



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**ANA FILIPA RODRIGUES FERREIRA**

***OBESIDADE E FUNÇÃO REPRODUTORA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E  
METABOLISMO**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROF. DRA. MANUELA REBELO CARVALHEIRO  
DRA. DÍRCEA RODRIGUES**

**MARÇO/2010**

# OBESIDADE E FUNÇÃO REPRODUTORA

ANA FILIPA RODRIGUES FERREIRA<sup>1</sup>, DÍRCEA RODRIGUES<sup>2</sup>,

MANUELA REBELO CARVALHEIRO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

<sup>2</sup> SERVIÇO DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO DOS HOSPITAIS DA UNIVERSIDADE  
DE COIMBRA

RUA LARGA

3004-504 *COIMBRA*

## Índice

Resumo .....	1
Abstract.....	2
Introdução.....	3
Obesidade e Função Reprodutora Feminina.....	5
Obesidade e Função Gonadal .....	5
Obesidade, Insulinorresistência, Hiperandrogenismo .....	5
Adipocinas .....	10
Ambiente que rodeia folículos ovários .....	17
Obesidade e Concepção Natural.....	18
Obesidade e Concepção Artificial .....	20
Obesidade e Gravidez.....	24
Tratamento da infertilidade associada a obesidade .....	27
Métodos nutricionais, psicológicos e físicos .....	27
Métodos farmacológicos.....	29
Métodos cirúrgicos .....	31
Obesidade e Função Reprodutora Masculina .....	36
Obesidade e Espermatogénese.....	37
Obesidade e parâmetros do esperma .....	41
Obesidade e Disfunção Sexual .....	43
Tratamento da infertilidade associada a obesidade .....	44
Comentários Finais .....	46
Bibliografia.....	47

## Resumo

A obesidade tem uma elevada prevalência a nível mundial, sendo considerada pela Organização Mundial de Saúde como a epidemia do século XXI.

O excesso de gordura corporal e a sua distribuição a nível abdominal têm um impacto negativo nos vários aspectos da função reprodutora feminina, incluindo a fertilidade e a gravidez.

Na mulher, a obesidade, particularmente a do tipo visceral, associa-se a disfunção ovulatória, hiperandrogenismo, dificuldade na concepção natural, dificuldade na concepção artificial e aumento das complicações durante a gravidez e parto, nomeadamente Diabetes Gestacional, Pré-eclâmpsia, aborto espontâneo, cesariana e macrosomia fetal. Além disso, parece ter um papel na patogenia da Síndrome do Ovário Poliquístico, estando presente em 38-88% das mulheres com Síndrome do Ovário Poliquístico.

O impacto da obesidade na fertilidade masculina encontra-se menos descrito na literatura, mas está documentada a sua associação com hipogonadismo, disfunção erétil e alteração dos níveis circulantes de esteróides sexuais.

O objectivo deste trabalho é analisar e aprofundar o conhecimento actual sobre as alterações da função reprodutora feminina e masculina relacionadas com a obesidade. Pretende-se estabelecer a relação causal entre a obesidade e a função reprodutora, tendo em consideração as bases fisiopatológicas e dados epidemiológicos sobre concepção natural, técnicas de reprodução medicamente assistida e complicações obstétricas. Será, ainda, comentada a abordagem terapêutica apropriada para estes doentes.

**Palavras-Chave:** Obesidade, Função reprodutora feminina, Função reprodutora masculina, Infertilidade, Síndrome do Ovário Poliquístico, Reprodução Medicamente Assistida, Tratamento.

## Abstract

The prevalence of obesity is increasing in most part of the world and is now considered by the World Health Organization as the epidemic of the twenty-first century.

Excess body fat and its abdominal distribution have a negative impact on several aspects of female reproductive function, including fertility and pregnancy.

In women, obesity, particularly visceral type, is associated with ovulatory dysfunction, hyperandrogenism, reduced conception rates, longer times to conception, reduced pregnancy rates with assisted reproductive technologies and increased risk of complications during pregnancy and delivery, including gestational diabetes, preeclampsia, miscarriages, Cesarean delivery and macrosomic fetus. Obesity is present in 38-88% of women with Polycystic Ovary Syndrome and seems to play a pathogenic role in the development of this syndrome. The impact of obesity on male fertility has been studied to a lesser extent. Recent reports have been published describing the relationship between obesity and hypogonadism, erectile dysfunction and alteration of sex steroids levels.

The purpose of this review is to analyze the current knowledge of the aspects of male and female reproductive function that may be affected by obesity. The aim is to establish a causal relationship between obesity and reproductive function, considering the pathophysiologic mechanisms, epidemiological data on spontaneous and assisted conception, and obstetric complications. The available therapeutical options for these patients will also be commented.

**Keywords:** Obesity, Female reproduction, Male reproduction, Infertility, Polycystic Ovary Syndrome, Assisted reproductive technologies, Treatment.

## Introdução

Segundo a Organização Mundial da Saúde – OMS – (World Health Organization. 2000), a obesidade é uma doença na qual o excesso de gordura corporal acumulada pode atingir graus capazes de afectar negativamente a saúde. A sua elevada prevalência a nível mundial levou a OMS a considerá-la como a epidemia global do século XXI.

Estima-se que existam, no mundo, 1,6 mil milhões de pessoas com excesso de peso (Índice de Massa Corporal – IMC –  $\geq 25 \text{ Kg/m}^2$  e  $< 30 \text{ Kg/m}^2$ ) dos quais 400 milhões são adultos obesos (IMC  $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$ ). Ambos os países desenvolvidos e em desenvolvimento são afectados. Em Portugal, 53,6% da população tem excesso de peso e 14,2% é obesa (do Carmo, Dos Santos et al. 2008).

A obesidade e o excesso de peso têm aumentado a um ritmo alarmante, atingindo não só a população adulta, como também crianças e adolescentes. A prevalência nas faixas etárias mais baixas tem vindo a aumentar, atingindo cerca de 20 milhões de crianças com menos de 5 anos de idade (Drew, Dixon et al. 2007). Num estudo realizado por Padez (Padez, Fernandes et al. 2004), com o objectivo de avaliar o IMC de crianças portuguesas com idades compreendidas entre os 7 e 9 anos desde 1970 a 2002, concluiu-se que 20,3% das crianças têm excesso de peso e 11,3% são obesas.

O excesso de peso e a obesidade têm importantes consequências para a saúde, quer a nível fisiológico quer psicossocial. Aumentam o risco de desenvolvimento de doenças crónicas, tais como as Doenças Cardiovasculares, Hipertensão arterial, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM) e alguns tipos de Cancro, estando igualmente implicados no aparecimento de distúrbios endócrinos e metabólicos, como a dislipidémia, a resistência à insulina, a alteração da função da supra-renal e a alteração da função reprodutora (World Health Organization. 2000).

Na mulher, a obesidade, particularmente a do tipo visceral (Nelson and Fleming 2007; Le Goff, Ledee et al. 2008) associa-se a disfunção ovulatória, hiperandrogenismo, dificuldade na concepção natural, dificuldade na concepção artificial e aumento das complicações durante a gravidez e parto, nomeadamente Diabetes Gestacional, Pré-eclâmpsia, aborto espontâneo, cesariana e macrossomia fetal (Pasquali, Patton et al. 2007; Le Goff, Ledee et al. 2008; Chavarro, Toth et al. 2009). Além disso, parece ter um papel na patogenia na Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP), estando presente em 38-88% das mulheres com SOP (Magnotti and Futterweit 2007).

Segundo vários autores, como Le Goff e Pasquali, o IMC na adolescência parece estar relacionado com a função ovulatória na idade adulta.

O impacto da obesidade na fertilidade masculina está menos descrito na literatura, mas está documentada a sua associação com hipogonadismo, disfunção erétil e alteração dos níveis circulantes de esteróides sexuais (Hammoud, Gibson et al. 2008; Pauli, Legro et al. 2008; Chavarro, Toth et al. 2009).

Vários estudos têm demonstrado uma relação causal entre a obesidade e alterações da função reprodutora, em ambos os sexos. O objectivo deste trabalho é analisar e aprofundar o conhecimento actual sobre as alterações da função reprodutora relacionadas com a obesidade.

# **Obesidade e Função Reprodutora Feminina**

## **Obesidade e Função Gonadal**

A quantidade de tecido adiposo e a função reprodutora estão inter-relacionadas. Quer o déficit, quer o excesso de tecido adiposo, têm efeitos negativos na função ovulatória. É relativamente frequente a existência de ciclos menstruais irregulares em mulheres magras com anorexia nervosa ou atletas de alta competição (Brann, Wade et al. 2002). Nas mulheres obesas é comum observar-se anovulação, acompanhada de distúrbios menstruais, oligo ou amenorreia (Bongain, Isnard et al. 1998; Pasquali 2006; Campos, Palin et al. 2008; Medicine 2008; Siega-Riz and King 2009).

A anovulação em ratos murinos obesos foi atribuída a um hipogonadismo hipotalâmico, como consequência da hiperleptinémia. Esta hiperleptinémia está associada a um quadro de insulinoresistência. O hipogonadismo central foi também observado num estudo realizado numa população feminina obesa, em idade reprodutiva, na qual os níveis de hormona folículo-estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) e inibina B estavam diminuídos (Le Goff, Ledee et al. 2008).

## **Obesidade, Insulinoresistência, Hiperandrogenismo**

A obesidade *per se* talvez não seja tão importante como é a distribuição do tecido adiposo. A Síndrome Metabólica é uma entidade endócrina multifactorial caracterizada por obesidade central, intolerância à glicose e insulinoresistência, dislipidémia e hipertensão. Mais recentemente, foi associada a manifestações clínicas como a SOP, aterosclerose, estado pró-inflamatório, stress oxidativo e esteatohepatite não-alcoolica (Bruce and Byrne 2009).

Existe uma forte associação entre o excesso de tecido adiposo e a Síndrome Metabólica, nomeadamente a insulinoresistência. O mecanismo não está totalmente elucidado mas parece estar relacionado com o aumento da produção de adipocinas, responsáveis pela resistência dos tecidos à acção da insulina (Rodriguez-Rodriguez, Perea et al. 2009). Outros mecanismos possíveis são o polimorfismo dos receptores da insulina e a inibição da sinalização da insulina pelos ácidos gordos livres (AGL), que estão aumentados (Magnotti and Futterweit 2007; Metwally, Li et al. 2007). A obesidade pode concentrar-se a nível abdominal ou periférico, sendo geralmente avaliada pelo perímetro abdominal. A obesidade abdominal está mais associada a alterações metabólicas e disfunção ovulatória secundária a alterações endócrinas, particularmente o tecido adiposo abdominal visceral (Bohler, Mokshagundam et al. 2009). Um aumento de 0,1 na relação entre o perímetro abdominal e o perímetro das ancas diminui a probabilidade de concepção por ciclo em 30% (Nelson and Fleming 2007).

A relação entre hiperinsulinémia e aumento da produção de androgénios a nível da supra-renal não está bem estabelecida. No entanto, a secreção aumentada de insulina é responsável pela estimulação ovárica da esteroidogénese, por activação da CYP 17- $\alpha$ , com consequente hiperandrogenismo e, por acção da aromatase, de hiperestrogenismo. (Gardner, Shoback et al. 2007; Le Goff, Ledee et al. 2008). A insulina também inibe a produção da globulina de ligação às hormonas sexuais (*sex hormone-binding globulin* - SHBG), o que aumenta a biodisponibilidade de androgénios circulantes. O hiperandrogenismo secundário a obesidade visceral pode, ainda, estar relacionado com um aumento do fluxo de AGL. Estes, além de aumentarem os níveis de androgénios por aumento da resistência à insulina com hiperinsulinémia compensatória, aumentam também a produção de precursores de androgénios a nível da supra-renal (Bohler, Mokshagundam et al. 2009) (Fig. 1).

Embora não estejam incluídas nos critérios de diagnóstico, a obesidade e a hiperinsulinémia estão presentes em grande parte das mulheres com SOP, com presumível impacto na sua fisiopatologia. A SOP é a patologia endócrina mais comum em mulheres em idade reprodutiva e caracteriza-se por hiperandrogenismo e infertilidade ou alterações menstruais (Magnotti and Futterweit 2007; Pasquali, Patton et al. 2007; Medicine 2008). O aumento da sua frequência nos últimos anos, associada a um aumento concomitante da obesidade a nível mundial, levou Haslam a sugerir a obesidade como uma das bases fisiopatológicas desta doença (Haslam and James 2005). É responsável por mais de 20% dos casos de amenorreia e até 75% dos casos de infertilidade anovulatória, sendo uma das principais causas de anovulação hiperandrogénica. (Gardner, Shoback et al. 2007).

Estudos sugerem que a genética é um factor major na fisiopatologia da SOP, mas o gene ou genes responsáveis ainda não foram identificados (Gardner, Shoback et al. 2007; Magnotti and Futterweit 2007; Pfeifer and Kives 2009). Embora o mecanismo de anovulação seja desconhecido, sabe-se que há um aumento dos folículos ovários pré-antrais, interrupção do desenvolvimento folicular e que há hiperandrogenismo. Existem várias teorias que atribuem a estimulação ovárica ao aumento da LH e da insulina, que actuam sinergicamente, potenciando a foliculogénese desordenada. (Gardner, Shoback et al. 2007; Pfeifer and Kives 2009). Outras teorias sustentam o papel das supra-renais na contribuição para o aumento do nível circulante de androgénios e, possivelmente, para a obesidade. Em 40% das mulheres com SOP, com ciclos anovulatórios, foi constatada uma hiperactividade da supra-renal, como aumento dos níveis de sulfato de desidroepiandrosterona (DHEAS). O aumento da actividade da enzima 5 $\alpha$ -redutase (metabolizadora do cortisol) poderá causar um *feedback* negativo pelo cortisol, com conseqüente aumento da secreção de adrenocorticotrofina (ACTH) que, além de normalizar os níveis de cortisol, irá aumentar a produção de androgénios. A enzima 11 $\beta$ -

Hidroxiesteróide Desidrogenase Tipo 1 ( $11\beta$ -HSD1), que converte a cortisona em cortisol, tem sido considerada um factor chave na obesidade, na síndrome metabólica e na SOP. Ou seja, alterações na produção, metabolismo e depuração do cortisol, podem ter uma acção importante na SOP (Bohler, Mokshagundam et al. 2009).

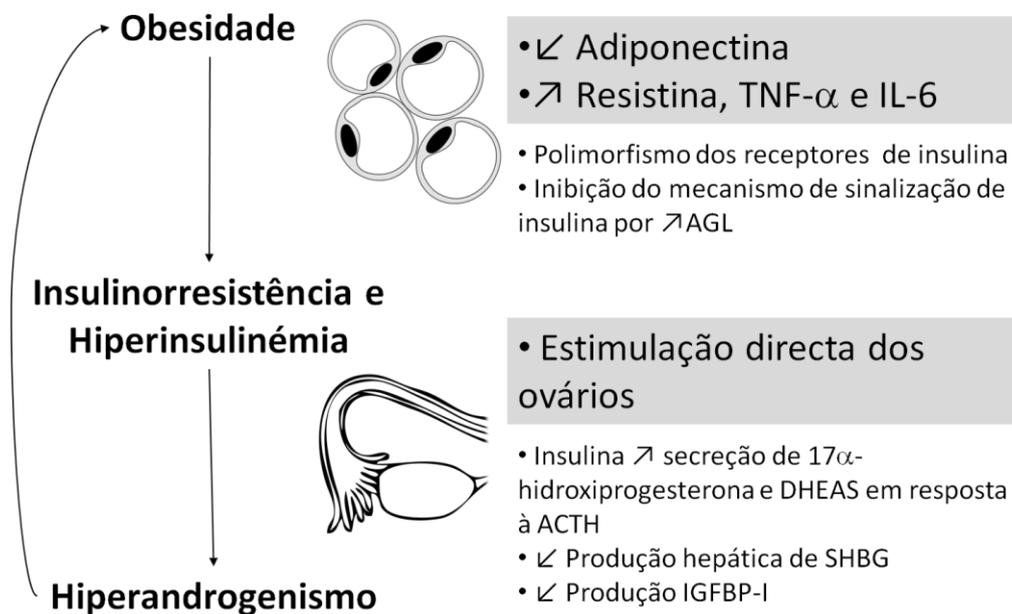
A obesidade está presente em 38-88% das mulheres com SOP. Nos Estados Unidos da América (EUA), 60% das mulheres com SOP são obesas. Além disso, a obesidade visceral é comum nestas doentes, mesmo nas que têm IMC normal. A obesidade visceral pode ser uma causa ou uma consequência do hiperandrogenismo, isto é, a relação entre a obesidade visceral e o hiperandrogenismo é bidireccional. (Magnotti and Futterweit 2007; Bohler, Mokshagundam et al. 2009). As manifestações clínicas relacionadas com o hiperandrogenismo, como o hirsutismo e a disfunção menstrual, são geralmente mais frequentes em mulheres com SOP obesas (Pasquali, Patton et al. 2007).

As mulheres com SOP têm um aumento da frequência e a amplitude do pulso de LH, secundário a um aumento da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH). No entanto, mulheres obesas com SOP têm níveis diminuídos de LH circulante comparativamente com mulheres com SOP não obesas. Isto deve-se a uma diminuição da amplitude do pulso de LH, embora a sua frequência esteja aumentada (Jain, Polotsky et al. 2007). Este facto permite concluir que a obesidade atenua os efeitos das gonadotrofinas na patogénese da SOP (Pasquali 2006).

A resistência à insulina está presente em 20-60% das mulheres com SOP. Contudo, trata-se de uma insulinoresistência selectiva: a acção da insulina nas vias metabólicas e no transporte da glicose a nível do tecido adiposo e do músculo esquelético está afectada, enquanto a sua acção nos ovários e no fígado está preservada ou mesmo aumentada (Pfeifer and Kives 2009). A insulina provoca um hiperandrogenismo por mecanismos directos, através da estimulação da esteroidogénese ovárica, e por mecanismos indirectos. A insulina inibe a produção de

SHBG, actuando a nível hepático, aumenta a secreção de  $17\alpha$  - hidroxiprogesterona e DHEAS em resposta à ACTH na supra-renal, aumenta a sensibilidade da hipófise à acção da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) e diminui a produção de proteína de ligação ao factor de crescimento semelhante a insulina 1 (IGFBP1), que aumenta a biodisponibilidade do factor de crescimento semelhante a insulina 1 (IGF-1), com efeitos semelhantes aos da insulina na estimulação da esteroidogénese. (Gardner, Shoback et al. 2007; Metwally, Li et al. 2007; Pasquali, Patton et al. 2007). Embora os mecanismos indirectos tenham alguma importância, estudos indicam que a produção aumentada de androgénios se deve fundamentalmente à acção directa da insulina. No entanto, para que a insulina cause hiperandrogenismo, parece ser necessária uma desregulação prévia da esteroidogénese. (Pfeifer and Kives 2009).

**Fig. 1** Efeitos da Obesidade na Produção de Androgénios



TNF, Factor de Necrose Tumoral; IL, Interleucina; AGL, ácidos gordos livres; DHEAS, sulfato de desidroepiandrostenediona; ACTH, adrenocorticotrofina; SHBG, globulina de ligação às hormonas sexuais; IGFBP-I, proteína de ligação ao factor de crescimento semelhante insulina 1

## Adipocinas

O tecido adiposo é o maior órgão endócrino do corpo humano. Secreta uma variedade de proteínas inflamatórias e anti-inflamatórias, com efeito parácrino e endócrino – as adipocinas – como a leptina, a adiponectina, a visfatina, a omentina, a resistina, a angiotensina, o factor de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), a interleucina 6 (IL-6) e o inibidor da activação de plasminogénio 1 (PAI-1). Algumas destas substâncias influenciam a função reprodutora (Bohler, Mokshagundam et al. 2009; Bruce and Byrne 2009).

### LEPTINA

A leptina é uma proteína constituída por 167 aminoácidos, codificada pelo gene *ob*. Inicialmente, a leptina foi considerada uma hormona anti-obesidade, uma vez que a mutação do seu gene (*ob/ob*) foi descoberta em ratos com obesidade classe III (Chehab 2000; Brann, Wade et al. 2002; Bluher and Mantzoros 2007; Bohler, Mokshagundam et al. 2009). A leptina é expressa primariamente pelo tecido adiposo branco, mas também noutros tecidos, nomeadamente a placenta, o epitélio mamário, os ovários, o endométrio, o hipotálamo, a hipófise, o estômago e o músculo esquelético (Bluher and Mantzoros 2007). A expressão da leptina a nível do tecido adiposo é diferente consoante o tecido seja subcutâneo ou visceral. Estudos *in vitro* demonstraram que o tecido adiposo subcutâneo secreta maiores quantidades de leptina do que o visceral, tanto em mulheres magras como obesas (Spiegelman and Flier 1996; Bohler, Mokshagundam et al. 2009). A leptina actua nos seus receptores (Ob-Rs), que têm uma variedade de isoformas. A isoforma longa (Ob-Rb) é expressa predominantemente no hipotálamo, particularmente no núcleo arqueado (ARC), no núcleo ventromedial (VMN) e no núcleo paraventricular, os quais têm demonstrado um papel importante na regulação da ingestão de alimentos e na reprodução. O Ob-Rb faz parte da família de receptores da IL-6 da classe I dos receptores de citocinas. Quando a leptina se liga a estes receptores activa a via

JAK (*Janus-activated cinase*) – STAT (*signal transducers and activators of transcription*). As isoformas curtas (Ob-Ra, Ob-Rc, Ob-Re, Ob-Rf) estão distribuídas pelos tecidos periféricos, incluindo o ovário. A leptina transmite ao cérebro informações sobre a quantidade de energia corporal armazenada, isto é, na presença da leptina há uma resposta anorexiantes com alteração do metabolismo dos lípidos e dos hidratos de carbono. Além disso, regula outros processos, como a inflamação, a angiogénese, a hematopoiese, o sistema imunitário e a reprodução (Moschos, Chan et al. 2002; Bluher and Mantzoros 2007). A secreção de leptina é pulsátil, com variação diurna, sendo o pico à 1 hora e a concentração mais baixa às 9 horas. A secreção pulsátil de leptina é síncrona com a de LH e estradiol, o que poderá sugerir que a leptina intervém na regulação das hormonas reprodutivas. Segundo Bohler, tanto a amplitude como a pulsatilidade da leptina estão relacionadas com o IMC. Bluher e Mantzoros defendem que apenas a amplitude é diferente consoante o IMC, sendo maior em mulheres obesas. A leptina circula na sua forma livre, isto é, a forma biologicamente activa, e ligada a proteínas. A secreção de leptina é estimulada pelos estrogénios e inibida pelos androgénios. Além disso, o receptor  $\alpha$  de estrogénios e o Ob-Rb têm a mesma localização nos neurónios do hipotálamo de ratos do sexo feminino, o que sugere que os estrogénios possam regular os níveis de receptores de leptina hipotalâmicos, isto é, os esteróides sexuais poderão desempenhar um papel na regulação da sensibilidade à leptina (Yu, Kimura et al. 1997; Brann, Wade et al. 2002). A insulina, glicocorticóides e algumas citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1) também estimulam a secreção de leptina, enquanto as catecolaminas, ácidos gordos livres, hormonas tiroideias e a exposição ao frio a diminuem. No entanto, os factores cruciais para a secreção de leptina são a ingestão calórica e a quantidade de energia armazenada. Na presença de maior quantidade de tecido adiposo, os níveis séricos de leptina aumentam. Os indivíduos obesos têm hiperleptinémia e é frequente apresentarem resistência aos seus efeitos, embora o mecanismo exacto pelo qual a resistência ocorre ainda não seja conhecido (Bluher and Mantzoros 2007).

### **Regulação do eixo Hipotálamo - Hipófise – Gónadas**

Estudos *in vitro* em ratos de laboratório demonstraram um aumento da libertação de LH e FSH quando se estimula a hipófise anterior com leptina. A libertação de GnRH é igualmente estimulada pela sua presença. Ou seja, a leptina estimula a libertação de gonadotrofinas pela sua acção a nível da hipófise e do hipotálamo. Estudos *in vivo* em ratos do sexo feminino confirmaram a acção da leptina na estimulação da libertação de LH, embora os seus efeitos fossem menos notórios com a FSH. Como referido anteriormente, o mecanismo exacto pelo qual a hiperleptinémia apresenta resistência aos seus efeitos ainda não é conhecido. No entanto, verificou-se que a libertação de LH e FSH após a estimulação de hipófise pela leptina é dependente da dose e representada em forma de sino (Yu, Kimura et al. 1997).

Em ratos do sexo feminino em jejum, a redução da pulsatilidade da LH pode ser prevenida através da administração exógena de leptina, o que sustenta a importância da leptina na função reprodutora (Brann, Wade et al. 2002). No entanto, segundo Schneider, também há evidências contra esta afirmação. Quando os ratos em jejum são alimentados, a pulsatilidade da LH é restaurada em poucos minutos, previamente ao aumento dos níveis séricos de leptina. Além disso, ainda não foi utilizado um antagonista da leptina que demonstrasse que a ligação ao seu receptor fosse necessária para a manutenção da função reprodutora (Schneider 2004).

Os níveis circulantes de leptina variam segundo o estágio pubertário e apresentam dimorfismo sexual. Nas raparigas, a leptina sérica começa a aumentar aos 7-8 anos, tendo o seu pico aos 13-15 anos (Bohler, Mokshagundam et al. 2009). A leptina tem sido implicada como um factor importante para o estabelecimento da puberdade. Existem alguns casos de mulheres com deficiência ou resistência à leptina com amenorreia primária e ausência de desenvolvimento pubertário. No entanto, mulheres com Diabetes Mellitus lipoatrófica (com baixos níveis de tecido adiposo), que têm níveis muito baixos de leptina, atingem a puberdade

e têm uma função reprodutora normal (Moschos, Chan et al. 2002). A leptina actua no eixo hipotálamo-hipófise-gónadas (HHG), transmitindo ao cérebro informação sobre os recursos metabólicos e a quantidade de energia acumulada. Uma vez que existem níveis críticos de peso e gordura corporal para que se inicie a puberdade, é provável que a leptina actue como um sinal permissivo, activando o eixo HHG e, conseqüentemente, aumentando os níveis de esteróides sexuais e a activação do eixo GH (hormona de crescimento) / IGF-I (Chehab 2000; Moschos, Chan et al. 2002; Bluher and Mantzoros 2007).

### **Efeito da Leptina nas Gónadas**

A leptina tem um efeito parácrino e/ou endócrino nas gónadas, nomeadamente a nível das células da teca, células da granulosa e células intersticiais, que expressam receptores para a leptina. A leptina actua como antagonista dos efeitos estimulatórios de vários factores de crescimento, nomeadamente na estimulação da esteroidogénese pela FSH e LH. Também diminui a ovulação, interferindo com o desenvolvimento do folículo dominante. Ou seja, a hiperleptinémia encontrada em mulheres obesas poderá ter um efeito directo a nível das gónadas, provocando disrupção dos ciclos ovulatórios (Moschos, Chan et al. 2002; Bluher and Mantzoros 2007).

### **Leptina e Disfunção Reprodutora**

Como mencionado anteriormente, ratos com mutações no gene *ob/ob* têm uma deficiência completa da leptina e apresentam obesidade classe III. Noutros casos, mais raros, há mutações dos receptores da leptina, o que irá traduzir-se num défice da acção da leptina. Ambos os casos estão associados a distúrbios reprodutivos e foram igualmente demonstrados em humanos. No entanto, em humanos, o défice de acção da leptina está mais associado a uma resistência a esta hormona, decorrente da obesidade. A leptina interage com o eixo HHG em

diferentes níveis, contribuindo para a disfunção reprodutiva. A hiperleptinémia tem um efeito central estimulador do aparecimento da puberdade e da menarca, que mais tarde é seguido de resistência das gonadotrofinas à leptina e acompanhado por um efeito inibitório da ovulação a nível das gónadas (Moschos, Chan et al. 2002; Bluher and Mantzoros 2007).

O papel da leptina na SOP ainda não foi bem elucidado, uma vez que a leptinémia é semelhante em mulheres com ou sem esta síndrome, desde que tenham a mesma idade e peso (Bluher and Mantzoros 2007). No entanto, embora a concentração de receptores de leptina nas células da granulosa seja semelhante na mulheres com ou sem SOP, a sinalização celular está diminuída nas mulheres com SOP (Bohler, Mokshagundam et al. 2009).

### ***ADIPONECTINA***

A adiponectina é uma adipocina produzida e secretada exclusivamente pelo tecido adiposo. A sua concentração sérica não apresenta uma significativa variação diurna e é inversamente proporcional à massa de tecido adiposo. Vários estudos sugerem que a relação inversa entre a adiponectina e quantidade de tecido adiposo é mais notória quando há abundância de gordura visceral (Huang, Lue et al. 2004; Wagner, Simon et al. 2008). No entanto, outros estudos mostraram resultados contraditórios (Jurimae, Jurimae et al. 2009).

Estudos *in vitro* e *in vivo* revelaram a multifuncionalidade da adiponectina, sendo as funções mais estudadas a sensibilização à insulina, efeito anti-inflamatório e efeito anti-aterosclerótico (Campos, Palin et al. 2008). Os receptores da adiponectina estão presentes em vários tecidos reprodutivos, nomeadamente os ovários, o endométrio e a placenta. Além disso, a hipófise expressa adiponectina e seus receptores, tendo sido demonstrado *in vitro* a estimulação da LH pela adiponectina. Os níveis de adiponectina são maiores no sexo feminino e a presença de androgénios diminui a sua concentração. O stress oxidativo e

refeições ricas em hidratos de carbono também diminuem os níveis de adiponectina, ao contrário das refeições com proteínas de soja e óleo de peixe (Bohler, Mokshagundam et al. 2009).

A deficiência em adiponectina é um factor importante no desenvolvimento da síndrome metabólica, uma vez que está associada a resistência à insulina. Contudo, segundo um estudo realizado por Jurimae, a associação entre a concentração de adiponectina e a sensibilidade à insulina foi apenas observada em mulheres obesas e não em mulheres com IMC normal. Nas mulheres obesas, os níveis substancialmente baixos de adiponectina poderão contribuir para a resistência à insulina frequentemente observada (Jurimae, Jurimae et al. 2009).

Como já mencionado, há uma forte associação entre o desenvolvimento da SOP e a síndrome metabólica, o que sugere que o défice de adiponectina pode ter um papel no desenvolvimento desta síndrome. Além disso, mulheres com SOP têm níveis baixos de adiponectina, independentemente de serem obesas.

Estudos *in vitro* mostraram que níveis fisiológicos de adiponectina recombinante induzem a esteroidogénese e a expressão de genes ováricos. Nas células da granulosa de porcos induz a expressão de proteínas associadas ao processo de ovulação, como a ciclooxigenase 2, a prostaglandina E2 e factor de crescimento de endotélio vascular. Além da estimulação directa da esteroidogénese, a adiponectina interage com a insulina e tem uma acção sinérgica com o IGF-1. Outro dado que suporta o papel da adiponectina na função reprodutora é o número de ovócitos de mulheres propostas para fertilização *in vitro* se relacionar positivamente com os níveis de adiponectina sérica (Campos, Palin et al. 2008).

Além do tecido gonadal, a adiponectina tem um papel activo no útero e na placenta. A pré-eclâmpsia é um distúrbio placentar que se caracteriza por hipertensão arterial materna e proteinúria, estando muitas vezes associada a obesidade e síndrome metabólica. Num estudo

realizado para determinar a contribuição da adiponectina na pré-eclâmpsia, concluiu-se que existia significado estatístico para afirmar que a pré-eclâmpsia está associada a um dos polimorfismos do gene da adiponectina (Saarela, Hiltunen et al. 2006).

Pode, então, afirmar-se que a adiponectina actua nos tecidos reprodutores, regulando a função reprodutora, embora não há evidência de que a sua acção seja essencial. O principal papel da adiponectina na fertilidade deverá estar relacionado com a sua capacidade de aumentar a sensibilidade à insulina. No entanto, este não será o único mecanismo, uma vez que foi demonstrada a sua interacção, independente da insulina, com gonadotrofinas, nomeadamente a LH (Campos, Palin et al. 2008; Bohler, Mokshagundam et al. 2009).

#### ***OUTRAS ADIPOCINAS***

A visfatina é uma adipocina abundante do tecido adiposo visceral, embora seja encontrada noutros tecidos. Tem propriedades semelhantes à insulina e alguns estudos sugerem um papel na fisiopatologia da DM tipo 2. A sua acção nos tecidos reprodutivos, mediada pela sensibilidade à insulina, ainda não foi demonstrada, e a sua importância não está esclarecida (Campos, Palin et al. 2008). No entanto, níveis reduzidos de visfatina foram encontrados em mulheres com pré-eclâmpsia (Bohler, Mokshagundam et al. 2009).

A resistina é uma adipocina associada a resistência à insulina em roedores. Em humanos a sua acção ainda não foi estabelecida mas parece ter um papel como agente pró-inflamatório (Magnotti and Futterweit 2007). Em roedores é secretada por adipócitos mas, em humanos, parece ser produzida por outras células residentes no tecido adiposo, como macrófagos e células intersticiais (Bohler, Mokshagundam et al. 2009). Segundo um estudo realizado por Munir et al, foram encontrados níveis elevados de resistina em 40% das mulheres com SOP. Além disso, a resistina aumenta a produção ovárica de androgénios por estimulação directa das células da teca, actuando em sinergismo com a insulina (Munir, Yen et al. 2005).

### **Ambiente que rodeia folículos ovários**

As alterações sistêmicas que decorrem na obesidade têm uma influência no microambiente que rodeia os folículos ovários.

Mulheres obesas ou com excesso de peso têm níveis intrafoliculares de insulina e triglicéridos elevados. A concentração de glicose e lactato também está elevada, mas o metabolismo da glicose está mantido, mesmo em mulheres obesas (Robker, Akison et al. 2009). Os níveis foliculares de leptina estão igualmente elevados em mulheres com IMC superior quando comparadas com mulheres com IMC normal (Mantzoros, Cramer et al. 2000). O fluido folicular de mulheres com IMC superior ao normal apresenta níveis baixos de SHBG, o que aumenta a concentração de androgénios livres. A proteína C Reactiva (PCR) apresenta níveis notoriamente mais elevados nas mulheres obesas ou com excesso de peso.

Os folículos ovários nas mulheres obesas estão sujeitos a um ambiente inflamatório, com níveis mais elevados de actividade androgénica e maior concentração de metabolitos (Robker, Akison et al. 2009).

## **Obesidade e Concepção Natural**

A infertilidade em mulheres obesas está relacionada primariamente com a disfunção ovulatória, discutida anteriormente neste trabalho. No entanto, este não será o único mecanismo, uma vez que mulheres obesas com ciclos ovulatórios regulares têm uma probabilidade inferior de concepção relativamente às não obesas. A associação do tabagismo é um factor de risco agravante (Siega-Riz and King 2009). Mulheres com IMC superior a 29 Kg/m<sup>2</sup> têm uma probabilidade de engravidar que diminui 5% por cada unidade de IMC acima deste valor (van der Steeg, Steures et al. 2008).

A obesidade durante a infância/adolescência é um factor de risco independente para alterações dos ciclos menstruais na idade adulta (Le Goff, Ledee et al. 2008). A menarca surge em idades mais precoces nas raparigas obesas, provavelmente pela acção da leptina. A relação entre a obesidade e os distúrbios reprodutivos parece estar fortemente relacionada com a obesidade que surge no início da vida, nomeadamente as irregularidades menstruais e a oligo-anovulação (Pasquali, Patton et al. 2007). Foi realizado um estudo que comparava o IMC aos 18 anos de idade e o risco de infertilidade anovulatória subsequente. Concluiu-se que mulheres com IMC entre 24 e 31 Kg/m<sup>2</sup> tinham um risco relativo de infertilidade anovulatória de 1,3 e mulheres com IMC superior a 32 Kg/m<sup>2</sup> de 2,7 (Rich-Edwards, Goldman et al. 1994). Um estudo semelhante foi realizado, comparando o IMC de adolescentes com a dificuldade em engravidar na idade adulta, tendo concluindo que a obesidade na adolescência está associada a nuliparidade e nuligesta (Polotsky, Hailpern et al. 2009).

Jokela realizou um estudo cujo objectivo era estudar a relação entre o peso corporal e a fertilidade, através do número de filhos e da idade com que os casais tinham o seu primeiro filho. Neste estudo, concluiu-se que as mulheres obesas têm uma probabilidade 31% inferior

de ter o seu primeiro filho até aos 47 anos do que mulheres não-obesas. A obesidade é um factor de risco para a diminuição da fertilidade, tanto por factores biológicos como também sociais (Jokela, Elovainio et al. 2008).

## Obesidade e Concepção Artificial

Os efeitos da obesidade na reprodução medicamente assistida são o espelho dos observados na concepção natural (Robker 2008).

O efeito da obesidade na reprodução medicamente assistida, nomeadamente na Fertilização *in vitro* (FIV), está descrito em vários estudos, nos quais são avaliados diferentes parâmetros.

A maioria dos estudos estabelece uma ligação entre a obesidade e a necessidade de doses mais elevadas de fármacos estimulantes da função ovárica (gonadotrofinas, citrato de clomifeno), assim como um período prolongado de tratamento nestas mulheres (Fedorcsak, Dale et al. 2004; Dodson, Kunselman et al. 2006; Metwally, Li et al. 2007). Além disso, as mulheres obesas não respondem adequadamente ao tratamento, uma vez que apresentam menor número de ovócitos para colheita e há uma redução nos níveis máximos de estradiol, isto é, têm uma maior taxa de *Cancellation* (Robker 2008). Apesar deste consenso, segundo um estudo realizado por Martinuzzi, a dose de gonadotrofinas foi semelhante nos diferentes grupos de IMC, assim como a taxa de *Cancellation* e o número de ovócitos colhidos. Possivelmente, estes resultados estão relacionados com o facto de o estudo ter sido realizado apenas em mulheres jovens, com idade inferior a 35 anos (Martinuzzi, Ryan et al. 2008).

Outros parâmetros, como a transferência de embriões, a taxa de gravidez, a taxa de nascimento e o aborto têm uma relação com a obesidade controversa. Alguns autores, como Wang e Fedorcsak, concluíram que mulheres obesas têm taxas inferiores de transferência de embriões, gravidez e nascimento. No entanto, Lashen e Dechaud não encontraram nenhuma associação negativa entre a obesidade e estes parâmetros. Segundo uma revisão sistemática, a taxa de gravidez em mulheres não obesas ( $20-25 \text{ kg/m}^2$ ) é significativamente maior que em mulheres obesas e com excesso de peso ( $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ), com um *odds ratio* de 1,4 [intervalo

confiança (IC) 95%: 1,22 - 1,60]. A taxa de aborto é maior em mulheres com  $IMC \geq 25$   $kg/m^2$ , com um *odds ratio* 1,33 (IC 95%: 1,06 - 1,638) e esta diferença é ainda maior para mulheres com  $IMC \geq 30$   $kg/m^2$ , com um *odds ratio* de 1,53 (IC 95%: 1,27 - 1,84). A taxa de nascimento não é significativamente diferente, com um *odds ratio* de 1,08 (IC 95%: 0,92 - 1,26) de taxa de nascimento por mulher e 0,74 de taxa de nascimento por ciclo, comparando os grupos com  $IMC < 25$   $kg/m^2$  e  $IMC \geq 25$   $kg/m^2$  (Maheshwari, Stofberg et al. 2007).

Relativamente à inseminação intra-uterina, alguns estudos demonstram não haver diferença na taxa de sucesso entre mulheres obesas e mulheres com IMC normal, outros demonstram uma taxa de sucesso superior na mulheres não-obesas e, foi também publicado um estudo, no qual se constatou uma maior taxa de sucesso em mulheres obesas ou com excesso de peso relativamente às que tinham IMC normal (Le Goff, Ledee et al. 2008). Segundo Dodson, a fecundidade por ciclo é semelhante em mulheres obesas e não-obesas, assim como o número de folículos recrutados. No entanto, as mulheres obesas necessitaram de doses mais elevadas de gonadotrofinas (Dodson, Kunselman et al. 2006).

Existem alguns estudos que estabelecem a relação entre a obesidade e a qualidade dos ovócitos e dos embriões em fase inicial. Nestes estudos, a avaliação da qualidade baseia-se em parâmetros morfológicos, isto é, os ovócitos com “boa qualidade” são os que se encontram em metáfase I ou II, enquanto os que estão numa fase terminal ou pós-maturação têm “má qualidade”; nos embriões interessa saber o número de blastómeros e fragmentação – clivagem do embrião.

Uma qualidade inferior dos ovócitos das mulheres obesas e com excesso de peso em relação às não-obesas foi documentada por alguns autores. O mesmo se constata em relação à qualidade média dos embriões. Foi também sugerido por alguns autores que, além do IMC, a

resistência à insulina é um factor que influencia a qualidade dos ovócitos. Esta sugestão é fundamentada pelo resultado positivo do tratamento de ratos de laboratório obesos (fêmeas) com rosiglitazona, que apresentaram um desenvolvimento embrionário adequado e semelhante ao das fêmeas com controlo dietético (Robker 2008). Mais recentemente, num estudo retrospectivo realizado em 6500 mulheres submetidas a fertilização *in vitro* – injeção intracitoplasmática de espermatozóides, concluiu-se que esta técnica de reprodução medicamente assistida era afectada negativamente pela obesidade, embora a qualidade dos ovócitos e embriões fosse semelhante nos diferentes grupos de IMC. Neste estudo, as taxas de implantação, gravidez e nascimento eram inferiores nos grupos de IMC mais elevados, embora os ovócitos colhidos fossem semelhantes nos vários grupos, tanto em quantidade como em qualidade (Bellver, Ayllon et al. 2009).

Não existe consenso relativamente ao efeito da obesidade na qualidade dos ovócitos, pelo menos quando se avaliam parâmetros morfológicos. Será necessária uma maior investigação, possivelmente explorando outros parâmetros de avaliação dos ovócitos, como os metabólicos e moleculares. Além disso, foi também sugerido que o endométrio influencia os resultados nas técnicas de reprodução medicamente assistida.

Para estudar o efeito extra-ovário da obesidade na reprodução, Bellver et al. estudou 2656 mulheres que iriam submeter-se a reprodução medicamente assistida com doação de óvulos e observou os resultados nos diferentes grupos de IMC. A taxa de implantação e gravidez foi semelhante nos diferentes grupos de IMC, embora com uma tendência para taxas inferiores à medida que o IMC aumenta. A taxa de gravidez por ciclo também se mostra com uma tendência para resultados inferiores nos grupos com IMC superior. Considerando apenas 2 grupos, um com  $IMC \leq 25 \text{ kg/m}^2$  e outro com  $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ , a taxa de gravidez é substancialmente maior no primeiro grupo - 45,5% - do que no segundo - 38,3%. Neste estudo, os autores concluíram que, embora o efeito da obesidade nos ovários fosse mais

relevante, o endométrio também parece estar implicado (Bellver, Melo et al. 2007). Este estudo foi contestado por outros autores, argumentando que as mulheres obesas que não necessitam de doação de óvulos podem ser diferentes das que necessitam. Para determinar o efeito da obesidade no endométrio, os autores sugerem que o estudo seja feito com dois grupos de mulheres inicialmente obesas, sendo que um grupo participaria num programa de perda de peso e outro não (Howards and Cooney 2008).

Como mencionado previamente, a SOP é uma entidade clínica na qual a fertilidade está afectada negativamente. A abordagem das mulheres com SOP que recorrem a métodos de reprodução medicamente assistida é difícil, nomeadamente no que diz respeito à perda de peso, uma vez que estas mulheres se incluem em vários grupos de IMC, embora cerca de 50% sejam obesas. Assim, é interessante analisar os resultados de um estudo que compara as taxas de gravidez e nascimento em mulheres com IMC inferior e superior a  $40 \text{ kg/m}^2$ . As mulheres com obesidade de grau III ( $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) necessitam de doses mais elevadas de gonadotrofinas, têm níveis mais elevados de *Cancellation*, têm um número inferior de ovócitos colhidos, a qualidade dos embriões é inferior e têm taxas mais baixas de gravidez. O único parâmetro no qual este estudo não apresenta dados suficientes que comprovem um efeito prejudicial da obesidade classe III é a taxa de nascimentos (Jungheim, Lanzendorf et al. 2009).

As diferenças nos resultados dos vários estudos relatados até ao momento podem dever-se a vários factores, como a utilização de diferentes protocolos de estimulação ovárica, diferentes indicações para técnicas de reprodução medicamente assistida, utilização do IMC como único método de avaliação da obesidade e, finalmente, diferentes métodos no controlo de mulheres com SOP. Apesar dos resultados contraditórios, todos os estudos afirmam algum efeito negativo da obesidade nas técnicas de reprodução medicamente assistida.

## Obesidade e Gravidez

A mulher grávida sofre um conjunto de alterações metabólicas que permitirão aumentar a disponibilidade de nutrientes e oxigénio para o normal desenvolvimento fetal. Na mulher obesa, estes ajustes metabólicos vão ocorrer num ambiente previamente alterado, o que facilita o aparecimento de desordens metabólicas como a Diabetes Gestacional (DG) e a Pré-eclâmpsia (Hipertensão gestacional associada a proteinúria). A maioria dos estudos publicados reporta uma maior incidência de DG nas mulheres obesas relativamente às não-obesas. O risco de DG é o dobro para mulheres com excesso de peso e é oito vezes superior em mulheres com IMC superior a  $40 \text{ kg/m}^2$ . A Pré-eclâmpsia tem o dobro da prevalência em mulheres com IMC entre 25 e  $30 \text{ kg/m}^2$  e o triplo em mulheres com  $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  (Siega-Riz and King 2009). Na maior maternidade da Europa, no noroeste de Inglaterra, a DG é quatro vezes mais frequente em mulheres obesas do que em não-obesas, e a Pré-eclâmpsia tem o dobro da incidência em mulheres obesas. Nesta maternidade, 17,7% das mulheres que recorreram aos seus cuidados de saúde foram classificadas como obesas (Kerrigan and Kingdon 2009). Na população francesa, a prevalência da obesidade na gravidez é de 6%, considerando como referência um peso superior a 90 kg na altura do parto (Bongain, Isnard et al. 1998).

A obesidade está associada a uma maior taxa de partos por cesariana, que é três vezes mais frequente nestas mulheres (Bongain, Isnard et al. 1998). Num estudo prospectivo multicêntrico, a taxa de partos por cesariana em mulheres nulíparas foi 20,7% para as mulheres controle ( $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ), 33,8% para as mulheres obesas ( $\text{IMC}$  entre 30 e  $34,9 \text{ kg/m}^2$ ) e 47,4% para as mulheres com  $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$  (Weiss, Malone et al. 2004). As mulheres obesas têm mais complicações cirúrgicas e anestésicas, como endometrite,

infecções, tromboflebite e perda excessiva de sangue. Além disso, têm complicações relacionadas com a desproporção fetopélvica: traumatismo craniano, distócia do ombro, lesão do plexo braquial, fractura da clavícula e lesões perineais. Relativamente ao parto pré-termo, alguns estudos afirmam ser mais frequentes, enquanto outros sugerem que a obesidade materna é um factor protector contra um início de trabalho de parto precoce (Bongain, Isnard et al. 1998; Pasquali, Patton et al. 2007; Siega-Riz and King 2009).

A macrossomia fetal tem uma frequência variável e depende de dois factores independentes: o peso antes de engravidar e o ganho de peso durante a gravidez. O Apgar parece ser semelhante em recém-nascidos de mães obesas e não-obesas. No entanto, a mortalidade peri-natal é superior em grávidas obesas (Bongain, Isnard et al. 1998) e a obesidade é um dos três principais factores de risco para morte fetal *in utero* (Le Goff, Ledee et al. 2008). O impacto negativo da obesidade atinge o feto, que tem uma maior probabilidade de nascer com malformações (*odds ratio* de 1,3 a 2,1 em mulheres obesas comparado com mulheres não-obesas). Embora o défice em ácido fólico esteja associado a defeitos do tubo neural (espinha bífida, anencefalia), estes defeitos mantêm-se em mulheres obesas a tomar suplementos de ácido fólico, o que sugere o envolvimento de outros factores. Malformações cardíacas, hidrocefalia, lábio leporino e alterações da parede abdominal são outros defeitos frequentes em descendentes de mulheres obesas (Siega-Riz and King 2009).

A exposição nutricional durante o período fetal e pós-natal influencia o desenvolvimento dos adipócitos e resulta num aumento permanente da capacidade de deposição de lípidos ou formação de novos adipócitos. Ou seja, a exposição inapropriada a altos ou baixos índices nutricionais no período fetal é crucial e está associada a um risco aumentado de vir a

desenvolver obesidade, resistência à insulina e Diabetes Mellitus (Muhlhausler and Smith 2009).

A obesidade durante a gravidez tem efeitos negativos no seu decurso, no parto e após o parto, tanto para a mãe como para o recém-nascido. Além disso, pode afectar a curto ou a longo prazo a saúde da criança e, portanto, a saúde da geração seguinte.

**Tabela I** Efeitos negativos da obesidade na fertilidade

<b>Mulheres Obesas</b>	<b>Homens obesos</b>
Menarca precoce	Hipotestosteronémia
Alterações menstruais (oligo-amenorreia)	Hipogonadismo hipogonadotrófico (graus avançados obesidade)
Oligo-anovulação crónica	Disfunção erétil
Estado hiperandrogénico relativo	Diminuição espermatogénese (raro)
Implicações fisiopatológicas na SOP	
Diminuição da taxa de gravidez espontânea	
Diminuição da taxa de gravidez após reprodução medicamente assistida	
Aumento risco de morbilidade na gravidez	
Aumento risco aborto	
Partos pré-termo e aumento da morbi-mortalidade fetal	

Adaptado de Pasquali, R., Obesity, fat distribution and infertility, 2006

## **Tratamento da infertilidade associada a obesidade**

### **Métodos nutricionais, psicológicos e físicos**

As alterações do estilo de vida são a primeira linha no tratamento da obesidade. Uma alimentação equilibrada e regrada, associada a exercício físico regular, constituem os pilares de uma perda de peso saudável e duradoura. Além disso, as terapias comportamentais de grupo melhoram a adesão ao tratamento, aumentam a auto-estima e diminuem os problemas de ansiedade e depressão.

A vantagem da perda de peso, no que respeita à fertilidade, é demonstrada em vários estudos. Num estudo prospectivo com 58 mulheres, 35 foram submetidas a um programa de perda de peso. Uma perda de peso de  $10,2 \pm 7,2$  kg teve como resultados uma diminuição da glicémia, da insulina, da androstenediona, da dihidrotestosterona e do estradiol, uma percentagem de obtenção de ovulação de 80% e de gravidez de 29%. Num outro estudo, no qual houve uma redução de IMC  $10,2 \text{ kg/m}^2$  após um regime alimentar hipocalórico de 6 meses associada a exercício físico, 89,55% das mulheres obesas retomaram a ovulação espontânea e 77,61% engravidaram. A taxa de aborto espontâneo diminuiu de 75% (antes do programa de perda de peso) para 18% (Le Goff, Ledee et al. 2008). Em doentes com SOP, a perda de peso melhora a função endócrina, os ciclos menstruais, a taxa de ovulação e a probabilidade de uma gravidez saudável. Uma perda de peso de 5-10% permite uma redução de 30% na gordura visceral, um aumento na sensibilidade à insulina e a restauração da ovulação (Nelson and Fleming 2007). Na Grã-Bretanha há recomendações nacionais para que as mulheres com SOP apenas sejam submetidas a estimulação ovárica quando o IMC é inferior a 30, o que sustenta a importância de um peso corporal dentro da normalidade para obter uma gravidez, mesmo quando são usadas técnicas de reprodução assistida (Le Goff, Ledee et al. 2008).

As mulheres obesas devem perder cerca de 5-10% do seu peso corporal de forma a reduzir os factores de risco associados à obesidade. O objectivo, a longo prazo, é a redução e manutenção de um peso inferior a 10-20% do inicial e um perímetro abdominal inferior a 88 centímetros (Moran, Pasquali et al. 2009). Os estudos que relatam melhorias a nível endócrino e metabólico após a perda de peso têm, geralmente, como referência, um programa de perda de peso de 6 meses. Neste período de tempo, uma dieta hipocalórica (1000-1200 kcal/dia) reduz normalmente o peso em 10%. A escolha entre uma dieta com baixo teor de hidratos de carbono ou de gordura não é o mais importante, uma vez que a restrição calórica é o factor preponderante para obter uma perda de peso. No entanto, em 6 meses de tratamento, a dieta com baixo teor de hidratos de carbono é mais eficiente (Medicine 2008).

O tratamento durante 6 meses, apesar dos bons resultados, obriga as mulheres a adiar o desejo de obter uma gravidez, o que pode levar ao seu abandono. Neste sentido, foi realizado um estudo no qual se avaliaram os resultados de um programa de perda de peso com duração de 12 semanas, em mulheres inférteis. Apesar de uma amostra pequena (12 mulheres), 83% das mulheres apresentaram melhoria em relação aos ciclos menstruais e 2 obtiveram concepções (Miller, Forstein et al. 2008).

O exercício físico é essencial para a manutenção do peso, sendo recomendado, no mínimo, exercício moderado a intenso, durante cerca de 30 minutos, 3 vezes por semana (Medicine 2008). Alguns autores recomendam a prática de exercício físico ligeiro durante a gravidez (Le Goff, Ledee et al. 2008).

As mulheres obesas que desejam engravidar devem ser aconselhadas a perder peso, não só pelo aumento da oportunidade de surgir uma gravidez mas, especialmente, pela diminuição das complicações durante a gravidez e dos riscos obstétricos (Nelson and Fleming 2007).

Relativamente à abordagem na SOP, foram analisados os resultados de diferentes intervenções: baseada apenas na modificação alimentar, baseada na prática de exercício físico isolado e baseada em alterações do estilo de vida (incluindo dieta e exercício físico). Concluiu-se que a dieta produz uma maior perda de peso em relação ao exercício físico (10% vs 5%) e que o exercício físico induz um maior aumento nos níveis de SHBG, maior descida nos níveis de testosterona e menor resistência à acção da insulina em relação à dieta (41% vs 9%). A intervenção mais eficiente é aquela em que há modificação do estilo de vida (Moran, Pasquali et al. 2009).

### **Métodos farmacológicos**

O tratamento farmacológico deve estar associado a modificações do estilo de vida. As mulheres devem fazer farmacoterapia quando, após um programa de perda de peso, tenham  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$  ou  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  se associado a outros factores de risco relacionados com obesidade. Os fármacos podem dividir-se consoante a sua acção em anti-obesidade e indutores da ovulação (Medicine 2008).

#### ***ANTI-OBESIDADE***

O fármaco mais usado deste grupo é o Orlistat. O Orlistat é um inibidor da lipase pancreática, diminuindo, aproximadamente, 30% da absorção de gordura a nível intestinal. É bem tolerado mas, devido à diminuição da absorção de vitaminas lipossolúveis, deve ser administrada suplementação vitamínica, nomeadamente vitamina D. Em comparação com a Metformina, o Orlistat tem mostrado resultados semelhantes na redução da testosterona em mulheres com SOP (Metwally, Li et al. 2007; Nelson and Fleming 2007; Medicine 2008).

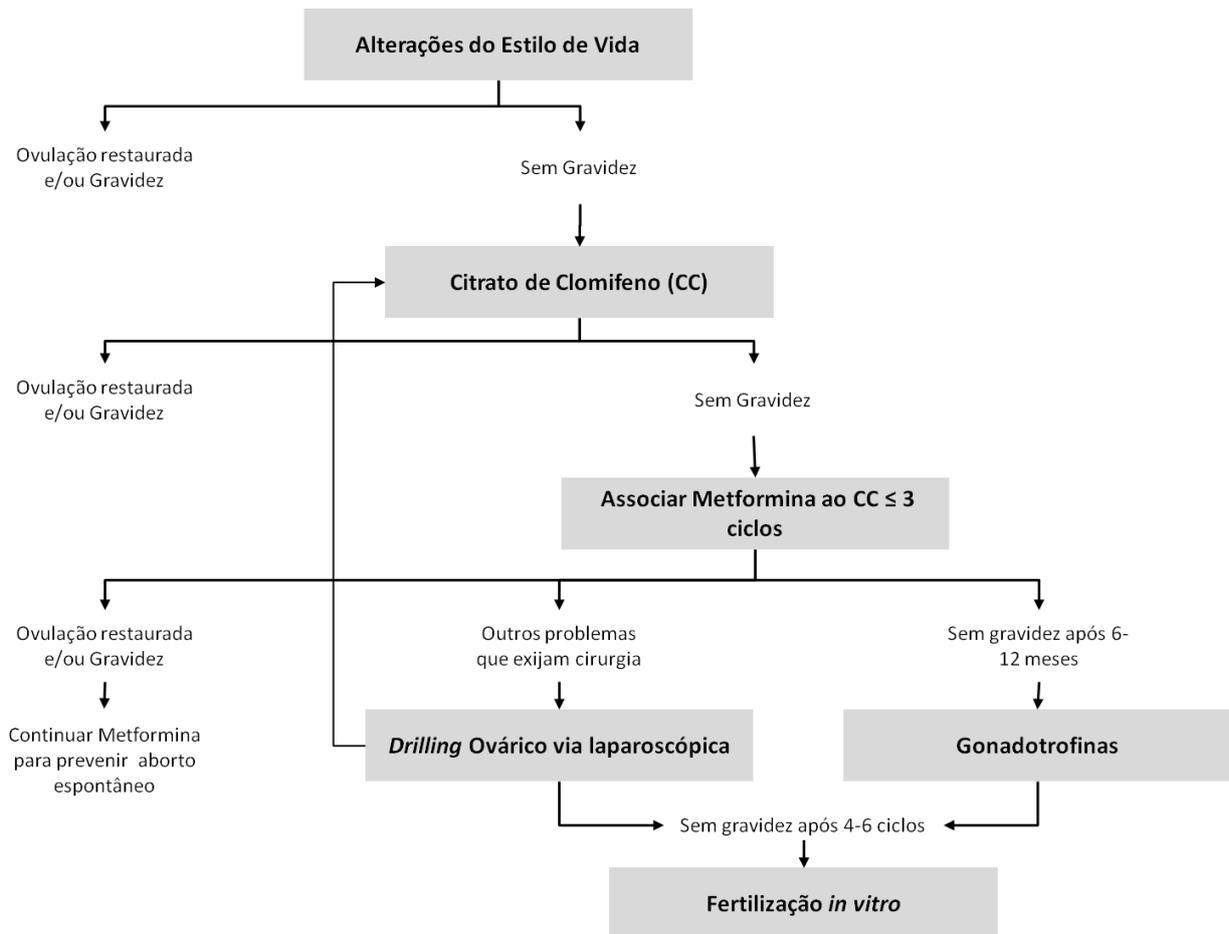
### ***INDUTORES DA OVULAÇÃO***

Os fármacos de primeira linha são o Clomifeno e a Metformina. O Clomifeno é um agonista fraco dos receptores de estrogénios, ligando-se a estes e impedindo a ligação de estradiol. Actua em vários tecidos, nomeadamente no hipotálamo e na hipófise, aumentando a libertação de GnRH, FSH e LH, o que leva ao desenvolvimento folicular. A resposta ao Clomifeno é afectada pela distribuição da gordura corporal e as mulheres obesas poderão ser resistentes à sua acção. A Metformina é uma biguanida que inibe a neoglicogénese e a glicogenólise a nível hepático, e aumenta a sensibilidade dos tecidos à acção da insulina. Têm sido realizados vários estudos que apontam a Metformina como uma alternativa ao Clomifeno na indução da ovulação, especialmente em mulheres resistentes a este último. A sua acção no IMC é controversa. Alguns autores sugerem que pode produzir algum efeito na perda de peso, enquanto outros afirmam o contrário. A Metformina pertence à classe B e é, geralmente, administrada durante a gravidez (Gardner, Shoback et al. 2007; Metwally, Li et al. 2007).

O Clomifeno tem sido a primeira escolha dos últimos 40 anos no tratamento da infertilidade em mulheres com SOP (Fig. 2). Ainda não há evidências de um tratamento alternativo com a mesma eficácia. No entanto, foi realizado um estudo que comparava os resultados da Metformina e do Clomifeno em relação a um aumento da fertilidade. Os autores concluíram que os resultados eram semelhantes com 6 meses de tratamento com Metformina ou 6 ciclos de Clomifeno. A associação entre o Clomifeno e a Metformina tem resultados superiores em termos de obtenção de uma gravidez do que o Clomifeno em monoterapia. Apesar destes resultados, outros estudos demonstram que a administração de Metformina não tem benefício a nível dos androgéneos, resistência à insulina, ovulação espontânea e taxa de gravidez. Num estudo realizado em mulheres não-obesas com SOP, concluiu-se que estas beneficiavam de tratamento com fármacos sensibilizadores de insulina, mesmo que tivessem

índices normais de resistência à insulina. As gonadotrofinas, como r-FSH, e inibidores da aromatase, como o Letrozole, são outras opções nestas doentes (Cristello, Cela et al. 2005).

**Fig. 2** Abordagem da mulher infértil com SOP



Adaptado de Cristello, Therapeutic strategies for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome, Gynecological Endocrinology, 2005

### Métodos cirúrgicos

A cirurgia bariátrica está indicada quando há falência no programa de perda de peso não-cirúrgico e em doentes com  $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$  ou  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  se associado a co-morbilidades como doenças cardiovasculares, DM, apneia do sono severa e doenças articulares.

As cirurgias podem ser de restrição, malabsorção ou mistas. Dentro dos procedimentos restritivos, o mais utilizado é a colocação de banda gástrica, que pode ser realizada por via laparoscópica. Neste procedimento, a perda de peso é geralmente de 50% e, após 2 anos, o IMC diminui em 25%. O *by-pass* gástrico é a cirurgia mista mais utilizada, com os resultados mais favoráveis em relação à perda de peso, que atinge cerca de 65-70% do peso total e 35% do IMC. No entanto, pode resultar em défices nutricionais (Merhi 2009). O *by-pass* gástrico é o procedimento mais utilizado nos Estados Unidos da América, enquanto o procedimento preferido na Europa é a colocação de banda gástrica (Patel, Colella et al. 2007). A mortalidade das cirurgias bariátricas é inferior a 1% (Medicine 2008).

As alterações hormonais observadas em mulheres obesas parecem reverter após a cirurgia bariátrica. Alguns estudos verificaram a diminuição de E<sub>2</sub> (estradiol), diminuição de testosterona livre e total, aumento do FSH, aumento do SHBG, aumento do pregnanediol 3- $\alpha$ -glucuronido (Pdg) luteal (embora não atinja o valor de mulheres não-obesas), diminuição do factor neutrófico derivado do cérebro (que promove a maturação dos ovócitos) e diminuição da hormona estimulante da tiróide (TSH) (Le Goff, Ledee et al. 2008; Merhi 2009).

As mulheres obesas têm níveis mais baixos de substância inibidora Mulleriana (MIS) e de inibina B que as mulheres com IMC normal. Esta conclusão foi relatada por dois estudos e em ambos as mulheres não eram jovens. Um outro estudo avaliou a associação entre a cirurgia e o efeito na MIS, verificando que este valor diminuía (ao contrário do que seria de esperar) em mulheres com idade inferior a 35 anos. Uma das explicações poderá ser a má-absorção de alguns nutrientes essenciais à expressão do gene da MIS. A maior parte dos autores considera que há uma melhoria da fertilidade após cirurgia de perda de peso. No entanto, outros autores reportaram um aumento da utilização de tratamentos de infertilidade após esta cirurgia. A perda de peso após cirurgia poderá melhorar a disfunção ovulatória e, conseqüentemente, a

fertilidade; ou poderá criar um potencial de subfertilidade pelas alterações metabólicas secundárias a uma má-absorção (Merhi 2009).

A gravidez após cirurgia bariátrica tem bons resultados maternos e fetais. Há uma incidência menor de Diabetes Gestacional, Hipertensão, Pré-eclâmpsia e Macrosomia fetal (Metwally, Li et al. 2007; Patel, Colella et al. 2007; Le Goff, Ledee et al. 2008; Merhi 2009; Siega-Riz and King 2009). O risco de aborto espontâneo ainda não está esclarecido. Alguns autores concluíram que o risco era menor, outros mostraram um aumento do risco de aborto espontâneo (Metwally, Li et al. 2007; Merhi 2009). Embora não haja uma explicação em termos fisiológicos, a percentagem de partos por cesariana é maior em mulheres submetidas a cirurgia bariátrica. (Patel, Colella et al. 2007; Le Goff, Ledee et al. 2008).

Após uma cirurgia bariátrica de malabsorção, a eficácia dos contraceptivos orais pode estar diminuída e ter como resultado uma gravidez indesejada. As mulheres devem ser aconselhadas a utilizar outros métodos anticoncepcionais (Le Goff, Ledee et al. 2008; Merhi 2009). Além da diminuição da eficácia de fármacos que absorvidos a nível intestinal, a absorção subcutânea a nível da parede abdominal poderá estar igualmente comprometida. Foi reportado um caso de síndrome do folículo vazio após cirurgia bariátrica (*by-pass* gástrico), com administração inicial de gonadotrofina coriônica humana (hCG) subcutânea e, de seguida, intramuscular. Os autores consideraram como causa da síndrome a biodisponibilidade do fármaco administrado (Hirshfeld-Cytron and Kim 2008).

Uma vez que após a cirurgia há um estado hipercatabólico, com diminuição drástica de peso associada a malnutrição, as mulheres são aconselhadas a não engravidar nos dois anos após a cirurgia (Patel, Colella et al. 2007).

Os resultados da cirurgia bariátrica em doentes com SOP são semelhantes aos encontrados nas restantes mulheres, com diminuição de peso, melhoria dos parâmetros metabólicos e

restabelecimento da ovulação e dos ciclos menstruais. Além disso, há uma melhoria clínica do hirsutismo e do hiperandrogenismo (Moran, Pasquali et al. 2009). Num estudo realizado em 12 mulheres com obesidade de grau III, após a cirurgia houve uma resolução das anormalidades menstruais e aumento da sensibilidade à insulina. Neste estudo verificou-se uma grande prevalência de mulheres com SOP (6 a 7 vezes) na população com obesidade de grau III, quando comparada com a população controlo. Muitas destas doentes não tinham sido previamente diagnosticadas (Patel, Colella et al. 2007). Os critérios para a escolha de um tratamento farmacológico ou cirúrgico numa mulher com SOP ainda estão em discussão (Moran, Pasquali et al. 2009). As principais conclusões de estudos realizados relativamente aos vários tipos de cirurgia bariátrica estão listadas na Tabela II.

**Tabela II** Consequências da cirurgia bariátrica na fertilidade

<b>Características do estudo</b>	<b>Conclusão do estudo</b>
Estudo prospectivo (n=138) Todos tipos cirurgia bariátrica 109 Mulheres em idade reprodutiva; 9 gestações	Diminuição das irregularidades menstruais Diminuição da infertilidade Diminuição das complicações obstétricas
Estudo retrospectivo Gastroplastia 9 gestações	Aumento da fertilidade espontânea Diminuição dos abortos espontâneos Diminuição das complicações obstétricas
Estudo retrospectivo (n=195) Todos tipos cirurgia bariátrica 92 doentes com ciclos > a 35 dias	Espaniomenorreia
Estudo prospectivo (n=74) Gastroplastia 74 mulheres, 81 gestações	Ausência de complicações obstétricas Ausência de complicações neonatais
Estudo retrospectivo (n=159 210) Todos tipos cirurgia bariátrica 298 partos pós-cirurgia bariátrica	Aumento da taxa de cesarianas Ausência de aumento na taxa de complicações neonatais
Estudo retrospectivo de coorte com doação (n=783) Derivação biliopancreática 251 gestações em 132 mulheres, incluindo 166 concluídas em 109 mulheres	Aumento da fertilidade espontânea Ausência de modificação da taxa de aborto espontâneo Diminuição da macrosomia fetal
Estudo prospectivo (n=359) Gastroplastia 18 gestações	Ausência de complicações obstétricas, fetais e neonatais, mesmo em caso de perda de peso materno
Estudo retrospectivo (n=427) Gastroplastia 12 gestações	Diminuição do ganho de peso na gravidez Diminuição da pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, atraso de crescimento intra-uterino, macrosomia Diminuição das cesarianas (menos 50%) Ausência de alteração da idade gestacional ao nascimento
Estudo prospectivo (n=1382) Gastroplastia 79 gestações/ 40 gestações controlo interno/ 79 gestações controlo sem gastroplastia	Diminuição da diabetes gestacional e da hipertensão Ausência de alteração do peso e da idade gestacional ao nascimento em relação à população
Estudo prospectivo (n=40) Derivação biliopancreático 9 mulheres a fazer exclusivamente contraceptivos orais	Aumento da taxa de gravidez indesejada

Adaptado de Le Goff, Obésité et reproduction: revue de la littérature, Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 2008

## Obesidade e Função Reprodutora Masculina

Estima-se que 15% dos casais que tentam conceber, não têm capacidade de o fazer dentro de um ano. Nestes casais, em 20% a 50% dos casos, há um factor masculino de infertilidade, associado ou não a infertilidade de causa feminina (Kasturi, Tannir et al. 2008).

Embora o impacto da obesidade na esteroidogénese esteja bem documentado, o impacto da obesidade na fertilidade masculina tem sido menos investigado e, portanto, ainda não há estudos suficientes que permitam esclarecer esta associação.

Num estudo realizado por Ramlau-Hanssen, foram questionadas 100 000 mulheres grávidas sobre o período de tempo que decorreu até obterem uma concepção e o IMC dos parceiros. Após exclusão das mulheres cuja causa de infertilidade era feminina, resultando numa amostra final de 47 835 mulheres, e considerando a subfecundidade como a incapacidade de concepção com viabilidade num período de 12 meses, foram analisados os casais. Concluiu-se que os casais em que o homem tinha excesso de peso ou era obeso tinham maior probabilidade de ter subfecundidade, com um *odds ratio* de 1,15 (IC 95%: 1,09-1,22) e 1,49 (IC 95%: 1,34 – 1,64), respectivamente, após correcção do IMC e da idade da mulher.

Num estudo mais recente, com análise de uma base de dados da Noruega, foram igualmente estudados casais cujas mulheres estavam grávidas. Neste estudo, a infertilidade foi definida como um período de tempo superior a 12 meses para obter uma concepção. Concluiu-se que os casais em que o homem tinha excesso de peso ou era obeso tinham maior probabilidade de ser inférteis, com um *odds ratio* de 1,19 (IC 95%: 1,03-1,62) e 1,36 (IC 95%: 1,12 – 1,62), respectivamente.

## **Obesidade e Espermatogénese**

O perfil hormonal que caracteriza o efeito da obesidade na espermatogénese é um hipoandrogenismo hiperestrogénico hipogonadotrófico.

Os homens obesos têm uma diminuição dos níveis de androgéneos que é proporcional ao grau de obesidade (Hammoud, Gibson et al. 2008). Têm níveis inferiores de testosterona total e de SHBG relativamente aos homens não obesos. Embora alguns autores tenham argumentado que a testosterona livre estaria normalizada devido à diminuição da SHBG, outros observaram uma diminuição da testosterona total, da SHBG e da testosterona livre (Kasturi, Tannir et al. 2008). Seria de esperar que estes homens tivessem sinais clínicos de hipogonadismo. No entanto, tal não acontece porque a testosterona livre corresponde apenas a 2% do total e é a menos afectada. A obesidade afecta predominantemente a testosterona circulante ligada à SHBG, uma vez que a SHBG diminui por diminuição da sua síntese a nível hepático, secundariamente à acção da insulina (Pasquali, Patton et al. 2007).

Foi proposto por alguns autores que a apneia do sono afecta negativamente a testosteronémia matinal (Hammoud, Gibson et al. 2008).

Os níveis baixos de testosterona estão inversamente relacionados com a gordura corporal. No entanto, ao contrário do sexo feminino, não está totalmente esclarecido o efeito da distribuição da gordura corporal. Alguns autores encontraram associação entre a testosterona e a razão perímetro abdominal/perímetro das ancas, enquanto outros mostraram não haver qualquer relação. Alguns estudos confirmaram que os esteróides C19 (testosterona) são apenas influenciados pela quantidade total de gordura corporal, enquanto o 3-androstenediol glucuronido está aumentado nos homens com predominância de tecido adiposo visceral (Pasquali 2006) (Fig. 3).

Alguns autores compararam o nível de testosterona e a razão testosterona-estradiol entre homens obesos e inférteis com homens obesos/férteis, não-obesos/inférteis e não-obesos/férteis, tendo concluído que os homens obesos e inférteis tinham níveis significativamente mais baixos (Kasturi, Tannir et al. 2008). No entanto, permanece por esclarecer se estas alterações são a causa de infertilidade ou se reflectem disfunção testicular (Medicine 2008).

A produção de estrogénios está directamente relacionada com o peso corporal. Uma das causas poderá ser a acção periférica da aromatase, presente no tecido adiposo. Esta enzima converte os esteróides C19 (testosterona) em C18 (estrogénios), diminuindo assim os níveis circulantes de testosterona e aumentando os níveis de estrogénios. Esta teoria é suportada pelo aumento da testosterona após administração de um inibidor da aromatase, a testolactona (Pasquali, Patton et al. 2007; Pauli, Legro et al. 2008). Foi também sugerido que a hipotestosteronémia resulta em *feedback* negativo, com aumento da libertação de gonadotrofinas que estimulam a secreção de estrogénios.

Os níveis normais ou diminuídos de FSH e LH, num contexto de níveis baixo de testosterona, traduzem um hipogonadismo hipogonadotrófico subclínico, que pode ser explicado por vários mecanismos. Um dos mecanismos, o mais consensual, deve-se ao hiperestrogenismo. Os estrogénios actuam a nível do hipotálamo, aumentando a secreção de GnRH e, conseqüentemente, de FSH e LH pela hipófise (Pasquali, Patton et al. 2007; Hammoud, Gibson et al. 2008; Kasturi, Tannir et al. 2008; Medicine 2008; Pauli, Legro et al. 2008). Além do seu efeito no eixo HHG, os estrogénios têm um efeito deletério directo na espermatogénese (Hammoud, Gibson et al. 2008). Outra explicação é o aumento da biodisponibilidade dos androgénios por diminuição da SHBG, que suprime a secreção de

gonadotrofinas por *feedback* negativo, especialmente FSH (Pauli, Legro et al. 2008). O aumento das endorfinas tem um efeito negativo na produção de GnRH. Uma vez que a obesidade pode aumentar os níveis endógenos de opióides, este poderá ser um mecanismo adjuvante da supressão do eixo HHG. Foi também sugerido que doentes com Diabetes Mellitus tipo 2, frequentemente associada à obesidade, têm a função da hipófise suprimida (Hammoud, Gibson et al. 2008). Por último, foi sugerido que a hiperactividade do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal decorrente da obesidade resulta num aumento do cortisol endógeno, com conseqüente supressão do eixo HHG (Pasquali, Patton et al. 2007). No entanto, segundo um estudo recente, a obesidade não tem efeito nos níveis de FSH (Pauli, Legro et al. 2008).

Alguns estudos determinaram uma relação inversa entre a obesidade e os níveis de Inibina B, produzida nas células de Sertoli e considerada como um marcador da espermatogénese, indicando a quantidade e funcionalidade dos tubos seminíferos. No entanto, o volume testicular, marcador da massa dos tubos seminíferos, não está diminuído em homens obesos. (Gardner, Shoback et al. 2007; Pauli, Legro et al. 2008).

Os receptores de leptina estão amplamente expressos nos testículos. Em testículos de ratos de laboratório, a leptina actua nas células de Leydig e influencia negativamente o efeito da LH e da hCG na produção de androgéneos. Este facto suporta a teoria de que o aumento da leptinémia contribui para a redução de testosterona nos homens obesos (Moschos, Chan et al. 2002; Pasquali, Patton et al. 2007).

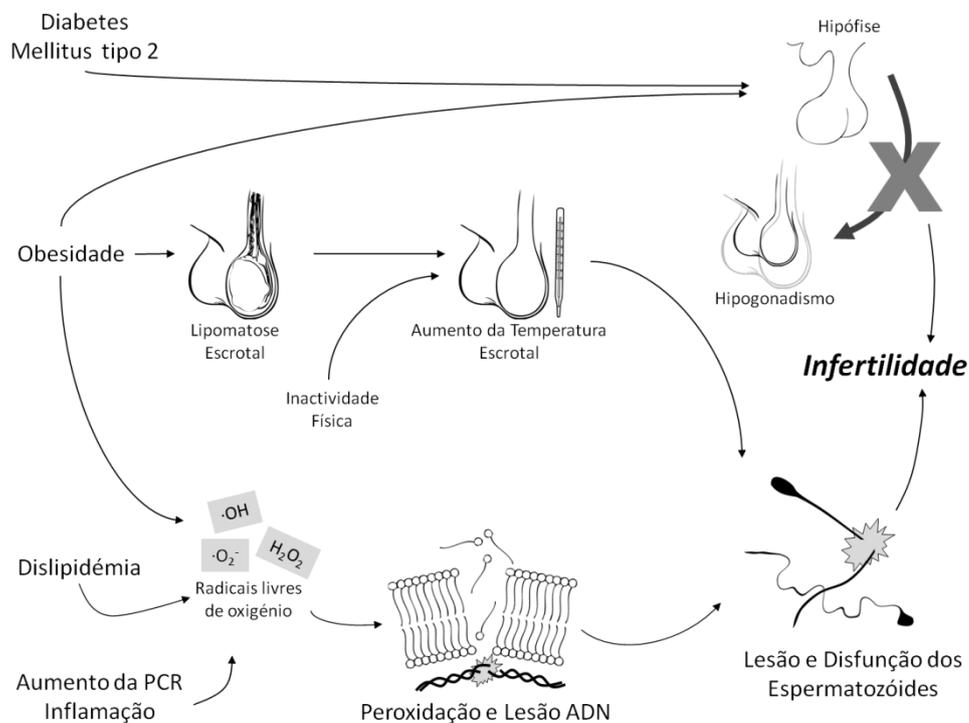
À semelhança da mulher, a obesidade no homem está associada a hiperinsulinémia. Foi demonstrado *in vivo* que a insulina estimula a produção de testosterona. Assim, os níveis

reduzidos de testosterona estão relacionados com vários factores, incluindo a diminuição da secreção de gonadotrofinas e o balanço entre os efeitos inibitórios da insulina na produção de SHBG e dos efeitos estimulantes na produção de testosterona (Pasquali 2006; Pasquali, Patton et al. 2007).

A obesidade isolada, ou quando associada a dislipidémia e resistência à insulina (Síndrome Metabólica), está associada a um estado proinflamatório sistémico, com aumento do stress oxidativo. Vários estudos revelaram que este stress oxidativo resulta em peroxidação da membrana dos espermatozóides, o que leva a diminuição da motilidade e disfunção da membrana. Além disso, pode lesar o ADN (Ácido desoxirribonucleico) dos espermatozóides.

Além das alterações hormonais e moleculares associadas à obesidade, o aumento da temperatura a nível escrotal poderá ser outro mecanismo que influencia negativamente a fertilidade (Kasturi, Tannir et al. 2008).

**Fig. 3** Síndrome Metabólica e Infertilidade Masculina



Adaptado de Kasturi, The Metabolic Syndrome And Male Infertility, American Society of Andrology, 2008

## Obesidade e parâmetros do esperma

Os parâmetros habitualmente analisados no esperma são a quantidade total de espermatozóides, a concentração de espermatozóides, a motilidade espermática, a morfologia dos espermatozóides e a integridade do ADN.

Os resultados relativamente à quantidade e concentração de espermatozóides são contraditórios. Alguns autores, como Jensen, Magnusdottir, Fejes, Hammoud e Koloszar referem que homens obesos ou com excesso de peso têm concentrações e quantidades mais baixas de espermatozóides em comparação com homens não-obesos. No estudo realizado por Jenses, a concentração média de espermatozóides em homens obesos e com excesso de peso era de 39 milhões espermatozóides/mL, enquanto em homens não-obesos era de 46 milhões espermatozóides/mL. No entanto, não há uma relação directa entre o IMC e a concentração de espermatozóides. Fejes relatou uma associação negativa entre o perímetro das ancas e a concentração de espermatozóides e entre o peso, perímetro abdominal e das ancas e a quantidade total de espermatozóides. No entanto, não há uma relação entre o *ratio* perímetro abdominal/perímetro ancas com a quantidade total de espermatozóides. Outros autores, como Qin, Aggerholm, Pauli e Chavarro, não observaram alterações na concentração de espermatozóides em homens com IMC elevado que tivesse significado estatístico. Chavarro concluiu que homens obesos tinham menor volume de esperma e menor quantidade total de esperma (volume esperma  $\times$  concentração espermatozóides), esta última podendo ser explicada pela primeira (Hammoud, Gibson et al. 2008; Hammoud, Wilde et al. 2008; Kasturi, Tannir et al. 2008; Chavarro, Toth et al. 2009).

A relação entre a obesidade e a motilidade espermática tem resultados conflituosos. Jensen refere não haver associação entre a obesidade e a redução da motilidade dos espermatozóides, enquanto Hammoud e Fejes concluíram que existiria (Hammoud, Gibson et al. 2008;

Hammoud, Wilde et al. 2008). Kort estudou a qualidade do esperma segundo a motilidade normal dos espermatozóides - MNE (volume  $\times$  concentração  $\times$  percentagem motilidade  $\times$  percentagem morfológica), tendo concluído que o IMC está inversamente relacionado com a MNE (Kasturi, Tannir et al. 2008). Chavarro relatou que homens obesos e com excesso de peso têm valores ligeiramente mais elevados de quantidade progressiva de espermatozóides (quantidade total espermatozóides  $\times$  motilidade progressiva) (Chavarro, Toth et al. 2009).

Relativamente à morfologia dos espermatozóides, a análise estatística é mais complicada uma vez que são usados diferentes critérios consoante o estudo. Hammoud concluiu que existiria uma maior incidência de anormalidades morfológicas em homens obesos (Hammoud, Wilde et al. 2008), enquanto Jensen relatou não existir uma relação entre um aumento do IMC e estas anormalidades (Hammoud, Gibson et al. 2008).

O índice de fragmentação de ADN (IFA) foi avaliado por dois métodos. Alguns autores utilizaram um método baseado na citometria de fluxo, tendo concluído que homens obesos e com excesso de peso tem níveis aumentados de IFA (27% e 25,8%, respectivamente); outros utilizaram o sistema *comet assay*, tendo concluído que homens obesos (e não com excesso de peso) têm um número mais elevado de espermatozóides com lesão de ADN (Hammoud, Gibson et al. 2008; Chavarro, Toth et al. 2009).

## **Obesidade e Disfunção Sexual**

A fertilidade masculina também poderá estar reduzida pela diminuição da frequência das relações sexuais, tanto pela diminuição da libido e da *performance* sexual, como pela presença de disfunção erétil. (Pauli, Legro et al. 2008). A obesidade está associada a um risco relativo 1,3 vezes superior de disfunção erétil. A percentagem de excesso de peso e obesidade em homens com clínica de disfunção erétil é de 79%. A disfunção erétil pode ser explicada pelos níveis baixos de testosterona e pelo estado pró-inflamatório dos doentes obesos, particularmente quando a obesidade está associada a outros factores de risco, como a Hipertensão arterial, Diabetes Mellitus, dislipidémia e tabagismo (Hammoud, Gibson et al. 2008). Vários estudos demonstraram uma associação entre o agravamento da disfunção erétil e a gravidade da Síndrome metabólica. Além disso, a presença de disfunção erétil pode ser preditiva de Síndrome metabólica e é, actualmente, considerada um factor de risco para doença cardiovascular (Pasquali, Patton et al. 2007; Kasturi, Tannir et al. 2008).

## **Tratamento da infertilidade associada a obesidade**

As alterações da perda de peso a nível dos parâmetros do esperma e da fertilidade estão pouco descritas na literatura actual.

À semelhança do que tinha sido referido para a mulher, a estratégia inicial consiste na perda de peso através das alterações do estilo de vida. Alguns autores, como Uhler, Niskanen e Carlsen, observaram um aumento nos valores de testosterona livre e total, após uma dieta hipocalórica. No entanto, Niskanen não observou alterações no valor de estrogénios. Num estudo realizado por Leenen, a perda de peso não resultou em alterações nos níveis circulantes de testosterona livre ou total. A perda de peso após cirurgia bariátrica está associada a uma normalização do perfil hormonal. Bastounis descreveu uma melhoria nos níveis de SHBG, estradiol e testosterona total, embora a testosterona livre não tenha sofrido alterações. Globerman descreveu melhoria nos níveis de testosterona total e livre e, no seu estudo, doseou ainda a Inibina B, que aumentou após a gastroplastia. No entanto, os valores antes e após a cirurgia não têm significado estatístico (Hammoud, Gibson et al. 2008; Hammoud, Gibson et al. 2009). Um estudo mais recente, realizado por Hammoud, pretendia avaliar os efeitos da cirurgia de *by-pass* gástrico nos esteróides sexuais e na qualidade de vida do homem obeso. Concluiu que, 2 anos após a cirurgia, houve diminuição significativa do IMC e do estradiol, e aumento da testosterona total e livre. A qualidade da vida sexual também melhorou após a cirurgia (Hammoud, Gibson et al. 2009).

O tratamento da infertilidade secundária a obesidade de grau III inicia-se por uma abordagem ao comportamento e estilo de vida, terapêutica farmacológica dirigida à obesidade e cirurgia bariátrica. Além destas medidas, o tratamento deve ter como objectivo a estimulação da espermatogénese e a produção de testosterona. Pode utilizar-se hCG, que actua como análogo da LH, GnRH, ou inibidores da aromatase, como o Anastrozole, o

Letrozole e o Testolactone. Num caso clínico descrito por Roth, um homem de 29 anos com hipogonadismo hipogonadotrófico secundário a obesidade classe III que não concebia conceber há um período de tempo superior a um ano, foi tratado com Anastrozole. Após o tratamento normalizou a testosterona sérica e os níveis de espermatogénese, e a sua mulher engravidou após 6 meses (Roth, Amory et al. 2008).

## **Comentários Finais**

A análise aprofundada da literatura actual sobre os efeitos da obesidade na função reprodutora coloca em evidência o impacto negativo da obesidade na reprodução, em ambos os sexos.

A obesidade no sexo feminino está associada a disfunção ovulatória, hiperandrogenismo, dificuldade na concepção natural, dificuldade na concepção artificial e aumento das complicações durante a gravidez e parto, nomeadamente Diabetes Gestacional, Pré-eclâmpsia, aborto espontâneo, cesariana e macrosomia fetal. A obesidade no sexo masculino associa-se a hipogonadismo, disfunção erétil e alteração dos níveis circulantes de esteróides sexuais.

É importante realçar que a obesidade não afecta apenas a saúde da mulher grávida como também a saúde do feto, exposto a alterações metabólicas *in utero*, e do recém-nascido, com consequências para a próxima geração. Assim, mais do que um problema individual, enfrentamos um problema com verdadeiras repercussões de saúde pública.

## **Bibliografia**

- Bellver, J., Y. Ayllon, et al. (2009). "Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality." *Fertil Steril*.
- Bellver, J., M. A. Melo, et al. (2007). "Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium." *Fertil Steril* 88(2): 446-451.
- Bluher, S. and C. S. Mantzoros (2007). "Leptin in reproduction." *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 14(6): 458-464.
- Bohler, H., Jr., S. Mokshagundam, et al. (2009). "Adipose tissue and reproduction in women." *Fertil Steril*.
- Bongain, A., V. Isnard, et al. (1998). "Obesity in obstetrics and gynaecology." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 77(2): 217-228.
- Brann, D. W., M. F. Wade, et al. (2002). "Leptin and reproduction." *Steroids* 67(2): 95-104.
- Bruce, K. D. and C. D. Byrne (2009). "The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder." *Postgrad Med J* 85(1009): 614-621.
- Campos, D. B., M. F. Palin, et al. (2008). "The 'beneficial' adipokines in reproduction and fertility." *Int J Obes (Lond)* 32(2): 223-231.
- Chavarro, J. E., T. L. Toth, et al. (2009). "Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic." *Fertil Steril*.
- Chehab, F. F. (2000). "Leptin as a regulator of adipose mass and reproduction." *Trends Pharmacol Sci* 21(8): 309-314.
- Cristello, F., V. Cela, et al. (2005). "Therapeutic strategies for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome." *Gynecol Endocrinol* 21(6): 340-352.

- do Carmo, I., O. Dos Santos, et al. (2008). "Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005." *Obes Rev* 9(1): 11-19.
- Dodson, W. C., A. R. Kunselman, et al. (2006). "Association of obesity with treatment outcomes in ovulatory infertile women undergoing superovulation and intrauterine insemination." *Fertil Steril* 86(3): 642-646.
- Drew, B. S., A. F. Dixon, et al. (2007). "Obesity management: update on orlistat." *Vasc Health Risk Manag* 3(6): 817-821.
- Fedorcsak, P., P. O. Dale, et al. (2004). "Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment." *Hum Reprod* 19(11): 2523-2528.
- Gardner, D. G., D. M. Shoback, et al. (2007). *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. New York ; London, McGraw-Hill Medical.
- Hammoud, A., M. Gibson, et al. (2009). "Effect of Roux-en-Y gastric bypass surgery on the sex steroids and quality of life in obese men." *J Clin Endocrinol Metab* 94(4): 1329-1332.
- Hammoud, A. O., M. Gibson, et al. (2008). "Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature." *Fertil Steril* 90(4): 897-904.
- Hammoud, A. O., N. Wilde, et al. (2008). "Male obesity and alteration in sperm parameters." *Fertil Steril* 90(6): 2222-2225.
- Haslam, D. W. and W. P. James (2005). "Obesity." *Lancet* 366(9492): 1197-1209.
- Hirshfeld-Cytron, J. and H. H. Kim (2008). "Empty follicle syndrome in the setting of dramatic weight loss after bariatric surgery: case report and review of available literature." *Fertil Steril* 90(4): 1199 e1121-1193.
- Howards, P. P. and M. A. Cooney (2008). "Disentangling causal paths between obesity and in vitro fertilization outcomes: an intractable problem?" *Fertil Steril* 89(6): 1604-1605.

- Huang, K. C., B. H. Lue, et al. (2004). "Plasma adiponectin levels and metabolic factors in nondiabetic adolescents." *Obes Res* 12(1): 119-124.
- Jain, A., A. J. Polotsky, et al. (2007). "Pulsatile luteinizing hormone amplitude and progesterone metabolite excretion are reduced in obese women." *J Clin Endocrinol Metab* 92(7): 2468-2473.
- Jokela, M., M. Elovainio, et al. (2008). "Lower fertility associated with obesity and underweight: the US National Longitudinal Survey of Youth." *Am J Clin Nutr* 88(4): 886-893.
- Jungheim, E. S., S. E. Lanzendorf, et al. (2009). "Morbid obesity is associated with lower clinical pregnancy rates after in vitro fertilization in women with polycystic ovary syndrome." *Fertil Steril* 92(1): 256-261.
- Jurimae, J., T. Jurimae, et al. (2009). "Plasma adiponectin and insulin sensitivity in overweight and normal-weight middle-aged premenopausal women." *Metabolism* 58(5): 638-643.
- Kasturi, S. S., J. Tannir, et al. (2008). "The metabolic syndrome and male infertility." *J Androl* 29(3): 251-259.
- Kerrigan, A. M. and C. Kingdon (2009). "Maternal obesity and pregnancy: a retrospective study." *Midwifery*.
- Le Goff, S., N. Ledee, et al. (2008). "[Obesity and reproduction: a literature review]." *Gynecol Obstet Fertil* 36(5): 543-550.
- Magnotti, M. and W. Futterweit (2007). "Obesity and the polycystic ovary syndrome." *Med Clin North Am* 91(6): 1151-1168, ix-x.
- Maheshwari, A., L. Stofberg, et al. (2007). "Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review." *Hum Reprod Update* 13(5): 433-444.

- Mantzoros, C. S., D. W. Cramer, et al. (2000). "Predictive value of serum and follicular fluid leptin concentrations during assisted reproductive cycles in normal women and in women with the polycystic ovarian syndrome." *Hum Reprod* 15(3): 539-544.
- Martinuzzi, K., S. Ryan, et al. (2008). "Elevated body mass index (BMI) does not adversely affect in vitro fertilization outcome in young women." *J Assist Reprod Genet* 25(5): 169-175.
- Medicine, T. P. C. o. t. A. S. f. R. (2008). "Obesity and reproduction: an educational bulletin." *Fertil Steril* 90(5 Suppl): S21-29.
- Merhi, Z. O. (2009). "Impact of bariatric surgery on female reproduction." *Fertil Steril* 92(5): 1501-1508.
- Metwally, M., T. C. Li, et al. (2007). "The impact of obesity on female reproductive function." *Obes Rev* 8(6): 515-523.
- Miller, P. B., D. A. Forstein, et al. (2008). "Effect of short-term diet and exercise on hormone levels and menses in obese, infertile women." *J Reprod Med* 53(5): 315-319.
- Moran, L. J., R. Pasquali, et al. (2009). "Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society." *Fertil Steril* 92(6): 1966-1982.
- Moschos, S., J. L. Chan, et al. (2002). "Leptin and reproduction: a review." *Fertil Steril* 77(3): 433-444.
- Muhlhausler, B. and S. R. Smith (2009). "Early-life origins of metabolic dysfunction: role of the adipocyte." *Trends Endocrinol Metab* 20(2): 51-57.
- Munir, I., H. W. Yen, et al. (2005). "Resistin stimulation of 17alpha-hydroxylase activity in ovarian theca cells in vitro: relevance to polycystic ovary syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* 90(8): 4852-4857.

- Nelson, S. M. and R. Fleming (2007). "Obesity and reproduction: impact and interventions." *Curr Opin Obstet Gynecol* 19(4): 384-389.
- Padez, C., T. Fernandes, et al. (2004). "Prevalence of overweight and obesity in 7-9-year-old Portuguese children: trends in body mass index from 1970-2002." *Am J Hum Biol* 16(6): 670-678.
- Pasquali, R. (2006). "Obesity, fat distribution and infertility." *Maturitas* 54(4): 363-371.
- Pasquali, R., L. Patton, et al. (2007). "Obesity and infertility." *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 14(6): 482-487.
- Patel, J. A., J. J. Colella, et al. (2007). "Improvement in infertility and pregnancy outcomes after weight loss surgery." *Med Clin North Am* 91(3): 515-528, xiii.
- Pauli, E. M., R. S. Legro, et al. (2008). "Diminished paternity and gonadal function with increasing obesity in men." *Fertil Steril* 90(2): 346-351.
- Pfeifer, S. M. and S. Kives (2009). "Polycystic ovary syndrome in the adolescent." *Obstet Gynecol Clin North Am* 36(1): 129-152.
- Polotsky, A. J., S. M. Hailpern, et al. (2009). "Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity-The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)." *Fertil Steril*.
- Rich-Edwards, J. W., M. B. Goldman, et al. (1994). "Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder." *Am J Obstet Gynecol* 171(1): 171-177.
- Robker, R. L. (2008). "Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos." *Pathophysiology* 15(2): 115-121.
- Robker, R. L., L. K. Akison, et al. (2009). "Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared with moderate-weight women." *J Clin Endocrinol Metab* 94(5): 1533-1540.

- Rodriguez-Rodriguez, E., J. M. Perea, et al. (2009). "[Obesity, insulin resistance and increase in adipokines levels: importance of the diet and physical activity]." *Nutr Hosp* 24(4): 415-421.
- Roth, M. Y., J. K. Amory, et al. (2008). "Treatment of male infertility secondary to morbid obesity." *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4(7): 415-419.
- Saarela, T., M. Hiltunen, et al. (2006). "Adiponectin gene haplotype is associated with preeclampsia." *Genet Test* 10(1): 35-39.
- Schneider, J. E. (2004). "Energy balance and reproduction." *Physiol Behav* 81(2): 289-317.
- Siega-Riz, A. M. and J. C. King (2009). "Position of the American Dietetic Association and American Society for Nutrition: obesity, reproduction, and pregnancy outcomes." *J Am Diet Assoc* 109(5): 918-927.
- Spiegelman, B. M. and J. S. Flier (1996). "Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture." *Cell* 87(3): 377-389.
- van der Steeg, J. W., P. Steures, et al. (2008). "Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women." *Hum Reprod* 23(2): 324-328.
- Wagner, A., C. Simon, et al. (2008). "Adiponectin is associated with lipid profile and insulin sensitivity in French adolescents." *Diabetes Metab* 34(5): 465-471.
- Weiss, J. L., F. D. Malone, et al. (2004). "Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate--a population-based screening study." *Am J Obstet Gynecol* 190(4): 1091-1097.
- World Health Organization. (2000). *Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation*. Geneva, World Health Organization.
- Yu, W. H., M. Kimura, et al. (1997). "Role of leptin in hypothalamic-pituitary function." *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(3): 1023-1028.