



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA LARA MARTINS MAGALHÃES

Obesidade e a sua implicação na fertilidade feminina

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ISABEL MARGARIDA FIGUEIREDO SILVESTRE

DRA ANA RAQUEL NEVES

MARÇO/2020

OBESIDADE E A SUA IMPLICAÇÃO NA FERTILIDADE FEMININA

Artigo de revisão

Trabalho final de 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina

Aluna

Ana Lara Martins Magalhães

Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

almm_@hotmail.com

Orientadora

Prof. Doutora Isabel Margarida Figueiredo Silvestre

Professora Auxiliar Convidada, Regente da Unidade Curricular de Ética, Deontologia e Exercício Profissional, Vice-Presidente da Comissão de Ética, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal – Azinhaga de Santa Comba, 3000-354, Coimbra

msilvestre@fmed.uc.pt

Co-orientadora:

Dra Ana Raquel Neves

Especialista em Ginecologia/Obstetrícia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

anaraquel.lneves@gmail.com

INDÍCE

RESUMO	3
ABSTRACT	5
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
INTRODUÇÃO	8
MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
RESULTADOS.....	12
1- Impacto da obesidade na infertilidade feminina	12
2- Efeito da obesidade no eixo hipotálamo-hipófise-ovário	12
2.1- Leptina	13
2.2- Adiponectina	14
2.3- Outras adipocinas	15
2.4- Esteróides sexuais	16
2.5- Insulina	16
3- Efeito da obesidade no ovócito e no ovário	17
4- Efeito da obesidade no endométrio	20
5- Efeito dos tratamentos da obesidade na fertilidade	21
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	25
AGRADECIMENTOS	29
REFERÊNCIAS.....	30

RESUMO

Introdução: Existe uma prevalência crescente de obesidade a nível mundial, verificando-se uma correlação inversa entre o índice de massa corporal e a probabilidade de concepção. As mulheres obesas apresentam uma diminuição na taxa de gravidez e diminuição da taxa de nados-vivos. Objetivo: Analisar a evidência atual sobre o impacto da obesidade na fertilidade feminina, os principais tratamentos disponíveis e o seu efeito na fertilidade.

Métodos: Trata-se de um artigo de revisão. Definiu-se como questão norteadora através do método PICO: Qual o impacto da obesidade na fertilidade feminina? A revisão baseou-se na consulta da produção científica nacional e internacional, sob a forma de artigos científicos publicados. A pesquisa foi realizada online, através do motor de busca *PubMed*. Foram utilizados os termos MeSH: “*female infertility*”, “*obesity*”, “*adipose tissue*”, “*oocyte*” e “*treatment*” e o booleano AND, em diferentes combinações. Selecionaram-se 41 artigos, que constituem a amostra deste estudo, através da análise do título, resumo e da leitura integral.

Resultados: O impacto da obesidade faz-se sentir a nível do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, ovócito e endométrio. As hormonas implicadas nestas alterações são as adipocinas, os esteróides sexuais e a insulina. No eixo hipotálamo-hipófise-ovário, a obesidade afeta a libertação da hormona luteinizante e a amplitude da sua síntese hipofisária, alterando a qualidade dos ovócitos, o recrutamento ovocitário e o desenvolvimento endometrial, podendo ainda afetar a função do corpo lúteo. Os ovários são sensíveis a níveis elevados de leptina, que inibem a androstenediona e esteroidogénese nas células da teca e da granulosa, das quais resulta um défice de maturação dos folículos e ciclos anovulatórios. No endométrio, a leptina pode também afetar a implantação, e a insulina tem sido implicada na regulação do desenvolvimento do endométrio e recetividade. Os principais tratamentos para reduzir o efeito da obesidade na fertilidade na mulher são a perda de peso, alimentação adequada, atividade física e a cirurgia bariátrica. A aplicação destes tratamentos na mulher obesa demonstra uma melhoria na função reprodutiva, destacando-se que a perda de peso é eficaz na recuperação da ovulação.

Discussão e Conclusão: Os autores são unânimes na referência a estas alterações na fertilidade da mulher obesa, diferenciando-se apenas nos mecanismos que descrevem. A prevalência da infertilidade é mais elevada na mulher obesa do que na mulher com peso normal. A obesidade provoca alterações no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, no ovócito e no endométrio. A causa da infertilidade na mulher obesa, mais consensual, relaciona-se com oligo-anovulação de longa duração. Os resultados dos tratamentos da infertilidade são inferiores neste grupo de doentes. Os tratamentos da obesidade demonstram uma influência

positiva no prognóstico reprodutivo. No entanto são necessários mais estudos para consolidar estes resultados.

Palavras-chave: Infertilidade feminina; Obesidade; Hormonas; Hipófise; Ovário; Ovócito; Endométrio; Anovulação; Tratamentos.

ABSTRACT

Introduction: There is an increasing prevalence of obesity worldwide, with an inverse correlation between the body mass index and the probability of conception. Obese women experience a decrease in both the pregnancy rate and the live birth rate. **Aim:** To analyse the current evidence on the impact of obesity on female fertility, the main treatments available and their effect on fertility.

Methods: This is a review article. The guiding question was defined through the PICO method: What is the impact of obesity on female fertility? The review was based on the analysis of national and international scientific research, in the form of published scientific articles. The research was carried out online, using the PubMed search engine. The following MeSH terms were used: “female infertility”, “obesity”, “adipose tissue”, “oocyte” and “treatment” and the boolean AND, in different combinations. 41 articles which made up the sample of this study, were chosen by analysing the title, abstract and complete reading of the article.

Results: The impact of obesity is felt at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, oocyte and endometrium. The hormones involved in these changes are adipokines, sex steroids and insulin. On the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, obesity affects the release of luteinizing hormone and the amplitude of its pituitary synthesis, altering the quality of the oocytes, oocyte recruitment and endometrial development, and it may also affect the function of the corpus luteum. The ovaries are sensitive to high levels of leptin, which inhibit androstenedione and steroidogenesis in the theca and granulosa cells, resulting in a deficit in the maturation of follicles and anovulatory cycles. In the endometrium, leptin can also affect implantation, and insulin has been implicated in regulating endometrial development and receptivity. The main treatments to reduce the effect of obesity on female fertility are weight loss, adequate nutrition, physical activity and bariatric surgery. The application of these treatments to obese women shows an improvement in reproductive function, highlighting that weight loss is effective in the recovery of ovulation.

Discussion and Conclusion: The authors are unanimous in reporting the negative impact of female fertility in obese women, differing only in the mechanisms they describe. The prevalence of infertility is higher in obese women than in women with normal weight. Obesity causes changes in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, in the oocyte and in the endometrium. The most consensual cause of infertility in obese women is related to long-term oligo-anovulation. The outcomes of infertility treatments are lower in this group of patients. Obesity treatments demonstrate a positive influence on the reproductive prognosis. However, further studies are needed to consolidate these results.

Key words: Female infertility; Obesity; Hormones; Hypophysis; Ovary; Oocyte; Endometrium; Anovulation: Treatments.

LISTA DE ABREVIATURAS

FIV – Fertilização *in vitro*

FSH – Hormona folículo-estimulante

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofina

hCG – Gonadotrofina coriônica humana

HHO – Eixo hipotálamo-hipófise-ovário

IGF-1 – Fator de crescimento semelhante à insulina tipo-1

IGFBP-1 - Proteína 1 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina

IL-6 – Interleucina 6

IMC – Índice de massa corporal

LH – Hormona luteinizante

PAI – Inibidor do ativador do plasminogénio

PCOS – Síndrome do ovário poliquístico

PI3K – Fosfoinositida 3-cinase

PMA – Procriação medicamente assistida

ROS – Espécies reativas de oxigénio

SHBG – Sex hormone binding globulin

TNF – Fator de necrose tumoral

WHO – *World Health Organization*

INTRODUÇÃO

A problemática deste trabalho reside nos fatores que podem influenciar a infertilidade, nomeadamente a obesidade. A infertilidade pode definir-se como a incapacidade de uma mulher alcançar uma gravidez clínica após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas, devido a uma incapacidade de um indivíduo se reproduzir individualmente ou com o(a) seu (sua) parceiro(a).¹

Atualmente, a nível mundial, os problemas de fertilidade apresentam uma prevalência significativa, afetando aproximadamente 8-12% dos casais em idade reprodutiva.² As causas subjacentes podem derivar de patologias associadas a um ou ambos os membros do casal, sendo mais prevalente as causas mistas, seguidas das causas femininas isoladas,³ afetando mais de 10% das mulheres a nível mundial.⁴ Os fatores causais podem ser intrínsecos ou extrínsecos como, por exemplo, os estilos de vida, sendo estes modificáveis.^{3,5}

Uma das primeiras tentativas para identificar os determinantes do fenómeno saúde/doença foi realizada por Marc Lalonde, ex-ministro da saúde do Canadá, que construiu um modelo com quatro grupos explicativos: ambiente, estilo de vida, biologia humana e serviços de saúde.⁶

De acordo com o Ministério da Saúde Português, o estado de saúde resulta de uma combinação de fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e comportamentais, que se podem enquadrar nos grupos de determinantes criados por Lalonde. Este organismo do estado acrescenta, ainda, que é fundamental apostar nos fatores modificáveis como os ambientais e comportamentais, alterando os comportamentos de risco comuns a várias doenças crónicas, entre as quais se encontra a obesidade.⁷

As mudanças de estilo de vida têm um efeito real na melhoria dos resultados. Tendo em conta este aspeto, o papel do médico é extremamente importante, uma vez que é um dos principais educadores para a saúde, podendo ser um facilitador de mudanças de comportamentos e de estilos de vida, que contribuam para a diminuição da infertilidade e aumento da taxa de gravidez e de nados-vivos.

A obesidade é uma doença crónica, multifatorial, que resulta de um balanço energético positivo, sendo desencadeada, na grande maioria dos casos, pela associação dos fatores acima referidos.⁸ Na atualidade, o estilo de vida tem uma importância acrescida, salientando-se a adoção de comportamentos cada vez mais sedentários, o consumo elevado de produtos processados, altamente energéticos, e o reduzido consumo de frutas e legumes.⁸

De acordo com a *World Health Organization* (WHO), o diagnóstico de excesso de peso faz-se quando o índice de massa corporal se encontra entre 25 kg/m² e 30 kg/m² e de obesidade quando é superior a 30kg/m².⁹ Esta patologia envolve uma acumulação excessiva de gordura

com um efeito prejudicial para a saúde.⁹ A prevalência da obesidade é crescente a nível mundial, afetando 30% das mulheres na Europa.¹⁰ A acumulação excessiva de gordura resulta num efeito prejudicial para a saúde, com um aumento da morbidade e mortalidade.^{9,11}

Tanto o sobrepeso como a subnutrição têm um efeito prejudicial a nível reprodutivo.⁵ Na presença de sobrepeso, verifica-se uma relação inversa entre o índice de massa corporal e a probabilidade de concepção, tanto espontânea como medicamente assistida.¹²⁻¹⁵ As mulheres obesas apresentam uma diminuição na taxa de gravidez, aumento da taxa de aborto e diminuição da taxa de nados-vivos.^{12,13}

Os tratamentos da obesidade, nomeadamente modificações do estilo de vida que levam a uma perda de peso, demonstram uma redução dos riscos associados.¹⁶ A perda de peso conduz a uma melhoria do perfil metabólico e da função reprodutiva da mulher, aumentando a taxa de concepção espontânea e de nados-vivos.^{16,17}

É no âmbito desta problemática da prevalência crescente da obesidade nas mulheres em idade fértil e das alterações que esta acarreta, nomeadamente, o seu efeito prejudicial a nível da função reprodutiva, que emerge o presente trabalho. Este tem como objetivo analisar a literatura atual sobre as evidências do impacto da obesidade na fertilidade humana, caracterizando as alterações provocadas pela obesidade na mulher em idade fértil a nível reprodutivo e identificar os principais tratamentos disponíveis para a obesidade e o seu efeito.

MATERIAIS E MÉTODOS

No início do presente estudo definiu-se como questão norteadora: Qual o impacto da obesidade na fertilidade feminina? Na construção da questão orientadora foi utilizado o método PICO, sendo este uma metodologia voltada para a pesquisa clínica, onde se deve ter em consideração a população alvo, a intervenção, o controlo ou comparação e o resultado esperado.¹⁸ (Tabela I)

Tabela I. Construção da questão norteadora da investigação através da técnica PICO

Acrónimo	Definição	Descrição
P	Paciente ou Problema	Mulher em idade fértil
I	Intervenção	Análise do impacto da obesidade na fertilidade feminina
C	Controlo ou comparação	Comparar a prevalência da infertilidade, na mulher não obesa com a da mulher obesa, bem como os resultados dos tratamentos da obesidade na fertilidade feminina.
O	Outcome ou resultado esperado	A mulher obesa apresenta menor taxa de fertilidade do que a não obesa e piores resultados nos tratamentos realizados. Os tratamentos da obesidade apresentam uma melhoria a nível reprodutivo.

O presente trabalho pretende fazer uma revisão bibliográfica sobre esta problemática. A revisão baseou-se na consulta da produção científica nacional e internacional, nomeadamente, sob a forma de artigos científicos publicados. A pesquisa dos mesmos foi realizada *online*, através do motor de busca *PubMed* da *US National Library of Medicine*. Numa abordagem inicial, foram utilizados os termos MeSH: “*female infertility*” e “*obesity*”, e o booleano AND. Posteriormente, foram realizadas pesquisas adicionais, a fim de dirigir a pesquisa e introduzir outros artigos de relevância não encontrados na pesquisa inicial. Foram então utilizados, os termos MeSH: “*adipose tissue*”, “*oocyte*” e “*treatment*”, para além dos iniciais e o booleano AND, em diferentes combinações. Nestas pesquisas, a seleção dos artigos foi efetuada através da análise do título, resumo e, em alguns, através da leitura integral, respeitando os critérios de inclusão e de exclusão estabelecidos. Foram definidos como critérios de inclusão: artigos sobre a infertilidade na mulher obesa; artigos redigidos em inglês e português; artigos publicados entre 2009 e 2019. Como critérios de exclusão foram

estabelecidos: artigos repetidos/duplicados; artigos sem disponibilização do texto completo; artigos que não respondiam à questão norteadora.

Adicionalmente, foram recolhidas publicações nas bases de dados online de organizações e instituições relacionadas com a saúde.

Com base nestes critérios, foram seleccionadas 41 publicações, que constituem a base desse trabalho. As referências bibliográficas estão organizadas segundo o sistema Vancouver e a sua gestão foi realizada através do gestor *Mendeley*.

RESULTADOS

1-Impacto da obesidade na infertilidade feminina

De acordo com Kawwass, Summer e Kallen, a obesidade parece ser um modificador da fertilidade humana e resultados reprodutivos, particularmente, na fertilidade feminina.¹⁹ O fenômeno da obesidade está associado com a fertilidade feminina através de múltiplos e complexos mecanismos, não sendo ainda completamente compreendidos.^{19,20}

A obesidade causa infertilidade através de várias vias, incluindo o comprometimento da foliculogênese, da fertilização, do desenvolvimento embrionário e da implantação. Um dos mecanismos causais mais consensual parece relacionar-se com a anovulação de longa duração devido ao hiperandrogenismo.²¹

Outros autores referem que as anormalidades associadas à obesidade são provavelmente o resultado de efeitos cumulativos no eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO), no ovócito e no endométrio.²²

2-Efeito da obesidade no eixo hipotálamo-hipófise-ovário

O tecido adiposo é o maior reservatório de energia do corpo humano. É constituído maioritariamente por adipócitos, separados em duas linhagens: o tecido adiposo branco e o tecido adiposo castanho. O tecido adiposo branco apresenta um papel de relevo na saúde reprodutiva, através da produção de adipocinas que exercem uma ação endócrina, parácrina e neuroendócrina, enquanto o tecido adiposo castanho tem como principal função a termogênese. No contexto da saúde reprodutiva a leptina e adiponectina são as adipocinas mais estudadas.²³

A fisiologia da reprodução feminina resulta de uma interação complexa entre a informação neuroendócrina e endócrina que afeta o hipotálamo, a hipófise e os ovários. No hipotálamo, os impulsos da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) ativam a libertação hipofisária das duas gonadotrofinas, nomeadamente, a hormona luteinizante (LH) e a hormona folículo-estimulante (FSH).²⁴

A evidência resultante de estudos em modelos animais e em seres humanos sugere que a obesidade afeta a regulação do eixo HHO.¹⁵ Estudos em mulheres obesas demonstraram que este grupo de mulheres apresenta níveis mais elevados de leptina circulante, o que pode levar a uma regulação negativa a nível central.¹⁵ Outros estudos mostraram que ratos com obesidade induzida por dieta tiveram um declínio de 60% nas taxas naturais de gravidez, mas

que esse defeito era ultrapassado com gonadotrofinas exógenas, indicando a existência de um mecanismo central.¹⁵

A obesidade pode afetar vários componentes do eixo HHO e pode ter efeito direto na função ovárica, independentemente da função hipotalâmica e na hipófise.²⁴ As mulheres obesas têm um risco duas vezes superior de terem menstruações irregulares quando comparadas com mulheres com peso normal. Este facto deve-se, em parte, aos efeitos da obesidade no eixo HHO.²² Além disso, a obesidade diminui a amplitude do impulso hipofisário da LH sem alterar a sua frequência.²⁴ A alteração no impulso de LH, afeta a esteroidogénese folicular levando a alterações na qualidade dos ovócitos, no recrutamento ovocitário e/ou no desenvolvimento endometrial.¹³ Para além disso, pode afetar a função do corpo lúteo na fase lútea.¹³ Um estudo demonstrou que mulheres com índice de massa corporal (IMC) >25kg/m² apresentam diminuição da fase lútea.²²

Foram identificadas adipocinas, sendo estas citocinas secretadas pelo tecido adiposo, associadas à regulação do eixo HHO, como a leptina e a adiponectina.²² Estas provavelmente contribuem para a patologia do ciclo menstrual e possuem efeitos na fertilidade feminina.²²

2.1-Leptina

A leptina, codificada pelo gene lep (ob), é secretada maioritariamente pelo tecido adiposo, apresentando também alguma expressão noutros órgãos, nomeadamente estômago, hipotálamo, hipófise, placenta e glândula mamária.^{23,25} A sua descoberta conduziu à classificação do tecido adiposo como um órgão endócrino.²⁵ A leptina desempenha um papel de destaque na regulação da homeostase energética e os seus níveis correlacionam-se positivamente com o volume de tecido adiposo.²⁴

A nível do hipotálamo, induz um aumento do gasto energético e uma redução do apetite. Pelo seu efeito supressor a nível central, seria de esperar que a leptina induzisse perda de peso.²⁴ Paradoxalmente, os níveis circulantes de leptina são mais elevados nas mulheres obesas,^{26,27} facto que parece ser explicado pela indução de um estado de resistência à leptina a nível central neste grupo.²⁸ A nível periférico, a leptina apresenta um efeito no metabolismo dos lípidos e da glicose, aumenta a sensibilidade dos órgãos periféricos à insulina e inibe a sua secreção pancreática.^{14,23}

Ao nível reprodutivo, a influência da leptina deve-se, em grande parte, à regulação do eixo HHO e do desenvolvimento pubertário.¹⁴ Alguns estudos experimentais com ratos sugerem que a função reprodutiva, destes animais portadores de deficiência de leptina, está relacionada com o hipogonadismo hipogonadotrófico. Estes animais são estéreis por uma ausência de produção de GnRH.²⁷ Nestes casos a suplementação exógena de leptina permite o normal funcionamento do eixo.^{23,27} Esta adipocina apresenta recetores em praticamente

todas as fases do eixo, nomeadamente nas células da granulosa, células da teca e tecido endometrial.¹⁴ A leptina estimula a secreção pulsátil de GnRH através da ação da kisspeptina e, conseqüentemente, induz a produção da LH e da FSH.^{23,27} Alterações na sua concentração ou na concentração dos seus recetores levam a uma desregulação da secreção de GnRH. Esta desregulação origina problemas reprodutivos, como a infertilidade, alterações na foliculogénese, esteroidogénese ovárica, implantação e na puberdade.²⁵

A leptina pode funcionar potencialmente através da ação intermediária da kisspeptina, também conhecida como metastina, aumentando a expressão desta.²³ A ausência de leptina resulta numa diminuição da expressão da kisspeptina no hipotálamo.²³ A kisspeptina exerce um *feedback* negativo sobre os neurónios no núcleo arqueado e *feedback* positivo sobre os neurónios dos núcleos periventriculares, originando aumento da LH que, por sua vez, é responsável pelo amadurecimento dos folículos, ovulação e produção de progesterona, com influência na capacidade reprodutiva da mulher.²³

A função homeostática da leptina contribui para o ciclo menstrual, uma vez que os seus níveis mudam ao longo do ciclo.²⁷ Na fase lútea surgem os mais elevados e na fase folicular os mais baixos. Os níveis de leptina correlacionam-se positivamente com a FSH e LH, atingindo um pico na fase lútea e níveis mais baixos na fase folicular.²⁷

Para além disso, a leptina contribui também, para o desenvolvimento pubertário, havendo um aumento constante dos níveis de leptina no desenvolvimento pubertário, com um declínio após o mesmo.²³ A leptina desempenha um papel muito importante no início da puberdade, estimulando a produção de GnRH, funcionando a kisspeptina como potente indutor.²⁷ De facto, estudos revelaram que a administração de leptina em raparigas adolescentes com deficiência endógena de leptina desencadeia a menarca.²⁷

2.2-Adiponectina

A adiponectina é o produto da transcrição do gene apM1, sendo produzida exclusivamente pelos adipócitos do tecido adiposo branco. Atua através de três recetores: AdipoR1, AdipoR2 e T-cadherin.²⁸ Os recetores AdipoR1 e AdipoR2 encontram-se expressos na hipófise, no hipotálamo e em diversos tecidos do sistema reprodutor feminino, nomeadamente, no ovário, endométrio e trompas de Falópio.¹⁰ Os níveis de adiponectina diminuem com a obesidade e aumentam com a perda de peso.^{21,28} A adiponectina aumenta a captação de glicose no fígado e no músculo, com conseqüente inibição da neoglicogénese hepática e promoção da oxidação dos ácidos gordos a nível muscular. Desta forma, a adiponectina reduz a acumulação de ácidos gordos e aumenta a sensibilidade à insulina.²⁸ Assim, níveis baixos de adiponectina estão associados a insulinoresistência e hiperinsulinémia. Esta hormona atua também ao

nível da regulação do tónus vascular e da tensão arterial, promovendo a vasodilatação e exercendo atividade anti-aterogénica²¹ e anti-inflamatória.²⁴

No que diz respeito à saúde reprodutiva, a adiponectina atua a nível central e periférico. A nível central, verifica-se uma diminuição da secreção de GnRH e LH.¹⁰ No ovário, a adiponectina atua a nível das células da granulosa e da teca aumentando a produção de progesterona e estradiol, explicando a sua influência na foliculogénese e na modulação da secreção de esteróides sexuais observada em modelos animais.^{14,28} A diminuição da expressão dos receptores AdipoR1 e AdipoR2 no endométrio de doentes com abortos recorrentes sugere um papel da adiponectina na recetividade endometrial e uma possível explicação para a falha de implantação e aborto recorrente em doentes obesas.¹⁰

2.3-Outras adipocinas

Outras adipocinas com um papel demonstrado a nível da função reprodutiva incluem o fator de necrose tumoral (TNF- α), a interleucina 6 (IL-6) e o inibidor do ativador do plasminogénio (PAI) tipo 1.^{10,19}

A IL-6 é um mediador inflamatório. Cerca de um terço dos níveis circulantes de IL-6 resultam da sua produção a nível dos adipócitos.¹⁴ A sua concentração aumenta com a obesidade e diminui com a perda de peso¹⁴ e o seu aumento conduz a um estado de insulinoresistência.^{14,24} A nível central, a IL-6 parece provocar uma diminuição da secreção de LH, com consequente inibição da ovulação, bem como uma diminuição da produção de estradiol induzida pela LH e FSH.¹⁴ A nível periférico, associa-se a uma diminuição da ação da aromatase nas células da granulosa.¹⁴ Assim, em doentes obesas, a diminuição da produção de estradiol poderá conduzir a uma alteração da recetividade endometrial.^{14,24}

O TNF- α , uma adipocina pró-inflamatória, induz um estado de insulinoresistência.^{14,24} Os seus níveis circulantes aumentam com o aumento do peso e nos estados de hiperinsulinémia.¹⁴ A sua ação a nível reprodutivo ainda não se encontra totalmente esclarecida, mas parece conduzir a uma inibição da secreção de gonadotrofinas, alteração da esteroidogénese e alteração do desenvolvimento endometrial.¹⁴ Para além disso, interações com outras adipocinas, nomeadamente através do aumento da leptina e do PAI 1 e da diminuição da adiponectina, parecem também contribuir para a fisiopatologia da sua interação com o eixo reprodutivo.^{10,14}

O PAI tipo 1 é um regulador da fibrinólise produzido pelo tecido adiposo branco e tem sido associado a um aumento da incidência de aborto espontâneo. Os seus níveis encontram-se aumentados em doentes obesas e parecem exercer um efeito prejudicial a nível da implantação e manutenção da gravidez nesta população.¹⁴

2.4-Esteróides sexuais

O tecido adiposo tem um papel importante no controlo do metabolismo dos esteróides sexuais,²⁹ constituindo um local de síntese e armazenamento dos mesmos.²⁰ Através da produção de androgénios (testosterona, dihidrotestosterona, androstenediona e dehidroepiandrosterona) e da conversão periférica de androgénios em estrogénios (17 β -estradiol e estrona) pela enzima aromatase, o excesso de tecido adiposo associa-se a um aumento da concentração destas hormonas esteróides.²⁰ Assim, a sua concentração no tecido adiposo é muito superior à concentração sérica nas mulheres obesas.²⁰

Nas mulheres obesas, a síntese hepática da globulina de ligação de hormonas sexuais (SHBG, sex hormone binding globulin) encontra-se diminuída. A produção de SHBG é estimulada pelos estrogénios, iodo-tironinas e hormona do crescimento, e inibida pela insulina e pelos androgénios.¹⁴ Num contexto de obesidade, o balanço hormonal resulta numa diminuição da SHBG, com conseqüente aumento de hormonas sexuais livres em circulação que, por sua vez, leva a um aumento da depuração metabólica destas hormonas.^{11,14,20} No entanto, como mecanismo compensatório, verifica-se um aumento da síntese de androgénios, que conduz a um estado de hiperandrogenismo funcional relativo.¹⁴

A distribuição da gordura corporal tem influência na concentração de SHBG, sendo mais notória a sua diminuição na obesidade central.²⁰ De facto, estudos demonstram que a concentração de SHBG é superior nas mulheres obesas com predomínio de gordura central e que uma redução da gordura visceral está associada a um aumento dos níveis de concentração desta globulina e, portanto, uma redução da androgenicidade.¹⁴

A obesidade associa-se a um estado de insulino-resistência, com uma hiperinsulinémia compensatória que estimula a produção ovárica de androgénios²⁹ e acentua a diminuição da síntese hepática de SHBG.¹¹

Este hiperandrogenismo funcional relativo contribui para a fisiopatologia da infertilidade nestas doentes, pelos efeitos negativos que exerce na função ovárica, conduzindo à oligo-anovulação e a irregularidades menstruais.^{11,14,20}

2.5-Insulina

A obesidade, principalmente a obesidade central, está associada a uma resistência insulínica e a uma hiperinsulinémia compensatória.²⁰ A insulina é fundamental na regulação da homeostasia energética. No entanto, desempenha também um papel na função reprodutiva, atuando quer a nível central, quer a nível periférico.³⁰

A nível do sistema nervoso central, o metabolismo e a reprodução estão intimamente interligados. A GnRH é a molécula principal no controlo do eixo HHO. Quando secretada de

forma pulsátil para a hipófise, provocando a liberação da LH pelos gonadotrófos da hipófise anterior.³⁰ Esta secreção pulsátil e o seu pico pré-ovulatório são sensíveis a sinais metabólicos, como por exemplo, a hiperinsulinemia.^{30,31} A insulina atua a nível da hipófise, aumentando a sensibilidade das células gonadotróficas, levando a distúrbios da secreção de GnRH/LH.¹⁴

A nível periférico, sabe-se que os ovários são um órgão-alvo da insulina, não se tornando resistentes.²⁰ Esta hormona atua através dos seus recetores e dos recetores IGF1 (fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1) detetados nas células da granulosa, nas células da teca e no estroma ovárico.¹⁴ A hiperinsulinemia vai estimular a esteroidogénese diretamente, através da estimulação das células da teca e da granulosa, e indiretamente, ao intensificar a sensibilidade local ao LH.²⁰ Isto desencadeia uma atresia folicular prematura e uma luteinização precoce das células da camada granulosa, produzindo danos na qualidade do ovócito e promovendo a anovulação.^{11,20,32}

Além disso, como já foi referido anteriormente, a hiperinsulinemia induz uma diminuição da síntese de SHBG a nível hepático, com consequente aumento dos androgénios livres, o que vai agravar o hiperandrogenismo periférico.²⁰ Este, por sua vez, desencadeia uma sobreprodução de estrona, que conduz a uma produção excessiva de LH.²⁰ O aumento da frequência da secreção da hormona GnRH e da LH e a diminuição relativa da liberação de FSH pela hipófise, levam a distúrbios menstruais e ovulatórios, entre os quais, uma menor qualidade ovocitária.^{20,22,33}

Tal como acontece com a leptina, estudos em animais demonstraram que a insulina ativa a via de sinalização de fosfoinositida 3-cinase (PI3K), condicionando a estimulação de folículos primordiais e, consequentemente, uma aceleração da depleção da sua reserva.¹²

3-Efeito da obesidade no ovócito e no ovário

Os ovários são sensíveis aos níveis elevados de leptina.²⁸ Os seus níveis suprafisiológicos inibem a androstenediona e a esteroidogénese nas células da teca e células da granulosa.²⁴ A exposição deste órgão a concentrações elevadas de leptina, nas mulheres obesas, inibe a produção de estradiol pelas células da granulosa em resposta à hormona FSH e ao fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1).²⁸ Por sua vez, a secreção de LH e IGF-1 inibe a produção de androstenediona pelas células da teca interna.²⁸ Todos estes acontecimentos resultam num défice de maturação dos folículos, que causam ciclos anovulatórios.²⁸

A nível folicular, a leptina afeta a foliculogénese, pela regulação do fluxo sanguíneo perifolicular. Deste modo, interfere com a entrega de oxigénio e de substâncias reguladoras

aos folículos, afetando a sua maturação.¹⁴ Um estudo em ratos expostos a uma dieta rica em gordura demonstrou ainda que a elevação da leptina ativa a sinalização PI3K, conduzindo a uma maior ativação de folículos primordiais e, conseqüentemente, a uma depleção precoce da reserva folicular primordial e a um aumento da atresia folicular.¹²

Todas as mulheres nascem com um número finito de ovócitos e, devido ao efeito negativo possível causado pela obesidade sobre esta linha celular, o seu estudo adquire uma importância acrescida.^{11,22} A evidência científica disponível suporta um efeito prejudicial direto na qualidade e maturação do ovócito.^{11,15,22,28} Estudos realizados com mulheres submetidas a fertilização *in vitro* (FIV) com ovócitos autólogos demonstraram que as mulheres obesas apresentam um menor número de ovócitos fecundados quando comparadas com mulheres com IMC normal.³⁴

O impacto da obesidade na qualidade ovocitária permanece um tema controverso. Um estudo com mulheres submetidas a FIV com ovócitos de dadora não demonstrou diferenças nas taxas de gravidez, sugerindo uma associação entre a obesidade e defeitos na qualidade de ovócito, embora o mecanismo exato continue por esclarecer.²² Pelo contrário, outro autor refere que as mulheres obesas recetoras de ovócitos de mulheres com peso normal apresentam menores taxas de gravidez quando comparadas com mulheres com peso normal, sugerindo um efeito ao nível da recetividade endometrial.³³

Outros estudos ainda acrescentam que as mulheres obesas apresentam também menos ovócitos recuperados e menos ovócitos em metáfase II.¹⁴

Um marcador da qualidade de ovócitos no contexto da FIV é a taxa de fertilização.¹⁴ Os estudos apresentam resultados heterogêneos, sendo necessários estudos que usem os mesmos regimes e a mesma definição de obesidade.¹⁴ No entanto, a maioria dos resultados disponíveis sugerem que as mulheres obesas apresentam uma taxa de fertilização significativamente menor em comparação com as mulheres com um peso normal (IMC<24).¹⁴

As falhas de fecundação são aparentemente mais elevadas nos dois extremos do IMC.³⁴ Mulheres com baixo peso e aquelas com obesidade têm um risco duas vezes superior de falha na fertilização do que o grupo controlo com peso normal.³⁴

Na obesidade, como já foi referido anteriormente, os esteróides sexuais, a insulina e a leptina atuam a nível do ovário.²⁰ As mulheres obesas exibem um ambiente folicular alterado, com um aumento dos níveis de insulina, fatores inflamatórios e atividade androgénica e diminuição dos níveis da gonadotrofina coriónica humana (hCG).²² Verifica-se também uma alteração no metabolismo do ovócito e função das suas células de suporte, nomeadamente as células da teca, células do cumulus e as células da granulosa.²² Estas alterações podem afetar o

desenvolvimento dos ovócitos e a qualidade subsequente do embrião e estão associadas a anomalias no ovócito.²²

Estudos em animais demonstraram que os ovócitos de ratos obesos apresentam uma menor dimensão, um atraso na maturação meiótica, um aumento da apoptose folicular e desalinhamento do fuso cromossômico.²⁰ Provavelmente, estes defeitos geram embriões com aneuploidias e aumentam a taxa de abortos espontâneos.²⁰ Observaram-se resultados semelhantes em estudos com humanos, nos quais os ovócitos com falhas na fertilização de pacientes com obesidade demonstraram que as mulheres obesas detinham uma prevalência mais elevada de fusos meióticos desordenados.³⁵

Alguns estudos demonstram que a obesidade tem um efeito negativo na maturação dos ovócitos.¹⁴ Estudos com mulheres sujeitas a injeção intracitoplasmática e FIV, evidenciaram que as mulheres obesas apresentam menores concentrações de gonadotrofina.¹⁴ Consequentemente, verifica-se uma necessidade de estimulação ovocitária mais prolongada e com doses superiores.²² Este facto parece estar relacionado com a alteração da absorção e do metabolismo das gonadotrofinas ou dos esteróides sexuais nas células de suporte do folículo ovárico.²²

Outro estudo corrobora este achado, afirmando que a concentração intrafolicular de hCG é significativamente menor em mulheres obesas.¹⁴ Foi sugerido que uma redução no aporte de hCG aos folículos possa estar relacionada com a diminuição da maturação dos ovócitos (metáfase II) observada em mulheres obesas.¹⁴ No entanto, uma grande análise retrospectiva, de 6500 ciclos de FIV não demonstrou uma redução do número e maturidade dos ovócitos recuperados, observando, porém, uma redução da implantação, da gravidez e dos nados-vivos em mulheres obesas.¹⁴

A lipotoxicidade é um mecanismo que causa diretamente danos nos organelos dos ovócitos.^{15,20} A acumulação de ácidos gordos livres nos ovários leva a um aumento das espécies reativas de oxigénio. Nos ovócitos de ratos, verifica-se também uma diminuição de glutathione, uma defesa intracelular de espécies reativas de oxigénio (ROS), o que intensifica o aumento de ROS. Este aumento vai induzir stresse mitocondrial e do retículo endoplasmático, levando à apoptose do complexo *cumulus oophorus*.¹⁵

Um mecanismo que também pode estar na base da alteração da qualidade de ovócitos é a alteração da atividade mitocondrial.^{15,20} As mitocôndrias têm origem materna e desempenham diversas funções de regulação durante a maturação do ovócito, fertilização, pré-implantação e no desenvolvimento normal do embrião.^{12,20} Estudos em ratos demonstraram uma distribuição anormal, com aglomeração em todo o ooplasma de ratos obesos.²⁰ Estas mitocôndrias apresentam evidência de stresse metabólico devido à presença de ROS.^{10,20}

Verifica-se um aumento compensatório da produção de mitocôndrias evidenciado pelo aumento do número de cópias de DNA mitocondrial em ovócitos de ratos obesos.^{15,20}

4-Efeito da obesidade no endométrio

Sobre a relação entre a obesidade e o endométrio há evidências contraditórias.^{14,15} De forma a elucidar se o ambiente endometrial é afetado pela obesidade, foi proposto o modelo de doação de ovócitos como o melhor modelo humano,¹⁴ fazendo com que os efeitos no ovócito fiquem mitigados, para fazer a distinção entre o efeito da obesidade no ovócito/embrião e no endométrio.¹¹ Apesar da controvérsia já referida sobre a influência da obesidade na qualidade ovocitária e receptividade endometrial, alguns autores reportam uma menor taxa de gravidez em mulheres obesas submetidas a FIV com ovócitos de doadora com IMC normal, sugerindo um impacto negativo da obesidade ao nível da receptividade endometrial.³³

A evidência científica atual afirma que o endométrio tem um papel na fisiopatologia da influência da obesidade na reprodução.²² Estudos evidenciam a desregulação da expressão de genes relacionados com processos biológicos, entre os quais, o desenvolvimento, morfogênese e sistema imunológico, bem como as diferentes funções moleculares, como a ligação às proteínas.^{22,33} Já foi demonstrada a relação entre esses genes e a implantação e infertilidade inexplicada.²²

Células do endotélio endometrial em cultura expressam o recetor de leptina, que parece ter um papel na remodelação desse endotélio, estimulando vias proliferativas e vias de apoptose. Uma desregulação crónica das vias da leptina pode afetar negativamente a implantação.¹⁵ Também foi sugerido que a elevação dos níveis de estrogénios, das proteínas de fase aguda e das citocinas pró-inflamatórias, observada em mulheres obesas, possa ter um efeito prejudicial sobre a receptividade do endométrio.¹⁴

Por sua vez, a insulina também tem sido implicada na regulação do desenvolvimento do endométrio e receptividade.¹⁴ O desenvolvimento da resistência do endométrio à insulina nas mulheres obesas parece afetar a fertilidade.¹⁴ A hiperinsulinémia compensatória está associada a uma redução da proteína 1 de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina (IGFBP1), o qual apresenta um papel facilitador da implantação.¹⁴ Para além disso, foi demonstrada uma redução da expressão endometrial reduzida do Transportador de Glicose 4 e do seu mRNA em mulheres obesas com Síndrome do Ovário Poliquístico (PCOS), em comparação com mulheres magras com e sem PCOS. Esta redução está associada ao desenvolvimento de resistência insulínica, podendo explicar a resistência à insulina ao nível endometrial nas mulheres obesas com PCOS.¹⁴

5- Efeito dos tratamentos da obesidade na fertilidade

Existem diversos tratamentos para reduzir o efeito da obesidade na fertilidade da mulher, entre os quais a perda de peso, alimentação adequada, atividade física e a cirurgia bariátrica.²⁰ No entanto, até ao presente momento, ainda não existem indicações precisas sobre a opção mais eficaz para a resolução deste problema.^{20,36}

Tem sido desenvolvida evidência científica que demonstra que a perda de peso em mulheres obesas com problemas de infertilidade melhora os resultados reprodutivos,^{10,21} sendo os benefícios mais notórios em mulheres abaixo dos 35 anos.³⁷ A perda de peso é eficaz na recuperação da ovulação, aumentando a probabilidade de ovulação espontânea, concepção e redução da taxa de aborto espontâneo. Os autores acrescentam ainda que há uma regularização dos ciclos menstruais em mulheres com excesso de peso e obesas anovulatórias.^{10,20,21} Contudo, não é clara a perda percentual necessária para a retoma da fertilidade, existindo estudos que referem que uma perda de 6,9% do peso corporal inicial é suficiente para aumentar as taxas de gravidez.²⁰

Investigações sobre os efeitos da perda de peso em mulheres com excesso de peso ou obesidade submetidas a técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA) no resultado subsequente da gravidez verificaram que a perda de peso obtida através de uma alteração da dieta e do estilo de vida resultou num aumento significativo das taxas de gravidez e de nascimento em mulheres com excesso de peso e obesas submetidas a PMA.¹⁰ Para além destes benefícios, foi reportado um aumento do número de embriões disponíveis para transferência, redução do número de ciclos de PMA necessários para alcançar a gravidez e uma redução significativa nas taxas de aborto.¹⁰

Deste modo, a perda de peso melhora a função reprodutiva em mulheres com excesso de peso e obesidade, sendo de suma importância que estas doentes que frequentam serviços de saúde para tratamento da infertilidade, recebam os conselhos e apoio necessários para alcançarem a perda de peso adequada.¹³

A primeira linha de abordagem terapêutica de casos de infertilidade na mulher obesa deve ser através da modificação do estilo de vida, com aconselhamento cuidadoso sobre alterações na dieta e na atividade física.¹⁴ Tanto a educação como a orientação alimentar devem ser realizadas por um nutricionista experiente.¹⁴ Mulheres com excesso de peso e obesas devem ser aconselhadas a seguir uma dieta com restrição calórica e a realizar, concomitantemente, um programa de exercício físico, com uma quantidade adequada de atividade aeróbica.¹⁴ Existe evidência significativa em termos de perda de peso, aumento da frequência ovulatória, das taxas de gravidez e da eficiência de custos por gravidez alcançada, para apoiar o uso de programas supervisionados de perda de peso¹⁴ e de entrevistas motivacionais.³⁶ Estas

medidas permitem às mulheres identificar e mudar os seus comportamentos, de modo a serem autónomas e terem responsabilidade pela sua saúde.³⁶

As mudanças de estilo de vida incluem, como já referido, a alimentação e a atividade física. No que diz respeito à alimentação, alguns estudos demonstram que as mulheres que fazem dietas ricas em gorduras saturadas e trans prejudicam a ovulação, enquanto a suplementação de ferro e folato são benéficas.²² O padrão alimentar que foi associado a um menor risco de infertilidade ovulatória é caracterizado por um menor consumo de gorduras trans e de proteínas animais e um maior consumo de hidratos de carbono com baixo índice glicémico e alto teor de gordura dos laticínios e multivitaminas.¹⁵

Contudo, em mulheres obesas com infertilidade, uma intervenção no estilo de vida anterior ao tratamento da infertilidade, em comparação com o tratamento imediato da infertilidade, não resultou em taxas mais altas de parto vaginal de um único bebé saudável de termo, nos 24 meses após a randomização.³⁸

Mesmo sem perda de peso, a atividade física pode beneficiar mulheres obesas, como alguns investigadores descobriram recentemente, ao constatar que a atividade física diminuiu o tempo de tentativa de gravidez em mulheres com excesso de peso e obesas.²² A atividade física moderada foi associada a um pequeno aumento da fecundidade, tendo sido proposto como mecanismo fisiopatológico a diminuição dos mediadores inflamatórios sistémicos.¹⁵ No entanto, faltam estudos comparando os efeitos dos diversos tipos de atividade física. Acredita-se que essas lacunas estão a atrasar o uso eficiente e eficaz do exercício como modalidade terapêutica da infertilidade anovulatória.³⁹

Em mulheres com obesidade mórbida, que não conseguiram alcançar a perda de peso adequada por meio de modificações na alimentação e atividade física, cada vez mais se usa a cirurgia bariátrica.^{14,36} Após a cirurgia as alterações reprodutivas induzidas pela obesidade apresentam melhorias. É provável que a explicação resida na redução do tecido adiposo, na reversão da influência hormonal negativa sobre o sistema reprodutivo, restaurando o potencial de fertilidade nessas mulheres.¹⁴

A cirurgia bariátrica, neste grupo de mulheres, demonstrou melhorar a fertilidade.²⁰ Vários estudos demonstram o efeito benéfico da cirurgia bariátrica na infertilidade anovulatória.²⁰ No entanto, um estudo piloto demonstrou que uma intervenção intensiva de perda de peso, apresenta resultados semelhantes aos provocados pela cirurgia bariátrica nestas doentes.²⁰

Um estudo retrospectivo que analisou os resultados da gravidez após a cirurgia bariátrica demonstrou um menor risco de diabetes gestacional e de recém-nascidos grandes para a idade gestacional.¹⁵ No entanto, o recurso à cirurgia bariátrica associou-se a um aumento do risco de recém-nascido pequeno para a idade gestacional, bem como a uma tendência para

um aumento do risco de morte fetal e de morte neonatal.¹⁵ Os mecanismos fisiopatológicos da associação a estes maus desfechos obstétricos não se encontram totalmente esclarecidos, sendo necessários mais estudos sobre o efeito da cirurgia bariátrica no tratamento da infertilidade relacionada com a obesidade.¹⁵

Esta cirurgia é uma alternativa para mulheres em idade fértil com obesidade mórbida ou com comorbilidades que não tiveram sucesso nas tentativas de perder peso com medidas comportamentais e mudanças no estilo de vida.^{13,40,41} Esta técnica cirúrgica visa reduzir a capacidade de ingestão e/ou absorção de alimentos,⁴¹ envolvendo a redução da capacidade do estômago e/ou a redução da capacidade de absorção através de modificações anatómicas.^{13,14,40}

Este tratamento permite restaurar o ciclo menstrual regular, corrigindo as disfunções ovulatórias e ajustando a duração da fase folicular. Além disso, melhora a autoestima das mulheres, tendo um impacto positivo na função sexual.⁴¹

Contudo também se verificou um maior risco de recém-nascidos com baixo peso para a idade gestacional e maior risco de prematuridade entre 32 e 36 semanas e 6 dias, nas mulheres com cirurgia bariátrica. Portanto, há consequências negativas e positivas que devem ser discutidas com os doentes na decisão pela cirurgia bariátrica.⁴¹

Devem igualmente ser considerados outros fatores ao avaliar o impacto da cirurgia bariátrica na fertilidade.⁴¹ Além disso, existe alguma controvérsia quanto ao intervalo de tempo que deve mediar a realização da cirurgia e a tentativa de engravidar. No entanto, sabe-se que a maior perda de peso é no primeiro e segundo ano após a cirurgia, pelo que uma gravidez deve ser evitada neste período, por instabilidade metabólica e nutricional.^{11,36,41}

Mulheres que engravidam após cirurgia bariátrica devem receber aconselhamento cuidadoso de um nutricionista para reduzir o risco de deficiência nutricional.¹⁴ As carências nutricionais podem acontecer, nomeadamente quando usado o método de redução da capacidade de absorção na ausência de suplementação,^{14,40} uma vez que na gravidez há um aumento das exigências nutricionais.¹¹ Deficiências em ferro, vitamina A, vitamina B12, vitamina K, ácido fólico e cálcio podem levar a complicações obstétricas e fetais,¹⁴ tais como baixo peso à nascença, restrição de crescimento fetal, hipocalcémia neonatal e defeitos do tubo neural.¹¹

Em mulheres com PCOS, o tratamento com metformina melhora os resultados da gravidez. Este facto foi atribuído à capacidade da metformina reduzir a resistência à insulina, bem como a hiperinsulinémia e o PAI, resultando na melhoria da qualidade dos ovócitos e da foliculogénese.¹⁰

Outro fármaco utilizado neste contexto é o Orlistat, que é um inibidor das lípases gastrointestinais, diminuindo assim, a absorção de gordura. Este é considerado seguro para

utilização, diminui o peso, a resistência insulínica e o hiperandrogenismo em mulheres com PCOS.¹⁴

As mulheres com excesso de peso e obesas têm piores resultados após tratamentos de fertilidade, quando comparadas com a população com IMC normal. Estas mulheres apresentam respostas inferiores à indução da ovulação, requerem doses mais altas de gonadotrofinas e tratamentos mais prolongados, e apresentam uma taxa mais elevada de ciclos cancelados.¹⁰ Por outro lado, a estimulação ovárica para PMA recruta menos folículos, levando à colheita de menos ovócitos. Assim, as taxas de fertilização são mais baixas e a qualidade do embrião é inferior em obesas submetidas a tratamentos de fertilidade. Este grupo de mulheres mostra uma taxa de gravidez inferior e um maior risco de aborto espontâneo precoce.¹⁰

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Nesta secção procede-se à discussão dos resultados obtidos e elencam-se as conclusões, tendo em conta os objetivos delineados no início do trabalho. Este estudo de revisão procurou analisar a literatura atual e reunir as principais evidências sobre o impacto da obesidade na fertilidade feminina e os tratamentos propostos para minimizar os seus efeitos.

As alterações da obesidade na fertilidade feminina ocorrem em, pelo menos, três âmbitos diferentes: eixo HHO, ovócito e endométrio. A obesidade afeta a regulação do eixo HHO, diminuindo a amplitude do impulso hipofisário e a libertação da LH e afetando a esteroidogénese, o que provoca alteração na qualidade dos ovócitos, no recrutamento ovocitário e no desenvolvimento endometrial. As hormonas implicadas nestas alterações do eixo HHO são as adipocinas (leptina, adiponectina e outras adipocinas que desregulam a secreção da GnRH e LH e que se associam a insulinoresistência), esteróides sexuais (associados ao hiperandrogenismo) e a insulina (que leva a distúrbios na GnRH e LH). Por sua vez, os ovários são sensíveis a níveis elevados de leptina, que inibem a androstenediona e esteroidogénese nas células da teca e da granulosa, das quais resulta um défice de maturação dos folículos e ciclos anovulatórios. A leptina afeta ainda a foliculogénese. No ovário, para além da leptina, atuam ainda os esteróides sexuais e a insulina, que alteram o ambiente folicular e o metabolismo do ovócito e da função das suas células de suporte. Estas alterações podem afetar a competência do desenvolvimento dos ovócitos e a sua maturação. Por último, a nível do endométrio, a leptina pode também afetar a implantação e a insulina tem sido implicada na regulação do desenvolvimento do endométrio e recetividade. Este tecido também desenvolve resistência à insulina, com repercussões na fertilidade.

Os principais tratamentos para reduzir o efeito da obesidade na fertilidade na mulher são a perda de peso, alimentação adequada, atividade física e a cirurgia bariátrica. Existe forte evidência científica que demonstra que a perda de peso, em mulheres obesas com problemas de infertilidade, melhora os resultados reprodutivos, não se conhecendo ainda a perda necessária para obter este efeito. Acresce, ainda, referir que a atividade física pode trazer benefícios na função reprodutiva, mesmo sem perda de peso.

A obesidade associa-se a infertilidade feminina através do comprometimento do desenvolvimento folicular ovárico, quantidade de ovócitos produzidos, do desenvolvimento endometrial e da implantação. Tanto as mulheres com baixo peso, como as mulheres obesas, podem ser afetadas por anovulação de longa duração. Nas mulheres obesas, estas alterações resultam dos efeitos cumulativos da obesidade no eixo HHO, no ovócito e no endométrio.

A nível do eixo HHO, a obesidade tem impacto na libertação da LH e na amplitude do seu impulso hipofisário, levando a alterações na qualidade dos ovócitos, no recrutamento

ovocitário e/ou no desenvolvimento endometrial, podendo ainda, afetar a função do corpo lúteo na fase lútea.^{13,24} As mulheres obesas têm um risco duas vezes superior de terem menstruações irregulares do que as mulheres com peso normal.²² O impacto deste fenómeno no eixo HHO está associado à função endócrina do tecido adiposo, produzindo hormonas, designadas por adipocinas, das quais a leptina e a adiponectina são as que mais efeitos possuem na fertilidade feminina.²² As mulheres obesas com problemas de infertilidade apresentam resistência à leptina a nível central. Esta alteração leva a uma desregulação da secreção da GnRH, através da ação da kisspeptina, com consequente impacto negativo na reprodução.²³ Por seu lado, os níveis de adiponectina diminuem com a obesidade. Esta hormona reduz a acumulação de ácidos gordos e aumenta a sensibilidade à insulina, estando os níveis mais baixos associados à insulinoresistência e hiperinsulinémia, diminuindo a secreção de GnRH e LH. Esta associação entre a obesidade e o estado de insulinoresistência e hiperinsulinémia compensatória estimula a produção de androgénios e a diminuição da síntese de SHBG. O hiperandrogenismo consequente contribui para a fisiopatologia da infertilidade na mulher obesa.^{11,14,20}

Quanto ao impacto da obesidade no ovócito e no ovário, os níveis elevados de leptina afetam os ovários, inibindo a androstenediona e a esteroidogénese nas células da teca e células da granulosa, através da estimulação da LH e IGF-1. Estas alterações resultam num défice de maturação dos folículos, causando ciclos anovulatórios. A nível folicular, afeta a foliculogénese, pela regulação do fluxo sanguíneo perifolicular.¹⁴ A elevação da leptina ativa a sinalização da PI3K, conduzindo à disfunção reprodutiva, manifestando-se numa depleção precoce da reserva folicular primordial e um aumento da atresia folicular.¹² A lipotoxicidade e as alterações da atividade mitocondrial, também são mecanismos responsáveis por causar danos nos organelos dos ovócitos.^{15,20}

Passando ao impacto da obesidade no endométrio, uma desregulação crónica das vias da leptina pode afetar negativamente a implantação, devido ao papel importante que esta adipocina desempenha na remodelação endometrial.¹⁵ A insulina tem também sido implicada na regulação do endométrio, estando a hiperinsulinémia compensatória associada a uma redução de IGFP1, que desempenha um papel facilitador da implantação.¹⁴ A evidência científica também sugere que a elevação dos níveis de estrogénios, das proteínas de fase aguda e das citocinas pró-inflamatórias, presente nas mulheres obesas possa ter um efeito prejudicial sobre a recetividade do endométrio.¹⁴

Os autores que abordam este impacto na fertilidade feminina indicam a resistência à insulina e a hiperinsulinémia, com consequente hiperandrogenismo, como os fatores que desencadeiam todo um conjunto de reações que conduzem às alterações da fertilidade feminina atrás descritas.^{20,22}

Por último, no que diz respeito aos tratamentos da obesidade para a redução deste impacto na fertilidade da mulher, pode-se afirmar que são muito diversificados. No entanto, ainda não existem indicações precisas sobre a opção mais eficaz para resolver este problema.^{20,36} Entre os mais utilizados encontram-se a perda de peso, uma alimentação adequada, a atividade física e a cirurgia bariátrica.²⁰

A evidência científica demonstra que a perda de peso de cerca de 6,9% do peso corporal em mulheres obesas com problemas de infertilidade é eficaz.²⁰ A perda de peso, ajuda na recuperação da ovulação, na regularização dos ciclos menstruais, na melhoria da taxa de gravidez espontânea e na redução da taxa de aborto espontâneo.^{10,20,21} A perda de peso obtida através da modificação da dieta e do estilo de vida resultou num aumento do número de embriões disponíveis para transferência, redução do número de ciclos de PMA necessários para alcançar a gravidez e uma redução significativa das taxas de aborto.¹⁰ Por esta razão, as mulheres com excesso de peso e obesidade devem ser aconselhadas a seguir uma dieta com restrição calórica associada a um programa de exercício físico.¹³

Está demonstrado que dietas ricas em gorduras saturadas e trans prejudicam a ovulação, enquanto a suplementação de ferro e folato são benéficas.²² Assim, o padrão alimentar recomendado é uma dieta com baixo consumo de gorduras saturadas e trans e de proteínas animais, e com um maior consumo de hidratos de carbono com baixo índice glicémico e um alto teor de gordura dos lacticínios e multivitaminas.¹⁵

Por sua vez, a atividade física, por si só, pode beneficiar as mulheres com excesso de peso e obesas, diminuindo o tempo de tentativa de gravidez.²² A atividade física moderada também foi associada a um pequeno aumento da fecundidade, uma vez que tem sido demonstrado que diminui os mediadores inflamatórios sistémicos.¹⁵

A cirurgia bariátrica é cada vez mais usada para tratar a obesidade mórbida em mulheres com problemas de infertilidade, sendo que as alterações provocadas pela obesidade apresentam melhorias após este tratamento.^{20,36} A explicação para este facto pode residir na redução do tecido adiposo causada por esta técnica.¹⁴ Esta técnica pode constituir uma alternativa no tratamento de mulheres em idade fértil, com obesidade mórbida, que não tiveram sucesso nas tentativas de perda de peso com recurso a mudanças de estilo de vida.^{14,36} Contudo, esta técnica também tem consequências negativas como o maior risco de recém-nascidos com baixo peso para a idade gestacional e um aparente aumento do risco de morte fetal e neonatal.¹⁵ É preciso salientar que as mulheres submetidas a cirurgia bariátrica necessitam de aconselhamento rigoroso de um nutricionista pelo risco de carências nutricionais.¹⁴

Podemos ainda, afirmar que as mulheres que apresentam excesso de peso e obesidade obtêm resultados obstétricos menos favoráveis quando comparadas com mulheres com peso

normal após tratamentos de fertilidade. Estas mulheres respondem menos eficazmente à indução da ovulação, requerem doses mais altas de gonadotrofinas e tratamentos mais prolongados, para o desenvolvimento folicular e dos ciclos ovulatórios, verificando-se resultados obstétricos desfavoráveis, mesmo após tratamentos de PMA.¹⁰

Os pontos fortes desta investigação relacionam-se com a utilização da metodologia PICO, na construção da questão norteadora, o recurso a bases de dados internacionais de grande qualidade na área da Medicina e a qualidade e atualidade das referências bibliográficas utilizadas.

As suas principais limitações residem, fundamentalmente, na impossibilidade de encontrar estudos mais específicos, nomeadamente em relação aos tratamentos que levam a melhores resultados reprodutivos, a fim de se poder realizar uma orientação na área médica, de forma correta e dirigida, a mulheres obesas que pretendem engravidar. Para além disso, verifica-se também uma lacuna relativamente a publicações nacionais que permitam o retrato da realidade nacional quanto às alterações da obesidade na fertilidade e aos tratamentos dirigidos a este fenómeno existentes em Portugal na atualidade.

Em suma, pode-se concluir que a prevalência da infertilidade é mais elevada na mulher obesa do que na mulher com peso normal. Os resultados dos tratamentos da infertilidade são inferiores nas mulheres com excesso de peso e obesidade. Contudo, é de salientar que os tratamentos da obesidade reduzem o seu impacto negativo na fertilidade feminina.

A causa da infertilidade na mulher obesa parece dever-se à anovulação de longa duração. O fenómeno de infertilidade feminina está associado às alterações no eixo HHO, no ovócito e no endométrio. O metabolismo e a função reprodutiva estão intimamente relacionados, existindo hormonas que são comuns a estes dois processos, com influência em cada um deles. A perda de peso parece ser eficaz na redução do efeito da obesidade na infertilidade feminina e reúne evidência científica.

Considerando a investigação que tem sido realizada sobre esta problemática poderá afirmar-se que ainda são necessários mais estudos para compreender melhor os mecanismos que desencadeiam a infertilidade nas mulheres obesas. O mesmo se pode referir relativamente aos tratamentos, existindo a necessidade de estudos que forneçam indicações precisas sobre a opção de tratamento mais eficaz e adequada às diferentes situações que podem surgir em contexto clínico.

AGRADECIMENTOS

Esta secção dedico a todos aqueles que contribuíram e que me apoiaram na realização deste artigo de revisão.

À Professora Doutora Margarida Silvestre e à Dr^a Ana Raquel Neves, pela disponibilidade e atenção que demonstraram desde logo e pela sua contribuição científica imprescindível à realização deste artigo.

Aos meus pais e irmão, pelo suporte incondicional, força, dedicação e estabilidade que me proporcionam a todos os níveis.

À Bernardete e restante família, pela ajuda e apoio ao longo de todo o percurso.

Aos meus amigos, pelo incentivo e amizade desde o primeiro dia e por todas as palavras de conforto.

REFERÊNCIAS

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertil Steril*. 2017;108(3):393–406.
2. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2–10.
3. Cunningham J. Infertility: A primer for primary care providers. *J Am Acad Physician Assist*. 2017;30(9):19–25.
4. World Health Organization. Infertility is a global public issue. Disponível em www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/perspective/en/. Acedido a 28 de Dezembro de 2019.
5. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: Taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11(1):66.
6. Silva PFA, Baptista TWF. O sentidos e disputas na construção da Política Nacional de Promoção da Saúde. *Physis*. 2014;24(2):441-465.
7. Ministério da Saúde (2018), Retrato da Saúde, Portugal. 2018. 1–13 p.
8. Albuquerque P, Cavalcante M, Carolina A, De Almeida C, Magalhães Carrapeiro D. Relação da obesidade com o comportamento alimentar e o estilo de vida de escolares brasileiros. *Nutr clín diet hosp*. 2016;36(1):17–23.
9. World Health Organization. Obesity and overweight. Disponível em <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acedido a 28 de Dezembro de 2019
10. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):22.
11. Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):498–506.
12. Hohos NM, Skaznik-Wikiel ME. High-fat diet and female fertility. *Endocrinology*. 2017;158(8):2407–2419.
13. Milone M, De Placido G, Musella M, Maria L, Fernandez S, Virginia L, 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.
14. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation.

- Reproduction. 2010;140(3):347–64.
15. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840-847.
 16. Belan M, Harnois-Leblanc S, Laferrère B, Baillargeon JP. Optimizing reproductive health in women with obesity and infertility. *Cmaj*. 2018;190(24):E742– 745..
 17. 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.
 18. Donato H, Donato M. Stages for undertaking a systematic review. *Acta Med Port*. 2019;32(3):227–35.
 19. Kawwass JF, Summer R, Kallen CB. Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: A critical review. *Mol Hum Reprod*. 2015;21(8):617–32.
 20. Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S. Female infertility: which role for obesity? *Int J Obes Suppl*. 2019;9(1):65–72.
 21. Dağ ZÖ, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turkish Ger Gynecol Assoc*. 2015;16(2):111–7.
 22. Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: A review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2014;26(6):455–60.
 23. Mathew H, Castracane VD, Mantzoros C. Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism*. 2018;86:18–32.
 24. 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.
 25. Chen X, Jia X, Qiao J, Guan Y, Kang J. Adipokines in reproductive function: A link between obesity and polycystic ovary syndrome. *J Mol Endocrinol*. 2013;50(2):R21-37.
 26. Catteau A, Caillon H, Barrie P, Denis MG, Masson D, Fréour T. Leptin and its potential interest in assisted reproduction cycles. *Hum Reprod Update*. 2016;22(3):320–41.
 27. Tsatsanis C, Dermitzaki E, Avgoustinaki P, Malliaraki N, Mytaras V, Margioris AN. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *Hormones*. 2015;14(4):549–62.
 28. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism*. 2013;62(4):457–78.

29. Rachoń D, Teede H. Ovarian function and obesity-Interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2):172–9.
30. Sliwowska JH, Fergani C, Gawalek M, Skowronska B, Fichna P, Lehman MN. Insulin: Its role in the central control of reproduction. *Physiol Behav.* 2014;133:197–206.
31. Chandrasekaran S, Neal-Perry G. Long-term consequences of obesity on female fertility and the health of the offspring. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2017;29(3):180–187.
32. Loret de Mola JR. Obesity and Its Relationship to Infertility in Men and Women. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36(2):333–46.
33. Best D, Bhattacharya S. Obesity and fertility. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015;24(1):5–10.
34. Shah DK, Missmer SA, Berry KF, Racowsky C, Ginsburg ES. Effect of obesity on oocyte and embryo quality in women undergoing in vitro fertilization. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):63–70.
35. Mactinger R, Combelles CM, Missmer SA, Correia KF, Fox JH, Racowsky C. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes. *Hum Reprod.* 2012;27(11):3198–207.
36. Marsh CA, Hecker E. Maternal Obesity and Adverse Reproductive Outcomes: Reducing the Risk. *Obstet Gynecol Surv.* 2014;69(10):622-8.
37. 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.
38. Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, Burggraaff Jm, Kuchenbecker WK, Perquin DA, et al. Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. *N Engl J Med.* 2016;374(20):1942-53.
39. Hakimi O, Cameron L. Effect of Exercise on Ovulation : A Systematic Review. *Sports Med.* 2017;47(8):1555-1567.
40. 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.
41. Soares JM, Lobel A, Ejzenberg D, Serafini PC, Baracat EC. Bariatric surgery in infertile women with morbid obesity: Definitive solution? *Rev Assoc Med Bras.* 2018;64(7):565–567.