



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARTA DANIELA OLIVEIRA FERREIRA

***Obesidade e Infertilidade feminina:
consequências e fisiopatologia***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DOUTORA MARIA JOÃO DA SILVA FERNANDES LEAL CARVALHO
MESTRE ÂNGELA SORAIA REIS RODRIGUES

FEVEREIRO/2022

Índice

Resumo.....	5
Palavras-chave	5
<i>Abstract</i>	6
<i>Keywords</i>	6
Glossário de Abreviaturas	7
1. Introdução.....	8
2. Metodologia	9
3. Epidemiologia da Obesidade em Portugal e no mundo.....	10
4. Epidemiologia da Infertilidade associada ao excesso de peso/obesidade.....	11
5. Fisiopatologia da Obesidade.....	12
5.1. Alterações sistémicas	12
5.2. Alterações endócrinas	12
5.2.1. Hiperinsulinemia.....	12
5.2.2. Adipocinas.....	13
5.2.3. Hiperandrogenismo	14
5.3. Alterações inflamatórias.....	14
5.4. Interação entre o tecido adiposo e os diversos órgãos na obesidade	15
6. Consequências da obesidade na Saúde Reprodutiva das mulheres.....	17
6.1. Efeitos ovulatórios	17
6.2. Efeitos na qualidade e viabilidade dos ovócitos/embrião	18
6.3. Efeitos no endométrio	19
6.4. Efeitos nas técnicas de PMA	21
6.5. Abortos espontâneos e complicações na gravidez	22
7. Intervenções para minimizar o efeito da obesidade feminina na fertilidade.....	24
7.1. Intervenções não farmacológicas	24
7.1.1. Consultas motivacionais.....	24
7.1.2. Dieta.....	25

7.1.3. Atividade Física	25
7.2. Tratamento médico	26
7.3. Tratamento cirúrgico	28
7.4. Eficácia entre diferentes intervenções na melhoria dos resultados reprodutivos	30
8. Conclusão.....	31
9. Agradecimentos.....	32
10. Referências bibliográficas.....	33

Resumo

Cerca de 15% das mulheres a nível mundial são obesas. Trata-se dum fator de risco modificável que pode impactar negativamente a fertilidade feminina. As causas desta associação ainda não se encontram totalmente esclarecidas.

Este trabalho pretende fazer uma revisão narrativa dos mecanismos fisiopatológicos e consequências que a obesidade acarreta na saúde reprodutiva das mulheres, fornecendo uma visão mais atualizada do tema como mote para a exploração de novos alvos terapêuticos.

Para a sua elaboração foi realizada uma pesquisa da literatura disponível publicada nos últimos 10 anos na base de dados *PubMed*.

De acordo com a evidência atual, o excesso de tecido adiposo gera um estado inflamatório crónico, com estabelecimento de lipotoxicidade e repercussões no eixo hipotálamo-hipófise-ovário. Isto conduz a alterações que vão desde a disfunção ovulatória até a menores taxas de implantação em obesas, com afeção tanto da conceção espontânea como com recurso a técnicas de Procriação Medicamente Assistida. A redução do peso corporal através da modificação do estilo de vida mostrou ser eficaz na restituição da regularidade menstrual, com sucessos reprodutivos evidentes. Se a perda de peso for insuficiente, a farmacoterapia é outra opção de tratamento, mas tem inúmeras contraindicações. Já a cirurgia bariátrica é reservada apenas para casos de obesidade grau II, se presentes comorbilidades associadas, ou grau III.

Ainda não existem estudos com novas alternativas terapêuticas que atuem diretamente nos complexos mecanismos implicados na infertilidade em obesas. Assim, para além da elaboração num plano individualizado de perda de peso em obesas inférteis, deve promover-se a prevenção primária e secundária deste problema, com sensibilização das mulheres da população geral.

Palavras-chave

Obesidade, Infertilidade Feminina, Fisiopatologia, Consequências, Tratamento

Abstract

Worldwide about 15% of women are obese. It is a modifiable risk factor that can negatively impact female fertility. The causes of this association are not yet fully clarified.

This work intends to make a narrative review of the pathophysiological mechanisms and consequences that obesity causes on women's reproductive health, providing a more up-to-date view of the topic as a motto for the exploration of new therapeutic targets.

For its elaboration, a search of the available literature published in the last 10 years in the *PubMed* database was carried out.

According to current evidence, excess adipose tissue generates a chronic inflammatory state, with the establishment of lipotoxicity and impairment of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. This leads to changes ranging from ovulatory dysfunction to lower implantation rates in obese women, with both spontaneous conception and medically assisted reproduction techniques being affected. Reducing body weight through lifestyle modification is effective in restoring menstrual regularity, with evident reproductive successes. If weight loss is insufficient, pharmacotherapy is another treatment option, but it has numerous contraindications. Bariatric surgery is reserved only for cases of grade II obesity, if associated comorbidities are present, or grade III.

There are still no studies with new therapeutic alternatives that act directly on the complex mechanisms involved in infertility in obese women. Thus, in addition to developing an individualized plan for weight loss in infertile obese women, primary and secondary prevention of this problem should be promoted, with the awareness of women in the general population.

Keywords

Obesity, Female Infertility, Pathophysiology, Consequences, Treatment

Glossário de Abreviaturas

AGE – *Advanced Glycation End-products*

AGL – Ácidos Gordos Livres

CFA – Contagem de folículos antrais

DM2 – *Diabetes Mellitus* tipo 2

EGF – *Epidermal growth factor*

FIV – Fertilização *in vitro*

FSH – *Follicle-stimulating hormone*

G-CSF – *Granulocyte colony stimulating factor*

GnRH – *Gonadotropin-Releasing Hormone*

HAM – Hormona antimülleriana

HHO – Hipotálamo-hipófise-ovário

HTA – Hipertensão arterial

ICSI – *Intracytoplasmic sperm injection*

IMC – Índice de Massa Corporal

LH – *Luteinizing hormone*

MPC-1 – *Monocyte chemotactic protein-1*

OMS – Organização Mundial de Saúde

oxLDL – *Oxidized low-density lipoprotein*

PCR – Proteína C-reativa

PMA – Procriação Medicamente Assistida

ROS – *Reactive Oxygen Species*

SHBG – *Sex hormone-binding globulin*

SOP – Síndrome do Ovário Poliquístico

TG – Triglicerídeos

TNF- α – *Tumour necrosis factor alpha*

Treg – Células T reguladoras

VEGF – *Vascular endothelial growth factor*

1. Introdução

A obesidade é a acumulação anormal ou excessiva de gordura corporal. A sua crescente prevalência a nível mundial torna-a na grande pandemia do século XXI.(1) A Organização Mundial de Saúde (OMS) usa o Índice de Massa Corporal (IMC) como medida indicativa do estado nutricional.(2) O IMC é calculado através da divisão entre o peso da pessoa, em quilogramas, pelo quadrado da altura, em metros. Considera-se excesso de peso se o IMC igual ou superior a 25 kg/m² e obesidade se o IMC for igual ou superior a 30 kg/m². A obesidade pode ainda ser classificada em diferentes graus, aos quais se associa um risco crescente de comorbilidades: grau I (se IMC entre 30 – 34,9 kg/m²); grau II (se IMC entre 35,0 – 39,9 kg/m²); grau III (se IMC igual ou superior a 40 kg/m²). (2) Foi demonstrado em diversos estudos a existência duma relação entre obesidade e infertilidade, principalmente no sexo feminino.

A infertilidade é uma doença do sistema reprodutivo que se define pela incapacidade de atingir uma gravidez clínica após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares desprotegidas.(3) Mundialmente estima-se que afete entre 50-80 milhões de mulheres.(4) Em cerca de 30% dos casos é devida causas intrínsecas ou extrínsecas que são imputadas exclusivamente ao elemento feminino do casal.(5)

A obesidade é um fator modificável com consequências adversas na fertilidade feminina, apesar de os mecanismos fisiopatológicos desta associação ainda não serem totalmente conhecidos. Algumas das implicações são disfunções ovulatórias, alterações na maturação dos ovócitos, com conseqüente diminuição da qualidade dos mesmos, compromisso da implantação dos embriões no endométrio, e dificuldades na concepção, quer espontânea quer com recurso a técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA).(4) Há também maior risco de complicações na gravidez em mulheres com um IMC mais elevado, como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e aborto espontâneo.(6, 7) A gênese destes problemas poderá estar relacionada com alterações neuro-endócrinas, inflamatórias e até mesmo sistémicas devido ao excesso de acumulação de gordura corporal.(1)

A crescente prevalência da obesidade e da infertilidade feminina tornam imperativo a discussão deste tema, para garantir uma melhor abordagem do casal infértil. A adoção de medidas eficazes na redução da gordura corporal deve basear-se num bom conhecimento das alterações fisiopatológicas com as quais o excesso de peso habitualmente cursa. Assim, o objetivo deste trabalho é rever a literatura disponível sobre a fisiopatologia e consequências da obesidade na saúde reprodutiva das mulheres, na ausência do diagnóstico de Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP), bem como aferir a eficácia das intervenções terapêuticas atuais.

2. Metodologia

A pesquisa bibliográfica para esta revisão narrativa foi realizada utilizando a base de dados *PubMed* da MedLine, usando a seguinte fórmula de pesquisa sistemática: (“*Female Obesity*” AND “*Female Infertility*”) NOT (“*Polycystic ovary syndrome*”). Foram apenas selecionados os artigos escritos em inglês e publicados nos últimos 10 anos, dando-se primazia aos estudos realizados em humanos. Obteve-se um total de 176 artigos. De seguida, os artigos foram selecionados de acordo com a pertinência do título e *abstract*, tendo-se excluído 98 artigos porque não se enquadravam no âmbito desta revisão. Foi dada preferência a revisões sistemáticas, meta-análises, estudos prospetivos e ensaios clínicos. Foram ainda pesquisados dados epidemiológicos no site da Organização Mundial de Saúde, no estudo Afrodite e no primeiro Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico, desenvolvido pelo Instituto Nacional de Saúde Dr.º Ricardo Jorge. Procedeu-se também à consulta das normas da Direção Geral de Saúde relativas ao Processo Assistencial Integrado da Pré-Obesidade no Adulto. Alguns artigos incluídos, em particular artigos de revisão, serviram como fonte de novas referências pelas citações que apresentaram, incluindo artigos prévios ao período definido, devido à sua relevância no tema. No total foram adicionados mais 11 novos artigos, perfazendo um total de 89 publicações que sustentam cientificamente este trabalho de revisão.

3. Epidemiologia da Obesidade em Portugal e no mundo

Em termos epidemiológicos em 2016, segundo a OMS, mais de 1,9 biliões de adultos de ambos os sexos (com 18 anos ou mais) tinham excesso de peso, e destes cerca de 650 milhões eram obesos. Focando no sexo feminino, mundialmente em termos percentuais isto traduz-se em 40% das mulheres com excesso de peso e 15% com obesidade.(2)

Em Portugal, de acordo com dados do Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico realizado em 2015, cerca de 33,1% das adultas (25-74 anos) apresentavam excesso de peso e 32,1% eram obesas.(8)

Contudo, este problema de saúde pública atinge também crianças e adolescentes com uma prevalência crescente. Em 2016, na faixa etária dos 5-19 anos, 18% das raparigas apresentavam excesso de peso e 6% eram obesas.(2)

4. Epidemiologia da Infertilidade associada ao excesso de peso/obesidade

A infertilidade afeta mundialmente cerca de 186 milhões de pessoas, segundo dados disponibilizados em 2020 pela OMS.(3)

Na comunidade portuguesa a sua prevalência ao longo da vida é de aproximadamente 9%.(9) De acordo com o estudo Afrodite realizado em 2009, cerca de 41,3% das mulheres inférteis portuguesas tinham excesso de peso e 11,2% eram obesas, em comparação às mulheres não inférteis com 31,1% com excesso de peso e 6,8% obesas.(9) Estes dados reforçam o impacto negativo que a acumulação excessiva de gordura corporal pode ter na capacidade reprodutiva das mulheres.

Existem atualmente estudos que relatam uma associação positiva entre a obesidade infantil e o maior risco de infertilidade na idade reprodutiva.(10, 11) Um estudo prospetivo publicado em 2018 acompanhou 1544 raparigas desde 1985, com idades compreendidas entre os 7-15 anos.(10) Posteriormente, procedeu-se à realização de questionários de seguimento quando as participantes tinham entre 26-36 anos e depois entre os 31-41 anos. A análise dos resultados concluiu que, comparativamente às raparigas com peso normal, as meninas com obesidade entre os 7-11 anos tinham mais dificuldades na conceção, devido a problemas de infertilidade, recorrendo mais vezes a ajuda médica para engravidarem.(10) Outro estudo semelhante chegou a conclusões idênticas, mesmo após a exclusão das mulheres com SOP, possível variável confundidora uma vez que se relaciona frequentemente com a obesidade.(11)

5. Fisiopatologia da Obesidade

A obesidade induz um processo inflamatório local, causando uma desregulação dos fatores produzidos ao nível do tecido adiposo (adipocinas, citocinas e quimiocinas). Os seus níveis podem variar consoante o estado metabólico e local de acumulação da gordura corporal (gordura visceral *versus* subcutânea).(12) Estes fatores são libertados na circulação sistémica e afetam vários órgãos e tecidos, levando a alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO), com consequências na saúde reprodutiva das mulheres.(13)

5.1. Alterações sistémicas

A acumulação de gordura, principalmente a nível abdominal envolvendo os órgãos, estimula uma maior libertação de citocinas inflamatórias pelos adipócitos, com indução de *stress* oxidativo e de resistência à insulina.(1) Por consequência, há um aumento da glicemia que perpetua ainda mais a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS, do inglês *Reactive Oxygen Species*). Este ciclo pode resultar no aparecimento de uma série de outras patologias como: Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão (HTA), dislipidémia, doença coronária, acidente vascular cerebral, osteoartrite, síndrome de apneia obstrutiva do sono, asma, tromboflebitis, litíase vesicular, depressão/ansiedade, entre outras.(1, 14-16) Está inclusive descrito que há uma maior propensão para certos tipos de cancro em obesas, nomeadamente do cólon, reto, mama, útero, esófago, pâncreas, rins e vesícula biliar. (1, 4)

5.2. Alterações endócrinas

5.2.1. Hiperinsulinemia

Os níveis de insulina aumentam com a obesidade, mas há também desenvolvimento de resistência à sua ação metabólica.(17) O aumento de ácidos gordos livres (AGL) séricos em obesas induz a produção de ROS, com consequente aumento do *stress* oxidativo a nível periférico, levando à promoção de inflamação e desenvolvimento de resistência à ação da insulina.(18) A acumulação intracelular de triglicéridos (TG) nos miócitos e nos hepatócitos pode também estar na génese da diminuição da sensibilidade à insulina.(17) O estado de hiperglicemia associado a refeições hipercalóricas estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, contribuindo ainda mais para o desenvolvimento desta insulinoresistência.(17)

A hiperinsulinemia diminui a produção de globulina ligante de hormonas sexuais (SHBG, do inglês *sex hormone-binding globulin*) no fígado, provocando um aumento de hormonas esteroides livres na circulação sanguínea, propiciando o hiperandrogenismo associado ao excesso de peso.(16, 18) A insulina favorece também o aumento da produção de androgénios através de dois mecanismos. Por um lado, leva à maior expressão da enzima CYP17A1, aumentando a produção de androgénios a nível ovárico/adrenal. Por outro, ativa a expressão de recetores hipotalâmicos que potenciam a libertação da hormona libertadora de

gonadotrofinas (GnRH, do inglês *Gonadotropin-Releasing Hormone*), aumentando a secreção de hormona luteinizante (LH, do inglês *luteinizing hormone*) na adeno-hipófise.(16) Contudo, o estado de hiperandrogenismo potenciado pela ação da insulina em vários órgãos cria nos ovários um ambiente hostil, culminando em irregularidades menstruais.(15) Assim, é comum mulheres obesas apresentarem oligomenorreia ou até mesmo ciclos anovulatórios.(4)

Os níveis circulantes de insulina estão também intrinsecamente ligados ao padrão de adipocinas, alterados nas mulheres com excesso de peso, nomeadamente com a adiponectina e a resistina. A adiponectina é uma adipocina que aumenta a sensibilidade periférica à insulina e a resistina, pelo contrário, induz insulinoresistência.(12) Foi demonstrado em alguns estudos que a primeira está negativamente associada com o IMC e com os níveis de insulina.(12)

5.2.2. Adipocinas

O tecido adiposo é o maior órgão endócrino do organismo, sendo responsável pela produção de adipocinas.(12) São substâncias produzidas por adipócitos ou por outras células envolventes (macrófagos, células do estroma e células da matriz).(12) Uma das principais adipocinas que interage com o eixo HHO é a leptina.

A leptina é um polipeptídeo com 167 aminoácidos codificado pelo gene "*Ob*" e sintetizada maioritariamente nos adipócitos brancos.(4) A sua principal função é a supressão do apetite, porque atua a nível hipotalâmico inibindo os fatores orexinogénicos (NPY e AgRP) e estimulando os fatores anorexigénicos (α -MSH/POMC e CART).(4, 12, 13) Portanto, os seus níveis aumentam após a ingestão alimentar e diminuem com o jejum prolongado. Estão também descritas várias funções a nível reprodutor. A leptina induz um aumento da pulsabilidade dos neurónios GnRH no hipotálamo. (16) Na adeno-hipófise estimula diretamente a secreção de LH e em menor proporção de hormona folículo-estimulante (FSH, do inglês *follicle stimulating hormone*). Para além disso, auxilia o desenvolvimento embrionário, facilita quer a nidação quer a manutenção da gravidez, e tem um papel no início do desenvolvimento pubertário.(12)

Contrariamente ao que seria de esperar, em mulheres obesas os níveis séricos de leptina estão aumentados, o que sugere o desenvolvimento de alguma leptinoresistência.(4, 13) Os ciclos menstruais em obesas são caracterizados por menores níveis de LH e FSH totais em comparação com mulheres com peso normal.(15) Para além disso, há uma menor amplitude de libertação pulsátil de LH o que condiciona um encurtamento da fase lútea, havendo diminuição da secreção de progesterona e, conseqüente, um maior risco de abortos espontâneos.(15) Isto pode dever-se a uma resistência central à ação da leptina. Alguns artigos apontam a diminuição da expressão de recetores de leptina (LepR) a nível

hipotalâmico e hipofisário, em condições de hiperleptinemia, como a causa desta alteração.(19)

Existem outras adipocinas cujo padrão de secreção normal está alterado na obesidade. Por norma, em mulheres com excesso de peso verifica-se uma diminuição da adiponectina e da omentina e aumento da resistina e da visfatina. (4)

5.2.3. Hiperandrogenismo

O aumento da percentagem de gordura corporal está também associado a alterações na secreção de hormonas sexuais esteroides, como é o caso dos androgénios/estrogénios e da sua globulina transportadora, a SHBG.(16)

A SHBG é produzida no fígado, ligando-se a nível plasmático à testosterona e 5-dehidroepiandrosterona (DHEA) com grande afinidade e ao 17 β -estradiol com menor afinidade. A sua secreção depende quer fatores estimulantes, como as tiroglobulinas e a hormona do crescimento, quer de fatores inibitórios, como a insulina.(18) Os níveis séricos de SHBG encontram-se diminuídos em mulheres obesas, principalmente na obesidade androide, uma vez que se associa frequentemente a hiperinsulinemia e insulinoresistência.(18) Assim, há mais androgénios livres em circulação, o que induz um estado de hiperandrogenismo.(18)

Além do mais, o tecido adiposo tem a capacidade de armazenar grandes quantidades de hormonas esteroides lipossolúveis, como os androgénios, encontrando-se estes em maior concentração neste tecido do que a nível sérico.(18) Por este motivo, é comum detetar-se uma maior concentração sérica de androgénios em obesas do que em mulheres com peso normal. De realçar que o tecido adiposo é, para além dos ovários, um local de produção de hormonas sexuais, sendo a secreção proporcional à quantidade de tecido existente.(18) No sexo feminino parte dos androgénios são também convertidos a estrogénios no tecido adiposo, por ação da aromatase.(18)

5.3. Alterações inflamatórias

A obesidade é um estado de inflamação crónica que se reflete pelo aumento de citocinas, marcadores de *stress* oxidativo a nível sérico.(4, 20) O MCP-1 (*Monocyte chemoattractant protein-1*) é polipeptídeo que está anormalmente elevado no tecido adiposo em obesas e que leva a um maior recrutamento de monócitos, o que contribui para o estabelecimento dum estado de inflamação crónica de baixo grau.(21) Esta inflamação ocorre primariamente neste tecido e depois estabelece-se noutros tecidos como fígado, células endoteliais e ovários.(21) Em 2017 foi realizado um estudo prospetivo que incluía mulheres com IMC normal e com excesso de peso/obesidade. O objetivo era comparar os níveis de marcadores de inflamação/*stress* oxidativo a nível sérico e no líquido folicular entre os dois

grupos.(20) O estudo demonstrou a existência duma correlação positiva entre o IMC e os níveis séricos de MCP-1, G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) e de proteína C-reativa (PCR). Contudo ao nível do líquido folicular essa correlação positiva apenas se verificou com o MCP-1.(20) Por fim, contrariamente a trabalhos anteriores, não foi encontrada uma relação positiva entre obesidade e os níveis séricos de várias interleucinas (IL-6, IL-4 e IL-8), oxLDL (*Oxidized low-density lipoprotein*), TNF- α (*tumour necrosis factor – alpha*), EGF (*epidermal growth factor*) e VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*).(20)

Existem artigos que referem a existência duma relação entre AGE (*Advanced Glycation End-products*) e a inflamação associada à obesidade. Os AGE são moléculas formadas pela interação entre proteínas, lípidos e ácidos nucleicos com a glicose, estando elevados em doenças crónicas como o Síndrome Metabólico e a DM2. Estas doenças cursam frequentemente com obesidade, podendo os AGE ter implicações na fertilidade. Um estudo retrospectivo realizado em 2010 revelou que os níveis de AGE no líquido folicular estão relacionados com piores resultados após fertilização *in vitro* (FIV): menos ovócitos recrutados e fertilizados, menos embriões e, conseqüentemente, menores taxas de gravidez clínica.(22)

5.4. Interação entre o tecido adiposo e os diversos órgãos na obesidade

Em suma, a inflamação crónica associada à obesidade promove a alteração da secreção de adipocinas, havendo principalmente um aumento da leptina e diminuição da adiponectina. O estabelecimento dum estado inflamatório mais sistémico e a ação das adipocinas no pâncreas leva a uma maior secreção de insulina. Contudo, há também desenvolvimento de resistência à ação periférica da mesma. A hiperinsulinemia inibe a produção de SHBG pelo fígado, o que aumenta a concentração de hormonas esteroides livres em circulação, contribuindo para o hiperandrogenismo. Este é por sua vez potenciado quer pelo reforço da esteroidogénese que ocorre ao nível do tecido adiposo, quer pela produção de androgénios nos ovários. A maior produção de androgénios nas gónadas é motivada pela hiperinsulinemia. Assim, a alteração do padrão normal de hormonas sexuais e das adipocinas atua a nível central, impactando o eixo HHO. Isto conduz a uma desregulação do ciclo menstrual, podendo mesmo culminar em anovulação. Esta complexa rede de interações entre o tecido adiposo e os diversos órgãos encontra-se representada na *figura 1*.

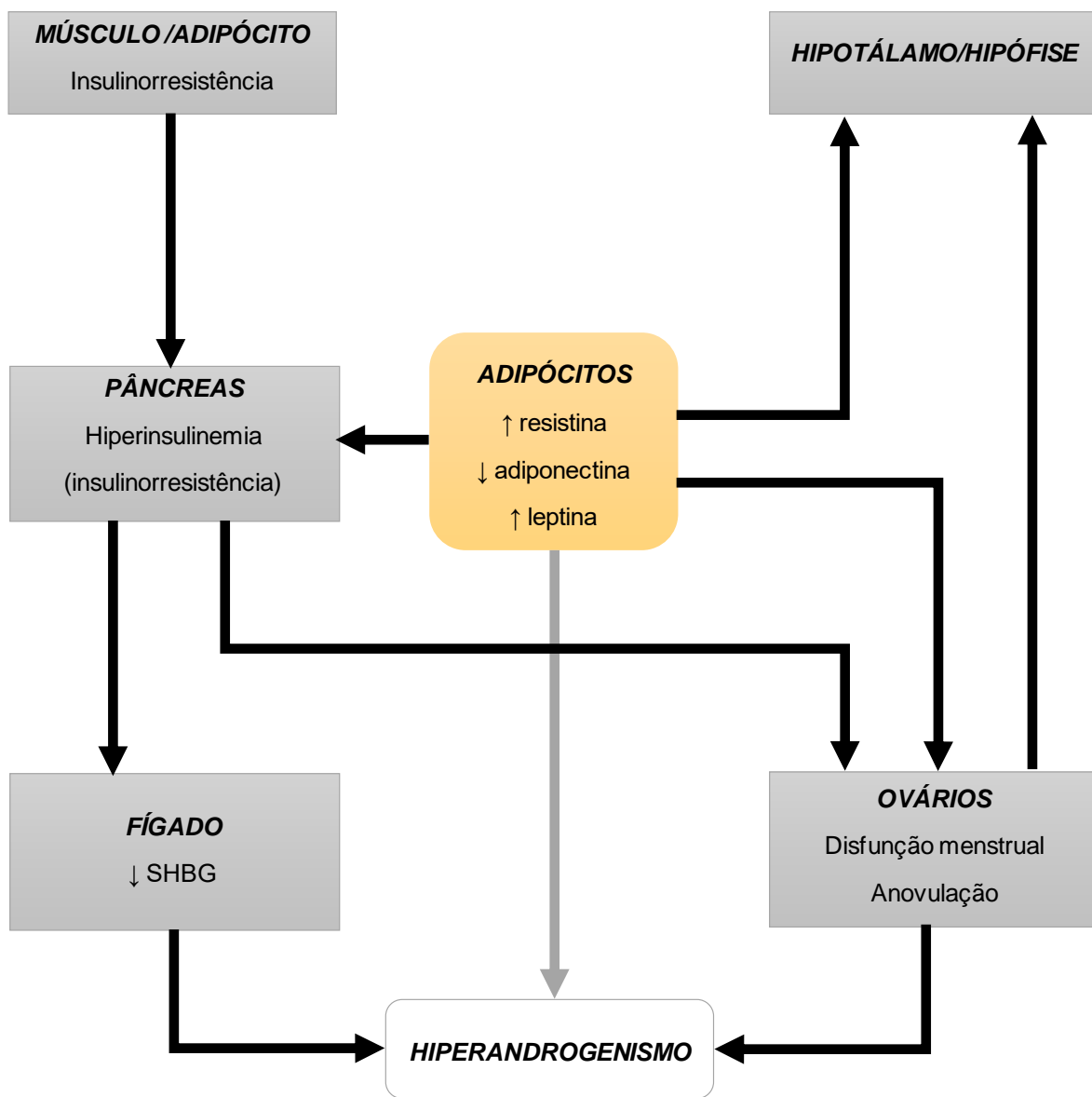


Figura 1 - Esquema original da interação entre o tecido adiposo e os diferentes órgãos na obesidade

6. Consequências da obesidade na Saúde Reprodutiva das mulheres

6.1. Efeitos ovulatórios

O Síndrome do Ovário Poliquístico é a principal causa de infertilidade anovulatória, mas a obesidade, independentemente do diagnóstico de SOP, está associada a irregularidades menstruais.(23) Na população geral, as obesas têm uma menor probabilidade de conceber após um ano de relações sexuais desprotegidas, quando comparadas com mulheres com peso normal (66,4% versus 81,4%, respetivamente).(15) *Fichman et al* realizou em 2017 um estudo de casos-controlo que incluiu 52 mulheres (20-38 anos) com infertilidade anovulatória, usando um grupo de mulheres férteis como controlo. (24) Os casos foram ainda subdivididos em 2 grupos: grupo 1 - com obesidade androide; grupo 2 - sem obesidade androide. Nas mulheres inférteis identificou-se uma probabilidade 7,5 vezes maior de serem obesas em comparação o grupo controlo. Concluiu-se também que 87,5% das mulheres do grupo 1 tinham pelo menos uma complicação metabólica (como DM2, HTA, entre outras), baixando para 12,5% nas mulheres do grupo 2. Assim sendo, infere-se que há um risco aumentado de disfunção ovulatória em mulheres obesas.(24)

A obesidade, principalmente a androide, leva a alterações metabólicas e de secreção de adipocinas que contribuem para a indução de inflamação e *stress* oxidativo, afetando negativamente o eixo HHO.(24) Ademais, a quantidade excessiva de tecido adiposo conduz a uma maior aromatização periférica dos androgénios a estrogénios, que por sua vez têm um *feedback* negativo a nível central no eixo HHO, culminando na alteração da secreção de gonadotrofinas, conduzindo a irregularidades menstruais e até mesmo a anovulação.(25) A obesidade acarreta também um risco acrescido doutras comorbilidades que podem também ter um impacto negativo na fertilidade.(24) Ainda assim, após a perda de peso a função ovulatória melhora, levando ao aumento das taxas de gravidez.(15)

Outro aspeto relevante é a reserva ovárica em mulheres obesas. A hormona antimülleriana (HAM) é um preditor importante do sucesso da estimulação ovárica controlada em tratamentos de PMA. Trata-se duma glicoproteína produzida pelas células da granulosa entre a fase pré-antral e os estádios iniciais da fase antral, traduzindo a sensibilidade dos folículos à estimulação pelas gonadotrofinas.(26) *Moy et al* relatou a existência duma correlação negativa entre o IMC e os níveis de HAM em mulheres caucasianas.(27) O impacto da obesidade na foliculogénese, bem como a inflamação crónica e o *stress* oxidativo podem induzir a menor produção de HAM.(27) Existem outros indicadores de reserva ovárica como a inibina B e a contagem de folículos antrais (CFA). A inibina B é produzida pelas células da teca e da granulosa, aumentando na fase folicular e diminuindo na fase lútea, julgando-se que possa ter um papel no desenvolvimento folicular.(26) Um estudo prospetivo com 183 mulheres identificou uma correlação negativa entre valores IMC elevados e os níveis séricos de inibina

B e a CFA. Em suma, conclui-se que a obesidade pode ter um impacto negativo na reserva ovárica.(26, 27)

Porém, mesmo as mulheres obesas com ciclos regulares, quando comparadas com mulheres com peso normal, demoram o dobro do tempo a atingir uma gravidez clínica.(28) Ainda não é evidente se a subfertilidade em mulheres obesas sem disfunção ovulatória se deva à pior qualidade de ovócitos, alterações na implantação ou uma combinação dos dois fatores.(28)

6.2. Efeitos na qualidade e viabilidade dos ovócitos/embrião

O excesso de ácidos gordos oriundo da dieta é armazenado sob a forma de TG pelos adipócitos, sem dano celular. No entanto, ultrapassado o limite de armazenamento, há acumulação de TG e AGL nos tecidos não adiposos, como os ovários, fenómeno que se denomina por lipotoxicidade. Esta acumulação pode conduzir a alterações intracelulares nos ovócitos, nomeadamente a nível mitocondrial e no retículo endoplasmático, que se traduzem numa diminuição da qualidade e viabilidade dos mesmos.(29)

Os exatos mecanismos celulares e metabólicos implicados na diminuição da qualidade dos ovócitos em mulheres obesas não estão totalmente esclarecidos, porque existem ainda poucos estudos em humanos. Todavia extrapola-se que ocorram alterações semelhantes às encontradas em modelos animais, sumariadas na *figura 2*.(29)



Figura 2 - Esquema original representativo das principais alterações celulares em ovócitos de obesas

Com a inflamação crónica há um incremento a nível sérico do MCP-1, PCR, G-CSF devido aos crescentes valores de IMC, podendo levar a alterações na concentração dos mesmos no líquido folicular. (16) Como este está intimamente ligado aos ovócitos durante a foliculogénese, a sua análise é relevante para evidenciar os efeitos da obesidade no desenvolvimento folicular. Um estudo realizado em folículos de mulheres sob FIV ou injeção intracitoplasmática (ICSI, do inglês *Intracytoplasmic sperm injection*) concluiu que os níveis

de PCR se correlacionam positivamente com o IMC. Contudo, os níveis de adiponectina, IL-6, IL-10 e TNF- α apresentaram uma correlação mais forte não com o IMC, mas com os níveis de TG e AGL presentes no líquido folicular. Isto indica que, o excesso de acumulação lipídica induz lipotoxicidade a nível folicular, dando início a uma resposta inflamatória a nível gonadal.(30) A existência duma relação entre os níveis de AGL e o IMC ainda não é consensual. Um estudo prospetivo de 2016 não identificou nenhuma associação, muito embora a amostra usada tenha sido pequena.(31)

Outro aspeto importante está relacionado com as células da granulosa. A nível folicular elas protegem os ovócitos imaturos contra o *stress* oxidativo e têm um papel na regulação do metabolismo energético dos mesmos.(32) A quantidade de células da granulosa é influenciada pelos níveis de leptina.(32) No líquido folicular há um aumento de leptina com o aumento do IMC.(26) Um estudo *in vitro* em 189 mulheres submetidas a FIV avaliou a relação entre a concentração de leptina e a proliferação de células da granulosa. Mulheres com IMC ≥ 24 kg/m² apresentaram um aumento de leptina no líquido folicular, existindo uma correlação negativa entre a sua concentração e a taxa de embriões de boa qualidade. Constatou-se ainda que a leptina diminuiu a proliferação das células da granulosa, aumentando a sua apoptose através de maior expressão de caspase-3 e menor expressão de Bcl-2. (32) Estima-se que a diminuição do número de células da granulosa por folículo diminua a secreção de estradiol, normalmente produzido nestas células, havendo um impacto direto no desenvolvimento dos folículos.(29)

Independentemente do mecanismo, a obesidade conduz a uma redução da qualidade dos ovócitos. Esta pode ser avaliada através de diferentes parâmetros, sendo um deles o seu diâmetro. *Leary et al* concluiu que os ovócitos de mulheres com excesso de peso ou obesas eram mais pequenos, tendo uma menor probabilidade de completarem o seu desenvolvimento após a fecundação, quando comparados com os ovócitos de mulheres com IMC normal.(33)

Os efeitos da obesidade podem também afetar negativamente o desenvolvimento embrionário pré-implantação. Segundo *Leary et al*, os blastocistos das mulheres com IMC ≥ 25 kg/m² apresentam um menor consumo de glicose, maiores níveis de TG e AGL endógenos e alterações ao nível do metabolismo dos aminoácidos comparativamente aos das mulheres com peso normal. (33) A alta concentração de AGL, mais comum em mulheres com IMC altos, pode explicar a diminuição do uso de glicose como substrato, uma vez que a β -oxidação leva a uma inibição da glicólise através da inativação da fosfofrutocinase-1 pelo citrato citoplasmático.(33)

6.3. Efeitos no endométrio

Um estudo retrospectivo seguiu 9587 primeiros ciclos de doação de ovócitos oriundos de dadoras com IMC normal, identificou uma diminuição significativa das taxas de

implantação, gravidez clínica, gravidez em curso e de nados-vivos à medida que o IMC das recetoras aumentava. Estes achados estão muito provavelmente relacionados com alterações endometriais nas recetoras, uma vez que as dadoras foram submetidas a estimulações ováricas semelhantes e o seu peso era normal.(34) Todavia, não foi identificada nenhuma relação estatisticamente significativa entre a espessura do endométrio e as diferentes classes de IMC.(34) *Souter et al* demonstrou inclusive a existência duma correlação positiva entre o IMC e a espessura endometrial, que normalmente se associa a melhores resultados reprodutivos.(35) Assim, pode inferir-se que os efeitos adversos não estão relacionados com a densidade endometrial, mas sim com alterações metabólicas, imunes e da recetividade uterina.(35) Os mecanismos através dos quais a obesidade altera as características do endométrio ainda não estão totalmente esclarecidos.

A alteração da expressão de genes a nível endometrial pode ser uma das razões por detrás das piores taxas reprodutivas em mulheres obesas. Um estudo caso-controlo prospetivo realizou um *microarray* com genes que interferiam com a recetividade endometrial durante o período peri-implantação. Alguns deles tinham a sua expressão diminuída em mulheres obesas, sendo essa diminuição ainda mais marcada se a obesidade se associasse concomitantemente a Síndrome Metabólico.(36) Esta desregulação contribui para uma menor recetividade endometrial, maiores taxas de abortos espontâneos e piores resultados nas técnicas de PMA.(36)

A decidualização é a proliferação e diferenciação de células do estroma endometrial em células da decídua. Trata-se dum processo crucial para a implantação do blastocisto. É regulado pelos níveis de hormonas e requer um grande gasto energético, com necessidade de mobilização das reservas armazenadas no tecido adiposo. Um estudo *in vitro* com adipócitos evidenciou a existência duma interação destes com endométrio. Adipócitos tratados com maiores níveis de estrogénios e progesterona mostraram um aumento da secreção de leptina e resistina, e uma diminuição da produção de adiponectina e chemerin, traduzindo um fenótipo de insulinoresistência. Ou seja, as variações das hormonas sexuais foram detetadas pelos adipócitos que por sua vez libertaram adipocinas e ácidos gordos. Uma vez que existem recetores de adipocinas a nível endometrial, a alteração do seu padrão de secreção normal destas substâncias pode modelar a recetividade do endométrio, afetando a implantação.(37)

O sistema imune também pode estar implicado na falência da implantação e a taxa de abortos após FIV.(38) As células T reguladoras (Treg) são um subgrupo dos linfócitos T CD4 responsáveis pela indução duma tolerância imunológica que permite a manutenção da gravidez.(39) Existem alguns estudos sobre esta temática, porém com conclusões diferentes. Para *Galgani et al*, a redução da atividade das células Treg no endométrio pode ser a causa

da falência da implantação e maiores taxas de aborto após FIV.(38) Porém, em 2018, *Palacz et al* realizou um estudo coorte com 40 mulheres inférteis e constatou que havia correlação positiva entre o IMC e a densidade de células Treg e macrófagos no endométrio.(39) Detetou ainda uma diminuição das células Treg séricas.(39) Presumiu-se, então, que a obesidade poderá induzir a migração das células Treg séricas para os tecidos, como o endométrio, ou potencializar uma expansão seletiva das células Treg teciduais.(39) Independentemente do mecanismo presente, estudos recentes apontam que estas alterações não justificam as menores taxas de implantação em mulheres obesas. Pelo contrário, o aumento de células Treg é tido atualmente como um mecanismo de proteção do endométrio contra o estado de inflamação crônica presente na obesidade.(40)

6.4. Efeitos nas técnicas de PMA

Apesar de ser comumente aceite que a obesidade está associada a uma diminuição da probabilidade de ocorrência duma gravidez espontânea, ainda não há consenso quanto ao impacto que o IMC poderá ter nas técnicas de PMA. A crescente recorrência à FIV/ICSI tornam imperativo a compreensão da real repercussão da obesidade nestes tratamentos, de forma a otimizar os seus resultados. Os estudos realizados até à data apresentaram resultados contraditórios. *Banker et al* reportou que o sucesso da FIV/ICSI não está relacionado com o IMC, porém muitos outros estudos encontraram evidências da existência duma correlação inversa entre a obesidade e os resultados das técnicas de PMA.(41)

Numa meta-análise de 2011, *Rittenberg et al* avaliou diferentes indicadores para inferir o sucesso das técnicas de PMA. Procedeu também à análise de subgrupos, mulheres com excesso de peso ($IMC \geq 25-29,9 \text{ kg/m}^2$) ou obesas ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$), e comparou-os com mulheres com $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$. O grupo com excesso de peso apresentou menores taxas de gravidez clínica ($RR=0,91$) e de nados-vivos após FIV ($RR=0,91$) e um risco significativamente maior de aborto ($RR=1,24$) em relação ao grupo com IMC normal. Estas diferenças foram ainda mais notórias nas mulheres obesas, que tiveram reduções significativas nas taxas de gravidez e nados vivos ($RR=0,90$ e $RR=0,84$, respetivamente), para além de maior probabilidade de abortos ($RR=1,31$).⁽⁴²⁾ *Koning et al* chegou a conclusões similares noutra revisão sistemática realizada em 2011.⁽⁴³⁾ Mais recentemente, outra meta-análise de 2018 concluiu também que as mulheres com excesso de peso/obesas têm menores taxas de nados-vivos após as técnicas de PMA ($OR=0,81$), quando comparadas com as mulheres com peso normal.⁽⁴⁴⁾

Para além da eficácia dos tratamentos, é importante perceber se o excesso de gordura corporal poderá levar a um maior risco de complicações. Com este fim, *Koning et al* analisou diversos parâmetros: síndrome de superestimulação ovárica, taxa de gravidezes múltiplas, ocorrência de hemorragias, infeções ou lesão de estruturas pélvicas. Concluiu que nenhum

dos estudos incluídos na meta-análise reportava uma associação entre a ocorrência de complicações após PMA e IMC elevados.(43)

Vários estudos coorte prospetivos têm demonstrado que a dose total de gonadotrofinas e a duração da estimulação ovárica em mulheres obesas é significativamente maior do que nas mulheres com IMC normal. Apesar disso, uma vez ajustada a quantidade e o tempo de administração dos fármacos, as taxas de sucesso obtidas com os tratamentos em obesas são comparáveis às mulheres com peso normal.(35, 45)

Uma limitação que convém ressaltar é a quase inexistência de estudos que relacionem a obesidade e os resultados da PMA que incluam como critério de exclusão as mulheres com diagnóstico de SOP. Como a obesidade está presente em muitas mulheres com SOP, é útil analisar o impacto destes fatores na FIV/ICSI de forma independente.(45) Para isso, *Ozekinci et al* usou um modelo de regressão múltipla com diferentes variáveis, que incluíam a presença de SOP e o IMC, com o objetivo de avaliar os efeitos de cada uma na dose total de gonadotrofinas usadas e na duração da estimulação ovárica. Os resultados mostraram que, mesmo em mulheres sem SOP, se $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ eram necessárias doses mais altas e tratamentos mais longos.(45)

Há ainda poucos estudos prospetivos com grandes amostras que relacionem o IMC com os resultados da FIV/ICSI.(35, 42, 43, 45) Outro problema está na inexistência de uma forma padronizada de reportar os dados mundialmente, uma vez que alguns estudos divulgam os resultados por ciclo de tratamento e outros por cada mulher. Os limites de IMC usados nos estudos também diferem, tornando difícil a comparação das conclusões. É relevante avaliar em estudos futuros para além da repercussão do IMC na PMA, o impacto de outros fatores potencialmente confundidores como a idade, DM2, função tiroideia, entre outros.(25) A idade é a condição que mais determina o sucesso das técnicas de PMA, mesmo quando comparada com o IMC.(25, 43) As taxas de sucesso da PMA caem quase para metade após os 35 anos, tanto em mulheres obesas como em mulheres com peso normal.(25, 43)

Comparando técnicas de PMA, é de notar que a ICSI é menos afetada pelo aumento do IMC. Isto porque é maioritariamente usada quando a causa da infertilidade é masculina e, para além disso, a injeção intracitoplasmática do esperma ultrapassa o efeito deletério da gordura que envolve os ovócitos em mulheres obesas.(25)

6.5. Abortos espontâneos e complicações na gravidez

As grávidas com excesso de peso ou obesas têm maior risco de abortos espontâneos comparativamente às mulheres com peso normal. *Tremellen et al* realizou em 2016 um estudo que analisou retrospectivamente 125 embriões criopreservados que foram transferidos e dos quais resultou uma gravidez clínica. Foi realizada uma análise genética pré-implantatória para

descartar possíveis aneuploidias ou outras alterações genéticas no embrião que pudessem justificar a perda gestacional. A percentagem de abortos espontâneos foi de 14,2% nas mulheres com IMC prévio normal, aumentando para 29,1% e 41,9% nas mulheres com excesso de peso e obesidade, respetivamente. Depois do ajuste de possíveis variáveis confundidoras (idade, causa da infertilidade, entre outras) a relação manteve-se estatisticamente significativa.(46)

Mesmo na ausência dum aborto espontâneo, a obesidade acarreta um maior risco de complicações gestacionais e fetais.(6, 47) Durante a gravidez, as mulheres obesas têm maior propensão para desenvolver patologias como hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eventos tromboembólicos e diabetes gestacional, sendo o risco proporcional ao IMC.(6, 7) Já no momento do parto, é frequente a necessidade de induções mais longas e cesarianas emergentes ou eletivas devido a macrossomia fetal.(7) Também está documentado maior risco de várias complicações no pós-parto, como hemorragia, infeção de incisões ou do trato genital e trombose venosa profunda.(6, 7) A redução prévia do peso corporal antes da conceção poderá diminuir consideravelmente o risco da ocorrência destas problemas.

7. Intervenções para minimizar o efeito da obesidade feminina na fertilidade

À luz dos conhecimentos atuais, é consensual que a obesidade conduz a piores resultados reprodutivos, principalmente no sexo feminino. Não existe ainda nenhuma *guideline* específica que defina a melhor abordagem das mulheres com excesso de peso/obesidade que recorrem às consultas de infertilidade. Contudo, sabe-se que uma redução ainda que modesta do peso corporal (5%-10%) está associada a um aumento da sensibilidade periférica à insulina e a melhores taxas de ovulação e concepção, mesmo que o IMC permaneça acima dos 25 kg/m².(48) O período pré-concepcional é tido como a janela de oportunidade ideal para a redução do peso corporal e para a correção de possíveis comorbidades normalmente associadas à obesidade, otimizando assim a probabilidade de concepção espontânea ou com recurso a técnicas de PMA. Apesar de não haver nenhum IMC alvo a partir do qual as mulheres possam recorrer aos métodos de PMA, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva recomenda um IMC \leq 35 kg/m². Porém, deve-se pesar os benefícios de adiar a concepção para se atingir uma diminuição do peso corporal com o declínio da fertilidade observado ao longo do avançar da idade reprodutora.(48)

7.1. Intervenções não farmacológicas

A primeira linha de tratamento requer modificações comportamentais que incluem consultas motivacionais, introdução de planos alimentares com restrição calórica e aumento da atividade física, a fim de promover o gasto energético.(49)

Uma revisão sistemática de 2020 incluiu 21 estudos, tendo cada um deles amostras compreendidas entre 5 e 284 mulheres. Concluiu-se que, comparativamente ao grupo controlo, as medidas não-farmacológicas mostraram um aumento estatisticamente significativo das taxas de gravidez (RR=1,37) e de concepção natural (RR=2,17). A análise dos subgrupos revelou ainda uma superioridade da associação dieta e exercício físico em termos de percentagem de gravidezes registadas. Infelizmente, não foi encontrada nenhuma diferença estatisticamente significativa na taxa de nados-vivos relativamente ao controlo.(50)

7.1.1. Consultas motivacionais

As consultas motivacionais têm por objetivo promover a alteração de hábitos e comportamentos que podem ser deletérios para a saúde. Um estudo prospetivo de 2012 com 23 casais avaliou a eficácia das intervenções não-farmacológicas sob orientação personalizada. Após uma avaliação inicial dos hábitos tabágicos, alcoólicos, dietéticos e do nível de atividade física, foi sugerido a cada elemento do casal a adoção de mudanças de estilo de vida para otimizar a probabilidade de concepção. O seguimento foi assegurado semanalmente, tendo sido realizada uma avaliação final da eficácia das medidas aplicadas. A maioria dos casais afirmou que o acompanhamento foi extremamente útil para a adesão às

mudanças do estilo de vida, muito embora nem todos as tenham conseguido manter a longo prazo.(51)

7.1.2. Dieta

A perda de peso à custa da alimentação implica uma redução da ingestão calórica com o objetivo de se criar um déficit energético. Tipicamente aconselha-se uma dieta com ingestão de 1200 a 1500 kcal/dia ou um déficit energético de cerca de 500 a 750 kcal/dia.(49)

Becker et al realizou em 2015 um ensaio clínico randomizado com 26 mulheres inférteis com excesso de peso ou obesas. O objetivo era comparar a eficácia dum regime de 12 semanas duma dieta hipocalórica, rica em alimentos com baixo índice glicémico, com o aconselhamento nutricional típico nestas pacientes. No grupo de intervenção foi identificada uma redução significativamente maior do peso, IMC, percentagem de gordura corporal, rácio anca/cintura e dos níveis de leptina em comparação com o grupo controlo. Para além disso, houve também um aumento do número de ovócitos recrutados no grupo de intervenção, chegando mesmo a registar-se 3 gravidezes espontâneas que culminaram no nascimento de 3 nados-vivos.(52) *Rothberg et al* também chegou a conclusões semelhantes num estudo com mulheres obesas com infertilidade anovulatória.(53) Ao nível das técnicas de PMA, as alterações dietéticas induzem a redução do número de ciclos de tratamento necessários para atingir com sucesso uma gravidez.(54)

Vários outros estudos foram realizados com regimes alimentares com diferentes composições (baixo em hidratos de carbono, rico em ácidos gordos monossaturados e rico em proteínas). Não foi ainda comprovada a superioridade de nenhuma dieta específica em detrimento de outras. Desde que seja garantida a restrição da ingestão calórica deverá haver perda de peso, independentemente do tipo de alimentos consumidos.(49)

7.1.3. Atividade Física

Um incremento do gasto energético diário, através da prática de atividade física, também contribui para a perda de peso.(49) O exercício físico diminui a quantidade de tecido adiposo, melhorando a função metabólica do tecido remanescente, bem como da inflamação a este associado na obesidade.(49) Segundo as normas da Direção Geral de Saúde, recomenda-se a realização de 150-250 minutos por semana de atividade física moderada ou 75-150 minutos por semana de atividade física intensa. Deve privilegiar-se exercícios aeróbios, mas convém realizar atividades de fortalecimento muscular pelo menos 2 vezes por semana.(55)

Um estudo coorte de 2014 observou 216 mulheres obesas inférteis que recorreram a técnicas de PMA. As que praticavam atividade física regular antes do início dos ciclos registaram maiores taxas de gravidezes clínicas (RR=3,22) e de nados-vivos (RR=3,71),

quando comparadas com as mulheres sedentárias, independentemente da perda de peso registada. Ou seja, a prática de atividade física antes da FIV/ICSI melhorou os resultados reprodutivos destas mulheres.(56)

Outro estudo coorte prospetivo com 2062 mulheres no período pré-conceção clarificou a existência duma associação positiva entre a obesidade, principalmente a nível abdominal, e a redução da fecundabilidade. Relativamente à atividade física *McKinnon et al* concluiu que: se moderada, aumenta a fecundabilidade em todas as mulheres; se vigorosa, só aumenta a fecundabilidade em mulheres com excesso de peso ou obesas.(57)

Contudo, se o exercício for implementado isoladamente, sem alteração dos hábitos alimentares, a perda de peso é mínima (2-4% por ano).(58) Quando combinada a restrição calórica com a atividade física potencia-se a perda de peso.(49, 58, 59) Além disso, a prática regular de atividade física é crucial para a manutenção do peso a longo prazo.(58, 59)

7.2. Tratamento médico

Efetuada as devidas alterações no estilo de vida, se no mínimo em 6 meses não se verificar a redução esperada do peso corporal, pode-se considerar a farmacoterapia.(49) Na *tabela 1* encontram-se representados os principais fármacos usados no tratamento da obesidade, os seus mecanismos de ação, principais efeitos secundários e contraindicações.(60) A fentermina/topiramato não é atualmente usada na Europa, uma vez que a EMA em 2020 negou a sua introdução no mercado por evidência de possíveis efeitos teratogénicos. Porém, nos Estados Unidos da América é um dos fármacos mais prescritos neste contexto, estando por isso listado na mesma na *tabela 1*. (60, 61)

À exceção do orlistato, que bloqueia a absorção de gordura e glicose a nível intestinal, todos os outros fármacos usados no tratamento da obesidade têm uma ação central supressora do apetite, atuando no núcleo arqueado.(62) A fentermina apenas deve ser administrada por curtos períodos de tempo, mas é atualmente um dos fármacos mais prescritos nos Estados Unidos da América, porque é barato e promove uma redução de cerca de 7% do peso corporal em 6 meses.(62) Quando associada ao topiramato pode ser usada cronicamente. Também o orlistato, naltrexona/bupropion, liraglutide e o semaglutide têm indicação para uso crónico.(62)

Tabela 1- Principais fármacos usados no tratamento da obesidade e os respetivos mecanismos de ação, efeitos secundários e contraindicações

Medicamento	Mecanismo de ação	Efeitos secundários	Contraindicações/precauções
Orlistato (Xenical® e Alli®)	Inibidor da lipase gástrica, diminuindo em cerca de 30% a absorção de lípidos	<ul style="list-style-type: none"> • Esteatorreia, diarreia, flatulência • Incontinência e urgência fecal • Menor da absorção de vitaminas lipossolúveis • Cefaleias 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado em grávidas e mulheres a amamentar • Colestase crónica (evitar)
Naltrexona/Bupropion (Mysimba®)	Naltrexona – antagonista dos recetores dos opióides Bupropion – inibidor fraco da recaptção neuronal de dopamina e adrenalina que atua nos neurónios POMC	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas/vómitos • Cefaleias/tonturas/insónias • Obstipação • Boca seca 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado se hipertensão arterial descontrolada • Doentes sob opióides, antidepressivos tricíclicos, bloqueadores beta ou antipsicóticos (precaução)
Liraglutide (Saxenda®) Semaglutide (Ozempic®)	Agonistas dos recetores GLP-1, aumentando a produção de insulina, e atua também como supressor central do apetite	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas/vómitos • Obstipação/diarreia • Hipoglicemia/tonturas 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado em grávidas, mulheres a amamentar e se história de carcinoma medular da tiroide
Fentermina/Topiramato (Qsymia®)	Fentermina – amina supressora do apetite a nível central Topiramato – anticonvulsivante modelador dos recetores GABA	<ul style="list-style-type: none"> • Parestesias • Obstipação • Insónias • Diminuição do paladar, boca seca 	<ul style="list-style-type: none"> • Contraindicado em grávidas, por efeitos teratogénicos, hipertiroidismo e glaucoma • Patologias vasculares e problemas cognitivos (precaução)

A maior parte dos estudos que comparam a eficácia dos fármacos usados no tratamento da obesidade incluem amostras com ambos os sexos e com um intervalo de idades que vai para além da idade reprodutiva. Uma meta-análise de 2016 avaliou o efeito da fentermina/topiramato, liraglutide, naltrexona/bupropion e orlistato na perda de peso comparativamente ao placebo, tendo-se registado uma diminuição média de 8,8 kg, 5,3 kg, 5 kg e 2,6 kg, respetivamente. Portanto, a fentermina/topiramato e o liraglutide revelaram-se os fármacos mais eficazes em termos de redução do peso corporal. Concluiu-se ainda que, a naltrexona/bupropion e o liraglutide, se descontinuados, têm maior risco de potenciais efeitos adversos.(63)

A metformina é frequentemente administrada em pacientes com SOP como antidiabético oral. Trata-se duma biguanida que aumenta a sensibilidade periférica à insulina, inibe a gliconeogénese hepática e diminui os níveis circulantes de insulina. Como a insulinoresistência é uma das bases fisiopatológicas quer da obesidade quer da infertilidade, a metformina pode ser uma opção útil em doentes obesas, mesmo sem diagnóstico de diabetes.(60) Embora possa haver alguma perda de peso se associada a outras alterações do estilo de vida, esta é mínima (cerca de 1,1kg).(64)

Contudo o uso da farmacoterapia encontra-se limitado. Como qualquer outra medida farmacológica, os fármacos usados no tratamento da obesidade têm efeitos adversos, alguns dos quais listados acima na *tabela 1*, que impedem o seu uso em algumas doentes. (61, 62)

7.3. Tratamento cirúrgico

A cirurgia bariátrica é a intervenção mais eficiente na redução do peso corporal.(61) No entanto, a cirurgia apenas deve ser proposta a doentes que: tenham um IMC ≥ 40 kg/m²; ou IMC 35 kg/m² com pelo menos uma comorbilidade associada.(49)

Existem diferentes métodos cirúrgicos que podem ser usados: restritivos, com diminuição do volume gástrico, promovendo uma saciedade precoce; mal-absortivos, que levam à diminuição da absorção de nutrientes a nível intestinal; e mistos. A banda gástrica ajustável e a gastrectomia vertical ou *Sleeve* são as principais cirurgias restritivas. A derivação biliopancreática com desvio duodenal é uma cirurgia mal-absortiva e o *bypass* gástrico em Y de *Roux* é uma cirurgia mista. A cirurgia mais usada atualmente é o *bypass* gástrico em Y de *Roux* .(65)

Após a cirurgia cerca de 58% das mulheres consegue atingir uma gravidez espontânea.(66) Contudo, mesmo que não ocorra conceção natural depois da intervenção cirúrgica, há ainda a possibilidade de recorrer a técnicas de PMA. Existem dois estudos retrospectivos que avaliaram o efeito das cirurgias bariátricas nos resultados da PMA com conclusões diferentes. O primeiro publicado em 2014 com uma amostra de 7 pacientes não

encontrou nenhuma diferença no número de folículos/ovócitos recrutados, nem nas taxas de fertilização.(67) O segundo foi publicado em 2017 e incluiu 40 mulheres, tendo-se registado um maior número de ovócitos recrutados, ovócitos em metáfase II, ovócitos de alta qualidade e ovócitos fecundados. Isto culminou numa maior taxa de gravidezes e de nados-vivos após a cirurgia.(68) Apesar destas discrepâncias de resultados, ambos os estudos concluíram que a dose de gonadotrofinas necessárias para a estimulação ovárica após a cirurgia foi menor.(67, 68)

Segundo as recomendações atuais, o casal deve aguardar entre 12 a 24 meses após o tratamento cirúrgico antes de iniciar as tentativas de concepção.(66) Se a mulher engravidar imediatamente após a cirurgia, pode haver diminuição significativa de peso durante a gravidez, com redução dos nutrientes disponíveis para o feto, bem como alguns défices nutricionais (ferro, vitamina A, vitamina B12, vitamina K, ácido fólico, cálcio, entre outras).(49) Isto pode ter um impacto negativo no desenvolvimento fetal, havendo alguns estudos que relatam um maior risco de fetos pequenos para a idade gestacional e de restrição do crescimento fetal após a realização de cirurgias bariátricas.(49, 58)

Por outro lado, a cirurgia diminui o risco de desenvolvimento de complicações durante a gravidez como hipertensão, diabetes gestacional e macrossomia fetal.(49) Aliás, a intervenção cirúrgica pode reverter comorbilidades associadas à obesidade, como a DM2 e hipertensão, ao promover uma redução significativa do peso.(58)

7.4. Eficácia entre diferentes intervenções na melhoria dos resultados reprodutivos

A cirurgia é, sem dúvida, a terapêutica mais eficaz, mas para além de ser dispendiosa tem muitos efeitos secundários, sendo a última linha de tratamento, quando todas as outras opções falham.(58)

Existem alguns estudos comparativos sobre a eficácia entre as restantes intervenções (tratamento não-farmacológico e farmacológico).(69, 70) Numa revisão sistemática publicada em 2021 não foram encontradas evidências suficientes para inferir se existe alguma diferença estatisticamente significativa em termos de eficácia entre as intervenções não farmacológicas e a farmacoterapia.(69) Já noutra revisão sistemática de 2017, a dieta associada ao exercício físico revelou ser a intervenção que mais provavelmente leva à ocorrência duma gravidez.(70) Contudo, estas confrontações devem ser feitas com cautela. As mudanças no estilo de vida são aplicadas em todas as mulheres, mas os fármacos apenas são introduzidos quando o tratamento de primeira linha não é suficiente.

8. Conclusão

Diversos estudos demonstraram uma diminuição da fertilidade proporcional ao aumento do IMC, justificando a crescente prevalência de mulheres obesas inférteis. O estado de inflamação crônica e a lipotoxicidade associada à obesidade levam ao estabelecimento de alterações endócrinas e metabólicas com implicações em diversos órgãos, afetando também o sistema reprodutivo.

Segundo as evidências mais recentes, a obesidade feminina está associada a disfunção do ciclo menstrual, diminuição da resposta ovárica a agentes indutores de ovulação, pior qualidade de ovócitos e menores taxas de nascidos-vivos após a FIV. Os tratamentos atualmente usados no restabelecimento da fertilidade visam a redução do peso corporal. É consensual na literatura que as mudanças do estilo de vida devem ser propostas a todas as mulheres inférteis com excesso de peso/obesidade. Já a farmacoterapia e a cirurgia bariátrica, para além de terem o seu uso limitado apenas a alguns casos, estão associadas a inúmeros efeitos adversos e contraindicações.

A compreensão da fisiopatologia é crucial para o desenvolvimento de novos alvos terapêuticos que atuem diretamente nos mecanismos indutores da menor fertilidade em obesas. A título de exemplo, poderão ser desenvolvidos fármacos que inibam a ação das adipocinas nos diferentes níveis do eixo HHO. Deste modo, pode ser possível restabelecer a regularidade menstrual, aumentando a probabilidade de concepção, mesmo não havendo perda de peso associada.

Em suma, e enquanto não surgem novas opções de tratamento, é imprescindível apostar na prevenção primária e secundária, com sensibilização das mulheres para as potenciais repercussões que a obesidade pode ter na saúde reprodutiva, principalmente ao nível dos cuidados de saúde primários. Uma vez diagnosticada a infertilidade, caso a mulher tenha excesso de peso/obesidade, deverá ser informada de que poderá ter problemas quer na concepção natural quer com recurso a técnicas de PMA. O sucesso reprodutivo pode ser alcançado com a instituição dum programa individualizado de perda de peso, baseado essencialmente numa dieta equilibrada e na prática regular de exercício físico.

9. Agradecimentos

À Doutora Maria João Carvalho, a minha orientadora, e à Dr^a Ângela Rodrigues, a minha coorientadora, agradeço pelo voto de confiança, pela disponibilidade e por todos os conselhos e conhecimentos científicos que me transmitiram. À Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias, por me ter colocado em contacto com a minha orientadora.

Aos meus pais, agradeço por todos os valores que me inculcaram, por serem a minha fonte de apoio incondicional e pelo esforço árduo que fizeram em prol deste nosso sonho. Agradeço também à minha restante família, que esteve sempre disponível para me ajudar. Às Bias, minhas conselheiras, agradeço a amizade genuína e por me incentivarem todos os dias a acreditar em mim.

À Tânia, que aceitou ser minha madrinha, agradeço pelo carinho, preocupação e orientação preciosa ao longo de todo o meu percurso académico. À Joana e à Jéssica, que foram a minha primeira família de Coimbra, agradeço por todos os momentos que partilhamos.

Um agradecimento especial à Joana, à Cláudia, às Brunas, à Mariana, ao Pedro, ao Francisco, ao Vitor, ao Guilherme, à Daniela e à Sara pelo companheirismo e pelos momentos inesquecíveis que viveram comigo nestes 6 anos.

Por fim, obrigado a todos que, mesmo não estando individualmente nomeados, foram importantes para a realização deste trabalho.

10. Referências bibliográficas

1. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril*. 2017;107(4):833-9.
2. World Health Organization: Obesity and overweight 9 June 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed September 14th, 2021.
3. World Health Organization: Infertility 14 September 2020. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>. Accessed September 14th, 2021.
4. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):22.
5. Areia AL, Neves AR, Pais AS, Rodrigues Â, Vieira DN, Sousa FC, et al. *Lições de Ginecologia*. Lisboa: INSA IP2020.
6. Pickett-Blakely O, Uwakwe L, Rashid F. Obesity in Women: The Clinical Impact on Gastrointestinal and Reproductive Health and Disease Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45(2):317-31.
7. Grivell RM, O'Brien CM, Dodd JM. Managing Obesity in Pregnancy: A Change in Focus from Harm Minimization to Prevention. *Semin Reprod Med*. 2016;34(2):e38-46.
8. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge I. 1º Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015): Estado de Saúde. Lisboa: INSA IP; 2016.
9. Carvalho JS, Santos A. Estudo Afrodite. Caracterização da Infertilidade em Portugal: Sociedade Portuguesa de Medicina de Reprodução; 2009.
10. He Y, Tian J, Oddy WH, Dwyer T, Venn AJ. Association of childhood obesity with female infertility in adulthood: a 25-year follow-up study. *Fertil Steril*. 2018;110(4):596-604.e1.
11. Jacobs MB, Bazzano LA, Pridjian G, Harville EW. Childhood adiposity and fertility difficulties: the Bogalusa Heart Study. *Pediatr Obes*. 2017;12(6):477-84.
12. Budak E, Fernández Sánchez M, Bellver J, Cerveró A, Simón C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril*. 2006;85(6):1563-81.
13. Tsatsanis C, Dermizaki E, Avgoustinaki P, Malliaraki N, Mytaras V, Margioris AN. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *Hormones (Athens)*. 2015;14(4):549-62.

14. Centers for Disease Control and Prevention: Adult Obesity Causes & Consequences. Available from: <https://www.cdc.gov/obesity/adult/causes.html>. Accessed September 21th, 2021.
15. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1116-26.
16. Goldsammler M, Merhi Z, Buyuk E. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):45.
17. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord*. 2018;23(2):149-57.
18. Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas*. 2006;54(4):363-71.
19. Jain A, Polotsky AJ, Rochester D, Berga SL, Loucks T, Zeitlian G, et al. Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2468-73.
20. Buyuk E, Asemota OA, Merhi Z, Charron MJ, Berger DS, Zapantis A, et al. Serum and follicular fluid monocyte chemoattractant protein-1 levels are elevated in obese women and are associated with poorer clinical pregnancy rate after in vitro fertilization: a pilot study. *Fertil Steril*. 2017;107(3):632-40.e3.
21. Robker RL, Wu LL, Yang X. Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction. *J Reprod Immunol*. 2011;88(2):142-8.
22. Jinno M, Takeuchi M, Watanabe A, Teruya K, Hirohama J, Eguchi N, et al. Advanced glycation end-products accumulation compromises embryonic development and achievement of pregnancy by assisted reproductive technology. *Hum Reprod*. 2011;26(3):604-10.
23. Giviziez CR, Sanchez EG, Approbato MS, Maia MC, Fleury EA, Sasaki RS. Obesity and anovulatory infertility: A review. *JBRA Assist Reprod*. 2016;20(4):240-5.
24. Fichman V, Costa R, Miglioli TC, Marinheiro LPF. Association of obesity and anovulatory infertility. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO5150.
25. Imterat M, Agarwal A, Esteves SC, Meyer J, Harlev A. Impact of Body Mass Index on female fertility and ART outcomes. *Panminerva Med*. 2019;61(1):58-67.

26. Malhotra N, Bahadur A, Singh N, Kalaivani M, Mittal S. Does obesity compromise ovarian reserve markers? A clinician's perspective. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(1):161-6.
27. Moy V, Jindal S, Lieman H, Buyuk E. Obesity adversely affects serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in Caucasian women. *J Assist Reprod Genet*. 2015;32(9):1305-11.
28. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and reproductive function. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2012;39(4):479-93.
29. Snider AP, Wood JR. Obesity induces ovarian inflammation and reduces oocyte quality. *Reproduction*. 2019;158(3):R79-r90.
30. Gonzalez MB, Lane M, Knight EJ, Robker RL. Inflammatory markers in human follicular fluid correlate with lipid levels and Body Mass Index. *J Reprod Immunol*. 2018;130:25-9.
31. Mirabi P, Chaichi MJ, Esmaeilzadeh S, Jorsaraei SGA, Bijani A, Ehsani M. Does different BMI influence oocyte and embryo quality by inducing fatty acid in follicular fluid? *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017;56(2):159-64.
32. Lin XH, Wang H, Wu DD, Ullah K, Yu TT, Ur Rahman T, et al. High Leptin Level Attenuates Embryo Development in Overweight/Obese Infertile Women by Inhibiting Proliferation and Promotes Apoptosis in Granule Cell. *Horm Metab Res*. 2017;49(7):534-41.
33. Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod*. 2015;30(1):122-32.
34. Bellver J, Pellicer A, García-Velasco JA, Ballesteros A, Remohí J, Meseguer M. Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil Steril*. 2013;100(4):1050-8.
35. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1042-7.
36. Comstock IA, Diaz-Gimeno P, Cabanillas S, Bellver J, Sebastian-Leon P, Shah M, et al. Does an increased body mass index affect endometrial gene expression patterns in infertile patients? A functional genomics analysis. *Fertil Steril*. 2017;107(3):740-8.e2.

37. Gamundi-Segura S, Serna J, Oehninger S, Horcajadas JA, Arbones-Mainar JM. Effects of adipocyte-secreted factors on decidualized endometrial cells: modulation of endometrial receptivity in vitro. *J Physiol Biochem.* 2015;71(3):537-46.
38. Galgani M, Insabato L, Cali G, Della Gatta AN, Mirra P, Papaccio F, et al. Regulatory T cells, inflammation, and endoplasmic reticulum stress in women with defective endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2015;103(6):1579-86.e1.
39. Palacz M, Tremellen K. High Body Mass Index is associated with an expansion of endometrial T Regulatory cell and macrophage populations. *J Reprod Immunol.* 2018;129:36-9.
40. Donninelli G, Del Cornò M, Pierdominici M, Scazzocchio B, Vari R, Varano B, et al. Distinct Blood and Visceral Adipose Tissue Regulatory T Cell and Innate Lymphocyte Profiles Characterize Obesity and Colorectal Cancer. *Front Immunol.* 2017;8:643.
41. Banker M, Sorathiya D, Shah S. Effect of Body Mass Index on the Outcome of In-Vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection in Women. *J Hum Reprod Sci.* 2017;10(1):37-43.
42. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2011;23(4):421-39.
43. Koning AM, Mutsaerts MA, Kuchenbecker WK, Broekmans FJ, Land JA, Mol BW, et al. Complications and outcome of assisted reproduction technologies in overweight and obese women. *Hum Reprod.* 2012;27(2):457-67.
44. Supramaniam PR, Mittal M, McVeigh E, Lim LN. The correlation between raised body mass index and assisted reproductive treatment outcomes: a systematic review and meta-analysis of the evidence. *Reprod Health.* 2018;15(1):34.
45. Ozekinci M, Seven A, Olgan S, Sakinci M, Keskin U, Akar ME, et al. Does obesity have detrimental effects on IVF treatment outcomes? *BMC Womens Health.* 2015;15:61.
46. Tremellen K, Pearce K, Zander-Fox D. Increased miscarriage of euploid pregnancies in obese women undergoing cryopreserved embryo transfer. *Reprod Biomed Online.* 2017;34(1):90-7.
47. Mission JF, Marshall NE, Caughey AB. Pregnancy risks associated with obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2015;42(2):335-53.

48. Moran LJ, Dodd J, Nisenblat V, Norman RJ. Obesity and reproductive dysfunction in women. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(4):895-906.
49. Marsh CA, Hecker E. Maternal obesity and adverse reproductive outcomes: reducing the risk. *Obstet Gynecol Surv*. 2014;69(10):622-8.
50. Kim SY, Park ES, Kim HW. Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions for Overweight or Obese Infertile Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(20).
51. Homan G, Litt J, Norman RJ. The FAST study: Fertility ASsessment and advice Targeting lifestyle choices and behaviours: a pilot study. *Hum Reprod*. 2012;27(8):2396-404.
52. Becker GF, Passos EP, Moulin CC. Short-term effects of a hypocaloric diet with low glycemic index and low glycemic load on body adiposity, metabolic variables, ghrelin, leptin, and pregnancy rate in overweight and obese infertile women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(6):1365-72.
53. Rothberg A, Lanham M, Randolph J, Fowler C, Miller N, Smith Y. Feasibility of a brief, intensive weight loss intervention to improve reproductive outcomes in obese, subfertile women: a pilot study. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1212-20.
54. Sim KA, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Caterson ID. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes*. 2014;4(2):61-8.
55. Orientação número 010/2015 de 21 de dezembro. Processo Assistencial Integrado da Pré-obesidade no Adulto. Direção-Geral da Saúde. 2015.
56. Palomba S, Falbo A, Valli B, Morini D, Villani MT, Nicoli A, et al. Physical activity before IVF and ICSI cycles in infertile obese women: an observational cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2014;29(1):72-9.
57. McKinnon CJ, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Wesselink AK, Hahn KA, et al. Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study. *Fertil Steril*. 2016;106(2):451-9.
58. Legro RS. Effects of obesity treatment on female reproduction: results do not match expectations. *Fertil Steril*. 2017;107(4):860-7.
59. Harrison CL, Brown WJ, Hayman M, Moran LJ, Redman LM. The Role of Physical Activity in Preconception, Pregnancy and Postpartum Health. *Semin Reprod Med*. 2016;34(2):e28-37.

60. Garcia SF. Terapêutica para Controlo da Obesidade: uma Abordagem Farmacológica e Não Farmacológica. PhD [dissertation]. Coimbra: Universidade de Coimbra; 2020.
61. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2021;116(5):1266-85.
62. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):342-62.
63. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2016;315(22):2424-34.
64. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, Sonbol MB, Altayar O, Undavalli C, et al. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):363-70.
65. Sharma A, Bahadursingh S, Ramsewak S, Teelucksingh S. Medical and surgical interventions to improve outcomes in obese women planning for pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):565-76.
66. Milone M, De Placido G, Musella M, Sosa Fernandez LM, Sosa Fernandez LV, Campana G, et al. Incidence of Successful Pregnancy After Weight Loss Interventions in Infertile Women: a Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Obes Surg*. 2016;26(2):443-51.
67. Tsur A, Orvieto R, Haas J, Kedem A, Machtinger R. Does bariatric surgery improve ovarian stimulation characteristics, oocyte yield, or embryo quality? *J Ovarian Res*. 2014;7:116.
68. Milone M, Sosa Fernandez LM, Sosa Fernandez LV, Manigrasso M, Elmore U, De Palma GD, et al. Does Bariatric Surgery Improve Assisted Reproductive Technology Outcomes in Obese Infertile Women? *Obes Surg*. 2017;27(8):2106-12.
69. Taghavi SA, van Wely M, Jahanfar S, Bazarganipour F. Pharmacological and non-pharmacological strategies for obese women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;3(3):Cd012650.
70. Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update*. 2017;23(6):681-705.