



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

TOMÁS VIEIRA MENDES SOARES

Estilos de vida e a sua repercussão na fertilidade

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

DOUTORA MARIA JOÃO DA SILVA FERNANDES LEAL CARVALHO

DRA. VERA LÚCIA NOBRE BARROSO RAMOS

MARÇO/2018

Estilos de vida e a sua repercussão na fertilidade

Tomás Vieira Mendes Soares

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

tomasvmsoares@gmail.com

Doutora Maria João da Silva Fernandes Leal Carvalho

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

mariajoaosflcarvalho@gmail.com

Dra. Vera Lúcia Nobre Barroso Ramos

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

vera_b_amos@hotmail.com

Índice

Resumo	4
Abstract.....	5
Lista de abreviaturas e siglas	6
Introdução	7
Material e métodos	9
Desenvolvimento	10
Tabagismo.....	10
Stress	14
Álcool.....	17
Obesidade.....	19
Conclusão	23
Agradecimentos	25
Referência bibliográficas	26

Resumo

Estima-se que cerca de 10% dos casais são inférteis e a sua prevalência tem vindo a aumentar. Atualmente, a literatura aponta para uma clara interferência dos estilos de vida como um condicionante importante para os problemas de fertilidade.

O objetivo desta revisão é a avaliação das repercussões de um espectro específico de hábitos e atitudes da mulher na sua fertilidade e quais as modificações de estilo de vida a propor de modo a diminuir o risco de infertilidade. Foram escolhidos para análise os efeitos do consumo de álcool, tabagismo ativo, obesidade e stress. Para tal, compilou-se as mais recentes publicações acerca de cada fator específico

A literatura existente sobre o tabagismo ativo e a obesidade é consistente e sugere uma forte associação com a redução da fecundidade. Entende-se como taxa de fecundidade como a estimativa do número médio de filhos que uma mulher terá até ao final do seu período reprodutivo, caso as taxas observadas na referida data se mantenham constantes.

A informação sobre o consumo de álcool tem resultados mais inconsistentes, no entanto a maioria dos estudos mostram associação inversa entre o consumo e a fertilidade. No que refere ao stress e à sua associação com infertilidade o número de estudos é mais escasso, no entanto estes sugerem também que o stress afeta negativamente a fertilidade.

O presente trabalho não pretende dar uma resposta definitiva sobre estilos de vida e sua relação com a fertilidade mas sim providenciar evidência dos seus papéis adversos, pelo que parece ser prudente encorajar mulheres em idade fértil a alterar estes hábitos, de forma a preservar o seu potencial reprodutivo.

Abstract

It is estimated that about 10% of couples are infertile and their prevalence has been increasing. Currently, the literature points to a clear interference of lifestyles as an important condition for fertility problems.

The objective of this review is to evaluate the repercussions of a specific spectrum of women's habits and attitudes on their fertility and what lifestyle modifications to propose to reduce the risk of infertility. The effects of alcohol consumption, active smoking, obesity and stress were chosen for analysis. To this end, we have compiled the most recent publications on each specific factor

The existing literature on active smoking and obesity is consistent and suggests a strong association with fertility reduction. It is understood as a fertility rate as the estimate of the average number of children a woman will have until the end of her reproductive period, if the rates observed on that date remain constant.

The information on alcohol consumption has more inconsistent results, however most studies show an inverse association between consumption and fertility. Regarding stress and its association with infertility, the number of studies is scarcer, but these also suggest that stress negatively affects fertility.

This paper is not intended to give a definitive answer on lifestyles and their relation to fertility, but to provide evidence of their adverse roles, so it seems prudent to encourage women of childbearing age to change these habits in order to preserve their potential reproductive.

Lista de abreviaturas e siglas

HHO – Eixo hipotálamo-hipófise-ovário

PMA – Procriação medicamente assistida

FIV – Fecundação in vitro

ICSI – Injeção intracitoplasmática de esperma

HAM – Hormona anti mülleriana

CFA – Contagem de folículos antrais

FSH – Hormona folículo estimulante

LH – Hormona luteinizante

HHA – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenérgico

SOP – Síndrome ovário poliquístico

PCR – Proteína C reactiva

IMC – Índice de massa corporal

Introdução

A infertilidade é definida pela Organização Mundial de Saúde como a incapacidade de um casal alcançar a gravidez ou de a levar a termo após um ano ou mais de relações sexuais regulares e desprotegidas.

A sua prevalência tem aumentado e as causas da infertilidade têm mudado significativamente nos últimos 30 anos. Atualmente, o impacto do ambiente e do estilo de vida são reconhecidos como condicionantes importantes para os problemas de fertilidade.(1)

Estilos de vida são hábitos que podem influenciar a saúde e o bem-estar, incluindo a fertilidade. A idade em que se começa uma família, a nutrição, o peso, o exercício, o stress e as exposições ambientais e ocupacionais podem ter efeitos substanciais na fertilidade, assim como hábitos como o tabagismo, o uso de drogas ilícitas e o consumo de álcool e cafeína.(2)

Apesar das campanhas educacionais nos riscos de vida associados e dos efeitos prejudiciais na saúde destas opções serem reconhecidos mundialmente, o consumo de álcool de forma excessiva, tabagismo, obesidade e níveis elevados de stress permanecem prática comum nas mulheres em idade fértil.

O consumo de álcool está associado a menor reserva ovárica e taxa de gravidez.(3) O tabagismo parece afetar negativamente o desenvolvimento folicular, a ovulação e a fertilização.(4) O excesso de peso e a obesidade causam infertilidade primariamente por alterações do eixo HHO, mas também por alterações do ovócito, do embrião e do endométrio.(5) O stress físico afeta o eixo HHO, pelo que pode afetar os ciclos menstruais da mulher, sendo menos claro se o stress psicológico tem o mesmo efeito.(6)

A revisão destes efeitos é importante para os pacientes de maneira a modificarem os seus comportamentos, melhorarem a fertilidade natural e reduzir a necessidade de recurso a técnicas de PMA. Além disso, rever esta informação pode servir como um motivador para influenciar o comportamento do doente, duma maneira que melhore não só a fertilidade, mas a saúde no geral.(7)

Material e métodos

Realizou-se uma seleção de publicações utilizando o motor de busca *Pubmed*, utilizando como palavras-chave, um cruzamento dos termos *fertility, infertility, weight, bmi, alcohol, drinking, smoking, tobacco e stress*.

De maneira a rever a literatura mais atual e a limitar a procura de informação, a pesquisa foi confinada a artigos escritos na língua portuguesa e inglesa e publicados entre 2013 e 2018. Dada a sua relevância para a revisão, algum artigo fora dessa linha temporal foram incluídos. Foi dada primazia aos artigos de revisão, que abordavam de um modo global os estilos de vida se que pretendiam avaliar na elaboração da revisão. Foram igualmente analisados estudos prospetivos e retrospectivos de coorte, estudos caso-controlo, estudos transversais e ensaios clínicos randomizados. Privilegiou-se o relevo e a frequência da sua referenciação na literatura.

Foi ainda consultado o *website* da Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução.

Desenvolvimento

Tabagismo

Apesar de estar bem documentado que o fumo do tabaco contém inúmeros químicos e que está associado a diversos problemas de saúde, é necessário aprofundar o seu papel na fertilidade.

O impacto do tabagismo no sistema reprodutivo e nas suas funções parece ser mediado por um efeito tóxico direto, toxicidade a nível do ovócito e pela alteração da secreção de hormonas, particularmente de estrogénios.(2,8–10)

As alterações na foliculogénese e no embrião são explicadas por diversos mecanismos. Um desses fenómenos deve-se aos hidrocarbonetos presentes no tabaco que interagem com o recetor de hidrocarboneto de arilo, ativam apoptose e causam ovotoxicidade e insuficiência ovárica precoce.(1) Deve-se também ao aumento do stress oxidativo (1,8,9) ao nível das células da granulosa e no fluído folicular que resultam num aumento da apoptose celular.(1,9)

Os níveis hormonais são controlados pelo eixo HHO, que por sua vez é regulado por uma complexa associação neuronal, hormonal e metabólica. Depreende-se que pode também ser afetado por vários fatores ambientais. O fumo do tabaco e os seus constituintes são um desses fatores. No entanto, a literatura atual sobre qual o seu efeito específico nas gonadotrofinas e hormonas sexuais é conflituoso.(9)

A literatura sugere que o tabagismo está também associado a menopausa precoce (8–11), diminuição da reserva ovárica (1,2,8,9,11), menores taxas de fecundação e gravidez

(1,3,4,7-9), alterações do desenvolvimento folicular, ovulação e fecundação (1,3,4,7) e a função deficiente das trompas com maior suscetibilidade a infecções ascendentes.(8)

Um estudo, publicado em 2014 analisou 3773 mulheres dinamarquesas para entender até que ponto a fecundabilidade está associada a tabagismo ativo, tempo desde a cessação tabágica e tabagismo passivo. Demonstrou que nas fumadoras atuais, tabagismo com duração igual ou maior que 10 anos estava associada a fecundabilidade reduzida comparado com mulheres que nunca tinham fumado (FR,0.85, 95% CI 0.72-1.00). Ex fumadoras que fumaram 10 ou mais UMA tinham fecundabilidade reduzida independentemente de quando deixaram de fumar (1-1.9 anos FR, 0.83, 95% CI 0.54-1.27; >2 anos FR, 0.73, 95% CI 0.53-1.02). Entre as que nunca fumaram, as taxas de fecundabilidade foram 1.04 (95% CI 0.89-1.21) para fumadoras passivas em idade jovem e 0.92 (95% CI 0.82-1.03) para tabagismo passivo na idade adulta. Concluiu que para mulheres dinamarquesas a planejar engravidar, a exposição cumulativa a tabagismo ativo estava associada a atraso na concepção entre fumadoras atuais e antigas. O tempo desde a cessação tabágica e o tabagismo passivo não foram associados à fecundabilidade.(8)

Um estudo realizado em 2012, teve como objetivo investigar os efeitos do tabagismo nos parâmetros do esperma em homens inférteis e na CFA e níveis hormonais, especificamente FSH, LH e estradiol em mulheres inférteis. Para isso analisou 296 mulheres e revelou que a CFA nas mulheres fumadoras é reduzida comparada a não fumadoras. Os níveis de FSH eram significativamente mais elevados e não encontraram diferenças nos níveis de LH e estradiol. As unidades de UMA estão negativamente correlacionadas à CFA e positivamente correlacionadas aos níveis de FSH.(10)

Um estudo transversal publicado em 2016 examinou o impacto dos padrões do consumo de álcool e tabagismo nos níveis de HAM como marcador de reserva ovárica em mulheres afro-

americanas. Foram avaliadas 1654 mulheres, tendo os autores concluído que a exposição intrauterina ao tabaco bem como a exposição na infância ou na idade adulta não estava associado aos níveis de HAM. Concluiu que tabagismo não afeta a reserva ovárica.(12)

O problema da infertilidade tem sido atenuado pelo desenvolvimento de técnicas de PMA, funcionando como um ótimo recurso para os casais inférteis. Contudo, os estilos de vida podem ter repercussões nos seus resultados. Considerando os seus efeitos nas técnicas de PMA, os resultados determinados na literatura são inconsistentes. A avaliação da reserva ovárica é atualmente largamente utilizados em mulheres a fazer ciclos de FIV de modo a adaptar os protocolos de estimulação ovárica e melhorar a resposta ovárica e as taxas de gravidez. De todos os testes, a concentração de HAM no soro e a CFA recentemente foram provadas como os melhores marcadores de reserva ovárica.(11)

Um estudo realizado em 2000, com objetivo de determinar se o tabagismo passivo ou ativo pelo homem e mulher estavam associados a atrasos na concepção. Para isso avaliou 14893 gravidezes e revelou que o atraso na concepção estava associado de forma estatisticamente significativa com tabagismo ativo (OR 1.23 [95% IC 0.98-1.49] para mais de 6 meses de exposição ativa e 1.54 [95% IC 1.19-2.01] para mais de 12 meses) e tabagismo passivo por parte das mulheres (Odds Ratio 1.17 [95% IC 1.02 – 1,37] e 1.14 [95% IC 0.92 – 1.42] comparado a mulheres sem exposição tabágica).(13)

Um estudo prospetivo de coorte publicado em 2011 analisou 277 mulheres a realizar FIV para avaliar de que forma as reservas ováricas e regimes de estimulação eram afetadas pelo tabagismo. Mulheres que fumavam tiveram menores níveis de HAM e modificações no tamanho dos folículos na CFA comparada a não fumadoras. Experimentaram também piores resultados na FIV com menor resposta ovárica e menor taxa de gravidez. Isto permaneceu verdade em ambos os grupos de estimulação agonista e antagonista. Concluiu que tabagismo ativo em

mulheres inférteis está associado a alterações da reserva ovárica, como refletido pela alteração da CFA e níveis diminuídos de HAM e que leva a piores resultados das técnicas de PMA, independentemente do protocolo de estimulação usado.(11) Este resultado é congruente com outros estudos realizados que demonstram que o tabagismo tem efeitos negativos nos resultados da FIV.(1,3,4,7)

Relativamente às técnicas de PAM e tabaco foi publicado um estudo de coorte prospetivo em 2012, com o objetivo de analisar os efeitos do tabagismo masculino e feminino nos resultados da FIV, incluindo parâmetros do esperma qualidade dos ovócitos, taxa de fertilização e de gravidez. Para tal analisou 214 mulheres mostrando que os níveis hormonais entre o grupo de fumadoras e não fumadores era comparável. Enquanto que o número total e de ovócitos maduros obtidos foi maior no grupo de fumadores ($p=0.005$ e $p=0.006$, respetivamente), o índice de qualidade dos ovócitos, a taxa de fertilização, a taxa de desenvolvimento embrionário e a taxa de gravidez não eram significativamente diferentes entre grupos ($p>0.005$). Concluiu que tabagismo não tem efeitos negativos nos resultados da FIV.(14)

O impacto do tabagismo nas técnicas de PMA não é totalmente concordante, no entanto, pela literatura analisada, o tabaco parece estar mais associado a piores resultados.

Stress

O stress é um termo médico para um grande leque de fatores que causam uma resposta fisiológica de tensão. É parte integrante de qualquer sociedade, quer seja físico, social ou psicológico. A infertilidade em si é um fator de stress, quer seja devido à pressão social, aos testes, aos diagnósticos, tratamentos e sonhos não concretizados ou até aos custos financeiros a que está associada.(6)

É na idade fértil que a mulher tem maior prevalência de distúrbios do humor (idade média de 27,0 anos) e de ansiedade (idade média 18,5 anos).(15) Contudo, a forma como estas patologias e os seus tratamentos influenciam a fertilidade ainda não foi bem entendido.(16)

Apesar dos avanços da medicina, uma alta percentagem de casos de infertilidade – 10% - permanece sem explicação.(1) A depressão foi associada a desregulação do eixo HHO, que pode influenciar as características do ciclo menstrual e subsequentemente a capacidade de conceber. O uso de medicação psicotrópica pode também afetar a fertilidade pelos seus efeitos colaterais frequentes, como a diminuição da libido.(16)

Um estudo de coorte prospetivo foi realizado em 2000 com o objetivo de determinar a eficácia de intervenções psicológicas nas taxas de conceção de mulheres inférteis à menos de 2 anos. 73 mulheres participaram e foram divididas num grupo de terapia cognitivo-comportamental, num grupo de suporte e num grupo controlo. Mostrou que as taxas de conceção dos grupos das mulheres que receberam instruções efetivas de como lidar com o stress foram mais altas, 55% no grupo cognitivo de intervenção comportamental, 54% num grupo de apoio e 20% nas mulheres que não receberam qualquer tipo de apoio (20%).(3)

Um estudo de coorte prospectivo publicado em 2016 avaliou a associação entre sintomas depressivos relatados pelas mulheres e diagnósticos de depressão e ansiedade referidos pelas mulheres avaliadas, assim como o uso de medicação psicotrópica e a fertilidade. Foram analisadas 2146 mulheres e os resultados revelaram que sintomas depressivos graves, independentemente do tratamento, estavam associados a diminuição da fertilidade comparado com a ausência ou sintomas depressivos mais ligeiros (Ratio de fecundação – medição da probabilidade por ciclo de concepção em mulheres expostas, comparado a mulheres não expostas - 0.62; 95% CI, 0.43-0.91). Mulheres que reportaram sintomas moderados a severos e que nunca tinham recebido medicação psicotrópica (RF, 0,69%; CI 95%, 0.48-0.99) ou que estivessem correntemente a ser tratadas (RF, 0,72; CI 95%, 0.44-1.20) tinham fecundação diminuída relativamente a mulheres sem sintomas depressivos ou sintomas ligeiros e que nunca tinham usado medicação. Mulheres que tivessem usado medicação psicotrópica tinham fecundação aumentada independentemente da presença sintomatologia ligeira ou inexistente (FR, 1.22; 95% CI, 1.06-1.39) ou sintomas moderados a severos (FR, 1.88; 95% CI, 0.80-1.76). Conclui-se que existe uma associação inversa entre sintomas depressivos e fertilidade, independentemente do uso de medicação psicotrópica. O uso dessa medicação não parece prejudicar a fertilidade.(16)

Um estudo de coorte retrospectivo holandês realizado em 2012 investigou o papel de vários estilos de vida e fatores socioeconómicos como determinantes para o tempo de concepção. 1924 casais foram analisados. Concluiu que quanto ao número de horas de trabalho semanais, mulheres com emprego e que trabalhavam mais de 32 horas por semana experienciavam maior tempo para fecundar comparativamente a mulheres que trabalhavam entre 16 a 32 horas por semana.(17)

Um estudo de coorte publicado em 2014 analisou 401 mulheres para avaliar se os níveis de stress estão prospectivamente associados à infertilidade. Revelou que as mulheres com níveis

superiores de alfa-amilase experienciaram uma redução de 29% na taxa de fecundação comparado a mulheres no terço inferior [FR = 0.71; 95% CI = (0.51, 1.00); $p < 0.05$]. A redução na fecundação resultou num aumento do risco relativo de infertilidade entre estas mulheres [risco relativo = 2.07; 95% CI = (1.04, 4.11)]. No entanto, não encontraram associação entre o cortisol salivar e a fertilidade. Apesar dos mecanismos pela qual a alfa amilase pode afetar a fertilidade serem desconhecidos, pensa-se que possa ser devido aos recetores das catecolaminas que podem alterar o fluxo sanguíneo nas trompas de Falópio.(6)

Um estudo publicado em 2016 teve como objetivo revelar a atenção e melhorias na promoção do estilo de vida de mulheres com infertilidade não explicada com pelo menos um dos fatores de risco que têm sido apontados como negativos para a fertilidade (tabagismo, IMC $< 18.5 \text{ Kg/m}^2$ e > 25 , sedentarismo e exercício excessivo, consumo de álcool, consumo superior a 300 mg/dia de café e níveis elevados de stress) através de educação e de que forma essas melhorias têm impacto nas técnicas de PMA. Foram analisadas 64 mulheres e os resultados revelaram uma diminuição estatisticamente significativa nos níveis médios de quatro das variáveis: stress ($p < 0.001$), IMC ($p < 0.001$), consumo excessivo de cafeína ($p < 0.001$) e pouca atividade física ($p < 0.001$). O número de fatores de risco diminuiu da primeira para a terceira entrevista de forma significativa. As taxas de gravidez depois de técnicas de PMA foi de 46.15% e 19.24% no grupo de educação e de controlo respetivamente ($p = 0.02$). Concluiu-se que educação promotora de estilos de vida saudáveis foi eficaz na redução dos riscos para a infertilidade e que aumentou as taxas de sucesso das técnicas de PMA ao corrigir esses fatores de risco.(4)

Álcool

A informação disponível sobre os efeitos potenciais do álcool é mais escassa e menos clara.

Um estudo de coorte prospectivo publicado em 2003, teve como objetivo determinar se a quantidade e a data do consumo de álcool em homens e mulheres durante FIV afetava o tratamento. Avaliou 221 casais e demonstrou que o consumo de álcool pela mulher estava associado a uma diminuição de 13% no número de ovócitos obtidos por punção, uma probabilidade 2.86 vezes maior de aborto espontâneo e uma diminuição do número de ovócitos fertilizados no entanto, a diminuição da taxa de gravidez não atingiu significado estatístico. (rr, 2.86%, 95% CI: 0.99-8.24). Concluiu que o uso de álcool por parte das mulheres está associado a piores resultados nas técnicas de PMA.(18)

Um estudo prospectivo de coorte sueco avaliou 7393 mulheres para investigar os efeitos do consumo de álcool na fertilidade feminina. Revelou que mulheres que bebem uma quantidade considerável de álcool têm uma maior probabilidade de frequentar consultas de infertilidade do que mulheres com consumo moderado (rrRR1.59, CI 1.09-2.31) em comparação as que consomem baixas quantidades, que tiveram uma diminuição da probabilidade de ter consulta de infertilidade (rrRR=0.64, CI 0.46-0.90). Concluiu que um alto consumo de bebidas alcoólicas estava associado a um risco aumentado de consultas de infertilidade. Pensa-se que estes efeitos possam ser devido a flutuações hormonais incluindo aumento dos níveis de estrogénios, que reduzem FSH e suprimem a foliculogénese e a ovulação.(19)

Um estudo de 2013 avaliou os efeitos do consumo de álcool em mulheres a participar em programas de FIV, pela qualidade dos embriões obtidos. Para isso analisou 54 mulheres e

mostrou que no grupo das mulheres que consumiam álcool, os embriões de classe A constituíam 4.35%, embriões de classe B 86.96%, enquanto embriões de classe C 8.69%. Uma diferença estatisticamente significativa foi observada entre as classes de embriões e o consumo de álcool das mulheres examinadas ($p=0.001$). Além disso, uma relação estatisticamente significativa foi encontrada entre a quantidade de álcool consumido e a classe de embriões ($p=0.005$). Um número significativo maior de embriões de classe B veio de mulheres que consumiam mais de 25g de álcool etílico diariamente (72.72%) comparativamente às que consumiam álcool esporadicamente (44.44%) ou as que se abstinham completamente do álcool (30.00%). Em suma, o consumo de álcool leva ao desenvolvimento de embriões de pior qualidade.(20)

Um estudo transversal publicado em 2016 examinou o impacto dos padrões de consumo de bebidas alcoólicas na HAM como marcador de reserva ovárica em mulheres afro-americanas. Revelou que mulheres que bebiam esporadicamente duas vezes por semana tinham uma redução de níveis hormonais de HAM na ordem dos 26% comparativamente a mulheres que nunca consumiam em excesso bebidas alcoólicas (CI: -44, -2, $p<0.04$). Outros padrões de consumo não se relacionaram à HAM. Os resultados sugerem que consumir álcool em excesso pode afetar a reserva ovárica.(12)

Um estudo realizado em 2011 analisou 37 mulheres para averiguar se havia diferenças nos resultados da FIV e do consumo de álcool em mulheres com hábitos etílicos, quando submetidas a intervenção recorrendo a *Personal Steps to a Healthy Choice: A Woman's Guide and Helping Patients Who Drink Too Much* e a três consultas de follow up aos 3, 6 e 12 meses, comparada a mulheres não intervencionadas. As mulheres intervencionadas tiveram uma diminuição notável no número de bebidas ou número de dias em que bebiam comparativamente às que não foram intervencionadas ($p=0.04$). No entanto, não houve diferenças na probabilidade do risco de falha na implantação, gravidez, aborto espontâneo ou de nascimento. Levou a uma diminuição do consumo de álcool, mas não revelou diferenças nos resultados da FIV.(21)

Obesidade

A obesidade tem-se tornado um sério problema de saúde, especialmente nos países desenvolvidos. O aumento do número de mulheres obesas pode-se dever em parte devido a uma dieta rica em energia, assim como insuficiente atividade física.(2) Estima-se que em Portugal a percentagem de mulheres obesas seja agora de 17.8%, um valor superior à média da união europeia – 15.7%.

A obesidade afeta o potencial reprodutivo materno ao criar condições que diminuem a fertilidade e aumentam o risco de diabetes gestacional, doença hipertensiva na gravidez, alterações do crescimento fetal e anomalias congénitas. Os efeitos não se limitam apenas à gravidez. Imediatamente após a gravidez, mulheres obesas mantem uma alta prevalência de insulino resistência e de doença cardiovascular.(22) No entanto, apesar do impacto clínico da obesidade na fertilidade feminina estar bem caracterizado, os mecanismos subjacente que podem levar a tratamento efetivo ainda estão a ser elucidados.(5)

A obesidade tem um efeito negativo no potencial reprodutivo, provavelmente pelos seus efeitos no eixo HHO. Mulheres obesas têm maiores níveis circulantes de insulina, que é um estímulo conhecido para a produção de androgénios pelos ovários. Esses androgénios são aromatizados para estrogénios a nível periférico pelo excesso de tecido adiposo devido à presença da enzima aromatase, que dita efeitos negativos no eixo HHO e afeta a produção de gonadotrofinas. Isto manifesta-se por irregularidades menstruais devidas a uma disfunção menstruais e disfunção ovulatória. A hiperinsulinémia é altamente implicada na fisiopatologia patogénese do síndrome do ovário poliquístico, caracterizado por oligomenorreia e hiperandrogenismo. A obesidade contribui para a insulinoresistência e parece exacerbar os efeitos do SOP, com mulheres obesas a demonstrarem frequentemente um fenótipo mais

severo. Níveis elevados de androgénios no SOP levam a deposição de gordura visceral, levando a insulinoresistência e hiperinsulinémia, estimulando ainda mais a produção ovárica e supra renal de androgénios.(5)

As mulheres nascem com um número finito de ovócitos e a obesidade parece ter um papel importante no balanço desta linha celular. Foi demonstrado que mulheres obesas têm alterações no fluido folicular, com níveis aumentados de insulina, lactatos, triglicéridos e PCR.(23)

Um potencial mecanismo na alteração da reserva ovárica é a lipotoxicidade. O excesso de ácidos gordos é armazenado como triglicérides nos adipócitos, e parecem não causar dano celular no compartimento de reserva. No entanto, quando essa capacidade é ultrapassada, os ácidos gordos acumulam-se em outros tecidos e exercem efeitos tóxicos.(5)

Um estudo de coorte prospetivo publicado em 2016 avaliou 1654 mulheres em idade fértil afro-americanas para determinar se existe uma associação entre obesidade e HAM. As participantes com obesidade tiveram concentrações de HAM 23.7% menor do que aquelas que tinham um IMC menor ou igual a 25 (2.9 ng/mL vs 3.8 ng/mL). Concluiu que o IMC está inversamente associado à HAM, sugerindo que o excesso de adiposidade pode comprometer a reserva ovárica.(24)

Como a obesidade afeta o tratamento modificar muitos estudos tentam explicar porque é que mulheres obesas têm menor probabilidades de conceber com FIV.

Um estudo de coorte prospetivo de 2013 em 183 mulheres teve como objetivo verificar se o aumento do IMC afetava de forma adversa a reserva ovárica em mulheres inférteis de origem asiática a participar em programas de FIV. Comparadas a mulheres de peso normal, as mulheres com excesso de peso e obesidade tiveram níveis significativamente mais baixos de inibina B - utilizado como marcador da reserva ovárica - ($p < 0.0259$) e de CFA ($p < 0.0129$).

Concluiu que existe uma correlação negativa entre IMC elevado, CFA e ínbina B entre as mulheres inférteis.(25)

Um estudo de coorte retrospectivo publicado em 2016 avaliou 2256 mulheres para investigar o efeito do IMC nos resultados da FIV e ICSI entre mulheres com SOP e sem SOP. Revelou que mulheres obesas com SOP tinham um risco consideravelmente maior de aborto espontâneo e menor taxa de gravidez que mulheres não obesas com SOP. No entanto, em doentes sem SOP, a obesidade elevou significativamente os níveis de aborto espontâneo, mas não afetou as taxas de gravidez. Concluiu que a obesidade em mulheres com SOP leva a piores resultados na FIV/ICSI.(26)

Um estudo realizado em 2016 analisou 748 mulheres de maneira a determinar se existe uma associação entre os níveis de HAM e a resposta ovulatória ao tratamento entre mulheres a participar no Programa de Gravidez do SOP II. Revelou que a média e a concentração de HAM por folículo eram menores em mulheres que ovulavam comparada às mulheres que nunca ovularam durante o estudo (média de HAM 5.54 vs. 7.35 ng/mL, $p=0.001$; média por folículo de HAM 0.14 vs 0.18, $p=0.01$). À medida que os níveis de HAM aumentavam, a dose de indução ovulatória necessária para as mulheres ovularem também aumentava. Não foram observadas associações entre a CFA e a ovulação. Estes resultados sugerem que uma concentração elevada de HAM está associada a menor resposta ovulatória ao tratamento em mulheres com SOP. Mulheres com níveis mais elevados de HAM podem necessitar de doses mais elevadas de medicação para ovularem.(27)

Estudo prospetivo de coorte realizado em 2016 teve como objetivo avaliar os efeitos dos níveis de ácidos gordos no fluido folicular de mulheres obesas, quanto ao número e qualidade de ovócitos e taxa de gravidez. Revelou que a distribuição de ácidos gordos não variava significativamente em cada grupo de IMC, com exceção do ácido estarico ($p=0.05$). O número

de ovócitos maduros não alterou significativamente entre os grupos de IMC. O teste Kruskal-Wallis mostrou que a distribuição das percentagens de embriões de boa qualidade era diferente em pelo menos duas categorias dos grupos de IMC ($p=0.009$, $p=0.02$). Concluiu que as diferenças de IMC não estão associados a alteração da composição de ácidos gordos no fluído folicular. Os ácidos gordos do fluído folicular possivelmente afetam os resultados da ICSI. Logo é essencial dar aos pacientes aconselhamento nutricional adequado antes de se submeterem a técnicas de PMA.(28)

Conclusão

Os estilos de vida são comportamentos que estão ao controlo de qualquer um, pelo que é do maior interesse pesquisar e entender os seus efeitos na saúde, particularmente no que diz respeito à fertilidade.

Os constituintes do tabaco estão associados a efeitos na fisiologia reprodutiva da mulher. Provocam dano ovocitário, alteração da concentração de hormonas endógenas, reserva ovárica diminuída e menopausa precoce. A literatura analisada não é concordante quanto ao efeito do tabagismo nas técnicas de PMA, mas a maioria da evidência aponta para um efeito prejudicial para o tratamento. Será então prudente aconselhar todas as fumadoras à adesão a estratégias de cessação tabágica de forma a prevenir o dano das toxinas contidas no cigarro e preservar o seu potencial reprodutivo.

O papel que o stress desempenha na infertilidade não é consensual. A literatura mais recente demonstra uma associação entre o stress e o eixo HHO, que pode levar a alterações do ciclo menstrual e conseqüentemente da fertilidade. No entanto, os mecanismos biológicos pelo qual o stress afeta o sistema reprodutivo da mulher continuam por responder. Não obstante, a sugestão de que as mulheres que planeiam engravidar devem fazer um esforço para reduzir os seus níveis de stress não será prejudicial.

A evidência sugere que o consumo excessivo de álcool pode ter impacto na saúde reprodutiva da mulher e na reprodução medicamente assistida, nomeadamente menor reserva ovárica, menor taxa de gravidez, desenvolvimento de embriões de pior qualidade e um aumento do risco de aborto espontâneo. Uma campanha ativa contra o consumo de bebidas alcoólicas deve ser levada às mulheres em idade fértil para salvaguardar a sua fertilidade.

O excesso de peso e a obesidade tem efeitos sobre o potencial materno e fetal, mas que não se limitam apenas à gravidez. As mulheres sofrem de disfunção ovulatória devido a desregulação do eixo HHO, os ovócitos são danificados por lipotoxicidade, é afetada a implantação do embrião e o endométrio fica propenso a alterações. O sucesso da procriação medicamente assistida é também afetado, apontando a maioria da evidência para um efeito negativo da obesidade nos resultados das técnicas de PMA. Conclui-se que o controle do peso é essencial, os médicos precisam de estar atentos ao impacto negativo da obesidade na função reprodutiva para poderem aconselhar apropriadamente os seus pacientes.

Agradecimentos

Agradeço à Doutora Maria João Carvalho, minha orientadora, e à Dra. Vera Ramos, a minha coorientadora, pela amabilidade, compreensão e paciência com que se disponibilizaram para orientar o meu trabalho. Expresso o meu agradecimento pela constante disponibilidade, apoio, conselhos, acesso a materiais de consulta e críticas ao longo da orientação.

À minha família, em especial à minha mãe, pelos sacrifícios e apoio incondicional, sem o qual não teria sido capaz de chegar aqui.

Ao José, pelo companheirismo e pelo incansável encorajamento e preocupação ao longo de todo o meu percurso académico.

Referência bibliográficas

1. Alvarez S. Do some addictions interfere with fertility ? Fertil Steril [Internet]. 2015;103(1):22–6.
2. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health : taking control of your fertility. Reprod Biol Endocrinol. 2013;11:1–15.
3. Rooney KL, Domar AD. The impact of lifestyle behaviors on infertility treatment outcome. Curr Opin Obs Gynecol. 2014;26:181–5.
4. Kaya Y, Kizilkaya N, Aydin Y, Hassa H. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology The effect of health-promoting lifestyle education on the treatment of unexplained female infertility. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2016;
5. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility : potential mediators of obesity s impact. Fertil Steril [Internet]. 2017;107(4):840–7.
6. Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM, Sweeney AM, Louis GMB. Preconception stress increases the risk of infertility : results from a couple-based prospective cohort study — the LIFE study. Oxford Univ Press. 2014;29(5):1067–75.
7. Hornstein MD. Lifestyle and IVF Outcomes. 2016;
8. Radin RG, Hatch EE, Ph D, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Ph D. Active and passive smoking and fecundability in Danish pregnancy planners. Fertil Steril [Internet]. 2011;
9. Marom-haham L, Shulman A. Cigarette smoking and hormones. Curr Opin Obs Gynecol. 2016;28:000–000.

10. Caserta D, Bordi G, Di N, Ambrosio AD, Mallozzi M, Moscarini M. The influence of cigarette smoking on a population of infertile men and women. *Arch Gynecol Obs.* 2013;287:813–8.
11. Freour T, Masson D, Dessolle L, Allaoua D, Dejoie T, Mirallie S, et al. Ovarian reserve and in vitro fertilization cycles outcome according to women smoking status and stimulation regimen. *Arch Gynecol Obs.* 2012;285:1177–82.
12. Bressler LH, Bernardi LA, De PJD, Baird DD, Ph D, Carnethon MR, et al. of Health Grant K12HD050121-Northwestern University Women ' s Reproductive Health SC. *Am J Obstet Gynecol [Internet].* 2016;
13. Hull MGR, North K, Sc M, Taylor H, Sc M. REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY Delayed conception and active and passive smoking. *Fertil Steril.* 2000;74(4).
14. Turk R, Taskin L, Kose SK. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* Does cigarette smoking really have detrimental effects on outcomes of IVF ? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;174:106–10.
15. Williams L, Jacka F, Pasco J, Henry M, Dodd S, Nicholson G, et al. women. *Aust Psychiatry.* 2010;18:250–5.
16. Nillni YI, Mph AKW, Gradus JL, Mph D, Hatch EE, Drph KJR, et al. Depression, anxiety, and psychotropic medication use and fecundability. *Am J Obstet Gynecol [Internet].* 2016;(May):1–8.
17. Mutsaerts MAQ, Groen H, Huiting HG, Kuchenbecker WKH, Sauer PJJ, Land JA, et al. The influence of maternal and paternal factors on time to pregnancy — a Dutch population-based birth-cohort study : the GECKO Drenthe study. *Oxford Univ Press.* 2012;27(2):583–93.

18. Klonoff-cohen H, Ph D, Lam-kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril.* 2003;79(2).
19. Eggert J, Theobald H, Ph D, Engfeldt P, Ph D. REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertil Steril.* 2004;81(2).
20. Wdowiak A, Sulima M, Sadowska M, Bakalczuk G, Bojar I. Alcohol consumption and quality of embryos obtained in programmes of in vitro fertilization. *Ann Agric Environ Med.* 2014;21(2):450–3.
21. Rossi B V, Chang G, Berry KF, Hornstein MD, Missmer SA. In Vitro Fertilization Outcomes and Alcohol Consumption in At - Risk Drinkers : The Effects of a Randomized Intervention. *Am J Addict.* 2013;22:481–5.
22. Chandrasekaran S, Neal-perry G. Long-term consequences of obesity on female fertility and the health of the offspring. *Curr Opin Obs Gynecol.* 2017;29(3):180–7.
23. Talmor A, Obstetrics C. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Female Obesity and Infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [Internet].* 2014;1–9.
24. Bernardi LA, Carnethon MR, Chavez PJ De, Ikhen DE, Neff LM, Baird DD, et al. Relationship Between Obesity and Anti-M u Hormone in Reproductive-Aged African American Women. *Obes J.* 2016;0(0):1–7.
25. Malhotra N, Bahadur A. Does obesity compromise ovarian reserve markers ? A clinician ' s perspective. *Arch Gynecol Obs.* 2013;287:161–6.

26. Cui N, Wang H, Wang W, Zhang J, Xu Y, Jiang L, et al. Impact of Body Mass Index on Outcomes of In Vitro Fertilization / Intracytoplasmic Sperm Injection Among Polycystic Ovarian Syndrome Patients. *Cell Physiol Biochem*. 2016;39:1723–34.
27. Mumford SL, Ph D, Legro RS, Diamond MP, Coutifaris C, Ph D, et al. Baseline AMH level associated with ovulation following ovulation induction in women with Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Soc*. 2016;(June):1–9.
28. Mirabi P, Javad M, Esmailzadeh S. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* Does different BMI influence oocyte and embryo quality by inducing fatty acid in follicular fluid? *Taiwan J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;56(2):159–64.