 1953 Sherman estabeleceu, congelando espermatozoides humanos usando glicerol, percebendo mais tarde que o esperma depois descongelado retinha o seu poder fertilizante. Este entendimento conduziu ao aparecimento dos bancos de esperma.<sup>(42)</sup> Simultaneamente, o conhecimento relativo a IA permitiu introduzir técnicas de FIV.<sup>(38)</sup> Isto possibilitou que, a 25 de Julho de 1978, Robert G. Edwards e Patrick Steptoe realizassem a primeira FIV em humanos e que, assim, nascesse Louise Joy Brown, o primeiro bebé proveta.<sup>(43)</sup> Este marco foi tão importante na história da infertilidade e na ciência que, em 2010, Robert Edwards recebeu um prémio nobel.<sup>(44)</sup> A 25 de Fevereiro de 1986 nasceu Carlos Saleiro, o primeiro bebé proveta português, fruto da técnica de FIV realizada pelo médico António Pereira Coelho.<sup>(15)</sup>

Embora as técnicas de PMA, como FIV, tenham sido inicialmente desenvolvidas para o tratamento de mulheres com mais de 35 anos e que sofriam de obstrução genital, desde então estas foram sendo aprimoradas e, atualmente, são úteis no tratamento da infertilidade de várias mulheres e homens no mundo.<sup>(39)</sup>

Esta evolução permitiu que muitos casais pudessem finalmente realizar um dos seus maiores sonhos, o de ter filhos, e trouxe esperança para muitos destes, mas também contribuiu em larga escala para o conhecimento existente sobre este problema e, em certa parte, para o desmistificar e fazer com que deixe de ser um tabu.

### **3.4 Epidemiologia**

Conhecer a prevalência de um problema de saúde é extremamente importante porque permite entender a sua relevância na sociedade, estabelecer políticas de saúde adequadas e fazer uma gestão racional dos recursos.

A infertilidade é um problema de saúde que afeta milhões de indivíduos em idade reprodutiva e, nos últimos anos, a sua prevalência tem vindo a aumentar.<sup>(4)</sup> Dados relativos ao ano de 1990 indicam que, nessa altura, existiam cerca de 42 milhões de casais com problemas de infertilidade.<sup>(4)</sup> Atualmente, esse número aumentou para 48,5 milhões, o que equivale a 8-12% dos casais em idade reprodutiva em todo o mundo.<sup>(4)</sup> A título individual, a OMS estima que existam 186 milhões de indivíduos a sofrer deste problema.<sup>(4,6)</sup>

Porém, a proporção de casos no sexo feminino e masculino difere, sendo a taxa de infertilidade mais elevada nas mulheres, de acordo com um estudo transversal efetuado entre os anos de 1993 e 2017.<sup>(5)</sup> Para além disso, estima-se que 33 a 41% dos casos se deve apenas a fatores femininos, 25 a 39% somente a fatores masculinos e 9 a 39% a uma combinação de ambos.<sup>(45)</sup>

No entanto, é importante ressaltar que estas percentagens não são representativas de todo o globo pois podem variar bastante consoante a região em estudo. Por exemplo, a taxa de infertilidade masculina é superior nos países africanos e inferior em países da América do Norte, Austrália e Europa, onde a prevalência é de 4-6%, 8% e 7,5%, respetivamente.<sup>(46)</sup> Estas percentagens podem, no entanto, variar consoante o autor e o estudo consultado.

Esta discrepância entre países tem uma razão de ser e relaciona-se com o padrão de vida destes e o seu grau de desenvolvimento. Quando se analisam os dados epidemiológicos desde 1993 até 2017, observa-se que a tendência geral de prevalência nos homens e nas mulheres está a decrescer nos países desenvolvidos e com elevado poder económico e a aumentar naqueles em desenvolvimento, como os do Médio Oriente, Norte de África e Sul da Ásia.<sup>(5)</sup> Deste modo, uma grande percentagem dos 186 milhões de indivíduos anteriormente mencionados, reside em países em desenvolvimento e, enquanto nos mais desenvolvidos, 1 em cada 7 casais sofre de infertilidade, nos menos desenvolvidos essa proporção passa para 1 em cada 4.<sup>(4)</sup>

Os fatores que têm sido apontados para explicar este fenómeno nestes últimos países, são a existência de maior prevalência de doenças infecciosas (como a síndrome da imunodeficiência adquirida), o acesso precário a cuidados de saúde e a instituições

especializadas em tratamentos de infertilidade, o insuficiente aporte dietético de selénio e iodo, maior exposição ambiental a agentes potencialmente tóxicos, como pesticidas e metais pesados, entre outros...<sup>(5)</sup>

No que diz respeito ao tipo de infertilidade, tem-se vindo a verificar que a forma de infertilidade feminina mais comum é a secundária. De uma análise realizada entre 1990 e 2010, que englobou 190 países, percebeu-se que dos 48,5 milhões de casais inférteis, cerca de 19,2 sofre de infertilidade primária e os restantes 29,3 de infertilidade secundária.<sup>(4)</sup> Esta ideia é corroborada por outros estudos, que registam uma diminuição da prevalência de infertilidade secundária feminina em países da Europa e um aumento em países do Norte de África, Médio Oriente e Sul Asiático.<sup>(5)</sup> As evidências para isto acontecer são claras: nos países em desenvolvimento os casais têm mais filhos, pelo que é mais fácil detetar casos de infertilidade secundária, comparativamente a países onde o número de gravidezes subsequentes é menor, além de que, os países com menor grau de desenvolvimento são também aqueles com taxas de aborto inseguro mais elevadas e cuidados maternos mais escassos, o que pode conduzir a complicações pós-aborto e pós-parto, como infeções pélvicas que dificultam uma gravidez posterior.<sup>(6,47)</sup>

Quanto à relação entre o tipo de infertilidade e o sexo do indivíduo, verifica-se que a taxa de infertilidade secundária é maior nas mulheres que nos homens.<sup>(5)</sup> No entanto, estas observações apresentam algumas limitações na sua interpretação, sobretudo, porque a maioria dos estudos de infertilidade são feitos nas mulheres, por estas serem consideradas as grandes responsáveis pela conceção, em vários locais do mundo. Além disso, os homens têm, na generalidade, maior dificuldade em assumir e falar dos seus problemas, sendo a infertilidade para eles um motivo de vergonha.

Na verdade, o estigma que envolve este tema faz com que ainda existam muitos casos de infertilidade por detetar, o que torna a determinação dos dados epidemiológicos desafiante. Outros problemas incluem a escassez no número de estudos existentes e a discrepância de definições de infertilidade utilizadas para definir as amostras em análise.

Em Portugal, os dados existentes são também escassos, sendo o primeiro estudo epidemiológico publicado apenas em 2009, com a designação de “Estudo Afrodite”.<sup>(28)</sup>

Este englobou uma amostra de 2460 indivíduos da população portuguesa com idades compreendidas entre os 20 e 69 anos. Os resultados revelaram que 9,8% das mulheres já teve problemas em engravidar, embora esta percentagem possa não ser exatamente o reflexo da prevalência da infertilidade, por possivelmente englobar mulheres que tenham tido dificuldades num período inferior a 12 meses, período que determina o diagnóstico. Todavia, esta percentagem não deixa de ser relevante, sobretudo porque destas mulheres, 43,4% refere já ter frequentado consultas especializadas neste tema. Ao restringir a amostra para mulheres entre os 25 e 44 anos, observou-se que 8,2% já teve dificuldades em conceber e que destas, 56,5% necessitou de recorrer a consultas de apoio à fertilidade.<sup>(28)</sup>

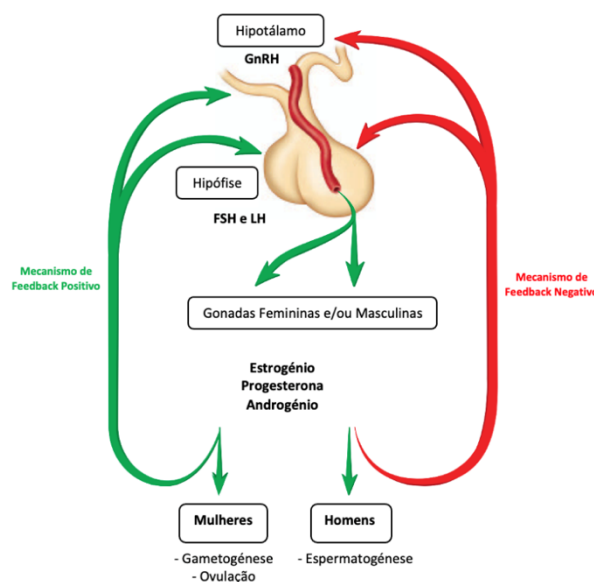
Em termos globais, verificou-se que cerca de 260 a 290 mil casais portugueses sofrem de infertilidade e que não existem diferenças de prevalência entre as diferentes regiões do país, embora o número de casos detetados seja superior no Norte e em Lisboa e Vale do Tejo, devido à maior densidade populacional observada nestas zonas.<sup>(28)</sup>

Num outro estudo realizado no Porto, desta vez com uma amostra de 1540 mulheres apenas, 11,9% destas referiu sofrer de infertilidade, sendo que mais especificamente 7,7% sofria de infertilidade primária e 3,8% de infertilidade secundária, o que vai de encontro com todos os estudos que indicam que o primeiro tipo de infertilidade é mais comum em países desenvolvidos, como é o caso de Portugal.<sup>(48)</sup>

#### 4. Função Reprodutora

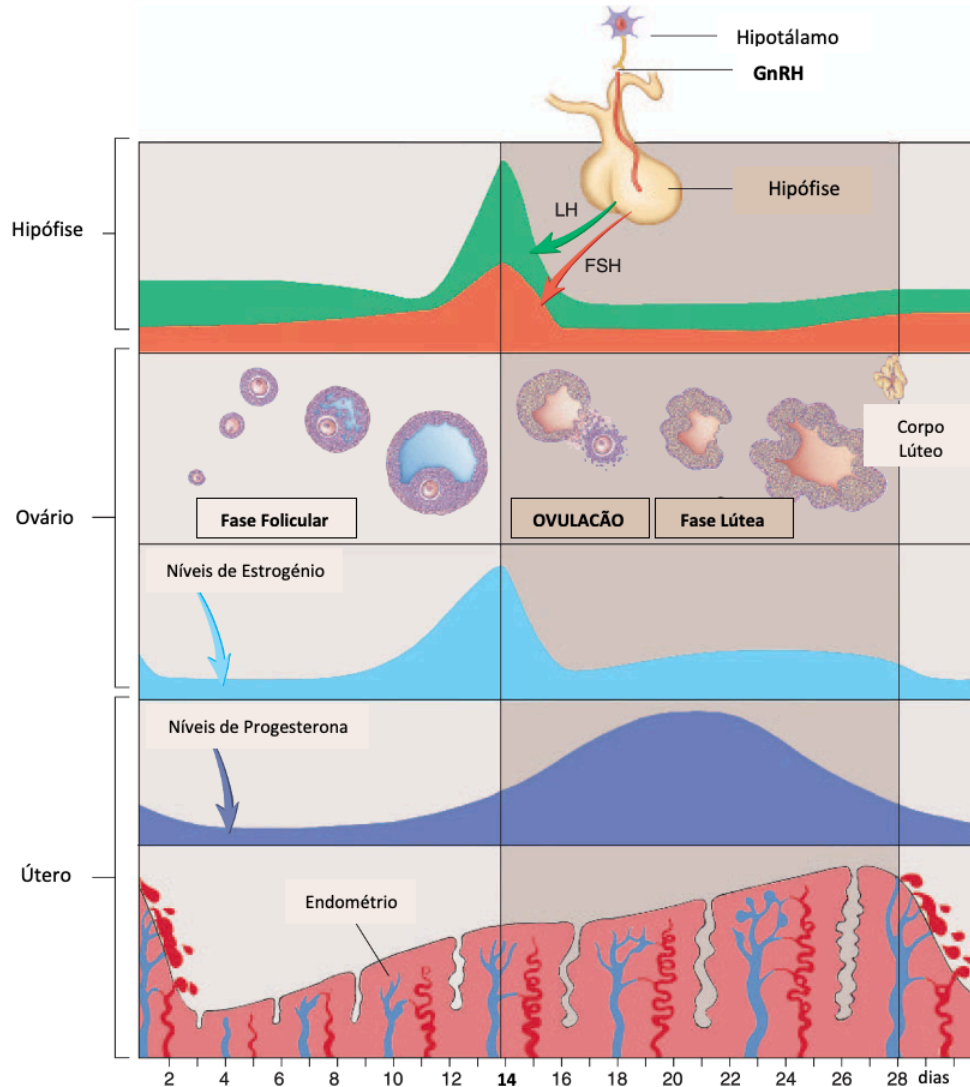
A reprodução humana está dependente do normal funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG) e do equilíbrio nos níveis das hormonas a este associado. Muitos dos distúrbios que afetam a capacidade de conceção individual e que conduzem a situações de infertilidade são reflexo de alterações que ocorrem a este nível. Daí a importância de conhecer os mecanismos básicos associados à reprodução para conseguir identificar a possível etiologia do problema.<sup>(49)</sup>

Tal como representado na figura 4.1, o eixo HPG é constituído pelo hipotálamo, hipófise (ou glândula pituitária) e gonadas femininas ou masculinas, e é regulado por mecanismos de feedback positivo e negativo, como outros sistemas endócrinos.<sup>(49)</sup> Numa situação normal, a hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), produzida pelos neurónios do núcleo arqueado no hipotálamo, é libertada nos capilares dos vasos hipofisários-portais. A partir daí vai ligar-se ao seu recetor na hipófise anterior desencadeando a síntese e libertação da LH e da FSH. Estas 2 hormonas têm um impacto não só na produção de hormonas sexuais pelas gonadas, como também em vários processos que nestas ocorrem, como gametogénese e ovulação, nas mulheres e espermatogénese nos homens.<sup>(49,50)</sup>



**Figura 4.1** - Constituição do eixo HPG e mecanismos de feedback associados (adaptado de <sup>(51)</sup>). A GnRH sintetizada pelo hipotálamo induz a libertação de FSH e LH pela hipófise que, por sua vez, estimulam a produção de hormonas sexuais pelas gónadas femininas e masculinas.

O ciclo reprodutor feminino divide-se em 3 fases: fase folicular (que compreende a primeira metade do ciclo), ovulação (que decorre por volta do 14º dia do ciclo) e fase lútea (que corresponde à segunda metade do ciclo) (figura 4.2).<sup>(52)</sup>



**Figura 4.2** - Ciclo menstrual e uterino feminino (adaptado de <sup>(51)</sup>). Na fase folicular, a libertação de FSH induz o desenvolvimento dos folículos e os níveis de estrogénio aumentam, contribuindo para o desenvolvimento do endométrio. A partir de certo momento, os níveis de progesterona começam a aumentar, promovendo o aumento nos níveis de LH, cujo pico determina a etapa de ovulação. Na fase lútea, a secreção de progesterona aumenta, as paredes uterinas tornam-se mais espessas e os níveis de FSH e LH acabam por diminuir, dando-se início a um novo ciclo.

Na primeira fase, a fase folicular, a libertação pulsátil de GnRH estimula um ligeiro aumento nos níveis de FSH femininos, o que consequentemente conduz ao recrutamento e desenvolvimento de um determinado número de folículos, os folículos primordiais.<sup>(49,52,53)</sup> Cada um destes folículos contém um oócito e, durante o seu processo de maturação e crescimento, vão sendo formadas diferentes camadas

celulares que incluem células intersticiais, da granulosa e da teca, responsáveis por segregarem fatores de crescimento que modulam a maturação do folículo.<sup>(8,49)</sup> Alguns dos fatores que ativam o processo incluem o ligando kit, FGF-2 (fator de crescimento fibroblástico), KGF (fator de crescimento de queratinócitos), LIF (fator inibidor da leucemia), BMPs (proteína morfogenética óssea), entre outros, e como inibidores destacam-se a hormona anti-mulleriana (HAM), Foxl2 e Foxo3A.<sup>(54)</sup> Pelo facto de os níveis de HAM serem proporcionais ao número de folículos existentes, a análise dos seus níveis é bastante útil enquanto marcador em situações de infertilidade. Se os níveis desta hormona estiverem diminuídos, significa que a mesma não está a ser produzida como seria de esperar e, portanto, o número de folículos em desenvolvimento também é menor.<sup>(8)</sup>

A partir de certo momento, existe um folículo que se desenvolve mais que todos os outros e, onde se verifica, uma multiplicação acrescida das células da teca e da granulosa. Este passa a ser o dominante e a designar-se de folículo antral ou folículo de Graaf.<sup>(49)</sup> A partir daí, sob estímulo da hormona FSH, as células da granulosa vão ser responsáveis pela síntese de estrogénios (particularmente estradiol). De forma complementar, as células da teca passam a sintetizar androgénios, por intermédio da hormona LH, que servem como substrato para a síntese de mais estrogénio pelas células da granulosa.<sup>(8,49)</sup>

O estrogénio, além de ser o responsável pela fase proliferativa do ciclo uterino, isto é, pelo espessamento do endométrio, vai também inibir a libertação de FSH, levando à regressão dos restantes folículos no ovário.<sup>(49,52)</sup> Quando a secreção de estrogénios atinge o pico, as células da granulosa começam a segregar progesterona. Este aumento nos níveis das hormonas sexuais faz despoletar um aumento abrupto nos níveis de LH e, assim, ocorre a ovulação.<sup>(49)</sup> Em termos práticos, é neste momento que o folículo de Graaf se rompe devido ao aumento da pressão osmótica e o oócito maduro é libertado para a trompa de Falópio.<sup>(52)</sup>

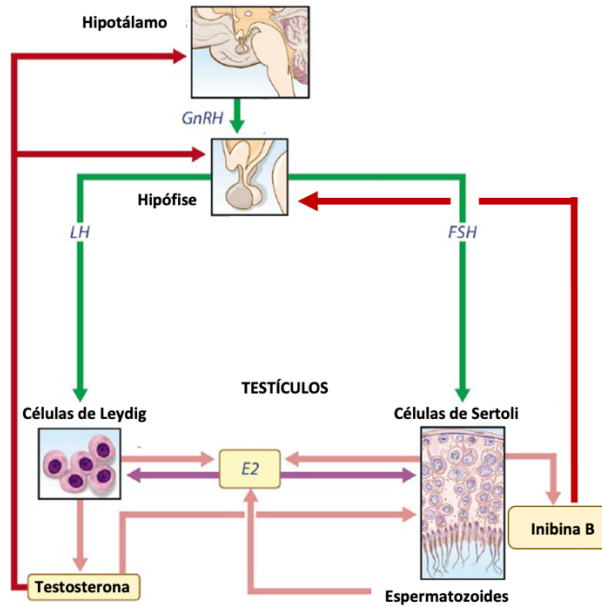
Devido à libertação do oócito, o folículo ovariano vai colapsar e encher-se de sangue, permanecendo deste modo durante cerca de 3 dias. Posteriormente, as células da granulosa aumentam e desenvolvem um pigmento amarelado (a luteína), formando-se o chamado corpo lúteo.<sup>(49,52)</sup> Este é composto por células da teca, da granulosa,

endoteliais, imunes, macrófagos, linfócitos B e T e fibroblastos e segregam elevadas quantidades de progesterona por dia e pequenas quantidades de estradiol.<sup>(52,55)</sup> Nesta fase, a libertação de GnRH diminui e os níveis de LH e FSH decrescem.<sup>(53)</sup>

Caso ocorra fertilização, o corpo lúteo persiste por 4 meses, degenerando lentamente após este período. Caso contrário, degenera-se rapidamente ao fim de 9 a 14 dias, dando origem ao corpo albicans.<sup>(52)</sup> Este processo faz com que os níveis de estrogénio e progesterona diminuam, a libertação de GnRH aumente, com consequente aumento da hormona FSH, dando-se início a um novo ciclo.<sup>(53)</sup>

Um equilíbrio hormonal é também essencial para a normal atividade secretora das trompas de Falópio e para as alterações morfológicas cíclicas que esta região e o endométrio sofrem ao prepararem-se para a implantação do óvulo fecundado.<sup>(8)</sup>

Por outro lado, um eixo HPG funcional e o equilíbrio dos respetivos níveis hormonais é também crucial para o sistema reprodutor masculino, sobretudo ao nível do processo de espermatogénese, onde a LH e FSH desempenham um papel central (figura 4.3).<sup>(56)</sup> A primeira hormona induz a produção de testosterona a partir do colesterol nas células de Leydig dos testículos, onde se expressa o recetor transmembranar específico LH-R.<sup>(57)</sup> Posteriormente, a testosterona que é libertada para a circulação sanguínea, atinge os tecidos periféricos, onde é metabolizada pela enzima aromatase, dando origem ao estradiol.<sup>(56)</sup> Dado que a produção de LH pela glândula pituitária é regulada pelos níveis de testosterona e de estradiol através de um mecanismo de feedback, é compreensível que a desregulação destes níveis hormonais possa alterar a frequência de libertação da LH, o que afeta a espermatogénese e, consequentemente, a fertilidade.<sup>(56)</sup> Outros estudos relatam que níveis mais elevados de estradiol no homem têm impacto no seu desejo sexual.<sup>(58)</sup>



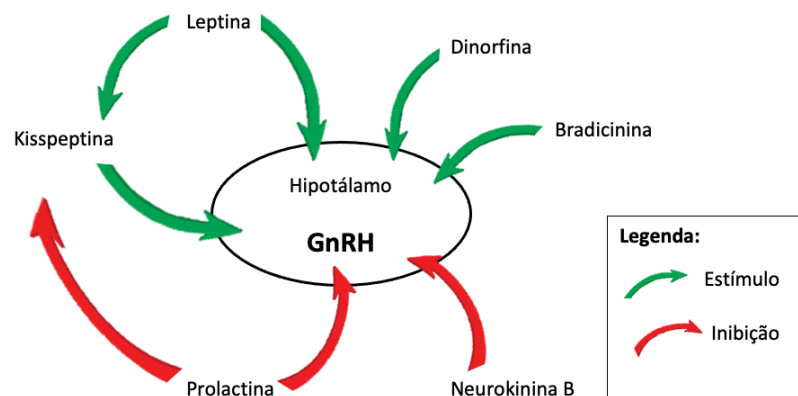
**Figura 4.3** - Correlação do eixo HPG com o sistema reprodutor masculino (adaptado de <sup>(59)</sup>). As hormonas hipofisárias comprometem os processos de espermatogénese e produção de testosterona. Enquanto a LH promove a síntese de testosterona pelas células de Leydig dos testículos, a FSH induz a produção de espermatozoides nas células de Sertoli.

Já a FSH estimula a produção de inibina B ao interagir com o recetor FSH-R, expresso nas células de Sertoli dos testículos<sup>(56)</sup>, regulando a inibina B, desta forma, os níveis de FSH através de um mecanismo de feedback. Se os níveis de inibina B atingirem valores superiores ao normal, a libertação de FSH fica comprometida assim como o processo de espermatogénese, visto que a FSH é essencial para a proliferação das espermatogónias e para a respetiva transição para espermatozoides.<sup>(56,60)</sup> Significa que, se os níveis de inibina B aumentarem abruptamente, a libertação de FSH vai diminuir, por um mecanismo de feedback negativo, induzindo uma desaceleração no processo de espermatogénese e uma menor produção de espermatozoides.

Tendo em consideração o mecanismo endócrino adjacente ao sistema reprodutor feminino e masculino, todas as etapas e processos relativos à conceção e à fertilidade humana são altamente suscetíveis a falhas e desequilíbrios, que se podem expressar não só diretamente nos órgãos reprodutores como em qualquer ponto do eixo HPG, interferindo assim com a fertilidade de ambos.

Ao longo dos anos, tem-se vindo a estabelecer o papel de algumas hormonas e neurotransmissores nestes processos e a forma como afetam o referido eixo e, conseqüentemente, a fertilidade. Há especial destaque para a kisspeptina devido ao

papel que assume na estimulação da libertação de GnRH na circulação portal, através da sua ação direta nos recetores dos neurónios hipotalâmicos.<sup>(61)</sup> Outras moléculas com ação estimuladora incluem a dinorfina, bradicinina e leptina.<sup>(8,61)</sup> Esta última hormona, produzida pelo tecido adiposo, não só atua diretamente no núcleo arqueado do hipotálamo, ativando neurónios secretores de GnRH, como também aumenta a expressão de kisspeptina, induzindo a produção de maiores quantidades de GnRH.<sup>(62)</sup> Por outro lado, inibidores da libertação de GnRH, isto é, supressores do eixo HPG, incluem a neuroquinina B e a prolactina (PRL), também conhecida como hormona luteotrófica.<sup>(8)</sup> O mecanismo pelo qual a PRL inibe a libertação de GnRH ainda não está bem estabelecido. No entanto, para além da hipótese de uma ação direta na rede neuronal associada à GnRH, tem sido também sugerida uma possível ação por intermédio da sinalização de kisspeptina, em virtude dos neurónios a ela associados expressarem recetores de PRL.<sup>(63)</sup> Estas relações apresentam-se esquematizadas na figura 4.4.



**Figura 4.4** - Impacto de algumas hormonas e neurotransmissores no eixo HPG (de autoria própria). A síntese e libertação de GnRH é estimulada pela kisspeptina, leptina, bradicinina e dinorfina, porém, inibida pela presença de prolactina e neuroquinina B.

Pelo acima referido, é possível depreender que a fertilidade humana está totalmente dependente de mecanismos endócrinos bastante bem regulados. Se este equilíbrio for interrompido, seja qual for a etiologia, o ciclo hormonal da mulher e do homem ficam comprometidos e a respetiva fertilidade alterada. Assim, para que se possa ajudar a reverter o problema e contribuir para potenciar a capacidade de conceção de um individuo, é essencial determinar em primeiro lugar qual a origem da desregulação.

## 5. Etiologia da Infertilidade

A infertilidade é uma condição patológica que pode derivar de fatores genéticos, ambientais, comportamentais, medicamentosos ou até fisiológicos, de forma conjunta ou isolada.<sup>(8)</sup> No entanto, em grande parte das situações, torna-se difícil identificar a respetiva causa, podendo, em muitos casos, nunca se conseguir chegar a uma verdadeira conclusão. De acordo com o “Estudo Afrodite”<sup>(28)</sup>, cerca de 1/3 das mulheres portuguesas inférteis desconhece a causa da sua infertilidade, embora a maioria releve os problemas hormonais, as alterações na ovulação, a “doença no útero” e as alterações nos espermatozoides do seu parceiro, como hipóteses. A par disto, as dificuldades nas relações sexuais foram também destacadas, sobretudo por homens.<sup>(28)</sup>

### 5.1 Fatores Genéticos

Estima-se que 10 a 15% dos casos de infertilidade se devem a causas genéticas e estas incluem anomalias cromossómicas (detetáveis pelo estudo do cariótipo) e/ou mutações pontuais (que se identificam através de técnicas moleculares). A sua presença pode conduzir a inúmeras alterações no funcionamento do sistema reprodutor com impacto na fertilidade do indivíduo.<sup>(64,65)</sup>

As mulheres portadoras de Síndrome de Turner, apresentam com frequência alterações no seu desenvolvimento sexual.<sup>(66)</sup> Esta condição genética é identificada em 1 a cada 2500 mulheres e traduz-se por uma ausência total ou parcial de um cromossoma X (sendo o cariótipo 45, X).<sup>(66,67)</sup> Durante a adolescência, observa-se geralmente um atraso na puberdade, com conseqüente retardar do desenvolvimento dos seios e do aparecimento de menstruação e, na vida adulta, estabelece-se com frequência diagnóstico de infertilidade.<sup>(66)</sup> A Síndrome de Turner tem vindo, inclusive, a ser abordada como a causa genética mais comum da insuficiência ovárica prematura.<sup>(68)</sup>

No entanto, é no homem que a grande parte dos estudos genéticos se foca e, nos últimos anos, estudos realizados em modelos animais têm vindo a comprovar a elevada influência das causas genéticas nos processos de espermatogénese.<sup>(65)</sup>

As anomalias cromossômicas podem ser numéricas ou estruturais, sendo detetadas em cerca de 5% dos indivíduos inférteis e em 15% dos homens com azoospermia (ausência de espermatozoides no sémen).<sup>(69)</sup> A mais comum é a Síndrome de Klinefelter, que se traduz pela presença de um cromossoma X a mais (que pode ser herdado tanto da mãe como do pai), pelo que os indivíduos com este diagnóstico apresentam um cariótipo 47, XXY.<sup>(68,70)</sup> A presença desta patologia conduz a hipogonadismo com hipotrofia testicular e à ausência de células de Leydig, pelo que os níveis de testosterona nestes indivíduos vão estar diminuídos e a produção de espermatozoides comprometida, podendo a infertilidade ser uma consequência comum nestas situações.<sup>(68)</sup> Para além desta síndrome, também se tem vindo a verificar casos de infertilidade associados ao cariótipo 47, XYY.<sup>(69)</sup>

Por outro lado, as alterações genéticas ao nível do cromossoma Y não devem ser ignoradas, em virtude de terem sido detetadas microdeleções neste cromossoma em cerca de 5 a 10% dos homens inférteis.<sup>(71)</sup> Estas mutações pontuais verificam-se sobretudo nos genes envolvidos na espermatogénese, localizados na região proximal do braço longo deste cromossoma (Yq11), que é conhecida como a região do fator de azoospermia, AZF.<sup>(71)</sup> Esta subdivide-se nas sub-regiões AZFa, AZFb e AZFc, sendo que a microdeleção mais comum ocorre na AZFc (60-70% das deleções) na sequência da deleção do gene DAZ, o que em termos fisiológicos se traduz em oligozoospermia (quantidade diminuída de espermatozoides no sémen).<sup>(69,72)</sup> Deleções nas outras sub-regiões, embora menos comuns, acabam por ser mais graves e traduzir-se em azoospermia.<sup>(72)</sup>

É por este motivo que os testes genéticos são muitas vezes incluídos no diagnóstico da infertilidade, sobretudo masculina, e usados como ferramenta prévia ao ingresso em programas de PMA.

## **5.2 Fatores Ambientais**

A poluição ambiental e a exposição a agentes tóxicos podem ter também um grande impacto na fertilidade masculina e feminina, não só em termos da quantidade de gâmetas que são produzidos, como também a nível da sua qualidade.<sup>(73)</sup>

Atualmente, a maioria dos estudos são realizados em homens devido à maior facilidade de obtenção da amostra biológica e da respetiva análise dos seus gâmetas, existindo evidência consolidada do efeito negativo da poluição na fertilidade masculina.<sup>(73)</sup> A nível quantitativo, observa-se uma redução significativa no número de espermatozoides produzidos e, em termos qualitativos, uma redução da sua mobilidade, da qualidade do seu movimento e alteração da sua morfologia, sobretudo ao nível da cabeça.<sup>(74,75)</sup> Porém, podem também ocorrer variações nos níveis de hormonas circulantes associadas ao eixo HPG.<sup>(73)</sup> Estudos realizados em animais, particularmente em ratos expostos ao gasóleo emitido pelos veículos, revelaram também a presença de alterações estruturais nas células de Leydig e a redução no número de células de Sertoli.<sup>(74,76)</sup>

Por outro lado, existem poucas evidências acerca do impacto dos fatores ambientais nos parâmetros reprodutivos femininos devido à escassez deste tipo de estudos por estes serem mais difíceis de realizar.<sup>(73)</sup> No entanto, observações efetuadas em estudos animais, onde se comparou um grupo de murganhos exposto a ar poluído por combustíveis e um grupo exposto a ar filtrado, apontam para uma influência negativa ao nível do ovário, com redução do número de folículos e aumento temporal dos ciclos reprodutivos.<sup>(8,77)</sup> A exposição a estes poluentes parece ser o fator ambiental mais implicado, porque pode alterar o desenvolvimento fetal e conduzir, em certos casos, a abortos espontâneos.<sup>(73)</sup>

É, todavia, extremamente complicado determinar o papel individual de um poluente na fertilidade, uma vez que, nos estudos publicados, os indivíduos estão expostos a vários fatores em simultâneo. Além disto, é muitas vezes incorreto estabelecer comparações entre estes estudos pois as metodologias, as substâncias e os tempos de exposição são diferentes.<sup>(73)</sup>

Ainda assim, existem produtos químicos exógenos ou mistura destes cujo papel na desregulação endócrina está bem estabelecido, nomeadamente, o bifesnol A (muito utilizado na produção de plásticos e resinas), os ftalatos e os seus ésteres (agentes plastificantes usados no sentido de conferir flexibilidade a determinados materiais), o herbicida atrazina (muito utilizado no cultivo) e o inseticida diclorodifeniltricloroetano (DDT).<sup>(8)</sup> Os mecanismos pelos quais interferem com a fertilidade não são claros, mas

algumas hipóteses incluem a indução de alterações hormonais pela ativação de recetores de estrogénio e androgénio, a indução de stress oxidativo e respetiva resposta inflamatória por intermédio da síntese de radicais livres e, ainda, por alteração do ácido desoxirribonucleico (ADN) e modificações epigenéticas.<sup>(73,78,79)</sup>

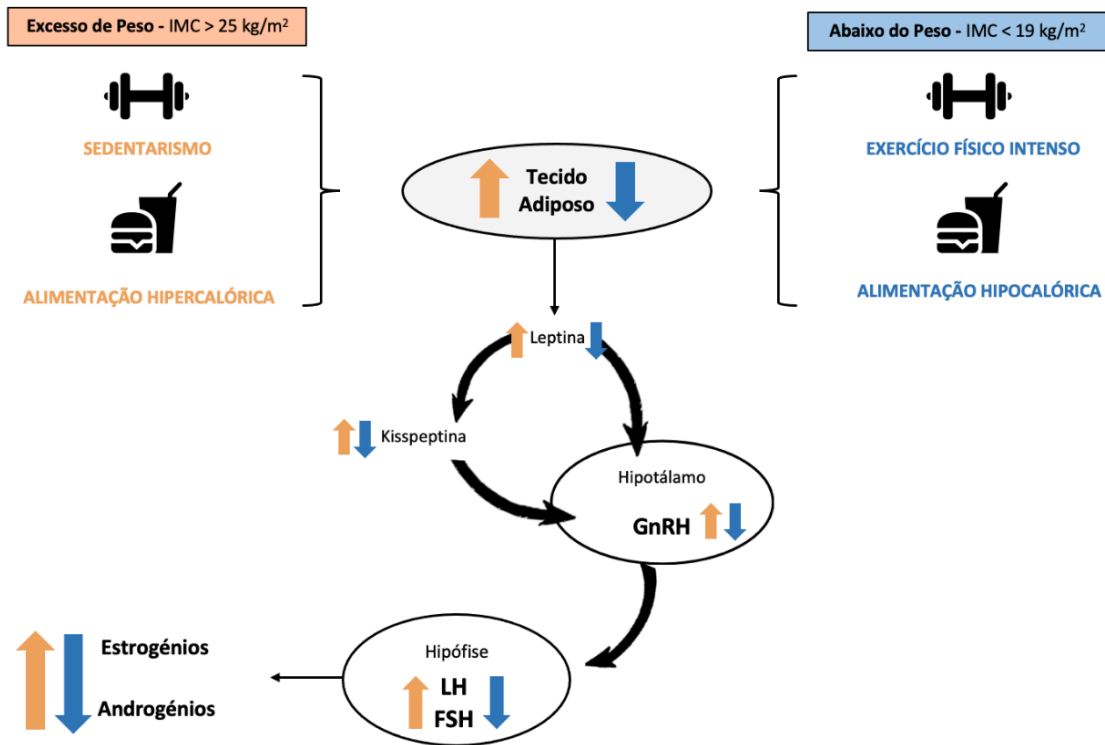
### **5.3 Fatores Comportamentais**

As nossas características individuais, o modo como vivemos e as escolhas que fazemos diariamente podem ter um grande impacto na nossa saúde e, no caso da infertilidade, isto não é exceção. O estilo de vida que escolhemos ter, nomeadamente, a nível da alimentação, exercício físico, consumo de álcool e outras substâncias, entre outros, acaba por ter uma grande influência na capacidade individual de conceção.

#### **5.3.1 Exercício Físico e Alimentação**

O exercício físico e a alimentação podem ter uma grande influência na fertilidade, através do seu impacto no peso corporal do homem e da mulher. Dados revelam que o tempo de conceção espontânea é maior nas mulheres com o índice de massa corporal (IMC) superior a 25 kg/m<sup>2</sup> ou inferior a 19 kg/m<sup>2</sup>, por serem mais suscetíveis de sofrer distúrbios hormonais e menstruais.<sup>(80)</sup>

Estas evidências são explicadas fisiologicamente pela quantidade de tecido adiposo que o indivíduo possui e pelos níveis de leptina em circulação. Dado que a leptina integra um conjunto de citocinas bioativas segregadas pelo tecido adiposo (as adipocinas), conclui-se que a sua concentração será diretamente proporcional à quantidade deste tecido no organismo.<sup>(80)</sup> A sua relação com o eixo HPG e o respetivo impacto na fertilidade está esquematizada na figura 5.1.



**Figura 5.1** - Impacto do exercício físico e alimentação no eixo HPG e, consequentemente, na fertilidade (de autoria própria). A prática de exercício físico e o tipo de alimentação de cada indivíduo afeta o peso corporal e a quantidade de tecido adiposo no organismo, conduzindo a flutuações nos níveis de leptina, conforme esquematizado. Quando os níveis de leptina em circulação baixam, a síntese e libertação de GnRH fica comprometida. Consequentemente, os níveis de LH e FSH baixam e a produção de hormonas sexuais, como o estrogénio, diminui. Pela lógica contrária, maior quantidade de tecido adiposo promove um aumento nos níveis de estrogénios e androgénios.

No caso de uma mulher que pratique muito exercício físico e/ou que apresente uma dieta pouco calórica, a quantidade de tecido adiposo no seu organismo vai diminuir. Ao metabolizar esses ácidos gordos para obtenção de energia, os níveis de leptina vão tendencialmente diminuir, assim como a produção de hormonas sexuais, de que é exemplo o estrogénio. Por isso, em contexto de exercício intenso ou dietas restritivas, observa-se, muitas vezes, a diminuição da frequência de ovulação (ou, em casos mais graves, até anovulação total), o menor desenvolvimento do endométrio e o aparecimento de episódios de amenorreia e oligomenorreia, isto é, de ausência total ou frequência anormal de menstruação, respetivamente.<sup>(8,80)</sup> Assim, é natural que as taxas de fecundação de mulheres muito a baixo do seu peso considerado normal sejam menores em comparação com as das mulheres com o IMC dentro dos valores de referência.<sup>(80)</sup>

Adicionalmente, é por esta razão que mulheres a sofrer de distúrbios alimentares como anorexia e bulimia apresentam com frequência problemas menstruais. Um estudo realizado numa população de mulheres inférteis determinou que 58% destas apresentava distúrbios como amenorreia ou oligomenorreia, assim como disfunção ovulatória e diminuição da atividade sexual.<sup>(81)</sup>

No que diz respeito ao excesso de peso, além da hiperleptinémia, existem outras alternativas apresentadas para justificar a diminuição da probabilidade de conceção natural, entre as quais, a desregulação dos níveis de adiponectina (que são inversamente proporcionais ao IMC e que se pensa modificar a expressão de genes necessários às alterações foliculares pré-ovulatórias das células da granulosa) e o aumento dos níveis de insulina.<sup>(80,82,83)</sup>

Os órgãos do eixo HPG, ao contrário de outros que desenvolvem insulinoresistência, são sensíveis à flutuação nos níveis de insulina.<sup>(83)</sup> Quando os níveis de insulina aumentam, observa-se uma maior síntese e libertação da GnRH e o aumento da sensibilidade da hipófise a esta última hormona, o que conduz a hiperestimulação da secreção de LH e ao aumento subsequente da concentração de estrogénios.<sup>(84,85)</sup> Paralelamente, a produção de androgénios pelas células da teca aumenta e a produção da globulina transportadora de hormonas sexuais (SHBG) diminui, culminando numa situação de hiperandrogenismo. Quando estes androgénios são convertidos em estrogénios por aromatização, a concentração de estrogénios aumenta significativamente e isso leva ao aparecimento de disfunções ovulatórias e menstruais, como já explicitado.<sup>(80)</sup>

Por outro lado, numa situação de hiperinsulinémia, o processo de lipólise vai aumentar pois o tecido adiposo torna-se resistente à ação da insulina e, portanto, mulheres com excesso de peso vão ter níveis superiores de ácidos gordos livres em circulação, maior probabilidade de produção de espécies reativas de oxigénio e, conseqüentemente, maior ocorrência de apoptose de células como os oócitos.<sup>(80,86)</sup>

Esta relação entre a fertilidade e o peso corporal é não só importante na capacidade espontânea de conceção, como também no sucesso das técnicas de PMA. Níveis elevados de leptina conduzem a alterações na remodelação do endométrio (onde se

expressa o recetor da leptina) e situações de insulinoresistência diminuem a produção de integrinas e adesinas no endométrio, necessárias à implantação do embrião.<sup>(87,88)</sup> Além disso, mulheres com excesso de peso vão necessitar de maiores doses de gonadotrofinas porque a gordura depositada vai condicionar a absorção após a administração subcutânea.<sup>(89)</sup>

Nos homens, os dados são mais escassos devido à menor quantidade de estudos efetuados, mas tem sido reportado que treinos intensivos não só reduzem a quantidade de espermatozoides no seu esperma, como também a quantidade de espermatozoides móveis e morfológicamente normais e que o peso afeta a qualidade do sémen, provoca a redução do diâmetro dos túbulos seminíferos e reduz a adesão entre as células de Sertoli.<sup>(90,91)</sup>

### **5.3.2 Stress**

O stress pode também ter implicações na fertilidade humana. Isto acontece porque o stress promove a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que assim regula a resposta adaptativa do organismo.<sup>(92)</sup> Essa ativação vai estimular a libertação da hormona libertadora de corticotropina e, conseqüentemente, a produção da hormona adrenocorticotrópica por parte da glândula pituitária anterior. Por sua vez, esta última induz a síntese e secreção de cortisol e hormonas corticoides pelo córtex adrenal.<sup>(92,93)</sup> O aumento da concentração de glicocorticoides no sangue vai então levar a disfunção do eixo HPG por intermédio dos seus efeitos inibitórios na libertação de GnRH, na síntese dos seus recetores e, também, pelo estímulo que promove ao nível da hormona inibidora da gonadotrofina (GnIH).<sup>(94,95)</sup> Desta forma, é natural que a síntese de gonadotrofinas diminua e a função normal das gónadas seja comprometida. Esta hipótese é comprovada por vários estudos em modelos animais. Em ovelhas, a administração de cortisol em concentrações equivalentes àquelas que são atingidas na circulação sanguínea em humanos expostos a fatores de stress, mostrou conduzir a um retardar da maturação folicular e ovulação pelo facto de não se atingirem os níveis esperados de estrogénios e LH.<sup>(96)</sup>

Ao longo dos anos, observou-se que nas mulheres o stress causa taxas de conceção mais baixas, ciclos menstruais mais longos e menores taxas de sucesso associadas a

técnicas de PMA. Mais ainda, a exposição de mulheres inférteis a situações de stress prolongadas pode ser prejudicial à reserva ovárica e à recetividade uterina das mesmas.<sup>(96-98)</sup>

Nos homens, o stress afeta a qualidade do sémen e, inclusive, casos de depressão grave estão associados a níveis de testosterona diminuídos, afetando a espermatogénese.<sup>(99)</sup>

### **5.3.3 Tabagismo**

A maioria dos estudos realizados referem uma associação bastante significativa entre o tabagismo (passivo e ativo) e a infertilidade, podendo existir um risco aumentado em 60% nas mulheres fumadoras.<sup>(100)</sup>

Contudo, esta relação só é reportada em mulheres que fumem no presente, pois a probabilidade de risco não difere entre não fumadoras ou mulheres que tenham apenas fumado no passado. É por essa razão que um dos pontos chave no aconselhamento passa por recomendar a cessação tabágica e reencaminhar para serviços orientados a este fim.<sup>(101,102)</sup>

A relação tabagismo/infertilidade tem sido justificada pela composição do fumo do tabaco, que contém cerca de 400 substâncias, algumas nocivas, como metais pesados, hidrocarbonetos policíclicos, nitrosaminas e aminas aromáticas, interferindo, nas mulheres, em vários pontos da sua função reprodutora, nomeadamente, na foliculogénese ao nível do ovário, esteroidogénese, recetividade endométrica e ciclo menstrual.<sup>(103)</sup>

O stress oxidativo que ocorre nas células da granulosa, compromete o crescimento e desenvolvimento do folículo antral, podendo conduzir a uma menopausa precoce. Para além disso, os danos provocados ao nível do ADN resultam em citotoxicidade e produção de oócitos de menor qualidade. Paralelamente a estes efeitos no ovário, o fumo do tabaco promove também uma atividade antiestrogénica que se manifesta pela diminuição da síntese de estrogénios e aumento do seu catabolismo e clearance. Segundo as hipóteses colocadas, isto relaciona-se com um aumento dos níveis da SHBG, que fazem baixar os níveis de estrogénios ativos e livres em circulação,

diminuindo a sua biodisponibilidade, aumentar a produção de metabolitos de estrogénio sem atividade e aumentar o seu metabolismo por via hepática. Por outro lado, reporta-se um aumento dos níveis de androgénios, cujo impacto foi anteriormente referido.<sup>(104)</sup>

Têm-se ainda observado o decréscimo da expressão de marcadores da recetividade uterina nas mulheres fumadoras, maior presença de quadros de oligomenorreia e de dismenorreia (sendo a severidade dos sintomas proporcional ao número de cigarros por dia) e, ainda, episódios de hemorragia menstrual abundante.<sup>(104)</sup> Apesar de controverso, o tabagismo parece diminuir a taxa de sucesso das técnicas de PMA.<sup>(105)</sup>

Nos homens, os efeitos do tabaco são também consideráveis, visto que afetam a produção de esperma, bem como a motilidade e morfologia dos espermatozoides.<sup>(106)</sup> Num conjunto de estudos comparativos entre fumadores e não fumadores, observou-se uma redução da motilidade e concentração dos espermatozoides em 36,4% desses estudos e anomalias na morfologia em 41,4%.<sup>(107)</sup> Estes efeitos resultam do stress oxidativo, induzido pelo tabaco, nos testículos porque, segundo alguns estudos, os marcadores seminais de stress oxidativo e os níveis de espécies reativas de oxigénio estão aumentados.<sup>(108)</sup> Uma vez que os espermatozoides possuem uma grande quantidade de ácidos gordos polinsaturados na sua membrana (substratos das espécies reativas de oxigénio) e que os níveis das enzimas de eliminação destas espécies reativas presentes, no seu citoplasma, são baixos, é expectável que a probabilidade de danos associados a um aumento destas espécies seja maior nestas células reprodutoras.<sup>(109,110)</sup>

Por outro lado, a nicotina afeta também a esteroidogénese, porque ao interferir com o eixo HPG, conduz à libertação da hormona do crescimento, cortisol, vasopressina e oxitocina, inibindo a ação da LH e da PRL, importantes para estimular a esteroidogénese nas células de Leydig e para o desenvolvimento prostático, respetivamente.<sup>(111)</sup>

### 5.3.4 Consumo de Drogas

Segundo dados divulgados pela OMS, cerca de 147 milhões de pessoas consomem canábis a nível global, o que corresponde a 2,5% da população mundial, com particular incidência em homens em idade reprodutiva.<sup>(112)</sup>

O efeito da canábis resulta da sua interação com os recetores canabinóides (CB1 e CB2) do sistema endógeno endocanabinóide, presentes em vários órgãos do organismo, nomeadamente, no hipotálamo, hipófise e gonadas.<sup>(113)</sup> Assim, ao consumir canábis, os canabinóides exógenos aí presentes, como o tetrahydrocannabinol, vão competir pelos recetores CB, podendo afetar a fertilidade do indivíduo.<sup>(114)</sup> Segundo um estudo realizado no Irão, o risco de infertilidade em homens com historial de consumo era cerca de 1,55 vezes superior ao daqueles indivíduos sem historial.<sup>(115)</sup>

Este tipo de consumo promove a redução do número e concentração de espermatozoides.<sup>(114)</sup> De acordo com os dados de um estudo transversal executado na Dinamarca, essa redução foi de 29 e 28%, respetivamente, em homens consumidores habituais de canábis (mais que uma vez por semana).<sup>(116)</sup> Foram ainda observadas modificações na morfologia dos espermatozoides, embora a maior evidência esteja sobretudo relacionada com alterações na sua motilidade. A interação dos canabinóides com o recetor CB1 parece induzir uma redução da atividade mitocondrial do espermatozoide, alterando, conseqüentemente, a sua motilidade e o impacto é proporcional à dose consumida.<sup>(114)</sup>

Em termos hormonais, o estudo da relação entre o consumo de canábis e os níveis de testosterona é relativamente recente e os dados existentes são muito diferentes entre si, pelo que a associação entre estas duas variáveis não está bem estabelecida. Ainda assim, encontra-se bem identificado que os níveis de LH diminuem de forma consistente aquando do consumo desta droga, tanto em modelos animais como em humanos.<sup>(114)</sup> Por outro lado, os níveis de FSH parecem não sofrer alterações.<sup>(114)</sup> No entanto, é necessário ter em conta que os efeitos podem variar bastante consoante a frequência, a dose e a cronicidade de uso desta droga.<sup>(114)</sup>

Por fim, estudos em modelos animais indicam que o canábis pode ter um papel (ainda que reversível) na atrofia testicular, devido a danos nos túbulos seminíferos, mediados por stress oxidativo. Relativamente à capacidade sexual, embora a libido a curto prazo possa aumentar, um uso crónico desta substância pode, a longo prazo, diminuir a função erétil.<sup>(114)</sup>

Nas mulheres, é também importante assinalar alguns efeitos como distúrbios da função ovulatória e do ciclo menstrual. Os mecanismos fisiológicos associados assemelham-se àqueles descritos anteriormente para o homem. Da mesma forma, registam-se também níveis diminuídos da gonadotrofina LH, assim como da progesterona, conduzindo a um aumento de ciclos anovulatórios e a um comprometimento da fertilidade.<sup>(104)</sup>

É de ressaltar, no entanto, que embora existam bastantes evidências acerca do impacto da canábis na fertilidade, a heterogeneidade dos estudos em termos de design e seleção da amostra, a falta de padronização das doses em estudo e a escassez de estudos em humanos, faz com que os resultados apresentados se tornem controversos e de difícil interpretação. Esta falta de estudos é ainda maior noutras drogas como a cocaína, heroína e metanfetaminas, não só em humanos como também em animais.<sup>(104)</sup>

### **5.3.5 Consumo de Álcool**

Embora se saiba que o álcool é uma substância teratogénica e que, por isso, não deve ser ingerida durante a gravidez, o seu impacto na fertilidade não está ainda bem estabelecido.<sup>(68)</sup> Os resultados de estudos efetuados ao longo dos últimos anos não são claros e acabam por ser controversos, mas em muitos deles não se detetou relação significativa entre um consumo de álcool moderado e a redução da fertilidade.<sup>(104)</sup>

Por outro lado, o consumo crónico de álcool pode ter algum impacto. Nas mulheres, pode resultar em situações de menopausa precoce e diminuição da reserva ovárica, avaliada pelos níveis de FSH e HAM.<sup>(8,117,118)</sup> Dados indicam que mulheres que bebiam regularmente, duas ou mais vezes por semana, tinham uma redução de 26% nos níveis de HAM.<sup>(119)</sup> Uma vez que a síntese desta hormona é proporcional ao número de folículos em desenvolvimento no ovário feminino a cada ciclo, quando os seus níveis

estão abaixo do que seria expectável, significa que a reserva ovárica está comprometida e, como tal, a fertilidade da mulher também.

Nos homens, mais uma vez, o consumo pontual não parece ter efeitos nos parâmetros do esperma, à exceção da diminuição do seu volume<sup>(120)</sup>, mas o consumo crónico parece estar associado a oligozoospermia, astenozoospermia (redução ou ausência da mobilidade dos espermatozoides) e teratozoospermia (presença de espermatozoides com morfologia anómala), tendo sido relatada normozoospermia em apenas 12% dos homens a consumir álcool de forma crónica.<sup>(121)</sup> Alguns investigadores revelam que isto pode ocorrer a partir da indução de stress oxidativo que pode levar a descondensação de cromatina, fragmentação de ADN e apoptose, nomeadamente, de células de Sertolli, de Leydig e espermatozoides.<sup>(122)</sup>

Outro ponto que deve ser tido em consideração, tanto nos homens como nas mulheres, é que o consumo excessivo de álcool pode culminar em disfunções hepáticas e, assim, causar maior dificuldade na metabolização de estrogénios.<sup>(117)</sup>

Embora o efeito do álcool na capacidade reprodutiva humana não seja claro, o seu impacto nas técnicas de PMA está bem estabelecido, existindo evidência suficiente para afirmar que, mesmo quando consumido em quantidades moderadas, o álcool afeta negativamente as taxas de sucesso destas técnicas.<sup>(104,117)</sup> Isto pode dever-se a alterações na metabolização hepática das gonadotrofinas exógenas administradas durante os tratamentos. Deste modo, aconselha-se que as mulheres minimizem o consumo de álcool antes de serem submetidas a este tipo de técnicas e que os seus parceiros o evitem, pelo menos, 1 semana antes de fornecerem amostras de sémen, mesmo existindo poucas evidências a este nível.<sup>(117)</sup>

## **5.4 Fatores Medicamentosos**

No estudo das causas da infertilidade de um indivíduo é fundamental conhecer a eventual presença de patologias e a respetiva medicação.

Apesar de terem sido publicados muitos estudos relativos ao efeito de determinados tratamentos na fertilidade, os mais consensuais e conclusivos são os relacionados com

os efeitos da quimioterapia, particularmente nas mulheres, pelo impacto que têm nos oócitos, mas também nas células da granulosa e da teca.<sup>(123)</sup>

De entre os agentes quimioterapêuticos, aqueles que se consideram mais tóxicos a este nível, são os agentes alquilantes, como é o caso da ciclofosfamida. Como estes não têm uma ação específica no ciclo celular, podem danificar toda e qualquer célula germinativa, incluindo oócitos e folículos primordiais.<sup>(123)</sup> Em estudos efetuados em modelos animais, vários foram os efeitos observados, nomeadamente, a toxicidade ovariana por reticulação do ADN nas células granulosas, a diminuição temporária dos níveis de estrogénio e de progesterona e a diminuição do número de folículos<sup>(124,125)</sup>, enquanto em humanos, esses efeitos incidem na maturação folicular.<sup>(126)</sup> Dados de vários estudos revelaram que, em mulheres que sobreviveram ao cancro da mama, a quimioterapia reduziu significativamente os níveis da hormona HAM.<sup>(127)</sup> Outros dados apontam que cerca de 40% das mulheres expostas a estes tratamentos acabam por desenvolver falência ovárica, mas estes valores podem ser mais elevados e estar associados a casos de falência ovárica definitiva.<sup>(126,128,129)</sup> Todavia, estes resultados não são totalmente conclusivos, porque dependem do tipo de quimioterapia, da dose cumulativa e da idade da mulher aquando do tratamento.<sup>(128,129)</sup> Há ainda a ressaltar que em alguns casos se verificou que a função ovárica da mulher retornou ao normal alguns meses após cessação do tratamento.<sup>(126)</sup>

Da mesma forma, a radioterapia associada pode também afetar porque, além dos oócitos serem extremamente sensíveis à radiação ionizante, pode comprometer outros tecidos e conduzir, por exemplo, a fibrose uterina.<sup>(123)</sup>

No homem, o tratamento com ciclofosfamida tem revelado um impacto negativo na qualidade do esperma (em termos do número de espermatozoides) e nos níveis das hormonas reprodutivas (como níveis elevados de FSH).<sup>(130)</sup>

Os efeitos psicológicos que se fazem sentir com este diagnóstico e o respetivo tratamento, sobretudo por comprometer a capacidade de conceção natural das mulheres e homens, são bastantes e, por isso, torna-se urgente arranjar alternativas. Nos últimos 10 anos, tem-se demonstrado que um tratamento simultâneo com um agonista da GnRH (GnRHa) pode ser benéfico para a manutenção da função ovárica e da

fertilidade, podendo esta associação aumentar em 68% a probabilidade de conceção após quimioterapia. Um dos mecanismos propostos para este resultado, prende-se com o facto de a GnRHα diminuir o fluxo sanguíneo ao nível do ovário, diminuindo a quantidade de agente alquilante que aí chega.<sup>(131)</sup>

Mas não são só os agentes antineoplásicos que podem contribuir para situações de infertilidade. Hoje em dia, está também estabelecido que fármacos imunossupressores, como a sulfassalazina e o metotrexato, podem afetar a saúde sexual, sobretudo masculina. Embora há uns anos atrás estes tenham sido aprovados pela FDA e EMA sem serem submetidos a testes de toxicidade reprodutiva, atualmente, os protocolos exigem a avaliação da toxicidade testicular em estudos animais. Caso se confirmem efeitos adversos alarmantes, devem então ser elaborados ensaios nos humanos, sendo as análises ao sémen um dos marcadores mais importantes.<sup>(132)</sup>

Em indivíduos expostos a tratamento com doses de 2 a 4 mg/dia de sulfassalazina, verificaram-se anomalias nas análises ao esperma, sendo a mais comum a diminuição da motilidade dos espermatozoides, seguida da diminuição do seu número. No entanto, na maioria dos estudos a avaliação pós exposição determinou que a qualidade do esperma melhorava após 3 meses de cessação da terapêutica.<sup>(130)</sup>

Ao longo do tempo têm surgido estudos com outros fármacos, como é o caso de antimaláricos como a cloroquina, inibidores da calcineurina (particularmente, o sirolimus) e anti-inflamatórios não esteroides, embora os respetivos resultados não sejam ainda conclusivos, pelo que são necessários mais estudos para se estabelecer as relações de causalidade.<sup>(130)</sup>

## **5.5 Fatores Fisiológicos**

Para além de todos os fatores mencionados anteriormente, que podem comprometer a fertilidade de cada individuo, a forma como cada organismo funciona e os problemas de saúde de cada um têm um grande impacto nesta questão. Muitas vezes, a infertilidade surge como consequência de outras doenças, sendo por isso essencial diagnosticá-las, estudá-las e tratá-las.

A infertilidade relacionada com a doença pode afetar ambos os sexos ou ser específica de um deles, dependendo da doença em estudo.

### **5.5.1 Associados ao sexo feminino**

Nas mulheres, de um modo geral, podem surgir quadros de infertilidade decorrentes de disfunções tubárias, uterinas e ovárias.<sup>(29,31)</sup>

Dentro das disfunções tubárias, aquela que mais está relacionada com a infertilidade, é o bloqueio das trompas de Falópio, muitas vezes causado no decorrer de infeções sexualmente transmissíveis não tratadas ou de complicações que surgem após cirurgias abdominais ou pélvicas, no pós-parto ou após abortos pouco seguros.<sup>(31)</sup>

Em termos de disfunções uterinas, que se podem classificar quanto à sua natureza em congénitas, inflamatórias ou benignas, as mais reportadas são o útero septado, a endometriose e os leiomiomas (dos miomas uterinos mais comuns), respetivamente.<sup>(31,68)</sup> Estes últimos podem culminar em quadros de infertilidade pelo aparecimento de distorções anatómicas na cavidade endometrial, redução do aporte sanguíneo para o endométrio e alteração da recetividade do mesmo, assim como da contratilidade uterina.<sup>(133)</sup>

Em particular, a endometriose assume um papel importante nas questões da fertilidade feminina. Trata-se de uma disfunção crónica que afeta cerca de 10% da população feminina em idade reprodutiva, podendo ser diagnosticada em 1 a cada 10 mulheres entre os 30 e 40 anos.<sup>(29)</sup> Ainda assim, como pode manifestar-se de forma assintomática, existe a possibilidade de a sua prevalência real ser superior à mencionada.<sup>(29)</sup> Dados apontam que cerca de 40% das mulheres inférteis sofrem de endometriose e em mulheres sub-férteis essa percentagem pode variar entre os 20 e os 50%.<sup>(29,134)</sup>

Em termos práticos, esta condição clínica traduz-se no crescimento de tecido endometrial fora da região uterina. À semelhança do endométrio, quando os níveis de estrogénio flutuam, este tecido vai tornar-se mais espesso, acabando eventualmente por descamar e provocar sangramento, o que por sua vez causa irritação, inflamação e fibrose do tecido circundante.<sup>(29)</sup> Em casos mais avançados, a acumulação de sangue e

a adesão de células endometriais leva à formação dos chamados endometriomas, que não só dificultam o movimento dos espermatozoides e dos óvulos no sistema reprodutor feminino ao obstruírem a passagem, como também podem danificar estes gametas.<sup>(29,135)</sup> Além de dificultar a capacidade natural de conceção, também se coloca a hipótese desta doença contribuir para a redução da taxa de implantação embrionária. Em alguns estudos, têm sido detetados níveis elevados de anticorpos anti-endométrio nestas mulheres, cuja interação com antigénios do endométrio, pode ser uma causa para o comprometimento da implantação.<sup>(136)</sup>

Já como disfunção ao nível dos ovários, destaca-se a Síndrome do Ovário Policístico (SOP), uma das doenças endócrinas mais comuns nas mulheres em idade reprodutiva, afetando aproximadamente 10% destas.<sup>(137)</sup> Atualmente, o seu diagnóstico é feito quando dois dos três critérios de Roterdão são cumpridos e estes incluem<sup>(138)</sup>: ovulação pouco frequente ou ausente, descrição morfológica dos ovários por avaliação ultrassonográfica indicativa da presença de ovários policísticos e, ainda, sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo. Nesta situação, os níveis de LH observados são mais elevados durante todo o ciclo comparativamente aos níveis observados nas mulheres saudáveis.<sup>(115)</sup>

Para além disso, registaram-se também níveis aumentados de HAM, devido ao excesso de folículos existentes nesta condição, mas por outro lado, níveis de FSH diminuídos.<sup>(138)</sup> Este desequilíbrio hormonal e o excesso de hormonas masculinas circulantes conduz a problemas de ovulação, pelo facto de não se conseguir produzir óvulos maduros.<sup>(8,115)</sup> Para além disto, a capacidade de implantação embrionária também diminui.<sup>(8)</sup>

### **5.5.2 Associados ao sexo masculino**

Aproximadamente 25% dos casos de infertilidade masculina são de origem desconhecida.<sup>(139)</sup> No entanto, nos restantes é possível identificar, pelo menos, um fator causal. Em alguns casos, como já referido, o problema pode ter como origem disfunções fisiológicas e, nos homens, uma das mais comuns inclui as obstruções no trato reprodutivo.<sup>(31)</sup>

Estas podem localizar-se no epidídimo, ducto deferente ou ducto ejaculatório e, assim, comprometer a ejeção do esperma.<sup>(140)</sup> Consoante a origem, podem classificar-se como congénitas ou adquiridas, sendo estas últimas decorrentes do aparecimento de lesões ou infeções no trato genital.<sup>(31,140)</sup> Por exemplo, dentro das formas adquiridas, aquelas que resultam de infeção do epidídimo são as mais frequentes. Por outro lado, as obstruções que surgem no ducto deferente podem resultar não só de infeções, como também de vasectomias ou outros procedimentos. A deteção deste tipo de disfunção anatómica é depois associada, muitas vezes, a uma redução do volume de sémen, à diminuição ou ausência de frutose seminal e à acidificação do líquido seminal. Em indivíduos com azoospermia ou oligospermia severa que tenham testículos de tamanho normal e níveis de FSH regulares, poder-se-á suspeitar da ocorrência deste tipo de situação.<sup>(141)</sup>

Porém, as deficiências testiculares, que se podem classificar como congénitas, adquiridas ou idiopáticas, continuam a ser a causa mais frequente de infertilidade associada a doença no sexo masculino, pelo impacto que têm sobretudo a nível da espermatogénese.<sup>(141)</sup>

A mais frequente é o criptorquidismo, condição na qual um ou ambos os testículos não se encontram no saco escrotal.<sup>(68)</sup> Esta assume uma incidência de 2 a 5% no nascimento e estima-se que 2 a 9% dos homens inférteis tenha este historial associado. Aquilo que se verifica é que aqueles com criptorquidismo bilateral têm uma capacidade de conceção natural bastante inferior à daqueles com criptorquidismo unilateral (35-53% e 89,7%, respetivamente), cuja capacidade de conceção se assemelha à verificada para os homens sem este tipo de condição (93,7%).<sup>(141)</sup> Assim, conclui-se que o impacto na fertilidade é bastante maior na primeira situação e quase nulo para os que ainda apresentam um dos testículos no saco escrotal.

As deficiências testiculares adquiridas podem resultar de traumas, infeções, torções testiculares, cirurgias ou fatores endógenos, como é o caso da varicocele.<sup>(68)</sup> Esta condição caracteriza-se pela dilatação das veias testiculares com consequente acumulação de sangue. Estima-se que a sua incidência seja de 35 a 44% nos homens com infertilidade primária e de 45 a 81% nos homens com infertilidade secundária. Segundo vários estudos, a varicocele está intimamente relacionada com casos de

infertilidade, embora nem todos os homens com varicocele sejam necessariamente inférteis.<sup>(142)</sup>

O mecanismo que causa a infertilidade ainda não está bem estabelecido, mas vários estudos apontam para um eventual papel do stress oxidativo.<sup>(68,142)</sup> A varicocele induz um aumento da temperatura testicular que pode causar, conseqüentemente, a produção de espécies reativas de oxigénio. Estas espécies podem então prejudicar as células germinativas de forma direta ou indireta e conduzir a apoptose. Por outro lado, podem também levar à oxidação dos ácidos gordos nas membranas dos espermatozoides, induzindo alterações na sua morfologia, motilidade e capacidade de fertilização.<sup>(142)</sup>

### **5.5.3 Associados a ambos os sexos**

Existem ainda várias doenças associadas tanto ao homem como à mulher que podem comprometer a sua fertilidade.

Um exemplo disso é a Fibrose Cística. Para além de alguns sinais e sintomas inerentes a esta doença, como níveis baixos de gordura corporal (cujo impacto na fertilidade está bem estabelecido), observa-se que este diagnóstico está intimamente relacionado com casos de subfertilidade feminina, devido à secreção anormal de muco por parte das células epiteliais do trato reprodutor feminino, prejudicando, por este meio, a penetração do espermatozóide.<sup>(8,68)</sup> Nos homens com Fibrose Cística, verifica-se ausência bilateral congénita do ducto deferente com conseqüente azoospermia.<sup>(68,141)</sup>

Outros exemplos incluem doenças que afetam a estrutura e função ciliar, como a Discinesia Ciliar Primária (compromete o transporte de espermatozoides e embriões ao nível das Trompas de Falópio e afeta os flagelos dos espermatozoides), infeções e processos inflamatórios por *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoea*, algumas doenças sistémicas, doença renal severa, insuficiência de vitamina D, diabetes não controlada e doenças autoimunes.<sup>(8,29,68)</sup>

Há ainda que referenciar as doenças associadas ao sistema endócrino, particularmente, as disfunções tiroideias, que assumem um papel preponderante na função reprodutiva feminina e masculina pela sua interação com os recetores presentes

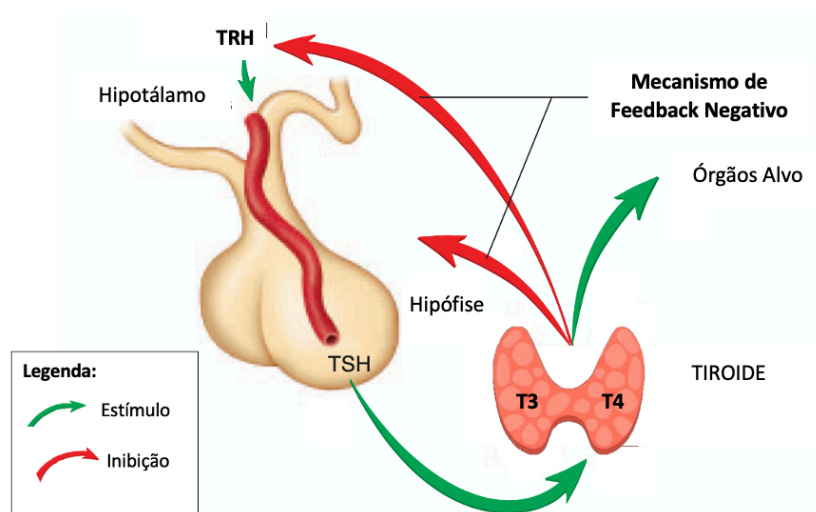
nos órgãos reprodutivos e, particularmente, pela relação que estabelecem com o eixo HPG. Alterações nos níveis das hormonas tiroideias podem então conduzir de forma direta a distúrbios menstruais e, indiretamente, a alteração no padrão de secreção de outras hormonas. É sobre esta temática que a presente dissertação se irá focar em seguida, abordando esta relação e respetivas intervenções terapêuticas.

## 6. Disfunções Tiroideias

### 6.1 Glândula Tiroideia e respetivas hormonas

A tiroide é a glândula responsável pela síntese e libertação das hormonas tiroideias: a L-triiodotironina (ou 3,5,3'-triiodotironina) e L-tiroxina (ou 3,5,3',5'-tetraiodotironina), vulgarmente designadas de T3 e T4, respetivamente. A sua produção ocorre ao nível do folículo tiroideu, uma das estruturas responsáveis pelos níveis circulantes destas hormonas, a par do hipotálamo e hipófise, que intervêm por intermédio de um mecanismo de feedback negativo.<sup>(143,144)</sup>

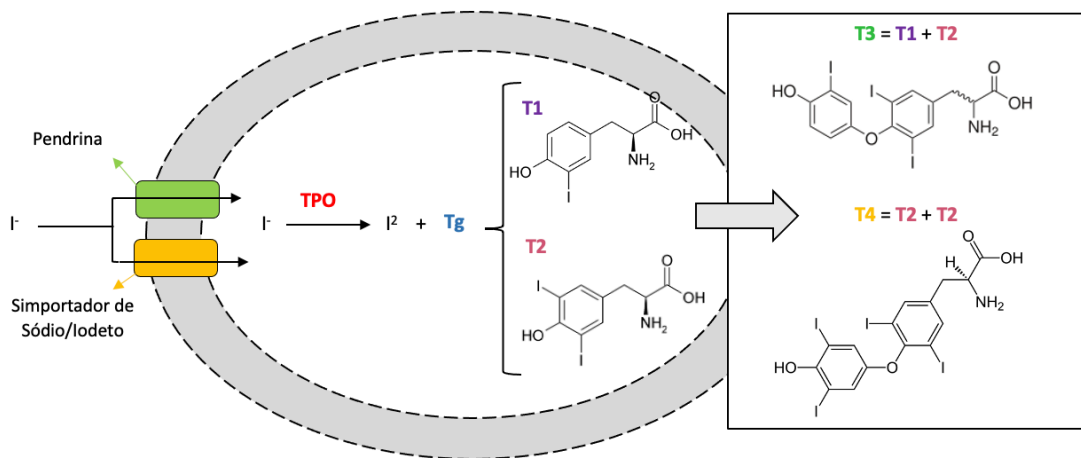
Quando os níveis das hormonas tiroideias estão abaixo dos valores de referência, o hipotálamo é estimulado a sintetizar a hormona libertadora da tireotrofina, a TRH. Esta, por sua vez, é libertada na circulação portal, estimulando a produção da hormona estimuladora da tiroide, também conhecida por tireotrofina ou TSH, pelas células tireotróficas da hipófise anterior.<sup>(143,144)</sup> É através da sua interação com o recetor TSHR, localizado na membrana basolateral do tireócito, que a tiroide é induzida a aumentar a produção de T3 e T4.<sup>(145)</sup> Pela lógica contrária, níveis elevados destas hormonas inibem a libertação de TRH e TSH.<sup>(143,146)</sup> O modo como esta regulação hormonal ocorre encontra-se representado na figura 6.1.



**Figura 6.1** - Eixo hipotálamo-hipófise-tiroide (adaptado de <sup>(51)</sup>). A síntese e libertação de TRH pelo hipotálamo induz a síntese de TSH pela hipófise, que por sua vez, promove a produção de T3 e T4 pelos tireócitos na glândula tiroideia. Níveis elevados de T3 e T4 vão, por um mecanismo de feedback negativo, inibir a produção de TRH e TSH.

As hormonas T3 e T4 são formadas a partir da conjugação do aminoácido tirosina com 3 ou 4 moléculas de iodo, respetivamente.<sup>(144)</sup> Deste modo, para que a sua síntese possa ocorrer, é necessária a entrada de iodeto no folículo tiroideu, processo este que depende de 2 glicoproteínas transmembranares: o simportador de sódio/iodeto e a pendrina (figura 6.2).<sup>(147)</sup> O primeiro permite que a concentração de iodeto atingida nos tireócitos seja 20 a 40 vezes superior à sua concentração sanguínea.<sup>(143)</sup>

Como representado na figura 6.2, quando o iodeto entra no folículo é então oxidado pela peroxidase tireoidiana (TPO), formando-se iodo, que depois é incorporado num resíduo de tirosina presente na molécula de tireoglobulina (Tg), dando origem à monoiodotirosina (T1) e diiodotirosina (T2). A este processo dá-se o nome de organificação do iodeto.<sup>(49,148)</sup> Posteriormente, a T3 é formada a partir da junção de T1 com T2 e a T4 pela junção de 2 moléculas T2.<sup>(148)</sup> É de notar que a presença de iodo em grandes quantidades pode inibir este processo de síntese das hormonas tiroideias, fenómeno denominado de Wolff-Chaikoff.<sup>(49)</sup>

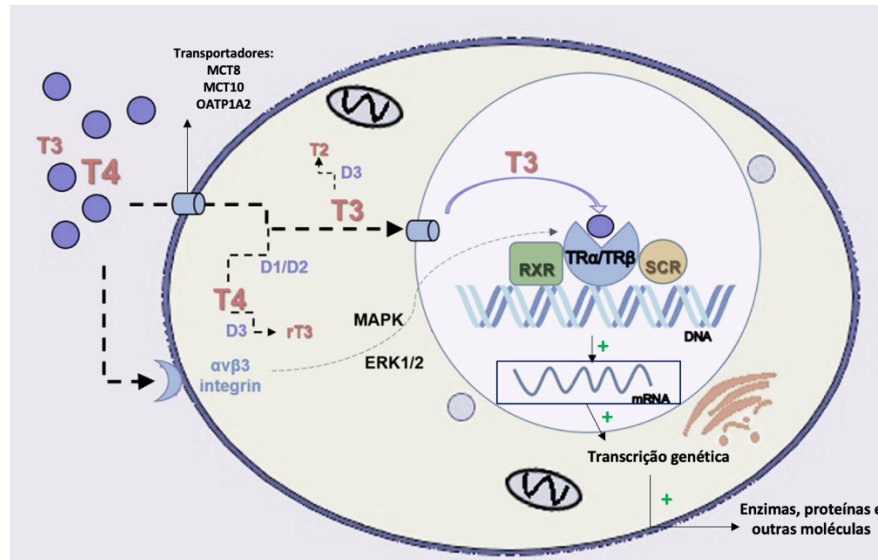


**Figura 6.2** - Síntese das hormonas tiroideias no tireócito (de autoria própria). No folículo tiroideu, o iodeto que entra é oxidado pela TPO e incorporado numa molécula de Tg, dando origem a T1 e T2. Posteriormente, a T3 é formada pela junção de T1 e T2 e a T4 pela junção de 2 moléculas T2.

Embora a T4 seja sintetizada em maiores quantidades na tiroide e tenha um tempo de semivida superior, a sua potência é cerca de 4 vezes inferior à da T3, o que faz com que esta última seja considerada a hormona tiroideia com atividade biológica. A T4 serve então como um precursor da T3, sendo, por isso, designada também de pro-hormona. Para além disso, dá também origem à T3 reversa (rT3), molécula inativa sem efeitos genómicos.<sup>(143,144)</sup>

Essa conversão ocorre nos tecidos periféricos pela ação de deiodinases D1, D2 e D3. A primeira é responsável pela maior parte da T3 circulante e está presente principalmente no fígado, mas também nos rins, sistema nervoso e tiroide. Por outro lado, a D2 é maioritariamente responsável pela produção de T3 intracelular sendo, por essa razão, considerada um dos principais ativadores das hormonas da tiroide.<sup>(144,146)</sup> Para além disto, existem outros processos com papel relevante na biodisponibilidade das hormonas tiroideias como é o caso de reações de sulfatação que dão origem a moléculas biologicamente inativas como a T4S, T3S e rT3S.<sup>(149)</sup>

Uma vez em circulação, as hormonas tiroideias podem ligar-se reversivelmente a 3 proteínas transportadoras produzidas maioritariamente no fígado: a albumina, a transtiretina (TTR) e a globulina de ligação à tiroxina (TBG).<sup>(150)</sup> Esta última é responsável pelo transporte de cerca de 70% das hormonas tiroideias em circulação.<sup>(151)</sup> Estes transportadores são essenciais pois permitem que estas hormonas cheguem a várias partes do organismo e tecidos onde atuam, no entanto, apenas a pequena fração livre tem capacidade de entrar nas células alvo.<sup>(143)</sup> Essa entrada decorre por um processo de difusão ou transporte mediado por proteínas como a MCT8 e MCT10, transportadores de monocarboxilato da família 8 e 10, respetivamente, e a OATP1A2 (figura 6.3).<sup>(143,144)</sup> No interior da célula alvo, a T4 é então convertida em T3 pela ação das deiodinases e, a partir daí, a T3 vai exercer a sua ação através da interação com quatro recetores nucleares específicos: TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, TR $\beta$ 1 e TR $\beta$ 2.<sup>(143,152)</sup> Isto promove o aumento da síntese de ácido ribonucleico (ARN), a indução da transcrição de uma série de genes e, conseqüentemente, a produção de enzimas, proteínas e outras moléculas com papéis preponderantes em vários processos orgânicos, como crescimento e diferenciação celular e o metabolismo energético (figura 6.3).<sup>(49)</sup>



**Figura 6.3** - Entrada e ação das hormonas tiroideias nas células alvo (adaptado de <sup>(144)</sup>). Após a entrada das hormonas tiroideias na célula alvo, por processo de difusão ou através de proteínas transportadoras (MCT8, MCT10 ou OATP1A2), a T4 é convertida em T3. No núcleo da célula, a T3 interage com os recetores TR $\alpha$  e TR $\beta$ , promovendo a síntese de ARN e a formação de enzimas e proteínas importantes em vários processos no organismo.

Além disso, as hormonas tiroideias podem atuar indiretamente ao interagir com uma proteína membranar, a integrina  $\alpha\beta3$ . O resultado dessa interação promove a ativação de uma cascata de transdução de sinal via MAPK e ERK1/2, envolvida na regulação do metabolismo de glúcidos, proteínas e lípidos a nível celular, e na sua diferenciação e proliferação.<sup>(153)</sup>

As hormonas tiroideias vão atuar em todos os tecidos e órgãos corporais, sendo muito importantes no seu desenvolvimento, crescimento, metabolismo e funcionamento, sobretudo naqueles que estão relacionados com o sistema nervoso, esquelético e reprodutor.<sup>(49)</sup> Assim, alterações dos níveis deste tipo de hormonas vão traduzir-se por sinais e sintomas inespecíficos, que tornam o estabelecimento do diagnóstico mais difícil.<sup>(154)</sup>

Sendo o eutiroidismo a condição na qual se verifica o normal funcionamento da glândula tiroideia, caracterizado pela presença de níveis de TSH dentro dos valores de referência, a determinação dos níveis circulantes de TSH torna-se importante para a concretização do diagnóstico de eventuais disfunções tiroideias.<sup>(154)</sup>

No entanto, nem sempre é fácil, porque o intervalo de referência estabelecido para a TSH pode variar consoante a idade, gravidez e outros fatores, sendo assim importante

fazer uma interpretação caso a caso, com base nos valores fornecidos por cada laboratório.<sup>(154)</sup> Atualmente, preconiza-se que os valores de TSH estão dentro do intervalo de referência quando são superiores a 0,4 mUI/L e inferiores a 4 mUI/L, mas estes limites podem diferir ligeiramente consoante o estudo analisado.<sup>(49)</sup>

Adicionalmente, o doseamento de T3 e T4 pode também ser uma opção, embora a sua solicitação seja pouco frequente pois, regra geral, o médico baseia o seu diagnóstico nos níveis de TSH obtidos.<sup>(154)</sup>

## 6.2 Hipertiroidismo

O hipertiroidismo ou tireotoxicose é a disfunção tiroideia que se caracteriza pela presença de níveis diminuídos de TSH e níveis aumentados de T3 e T4, também sendo designado de hipertiroidismo central ou primário.<sup>(155)</sup> De acordo com o estabelecido pelas diretivas mais importantes (americanas e europeias), considera-se um quadro de hipertiroidismo quando os níveis de TSH são inferiores a cerca de 0,3 mUI/L.<sup>(10,156)</sup> Nesta situação, verifica-se maior atividade da TPO, aumento da depuração de iodeto do plasma e menor retenção do mesmo na glândula tiroideia, visto que é usado para a síntese hormonal.<sup>(157)</sup> Quando os níveis de TSH estão baixos e os níveis das hormonas tiroideias estão dentro dos valores de referência, trata-se de um quadro designado de hipertiroidismo subclínico.<sup>(49)</sup>

A causa de hipertiroidismo mais comum é a doença de Graves, doença autoimune em que linfócitos T Helper estimulam linfócitos B a produzir autoanticorpos contra antigénios da tiroide, mais especificamente, contra o recetor TSHR, localizado na membrana do folículo tiroideu. Deste modo, a sua presença vai promover uma ativação permanente deste recetor, induzindo assim a produção contínua de hormonas tiroideias.<sup>(49,144,155)</sup> Para além destes anticorpos também é comum verificar-se a presença de anticorpos anti-Tg e anti-TPO.<sup>(49)</sup>

Outra causa comum, sobretudo em mulheres com idade avançada, é a presença de nódulos na tiroide, conhecida por bócio nodular ou multinodular.<sup>(49,155)</sup> Nesta situação, os próprios nódulos induzem a síntese de hormonas tiroideias sem necessitar de estímulos externos da TSH ou da sua interação com o recetor TSHR.<sup>(158,159)</sup>

Outros fatores menos comuns incluem infeções (uma infeção viral pode conduzir à destruição do parênquima da tiroide, culminando na libertação das hormonas armazenadas), deficiência nos níveis de vitamina D e selénio, danos ao nível da tiroide e alguns fármacos imunomoduladores.<sup>(49,160)</sup>

Atualmente existem 3 opções terapêuticas para tratamento do hipertiroidismo: uso de fármacos antitiroideos, tratamento com iodo radioativo e cirurgia (tireoidectomia).<sup>(49,155)</sup>

Os fármacos antitiroideos mais comuns são o metimazol (MTZ), propiltiouracilo (PTU), tiamazol e carbimazol.<sup>(49,161)</sup> Após serem transportados para a tiroide, inibem a ação da TPO, impossibilitando a oxidação do iodeto e, conseqüentemente, a síntese de T3 e T4.<sup>(161)</sup> Além disto, o PTU inibe também a conversão de T4 em T3.<sup>(49)</sup> Este tipo de terapêutica pode ser instituída por duas abordagens: administração do fármaco num regime de titulação por forma que a dose vá diminuindo ao longo do tempo até se atingir a dose mais baixa possível que permita manter um estado eutiroidiano<sup>(162)</sup> ou então um regime designado de bloqueio e substituição, em que se utiliza a dose mais alta de fármaco em associação com levotiroxina (LT4).<sup>(155)</sup> A terapêutica com estes fármacos é extremamente vantajosa, pois é a única que permite que a glândula fique totalmente intacta. Contudo, tem a grande desvantagem de requerer um longo período de tratamento e observação.<sup>(49)</sup>

No que diz respeito ao tratamento com iodo radioativo, por se tratar de um procedimento seguro e económico, acaba muitas vezes por ser a primeira linha, permitindo que dentro de 6 a 12 semanas a glândula diminua de tamanho.<sup>(155)</sup>

Por outro lado, para pessoas com glândulas muito volumosas ou que nela apresentem numerosos nódulos, o tratamento preferencial é a cirurgia.<sup>(49)</sup> Para que o indivíduo esteja apto para a realizar tem de ser tratado previamente com fármacos antitiroideos até alcançar um estado eutiroidiano.<sup>(49,155)</sup> Depois da cirurgia, dever-se-á iniciar um tratamento de substituição com LT4.<sup>(155)</sup>

### 6.3 Hipotiroidismo

O hipotiroidismo é o quadro clínico resultante da deficiência das hormonas tiroideias.<sup>(163)</sup> Pode classificar-se como hipotiroidismo clínico ou definitivo, quando os níveis de TSH estão acima dos valores de referência (superiores a 4,0mUI/L) e os de T3 e T4 estão abaixo.<sup>(10,156,163)</sup> Para além disto, pode também classificar-se como hipotiroidismo subclínico, quando os níveis de TSH estão aumentados (neste caso, entre 2,5 e 4,0 mUI/L) e os níveis das hormonas tiroideias estão dentro dos valores de referência.<sup>(10,156,163)</sup> Doentes com hipotiroidismo severo apresentam essencialmente uma secreção de TSH irregular. Em casos de hipotiroidismo prolongado, pode-se também verificar o aumento da glândula (situação conhecida como bócio) derivado da exposição a níveis elevados de TSH.<sup>(143)</sup>

A causa de hipotiroidismo mais comum é a tiroidite autoimune, também designada de doença de Hashimoto, onde se deteta a presença de autoanticorpos responsáveis por atacar enzimas e moléculas a nível da tiroide.<sup>(163)</sup> Um exemplo são os anticorpos anti-TPO, cuja medição pode ser útil para avaliar a progressão de uma situação de hipotiroidismo subclínico para hipotiroidismo clínico.<sup>(164-166)</sup>

Outras causas comuns podem incluir a toma de fármacos que contenham iodeto, como é exemplo, a amiodarona. Esta substância é capaz de limitar a síntese de hormonas tiroideias devido à sobrecarga de iodeto na tiroide, através do fenómeno Wolff-Chaikoff.<sup>(163)</sup> Esta associação é clara e bem estabelecida, sendo que estudos indicam que cerca de 14% dos indivíduos a tomar esta medicação desenvolvem este tipo de patologia.<sup>(167)</sup> O lítio é também um desses exemplos.<sup>(168)</sup>

O diagnóstico de hipotiroidismo também pode surgir após procedimentos como hemitiroidectomia (intervenção cirúrgica em que se retira metade da glândula), radioterapia no pescoço e cirurgias para tratamento de cancro.<sup>(169,170)</sup>

Relativamente ao tratamento, o que habitualmente se recomenda, é a terapêutica hormonal de substituição com LT4 devendo-se realizar a toma em jejum, cerca de 30 a 60 minutos antes do pequeno-almoço.<sup>(163)</sup> Aquilo que se pretende é atingir um ponto de normalização da concentração de TSH e o desaparecimento das queixas associadas ao

diagnóstico, o que geralmente se consegue atingir ao final de 6 a 8 semanas de tratamento. Inicialmente, a monitorização deve ser mais regular, mas após se atingirem os níveis desejados, poderá passar a ser feita anualmente.<sup>(163)</sup>

## 6.4 Doenças Autoimunes da Tireoide

A doença de Graves e a de Hashimoto são as doenças autoimunes da tireoide mais comuns e constituem as principais causas do hiper e hipotireoidismo, respetivamente. O facto de se registar uma prevalência considerável de 5 a 10% destas disfunções em mulheres entre os 20 e 45 anos de idade, na Europa, significa que existe uma parte significativa da população a sofrer deste tipo de doença e a ter a sua fertilidade possivelmente comprometida.<sup>(164,171,172)</sup>

De um modo geral, as doenças autoimunes resultam da inflamação de órgãos mediada pela ação citotóxica de células T, com produção de autoanticorpos por parte do organismo.<sup>(173)</sup> Particularmente, as doenças autoimunes da tireoide são diagnosticadas quando se deteta a presença de anticorpos antitiroideos, como os anticorpos anti-TPO, anti-Tg e anti-TSHR.<sup>(163,174)</sup>

Os mecanismos que conduzem à resposta imunitária e à produção destes anticorpos não estão totalmente estabelecidos e continuam a ser alvo de estudo. Aquilo que se sugere é que este processo resulte da interação de vários fatores, nomeadamente, genéticos, ambientais e endógenos.<sup>(175,176)</sup> Os fatores endógenos mais comuns são a idade e o género de cada indivíduo<sup>(173)</sup> e os ambientais, o tabaco, álcool, certos medicamentos, stress, infeções, radiação, deficiência de vitamina D e selénio, que assim podem conduzir à ativação de uma resposta imune inata do organismo com consequente desenvolvimento de doença autoimune.<sup>(163,173,176,177)</sup>

Após a interação com estes fatores, o número de células apresentadoras de antigénio aumenta e ocorre uma ativação de células T *helper* específicas para antigénios da tireoide: Th1 ou Th2. É o padrão de citocinas produzidas por estas células que determinam a evolução da doença, que tanto pode progredir para a destruição da tireoide e perda de funcionalidade com atrofia, fibrose e apoptose dos tireocitos, causando a doença de Hashimoto, ou para uma estimulação da mesma e hipertrofia dos

tireocitos, causando a doença de Graves.<sup>(175,178)</sup> O passo seguinte envolve a produção dos autoanticorpos que são um parâmetro chave no diagnóstico destas doenças.

Os anticorpos anti-TPO são os mais comuns e detetam-se em mais de 80% dos casos de doença de Hashimoto e de Graves.<sup>(173)</sup> Podem pertencer a qualquer uma das classes de IgG, mas alguns estudos demonstram uma prevalência superior das classes IgG1 (70%) e IgG4 (66,1%).<sup>(179)</sup> Atuam como inibidores competitivos da atividade enzimática da TPO e enquanto a sua ação citotóxica está bem estabelecida na doença de Hashimoto, o seu papel ainda não está bem definido na doença de Graves.<sup>(180,181)</sup>

Os anticorpos anti-Tg desempenham também um papel importante, no entanto, são menos frequentes e o seu modo de ação não está tão clarificado. Na grande maioria das situações, quando estes anticorpos são detetados, observa-se simultaneamente a presença de anticorpos anti-TPO, pelo que os anticorpos anti-Tg não surgem habitualmente de forma isolada. Pelo contrário, os anticorpos anti-TPO podem ser detetados separadamente.<sup>(172)</sup>

Já os anticorpos anti-TSHR são observados mais frequentemente em indivíduos com doença de Graves, sendo a sua presença menos significativa na doença de Hashimoto, 90% para 0-20%, respetivamente<sup>(176,182)</sup>, parecendo indicar que estes anticorpos são produzidos em circunstâncias mais específicas que os anteriores.<sup>(182)</sup> Eram anteriormente designados por estimuladores de longa duração da tiroide, devido à sua ação estimuladora e aos seus efeitos prolongados, até se identificar que são imunoglobulinas G (da subclasse IgG1) e, por isso, anticorpos direcionados, neste caso, para o recetor da TSH. A sua presença promove essencialmente uma hiperestimulação da glândula, induzindo a produção de maiores quantidades das hormonas tiroideias.<sup>(183)</sup>

O diagnóstico definitivo de uma doença autoimune da tiroide é realizado pela deteção obrigatória deste tipo de anticorpos no organismo. No entanto, se estes forem detetados, não significa que a mulher tenha uma destas patologias e, conseqüentemente, disfunção tiroideia. Assim, é possível detetar este tipo de anticorpos e, simultaneamente, existir um estado eutiroideu.

## 7. Papel das Disfunções Tiroideias na Fertilidade Feminina

As disfunções tiroideias são doenças endócrinas que apresentam uma elevada prevalência nas mulheres em idade reprodutiva.<sup>(9,164)</sup> Deste modo, tem-se tornado cada vez mais importante avaliar o papel das hormonas tiroideias na fertilidade feminina e analisar de que forma estas podem afetá-la.

Estudos realizados em animais e humanos demonstram que os níveis circulantes destas hormonas são extremamente importantes para um normal funcionamento do sistema reprodutor feminino.<sup>(29,144)</sup> Esta correlação tem sido observada em vários estudos e em muitos deles tem-se verificado que a presença de quadros de hipo e hipertiroidismo conduzem a maior incidência de problemas de maturação sexual, aparecimento de quistos nos ovários e, ainda, irregularidades menstruais.<sup>(9,11,184,185)</sup> Nas mulheres diagnosticadas com hipotiroidismo, a disfunção menstrual detetada mais frequentemente é a oligomenorreia, assumindo uma prevalência variável entre 25 e 60% dos casos, consoante o estudo analisado.<sup>(9,184,186)</sup> Por outro lado, comparativamente a mulheres eutiroideias, aquelas que sofrem de hipertiroidismo, apresentam, de uma forma geral, mais distúrbios menstruais, nomeadamente, situações de hipomenorreia, traduzindo-se por um decréscimo do fluxo menstrual em cerca de 20%.<sup>(186,187)</sup>

A presença de distúrbios ovulatórios (como situações de anovulação) tem também vindo a ser associada a alterações nos níveis de TSH, T3 e T4, no decurso de vários estudos, em que se registou uma relação de proporcionalidade inversa entre os níveis de TSH e HAM (marcador importante da reserva ovárica).<sup>(188)</sup> Segundo Weghofer *et al.*<sup>(189)</sup>, na presença de níveis de TSH > 3,0 mUI/L, os níveis detetados de HAM eram bastante inferiores àqueles que se detetavam em mulheres com níveis de TSH < 3,0 mUI/L. O impacto da elevação da TSH na fertilidade e os riscos associados parecem ser ainda maiores quando os níveis são superiores a 4,0 mIU/L.<sup>(10,14,156)</sup> Embora estes valores possam variar consoante o estudo analisado, estes são os que reúnem maior consenso.<sup>(10)</sup>

Portanto, em situações de hipotiroidismo definitivo, existe um comprometimento evidente da reserva ovárica e, naturalmente, da capacidade de conceção natural da mulher.

Para além disto, outro facto que parece ser bastante relevante é que a presença destas patologias tem sido interligada a uma maior frequência de abortos espontâneos e ao aparecimento de complicações numa eventual gravidez.<sup>(9,11,190)</sup>

Deste modo, torna-se claro que a função tiroideia pode, de facto, impactar a fertilidade e que um desequilíbrio a este nível pode conduzir a casos de infertilidade. É, por esta razão, que algumas das diretivas mais bem estabelecidas nesta área recomendam a realização de rastreios para as disfunções tiroideias em mulheres de casais inférteis, o que tem contribuído para um aumento no número de casos detetados de infertilidade associada à tiroide, tanto devido a quadros de hipotiroidismo como de hipertiroidismo.<sup>(10,156,191)</sup> Embora este último seja menos estudado, estudos relatam que cerca de 5,8% e 2,1% das mulheres com hipertiroidismo apresentam infertilidade primária e secundária, respetivamente.<sup>(186)</sup>

Ainda assim, mesmo perante todas as evidências e conclusões, estabelecer uma relação de causa efeito cem por cento fidedigna continua a ser desafiante pela complexidade que este tema envolve.<sup>(144)</sup>

Aquilo que se defende atualmente é que os efeitos mencionados podem ocorrer por ação direta das hormonas tiroideias nos órgãos reprodutores femininos e/ou por ação indireta através do impacto que têm na biodisponibilidade de outras hormonas e fatores importantes para o sistema reprodutor.<sup>(192)</sup> Estas hipóteses e teorias serão discutidas de seguida.

## **7.1 Impacto Direto**

Grande parte das células e órgãos reprodutores femininos, tais como, os ovários, útero e até tecidos placentários, expressam recetores e transportadores específicos para a TSH e hormonas tiroideias, capazes de modular o desenvolvimento destes órgãos e afetar diretamente várias das etapas associadas ao ciclo reprodutivo feminino, como a foliculogénese, ovulação, luteogénese e, até mesmo, a fase de implantação. Assim,

alterações nos níveis circulantes destas hormonas podem conduzir de forma bastante direta a quadros de subfertilidade e até mesmo de infertilidade.<sup>(10,193,194)</sup>

### 7.1.1 No ovário

A observação de que formas mais severas de hipotiroidismo conduziam a disfunções ovulatórias, impulsionou a investigação no sentido de identificar as respetivas causas. Foi então detetada a presença das hormonas T3 e T4 no fluído folicular humano, importante para os oócitos em desenvolvimento e para a sua qualidade, pelo que estas hormonas podem influenciar o ciclo reprodutivo feminino ao nível do ovário. A sua ação ocorre através da interação com recetores específicos, o TR $\alpha$ 1 e TR $\beta$ 1, expressos em diferentes células do ovário, tais como, as do epitélio, as da granulosa (tanto dos folículos primordiais como do folículo antral/de Graaf) e, até mesmo, dos óocitos presentes nos folículos. Foram ainda identificados nestes locais recetores específicos para a TSH (TSHR) e transportadores para as hormonas tiroideias.<sup>(29,152,185,193)</sup>

Estudos *in vitro* realizados em animais demonstraram que o desenvolvimento dos folículos primordiais e o número de oócitos ovulados são diretamente dependentes dos níveis das hormonas tiroideias, particularmente da T3, que é a que possui atividade biológica.<sup>(152)</sup> Em combinação com a FSH, a sua presença vai estimular a proliferação e a diferenciação das células da granulosa e suprimir a sua apoptose (pela via da PI3k/Akt), contribuindo para o desenvolvimento normal dos folículos primordiais e, conseqüentemente, dos respetivos processos de foliculogénese e de ovulação.<sup>(195–197)</sup> Porém, não foram verificadas alterações na proliferação dos folículos antrais, podendo-se inferir que o impacto da alteração nos níveis hormonais de T3 depende da fase de desenvolvimento em que o folículo se encontra.<sup>(144)</sup>

Para além disso, reportou-se que a presença de T3 contribui para a formação de recetores da LH, o que permite atingir de forma mais célere o pico de LH necessário para ocorrer a ovulação.<sup>(195,198)</sup> Paralelamente, a ação conjunta da T3 com a FSH permite reduzir a produção excessiva de androgénios pelas células da teca e, simultaneamente, promover a aromatização e produção de estrogénios.<sup>(199)</sup>

A fase lútea pode também ser afetada por este tipo de disfunções já que estudos realizados em ratos hipotiroideus demonstraram um alargamento do seu período temporal.<sup>(200)</sup> Sendo a duração do ciclo menstrual feminino diretamente dependente da produção de progesterona pelo corpo lúteo, numa fase lútea mais alargada, os níveis de progesterona serão superiores e, conseqüentemente, a durabilidade do ciclo será maior, o que justifica a elevada prevalência de situações de oligomenorreia nas mulheres com hipotiroidismo.<sup>(144,186,188)</sup>

O processo de foliculogénese parece também depender da capacidade de renovação do colagénio ovariano, que está comprometida em situações de hipotiroidismo. Uma possível explicação é que o fator de transcrição Pitx-2 possa estar envolvido, sobretudo, após se ter registado uma menor expressão nos ovários de ratos com hipotiroidismo.<sup>(201)</sup>

Outro fator crucial a considerar são os anticorpos antitiroideos, em particular os anticorpos anti-TPO já identificados no fluído folicular<sup>(152,185,194)</sup>, cuja presença pode supostamente causar alguns efeitos citotóxicos no oócito através de um ataque à respetiva zona pelúcida (que contém antigénios semelhantes à tiroide), levando a uma diminuição da sua qualidade e capacidade de desenvolvimento.<sup>(152,202)</sup> No entanto, esta teoria necessita de maior evidência científica.<sup>(152)</sup>

De um modo geral, pode então concluir-se que uma alteração nos níveis hormonais de T3 e T4 conduz a irregularidades no ciclo reprodutivo feminino e a distúrbios na ovulação, que tendencialmente acabam por afetar a fertilidade.

### **7.1.2 No útero e trompas/implantação**

Para além do ovário, também se verificou a presença de TR $\alpha$ 1, TR $\beta$ 1 e TSHR no tecido endométrico humano.<sup>(29,152,194)</sup> Outras evidências apontam para a presença de deiodinases D2 e D3 neste tecido, o que permite concluir que existe regulação local da biodisponibilidade das hormonas tiroideias a este nível.<sup>(152,185)</sup> Por estes motivos a presença destas hormonas pode também desempenhar um papel importante na regulação do ciclo menstrual uterino.

Alterações nos níveis de T3 e T4 vão ser sobretudo determinantes para a fisiologia do endométrio e das trompas de Falópio, pelo facto de modularem a resposta destes

tecidos ao estrogénio produzido pelos folículos, em desenvolvimento, nos ovários.<sup>(29,203)</sup> Kirkland *et al.*<sup>(204)</sup>, já haviam demonstrado que a hipofunção tiroideia conduzia a uma diminuição da proliferação das células epiteliais e estromais do músculo uterino pela redução da resposta das mesmas ao estrogénio, causando uma redução expressiva da espessura do endométrio em ratos com hipotiroidismo. Para além disso, verificou-se ainda uma redução na altura das vilosidades presentes no infundíbulo e no número e tamanho das células que as revestem, condicionando assim o transporte do ócito maduro para as trompas de Falópio, onde poderá ser fecundado.<sup>(205)</sup>

Pela lógica contrária, numa situação de hipertiroidismo, verificou-se um aumento da altura do epitélio e das vilosidades, aumento da atividade secretora das trompas de Falópio e aumento da espessura do endométrio e miométrio.<sup>(206)</sup>

Consequentemente, estas alterações podem condicionar a taxa de fertilização por comprometerem o processo de fecundação, mas também a taxa de implantação que assim diminui em situações de hipotiroidismo.<sup>(207)</sup>

Uma das observações mais interessantes nos estudos em que se verificou a presença dos recetores TR $\alpha$ 1 e TR $\beta$ 1 no endométrio, é que a sua expressão não é constante durante todo o ciclo menstrual uterino, atingindo o pico a meio da fase secretora.<sup>(152,194)</sup> Esta é a fase em que o endométrio se prepara para a fixação de um óvulo potencialmente fecundado, o que depende diretamente da progesterona que é sintetizada na fase lútea que decorre no ovário. Ora, se a expressão destes recetores é maior neste momento, significa que a influência das hormonas tiroideias nesta fase é também maior. Esta conclusão vai de encontro às evidências biológicas recentes que defendem que a T4 é responsável por aumentar a produção de progesterona e, consequentemente, por auxiliar o desenvolvimento do endométrio.<sup>(152)</sup>

Outro ponto importante relaciona-se com a expressão do fator inibitório da leucemia (LIF). Este está diretamente envolvido no processo de implantação do embrião e é expresso em maiores quantidades a meio da fase secretora do ciclo.<sup>(152,208)</sup> A presença da TSH aumenta exponencialmente a sua expressão pelas células endométricas.<sup>(152,194,209)</sup> Deste modo, numa situação de hipotiroidismo, em que os níveis de TSH estão acima dos valores de referência, vai ocorrer uma expressão aumentada do

LIF, sugerindo assim que esta hormona pode ter também um papel fundamental no processo.<sup>(209)</sup>

No entanto, situações de infertilidade não se associam apenas a dificuldades na fertilização e implantação. Outro dos critérios usados para estabelecer um quadro de infertilidade é a ocorrência de abortos espontâneos que se repetem consecutivamente 3 vezes ou mais, sendo, por isso, importante estudar de que forma a função tiroideia pode interferir em situações de gravidez já estabelecida.

Tem-se verificado que o risco da ocorrência de abortos espontâneos é superior nas mulheres com hipotireoidismo clínico comparativamente àquelas que apresentam uma função tiroideia normal<sup>(14)</sup>, justificado em parte, pelo comprometimento no desenvolvimento da placenta, órgão responsável pela troca de nutrientes, oxigénio, hormonas e fatores de crescimento entre a mãe e o feto.<sup>(152,210)</sup> A sua formação inicia-se logo após a implantação do blastocisto no útero, quando a sua camada celular externa, o trofoblasto, invade de forma coordenada o miométrio materno. As células do trofoblasto vão diferenciar-se em sinciciotrofoblastos e citotrofoblastos e o processo de formação da placenta decorre até ao final do primeiro trimestre.<sup>(210)</sup> Estudos sugerem que a T3 pode ter um papel fundamental por aumentar a expressão de metaloproteinases (MMP-2 e MMP-3), fibronectina fetal e integrina  $\alpha 5\beta 1$ T3, todas elas moléculas vitais para o normal desenvolvimento placentário.<sup>(211)</sup> Além disso, já foi demonstrado que as 2 camadas celulares que compõe o trofoblasto apresentam recetores da T4.<sup>(212)</sup>

Embora o mecanismo responsável por este processo não esteja totalmente esclarecido, deficiências maternas na produção de T3 e T4 podem resultar numa malformação placentar devido à proliferação reduzida e apoptose aumentada das células trofoblásticas e falha na migração para os tecidos intrauterinos, com conseqüente ocorrência de aborto.<sup>(151,210)</sup>

Ademais, um dos motivos mais frequentes para a ocorrência de abortos associada a disfunções da tiroide, relaciona-se com a presença de anticorpos antitiroideos, como os anticorpos anti-Tg e anti-TPO.<sup>(14,213,214)</sup> A presença de quadros de tiroidite autoimune, em particular, representa, assim, um risco acrescido para uma interrupção natural da

gestação, sobretudo no primeiro trimestre, quer nas gravidezes que ocorrem naturalmente, quer nas decorrentes da aplicação de técnicas de PMA.<sup>(14,213)</sup> Estes efeitos negativos da presença de anticorpos são ainda mais expressivos quanto maiores forem os níveis de TSH verificados.<sup>(156)</sup>

A corroborar a influência negativa destes anticorpos, está um estudo efetuado com 595 mulheres, em que se verificou que a prevalência de anticorpos anti-TPO era significativamente maior no grupo das mulheres que abortaram, comparativamente ao grupo das mulheres cuja gestação decorreu até ao fim ( $46,4 \pm 114,1$  vs.  $18,9 \pm 54,6$  IU/mL, respetivamente), permitindo inferir que a presença destes anticorpos pode representar um fator de risco, até mesmo em mulheres com uma função tiroideia totalmente normal.<sup>(215)</sup> No entanto, o mecanismo exato responsável pelos abortos não está de todo clarificado. O seu efeito poderá ser direto via ataque dos anticorpos à TPO presente no endométrio e na placenta ou indireto por interferência com a função tiroideia, perdendo a capacidade para responder às alterações hormonais acrescidas que surgem na gravidez e acabando por conduzir ao início de um quadro de hipotiroidismo transitório durante esta fase de vida.<sup>(10,216,217)</sup>

### **7.1.3 No aparecimento de quistos**

Situações de hipotiroidismo severo podem conduzir ao aparecimento de quistos nos ovários. O mecanismo através do qual isto acontece não é conhecido, mas supõe-se que níveis elevados de TSH promovam uma ativação excessiva dos recetores de FSH, pelo facto de estas duas hormonas serem estruturalmente semelhantes.<sup>(198)</sup> Outra possibilidade está relacionada com a presença de níveis elevados de PRL.<sup>(218)</sup> O impacto que esta hormona tem na fertilidade será abordado mais à frente.

## **7.2 Impacto Indireto**

Para além dos efeitos diretos que as hormonas tiroideias podem ter na fertilidade feminina pela sua interação com recetores, transportadores e outras proteínas presentes nos ovários, útero e placenta, estas hormonas podem também afetar indiretamente o sistema reprodutivo pelas alterações hormonais que promovem.

As hormonas tiroideias são um dos principais mediadores da produção de proteínas transportadoras, como a SHBG, e de várias hormonas, como a PRL e estrogénios, influenciando também a síntese e libertação da GnRH pelo eixo HPG.<sup>(9,14,193,194,200)</sup> Assim, a presença de disfunções tiroideias está intimamente relacionada com alterações na sua biodisponibilidade e metabolismo, conduzindo a uma desregulação hormonal.<sup>(192)</sup>

A PRL é uma hormona produzida por células lactotrópicas. Estas células são análogas às células tireotróficas, responsáveis por sintetizar a TSH e, tal como estas, apresentam na sua membrana recetores para a TRH. Assim, da mesma forma que as células tireotróficas são estimuladas pela TRH a sintetizar TSH, as células lactotrópicas também são induzidas a sintetizar PRL.<sup>(144)</sup>

Em situações de hipotiroidismo, se os níveis de TRH e TSH vão estar aumentados, irá também ocorrer um aumento dos níveis de PRL.<sup>(219,220)</sup> Os dados revelam que cerca de 46% das mulheres diagnosticadas com hipotiroidismo clínico ou subclínico sofrem de hiperprolactinemia<sup>(29)</sup>, sendo que essa prevalência varia entre os 22 e 57% noutro estudo<sup>(221)</sup>, por depender sempre do desenho do ensaio e da dimensão da amostra, mas em todos os casos se tem observado uma relação bastante significativa entre as duas situações.

Estes dados são relevantes no contexto da fertilidade porque níveis elevados de PRL induzem uma diminuição da libertação de GnRH pelos neurónios no hipotálamo<sup>(9)</sup> e supõe-se que isto aconteça por influência da proteína kisspeptina.<sup>(63)</sup> Os neurónios específicos no hipotálamo responsáveis por libertar esta proteína apresentam recetores para a PRL.<sup>(63)</sup> Assim, quando os níveis de PRL estão aumentados, estes neurónios vão ser inibidos e os níveis de kisspeptina diminuem. Sendo a kisspeptina importante para estimular os neurónios da GnRH por interação com os seus recetores presentes na membrana, uma diminuição da concentração de kisspeptina irá então prejudicar a libertação de GnRH.<sup>(222)</sup>

Deste modo, situações de hiperprolactinemia comprometem a fertilidade feminina, porque ao prejudicar a libertação de GnRH, condicionam a libertação/ação das gonadotrofinas LH e FSH.<sup>(9,10,63,218)</sup>

Por esta razão, é bastante comum verificar o aparecimento de disfunções ovulatórias neste tipo de situações, que vão desde problemas de anovulação (pelo facto de não se atingir o pico de LH necessário para esta etapa ocorrer) até problemas ao nível da síntese de progesterona pelo comprometimento do desenvolvimento do corpo lúteo.<sup>(10,186)</sup> Sabendo que níveis elevados de progesterona são essenciais para a fase secretora do ciclo uterino, baixos níveis desta hormona podem prejudicar a implantação do óvulo fertilizado no útero ou levar a uma interrupção precoce da gravidez.

Níveis elevados de PRL podem ser um ponto de partida para o aparecimento de distúrbios menstruais associados a alterações na duração do ciclo e na quantidade de fluxo. A frequência deste tipo de distúrbios é cerca de 3 vezes superior nas mulheres que sofrem de hipotiroidismo comparativamente à restante população e incluem situações de oligomenorreia e amenorreia.<sup>(29,184,223)</sup>

No entanto, a fertilidade feminina pode também ser afetada pelos níveis das hormonas tiroideias de forma independente dos níveis de PRL sendo, por isso, possível observar alterações nas concentrações de estrogénios (mais especificamente, estradiol) e progesterona, por exemplo, sem se verificar necessariamente um quadro de hiperprolactinemia.<sup>(29)</sup>

Numa situação de hipotiroidismo, pode observar-se uma diminuição na concentração total de estradiol e testosterona circulantes devido a alterações na depuração metabólica e diminuição dos níveis de SHBG no organismo.<sup>(9,10)</sup> A SHBG, proteína transportadora das hormonas sexuais no sangue, é produzida no fígado e a sua síntese é condicionada pela ação das hormonas tiroideias por interação com o fator nuclear do hepatócito 4 $\alpha$  (HNF4 $\alpha$ ).<sup>(9,224)</sup> Pelo facto de ocorrer uma diminuição nos níveis de SHBG e também na sua atividade de ligação plasmática, os níveis circulantes totais destas hormonas vão diminuir, mas a sua fração livre vai aumentar.<sup>(9,10,14,203,223)</sup>

Já no hipertiroidismo, embora existam menos dados na literatura por ser menos estudado que o hipo, verifica-se que o aumento dos níveis das hormonas tiroideias conduz ao aumento dos níveis de SHBG e estradiol.<sup>(10,225)</sup> Para além disso, verifica-se também um aumento dos níveis de androgénios (testosterona e androstenediona).<sup>(9,226)</sup> Pelo facto de estes poderem ser convertidos em estrogénios (estrone e estradiol,

respetivamente) e essa taxa de conversão aumentar no hipertiroidismo, é possível que os níveis de estrogénios totais sejam 2 a 3 vezes superiores em mulheres hipertiroideias comparativamente a mulheres eutiroideias, durante todas as fases do ciclo menstrual.<sup>(196,223,225,227)</sup> Neste caso, embora se observe um aumento dos níveis totais das hormonas sexuais em circulação, a sua fração livre permanece normal ou diminui.<sup>(203)</sup>

Por outro lado, níveis mais elevados de T4 estão associados a níveis mais elevados de Pd3G e E13G, metabolitos de progesterona e estrogénio, respetivamente. Esta observação pode ser justificada pelo facto de, em situações de hipertiroidismo, a clearance metabólica das hormonas sexuais estar diminuída, o que permite que haja um aumento dos seus níveis séricos e uma acumulação dos metabolitos.<sup>(223,227)</sup>

Para além dos efeitos anteriormente mencionados, quadros de hipo e hipertiroidismo parecem também estar relacionados com os níveis circulantes de leptina e com a síntese de fatores de coagulação (fator VIII sobretudo), que justificam alguns dos distúrbios menstruais verificados.<sup>(14,144,193,228)</sup>

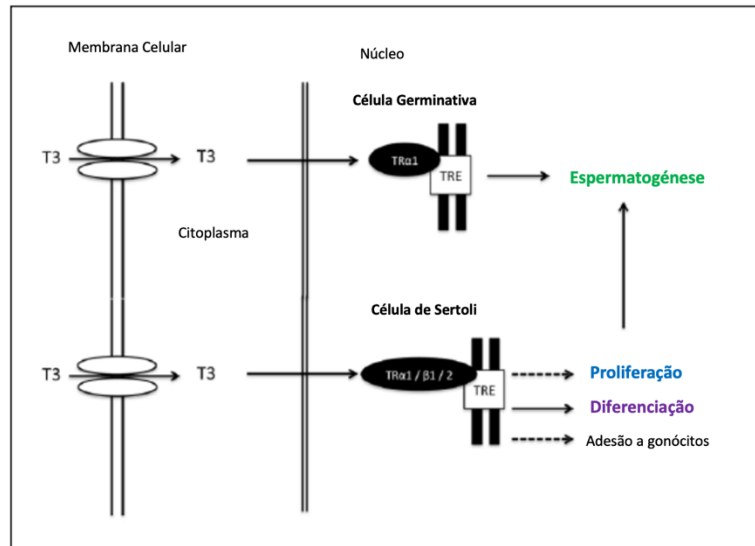
As hormonas tiroideias parecem ter ainda impacto no stress oxidativo uterino pois, em situações de hipertiroidismo, foi observada uma diminuição na atividade da superóxido dismutase e um aumento na atividade da catálase e glutathione peroxidase, enzimas importantes na defesa antioxidante.<sup>(229)</sup>

## 8. Papel das Disfunções Tiroideias na Fertilidade Masculina

As disfunções tiroideias têm também sido associadas a efeitos negativos na fertilidade masculina, registando-se uma prevalência de casos de hipo e hipertiroidismo de 7,4 e 3,7%<sup>(230)</sup>, respetivamente, em homens de casais subférteis, valores ainda assim bastante inferiores aos descritos para as mulheres. Por esta razão, o número de estudos realizados nos homens é reduzido e, conseqüentemente, as evidências do impacto na fertilidade masculina acabam por ser mais limitadas, sendo pouco conhecida a forma como o excesso ou deficiência das hormonas tiroideias afeta a qualidade do sémen e outros parâmetros.<sup>(10,231)</sup> Mesmo assim, os resultados de algumas investigações feitas nos últimos anos, permitem perceber que as hormonas tiroideias regulam o sistema reprodutor masculino através de efeitos genómicos e não genómicos.<sup>(12)</sup> O papel que estes efeitos desempenham acaba por ser mais crítico em determinadas fases do desenvolvimento masculino, nomeadamente, na fase neonatal e pré-puberal.<sup>(232)</sup>

Os efeitos genómicos resultam da interação das hormonas tiroideias (particularmente da T3) com os recetores TR presentes no núcleo das células germinativas, de Sertoli e de Leydig, nos testículos<sup>(232,233)</sup>, tendo sido estes recetores identificados nas gónadas masculinas tanto em ratos como em humanos, variando a sua presença consoante o tipo de células.<sup>(234)</sup> Até ao presente foram detetadas 5 isoformas diferentes destes recetores, TR $\alpha$ 1, TR $\alpha$ 2, TR $\alpha$ 3, TR $\beta$ 1 e TR $\beta$ 2, predominando nas células germinativas o TR $\alpha$ 1 e nas de Sertoli o TR $\alpha$ 1 e TR $\alpha$ 2.<sup>(231,232)</sup> Os TR $\beta$ 1 e TR $\beta$ 2 desempenham também um papel importante para a sua regulação, como se pode observar na figura 8.1.

A interação da T3 com estes recetores vai ativar a transcrição de genes e potenciar a síntese proteica, fulcral para a maturação e crescimento dos testículos. Esta interação vai ainda regular o processo de proliferação e diferenciação das células de Leydig e Sertoli, influenciando diretamente a síntese de testosterona e a espermatogénese, respetivamente.<sup>(233,235,236)</sup>



**Figura 8.1** - Efeitos genómicos das hormonas tiroideias nas células testiculares (adaptado de <sup>(231)</sup>). A interação da T3 com os receptores TRα e TRβ interfere com os processos de proliferação e diferenciação das células de Leydig e Sertoli, afetando a síntese de testosterona e espermatogénese.

A proliferação das células de Sertoli é inibida pela presença da T3, pelo que numa situação de hipertiroidismo, se observa uma diminuição no número destas células e no número de espermatozoides produzidos, enquanto é promovida a sua diferenciação.<sup>(236,237)</sup> Simultaneamente, o comprometimento do processo de espermatogénese traduz-se por uma diminuição no volume de sémen produzido e redução do tamanho e peso do testículo.<sup>(238)</sup>

Pelo contrário, numa situação de hipotiroidismo, o período proliferativo das células de Sertoli é prolongado, o que resulta no aumento do peso do testículo, devido à maior quantidade de células produzidas. Por outro lado, o processo de espermatogénese fica comprometido pelo atraso na diferenciação das células germinativas<sup>(236,237)</sup> e redução permanente da FSH neste quadro clínico.<sup>(239)</sup>

É expectável que tais situações assumam maior gravidade caso as disfunções tiroideias surjam em períodos de maior desenvolvimento, como é exemplo, o período neonatal.<sup>(232)</sup>

A espermatogénese pode ser ainda afetada por outra via, pelo facto da T3 estar envolvida na produção da conexina 43, proteína presente nas junções comunicantes que permitem o contacto entre as células germinativas e as de Sertoli.<sup>(240)</sup>

Por outro lado, a interação da T3 com recetores presentes nas células de Leydig vai também influenciar a sua proliferação e a diferenciação em células maduras e, naturalmente, a respetiva produção de testosterona.<sup>(237)</sup> Como tal, no hipotiroidismo, observa-se uma redução nos níveis desta hormona e o contrário verifica-se no hipertiroidismo.<sup>(223,241,242)</sup>

Já os efeitos não genómicos surgem após a interação das hormonas tiroideias com recetores não nucleares presentes no citoplasma, citoesqueleto, membrana plasmática e mitocôndrias do espermatozoide.<sup>(12,242,243)</sup>

Neste contexto, regista-se um aumento da síntese de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) e da libertação de cálcio, que em conjunto conduzem à ativação da proteína cinase A e, conseqüentemente, à estimulação dos movimentos flagelares. Deste modo, a ação das hormonas tiroideias, particularmente da T4, é benéfica para a motilidade dos gâmetas masculinos.<sup>(12,242,243)</sup> Assim, em situações de hipotiroidismo, observa-se uma redução da vitalidade do esperma e um retardar do movimento do espermatozoide através do epidídimo, sendo estas alterações, no entanto, reversíveis após tratamento.<sup>(9,152,244)</sup>

Embora estes sejam os efeitos mais bem estabelecidos e estudados, existem outros igualmente importantes.

À semelhança do que acontece com as mulheres, as hormonas tiroideias são responsáveis por regular a síntese de SHBG, pelo fígado. Para além disso, regulam também a síntese da proteína de ligação aos androgénios (ABP), pelas células de Sertoli, cuja função é manter os níveis intracelulares de androgénios, em particular a testosterona, e assim regular a maturação e diferenciação das células germinativas.<sup>(242,245)</sup>

Assim, no hipertiroidismo, observa-se um aumento dos níveis circulantes de SHBG e ABP e, conseqüentemente, de testosterona total, cujos níveis aumentados também se devem à redução da sua clearance metabólica.<sup>(9,241)</sup> Por outro lado, os níveis de testosterona livres permanecem dentro do intervalo de referência. Tal como nas mulheres, verifica-se também o aumento dos níveis séricos de progesterona, assim como, de estradiol total e livre, o que parece contribuir para uma maior incidência de

casos de ginecomastia e redução da libido, de acordo com o observado em estudos realizados em ratos.<sup>(9,10,187,238)</sup> Pelo contrário, no hipotiroidismo, é reportada uma redução dos níveis circulantes de SHBG, testosterona total e de progesterona.<sup>(223,242)</sup> Segundo estudos realizados em animais, estes efeitos são passíveis de serem revertidos.<sup>(237)</sup>

As concentrações das hormonas tiroideias parecem influenciar o processo ejaculatório, de tal forma, que casos de hipotiroidismo são associados a atrasos na ejaculação e de hipertiroidismo são associados a ejaculação prematura.<sup>(10,242,246)</sup>

As hormonas tiroideias estão ainda envolvidas nos processos de oxidação-redução nos testículos, pois promovem o consumo de oxigénio mitocondrial e, conseqüentemente, a formação de espécies reativas de oxigénio, que resultam em danos oxidativos e peroxidação lipídica.<sup>(12,247,248)</sup> Sendo os testículos ricos em ácidos gordos polinsaturados e pobres em antioxidantes, eles acabam por ser muito sensíveis a esses processos.<sup>(248,249)</sup> Além dos efeitos malignos que as espécies reativas apresentam diretamente nos testículos, a sua presença vai também interferir com a homeostasia da glucose neste órgão, afetando a sobrevivência e proliferação das células germinativas, dependentes deste monossacárido para colmatar as suas necessidades energéticas.<sup>(250)</sup> Assim, situações de hipertiroidismo vão afetar largamente o sistema de defesa antioxidante dos testículos e, com isso, afetar a fertilidade masculina pela diminuição do número de espermatozoides totais e viáveis.<sup>(247,249)</sup> Paralelamente, este tipo de condição vai causar depleção de selénio, que é essencial para que o processo de produção de espermatozoides decorra normalmente.

Alguns investigadores tentaram também perceber se alterações nos níveis das hormonas tiroideias poderiam modificar os níveis de PRL nos homens e, em caso afirmativo, qual o processo adjacente que influenciava o seu sistema reprodutor, visto que esta hormona desempenha um papel extremamente importante na fertilidade feminina. Os dados revelaram que, embora a PRL possa ter um efeito direto nas células de Sertoli, contribuindo para o aumento da síntese da ABP<sup>(251)</sup>, alterações nos níveis das hormonas tiroideias não provocam mudanças significativas na concentração desta hormona, à exceção de situações graves e prolongadas de hipotiroidismo, em que a sua concentração aumenta.<sup>(223)</sup>

Há ainda a referir que, além de doenças benignas da tiroide, muitos homens subfêrteis apresentam um risco aumentado de doenças malignas da tiroide, podendo necessitar de tratamento com iodo radioativo.<sup>(252)</sup> Nesta situação, verifica-se um aumento temporário da FSH e efeitos negativos nos parâmetros espermáticos, que ainda assim são pouco comuns e até raros, caso se trate de um procedimento isolado.<sup>(223,253)</sup> Porém, na eventualidade de o homem ser submetido a este tipo de tratamento, recomenda-se que possíveis tentativas de conceção sejam adiadas durante 120 dias.<sup>(156)</sup>

Pode assim concluir-se que, tanto o défice como o excesso de hormonas tiroideias, interferem a vários níveis no sistema reprodutor masculino, nomeadamente no desenvolvimento do testículo, no processo de espermatogénese e na função erétil, sendo o seu papel particularmente importante em períodos de crescimento<sup>(232)</sup>, embora no homem adulto, os efeitos na função reprodutiva sejam insignificantes e reversíveis. Ainda assim, é indiscutível a necessidade de serem desenvolvidos mais estudos que envolvam um maior número de indivíduos, para que os resultados sejam conclusivos.<sup>(223)</sup>

## 9. Monitorização e Abordagem Terapêutica na Mulher

O aumento do número de casos de infertilidade, nos últimos anos, levou à necessidade de identificar os eventuais fatores de risco, sobretudo aqueles em que há a possibilidade de uma intervenção terapêutica, como é o caso das disfunções tiroideias.<sup>(14)</sup>

Dado o impacto que as disfunções tiroideias têm na fertilidade, tornou-se premente que fossem estabelecidas recomendações relativamente à avaliação das referidas disfunções, monitorização e tratamento, tanto numa fase pré concecional, como durante a gravidez, de modo a aumentar a probabilidade de conceção e de diminuir a incidência de abortos espontâneos. Estas recomendações tornaram-se ainda mais imperiosas, devido à disparidade das abordagens adotadas pelos médicos no tratamento destas doenças.

Neste sentido, a American Thyroid Association (ATA) publicou, em 2011, as primeiras diretivas sobre o diagnóstico e tratamento das disfunções tiroideias em mulheres que planeiam engravidar ou que já estejam grávidas.<sup>(156)</sup> Estas diretivas foram sendo atualizadas de acordo com os dados publicados, datando as mais recentes de 2017, que envolveram outros especialistas que não os da ATA, como os da European Thyroid Association (ETA) e do American College of Obstetricians and Gynecologists. Elas representam, atualmente, uma das fontes a que os médicos mais recorrem nesta área.<sup>(156)</sup> Existem outras diretivas importantes, como as publicadas em 2012 pela American Endocrine Society (AES), e em 2014 e 2021 pela ETA, sendo estas últimas intituladas “*2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction*”.<sup>(10,191,254)</sup>

É com base nestas recomendações que os médicos fundamentam as suas intervenções, nomeadamente, a necessidade de monitorização da função tiroideia e a quem ela deve abranger. No entanto, não existem evidências suficientes para cimentar esta deliberação, pelo que não se recomenda, atualmente, uma triagem universal para doenças da tiroide numa fase pré concecional e/ou no início da gravidez.<sup>(156,254)</sup> Embora a triagem seletiva seja a posição defendida por grande parte destas sociedades, existem outros autores que sugerem benefícios na avaliação de todas as mulheres aquando do

aconselhamento pré concecional, sobretudo por ser uma intervenção pouco dispendiosa e fácil de realizar.<sup>(255)</sup>

Ainda assim, continua a recomendar-se este tipo de avaliação apenas em mulheres que cumpram, pelo menos, um dos critérios incluídos no quadro 9.1.<sup>(10,14,156)</sup> Por outro lado, mesmo não existindo grandes recomendações para os homens, a ETA, na sua publicação de 2021, aconselha efetuar a triagem nas situações descritas no quadro 9.1.<sup>(10)</sup>

**Quadro 9.1** - Critérios para a monitorização da função tiroideia no sexo feminino e masculino, adaptado de <sup>(10,156)</sup>

<b>Critérios de monitorização da função tiroideia</b>	
<b>No sexo feminino</b>	- Mulheres inférteis ou subférteis que estejam a tentar engravidar e que procurem o respetivo aconselhamento médico
	- Mulheres que planeiem submeter-se a técnicas de PMA
	- Mulheres com risco acrescido de desregulação da função tiroideia no início de uma eventual gravidez
<b>No sexo masculino</b>	- Homens com problemas de ejaculação
	- Homens com problemas de disfunção erétil
	- Homens com parâmetros de sémen alterados

O primeiro passo na avaliação clínica deverá englobar a anamnese do indivíduo e um exame físico, sendo abordados vários aspetos: a história individual ou familiar de disfunção tiroideia e toma prévia de LT4 ou de fármacos antitiroideus, como MTZ e PTU; idade superior a 30 anos; a presença de manifestações clínicas características, como alterações corporais, de humor e, até, menstruais; o registo de intervenções cirúrgicas à tiroide ou de procedimentos que tenham envolvido radiação no pescoço; a presença de patologias autoimunes; diagnóstico de obesidade; historial de perda gestacional, partos prematuros ou de infertilidade; e residência em zonas que propiciem um aporte insuficiente de iodo.<sup>(14,156)</sup>

Caso se identifique um dos fatores de risco mencionados, deverá realizar-se a avaliação laboratorial, que inclui a determinação dos níveis de TSH e a avaliação da presença/ausência de anticorpos anti-TPO.<sup>(14,156)</sup> A ETA recomenda o rastreio da presença de anticorpos anti-Tg apenas quando forem detetados níveis elevados de TSH

(superiores a 2,5 mUI/L) sem presença de anticorpos anti-TPO.<sup>(10)</sup> A determinação universal da concentração da fração livre da hormona T4 não é recomendada.<sup>(156)</sup>

Os dados que são obtidos a partir desta avaliação laboratorial vão determinar o tipo de intervenção mais adequada para cada indivíduo, no sentido de se atingir um estado eutiroidiano estável, sobretudo antes de a mulher começar a tentar engravidar.<sup>(10,156,254)</sup> O médico deverá discutir as alternativas existentes com o casal, evidenciando os riscos e benefícios de cada uma para que, no fim, a decisão tomada possa ser feita de forma consciente e partilhada.<sup>(156)</sup>

Tendo em consideração que o objetivo primário é a normalização da função tiroideia, será necessário adequar a abordagem terapêutica a cada tipo de situação. Em primeiro lugar, o foco da presente dissertação será a estratégia terapêutica indicada para o período pré-gravidez, que permita aumentar a probabilidade de conceção e, numa segunda fase, a estratégia que deve ser adotada no período de gestação, para evitar perdas gestacionais.

### **9.1 Abordagem Terapêutica Pré-Gravidez**

Sabendo que os desequilíbrios hormonais associados à função tiroideia podem afetar a capacidade de conceção de um casal, torna-se importante regularizar os níveis de TSH e das hormonas tiroideias, para que se possam atingir bons resultados neste sentido. O estado eutiroidiano permite não só contornar os distúrbios menstruais nas mulheres, mas corrigir também parâmetros seminais alterados nos homens.<sup>(196)</sup> Admite-se que este estado é reestabelecido quando em 2 determinações laboratoriais consecutivas (com um intervalo de tempo de, pelo menos, 1 mês entre elas) se observam níveis normalizados de TSH.<sup>(156)</sup>

Quanto mais célere for o início do tratamento apropriado, mais rapidamente a mulher conseguirá engravidar.<sup>(196)</sup> Existem várias abordagens que diferem consoante o tipo de disfunção presente e, acima de tudo, consoante os níveis de TSH observados. A esquematização das recomendações publicadas para uma situação pré-concepcional encontra-se inserida no anexo 1.

### **9.1.1 No Hipotiroidismo Clínico**

Quando os níveis de TSH são superiores a 4,0 mUI/L, é estabelecido um quadro de hipotiroidismo clínico/definitivo e, segundo a ATA e a ETA, é recomendado o início imediato do tratamento com LT4<sup>(10,14,156)</sup>, uma vez que os valores de TSH acima deste limite têm maior impacto na fertilidade.<sup>(14,256)</sup>

O benefício desta intervenção é claro e corroborado por vários estudos. Num desses estudos, verificou-se que mulheres tratadas com LT4, em doses compreendidas entre os 25 e 150 µg por dia (todas elas com níveis de TSH > 4,2 mUI/L), conceberam espontaneamente num período inferior a 1 ano, o que corresponde a uma taxa de sucesso do tratamento de 76,6%.<sup>(257)</sup>

O ajuste de dose deve ser feito consoante a situação e as necessidades individuais de cada mulher para que se consigam atingir níveis de TSH inferiores a 2,5 mUI/L, objetivo primordial do tratamento com LT4.<sup>(10,14,156)</sup>

### **9.1.2 No Hipotiroidismo Subclínico**

Contrariamente a uma situação de hipotiroidismo clínico, quando os níveis de TSH variam entre 2,5 e 4,0 mUI/L, não existe evidência clara quanto à abordagem terapêutica a adotar, devido à escassez de dados relativos ao impacto que a terapêutica com LT4 tem na fertilidade de mulheres com hipotiroidismo subclínico e que estejam a tentar engravidar de forma natural. Assim não há certeza de que, de um modo geral, este tipo de tratamento seja recomendado para todas elas.<sup>(14,156)</sup>

Contudo, o facto de a administração de LT4 poder prevenir a progressão para um grau de hipotiroidismo mais grave, sobretudo se a mulher conseguir engravidar, e tendo em conta que doses baixas (entre 25 a 50 µg por dia) têm associados riscos mínimos, a ATA considera que a sua administração pode ser considerada, principalmente, se for detetada a presença de anticorpos antitiroideos.<sup>(14,156)</sup> Mantém-se o objetivo que seja atingida uma concentração de TSH inferior a 2,5 mUI/L.<sup>(156,256)</sup>

Em virtude da sua relação benefício/risco ainda não estar bem estabelecida, o início do tratamento deve ser ponderado e discutido com o casal, referindo toda a evidência científica que existe atualmente.<sup>(14)</sup>

É então de inferir que se pretende com o tratamento com LT4 ajudar a reestabelecer a função reprodutora normal, aumentando a probabilidade de conceção natural e reduzindo a necessidade de se recorrer a técnicas de PMA.<sup>(29)</sup>

### **9.1.3 No Hipertiroidismo**

Embora com menos evidência do que o hipotiroidismo, sabe-se que o hipertiroidismo pode afetar a fertilidade feminina e masculina. No entanto, considera-se que este problema fica resolvido após o restabelecimento do estado eutiroideu.<sup>(196)</sup> Assim, quando isto acontece, a probabilidade de a mulher conceber naturalmente aumenta.

Por outro lado, mesmo que estas mulheres sintam necessidade de recorrer a técnicas de PMA, continua a ser crucial existir uma intervenção prévia que permita normalizar os níveis de TSH (que no hipertiroidismo são inferiores a 0,3 mUI/L), pelo risco de complicações maternas e fetais inerentes a este quadro.<sup>(10)</sup> Por essa razão, recomenda-se adiar a gravidez até se atingir um estado eutiroidiano durante alguns meses.<sup>(10,156)</sup> Para isso, a ATA defende a utilização de contraceção até que a doença esteja completamente controlada.<sup>(156)</sup>

Neste sentido, as opções que podem ser apresentadas ao casal incluem terapêutica farmacológica, terapia ablativa com iodo radioativo ( $I^{131}$ ) ou cirurgia à tiroide.<sup>(49,156,196)</sup> Todas estas alternativas apresentam vantagens e desvantagens que devem, logicamente, ser explicadas ao casal antes de ser tomada alguma decisão (quadro 9.2).

**Quadro 9.2** - Vantagens e desvantagens das opções terapêuticas no hipertiroidismo, adaptado de <sup>(156)</sup>

Opção	Vantagens	Desvantagens
<b>Tratamento Farmacológico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elevada eficácia</li> <li>- Facilidade de toma e descontinuação/ajuste (se necessário)</li> <li>- Economicamente acessível</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Efeitos adversos nos primeiros meses de toma</li> </ul>
<b>Iodo Radioativo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administração oral (terapêutica prática)</li> <li>- Diminuição do bócio</li> <li>- Baixa probabilidade de recaída</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suplementação vitalícia com LT4</li> <li>- Efeitos nocivos para o feto</li> <li>- Requer adiamento da gravidez por longo período</li> </ul>
<b>Cirurgia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado eutiroidiano imediato e definitivo</li> <li>- Remissão gradual da autoimunidade</li> <li>- Desaparecimento do bócio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Requer longo período de recuperação</li> <li>- Suplementação vitalícia com LT4</li> </ul>

O tratamento farmacológico do hipertiroidismo é feito com recurso a fármacos antitiroideos, como é exemplo, o MTZ e o PTU. Esta alternativa permite atingir uma eficácia na normalização dos níveis de TSH em 1 a 2 meses, no entanto, existe probabilidade de estes voltarem a baixar abruptamente em 50 a 70% dos casos após descontinuação da terapêutica. Os efeitos adversos que podem surgir incluem o rash cutâneo ou hepatotoxicidade, este último mais associado ao PTU.<sup>(156)</sup>

A terapêutica com I<sup>131</sup> é bastante prática. Contudo, pode haver necessidade de repeti-la quando necessário e a suplementação com LT4 tem de ser feita para toda a vida, o que envolve um elevado grau de adesão por parte do indivíduo que, muitas vezes, não é fácil de atingir.<sup>(156)</sup> Para além disso, não é a melhor opção quando o casal pretende engravidar num curto espaço de tempo, porque aquilo que se recomenda é que a conceção seja adiada, pelo menos, 6 meses após o tratamento, mesmo que o estado eutiroidiano seja atingido antes desse período.<sup>(156,196)</sup> Isto é essencial porque o iodo administrado pode ter efeitos nocivos para o feto. Assim, o iodo radioativo deve ser evitado nas mulheres que não usam qualquer tipo de método contraceutivo.<sup>(196)</sup> Se a terapêutica com I<sup>131</sup> estiver nos planos do casal, deverá ser realizado um teste de gravidez 48h antes da intervenção para confirmar a inexistência de uma gravidez inesperada.<sup>(156)</sup>

Em termos do impacto que este tratamento pode ter no sistema reprodutor, tem sido reportado que a dose média usada de 370 MBq não apresenta efeitos permanentes nas gónadas femininas (embora a reserva ovárica possa ser afetada com tratamentos repetitivos) e, nos homens, apenas foram relatados pequenos danos temporários no epitélio germinativo e células de Leydig.<sup>(196,258)</sup>

Por fim, a tiroidectomia é o tipo de cirurgia mais comum para remoção da glândula da tiroide. Permite a obtenção de um estado eutiroidiano imediato e definitivo, mas também acaba por impor a obrigatoriedade de suplementação com LT4 para a vida.<sup>(156)</sup>

Algumas substâncias antioxidantes, como a melatonina, vitaminas e curcuma, têm sido indicadas em situações de infertilidade associada a hipertiroidismo masculino, sendo os resultados favoráveis na melhoria de parâmetros espermáticos. Ainda assim, tais alternativas não estão bem consolidadas pela falta de estudos nesta área.<sup>(249)</sup>

#### **9.1.4 No Eutiroidismo com presença de anticorpos antitiroideus**

Não existem, atualmente, recomendações concretas nas diretrizes relativamente a mulheres eutiroidias (níveis de TSH compreendidos entre 0,3 e 2,5 mUI/L) positivas para a presença de anticorpos anti-TPO. A abordagem que deve ser adotada não está bem estudada nem bem estabelecida, mas tendo em conta que estas mulheres apresentam um elevado risco de virem a desenvolver disfunção tiroideia, considera-se que devem ser, pelo menos, monitorizadas a cada 4 a 6 semanas.<sup>(10,156,254)</sup> Essa monitorização deve ser feita antes de se estabelecer uma gravidez, bem como durante o primeiro e segundo trimestre, pelo risco acrescido de perdas gestacionais.<sup>(254)</sup>

Neste contexto, relativamente a um possível tratamento, a ATA não faz recomendações quanto à toma de LT4.<sup>(156)</sup> Esta indicação baseia-se nas conclusões obtidas por vários estudos, em particular, o estudo TABLET que foi, até hoje, o maior estudo efetuado neste âmbito. Após submeterem 952 mulheres eutiroidianas TPO-ab positivas a tratamento com 50 µg de LT4 por dia antes e após a conceção, observou-se que o tratamento supracitado não propiciou maiores taxas de fertilização ou diminuição nas taxas de aborto comparativamente ao placebo.<sup>(259)</sup> Embora uma das limitações apontadas se relacione com o facto de a dose de LT4 ser fixa e não ajustada consoante

as necessidades, a verdade é que até hoje não existiu nenhum estudo que prove o contrário, pelo que a posição de não se estabelecer recomendações quanto à toma de LT4 continua a ser defendida pelas diretivas.

### **9.1.5 Técnicas de Procriação Medicamente Assistida**

O tratamento das disfunções tiroideias permite regularizar o padrão menstrual e reprodutivo e, assim, aumentar a probabilidade de conceção natural da mulher, pelo que, nestes casos, essa passa por ser a abordagem primária. Embora em muitas situações este procedimento seja o suficiente para resolver o problema, algumas mulheres com hipo/hipertiroidismo tratado continuam a não conseguir engravidar.<sup>(10,14)</sup> Nessas circunstâncias, é então necessário recorrer a outras opções, como é o caso das tecnologias de PMA.

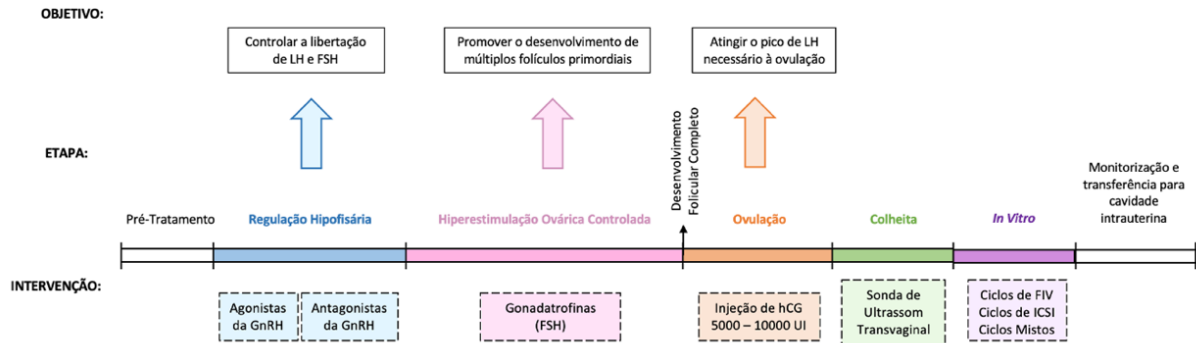
Segundo a OMS, as tecnologias de PMA definem-se como “todos os tratamentos e procedimentos que incluam o manuseamento *in vitro* de oócitos e espermatozoides humanos ou de embriões com a finalidade de estabelecer uma gravidez”. Incluem “fertilização *in vitro* e transferência de embriões, transferência intrafalópica de gametas, transferência intrafalópica de zigoto, transferência de embriões tubáricos, criopreservação de gametas e embriões, doação de oócitos e embriões e barriga de aluguer gestacional.” Importante referir que nesta definição não se inclui o procedimento de IA.<sup>(3,17)</sup>

Dados de 2018, indicam que, em Portugal, o número total de ciclos de PMA realizados, nesse ano, foi 8,6% superior ao verificado em 2017 e que 3,1% dos nascimentos registados, em 2018, ocorreram por intermédio da aplicação deste tipo de técnicas de procriação.<sup>(260)</sup> O recurso a estas tecnologias tem sido cada vez maior devido ao desenvolvimento de novas técnicas, à maior acessibilidade ao tratamento, ao decréscimo do custo associado e à maior predisposição dos casais para este tipo de alternativas que, durante muito tempo, não eram bem vistas pela sociedade.<sup>(261)</sup>

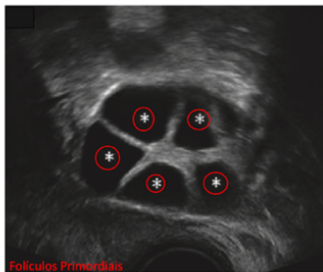
Os diferentes protocolos de PMA que existem atualmente podem diferir entre si em alguns aspetos, mas regra geral, baseiam-se sempre nos mesmos pressupostos<sup>(156)</sup>, sendo o grande objetivo comum obter e recolher o maior número de oócitos

possíveis.<sup>(10)</sup> As etapas típicas de um protocolo de PMA encontram-se esquematizadas na figura 9.1(A).

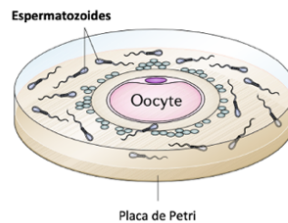
(A) Protocolo de PMA Típico



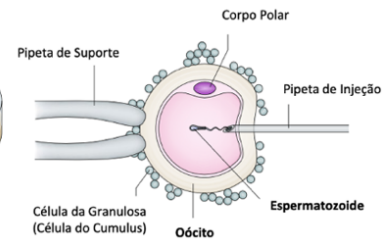
(B) Ecografia Transvaginal



(C) FIV



(D) ICSI



**Figura 9.1** - Técnicas de PMA. (A) Representação esquemática de um protocolo de PMA típico (elaboração própria a partir de <sup>(261)</sup>). Este envolve várias etapas que incluem a regulação hipofisária, a estimulação ovárica, a ovulação, a colheita, aplicação de métodos in vitro e, por fim, a fase de monitorização e transferência para a cavidade uterina. O tempo necessário para realizar cada etapa difere entre cada protocolo. (B) Exemplo de uma ecografia transvaginal em que os múltiplos folículos estão representados pelos círculos vermelhos (adaptado de <sup>(261)</sup>) (C) A FIV envolve a incubação de vários espermatozoides com 1 oócito (adaptado de <sup>(262)</sup>) (D) A ICSI envolve a injeção de apenas 1 espermatozoide diretamente no oócito (adaptado de <sup>(262)</sup>).

Após uma fase de pré-tratamento, todos os protocolos se iniciam por uma etapa de regulação hipofisária.<sup>(156,261)</sup> Com o recurso à administração subcutânea de agonistas e antagonistas da GnRH, pretende-se controlar a libertação de gonadotrofinas endógenas (LH e FSH), de forma que exista uma secreção suficiente que garanta o desenvolvimento dos folículos, mas que não seja elevada ao ponto de induzir a ovulação prematura.<sup>(156,261)</sup> Quais os agonistas e antagonistas usados e os intervalos de tempo em que essa administração é feita é o que difere de protocolo para protocolo.<sup>(261)</sup>

A esta etapa segue-se a fase de hiperestimulação ovárica controlada. Enquanto num ciclo menstrual normal, dos folículos existentes apenas um se desenvolve completamente para dar origem a apenas um oócito, o que se pretende nesta fase é fazer com que, por intermédio da administração de gonadotrofinas como a FSH, ocorra

o desenvolvimento de múltiplos folículos para que assim seja possível obter mais do que um ócito.<sup>(10,261)</sup> Este procedimento é monitorizado pela realização de ecografia. Na figura 9.1(B), pode observar-se um exemplo de uma ecografia transvaginal de um ovário com múltiplos folículos, realizada 9 dias após a estimulação.<sup>(261)</sup>

Estas ecografias são extremamente importantes porque permitem acompanhar o desenvolvimento folicular ao longo do procedimento. Quando os folículos estão suficientemente desenvolvidos, inicia-se então a fase de maturação final e libertação dos ócitos.<sup>(156)</sup> Sabendo que para ocorrer a ovulação é necessário atingir um pico nos níveis de LH, esta etapa pressupõe a administração de um análogo desta hormona.<sup>(261)</sup> Geralmente a escolha passa sempre por uma injeção única da gonadotrofina coriônica humana (hCG) em doses que variam de 5000 a 10000 UI.<sup>(156,261)</sup> Esta atua como o estímulo necessário para que a ovulação ocorra.

Posteriormente, a recolha dos ócitos é feita com uma sonda de ultrassom transvaginal.<sup>(263)</sup> A colheita da amostra de sémen, necessária para a continuidade do procedimento, deve ser feita após um período de 2 a 5 dias de abstinência sexual por masturbação, sem uso de lubrificantes.<sup>(261)</sup>

Depois de os ócitos serem colhidos, dá-se início à fase *in vitro*. O que se pretende é obter o maior número possível de embriões e, para isso, as técnicas às quais mais se recorre, são a FIV e a ICSI.<sup>(193,215)</sup>

A FIV (figura 9.1(C)), segundo a OMS, é um procedimento da PMA que “envolve fertilização extracorporal, isto é, fertilização de um óvulo fora do corpo humano”.<sup>(3,17)</sup> Em termos práticos, caracteriza-se pela incubação de um único ócito com 25 a 50 mil espermatozoides funcionais, após 4 a 6 horas da colheita realizada.<sup>(215,261)</sup>

A ICSI (figura 9.1 (D)) é uma técnica que difere da FIV, pelo facto de apenas ser injetado um único espermatozoide funcional no citoplasma do ócito.<sup>(215,261)</sup> Este procedimento constitui uma opção principalmente em casos de infertilidade masculina associados a quadros de astenozoospermia ou oligozoospermia.<sup>(193,215)</sup>

Em alguns casais, uma das opções pode passar pela realização de ciclos mistos que resultam da combinação dos últimos dois métodos.<sup>(215)</sup>

Após ser feita a monitorização dos embriões, o processo termina com a sua transferência para a cavidade intrauterina da mulher, pretendendo-se que esta acabe por engravidar.<sup>(193,261)</sup>

O recurso a este tipo de técnicas acaba por ser uma das últimas opções para os casais que pretendem engravidar e que não o conseguem fazer naturalmente, verificando-se uma procura crescente por este tipo de alternativas ao longo dos anos. Se em 1997 o número de ciclos realizados na Europa foi de 203.225, em 2017 reportou-se a realização de 940.503 ciclos, o que equivale a um crescimento de cerca de 463%. Em termos do número de nascimentos, verificou-se um total de 198.215, na Europa, no ano de 2017.<sup>(264)</sup> Estes dados indiciam que o recurso a este tipo de procedimentos é de facto benéfico, no entanto, não é infalível. Existem diversas questões que podem condicionar as taxas de sucesso destes tratamentos e, uma delas, é justamente a função tiroideia, sobretudo da mulher.

Para que um protocolo de PMA possa ser bem-sucedido, a função tiroideia da mulher tem de estar estabilizada. Assim sendo, antes de este ser iniciado, devem ser feitos todos os esforços (desde a monitorização ao tratamento) para que seja atingido um estado eutiroidiano prévio.

Isto é extremamente importante pelo impacto que algumas fases do protocolo têm no equilíbrio hormonal feminino. A etapa de hiperestimulação ovárica induz um aumento exponencial nos níveis de estrogénio circulantes na ordem dos 4.000 a 6.000 ng/L.<sup>(10,193)</sup> Consequentemente, verifica-se uma produção excessiva da TBG no fígado e uma redução da sua clearance, o que conduz à diminuição da fração livre das hormonas tiroideias em circulação.<sup>(193,265)</sup> A partir daí, o organismo interpreta esta redução como um sinal para produzir mais TSH.<sup>(156,266)</sup>

Numa mulher que apresente um quadro de hipotiroidismo descontrolado e, por isso, níveis de TSH inicialmente elevados, a aplicação deste tipo de técnicas poderá exacerbar o seu problema e, consequentemente, a taxa de sucesso das mesmas ficará comprometida, por todos os efeitos que a TSH e as hormonas tiroideias têm na fertilidade feminina. Por outro lado, esta elevação nos níveis de TSH pode conduzir ao aparecimento de disfunção tiroideia, não verificada anteriormente, em mulheres com

anticorpos antitiroideus, por serem mais suscetíveis do que aquelas que não os possuem.<sup>(10)</sup> Os efeitos que a etapa de estimulação parece ter no hipotiroidismo e na presença de anticorpos podem perdurar até 3 meses.<sup>(10)</sup>

Deste modo, a monitorização dos níveis de TSH é essencial não só no período que antecede a realização destas técnicas, mas também durante a realização das mesmas. A ATA recomenda que esse controlo deva ser feito antes da fase de estimulação ovárica e/ou 1 a 2 semanas depois.<sup>(156)</sup>

A abordagem a adotar, em termos de tratamento e regularização da função tiroideia, depende muito da situação, nomeadamente, dos níveis de TSH verificados e da existência de diagnóstico e tratamento prévio.

Mulheres que já tenham um diagnóstico prévio de hipotiroidismo e que estejam a realizar tratamento com LT4, mesmo que controladas, devem ajustar a dose do fármaco, pelo menos, 4 semanas antes do início do procedimento, para que os níveis de TSH se mantenham inferiores a 2,5 mIU/L.<sup>(10,156,267)</sup>

Quando não existe um diagnóstico, mas os níveis de TSH são muito elevados, compatíveis com um quadro de hipotiroidismo definitivo (TSH > 4,0 mUI/L), o tratamento com LT4 deve ser iniciado, independentemente de se observar ou não a presença de anticorpos.<sup>(10)</sup> Por outro lado, quando os níveis de TSH variam entre 2,5 e 4,0 mUI/L, o tratamento pode ser ponderado sobretudo se se verificar a presença de anticorpos, mas essa avaliação deve ser feita caso a caso e as doses de fármaco devem manter-se baixas, por volta dos 25 a 50 µg diárias.<sup>(10)</sup>

Já a abordagem que deve ser adotada em mulheres eutiroideias causa maior controvérsia e continua a ser um dos pontos mais debatidos neste campo. Nestas situações, o ponto determinante baseia-se na presença ou ausência de anticorpos. Enquanto na ausência destes anticorpos, não é recomendado o tratamento prévio<sup>(10)</sup>, na sua presença, as evidências não são tão claras.<sup>(10,156)</sup>

A suplementação com LT4 pode ser benéfica, pois as mulheres estão mais predispostas a desenvolverem quadros de hipotiroidismo, embora as referências científicas indiquem que o uso de LT4 não é recomendável de forma sistemática para todas elas, porque não existem dados suficientes que demonstrem melhoria nos

resultados das técnicas de PMA.<sup>(10,156)</sup> Ainda assim, a ATA refere que o tratamento pode ser considerado em doses iniciais de 25 a 50 µg, dado o seu potencial benefício que parece ser superior aos riscos mínimos associados.<sup>(156)</sup>

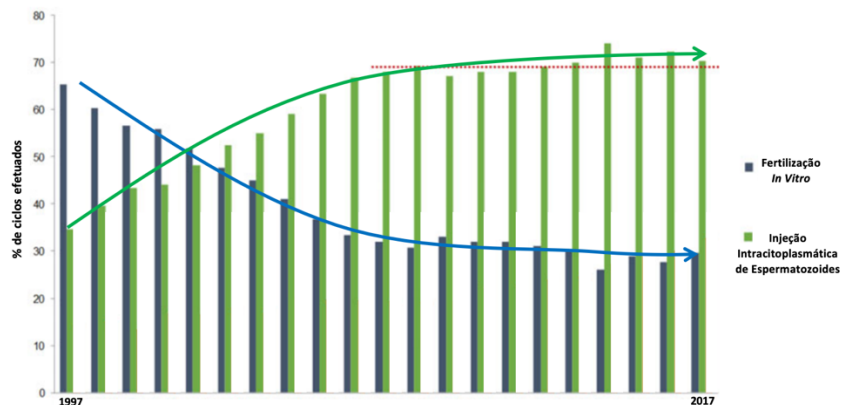
Quando o tratamento é o adequado e se conseguem atingir níveis de TSH dentro dos valores de referência, as mulheres em questão têm as mesmas hipóteses de engravidar após se proceder a uma técnica de PMA comparativamente àquelas sem problemas de tiroide prévios. As taxas de implantação e de gravidez demonstraram ser as mesmas em ambos os casos.<sup>(268)</sup>

No entanto, existe uma outra questão bastante importante a considerar. Mesmo com tratamento, a presença de anticorpos pode continuar a comprometer os resultados. Embora não pareça comprometer o número de oócitos recolhidos, um estudo realizado por Zhong *et al.*<sup>(269)</sup> demonstrou que as taxas de fertilização e implantação, após a FIV, eram menores nas mulheres onde se registava a presença de anticorpos do que naquelas em que estes estavam ausentes (64 vs 75% e 18 vs 27%, respetivamente), enquanto a taxa de aborto era maior (27 vs 12%). Outros estudos apenas relatam um impacto nas taxas de aborto.

Os mecanismos fisiopatológicos por detrás desta relação não são claros, mas algumas hipóteses incluem o potencial citotóxico que os anticorpos têm na maturação e desenvolvimento dos folículos, afetando a qualidade do oócito ou a capacidade que têm em alterar a recetividade do endométrio, suportado por evidências de alterações na qualidade e quantidade de células T endometriais.<sup>(14)</sup>

No entanto, este problema apenas parece aplicar-se em situações onde o método escolhido é a FIV.<sup>(14,270)</sup> Uma meta-análise recente publicada por Poppe *et al.*<sup>(270)</sup>, onde se estudou os resultados da ICSI em mulheres com e sem anticorpos, demonstrou taxas de aborto idênticas, o que pode indicar que a presença destes anticorpos não constitui um fator de risco para a sua ocorrência após este tipo de tratamento. O mesmo já havia sido demonstrado por Busnelli *et al.*<sup>(271)</sup> quando este reportou que as taxas de fertilização não variavam entre uma situação e outra, no caso da ICSI. Desta forma, as diretivas da ETA recomendam optar pela ICSI ao invés da FIV em mulheres com diagnóstico de tiroidite autoimune.<sup>(10)</sup> É talvez por esta razão que se tenha vindo a

verificar uma tendência crescente no uso de ICSI comparativamente à FIV ao longo dos últimos anos, tal como observado na figura 9.2.<sup>(264)</sup>



**Figura 9.2** - Percentagem de ciclos de FIV e ICSI efetuados nos últimos anos (adaptado de <sup>(264)</sup>). Desde 1997 até 2017 verificou-se uma tendência crescente no uso de ICSI e decrescente no uso de FIV.

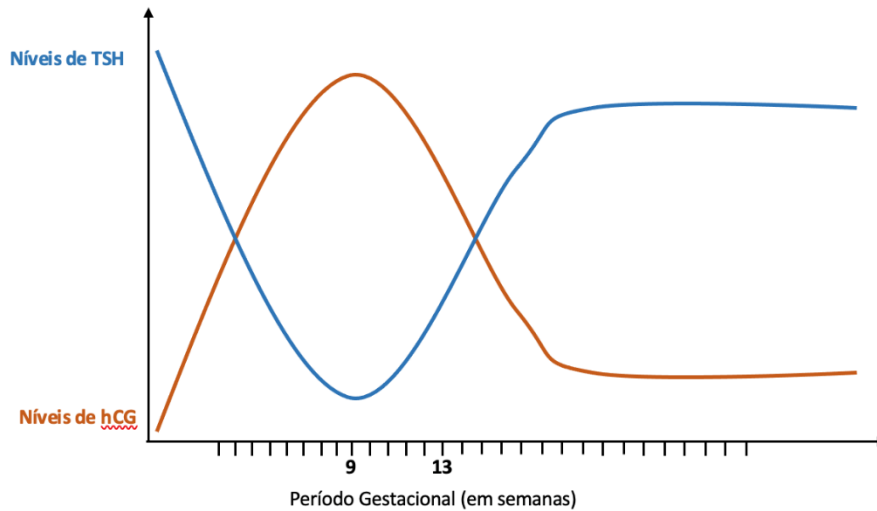
Pelo lado oposto, quando são detetados níveis muito baixos de TSH (TSH < 0,3 mUI/L) é importante conseguir alcançar o estado eutiroidiano antes de iniciar a estimulação ovárica, mesmo que os dados existentes sobre o impacto desta etapa nas mulheres com hipertiroidismo sejam escassos.<sup>(272)</sup>

Nos homens, aquilo que as diretivas elaboradas pela ETA referem é que não se recomenda adiar o processo de PMA no caso de se verificar um caso de hipo ou hipertiroidismo. Ou seja, não se considera necessário regularizar a função tiroideia do homem antes de se realizar o procedimento, a não ser que os parâmetros espermáticos estejam muito alterados.<sup>(10)</sup>

## 9.2 Abordagem Terapêutica na Gravidez

Quando se estabelece uma gravidez, as necessidades fisiológicas de T3 e T4 aumentam. Assim, aquilo que se verifica numa mulher grávida sem disfunção tiroideia é o aumento da sua produção em 40 a 50%, comparativamente a uma situação pré-gravidez, para que se consiga corresponder às necessidades e à manutenção do estado eutiroidiano.<sup>(156,273,274)</sup> Por sua vez, este aumento implica uma diminuição nos níveis circulantes de TSH. Por essa razão, as mulheres grávidas apresentam concentrações mais baixas de TSH comparativamente àquelas verificadas antes da gravidez.<sup>(156)</sup>

Este aumento na produção das hormonas tiroideias é justificado pela síntese de hCG, primeiramente pelo embrião e, mais tarde, pelo sinciciotrofoblasto da placenta, cujos níveis circulantes variam ao longo da gestação, tal como representado na figura 9.3.<sup>(275)</sup>



**Figura 9.3** – Níveis de hCG ao longo da gestação (elaboração própria a partir de <sup>(276,277)</sup>) Os níveis de hCG atingem um pico nas primeiras semanas de gestação e, a partir daí, decrescem gradualmente até ao término da gravidez.

Como a síntese de hormonas tiroideias acompanha a síntese de hCG, à semelhança do verificado para esta última, o pico de produção das primeiras e, conseqüentemente, a diminuição dos níveis de TSH, ocorre durante o primeiro trimestre de gravidez, mais especificamente, por volta da 9ª à 13ª semana de gestação.<sup>(276)</sup> A partir daí, e ao longo de todo o 2º e 3º trimestre, a produção de T3 e T4 vai diminuindo e os níveis de TSH vão aumentando progressivamente, mantendo-se ainda assim sempre abaixo dos valores de referência verificados numa mulher que não esteja grávida.<sup>(276,277)</sup>

Existem 2 formas através das quais a hCG influencia a produção de hormonas tiroideias. De uma maneira direta, sendo estruturalmente homóloga ao TSH, consegue ligar-se aos seus recetores presentes no epitélio da tiroide materna e, assim, estimular a glândula a produzir maiores quantidades de T3 e T4.<sup>(278,279)</sup> Por outro lado, a hCG consegue ligar-se aos recetores da LH no corpo lúteo materno, promovendo um aumento na síntese de estradiol. A partir daí, de forma semelhante ao que acontece nos protocolos de PMA anteriormente mencionados, esse aumento nos níveis de estradiol vai conduzir a um aumento nos níveis de TBG, o que por sua vez fará baixar a fração livre de T3 e T4 em circulação e aumentar a fração ligada.<sup>(266,275,280)</sup>

Uma mulher que esteja grávida e apresente uma disfunção tiroideia, como hipotireoidismo, não vai ter capacidade para responder ao aumento das necessidades pois não irá conseguir produzir as hormonas tiroideias em quantidade suficiente. O pouco que é produzido vai sendo utilizado e daí surge um desequilíbrio, que culmina numa diminuição dos níveis de T3 e T4 e, conseqüente, aumento dos níveis de TSH, que é o oposto daquilo que se deve verificar numa situação de gravidez. Esta exacerbação do hipotireoidismo materno piora aquando da presença de anticorpos antitiroideos pois a capacidade de resposta da glândula vai ser ainda menor.

Por esta razão, é essencial proceder-se à avaliação da função tiroideia durante o período de gestação. A ATA e as outras sociedades de renome na área não estabelecem recomendações a favor ou contra a monitorização universal dos níveis de TSH na gravidez, embora se defenda que existe benefício em fazê-lo desde cedo para diminuir as taxas de abortos espontâneos que podem ocorrer.<sup>(156)</sup>

A essa monitorização devem ser submetidas as mulheres com diagnóstico prévio de hipotireoidismo, para eventual ajuste da terapêutica, e as mulheres que estejam em risco de desregulação, para perceber se existe necessidade de se intervir ou não. Estas últimas incluem mulheres eutiroideas positivas para a presença de anticorpos antitiroideos, que tenham sido submetidas a hemitireoidectomia, ou aquelas previamente tratadas com iodo radioativo.<sup>(156)</sup> Nestas situações, recomenda-se monitorização a cada 4 semanas até meio da gestação e, posteriormente, pelo menos uma avaliação até ao término da gravidez, idealmente por volta das 30 semanas.<sup>(156,281)</sup>

Uma das grandes dificuldades que se enfrenta neste processo é definir os limites de referência para a TSH neste nicho populacional.<sup>(156)</sup> Os intervalos de referência usados para a análise devem ser, preferencialmente, os definidos pelo laboratório onde se efetua a determinação. Se isso não for possível poderá usar-se como exemplo aqueles definidos pela ATA e AES, especificados na tabela 9.1.<sup>(156,191,254)</sup>

**Tabela 9.1** - Intervalos de referência para os níveis de TSH na gravidez, estabelecidos pela ATA e ETA (adaptado de <sup>(10,156)</sup>)

Período Gestacional	[TSH] (mU/L)
1º Trimestre	0,1 – 2,5
2º Trimestre	0,2 – 3,0
3º Trimestre	0,3 – 3,5

O intervalo de referência da TSH numa situação de gravidez, comparado com o homólogo em situações de não gravidez, apresenta uma redução tanto no limite superior como no inferior, compatível com as alterações fisiológicas anteriormente mencionadas.<sup>(276,277)</sup> É expectável que os valores de referência sejam inferiores no primeiro trimestre, pois é nesta fase que se verifica a maior produção de hormonas tiroideias.

O grau de redução nos limites de TSH pode variar bastante entre diferentes populações, devido às disparidades que se podem verificar em termos do aporte de iodo e dos métodos utilizados para dosear a TSH, pelo que quando se recorre a este tipo de intervalos generalizados é preciso ter isso em consideração.<sup>(156)</sup>

A abordagem a adotar difere consoante os níveis de TSH observados e a esquematização das recomendações publicadas para a gravidez encontra-se inserida no anexo 2.

### 9.2.1 No Hipotiroidismo

Tendo por base o que já foi mencionado anteriormente, numa situação de hipotiroidismo durante a gravidez, poderá ser necessário realizar suplementação com LT4 para colmatar as necessidades maternas.

Em primeiro lugar, a abordagem que se deve adotar vai depender da existência ou ausência de uma terapêutica prévia com LT4.

Se a mulher grávida já fazia anteriormente este tipo de suplementação, recomenda-se um aumento na dose de LT4 assim que se confirme a gravidez.<sup>(273,274)</sup> Esse ajuste vai depender dos níveis de TSH observados e da etiologia do hipotiroidismo. Por exemplo,

casos induzidos por cirurgia ou tratamento com iodo radioativo vão pressupor maiores dosagens por afetarem de uma forma mais expressiva a glândula tiroideia.<sup>(274,280)</sup>

De um modo geral, o indicado é aumentar a dose em 20 a 30% assim que a gravidez seja detetada, o que em termos práticos equivale à toma adicional de 2 comprimidos por semana (isto é, passar de 7 a 9 comprimidos semanais).<sup>(156,254,281)</sup> Naturalmente este tipo de alteração na terapêutica tem de ser acompanhado pelo médico e pode variar consoante a situação.<sup>(156)</sup> Por exemplo, se os níveis de TSH detetados forem muito elevados (superiores a 20 mUI/L), poderá ser necessário aumentar as doses em 75 a 100 µg por dia.<sup>(254)</sup>

Após o parto, a dose deve ser reduzida para aquela previamente estabelecida antes da gravidez e dever-se-á proceder à monitorização dos níveis de TSH 6 semanas depois.<sup>(156,191,254)</sup>

Quando não existe uma terapêutica prévia, a abordagem que se deve adotar depende muito da situação e, sobretudo, dos níveis de TSH detetados.

Quando os níveis de TSH se encontram muito acima do limite superior do intervalo de referência definido para um contexto de gravidez, estabelecendo assim, a presença de um quadro de hipotiroidismo definitivo, inicia-se o tratamento imediato com LT4 oral.<sup>(156)</sup> Outros tipos de alternativas são fortemente contraindicados.<sup>(156,191)</sup>

Por outro lado, quando os níveis de TSH estão acima do limite de referência, mas não se encontram suficientemente elevados para estabelecer um quadro de hipotiroidismo clínico, não existe um consenso quanto ao tratamento e, portanto, as recomendações que existem são discrepantes entre si.<sup>(256)</sup> Enquanto a ETA e a AES defendem o benefício do tratamento, a ATA recomenda-o apenas quando associados a estes níveis ligeiramente elevados, se deteta a presença de anticorpos antitiroideus.<sup>(10,156,191)</sup>

Esta recomendação da ATA é suportada pelas evidências apresentadas por vários estudos, como o realizado em 2010 por Negro *et al*.<sup>(282)</sup>, onde se demonstrou que a intervenção com LT4 foi capaz de reduzir as taxas de abortos espontâneos em mulheres com hipotiroidismo subclínico e presença de anticorpos antitiroideus.

De acordo com estes dados, a ATA estabeleceu alguns critérios de intervenção. Estes estão incluídos nas suas diretivas mais recentes e encontram-se enumerados na tabela 9.2.

**Tabela 9.2** - Critérios de intervenção, estabelecidos pela ATA, num contexto de gravidez (adaptado de <sup>(156)</sup>)

<b>Critério</b>	<b>Recomendação</b>
Mulheres com TSH superior a 10,0 mU/L	<b>Tratamento recomendado</b>
Mulheres TPOAb-positivas e TSH superior ao valor de referência específico da gravidez	
Mulheres TPOAb-negativas e TSH superior ao valor de referência específico da gravidez, mas abaixo de 10,0 mU/L	<b>Tratamento pode ser ponderado</b>
Mulheres TPOAb-positivas e TSH acima de 2,5 mU/L, mas abaixo do valor de referência específico da gravidez	
Mulheres TPOAb-negativas e TSH dentro dos valores de referência	<b>Tratamento não recomendado</b>

A maioria dos casos de hipotireoidismo na gravidez são temporários e acabam por se resolver no pós-parto, pelo que nesse momento a terapêutica pode ser descontinuada.<sup>(156)</sup> Esta decisão deve ser feita de forma partilhada, mas em qualquer caso deverá ser efetuada a monitorização no final das 6 semanas.<sup>(156,191)</sup>

### 9.2.2 No Hipertireoidismo

Como referido, na gravidez verifica-se um aumento na produção de hormonas tiroideias e uma diminuição nos níveis de TSH. Estas alterações nos níveis hormonais são normais e não são problemáticas e, portanto, não requerem qualquer tipo de intervenção. Porém, podem surgir situações mais graves de tireotoxicose caracterizadas por níveis exacerbados de T3 e T4 e níveis praticamente indetetáveis de TSH.<sup>(156)</sup>

A esta situação dá-se o nome de tireotoxicose transitória gestacional, limitada ao primeiro trimestre, que pode ocorrer em 1 a 3% das gravidezes e que se resolve espontaneamente ao final de 14 a 18 semanas de gestação.<sup>(283,284)</sup> Por este motivo, não se recomenda a indicação de fármacos antitiroideus, porque, além de a situação se resolver por si própria, a sua utilização numa fase inicial de gravidez pode conduzir a riscos acrescidos de problemas congénitos, por serem fármacos altamente teratogénicos devido à sua capacidade em atravessar a barreira placentária.<sup>(156)</sup> Assim,

não existe grande necessidade de intervenção nos casos de hipertiroidismo que surgem durante a gravidez.

Contudo, o mesmo não se aplica quando as grávidas apresentam um diagnóstico prévio de hipertiroidismo, para o qual já estejam a realizar terapêutica com este tipo de fármacos. Neste contexto, devem recorrer de imediato a um médico, assim que se confirmar a gravidez, para perceber qual a melhor abordagem na sua situação.<sup>(156)</sup>

Se a terapêutica necessária para atingir o estado eutiroidiano consistir na administração de doses baixas de MTZ e PTU (o que corresponde a 5-10 mg/dia e 100-200mg/dia, respetivamente), o médico poderá sugerir a sua descontinuação, tendo em consideração vários aspetos, nomeadamente, o historial da doença, a avaliação laboratorial da função tiroideia e a duração da terapêutica. Contudo, esta estratégia deverá ser acompanhada de uma monitorização mais frequente dos níveis séricos de TSH a cada 1 a 2 semanas, principalmente durante o primeiro trimestre, passando essa avaliação a ser feita em períodos mais prolongados no 2º e 3º trimestre, caso se observem níveis de TSH estabilizados ao longo do tempo.<sup>(156)</sup>

Em situações em que a cessação da terapêutica implique um risco muito elevado de tireotoxicose (por exemplo, em mulheres que efetuam tratamentos com doses superiores às mencionadas anteriormente ou que estejam a realizar terapêutica há menos de 6 meses), deverá manter-se o tratamento.<sup>(156)</sup> Nestes casos, a primeira opção deverá passar pela toma de PTU durante o primeiro trimestre, em virtude de apresentar menos riscos que o MTZ, nesta fase de gravidez.<sup>(156,254)</sup>

A mudança de MTZ para PTU deve ser feita com base numa proporção de 1:20, ou seja, se o tratamento com MTZ for prescrito numa toma diária de 5mg, o tratamento com PTU deve ser de 100mg<sup>(156,254)</sup> e dividido preferencialmente em 2 tomas, uma vez que o tempo de semivida deste fármaco é inferior ao do MTZ.<sup>(285)</sup> A monitorização proposta envolve a medição dos níveis séricos de TSH a cada 2 a 4 semanas.<sup>(156)</sup>

Após o primeiro trimestre não existem evidências acerca do fármaco mais adequado e, por isso, não existem recomendações sobre a mudança na medicação.<sup>(156)</sup>

A tiroidectomia pode ser uma opção na gravidez, quando são necessárias doses demasiado elevadas de fármacos antitiroideus para atingir o estado eutiroides,

verificando-se reações adversas durante o tratamento ou quando existe fraca adesão à terapêutica.<sup>(156,254)</sup> Nestas situações, a tiroidectomia deve ser realizada no segundo trimestre.<sup>(254)</sup>

### **9.2.3 No Eutiroidismo com presença de anticorpos antitiroideus**

Tal como já referido anteriormente, a presença de anticorpos pressupõe uma monitorização regular da função tiroideia a cada 4 semanas de gestação, pelo possível desencadear de um quadro de hipotiroidismo.<sup>(156,254)</sup> Em termos de tratamento, não existem evidências suficientes para afirmar o benefício da toma de LT4.<sup>(156)</sup> Ainda assim, a ATA considera que a sua administração nestas situações pode ser considerada, sobretudo se a mulher tiver historial de abortos espontâneos, dado que os seus possíveis benefícios ultrapassam os riscos mínimos associados. Neste sentido, sugere-se que o tratamento seja efetuado com doses baixas de LT4, na ordem dos 25 a 50 µg/dia.<sup>(156)</sup>

## 10. Monitorização e Abordagem Terapêutica no Homem

Quando numa situação de infertilidade se suspeitar que a causa etiológica é masculina, deverá ser feita uma avaliação rigorosa de vários parâmetros, entre os quais, o historial terapêutico e patológico do homem, exames físicos que ajudem a detetar eventuais problemas e análise dos seus níveis hormonais, de forma a averiguar se existem desequilíbrios neste sentido que possam justificar o problema, como é o caso das disfunções tiroideias.<sup>(286)</sup>

Dado que as disfunções tiroideias afetam de forma clara a fertilidade masculina, nomeadamente, o processo de espermatogénese, é importante realizar-se também uma análise ao sémen, para perceber de que modo a sua presença impacta a sua qualidade em termos de volume, contagem de espermatozoides e repercussão na respetiva morfologia e funcionalidade.<sup>(59)</sup> Conclusões mais rigorosas pressupõem a análise de, pelo menos, 2 amostras que devem ser obtidas com intervalo de 1 mês, após 2 a 5 dias de ausência de ejaculação.<sup>(261)</sup>

Se a causa da alteração dos parâmetros seminais estiver relacionada com a presença de um quadro de hipo ou hipertiroidismo, é possível reverter o quadro clínico através da reposição da função tiroideia, recorrendo às abordagens clássicas de tratamento para ambas as situações.<sup>(59)</sup>

À semelhança do verificado para o hipertiroidismo, onde estudos demonstram o impacto positivo do tratamento com fármacos antitiroideos na melhoria da qualidade do sémen<sup>(287)</sup>, no hipotiroidismo tem-se vindo a reportar, de igual forma, o benefício do tratamento com LT4 nos referidos parâmetros e, conseqüentemente, na melhoria da fertilidade masculina.<sup>(288)</sup>

Todavia, tal abordagem poderá não ser suficiente para contornar o problema e, em casos mais graves, poderá ser necessário submeter o homem a um processo de indução da espermatogénese.<sup>(289)</sup>

Este processo envolve a administração conjunta de preparações subcutâneas de hCG e FSH. A primeira etapa caracteriza-se pela administração subcutânea de hCG em doses de 2000 UI, 2 a 3 vezes por semana, durante 3 meses ou períodos superiores, caso não

se consiga atingir de imediato os níveis de testosterona desejados. Em alguns casos a resposta ao tratamento é positiva, podendo, por isso, terminar de imediato, mas noutros é necessário dar continuidade com a administração conjunta de FSH em doses de 150 UI, por intervalos de 18 meses.<sup>(289)</sup>

No entanto, dada a morosidade do processo e a despesa associada, é importante existirem alternativas para os casais que não podem comportar os custos ou que tenham urgência na obtenção de resultados.<sup>(289)</sup> Nestas situações, as técnicas de PMA poderão ser a melhor opção.<sup>(286)</sup>

Dentro das técnicas disponíveis, considera-se a ICSI a melhor alternativa nos casos de infertilidade masculina.<sup>(193,215)</sup> Enquanto o benefício em restaurar a função tiroideia, antes de se efetuar a técnica está bem estabelecido nas mulheres, no homem não existem muitas evidências que justifiquem essa necessidade porque os resultados da ICSI são sempre muito positivos, independentemente da qualidade do sémen.<sup>(262,286)</sup> Isto explica-se pelo facto de, atualmente, existirem vários procedimentos que permitem obter a porção ideal de esperma a partir das amostras de sémen como, por exemplo, a centrifugação por gradiente de densidade.<sup>(262)</sup>

## **11. Suplementação**

### **11.1 Suplementação com Iodo**

O iodo é um oligoelemento que não é produzido pelo organismo, sendo normalmente obtido através da alimentação.<sup>(156)</sup> Mulheres em idade reprodutiva devem ter uma ingestão diária de 150 µg, mas essas necessidades aumentam em contexto de gravidez em cerca de 50%.<sup>(156,254)</sup>

Para responder a esta carência e, por outro lado, compensar as perdas de iodo verificadas pelo aumento da sua clearance renal, é necessário recorrer à suplementação oral sob a forma de iodeto de potássio durante a gravidez.<sup>(156,191,254,275)</sup> Esta deve ser iniciada idealmente cerca de 3 meses antes da conceção, devendo ser, por isso, um dos primeiros passos a considerar, quando um casal pretende engravidar.<sup>(156)</sup> As quantidades de iodo recomendadas pela OMS são de 250 µg diárias para todas as mulheres grávidas, não devendo ser ultrapassadas as 500 µg.<sup>(156,191,254,290)</sup>

### **11.2 Suplementação com Selénio**

O selénio é também um oligoelemento extremamente importante para o organismo e encontra-se presente em grandes quantidades na glândula tiroideia, por fazer parte da constituição das designadas selenoproteínas, de que são exemplo, as deiodinases. Deste modo, a sua presença vai influenciar o processo de ativação das hormonas tiroideias (isto é, a conversão de T4 em T3) e o metabolismo das mesmas. Por outro lado, algumas selenoproteínas têm também um papel determinante na defesa antioxidante da glândula tiroideia por serem responsáveis por eliminar os radicais livres de oxigénio produzidos durante a síntese das hormonas tiroideias e podem atuar como agentes anti-inflamatórios na tiroidite autoimune, por inibirem fatores como o IFN-γ, o TNF-α e a IL-2.<sup>(291)</sup>

Porém, mesmo que se defenda a possível utilidade da suplementação com selénio, particularmente nas mulheres grávidas que apresentem anticorpos antitiroideus, as diretrizes existentes não recomendam o seu uso durante a gravidez, em nenhuma

## A Infertilidade e Função Tiroideia: a sua relação e respetiva abordagem terapêutica

circunstância, por não existirem dados suficientes relativos ao benefício e riscos associados.<sup>(156)</sup>

## 12. Impacto do Diagnóstico

Como referido anteriormente, a procriação sempre foi vista pela sociedade como um passo fundamental e quase obrigatório na vida de um casal. Essa imposição não é tão expressiva nos dias de hoje, mas ainda existe, criando uma pressão social enorme em todas as mulheres, sobretudo naquelas que têm dificuldades em engravidar.

Deste modo, o diagnóstico de infertilidade acaba por acarretar efeitos psicológicos muito negativos, mais detetáveis nas mulheres que nos homens, como sentimentos de tristeza, frustração, fracasso, inveja e culpa, muitas vezes associados ao pensamento de que o parceiro não teria problemas em ser pai caso estivesse com outra mulher.<sup>(292)</sup> Este tipo de sensações é o que, posteriormente, faz despoletar problemas de ansiedade, depressão e baixa autoestima, sendo este problema, inclusive, considerado como o 5º distúrbio com maior impacto psicológico em termos globais.<sup>(31,293)</sup> A forma como a mulher depois acaba por percecionar o próprio corpo, muitas vezes renegando-o, condiciona também o seu grau de satisfação sexual e a forma como se relaciona com o companheiro.<sup>(293)</sup>

Assim, é natural que o relacionamento do casal fique afetado. Um estudo realizado em Portugal<sup>(294)</sup>, publicado no ano de 2017, demonstrou que a parentalidade é um dos pontos mais valorizados numa relação. A impossibilidade de isto acontecer, associada a todas as questões psicológicas mencionadas, pode criar algum mau estar, distanciamento e problemas de comunicação entre os dois. Por essa razão, aconselha-se que todos os casais tenham, desde logo, acompanhamento profissional, de modo a diminuir a carga emocional associada e tornar o processo menos doloroso.<sup>(293)</sup>

Por outro lado, a parte económica pode também contribuir, pelo facto de muitos casais não terem as condições necessárias para suportar os custos dos tratamentos, como aqueles associados à PMA, que muitas vezes constituem a última esperança para o casal. Resultados divulgados pelo estudo Afrodite<sup>(28)</sup>, demonstraram que em 2009, 14,6% dos indivíduos não tinha disponibilidade para pagar o preço médio de um tratamento deste género e que 93,7% considerava ser o Serviço Nacional de Saúde (SNS) quem os deveria financiar de forma parcial ou total.

A boa notícia é que, desde então, o panorama mudou e, atualmente, Portugal é considerado um dos melhores países europeus a nível de legislação, acesso aos tratamentos e comparticipação.<sup>(295)</sup> Atualmente, o SNS comparticipa 3 ciclos de tratamentos de primeira linha (que inclui a indução da ovulação) em mulheres até aos 42 anos de idade, e outros 3 de tratamentos de segunda linha (isto é, FIV e ICSI) em mulheres até aos 40, o que dá um total de 6 ciclos<sup>(295,296)</sup>, permitindo que, pelo menos, a parte económica deixe de ser um motivo de tanta preocupação. Por outro lado, o tempo de espera para receber este tipo de apoios por parte do SNS é longo e, por isso, muitos casais acabam por abdicar deste desejo e optar por alternativas como a adoção ou, até mesmo, permanecer sem filhos.<sup>(295)</sup>

### **13. Conclusão**

A infertilidade é uma doença cada vez mais proeminente na sociedade e o número de casos diagnosticados está a aumentar. Deste modo, é essencial que a atenção para o tema e as medidas instituídas acompanhem essa evolução na mesma proporção.

Os cuidados associados envolvem não só o seu diagnóstico e tratamento, mas também a sua prevenção, que só é possível quando são conhecidos os possíveis fatores etiológicos. Durante muitos anos, a informação existente era bastante escassa, porém, com o aparecimento de novos estudos, isso tem vindo a melhorar, contribuindo para o estabelecimento de novas associações, que incluem a forma como a fertilidade feminina e masculina é afetada pela exposição a determinados fatores ambientais, por alguns estilos de vida adotados e, ainda, pela presença de certas patologias, de que são exemplo as disfunções tiroideias.

A relação da função tiroideia com casos de infertilidade feminina e masculina foi estabelecida recentemente, sendo o número de evidências suficiente para a consolidar. Por esse motivo, foram criadas as diversas diretivas mencionadas ao longo da presente dissertação, que mesmo estando atualizadas requerem constante confirmação devido às novas informações que vão surgindo. Ainda assim, é necessário continuar a reunir esforços para que exista maior uniformização das recomendações entre as diferentes entidades.

Atualmente, numa situação em que se suspeite que a presença de disfunção tiroideia possa estar na base de um caso de infertilidade, é recomendado determinar os níveis séricos de TSH e avaliar a presença de anticorpos anti-TPO. Consoante os dados obtidos, as estratégias terapêuticas variam, mas o objetivo é sempre conseguir atingir um estado eutiroidiano estável. Para isso ser possível, na presença de um quadro de hipotiroidismo clínico, é necessário recorrer-se à suplementação oral com LT4, na dose adequada ao quadro clínico e aos níveis de TSH determinados. Já na presença de um caso de hipotiroidismo subclínico, a LT4 pode ser ponderada em doses baixas (25 a 50  $\mu\text{g}/\text{dia}$ ), sobretudo quando se deteta a presença de anticorpos. Por outro lado, numa situação de hipertiroidismo, o tratamento pode ser feito com recurso a fármacos antitiroideus (como o MTZ e PTU), iodo radioativo ou intervenções cirúrgicas, devendo

a escolha ser feita com base nos prós e contras de cada opção, conforme as necessidades do casal.

Quando esta abordagem não é suficiente para estabelecer uma gravidez, o passo seguinte envolve as técnicas de PMA, de que são exemplo a FIV e ICSI. Tendo em conta que a função tiroideia interfere com as suas taxas de sucesso, continua a ser extremamente importante conseguir atingir o eutiroidismo antes de se dar início ao processo.

Nas mulheres expostas a maiores riscos, após engravidar, é também recomendada a monitorização da sua função tiroideia. Casos de hipotireoidismo na gravidez, sobretudo quando os níveis de TSH estão muito elevados, pressupõem o aumento das doses de LT4 ou o início de tratamento, caso este não esteja previamente instituído. Em contrapartida, nas mulheres com hipertireoidismo, níveis de TSH baixos não são preocupantes, mas se possível a terapêutica com fármacos antitiroideos, instituída anteriormente, deve ser descontinuada. Caso isto não seja possível, deverá optar-se pelo PTU em detrimento do MTZ, no primeiro trimestre de gravidez.

No entanto, não é só o estabelecimento de recomendações terapêuticas que importa neste contexto. O aumento da informação disponível sobre este assunto é também essencial para os profissionais de saúde conseguirem identificar, de forma mais célere, situações de risco com base em fatores como a existência de historial de abortos espontâneos, a presença de sintomas possivelmente associados a disfunções tiroideias, idade superior a 30 anos, o diagnóstico de doenças autoimunes e a residência em zonas que promovam um aporte insuficiente de iodo. A realização de exames complementares, associada à caracterização do respetivo quadro, permitirá estabelecer o diagnóstico e, intervir da forma mais adequada, consoante a respetiva situação. Quanto mais cedo a situação for identificada, mais vantajoso é, porque a probabilidade de conceção da mulher vai diminuindo ao longo do tempo.

Por outro lado, o desenvolvimento de ações que contribuam para informar e esclarecer a população sobre esta temática, é extremamente benéfico, porque permite, para além de desmistificar o tema, alertar as pessoas para este problema, dando-lhes a conhecer as opções existentes para o contornar, nomeadamente, as técnicas de PMA.

Ao mesmo tempo, existe outro ponto crítico deste processo que se prende com a melhoria da acessibilidade e disponibilidade dos serviços de acompanhamento à fertilidade, como as consultas. Embora Portugal seja um país já bastante evoluído neste sentido, em muitos outros locais no mundo, esse acesso não é justo nem igual para todos, existindo muita discriminação e, onde o tratamento da infertilidade, ainda não é visto como uma prioridade. Essa evolução só será possível se forem alocados os recursos financeiros e humanísticos necessários para o efeito.

A intervenção que o farmacêutico comunitário pode ter na gestão de uma situação de infertilidade associada a disfunções tiroideias não é muito clara. Geralmente, o contacto com este tipo de situações está reservado ao casal e ao médico que os acompanha. Ainda assim, o farmacêutico pode desempenhar um papel importante no incentivo à adesão da terapêutica recomendada nestas situações. Para além disto, este profissional de saúde pode dar um contributo positivo na promoção de estilos de vida mais saudáveis, que envolvem evitar o consumo de álcool, café e, sobretudo, tabaco, privilegiar hábitos alimentares mais saudáveis que ajudem a manter o IMC dentro de intervalos considerados razoáveis e diminuir o stress, para que não só a fertilidade seja potenciada, mas para que a relação do casal não fique afetada perante as circunstâncias.

Em suma, tem-se vindo a verificar uma grande evolução nesta área, existindo cada vez mais opções e oportunidades para os casais que se deparam com este tipo de diagnóstico. Contudo, o caminho ainda é longo. É necessário continuar a investir no desenvolvimento de novas tecnologias, privilegiar o acompanhamento destes casais e garantir que a informação chega a todos, pois só deste modo é que será possível fazer com que este tema deixe de ser um tabu.

## 14. Referências Bibliográficas

1. Direitos sexuais: uma declaração da IPPF. Federação Internacional de Parentalidade Planeada. 2008.
2. Freitas RB, Maciel A, Mendes MF. Segundo filho: uma transição incerta. Inquérito à Fecundidade - 2019, Instituto Nacional de Estatística, I.P. 2021; 95–119 p.
3. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. *Fertil Steril*. 2009;92(5):1520–4.
4. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med*. 2012;9(12):1–12.
5. Borumandnia N, Majd HA, Khadembashi N, Alaii H. Worldwide trend analysis of primary and secondary infertility rates over past decades: a cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2022;20(1):37–46.
6. Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Hum Reprod Update*. 2014;21(4):411–26.
7. Davis MF, Khosla R. Infertility and human rights: a jurisprudential survey. *Colum J Gend L*. 2020;267(2014):1–45.
8. Hart RJ. Physiological aspects of female fertility: role of the environment, modern lifestyle, and genetics. *Physiol Rev*. 2016;96(3):873–909.
9. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev*. 2010;31(5):702–55.
10. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction. *Eur Thyroid J*. 2021;9(6):281–95.
11. 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(5):605–19.
12. La Vignera S, Vita R, Condorelli RA, Mongioì LM, Presti S, Benvenga S, et al. Impact of thyroid disease on testicular function. *Endocrine*. 2017;58(3):397–407.
13. Wajner SM, Maia AL, Wagner MS. Clinical implications of altered thyroid status in male testicular function. *Nucleus*. 2009;2–8.
14. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(4):101378.
15. Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida. PMA em Portugal

- [Internet]. 2022 [consultado em 20 de Setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.cnpma.org.pt/cidadãos/Paginas/pma-em-portugal.aspx>
16. Assembleia da República. Lei n.º 32/2006 - Diário da República n.º 143/2006, Série I de 2006-07-26 - Procriação medicamente assistida. 2006;17–38.
  17. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care. *Fertil Steril*. 2017;108(3):393–406.
  18. Starc A, Trampuš M, Pavan Jukić D, Rotim C, Jukić T, Polona Mivšek A. Infertility and sexual dysfunctions: a systematic literature review. *Acta Clin Croat*. 2019;58(3):508–15.
  19. Gaigbe-Togbe V, Bassarsky L, Gu D, Spoorenberg T, Zeifman L. World population prospects 2022. 2022;1–54 p.
  20. Eurostat. Fertility Statistics [Internet]. 2022 [consultado em 20 de Setembro de 2022]. Disponível em: <https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/SEPDF/cache/1273.pdf>
  21. Eijkemans MJC, Van Poppel F, Habbema DF, Smith KR, Leridon H, Te Velde ER. Too old to have children? Lessons from natural fertility populations. *Hum Reprod*. 2014;29(6):1304–12.
  22. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1144–7.
  23. Velde T., Peter L. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update*. 2002;8(2):141–54.
  24. Baker TG. A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1963;158:417–33.
  25. Block E. Quantitative morphological investigations of the follicular system in women. *Block, Quantitative Morphological Investigations*. 1952;14 (1-2):108-23
  26. Broekmans FJ, Faddy MJ, Scheffer G, te Velde ER. Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause. *Menopause*. 2004;11(6, Part 1 of 2):607–14.
  27. Crawford NM, Steiner AZ. Age-related infertility. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(1):15–25.
  28. Carvalho JS, Santos A. Estudo AFRODITE - Caracterização da Infertilidade em Portugal, Estudo na Comunidade. 2009.
  29. Khizroeva J, Nalli C, Bitsadze V, Lojaco A, Zatti S, Andreoli L, et al. Infertility in women with systemic autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101369.
  30. Associação Portuguesa de Fertilidade. Infertilidade [Internet]. 2022 [consultado em 20 de Setembro de 2022]. Disponível em: <https://apfertilidade.org/infertilidade/>

31. WHO. Infertility [Internet]. 2020. [consultado em 20 de Setembro de 2022] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
32. Nelson-Hurst M. The encyclopedia of ancient history. John Wiley & Sons, Inc. 2013.
33. Morice P, Josset P, Chapron C, Dubuisson JB. History of infertility. Hum Reprod Update. 1995;1(5):497–504.
34. Kalra B, Baruah M, Kalra S. The Mahabharata and reproductive endocrinology. Indian J Endocrinol Metab. 2016;20(3):404–7.
35. Dake CL. Infertility: a survival guide for couples and those who love them. New Hope Pub; 2001; 272 p.
36. Kramer SN, Durand J-M. The women in ancient sumer: gleanings from sumerian literature. Int assyriologischer KongreB Bd33 La Femme dans le Proche-Orient Antiq. 1986;33:107–11.
37. Marsman H. Women in Ugarit & Israel, their social and religious position in the context of the ancient near East. Journal of Chemical Information and Modeling. 2017;53:21–25.
38. Sharma RS, Saxena R, Singh R. Infertility & assisted reproduction: a historical & modern scientific perspective. Indian J Med Res. 2018;(11):10–4.
39. Izzo CR, Monteleone PAA, Serafini PC. Human reproduction: current status. Rev Assoc Med Bras. 2015;61(6):557–9.
40. Spallanzani L. Dissertations relative to the natural history of animals and vegetables. Gale ECCO, Print Editions. 2010
41. Bozzini G, Seveso M, Bono P, De Francesco O, Mandressi A, Taverna G. Lazzaro Spallanzani (1729-1799): the first successful artificial insemination experiments. J Urol. 2016;195(4).
42. Ombelet W, Van Robays J. Artificial insemination history: hurdles and milestones. Facts, views Vis ObGyn. 2015;7(2):137–43.
43. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. Lancet. 1978;2(8085):366.
44. The Nobel Assembly. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2010 to Robert G. Edwards for the development of in vitro fertilization [Internet]. 2010 [consultado em 20 de Setembro de 2022]. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2010/press-release/>
45. Wasilewski T, Łukaszewicz-Zajac M, Wasilewska J, Mroczko B. Biochemistry of infertility. Clin Chim Acta. 2020;508:185–90.
46. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. Reprod Biol Endocrinol. 2015;13(1):1–9.
47. Lunenfeld B, Van Steirteghem A. Infertility in the third millenium: implications for the individual, family and society: Condensed meeting report from the Bertarelli

- Foundation's Second Global Conference. *Hum Reprod Update*. 2004; 10(4):317–26.
48. Soares S, Rodrigues T, Barros H. Prevalência de infertilidade na cidade do Porto. *Acta Med Port*. 2011;24(5):699–706.
  49. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Farmacologia Básica e Clínica*. 12ª edição. The McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC, Inc NY, editor. 2014.
  50. Layman LC. The genetic basis of female reproductive disorders: etiology and clinical testing. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;138–48.
  51. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. *Anatomy and Physiology*. 6th ed. McGraw-Hill, editor. 2004; 472 p.
  52. Haroun HS. Reproductive Cycles in Females. *Women's Heal*. 2016;2(2):62–4.
  53. Marshall JC, Dalkin AC, Haisenleder DJ, Paul SJ, Ortolano GA, Kelch RP. Gonadotropin-releasing hormone pulses: regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. Em: *Proceedings of the 1990 Laurentian Hormone Conference*. Elsevier; 1991. p. 155–89.
  54. Oktem O, Urman B. Understanding follicle growth in vivo. *Hum Reprod*. 2010;25(12):2944–54.
  55. Devoto L, Fuentes A, Kohen P, Céspedes P, Palomino A, Pommer R, et al. The human corpus luteum: life cycle and function in natural cycles. *Fertil Steril*. 2009;92(3):1067–79.
  56. Clavijo RI, Hsiao W. Update on male reproductive endocrinology. *Transl Androl Urol*. 2018;7(3):367–72.
  57. Rommerts FFG, Brinkman AO. Modulation of steroidogenic activities in testis leydig cells. *Mol Cell Endocrinol*. 1981;21(1):15–28.
  58. Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie S-AM, Pallais JC, Yu EW, Borges LF, et al. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1011–22.
  59. Rajender S, Monica MG, Walter L, Agarwal A. Thyroid, spermatogenesis and male infertility. *Front Biosci*. 2011;(E3):843–55.
  60. Ramaswamy S, Marshall GR, Mcneilly AS, Plant TM. Dynamics of the follicle-stimulating hormone (FSH)-inhibin B feedback loop and its role in regulating spermatogenesis in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*) as revealed by unilateral orchidectomy. *Endocrinology*. 2000;141(1):18–27.
  61. George JT, Seminara SB. Kisspeptin and the hypothalamic control of reproduction: lessons from the human. *Endocrinology*. 2012;153(11):5130–6.
  62. Blüher S, Mantzoros CS. Leptin in reproduction. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14(6):458–64.
  63. Kokay IC, Petersen SL, Grattan DR. Identification of prolactin-sensitive GABA and kisspeptin neurons in regions of the rat hypothalamus involved in the control of

- fertility. *Endocrinology*. 2011;152(2):526–35.
64. Ferlin A. New genetic markers for male fertility. *Asian J Androl*. 2012;14(6):807–8.
  65. O’Flynn O’Brien KL, Varghese AC, Agarwal A. The genetic causes of male factor infertility: A review. *Fertil Steril*. 2010;93(1):1–12.
  66. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007;76(3):405–10.
  67. Cassidy S, Allanson J. Management of genetic syndromes. John Wiley & Sons, Inc. 2005; 654 p.
  68. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10.
  69. Pizzol D, Ferlin A, Garolla A, Lenzi A, Bertoldo A, Foresta C. Genetic and molecular diagnostics of male infertility in the clinical practice. *Front Biosci*. 2014; 19:291–303.
  70. Ferlin A, Garolla A, Foresta C. Chromosome abnormalities in sperm of individuals with constitutional sex chromosomal abnormalities. *Cytogenet Genome Res*. 2005; 111(3–4):310–6.
  71. Sadeghj-Nejad H, Farrokhi F. Genetics of azoospermia: current knowledge, clinical implications and future directions, Part II. *Urol J*. 2007; 4(4).
  72. Asadi F, Gilani MAS, Ghaheri A, Saffari JR, Zamanian M. The prevalence of y chromosome microdeletions in Iranian infertile men with azoospermia and severe oligospermia. *Cell J*. 2017; 19(1):27–33.
  73. Carré J, Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R. Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review. *Environ Heal A Glob Access Sci Source*. 2017; 16(1):1–16.
  74. Yoshida S, Sagai M, Oshio S, Umeda T, Ihara T, Sugamata M, et al. Exposure to diesel exhaust affects the male reproductive system of mice. *Int J Androl*. 1999; 22(5):307–15.
  75. Deng Z, Chen F, Zhang M, Lan L, Qiao Z, Cui Y, et al. Association between air pollution and sperm quality: a systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2016; 208:663–9.
  76. Watanabe N. Decreased number of sperms and Sertoli cells in mature rats exposed to diesel exhaust as fetuses. *Toxicol Lett*. 2005; 155(1):51–8.
  77. Veras MM, Damaceno-Rodrigues NR, Guimarães Silva RM, Scoriza JN, Saldiva PHN, Caldini EG, et al. Chronic exposure to fine particulate matter emitted by traffic affects reproductive and fetal outcomes in mice. *Environ Res*. 2009; 109(5):536–43.
  78. De Coster S, Van Larebeke N. Endocrine-disrupting chemicals: associated disorders and mechanisms of action. *J Environ Public Health*. 2012; 1-52.

79. Kampa M, Castanas E. Human health effects of air pollution. *Environ Pollut*. 2008; 151(2):362–7.
80. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018; 16(1):1–13.
81. Stewart DE, Erlick Robinson G, Goldbloom DS, Wright C. Infertility and eating disorders. *Am J Obstet Gynecol*. 1990; 163(4):1196–9.
82. Ledoux S, Campos DB, Lopes FL, Dobias-Goff M, Palin M-F, Murphy BD. Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. *Endocrinology*. 2006; 147(11):5178–86.
83. Brothers KJ, Wu S, Divall SA, Messmer MR, Kahn CR, Miller RS, et al. Rescue of obesity-induced infertility in female mice due to a pituitary-specific knockout of the insulin receptor. *Cell Metab*. 2010; 12(3):295–305.
84. DiVall SA, Herrera D, Sklar B, Wu S, Wondisford F, Radovick S, et al. Insulin receptor signaling in the GnRH neuron plays a role in the abnormal GnRH pulsatility of obese female mice. *PLoS One*. 2015; 10(3):1–13.
85. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010; 140(3):347–64.
86. Broughton D, Jungheim E. A Focused look at obesity and the preimplantation trophoblast. *Semin Reprod Med*. 2015; 34(01):5–10.
87. Erel CT, Senturk LM. The impact of body mass index on assisted reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009; 21(3):228–35.
88. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017; 107(4):840–7.
89. Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutr Rev*. 2013; 71(1):1–9.
90. Demirci T, Sahin E. The effect of chronic stress and obesity on sperm quality and testis histology in male rats: a morphometric and immunohistochemical study. *Histol Histopathol*. 2019; 34(3):287–302.
91. Yang XY, Gu YJ, An T, Liu JX, Pan YY, Mo FF, et al. Proteomics analysis of testis of rats fed a high-fat diet. *Cell Physiol Biochem*. 2018; 47(1):378–89.
92. Lin GG, Scott JG. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci*. 2009; 10(6):397–409.
93. Stephens MAC, Wand G. Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Res Curr Rev*. 2012; 34(4):468–83.
94. Clarke IJ, Bartolini D, Conductier G, Henry BA. Stress increases gonadotropin inhibitory hormone cell activity and input to gnRH cells in ewes. *Endocrinology*. 2016; 157(11):4339–50.
95. Breen KM, Karsch FJ. New insights regarding glucocorticoids, stress and gonadotropin suppression. *Front Neuroendocrinol*. 2006; 27(2):233–45.

96. Buck Louis GM, Lum KJ, Sundaram R, Chen Z, Kim S, Lynch CD, et al. Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation. *Fertil Steril*. 2011; 95(7):2184–9.
97. Pal L, Bevilacqua K, Santoro NF. Chronic psychosocial stressors are detrimental to ovarian reserve: a study of infertile women. *J Psychosom Obstet Gynecol*. 2010; 31(3):130–9.
98. Kondoh E, Okamoto T, Higuchi T, Tatsumi K, Baba T, Murphy SK, et al. Stress affects uterine receptivity through an ovarian-independent pathway. *Hum Reprod*. 2009; 24(4):945–53.
99. Józków P, Mędraś M. Psychological stress and the function of male gonads. *Endokrynol Pol*. 2012; 63(1):44–9.
100. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 1998; 13(6):1532–9.
101. Howe G, Westhoff C, Vessey M, Yeates D. Effects of age, cigarette smoking, and other factors on fertility: Findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 290(6483):1697.
102. Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol*. 1997; 146(1):32–41.
103. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update*. 2011; 17(1):76–95.
104. De Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020; 18(1):1–26.
105. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009; 15(1):31–44.
106. Künzle R, Mueller MD, Hänggi W, Birkhäuser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril*. 2003; 79(2):287–91.
107. Harlev A, Agarwal A, Gunes SO, Shetty A, du Plessis SS. Smoking and male infertility: an evidence-based review. *World J Mens Health*. 2015; 33(3):143.
108. La Maestra S, De Flora S, Micale RT. Effect of cigarette smoke on DNA damage, oxidative stress, and morphological alterations in mouse testis and spermatozoa. *Int J Hyg Environ Health*. 2015; 218(1):117–22.
109. Alvarez JG, Storey BT. Differential incorporation of fatty acids into and peroxidative loss of fatty acids from phospholipids of human spermatozoa. *Mol Reprod Dev*. 1995; 42(3):334–46.
110. De Lamirande E, Gagnon C. Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: a

- balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum Reprod.* 1995; 10(1):15–21.
111. Weiseberg E. Smoking and reproductive health. *Clin Reprod Fertil.* 1985; 3:175–86.
  112. WHO. Alcohol, Drugs and Addictive Behaviours Unit: Cannabis [Internet]. 2022 [consultado em 20 de Setembro de 2022]. Disponível em: [https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/alcohol-drugs-and-addictive-behaviours/drugs-psychoactive/cannabis?utm\\_medium=email&utm\\_source=transaction](https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/alcohol-drugs-and-addictive-behaviours/drugs-psychoactive/cannabis?utm_medium=email&utm_source=transaction)
  113. Ilnitsky S, Van Uum S. Marijuana and fertility. *Can Med Assoc J.* 2019; 191(23)
  114. Payne KS, Mazur DJ, Hotaling JM, Pastuszak AW. Cannabis and male fertility: a systematic review. *J Urol.* 2019; 202(4):674–81.
  115. Moridi A, Roozbeh N, Yaghoobi H, Soltani S, Dashti S, Shahrahmani N, et al. Etiology and risk factors associated with infertility. *Int J Women’s Heal Reprod Sci.* 2019; 7(3):346–53.
  116. Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson AM, Bang AK, Nordkap L, Skakkebæk NE, et al. Association between Use of marijuana and male reproductive hormones and semen quality: a study among 1,215 healthy young men. *Am J Epidemiol.* 2015; 182(6):473–81.
  117. Van Heertum K, Rossi B. Alcohol and fertility: how much is too much?. *Fertil Res Pract.* 2017; 3(1):1–7.
  118. Gavalier JS. Effects of alcohol on endocrine function in postmenopausal women: a review. *J Stud Alcohol.* 1985; 46(6):495–516.
  119. Hawkins Bressler L, Bernardi LA, De Chavez PJD, Baird DD, Carnethon MR, Marsh EE. Alcohol, cigarette smoking, and ovarian reserve in reproductive-age African-American women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(6)
  120. Jensen TK, Swan S, Jørgensen N, Toppari J, Redmon B, Punab M, et al. Alcohol and male reproductive health: a cross-sectional study of 8344 healthy men from Europe and the USA. *Hum Reprod.* 2014; 29(8):1801–9.
  121. Gaur D, Talekar M, Pathak VP. Alcohol intake and cigarette smoking: impact of two major lifestyle factors on male fertility. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010; 53(1):35.
  122. Aboulmaouahib S, Madkour A, Kaarouch I, Sefrioui O, Saadani B, Copin H, et al. Impact of alcohol and cigarette smoking consumption in male fertility potential: looks at lipid peroxidation, enzymatic antioxidant activities and sperm DNA damage. *Andrologia.* 2018; 50(3):12926.
  123. Dinas KD. Impact of breast cancer treatment on fertility. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1252:175-179.
  124. Slater CA, Liang MH, McCune JW, Christman GM, Laufer MR. Preserving ovarian function in patients receiving cyclophosphamide. *Lupus.* 1999; 8(1):3–10.

125. Ataya KM, Valeriote FA, Ramahi-Ataya AJ. Effect of cyclophosphamide on the immature rat ovary. *Cancer Res.* 1989; 49(7):1660–4.
126. Warne G. et al. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. *N Engl J Med.* 1973; 289(22):2010–2.
127. Su HI, Sammel MD, Green J, Velders L, Stankiewicz C, Matro J, et al. Antimullerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive-aged breast cancer survivors. *Cancer.* 2010; 116(3):592–9.
128. Laml T, Schulz-Lobmeyr I, Obruca A, Huber JC, Hartmann BW. Premature ovarian failure: etiology and prospects. *Gynecol Endocrinol.* 2000; 14(4):292–302.
129. Hensley ML, Reichman BS. Fertility and pregnancy after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1998; 28(2):121–8.
130. Perez-Garcia LF, Dolhain RJEM, Vorstenbosch S, Bramer W, Van Puijenbroek E, Hazes JMW, et al. The effect of paternal exposure to immunosuppressive drugs on sexual function, reproductive hormones, fertility, pregnancy and offspring outcomes: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2020; 26(6):961–1001.
131. Clowse ;egan E.B, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC, et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Women’s Heal.* 2009; 18(9):1471.
132. FDA/CDER. Testicular Toxicity : Evaluation During Drug Development Guidance for Industry. *FDA Guid Ind.* 2018.
133. Siristatidis C, Vaidakis D, Rigos I, Chrelias G, Papantoniou N. Leiomyomas and infertility. *Minerva Ginecol.* 2016; 68(3):283–96.
134. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 1991; 6(4):544–9.
135. Tanbo T, Fedorcsak P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96(6):659–67.
136. Sarapik A, Haller-Kikkatalo K, Utt M, Teesalu K, Salumets A, Uibo R. Serum anti-endometrial antibodies in infertile women: potential risk factor for implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2010; 63(5):349–57.
137. Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes.* 2008; 32(7):1035–41.
138. Fauser BCJM. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 81(1):19–25.
139. Sabanegh EJ, Agarwal A. Male infertility. *Em: Reproductive and Sexual Function.* p. 616–47.
140. Lee HS, Seo JT. Advances in surgical treatment of male infertility. *World J Mens Health.* 2012; 30(2):108.
141. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al.

- European Association of Urology Guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol.* 2012; 62(2):324–32.
142. Jensen CFS, Østergren P, Dupree JM, Ohl DA, Sønksen J, Fode M. Varicocele and male infertility. *Nat Rev Urol.* 2017; 14(9):523–33.
  143. Stathatos N. Thyroid physiology. *Med Clin North Am.* 2012; 96(2):165–73.
  144. Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. *Biol Reprod.* 2018; 99(5):907–21.
  145. Davies TF, Yin X, Latif R. The genetics of the thyroid stimulating hormone receptor: history and relevance. *Thyroid.* 2010; 20(7):727–36.
  146. Choksi NY, Jahnke GD, St. Hilaire C, Shelby M. Role of thyroid hormones in human and laboratory animal reproductive health. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2003; 68(6):479–91.
  147. Manley SW, Li H, Mortimer RH. The BeWo choriocarcinoma cell line as a model of iodide transport by placenta. *Placenta.* 2005; 26(5):380–6.
  148. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Thyroid Hormone Synthesis And Secretion. *Endotext.* 2015.
  149. Wu SY, Huang WS, Polk D, Chen WL, Reviczky A, Williams J, et al. The development of a radioimmunoassay for reverse triiodothyronine sulfate in human serum and amniotic fluid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76(6):1625–30.
  150. Robbins J. Thyroid hormone transport proteins and the physiology of hormone binding. *The Thyroid 8th Edition.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000; 105–20p.
  151. Crawford NM, Steiner AZ. Thyroid autoimmunity and reproductive function. *Semin Reprod Med.* 2016; 34(6):343–50.
  152. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update.* 2015; 21(3):378–87.
  153. Davis PJ, Leonard JL, Davis FB. Mechanisms of nongenomic actions of thyroid hormone. *Front Neuroendocrinol.* 2008; 29(2):211–8.
  154. Freitas C, Rodrigues F, Rocha G, Simões H, Miguel M, Azevedo T. Diagnosis, treatment and follow up of primary hypothyroidism in the adult. Position Statement of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (SPEDM) and the Thyroid Study Group (GET). *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab.* 1999; 14p.
  155. Leo S De, Lee SY, Braverman LE, Unit E, Sciences C. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016; 388(10047):906–18.
  156. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.*

- 2017; 27(3):315–89.
157. Weetman AP. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2000; 343(17):1236–48.
  158. Krohn K, Paschke R. Progress in understanding the etiology of thyroid autonomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(7):3336–45.
  159. Paschke R, Ludgate M. The thyrotropin receptor in thyroid diseases. *N Engl J Med*. 1997; 337(23):1675–81.
  160. Marinò M, Latrofa F, Menconi F, Chiovato L, Vitti P. Role of genetic and non-genetic factors in the etiology of Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 2015; 38(3):283–94.
  161. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005; 352(9):905–17.
  162. Benker G, Reinwein D, Kahaly G, Tegler L, Alexander WD, Fassbinder J, et al. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. The European Multicentre Trial Group of the Treatment of Hyperthyroidism with Antithyroid Drugs. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 49(4):451–7.
  163. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017; 390(10101):1550–62.
  164. Hollowell JG, Staehling NW, Dana Flanders W, Harry Hannon W, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): national health and nutrition examination survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(2):489–99.
  165. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(3):1095–104.
  166. Effraimidis G, Strieder TGA, Tijssen JGP, Wiersinga WM. Natural history of the transition from euthyroidism to overt autoimmune hypo- or hyperthyroidism: a prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2011; 164(1):107–13.
  167. Zhong B, Wang Y, Zhang G, Wang Z. Environmental iodine content, female sex and age are associated with new-onset amiodarone-induced hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of adverse reactions of amiodarone on the thyroid. *Cardiology*. 2016; 134(3):366–71.
  168. Shine B, Mcknight RF, Leaver L, Geddes JR. Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. *Lancet*. 2015; 386(9992):461–8.
  169. Vogelius IR, Bentzen SM, Maraldo M V., Petersen PM, Specht L. Risk factors for radiation-induced hypothyroidism: a literature-based meta-analysis. *Cancer*. 2011; 117(23):5250–60.
  170. Verloop H, Louwerens M, Schoones JW, Kievit J, Smit JWA, Dekkers OM. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-

- analysis of prognostic studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(7):2243–55.
171. Valdés S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo JA, Garcia-Fuentes E, Perez-Valero V, et al. Population-based national prevalence of thyroid dysfunction in Spain and associated factors: diabetes study. *Thyroid.* 2017; 27(2):156–66.
  172. Dhillon-Smith RK, Tobias A, Smith PP, Middleton LJ, Sunner KK, Baker K, et al. The prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in women with history of miscarriage or subfertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(8):2667–77.
  173. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol.* 2017; 8:521.
  174. Marcocci M, Marino M. Thyroid-directed Antibodies. Em: Braverman LE, Utiger R, editors *Part II Laboratory Assessment of Thyroid Function.* 2005. p. 360–72.
  175. Melo M. Tiroidites autoimunes. *Acta Med Port.* 2006; 19(5):387–94.
  176. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015; 14(2):174–80.
  177. Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, et al. Low population selenium status is associated with increased prevalence of thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(11):4037–47.
  178. Friedman M. Thyroid autoimmune disease. *J Restor Med.* 2013; 2(1):70–81.
  179. Xie LD, Gao Y, Li MR, Lu GZ, Guo XH. Distribution of immunoglobulin G subclasses of anti-thyroid peroxidase antibody in sera from patients with Hashimoto's thyroiditis with different thyroid functional status. *Clin Exp Immunol.* 2008; 154(2):172–6.
  180. Kaczur V, Vereb G, Molnár I, Krajczár G, Kiss E, Farid NR, et al. Effect of anti-thyroid peroxidase (TPO) antibodies on TPO activity measured by chemiluminescence assay. *Clin Chem.* 1997; 43(8 Pt 1):1392–6.
  181. DeGroot LJ. Graves' Disease and the manifestations of thyrotoxicosis. *Endotext.* 2000.
  182. Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Front Immunol.* 2017; 8:521
  183. Adams D, Purves H. Abnormal responses in the assay of thyrotrophin. *Proc Univ Otago Med Sch.* 1956; 34:11–2.
  184. Krassas GE, Pontikides N, Kaltsas T, Papadopoulou P, Paunkovic J, Paunkovic N, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999; 50(5):655–9.
  185. Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, Stavreus-Evers A, Zhang P, Scott JE, et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. *Reprod Biomed Online.* 2009; 18(3):337–47.
  186. Joshi J V, Bhandarkar SD, Chadha M, Balaiah D, Shah R. Menstrual irregularities

- and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med.* 1993; 39(3):137–41.
187. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction. *Fertil Steril.* 2000; 74(6):1063–70.
  188. Grossmann B, Saur S, Rall K, Pecher AC, Hübner S, Henes J, et al. Prevalence of autoimmune disease in women with premature ovarian failure. *Eur J Contracept Reprod Heal Care.* 2020; 25(1):72–5.
  189. Weghofer A, Barad DH, Darmon S, Kushnir VA, Gleicher N. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? *Reprod Biol Endocrinol.* 2016; 14(1):1–7.
  190. Panciera DL, Purswell BJ, Kolster KA, Werre SR, Trout SW. Reproductive effects of prolonged experimentally induced hypothyroidism in bitches. *J Vet Intern Med.* 2012; 26(2):326–33.
  191. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014; 3(2):76–94.
  192. Duarte-Guterman P, Navarro-Martín L, Trudeau VL. Mechanisms of crosstalk between endocrine systems: regulation of sex steroid hormone synthesis and action by thyroid hormones. *Gen Comp Endocrinol.* 2014; 203:69–85.
  193. Unuane D, Poppe K. Female infertility: do we forget the thyroid? *J Endocrinol Invest.* 2015; 38(5):571–4.
  194. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update.* 2014; 20(6):884–904.
  195. Zhang C, Guo L, Zhu B, Feng Y, Yu S, An N, et al. Effects of 3, 5, 3'-triiodothyronine (T3) and follicle stimulating hormone on apoptosis and proliferation of rat ovarian granulosa cells. *Chin J Physiol.* 2013; 56(5):298–305.
  196. Mintziori G, Kita M, Duntas L, Goulis DG. Consequences of hyperthyroidism in male and female fertility: pathophysiology and current management. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39(8):849–53.
  197. Maruo T, Katayama K, Barnea ER, Mochizuki M. A Role for thyroid hormone in the Induction of ovulation and corpus luteum function. *Horm Res.* 1992; 37(1):12–8.
  198. Anasti JN, Flack MR, Froehlich J, Nelson LM, Nisula BC. A potential novel mechanism for precocious puberty in juvenile hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(1):276–9.
  199. Gregoraszczyk E, Skalka M. Thyroid hormone as a regulator of basal and human chorionic gonadotrophin-stimulated steroidogenesis by cultured porcine theca and granulosa cells isolated at different stages of the follicular phase. *Reprod Fertil Dev.* 1996; 8(6):961.
  200. Mattheij J, Swarts J, Lokerse P, van Kampen J, Van der Heide D. Effect of

- hypothyroidism on the pituitary-gonadal axis in the adult female rat. *J Endocrinol.* 1995; 146(1):87–94.
201. Saha SK, Ghosh P, Konar A, Bhattacharya S, Roy SS. Differential expression of procollagen lysine 2-oxoglutarate 5-deoxygenase and matrix metalloproteinase isoforms in hypothyroid rat ovary and disintegration of extracellular matrix. *Endocrinology.* 2005; 146(7):2963–75.
  202. Kelkar RL, Meherji PK, Kadam SS, Gupta SK, Nandedkar TD. Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. *J Reprod Immunol.* 2005; 66(1):53–67.
  203. Redmond GP. Thyroid dysfunction and women's reproductive health. *Thyroid.* 2004; 14(1):5–15.
  204. Kirkland JL, Gardner RM, Mukku VR, Akhtar M, Stancel GM. Hormonal control of uterine growth: the effect of hypothyroidism on estrogen-stimulated cell division. *Endocrinology.* 1981; 108(6):2346–51.
  205. Silva CM, Serakides R, Oliveira TS, Ocarino NM, Nascimento EF, Nunes VA. Histomorfometria e histoquímica dos ovários, tubas e útero de ratas hipotireóideas em metaestro-diestro. *Arq Bras Med Veterinária e Zootec.* 2004; 56(5):628–39.
  206. Oliveira TS, Nunes VA, Nascimento EF, Serakides R. Histomorfometria e histoquímica da tuba uterina e do útero de ratas púberes e pré-púberes induzidas ao hipertireoidismo. *Arq Bras Med Veterinária e Zootec.* 2005; 57(4):448–56.
  207. Bernal A, DeMoraes G V, Thrift TA, Willard CC, Randel RD. Effects of induced hypothyroidism on ovarian response to superovulation in Brahman (*Bos indicus*) cows. *J Anim Sci.* 1999; 77(10):2749.
  208. Koot YEM, Teklenburg G, Salker MS, Brosens JJ, Macklon NS. Molecular aspects of implantation failure. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2012; 1822(12):1943–50.
  209. Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Lindeberg M, Landgren BM, Sparre LS, Hovatta O. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. *Fertil Steril.* 2011; 95(1).
  210. Souza CA, Silva JF, Silva CLR, Ocarino NM, Serakides R. Thyroid hormones affect decidualization and angiogenesis in the decidua and metrial gland of rats. *Pesqui Vet Bras.* 2017; 37(9):1002–14.
  211. Oki N. Effects of 3,5,3'-triiodothyronine on the invasive potential and expression of integrins and matrix metalloproteinases in cultured early placental extravillous trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:5213–21.
  212. Kilby MD, Verhaeg J, Gittoes N, Somerset DA, Clark PMS, Franklyn JA. Circulating thyroid hormone concentrations and placental thyroid hormone receptor expression in normal human pregnancy and pregnancy complicated by intrauterine growth restriction (IUGR). *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(8):2964–71.

213. Gude D. Thyroid and its indispensability in infertility. *J Hum Reprod Sci.* 2011; 4(1):59.
214. 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(7806):1–8.
215. Inagaki Y, Takeshima K, Nishi M, Ariyasu H, Doi A, Kurimoto C, et al. The influence of thyroid autoimmunity on pregnancy outcome in infertile women: a prospective study. *Endocr J.* 2020; 67(8):859–68.
216. 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(7):2587–91.
217. Poppe K, Glinoeer 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(9):4149–52.
218. Grattan DR, Jasoni CL, Liu X, Anderson GM, Herbison AE. Prolactin regulation of gonadotropin-releasing hormone neurons to suppress luteinizing hormone secretion in mice. *Endocrinology.* 2007; 148(9):4344–51.
219. Olooto WE, Amballi AA, Banjo TA. A review of Female Infertility: important etiological factors and management. *J Microbiol Biotechnol Res Sch Res Libr J Microbiol Biotech Res.* 2012; 2(3):379–85.
220. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004; 291(2):228.
221. Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Güçlü F, Özmen B. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr J.* 2010; 57(12):1011–5.
222. Tomori Y, Takumi K, Iijima N, Takai S, Ozawa H. Kisspeptin expression is decreased in the arcuate nucleus of hypothyroid female rats with irregular estrus cycles. *Neurosci Res.* 2017; 117:35–41.
223. Krassas GE, Markou KB. The impact of thyroid diseases starting from birth on reproductive function. *Hormones.* 2019; 18(4):365–81.
224. Selva DM, Hammond GL. Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$ . *J Mol Endocrinol.* 2009; 43(1):19–27.
225. Weiss RV, Clapauch R. Infertilidade feminina de origem endócrina. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014; 58(2):142–52.
226. Dittrich R, Beckmann MW, Oppelt PG, Hoffmann I, Lotz L, Kuwert T, et al. Thyroid hormone receptors and reproduction. *J Reprod Immunol.* 2011; 90(1):58–66.
227. Akande EO, Hockaday TDR. Plasma oestrogen and luteinizing hormone

- concentrations in thyrotoxic menstrual disturbance. *Obstet Gynecol Surv.* 1973; 28(6):438–9.
228. Li Z, Zhang H, Huang H. Cerebral venous sinus thrombosis in a patient with appendicular abscess. *World Neurosurg.* 2020; 142(5):108–11.
229. Kong L, Wei Q, Fedail JS, Shi F, Nagaoka K, Watanabe G. Effects of thyroid hormones on the antioxidative status in the uterus of young adult rats. *J Reprod Dev.* 2015; 61(3):219–27.
230. Lotti F, Maseroli E, Fralassi N, Degl’Innocenti S, Boni L, Baldi E, et al. Is thyroid hormones evaluation of clinical value in the work-up of males of infertile couples? *Hum Reprod.* 2016; 31(3):518–29.
231. La Vignera S, Vita R. Thyroid dysfunction and semen quality. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018; 32.
232. Wagner MS, Wajner SM, Maia AL. The Role of Thyroid Hormone in Testicular Development and Function. *J Endocrinol.* 2008; (1):351–65.
233. Jannini EA, Ulisse S, D’armiento M. Thyroid Hormone and Male Gonadal Function. *Endocr Rev.* 1995; 16(4):443–59.
234. Wagner MS, Wajner SM, Maia AL. Is there a role for thyroid hormone on spermatogenesis? *Microsc Res Tech.* 2009; 72(11):796–808.
235. Holsberger DR, Cooke PS. Understanding the role of thyroid hormone in Sertoli cell development: a mechanistic hypothesis. *Cell Tissue Res.* 2005; 322(1):133–40.
236. Rijntjes E, Gomes MLM, Zupanic N, Swarts HJM, Keijer J, Teerds KJ. Transient hypothyroidism: dual effect on adult-type leydig cell and sertoli cell development. *Front Physiol.* 2017; 8:1–12.
237. Hernandez A. Thyroid hormone role and economy in the developing testis. 1.<sup>a</sup> ed. Vol. 106, *Vitamins and Hormones*: Elsevier Inc. 2018; 473–500 p.
238. Abalovich M, Levalle O, Hermes R, Scaglia H, Aranda C, Zylbersztein C, et al. Hypothalamic-Pituitary-Testicular axis and seminal parameters in hyperthyroid males. *Thyroid.* 1999; 9(9):857–63.
239. van Tijn DA, de Vijlder JJM, Verbeeten B, Verkerk PH, Vulsma T. Neonatal detection of congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(6):3350–9.
240. Gilleron J, Nebout M, Scarabelli L, Senegas-Balas F, Palmero S, Segretain D, et al. A potential novel mechanism involving connexin 43 gap junction for control of sertoli cell proliferation by thyroid hormones. *J Cell Physiol.* 2006; 209(1):153–61.
241. Vermeulen A, Verdonck L, Van der Straeten M, Orie N. Capacity of the testosterone-binding globulin in human plasma and influence of specific binding of testosterone on its metabolic clearance rate. *J Clin Endocrinol Metab.* 1969; 29(11):1470–80.

242. Alahmar A, Dutta S, Sengupta P. Thyroid hormones in male reproduction and infertility. *Asian Pacific J Reprod.* 2019; 8(5):203–10.
243. Mendeluk GR, Rosales M. Thyroxin is useful to improve sperm motility. *Int J Fertil Steril.* 2016; 10(2):208–14.
244. Romano RM, Gomes SN, Cardoso NCS, Schiessl L, Romano MA, Oliveira CA. New insights for male infertility revealed by alterations in spermatid function and differential testicular expression of thyroid-related genes. *Endocrine.* 2017; 55(2):607–17.
245. Munell F, Suárez-Quian CA, Selva DM, Tirado OM, Reventós J. Androgen-binding protein and reproduction: where do we stand? *J Androl.* 2002; 23(5):598–609.
246. Corona G, Jannini EA, Vignozzi L, Rastrelli G, Maggi M. The hormonal control of ejaculation. *Nat Rev Urol.* 2012; 9(9):508–19.
247. Sahoo D, Chainy G. Tissue specific response of antioxidant defence systems of rat to experimentally-induced hyperthyroidism. *Nat Acad Lett.* 2007; 30(7–8):247–50.
248. Zamoner A, Barreto KP, Filho DW, Sell F, Woehl VM, Guma FCR, et al. Hyperthyroidism in the developing rat testis is associated with oxidative stress and hyperphosphorylated vimentin accumulation. *Mol Cell Endocrinol.* 2007; 267(1–2):116–26.
249. Sahoo DK, Roy A, Bhanja S, Chainy GBN. Hypothyroidism impairs antioxidant defence system and testicular physiology during development and maturation. *Gen Comp Endocrinol.* 2008; 156(1):63–70.
250. Sarkar D, Singh SK. Effect of neonatal hypothyroidism on prepubertal mouse testis in relation to thyroid hormone receptor alpha 1 (THR $\alpha$ 1). *Gen Comp Endocrinol.* 2017; 251:109–20.
251. Scarabelli L, Caviglia D, Bottazzi C, Palmero S. Prolactin effect on pre-pubertal Sertoli cell proliferation and metabolism. *J Endocrinol Invest.* 2003; 26(8):718–22.
252. Eisenberg ML, Li S, Brooks JD, Cullen MR, Baker LC. Increased Risk of Cancer in Infertile Men: analysis of U.S. Claims Data. *J Urol.* 2015; 193(5):1596–601.
253. Canale D, Ceccarelli C, Caglieresi C, Moscatelli A, Gavioli S, Santini P, et al. Effects of radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer on testis function. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015; 82(2):295–9.
254. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(8):2543–65.
255. Maheshwari A, Bhide P, Pundir J, Bhattacharya S. Routine serum thyroid-stimulating hormone testing-optimizing pre-conception health or generating toxic knowledge?. *Hum Reprod.* 2017; 32(9):1779–85.
256. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P.

- Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update*. 2013; 19(3):251–8.
257. Verma I, Sood R, Juneja S, Kaur S. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *Int J Appl Basic Med Res*. 2012; 2(1):17.
258. Ceccarelli C, Canale D, Vitti P. Radioactive iodine (<sup>131</sup>I) effects on male fertility. *Curr Opin Urol*. 2008; 18(6):598–601.
259. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. *N Engl J Med*. 2019; 380(14):1316–25.
260. Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida. Relatório da Atividade Desenvolvida pelos Centros de PMA em 2011, Vol. 2011. 2013.
261. Bhandari HM, Choudhary MK, Stewart JA. An overview of assisted reproductive technology procedures. *Obstet Gynaecol*. 2018; 20(3):167–76.
262. Esteves SC, Roque M, Bedoschi G, Haahr T, Humaidan P. Intracytoplasmic sperm injection for male infertility and consequences for offspring. *Nat Rev Urol*. 2018; 15(9):535–62.
263. Leung ASO, Dahan MH, Tan SL. Techniques and technology for human oocyte collection. *Expert Rev Med Devices*. 2016; 13(8):701–3.
264. Gliozheni O, Hambartsoumian E, Strohmer H, Kreuz-Kinderwunschzentrum O&SPG, Petrovskaya E, Tishkevich O, et al. ART in Europe, 2017: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2021; (3):1–17.
265. Ain KB, Mori Y, Refetoff S. Reduced Clearance Rate of Thyroxine-Binding Globulin (TBG) with increased sialylation: a mechanism for estrogen-induced elevation of serum TBG concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 65(4):689–96.
266. Glinoeer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev*. 1997; 18(3):404–33.
267. Busnelli A, Vannucchi G, Paffoni A, Faulisi S, Fugazzola L, Fedele L, et al. Levothyroxine dose adjustment in hypothyroid women achieving pregnancy through IVF. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(4):417–24.
268. Busnelli A, Somigliana E, Benaglia L, Leonardi M, Ragni G, Fedele L. In vitro fertilization outcomes in treated hypothyroidism. *Thyroid*. 2013; 23(10):1319–25.
269. Zhong Y ping, Ying Y, Wu H tao, Zhou C quan, Xu Y wen, Wang Q, et al. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Med Sci*. 2012; 9(2):121–5.
270. Poppe K, Autin C, Veltri F, Kleynen P, Grabczan L, Rozenberg S, et al. Thyroid autoimmunity and intracytoplasmic sperm injection outcome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(5):1755–66.

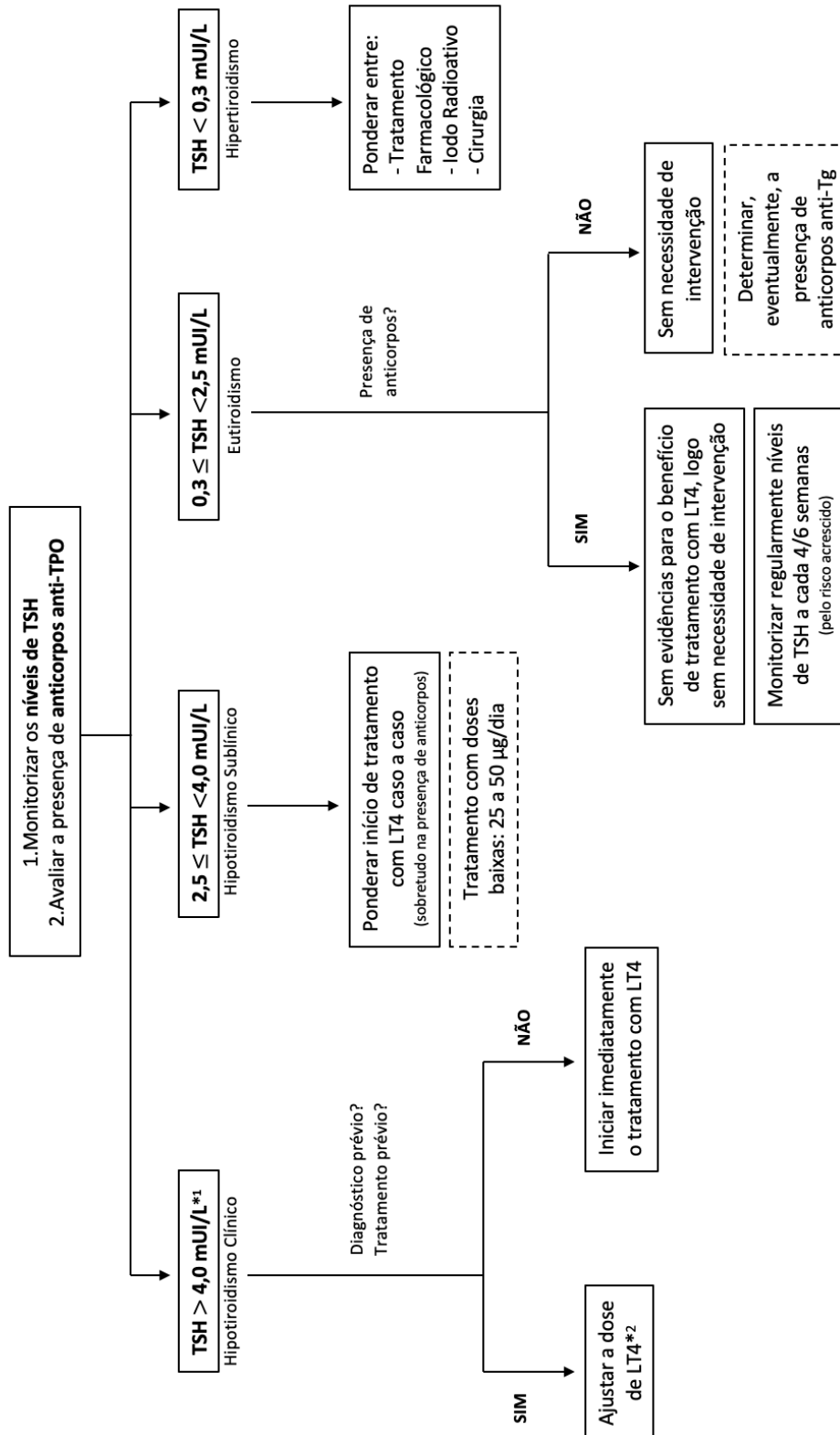
271. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016; 22(6):775–90.
272. Mintziori G, Goulis DG. TSH Threshold for all women undergoing controlled ovarian stimulation. *Endocr Pract*. 2014; 20(4):374.
273. Mandel SJ, Larsen PR, Seely EW, Brent GA. Increased need For thyroxine during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *New English J Med*. 1990; 323(2):91–6.
274. Gaiser R. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *Surv Anesthesiol*. 2005; 49(1):15–6.
275. Glinoeer D. The regulation of thyroid function during normal pregnancy: importance of the iodine nutrition status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004; 18(2):133–52.
276. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem*. 2001; 38(4):329–32.
277. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen*. 2004; 11(4):170–4.
278. Soldin O, Tractenberg R, Hollowell J, Jonklaas J, Janicic N, Soldin S. Trimester-specific changes in maternal thyroid hormone, tyrotropin, and thyroglobulin concentrations during gestation: trends and associations across trimesters in iodine sufficiency. *Thyroid*. 2004; 14(3):1084–90.
279. Epstein FH, Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med*. 1994; 331(16):1072–8.
280. Kaplan MM. Clinical perspectives in the diagnosis of thyroid disease. *Clin Chem*. 1999; 45(8 II):1377–83.
281. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (The THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(7):3234–41.
282. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(4):1699–707.
283. Goodwin TM, Montoro M, Mestman JH. Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 167(3):648–52.
284. Tan JYL, Loh KC, Yeo GSH, Chee YC. Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2002; 109(6):683–8.
285. He C-T, Hsieh A-T, Pei D, Hung Y-J, Wu L-Y, Yang T-C, et al. Comparison of single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves'

- hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 60(6):676–81.
286. Pan MM, Hockenberry MS, Kirby EW, Lipshultz LI. Male infertility diagnosis and treatment in the era of In vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Med Clin North Am*. 2018; 102(2):337–47.
287. Krassas GE, Perros P. Thyroid disease and male reproductive function. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26(4):372–80.
288. Hernández JJC, García JMM, García Diez LC. Primary hypothyroidism and human spermatogenesis. *Arch Androl*. 1990; 25(1):21–7.
289. International SA. Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 1998; 70(2):256–62.
290. Berghout A, Wiersinga W. Thyroid size and thyroid function during pregnancy: an analysis. *Eur J Endocrinol*. 1998; 536–42.
291. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol*. 2017;1297658
292. Bracamonte SR, Gallardo PS, Marcos MM. Descubrir la infertilidad: la experiencia de mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida. *Rev Esp Salud Pública*. 2021; 95:1–13.
293. Zayed AA, El-Hadidy MA. Sexual satisfaction and self-esteem in women with primary infertility. *Middle East Fertil Soc J*. 2020; 25(1):5–9.
294. Almeida-Santos T, Melo C, Macedo A, Moura-Ramos M. Are women and men well informed about fertility? Childbearing intentions, fertility knowledge and information-gathering sources in Portugal. *Reprod Health*. 2017; 14(1):1–9.
295. Associação Portuguesa de Fertilidade. *Fertilidade Magazine - Edição 7*. 2022.
296. Assembleia da República. Lei nº. 17/2016. *Diário da República, 1ª série — N° 116*. 2016;1903–4.

## 15. Anexos

### Anexo 1 – Abordagem recomendada em situação pré-concepcional

(elaboração própria a partir de <sup>(10,14,156,254)</sup>)



\*1: independentemente da presença ou ausência de anticorpos

\*2: ajustar, no mínimo, 4 semanas antes caso se vá dar início a um protocolo de PMA

Legenda: LT4 (Levotiroxina Sódica); Tg (Tireoglobulina); TPO (Peroxidase Tiroideiana); TSH (Tireotrofina)

**Anexo 2 – Abordagem recomendada em situação de gravidez**

(elaboração própria a partir de <sup>(10,156,254)</sup>)

