



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RAFAELA SOFIA DE CASTRO ANTONINHO

CONSEQUÊNCIAS DO STRESS NA FERTILIDADE HUMANA

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob orientação de:

MESTRE SIMONE FILIPA CARRASQUEIRA SUBTIL

JANEIRO/2019



FMUC FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CONSEQUÊNCIAS DO STRESS NA FERTILIDADE HUMANA

Rafaela Sofia de Castro Antoninho

Aluna do 6º ano da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

r.antoninho@gmail.com

Sob orientação de:

Mestre Simone Filipa Carrasqueira Subtil

Assistente convidada da Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

simonefcsutil@gmail.com

Pensamento

“Good, better, best. Never let it rest.”

Til your good is better and your better is best.”

-Autor desconhecido

Índice

Lista de figuras e tabelas	6
Lista de abreviaturas	7
Resumo	8
Abstract	9
1. Introdução	10
2. Materiais e métodos	12
3. Infertilidade humana	13
3.1. Causas de infertilidade feminina	13
3.2. Causas de infertilidade masculina	14
3.3. Fatores de risco para a infertilidade	14
4. Stress	18
4.1. Resposta fisiológica ao stress	18
4.2. Biomarcadores de resposta ao stress	18
4.2.1. Alfa-Amilase salivar	18
4.2.2. Cortisol salivar	19
4.2.3. Cortisol capilar	21
4.2.4. Prolactina	22
5. Implicações do stress na fertilidade	23
5.1. Amenorreia hipotalâmica funcional	23
5.1.1. Stress Físico	23
5.1.2. Stress	24
5.1.3. Perda de Peso e distúrbios alimentares	25

6. A infertilidade como forma de stress.....	27
6.1. A importância do apoio social	27
6.2. Impacto da infertilidade na vida conjugal	28
6.3. Impacto do stress no tratamento.....	29
7. Modificadores de prognóstico do tratamento da infertilidade	31
7.1. Tratamento psicológico	31
7.2. O papel da suplementação	32
7.3. O papel da alimentação e exercício físico	33
8. Trabalho futuro	34
9. Conclusão.....	35
Agradecimentos	37
Referências bibliográficas	38

Lista de figuras e tabelas

Figura 1 – Fatores de stress, níveis de stress e sintomas psicológicos em pacientes com infertilidade. Adaptado de Wang JY, Li YS, Cheb JD, Liang WM, Yang TC. Investigating the relationships among stressors, stress level, and mental symptoms for infertile patients: A structural equation modeling approach (2015).

Figura 2- Influência dos sintomas depressivos no indivíduo e no seu parceiro. Adaptado de Peterson BD, Sejbaek CS, Pirritano M, Schmidt L. Are severe depressive symptoms associated with infertility-related distress in individuals and their partners? *Hum Reprod.* 2014;

Tabela 1- Fatores stressantes – adaptado de Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology.* 2018

Lista de abreviaturas

ALC - Acetil-L-carnitina

CCRI - Intervenções cognitiva de “*coping*” e relaxamento auto-administrada

CPS – Fator stressante de pressão fria

EAA – Esteróides anabólicos androgénicos

FHA – Amenorreia hipotalâmica funcional

FIV – Fertilização *in vitro*

FSH – Hormona estimulante folicular

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofina

HAIH – Hipogonadismo anabólico induzido por esteroides

HHA – Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal

HHG – Hipotálamo-hipófise-gonadal

IIU – Inseminação intra-uterina

LC – L-carnitina

LH – Hormona Luteinizante

PLC – Propionil L-carnitina

PRCI - Intervenção de Reapreciação Positiva

PRL – Prolactina

PSPT – Perturbação de stress pós-traumático

RGP – Rastreio genético pré-implantação

ROS – Espécies reactivas de oxigénio

SAA – Alfa-amilase salivar

SAM – Via simpática adrenomedular

TRH – Hormona libertadora de tirotropina

Resumo

A infertilidade é uma patologia frequente que afeta 8 a 12% dos casais em idade reprodutiva e que está associada a grande morbidade, uma vez que afeta a qualidade de vida tanto do casal como do indivíduo em particular. Por outro lado, na sociedade atual e com o desenvolvimento económico e social o stress tem vindo a aumentar já que as populações levam vidas cada vez mais exigentes e desgastantes. Com o presente artigo de revisão foi possível analisar a forma como os vários fatores de risco que aumentam o stress, nomeadamente o estilo de vida, as relações conjugais, as preocupações financeiras, o exercício físico em excesso, o abuso de substâncias, o trabalho laboral exaustivo, a ansiedade e depressão podem estar relacionados com a infertilidade, através da análise de biomarcadores de stress crónico, como é o caso do cortisol e alfa-amilase salivar que se apresentam aumentados nestes casos e parecem estar associados a maiores taxas de infertilidade e insucesso do tratamento.

Além disso, observou-se o impacto do stress tanto no tratamento como na qualidade de vida do casal já que é grande causa de instabilidade emocional e por isso é causa frequente de desistência do tratamento, depressões, problemas conjugais ou isolamento social.

Além da abordagem médica possivelmente necessária, a atuação a nível da redução dos fatores de risco e conseqüentemente dos níveis de stress parece estar relacionada com um aumento na capacidade reprodutiva pelo que uma abordagem terapêutica psicológica é um ponto fundamental no sucesso do tratamento e que deve ser uma prioridade tanto no tratamento como no seguimento destes doentes.

Palavras-chave: infertilidade, stress, relação stress-intertilidade, biomarcadores, qualidade de vida

Abstract

Infertility is a frequent pathology that affects 8 to 12% of couples of reproductive age and is associated with great morbidity since it affects the quality of life of both the couple and the individual in particular. On the other hand, in today's society and with economic and social development, stress has been increasing since people are taking increasingly demanding and exhausting lives. With the present review article it was possible to analyze how the various risk factors that increase stress, namely lifestyle, marital relationships, financial worries, excessive physical exercise, substance abuse, labor work exhaustive, anxiety and depression may be related to infertility, through the analysis of biomarkers of chronic stress, as is the case of salivary cortisol and alpha-amylase that are increased in these cases and appear to be associated with higher rates of infertility and failure of treatment.

In addition, the impact of stress on both the couple's treatment and quality of life has been observed since it is a great cause of emotional instability and therefore is a frequent cause of treatment withdrawal, depression, marital problems or social isolation.

Besides the possibly necessary medical approach, the role of reducing risk factors and consequently stress levels seems to be related to an increase in reproductive capacity, so a psychological therapeutic approach is a fundamental point in the success of the treatment and should be a priority in both the treatment and follow-up of these patients.

Keywords: *infertility, stress, infertility-related stress, biomarkers, quality of life*

1. Introdução

A infertilidade é caracterizada pela ausência de fecundação após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas. Esta patologia pode ser de causa feminina, masculina ou de ambos e podem-se distinguir dois tipos, a primária e a secundária. Na primária não existem antecedentes de concepção, enquanto que na secundária existe uma gravidez anterior e dificuldade em obter nova concepção, sendo esta última mais prevalente.¹

Estudos referem que cerca de 80 milhões de pessoas no mundo enfrentam o drama da infertilidade², correspondendo a aproximadamente 8 a 12% dos casais em idade reprodutiva, sendo as causas masculinas as responsáveis em 20 a 30% dos casos, contribuindo para 50% dos casos no geral e as causas femininas responsáveis por 30-40% dos casos. Sabe-se que a probabilidade de engravidar espontaneamente diminui à medida que a idade da mulher avança, iniciando-se este declínio por volta dos 25-30 anos, sendo a idade mediana do último parto de 40-41 anos.¹ A infertilidade tem um impacto substancialmente mais elevado nos países em desenvolvimento, já que ser mãe representa um papel central para as mulheres nestas culturas, ao contrário dos países desenvolvidos em que o facto de não ter filhos pode ser visto como uma opção legítima das mulheres.³

O stress é definido como um estímulo que produz uma tensão mental ou uma reação fisiológica em resposta a algo que aconteceu ou vai acontecer e que perturba a nossa homeostasia. Inicialmente, o stress pode ser positivo, denominado “eustress”, aumentando a capacidade de reação e atenção. No entanto, com o passar do tempo e com a exposição crónica a fatores stressantes, que provocam um aumento de hormonas de stress, ocorrem alterações prejudiciais ao nosso organismo que corresponde a “distress”, uma resposta negativa ao stress.⁴

Com base na duração e curso, os fatores stressantes podem ser distinguidos em cinco categorias: 1) fatores agudos limitados no tempo que envolvem desafios laboratoriais, como falar em público, 2) fatores naturalistas breves envolvendo uma pessoa que enfrenta um desafio de curto prazo, como um exame académico, 3) sequências de eventos stressantes, tais como eventos individuais que desencadeiam uma série de desafios relacionados e que não se sabe quando irão diminuir; 4) fatores crónicos que moldam a vida das pessoas e as suas identidades e papéis sociais, como é o caso de uma lesão traumática que causou incapacidade física e ainda 5) fatores distantes relacionados com experiências traumáticas ocorridas no passado e que ainda têm o potencial de influenciar a vida das pessoas, como o caso de ter sido vítima de abuso sexual durante a infância. Esta classificação clássica permitiu esclarecer como estas fontes de stress podem vir tanto de fora, ou seja, geradas pelo ambiente físico, pelo trabalho, pelos relacionamentos com os

outros, pela vida conjugal e todas as situações, desafios, dificuldades e expectativas com as quais as pessoas são enfrentadas diariamente, como podem ainda dever-se a ser fatores internos, como o estado nutricional, a saúde geral, os níveis de condicionamento físico e o bem-estar emocional, que estabelecem coletivamente a atitude humana para responder e lidar com os vários fatores de stress. Pelo facto de existir grande variabilidade interpessoal as respostas não são iguais sendo que há populações mais suscetíveis, nomeadamente as mulheres no geral, ou pessoas com maior instabilidade psicológica como é o caso de indivíduos com ansiedade e depressão.⁵

Têm sido feitos vários estudos no âmbito da pesquisa de uma relação entre o stress e a infertilidade e todos parecem apontar para uma dificuldade maior em obter uma gravidez nos indivíduos com elevados níveis de stress.^{4,5,6}

Deste modo, o objetivo principal deste projeto final foi perceber quais as consequências da exposição a potenciais fatores de stress psicossociais na fertilidade humana, abordando também a resposta fisiológica ao stress e referência aos seus biomarcadores. Foi também discutido o papel do stress no tratamento da infertilidade e o impacto do tratamento psicológico nos resultados obtidos pelas técnicas de reprodução medicamente assistida.

2. Materiais e métodos

A revisão da literatura que serviu de base para a elaboração deste trabalho fez-se com recurso à plataforma de pesquisa *Pubmed*, na qual foram utilizados os termos MeSH *infertility, stress, infertility-related stress, biomarkers, quality of life*. A pesquisa efetuada incluiu artigos com idioma em inglês que foram publicados entre 2008-2018, tendo-se procedido também à análise das referências bibliográficas dos artigos selecionados consideradas relevantes.

Foram encontradas inicialmente 98 publicações; no entanto, deu-se prioridade às meta-análises e artigos de revisão que relacionavam vários pontos importantes entre o stress e a infertilidade humana, assim como as suas consequências, tendo sido, por isso, incluídos nesta revisão 58 artigos, focados na epidemiologia, etiologia, semiologia, diagnóstico e intervenções terapêuticas, tanto atuais como futuras.

3. Infertilidade humana

A infertilidade é um problema comum atualmente e é uma patologia única, uma vez que em estudo está o casal e não uma pessoa individualmente, já que a causa pode ser feminina, masculina ou de ambos.^{1,7}

3.1. Causas de infertilidade feminina

A infertilidade é um problema que afeta uma percentagem elevada de mulheres e são várias as causas subjacentes a esta patologia. Os fatores mais comuns prendem-se com a disfunção ovulatória, patologia tubária, patologia uterina, fatores cervicais, endometriose, alterações imunitárias, trombofilia hereditária ou causas genéticas.⁸

Na sociedade atual dos países desenvolvidos a gravidez tem sido cada vez mais adiada, sendo considerada idade avançada uma idade igual ou superior a 35 anos, altura em que a tentativa de engravidar se torna mais difícil não só pela perda do *pool* folicular como também pela perda da qualidade do mesmo.^{8,9}

A disfunção hipotalâmica funcional é das principais causas de oligo-ovulação ou anovulação que estão associados a quadros de infertilidade. Esta disfunção hipotalâmica tem múltiplas causas como o stress, exercício físico intenso, distúrbios alimentares, hiperprolactinémia e tumores pituitários, que são também das causas mais comuns na sociedade atual. Outras patologias que podem causar disfunção ovulatória são o síndrome do ovário poliquístico, o hipo ou hipertiroidismo, insuficiência ovárica prematura, doença de Cushing, o síndrome de Turner e tumores adrenais ou ováricos produtores de hormonas.^{8,10}

Relativamente ao síndrome do ovário poliquístico, estudo populacionais revelaram que este apresenta uma relação positiva com transtorno de ansiedade. Além disso, mulheres com síndrome do ovário poliquístico estão mais associadas a outras perturbações do foro psiquiátrico ou de personalidade quando comparadas com mulheres saudáveis.¹¹

Patologia anexial também pode estar associada a infertilidade assim como distúrbios tubários que podem ser causados por infeções, endometriose, cirurgia prévia, doença inflamatória intestinal ou tuberculose pélvica.⁸

Leiomiomas uterinos, adenomiose, defeitos da fase lútea e sinéquias uterinas estão dentro das causas uterinas de infertilidade.⁸

O muco cervical é de grande importância para facilitar o transporte de espermatozoides, por isso um trauma, cirúrgico por exemplo, ou malformações podem provocar estenose ou disfunção do colo uterino, diminuindo ou condicionado a produção normal de muco.⁸

3.2. Causas de infertilidade masculina

A infertilidade masculina é causa de 20 a 30% dos casos de infertilidade¹ sendo que as suas causas estão divididas em quatro grupos: 1) doenças sistêmicas e endócrinas nas quais se enquadram qualquer doença hipotalâmica ou hipofisária que cause hipogonadismo hipogonadotrófico, podendo ser congénitas, adquiridas ou sistêmicas. As causas adquiridas podem ser por tumores, doenças infiltrativas, como é o caso da tuberculose ou sarcoidose, traumas ou lesões vasculares. Em termos endócrinos o excesso de estrogénios, glucocorticoides, androgénios, hiperprolactinémia, hipo ou hipertiroidismo que podem provocar quadros de hipogonadismo hipogonadotrófico funcional. Doenças sistêmicas como a obesidade, muito associada e diabetes *mellitus*, apneia do sono e síndrome metabólico também provocam o mesmo quadro. Os distúrbios do sono podem parecer não ter implicações na fertilidade, mas na realidade são de extrema importância pois um sono não reparador pode ter implicações na infertilidade. Um estudo realizado por Durairajanayagam *et al* mostrou que pacientes que apresentavam mais dificuldade em iniciar o sono, apresentaram um volume de sémen menor.¹² 2) causas testiculares que provocam defeitos na espermatogénese, que podem ser idiopáticas, congénitas, como é o caso do síndrome de Klinefelter e criptorquidismo, adquiridas, como acontece com infeções, varicocelo, exposição a radiações, hipertermia escrotal, tabaco e drogas ou sistêmicas, como é o caso da malnutrição e doença renal crónica que podem condicionar hipogonadismo. 3) doenças que provoquem alterações no transporte espermático, que podem ser causadas por anormalidades do epidídimo, canal que é importante para a maturação e essencial para o sistema de transporte de espermatozoides, levando-os para os canais deferentes que por sua vez promovem o seu transporte para a uretra. Assim, qualquer alteração numa destas estruturas, tal como ausência, disfunção, obstrução ou infeção pode cursar com infertilidade. A disfunção erétil, ejaculação precoce, função anormal das vesículas seminais e próstata e a obstrução do ducto ejaculatório podem ser causas também de infertilidade masculina, uma vez que condicionam o transporte espermático. 4) causa idiopática, caracterizada por um espermograma normal.^{5,13,14}

3.3. Fatores de risco para a infertilidade

Dentro dos fatores relacionados com o estilo de vida são vários os fatores de risco que podem estar associados a infertilidade como é o caso do tabagismo, alcoolismo, consumo de drogas^{5,15}, o exercício físico intenso, principalmente em bicicletas, determinados comportamentos alimentares e ainda o stress geral vivido pelo indivíduo, relacionado com eventos de vida preocupantes ou mesmo com a sua rotina diária.^{16,12}

Quanto ao consumo de tabaco, este tem maioritariamente início na fase da adolescência e está em grande parte relacionado com adaptações sociais e eventos de vida

stressantes, tais como problemas familiares, divórcios, baixo rendimento escolar e baixo nível sócio-económico, que pode levar a reações mais impulsivas e autodestrutivas. Nos adultos, por sua vez, o desemprego, o stress relacionado com o trabalho, a pobreza e a monoparentalidade têm grande influência no seu consumo.^{17,18}

Uma grande meta-análise envolvendo homens de 26 países concluiu que o tabagismo provoca um declínio na qualidade do esperma, tanto em homens férteis como inférteis.¹⁹ A concentração de espermatozoides em fumadores do sexo masculino foi relatada como sendo tipicamente 13 a 17% menor do que a de não fumadores. Além disso, o tabagismo tem sido negativamente associado a alterações na contagem de espermatozoides, motilidade e morfologia.¹²

Indivíduos que experienciaram eventos de vida stressantes crónicos na sua infância, como negligência, abuso sexual ou relações parentais problemáticas têm mais tendência para o abuso no consumo de álcool e drogas.^{15,18} O consumo de álcool parece interferir com a produção da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH), hormona estimulante folicular (FSH), hormona luteinizante (LH) e testosterona de uma forma dose-dependente, além de prejudicar as funções das células de Leydig e Sertoli. A ingestão crónica de álcool resulta num prejuízo tanto na produção como no desenvolvimento morfológico e maturação dos espermatozoides que provoca conseqüentemente uma diminuição na espermatogénese e fertilidade.^{12,20}

O consumo de drogas é comum, sendo o cannabis, a cocaína, os esteroides anabólicos androgénicos (EAA), os opiáceos (narcóticos) e as metanfetaminas exemplos de drogas ilícitas que têm um impacto negativo sobre a fertilidade masculina, uma vez que os efeitos adversos destas drogas podem prejudicar o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), a arquitetura testicular e a função espermática.²¹ Em particular, o uso de EAA tem vindo a aumentar e conseqüentemente a prevalência de hipogonadismo anabólico induzido por esteroides (HAIH) entre homens jovens e adolescentes está a aumentar. O aumento dos níveis de testosterona exógena, resultante do uso de EAA, exerce um *feedback* negativo sobre o eixo HHG, o que causa supressão reversível da espermatogénese, atrofia testicular e infertilidade. Isto pode resultar em azoospermia transitória com um período de recuperação de até 2 anos. Além disso, o HAIH também pode resultar em perda de libido e disfunção erétil e o uso de EAA podem ter uma repercussão permanente na fertilidade masculina.¹²

Um outro problema da sociedade atual prende-se com o aumento do número de pessoas com excesso de peso que está relacionado não só com o sedentarismo, mas também com problemas sociais e psicológicos que influenciam o aumento do consumo de alimentos como forma de aliviar o stress.²² A obesidade é um problema silencioso no que diz respeito às conseqüências na fertilidade e que muitos parecem ignorar. A presença de

excesso de tecido adiposo branco em indivíduos obesos leva ao desenvolvimento de hipogonadismo secundário e comprometimento da espermatogénese, uma vez que causa um aumento da conversão de testosterona em estrogénio, o que afeta o eixo HHG levando a uma redução na libertação de gonadotrofinas. Além disso, o aumento da produção de leptina pelo tecido adiposo diminui a produção de testosterona e as adipocinas estimulam a produção de espécies reactivas de oxigénio (ROS) pelos leucócitos. A resistência à insulina e a dislipidemia também podem induzir inflamação sistémica, levando a mais stress oxidativo que tem consequências tanto a nível da motilidade dos espermatozoides como na integridade do DNA. O aumento da adiposidade escrotal juntamente com a falta de exercício físico prejudica a espermatogénese.^{12,23,24}

O uso constante de dispositivos eletrónicos tem várias implicações como por exemplo o facto de contribuir para a má higiene do sono. Além disso, a exposição a ondas eletromagnéticas de radiofrequência emitidas pelo uso do telefone podem ter também efeitos prejudiciais sobre os testículos. Uma meta-análise descobriu que a exposição ao telefone pode estar associada à redução da motilidade e viabilidade espermáticas.¹²

Hoje em dia e face ao estilo de vida de grande parte da população, o stress é um problema cada vez maior e que pode surgir devido a várias causas, tais como divórcios, perda de familiares ou amigos, *burnout*, desnutrição, abuso de substâncias, cuidar de terceiros, exercício físico em excesso, doenças crónicas ou mesmo problemas domésticos, financeiros, conjugais e laborais (Tabela 1).^{11,16}

Tabela 1 - Fatores stressantes

Alterações no estilo de vida
Perdas de entes próximos
Desnutrição e obesidade
Doenças crónicas
Exercício físico em excesso
Status socioeconómico
Responsabilidade por outras pessoas
Abuso de substâncias (álcool, drogas, cafeína)
Trabalho exaustivo e Burnout
Inflamação
Ansiedade e depressão
Distúrbios de personalidade

Adaptado de Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*. 2018

Além destes fatores, a guerra pode ser considerada uma causa major para problemas ao nível da fertilidade masculina, uma vez que provoca transtornos tanto físicos como biológicos e psicológicos sendo a perturbação de stress pós-traumático (PSPT) a mais comum.²⁵

Foi realizado um estudo observacional prospetivo que incluiu um total de 51 pacientes que receberam tratamento para infertilidade. Foram divididos em dois grupos: 21 indivíduos com PSPT que tinham estado na guerra no Kosovo e 30 indivíduos que não tinham PSPT nem tinham estado na guerra no Kosovo. Os resultados deste estudo permitiram aferir que cerca de 62% dos doentes com infertilidade secundária tinham PSPT. De seguida avaliaram o esperma e foi possível observar que o número total de espermatozoides e o volume de esperma não apresentou diferenças significativas entre os dois grupos ($p > 0,05$) mas quanto à motilidade do esperma verificou-se uma redução significativa nos casos de PSPT ($p < 0,0001$). A partir da observação dos parâmetros do sémen foram encontradas formas mais anormais de espermatozoides nos casos de ejaculação com PSPT ($p < 0,0001$). Assim, pode-se concluir que o stress causado pela guerra a longo prazo leva a uma deterioração na produção e qualidade do esperma.²⁵

De modo a avaliar a importância do estilo de vida com a qualidade do esperma e a consequente possibilidade de enfrentar o problema da infertilidade foi feito um estudo que avaliou vários parâmetros como o álcool, tabaco, drogas, stress psicossocial, consumo de café, dieta, défice de horas de sono, ciclismo intenso e os relacionou com as alterações obtidas no sémen e no sangue. Assim, homens que estavam sujeitos a maiores níveis de stress, principalmente eventos de vida stressantes, apresentavam menores níveis de testosterona e níveis mais elevados de FSH e LH, sendo a contagem de espermatozoides mais baixa assim como a motilidade e surgiram mais anormalidades na sua morfologia. Isto leva a uma conclusão: um estilo de vida mais stressante leva a uma maior probabilidade de infertilidade masculina uma vez que provoca alterações potencialmente prejudiciais para a conceção.¹²

4. Stress

4.1. Resposta fisiológica ao stress

Quando um estímulo é percebido como fonte de stress agudo, ou seja, com duração de apenas algumas horas, são enviados sinais ao hipotálamo que, por sua vez, ativa a via simpática adrenomedular (SAM) havendo libertação de norepinefrina e epinefrina para a circulação sanguínea. Se o stress psicológico se tornar crónico, ou seja, com duração de semanas ou meses, esta via permanece hiperativa e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) torna-se ativo também.¹¹ Assim, como consequência da maior secreção de epinefrina e norepinefrina pela via SAM, irá existir maior produção de alfa-amilase salivar pela glândula parótida. No caso do eixo HHA, os níveis de cortisol no sangue aumentam em resposta ao stress crónico, o que resulta num aumento dos níveis de cortisol salivar.²⁶ Assim, quando o eixo HHA está ativado provoca hipercortisolismo, o que pode condicionar uma ação direta sobre o testículo, inibindo a secreção de testosterona devido à redução do número de recetores de LH nas células de Leydig, responsáveis pela sua produção.²⁷ No caso da mulher ocorre inibição da secreção pulsátil de GnRH, resultando numa diminuição da secreção de FSH e LH.^{11,28} Este eixo adrenal-gonadal pode ter então implicações biológicas importantes na adaptação reprodutiva ao stress.

4.2. Biomarcadores de resposta ao stress

Tanto a alfa-amilase como o cortisol são biomarcadores que podem ser encontrados na saliva e deste modo podem ser utilizados em estudos populacionais quando se pretende avaliar os principais sistemas de stress, o sistema nervoso simpático e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sem recorrer a métodos mais sofisticados e invasivos. Após a sua colheita, as amostras podem ser mantidas à temperatura ambiente durante semanas.^{29,30}

4.2.1. Alfa-Amilase salivar

A alfa-amilase é produzida em resposta ao stress pelo sistema nervoso simpático através da estimulação da glândula parótida. É a proteína major presente na saliva humana, correspondendo a 10-20% das proteínas aí presentes, cuja principal função é a digestão enzimática dos hidratos de carbono tendo também uma ação importante na proteção imunitária uma vez que inibe a adesão e crescimento bacteriano.^{31,30}

Os níveis diurnos de alfa-amilase não são afetados por distúrbios do sono a curto prazo.³² No entanto, são influenciados pela altura do dia em que são avaliados sendo que os seus valores diminuem após o despertar e vão aumentando gradualmente com picos ao final da tarde.³¹ Outros fatores que influenciam os seus níveis são o tabaco, a cafeína, o

exercício físico e a alimentação. Especificamente, o tabaco inibe a atividade da alfa-amilase salivar enquanto que a ingestão de comida e o exercício físico a estimulam. Como se querem anular estes fatores, a colheita de saliva deve ser realizada antes de consumir qualquer alimento ou bebida, antes de lavar os dentes e antes de fumar. Os seus níveis voltam ao normal cerca de 2,5h após exercício físico vigoroso. O álcool não afeta a sua atividade, mas diminui a quantidade.^{26,31}

Os níveis de alfa-amilase são quase indetetáveis ao nascimento, aumentado gradualmente até aos 3 anos, altura em que atingem valores semelhantes aos valores do indivíduo adulto.³¹

Vários estudos foram realizados para averiguar se existiriam diferenças nos níveis de alfa-amilase consoante o género do indivíduo e o que se constatou foi que não existe uma diferença significativa entre homens e mulheres, entre mulheres sob contraceção hormonal ou nas diferentes fases do ciclo menstrual. No entanto, as mulheres grávidas parecem apresentar níveis mais elevados a partir da décima semana de gestação, diminuindo posteriormente, por volta da 40 semanas, para valores próximos de mulheres não grávidas.³¹

Num indivíduo sujeito a stress psicossocial crónico os seus níveis aumentam, o que leva a concluir que é um indicador de stress crónico. Por outro lado, parecem também surgir alterações na mucosa oral tais como boca seca e aftas orais recorrentes nestes indivíduos, no entanto, estas últimas manifestações não devem ser consideradas indicadores pois são necessários mais estudos para comprovar a sua relação.³³

4.2.2. Cortisol salivar

O cortisol salivar varia de acordo com o ritmo circadiano e aumenta em resposta ao stress crónico que estimula o eixo HHA.

Aos glucocorticoides têm sido atribuídas tanto as funções pró como anti-inflamatórias no ovário, uma vez que a exposição ao cortisol do ovário humano em desenvolvimento resulta numa diminuição da densidade de células germinativas, devido ao aumento da apoptose da ovogónia. No entanto, os mesmos glucocorticoides também atuam como agentes citoprotetores potentes no ovário, protegendo contra a apoptose induzida pela estimulação de AMPc, p53 e TNF- α em células da granulosa.³⁴

Os níveis de cortisol são mais baixos durante a primeira metade do sono, quando este é mais profundo (sono de ondas lentas) e os seus níveis, assim como os níveis de CRH, hormona libertadora de corticotrofina, (hormona responsável pela libertação da ACTH), começam a aumentar durante a fase tardia do sono, que tem maior probabilidade de incluir níveis mais altos de sono REM. Assim, indivíduos que dormem mais têm maior probabilidade de estar mais tempo em sono REM, o que faz com que tenham mais tempo

para obter aumentos dos níveis de CRH e cortisol antes de acordar, daí que os seus níveis ao despertar sejam mais elevados. Contrariamente, indivíduos que dormem menos ou que apresentem maior variabilidade podem ter menos tempo para estabelecer um aumento no cortisol antes do despertar ou despertar durante uma fase anterior ao aumento do cortisol e assim têm níveis mais baixos ao despertar.³²

Individualmente, também existem variações, sendo que um indivíduo que numa noite durma mais do que o usual também irá apresentar níveis mais altos de cortisol ao despertar.³²

Para a sua colheita o doente deve ser informado para não comer, beber (exceto água), fumar ou fazer exercício físico antes da sua realização. Na população adulta o protocolo indica a colheita de saliva aos 0, 30 e 45 minutos após o despertar enquanto que nas crianças e adolescentes na idade pré-pubertária deve ser realizada aos 0 e 30 minutos após o despertar.³⁵

Um estudo de *Van Steegeren AH et al* procurou comparar os níveis de alfa-amilase e de cortisol salivar com a resposta a estímulos stressantes psicológicos e fisiológicos. Para os fatores psicológicos foram utilizadas imagens do sistema internacional de imagem afectiva (IAPS) para despoletar sentimentos tanto positivos como negativos. As fotografias foram divididas em quatro categorias retratando por um lado imagens domésticas neutras ou ferramentas (CAT1) e, por outro lado, imagens emocionais extremamente negativas (CAT4) retratando a mutilação ou outras lesões graves. Depois de cada foto, foi feito um formulário de avaliação com a pergunta "quão emocional sentiu a foto?". Os participantes classificaram a emotividade numa escala de quatro pontos, de 0 ("nada emocional") a 3 ("extremo emocionalmente intenso").

Para os fatores fisiológicos foi utilizado o fator stressante de pressão fria (CPS) que consiste em simular um fator stressante. Os participantes tiveram que colocar o braço num tanque com água e cubos de gelo, a uma temperatura abaixo de 3 ° C. Um outro recipiente com 8 litros de água quente a uma temperatura entre 35 e 40 ° C serviu como condição de controlo. Este método já tinha sido utilizado em estudos anteriores, no quais se obteve uma resposta de stress com o CPS mesmo em pessoas saudáveis, interferindo com os níveis de cortisol. Com este estudo foi possível demonstrar um aumento significativo dos níveis de alfa-amilase salivar (SAA) em resposta a stress psicológico (imagens IAPS), bem como em resposta a um stress fisiológico (CPS). No entanto, para o cortisol, apenas o CPS teve uma resposta significativa.³⁶

Os mesmos autores avaliaram também a diferença nos níveis de cortisol e SAA entre ambos os sexos e concluíram que os homens obtiveram níveis mais elevados de SAA em comparação com as mulheres tanto no início do estudo como durante o mesmo.^{31,36}

Assim, concluíram que a SAA é um marcador sensível tanto em paradigmas de excitação psicológicos como fisicamente induzidos, enquanto que a resposta de cortisol pode ser esperada mais em resposta a stress físico.³⁶

O stress psicológico pode ter várias causas e uma delas é o fator medo, como por exemplo quando um indivíduo pretende realizar um evento potencialmente perigoso ou com mais adrenalina. Através da avaliação dos níveis hormonais e psicológicos obtidos antes e após o evento pode-se criar uma analogia com o que ocorre com o indivíduo quando está sob outros fatores stressantes. Assim, num estudo de Chatterton RT *et al* realizado em homens que iam fazer *skydiving*, foram feitas medições dos níveis séricos de testosterona, cortisol e prolactina dias antes do evento de forma a avaliar os níveis hormonais, sendo que os níveis de testosterona e de cortisol se apresentavam baixos. No entanto, imediatamente antes e após o evento, os níveis de cortisol e de prolactina aumentaram significativamente, diminuindo ao longo da hora seguinte, mas os níveis de testosterona mantiveram-se baixos. Após o salto, os seus níveis aumentaram devido à ativação do sistema nervoso simpático e a testosterona diminuiu.^{27,37} Os níveis psicológicos foram avaliados segundo três instrumentos utilizados no dia controlo e três vezes no dia do salto: a forma “Hoje” do MAACL-R que permite avaliar a ansiedade, hostilidade e depressão; o STAI (State-Trait Anxiety Inventory) forma Y que permite diagnosticar casos de ansiedade e distingui-los de casos depressivos; SRE, uma escala de classificação de eventos específica na qual avaliam uma escala de 0 para “nada stressante” a 100 para o “mais stressante possível”. Os resultados permitiram concluir que em qualquer uma das escalas de ansiedade não houve diferença significativa no início do dia entre os indivíduos que iam saltar e os controlos. No entanto, existiram mudanças significativas na ansiedade percebida pelos indivíduos à medida que o tempo para o skydive se aproximava. Pouco antes de entrarem no avião foram registados aumentos significativos na escala de ansiedade MAACL-R e nas escalas do STAI. O SRE foi a única medida psicológica que mostrou um aumento significativo dos níveis do dia de controlo para a avaliação após 08:00 h do skydive.³⁷

4.2.3. Cortisol capilar

O cortisol capilar tem demonstrado grande importância no que diz respeito a informação sobre o nível de stress crónico de um indivíduo. As avaliações a partir do cabelo oferecem um quadro mais preciso da atividade basal do HHA na medida em que capturam a exposição ao cortisol por um longo período de tempo. As avaliações derivadas da saliva são mais agudas e, portanto, um indicador menos preciso da atividade basal. Assim, este biomarcador parece ter grande validade sendo até superior à avaliação do cortisol salivar; no entanto, ainda não é um método muito implantado e por isso merece mais atenção e estudo futuro para retirar maior partido da sua informação analítica.³⁸

4.2.4. Prolactina

A prolactina (PRL) trata-se de uma hormona sintetizada pela hipófise anterior e que tem influência na reprodução e galactogénese, estimulando a produção de leite e o desenvolvimento mamário. Quando em excesso, provoca alterações menstruais e infertilidade secundária na mulher e ginecomastia e impotência sexual no homem devido à diminuição da produção de testosterona.³⁹

A libertação da PRL é regulada pelo hipotálamo baseada no ritmo circadiano interno em conjunto com vários estímulos ambientais, como o stress, uma vez que níveis aumentados de prolactina estão em grande medida associados a níveis de ansiedade elevados.³⁷

Num estudo de Elezaj S *et al* relativo à perturbação de stress pós-traumático (PSPT) foi avaliado o nível de cortisol e de prolactina, uma vez que estão envolvidos na resposta fisiológica ao stress.^{26,36} Neste âmbito investigaram-se os seus níveis antes de se iniciar o tratamento de inseminação intra-uterina (IIU) e no dia do mesmo e concluiu-se que os níveis de cortisol eram substancialmente superiores no grupo de doentes com PSPT antes de iniciar o tratamento enquanto que no dia não existia uma diferença significativa. Este facto justifica-se pelo aumento dos níveis de stress no grupo de controlo no momento da segunda medição, enquanto que o grupo com PSPT já apresentava stress cronicamente. Quanto aos níveis de prolactina, estes mantiveram-se sempre mais elevados no grupo de doentes com PSPT.²⁵

5. Implicações do stress na fertilidade

5.1. Amenorreia hipotalâmica funcional

A amenorreia hipotalâmica funcional (AHF) define-se como uma amenorreia, na maior parte das situações secundária, por alterações a nível do hipotálamo-hipófise. O seu diagnóstico apenas pode ser feito após a exclusão de causas orgânicas e anatómicas. O termo “funcional” implica que a correção ou melhoria dos fatores comportamentais causadores resulte numa restauração da função ovariana ovulatória.¹⁰

Em termos fisiopatológicos caracteriza-se por uma redução/inibição da libertação pulsátil de GnRH com conseqüente diminuição da libertação das gonadotrofinas LH e FSH. Os níveis baixos das gonadotrofinas são insuficientes para manter o desenvolvimento folicular, levando a uma redução da produção de estradiol, anovulação e conseqüentemente a amenorreia.^{11,40}

Existem várias causas que podem provocar esta supressão da libertação de GnRH tais como:

- Ativação do eixo HHA — resultando numa diminuição da secreção de GnRH e conseqüente LH e FSH. Este facto pode acontecer devido a uma ingesta calórica inferior à necessária em desportistas ou devido a distúrbios alimentares como anorexia ou bulimia em que há uma privação nutricional aguda com perda de peso substancial. Influências psicossociais, incluindo fatores stressantes externos e atitudes stressantes tais como dificuldade de aceitação pessoal, necessidade de aprovação, ansiedade, perfeccionismo, exercício físico em excesso e demasiada preocupação com a imagem também podem levar à ativação crónica deste eixo.
- Substâncias químicas desreguladoras endócrinas exógenas, como o bisfenol A e alguns bifenilos policlorados - podem afetar a atividade neuronal da GnRH.¹⁰

Foram reconhecidos três agentes etiológicos principais de amenorreia hipotalâmica funcional, sendo eles o exercício físico intenso, o stress e a perda de peso.⁴¹

5.1.1. Stress Físico

O exercício físico é visto como um hábito de vida que deve ser realizado por todos para promover a saúde e qualidade de vida. No entanto, dependendo do tipo, da intensidade e do volume realizado pode acarretar sérios riscos para a saúde humana, sendo que um

desses riscos é mesmo a infertilidade, tanto feminina como masculina, uma vez que é uma forma de stress físico que pode causar amenorreia hipotalâmica funcional.

Em resposta ao exercício físico, o hipotálamo liberta CRH que leva à produção de ACTH pela hipófise anterior e este, por sua vez, estimula o córtex adrenal a produzir cortisol. Uma vez na circulação, o cortisol atinge diferentes locais tais como o músculo esquelético, o tecido adiposo e o fígado. No músculo esquelético ocorre a quebra de proteínas em aminoácidos, no tecido adiposo os triglicérides são hidrolisados em ácidos gordos e glicerol enquanto que no fígado os níveis elevados de cortisol podem estimular a gluconeogénese.⁴²

Assim, de modo a clarificar a relação entre a intensidade do exercício físico e a elevação dos níveis de cortisol fizeram-se vários estudos em que a conclusão maior se prendeu com o facto de que o exercício físico de moderada a alta intensidade, ou seja, 60 a 80% do VO_2 máx ser capaz de provocar um aumento substancial nos níveis de cortisol circulante enquanto que exercício físico de baixa intensidade, 40% do VO_2 máx, provoca uma diminuição dos seus níveis no sangue, o que é benéfico.⁴²

De um modo geral, o exercício físico intenso nas mulheres está em grande parte associado a perda de peso e conseqüente perda de massa gorda que se pode tornar inferior à necessária para o organismo realizar as suas funções provocando uma diminuição dos níveis de GnRH que resultam em níveis de LH e FSH insuficientes para manter a foliculogénese e a ovulação.¹¹

Por sua vez, o exercício físico vigoroso no homem está associado a uma diminuição dos níveis de testosterona e LH, uma vez que o hipercortisolismo tem um efeito inibitório no conteúdo do recetor testicular de LH e na secreção de testosterona pelas células de Leydig.²⁷

Um estudo de RsSande KM *et al* comparou a resposta neuroendócrina ao exercício submáximo em mulheres com AHF e eumenorreicas em que concluiu que uma intensidade equivalente de exercício físico levava a um aumento da frequência cardíaca, dos lactatos e do cortisol. No entanto, encontrou diferenças entre as duas populações de mulheres durante o exercício físico, já que os níveis de glicose permaneceram estáveis nas eumenorreicas, mas reduziram progressivamente nas amenorreicas. Além disso, o cortisol aumentou em todas, mas o pico foi também maior em mulheres com AHF. Estes resultados suportam a teoria de que as mulheres com AHF são mais sensíveis ao stress e apresentam maior reatividade HHA ao desafio metabólico do exercício.⁴³

5.1.2. Stress

Na sociedade atual existem uma série de fatores, tal como referido anteriormente, que são percebidos como stressantes para a população, nomeadamente o excesso de

trabalho, *burnout*, preocupações financeiras, perda de pessoas próximas, ansiedade ou depressão. Além disso, o consumo de álcool, tabaco e drogas tem aumentado significativamente e provocam um impacto negativo na fertilidade uma vez que são percebidos como fatores de stress e, muitas vezes são iniciados como forma de aliviar os próprios sintomas de stress.¹⁴

O stress tem vindo a aumentar sendo que um estudo revelou que houve um aumento nos últimos dez anos em nove países da união europeia e 80% da população geral acredita que nos próximos cinco anos possa aumentar ainda mais. Uma grande parte das pessoas apresenta sintomas de ansiedade e depressão associados ao stress subjacente.⁴⁴

Além disso, o stress pré-concepcional aumenta o risco de infertilidade. Num estudo observacional prospetivo de 12 meses de mulheres que começaram a tentar engravidar naturalmente, a alfa-amilase salivar foi medida no início do estudo. Após o ajuste para possíveis fatores confundentes (idade da mulher, consumo de álcool e tabaco), o nível basal de alfa-amilase previu infertilidade subsequente, de tal forma que a taxa de infertilidade foi duas vezes superior em mulheres com níveis mais elevados de alfa-amilase, em comparação com as mulheres que tinham níveis mais baixos, com uma diminuição na capacidade de fecundação de cerca de 29%.²⁶

Clinicamente, o médico pode avaliar o stress pela observação do paciente e indagando sobre o seu estado emocional. A pesquisa mostra que as principais fontes de stress para os pacientes com infertilidade são o impacto da infertilidade na vida social, sexual e nas suas relações com o parceiro. Assim, as perguntas sobre cada uma dessas áreas são recomendadas.⁴⁴

5.1.3. Perda de Peso e distúrbios alimentares

O corpo humano funciona através de um equilíbrio entre a oferta e a necessidade de energia e tem a capacidade de se adaptar quando existe uma alteração neste equilíbrio de forma a poupar energia para as suas necessidades básicas.

Os distúrbios alimentares afetam 1-3% da população e existe uma forte relação entre eventos de vida stressantes e o início dos distúrbios, que tanto pode ser anorexia nervosa, bulimia nervosa ou compulsão alimentar. Pessoas com este tipo de patologias tendem a ter uma personalidade mais sensível a distúrbios emocionais, pelo que tipicamente são indivíduos mais ansiosos, perfeccionistas e obsessivos que tendem a criar sentimentos de culpa e de punição quando não conseguem atingir os seus objetivos.⁴⁵

Tipicamente, no contexto de stress agudo, o CRH é de natureza anorexigénica e promove um efeito anorexigénico semelhante ao do cortisol a curto prazo. No entanto, no contexto de stress crónico, os glicocorticóides cronicamente elevados promovem a inibição do CRH e, em última instância, resultam num efeito global orexigénico. A leptina e grelina,

hormonas circulantes reguladores do apetite, têm também importância neste contexto crónico. A leptina é uma hormona que diminui o apetite uma vez que é responsável por suprimir o cortisol através de feedback negativo no córtex adrenal ou através da inibição da liberação de CRH hipotalâmico, enquanto a grelina estimula o apetite, já que pode estimular a liberação de ACTH e consequentemente aumentar os níveis de cortisol.⁴⁵ Este facto tem relevância já que quando há diminuição da massa gorda, os níveis de leptina estão baixos e consequentemente os níveis de cortisol aumentam o que contribui para a infertilidade.¹¹

Quando existe subnutrição, ou seja, uma ingestão inadequada/insuficiente de alimentos ou uma assimilação deficiente devido a ingestão de baixa carga calórica ou a diversidade nutricional limitada, que pode ser consequência de distúrbios alimentares, o organismo responde suspendendo um dos mecanismos não essenciais para a sobrevivência, surgindo a amenorreia hipotalâmica funcional. Esta perda de peso reflete-se num IMC baixo pelo que um $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ é um indicador de desnutrição e as mulheres nesta situação apresentam níveis de leptina, LH e estradiol baixos ao contrário do cortisol que está mais elevado. Como consequência a fertilidade está comprometida; no entanto, anos após a recuperação de peso e resolução dos distúrbios alimentares a fertilidade pode voltar ao normal.²²

6. A infertilidade como forma de stress

6.1. A importância do apoio social

Existem várias razões que podem levar um indivíduo com infertilidade a enfrentar situações de stress, que pode ser percebido pelo próprio ou afetar a sua auto-estima, podendo levar conseqüentemente a quadros depressivos e de ansiedade (figura 1). Como é natural, uma relação conjugal pouco saudável tem grande impacto não só na sua saúde mental como na forma de viver do parceiro. Além desta relação, a influência social também é preocupante, nomeadamente de familiares e pessoas mais próximas que criam uma pressão para que o agregado familiar aumente, mantendo conversas sobre crianças, fazendo com que se criem sentimentos de culpa e frustração por não conseguirem corresponder às expectativas sociais. Este facto leva a que os níveis de stress aumentem ao ponto de se tornarem patológicos, momento em que surgem quadros depressivos e de ansiedade que posteriormente comprometem ainda mais a capacidade de procriar.^{2,46}

Quando existe uma causa subjacente conhecida para a infertilidade parece ser mais fácil de lidar com o problema pois o indivíduo tende a não colocar a culpa em si próprio e procurar uma solução. No entanto, quando a causa é desconhecida é mais complicado aceitar pois há uma tendência para a obsessão pela procura da causa e a criação de um sentimento de culpa e repressão sobre si mesmo.⁴⁷

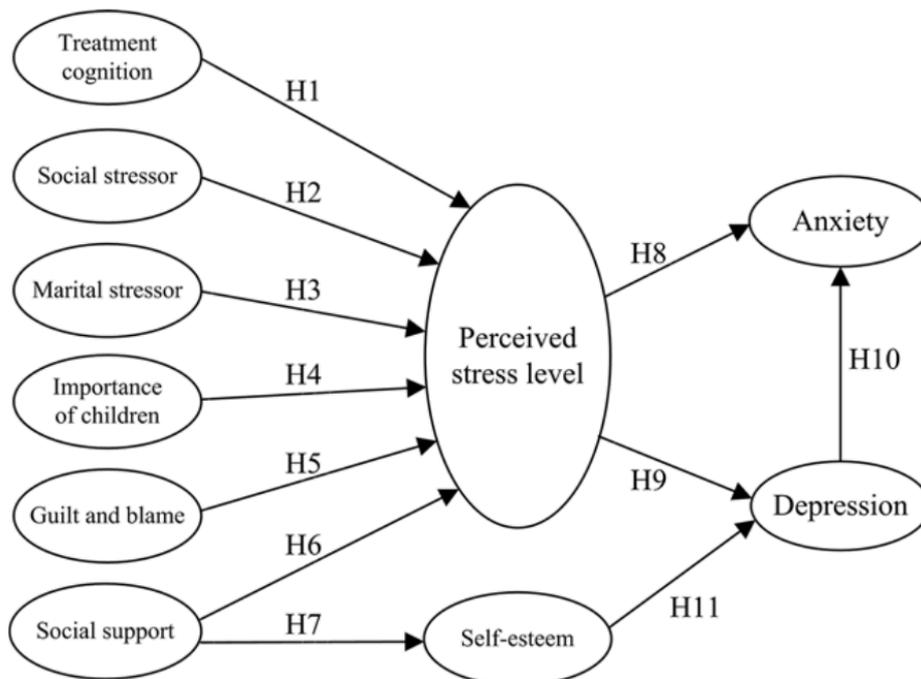


Figura 1 – Fatores de stress, níveis de stress e sintomas psicológicos em pacientes com infertilidade. Adaptado de Wang JY, Li YS, Cheb JD, Liang WM, Yang TC, et al. (2015)

O suporte social recebido pelo indivíduo infértil prende-se então com várias componentes como a família, os amigos e o próprio parceiro. Normalmente, são as mulheres quem mais procura ajuda, já que os homens tendem a suprimir mais os sentimentos e escondê-los através da preocupação com a mulher.⁴⁸ No entanto, não se deve generalizar e por isso deve ser sempre avaliado o casal.

Um parceiro que se mostre mais compreensivo, preocupado e disponível para apoiar facilita a comunicação entre o casal, comunicação essa que é crucial para diminuir os níveis de stress relacionados com o sentimento de culpa, tornando o problema do casal e não pessoal. Todo o apoio é importante, mas o do parceiro parece ser o que tem maior impacto na percepção de stress e, em casais que estão sob tratamento, a relação tende a tornar-se mais forte e estreita uma vez que ambos tentam ser o suporte um do outro.⁴⁸

Por outro lado, o apoio social, dos amigos, familiares e colegas de trabalho é fundamental e tem um grande impacto positivo tanto na vida das mulheres inférteis^{2,46} como nos homens, diminuindo os quadros depressivos e de ansiedade.⁴⁸

Há diversas formas através das quais a mulher pode abordar o tema da infertilidade com as pessoas mais próximas de forma a obter maior apoio social e melhoria da qualidade de vida. Assim, estudos feitos neste âmbito concluíram que a forma de divulgação direta e cara-a-cara, tanto revelada de forma completa como progressivamente, parecem levar a uma maior percepção de um suporte social de qualidade, quando comparada a métodos indiretos, como o humor.⁴⁹

6.2. Impacto da infertilidade na vida conjugal

A infertilidade tem um impacto significativo na vida do casal uma vez que existe uma pressão social imposta para que um casal a partir de determinado momento tenha um filho, principalmente nos países em desenvolvimento.³ Assim, em casais com dificuldade em conceber surgem vários problemas que afetam as atividades de vida diária, tais como baixa auto-estima, ansiedade, tristeza, raiva, inveja de outros casais que conseguiram uma gravidez e ainda a depressão.⁴⁶ Esta última patologia é bastante frequente, surgindo em cerca de 34-54% das mulheres e 23-32% dos homens inférteis. As mulheres são mais afetadas psicologicamente uma vez que ser mãe constitui um objetivo de vida e um sonho para a maioria.^{50,51} O problema do stress torna-se um ciclo vicioso, uma vez que quando um indivíduo sabe que é a causa da infertilidade tende a culpar-se o que aumenta ainda mais os níveis de stress, agravando a situação.

Os sintomas depressivos graves estão significativamente associados ao stress relacionado com a infertilidade, tanto a nível pessoal, como conjugal e social. Um estudo recente realizado por Peterson BD *et al* demonstrou que os sintomas depressivos graves de

um indivíduo provocam níveis de stress elevados também no parceiro (figura 2) daí que seja importante ter em conta o casal.⁵¹

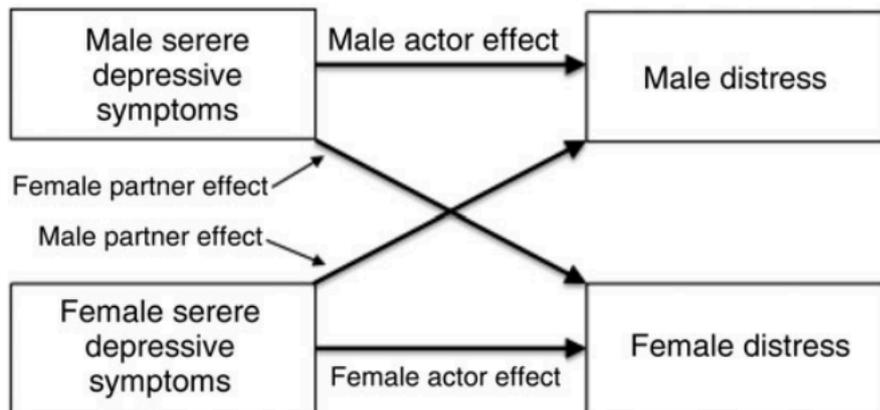


Figura 2- Influência dos sintomas depressivos no indivíduo e no seu parceiro. Adaptado de Peterson BD, Sejbaek CS, Pirritano M, Schmidt L. Are severe depressive symptoms associated with infertility-related distress in individuals and their partners? *Hum Reprod.* 2014;

6.3. Impacto do stress no tratamento

A idade, o tempo de casamento, a relação conjugal, a vontade de ser mãe, a auto-estima, o sentimento de culpa, o tempo desde o diagnóstico, o número de tentativas sem sucesso e o custo do tratamento são vários dos fatores que influenciam psicologicamente a mulher durante o tratamento para a infertilidade, nomeadamente a nível de ansiedade e desenvolvimento de quadros depressivos.^{46,52} O próprio tratamento também apresenta consequências ao nível da auto-estima, dificuldade de auto-controlo e de lidar com o fracasso e falta de esperança no sucesso.³ A qualidade de vida das mulheres que estão sob tratamento diminui cerca de 40% quando aumenta a ansiedade e a depressão, e este impacto negativo tem consequências ao nível da descontinuação do tratamento⁵³ e algumas mulheres chegam mesmo a ter pensamentos suicidas.^{6,47}

Um estudo realizado com a finalidade de avaliar a influência do stress no sucesso do tratamento de Fertilização *In Vitro* (FIV), teve em linha de conta o HHA e o SNS, que como foi referido está implicado na resposta fisiológica ao stress. Assim, avaliaram as concentrações de norepinefrina e de cortisol no momento da retirada do ovócito e compararam com o sucesso do tratamento. Os resultados foram os esperados, ou seja, níveis mais elevados de cortisol e norepinefrina no sangue estão associados a taxas de sucesso mais baixas. Estes parâmetros foram avaliados também no fluido folicular e concluiu-se que níveis mais baixos de cortisol estão relacionados com taxas de sucesso

mais altas na FIV.⁵⁴ Além disso, como referido anteriormente, a ativação do eixo HHA inibe a libertação de GnRH com consequente redução da secreção de FSH e LH.²⁸

Deve-se ainda ter em conta que os sintomas psicológicos podem ter influência na medicação utilizada, pois o citrato de clomifeno, leuprolide, e as gonadotrofinas estão associados a sintomas depressivos, de ansiedade e irritabilidade, daí que devam ser investigados antes de iniciar o tratamento ou no final do mesmo.⁴⁷

Sabe-se também que doentes com antecedentes depressivos têm maior suscetibilidade de vir a desenvolver sintomas depressivos durante o tratamento, uma vez que apresentam menos recursos físicos e emocionais para lidar com as dificuldades, constituindo um grupo de risco.⁵¹

Existem poucos estudos efetuados no âmbito da relação entre o tratamento de FIV e o stress no homem. No entanto, um estudo realizado por *Yilmaz N et al* demonstrou que a presença de stress no sexo masculino estava ligado a taxas mais altas de abortamento espontâneo e menos nascimentos, embora a qualidade do esperma não parecesse estar diminuída.²⁸

O stress causado por eventos de vida negativos pode levar a alterações nos estilos de vida do indivíduo, tais como o consumo de bebidas alcoólicas, o tabagismo ou mesmo alterações alimentares que comprometam a fertilidade. Todos estes fatores são relevantes quando o casal está sob tratamento de FIV, uma vez que têm como consequência uma menor probabilidade de sucesso do tratamento.²⁸

7. Modificadores de prognóstico do tratamento da infertilidade

7.1. Tratamento psicológico

É de extrema importância existirem intervenções tanto farmacológicas como psicológicas de modo a diminuir os níveis de cortisol e aumentar a taxa de sucesso do tratamento. Para isso deve-se fornecer apoio tanto no início do tratamento como durante o mesmo e manter uma vigilância apertada, educando, aconselhando e criando diferentes modelos para reduzir o stress, tais como materiais escritos, grupos de apoio, terapia cognitivo-comportamental ou mesmo apoio psicológico por profissionais da área de saúde mental.^{46,52,53} Estas medidas simples podem ser um passo importante para diminuir o número de desistências, melhorar a qualidade de vida dos doentes e mesmo a taxa de sucesso de uma gravidez.^{3,38}

Estudos mais recentes feitos com o objetivo de relacionar os valores de cortisol capilar com o sucesso da gravidez revelaram que medidas psicológicas e mesmo farmacológicas alteram significativamente os níveis de cortisol capilar e consequentemente melhoram a probabilidade de obter sucesso da gravidez através de FIV.³⁸

A Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia não apresenta requisitos formais para o aconselhamento psicológico de pacientes com infertilidade. No entanto, reconhece-se ser importante incorporar intervenções psicológicas na prática diária em centros de reprodução medicamente assistida (RMA) uma vez que, apesar do impacto do stress no resultado da técnica de reprodução medicamente assistida, ainda poder ser controverso, tem potencial de diminuir a ansiedade e a depressão e podem levar a taxas de gravidez significativamente mais altas.⁴⁷

Tem vindo a ser posto em prática um programa – “terapia *mind/body*” - adaptado a casais nesta situação e que tem como objetivo reduzir os níveis de stress e aumentar a taxa de gravidez com o tratamento de FIV. Este programa inclui pelo menos 10 sessões de grupo uma vez que menos sessões não parecem estar associadas a um resultado satisfatório no tratamento de FIV, sendo que o parceiro só participa em 3 delas, e das quais fazem parte terapias de comportamento cognitivo, de modo a trabalhar o pensamento sobre si próprio e a suas preocupações, técnicas de relaxamento que visam diminuir a ansiedade durante o tratamento, exercício físico e técnicas escritas.^{47,55}

Pacientes com infertilidade também beneficiam de *mindfulness*, definida como a qualidade da consciência ou consciência que surge através do atendimento intencional do momento presente de uma maneira não crítica e de aceitação, de modo a adquirir estratégias de “*coping*”. Também pode ser entendido como uma disposição, característica ou tendência estável a ser atento na vida quotidiana.⁵⁶ Foram realizados estudos

randomizados em pacientes submetidos pela primeira vez a tratamento de FIV para uma intervenção baseada em *mindfulness*, em que se descobriu que as mulheres que participaram na intervenção revelaram um aumento significativo na atenção, auto-compaixão, estratégias de “*coping*” e, mais importante, tiveram maior taxa de gravidez.^{47,56}

Mindfulness está também associado a melhoria na função do HHA e da qualidade do sono destas mulheres, ambos fatores com influência nos níveis de cortisol, diminuindo os seus níveis, o que favorece uma possível gravidez.⁵⁶

Além de técnicas de grupo, existem também técnicas individuais que podem ser realizadas pelo próprio sem ajuda médica. Aqui destacam-se as intervenções cognitivas de “*coping*” e relaxamento auto-administrado (CCRI). Os resultados sugeriram que os pacientes que utilizaram a CCRI apresentaram uma capacidade de reavaliação mais positiva, melhoraram a qualidade de vida e relataram menos ansiedade. Outra ferramenta auto-administrada é a Intervenção de Reapreciação Positiva (PRCI). A PRCI incentiva uma forma de “*coping*” que ajuda as pessoas a levarem em consideração aspectos positivos face a situações estressantes. É uma estratégia particularmente útil para o período crítico de espera entre a transferência do embrião e o teste de gravidez.⁴⁷

7.2. O papel da suplementação

O campo da reprodução ainda tem muito por onde evoluir e com vista a este desenvolvimento têm surgido várias investigações no âmbito da suplementação, que poderá ser benéfica para o tratamento da infertilidade. Assim, nos últimos anos tem vindo a ser posta em prática a administração de L-carnitina (LC) e Acetil-L-carnitina (ALC) para tentar combater este problema.⁴⁰

A levocarnitina ou L-carnitina (LC) é uma pequena molécula solúvel que desempenha um papel importante na homeostasia. Nos mamíferos, a LC ingerida é absorvida a partir do intestino delgado via transporte ativo e difusão passiva e incorporada no conjunto de carnitina do corpo que inclui LC não carregada, e ésteres de carnitina de cadeia curta tais como ALC e propionil L-carnitina (PLC). A LC é sintetizada endogenamente no fígado e rins através da metilação da L-Lisina, que se encontra em grande parte na carne vermelha, daí que uma dieta vegetariana possa levar a défice de LC. Posteriormente, acumula-se no fígado, músculo esquelético, coração, cérebro e testículos.⁴⁰

Esta molécula, apesar de ter pequenas dimensões, apresenta inúmeras funções podendo ser utilizada para a recuperação muscular no pós-treino, no consumo de tecido adiposo, promoção da resistência muscular, prevenção de danos no DNA induzidos pelos radicais livres e ainda na melhoria da capacidade reprodutiva humana.⁴⁰

As duas formas de carnitina, LC e ACL, possuem propriedades antioxidantes e parecem aumentar os níveis de gonadotrofinas e hormonas sexuais, assim como melhoram

a qualidade dos ovócitos. Estudos feitos para demonstrar que a melhoria das funções mitocondriais podem ter um papel no tratamento da infertilidade têm sugerido que a ALC tem maior efeito antioxidante e anti-envelhecimento quando comparado com a LC, que por sua vez é mais utilizada para melhorar a capacidade do corpo oxidar as células adiposas auxiliando na produção de energia e consumo de gordura.⁴⁰

A ALC parece ter um papel importante também ao nível da amenorreia hipotalâmica funcional devido à sua ação no eixo HHA, uma vez que aumenta a secreção de GnRH e consequentemente aumenta os níveis de LH, progesterona e estradiol.⁴⁰

7.3. O papel da alimentação e exercício físico

A alimentação tem muita influência tanto na forma de viver das pessoas como na sua capacidade reprodutiva.

A dieta mediterrânea, enriquecida em ácidos-gordos ómega-3, antioxidantes e vitaminas e pobre em ácidos-gordos saturados mostrou estar associada a uma melhor qualidade do esperma nos homens. Assim, legumes e frutas, peixe e aves, cereais e produtos lácteos com baixo teor de gordura estão entre os alimentos associados a melhor qualidade do esperma. No entanto, dietas compostas por carne processada, álcool, café e bebidas açucaradas foram associadas a má qualidade do esperma e consequente menor taxa de fecundidade.¹²

O exercício físico aeróbico combinado com treinos de resistência foi avaliado durante 24 semanas num estudo recente que concluiu que existiu uma redução significativa dos níveis de stress e de citocinas pró-inflamatórias no plasma seminal (IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF), que estão relacionadas com parâmetros de qualidade como concentração, morfologia, motilidade e viscosidade de espermatozoides, o que levou a um aumento da taxa gravidez em doentes inférteis.⁵⁷ Assim o exercício físico e os hábitos de vida saudáveis devem ser sempre aconselhados de modo a que a taxa de sucesso seja melhorada.

8. Trabalho futuro

A percepção masculina de infertilidade não está, até ao momento, bem estudada, portanto seria relevante a realização de estudos mais focados na experiência masculina de infertilidade e os benefícios do apoio social nos homens de modo a ampliar a base de conhecimento atual. Além disso, ainda há a necessidade de realizar mais estudos no sentido de avaliar o impacto do exercício físico na infertilidade masculina, assim como determinar qual o tipo, frequência, duração e intensidade do exercício físico que terá melhor e maior impacto na taxa de sucesso da gravidez.

O aumento da prevalência do síndrome do ovário poliquístico nos últimos anos pode dever-se em grande parte ao stress a que as mulheres estão sujeitas na sua vida diária; no entanto, esta relação não está devidamente comprovada. Os resultados de uma pesquisa aprofundada sobre este tema poderão ser promissores para a sua potencial resolução.

O estudo do níveis de cortisol capilar parecem ser mais precisos do que o cortisol salivar no que diz respeito a níveis de stress crónicos, pelo que mais estudos devem ser realizados de modo a verificar esta relação e posterior utilização deste método para a obtenção de resultados mais fidedignos.³⁸ Além disso, alguns estudos mais antigos não conseguiram encontrar um efeito das intervenções psicológicas no cortisol capilar, daí ser importante avaliar a eficácia das intervenções psicológicas e outras na redução dos níveis de cortisol e os seus efeitos subsequentes nos resultados da FIV.³⁸

A depressão é uma patologia cada vez mais frequente na sociedade moderna e alguns estudos apontam que os doentes com esta patologia são um grupo de risco para recorrência de sintomas depressivos durante e após os tratamentos para a infertilidade. No entanto, a depressão não tem sido referida como fator com influência negativa no sucesso do tratamento, mas são necessários mais estudos para avaliar esta relação.⁵¹

9. Conclusão

Estima-se que a infertilidade afete cerca de 80 milhões de pessoas em todo o mundo, o que leva a uma discussão importante quanto às suas causas, que podem ser atribuídas tanto a mulheres, homens ou uma combinação de ambos os elementos do casal. Estas causas variam consoante o nível socio-económico de diferentes comunidades, já que nos países em desenvolvimento se deve em grande parte a infeções do trato genital como resultado de doenças sexualmente transmissíveis, infeções pós-parto ou pós-aborto, ou ainda tuberculose pélvica, enquanto que nos países desenvolvidos parece estar mais associada a fatores relacionados com estilos de vida, nomeadamente alguns que favorecem níveis crónicos de stress elevados tais como, ritmo diário stressante, preocupações, o tabaco, o álcool, a obesidade, o exercício físico em excesso ou a desnutrição e que podem provocar alterações no eixo HHA.¹⁴ Esta ativação crónica do eixo HHA vai provocar um hipercortisolismo que tem grande influencia a vários níveis, nomeadamente a nível gonadal, já que inibe a secreção pulsátil de GnRH e conseqüentemente há uma diminuição de LH e FSH na mulher. Além disso, tem uma ação direta sobre o testículo pela redução do número de recetores de LH nas células de Leydig, o que vai diminuir a secreção de testosterona pelas mesmas, fatores importantes que condicionam o aparecimento de casos de infertilidade.^{11,27} Além de aumentar os níveis de cortisol, o stress parece ter também repercussões noutros biomarcadores como é o caso da alfa-amilase salivar que, apesar de ser menos utilizada para fins diagnósticos, tem os seus níveis aumentados como resposta a stress psicossocial crónico.³³

Assim, o estilo de vida atual é grande potenciador de infertilidade e uma vez estabelecida esta relação pode-se tentar prevenir este problema com métodos que visem atuar a nível psicossocial, incitando a redução do consumo de tabaco, álcool, evitando uma vida extremamente desgastante, a obesidade e a desnutrição devido a distúrbios alimentares.

Com o avançar dos anos foram sendo desenvolvidas outras técnicas que pretendem dar resposta a casais que não conseguem conceber. A FIV é uma das mais utilizadas atualmente; no entanto, devido aos níveis de ansiedade que cria pela possibilidade de insucesso, não é uma técnica 100% fiável. Cerca de 2-54% das mulheres sofrem de depressão durante o tratamento enquanto que 12-28% das mulheres sofrem de ansiedade. Estes são fatores de risco para que cerca de 13% das mulheres tenham ideias suicidas aquando da falência do tratamento.¹⁴ Assim, a intervenção psicológica ganha grande importância não apenas para diminuir os sintomas psicológicos negativos, a ansiedade, depressão e fobias, mas também para melhorar a saúde física e obter uma gravidez bem-

sucedida. O aconselhamento psicossocial deve ser oferecido em qualquer fase do tratamento de infertilidade, e não apenas quando o tratamento falha uma vez que este pode ser uma forma valiosa de aumentar a probabilidade de sucesso do tratamento ao diminuir os níveis de ansiedade e ainda de lidar com o stress causado com o eventual fracasso.^{14,58}

Deste modo, e uma vez estabelecido o diagnóstico, deve ser ponderada a utilização de medidas mais direcionadas com recurso a terapias comportamentais de grupo tais como a terapia *mind/body*, *mindfulness*, e individuais como intervenções cognitivas de “*coping*” e de relaxamento auto-administrada (CCRI) ou Intervenção de Reapreciação Positiva (PRCI). Todas estas técnicas mostraram ter impacto tanto nos níveis de stress e ansiedade como na taxa de sucesso do tratamento da infertilidade, o que revela ser então uma medida com múltiplos benefícios e que não deve ser esquecida ou ignorada.

Agradecimentos

Quero expressar o meu agradecimento a todas as pessoas que fizeram parte deste meu longo percurso e que de alguma forma me ajudaram a torná-lo possível.

Em primeiro lugar quero agradecer aos meus pais, ao meu irmão e à minha avó por me terem acompanhado em todas as etapas da minha vida e me terem tornado aquilo que sou hoje.

De seguida, agradecer ao meu namorado, João Gonçalves, pelo companheirismo, paciência e compreensão em todo o meu trajeto académico e ajuda na realização deste trabalho.

Por último, mas não menos importante, quero agradecer profundamente à minha orientadora, Dr.^a Simone Filipa Carrasqueira Subtil primeiramente por ter aceite orientar este trabalho e também por toda a disponibilidade, colaboração, empenho e ajuda durante a realização do mesmo: sem si não teria sido possível.

Referências bibliográficas

1. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. March 2018.
2. Martins M V., Peterson BD, Almeida VM, Costa ME. Direct and indirect effects of perceived social support on womens infertility-related stress. *Hum Reprod*. 2011;26(8):2113-2121.
3. Hasanpoor-Azghdy SB, Simbar M, Vedadhir A. The emotional-psychological consequences of infertility among infertile women seeking treatment: Results of a qualitative study. *Iran J Reprod Med*. 2014;12(2):131-138.
4. Campagne DM. Should fertilization treatment start with reducing stress? *Hum Reprod*. 2006;21(7):1651-1658.
5. Ilacqua A, Izzo G, Emerenziani G Pietro, Baldari C, Aversa A. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):115.
6. Alice D Domar P. Psychological stress and infertility. *UpToDate Wellesley, MA UpToDate*. 2017:14.
7. Wendy Kuohung M, Mark D Hornstein M. Overview of infertility UpToDate - causas, fatores de risco. 2017:10.
8. Kuohung W, Hornstein M. Causes of female infertility. *UpToDate Sist* 2011:8.
9. Kahveci B, Melekoglu R, Evruke IC, Cetin C. The effect of advanced maternal age on perinatal outcomes in nulliparous singleton pregnancies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):1-7.
10. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413-1439.
11. Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*. 2018.
12. Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab J Urol*. 2018;16(1):10-20.
13. Wisner HJ, Sandlow J, Köhler TS. Causes of male infertility. *Male Infertil Contemp Clin Approaches, Andrology, ART Antioxidants*. 2012:3-14.
14. De Berardis D, Mazza M, Marini S, et al. Psychopathology, emotional aspects and psychological counselling in infertility: A review. *Clin Ter*. 2014;165(3):163-169.
15. Enoch MA. The role of early life stress as a predictor for alcohol and drug dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;214(1):17-31.
16. Sheiner EK, Sheiner E, Carel R, Potashnik G, Shoham-Vardi I. Potential association

- between male infertility and occupational psychological stress. *J Occup Environ Med.* 2002;44(12):1093-1099.
17. Pampel FC, Boardman JD, Daw J, et al. Life events, genetic susceptibility, and smoking among adolescents. *Soc Sci Res.* 2015;54:221-232.
 18. Oliva A, Jiménez JM, Parra Á. Protective effect of supportive family relationships and the influence of stressful life events on adolescent adjustment. *Anxiety, Stress Coping.* 2009;22(2):137-152.
 19. Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: Systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril.* 2011;95(1):116-123.
 20. Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril.* 2005;84(4):919-924.
 21. Gundy karen VK, Rebellon CJ. A life-course perspective on the a"gateway hypothesis". *J Health Soc Behav.* 2010;51(3):244-259.
 22. Baird DT, Cnattingius S, Collins J, et al. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update.* 2006;12(3):193-207.
 23. Du Plessis SS, Cabler S, McAlister DA, Sabanegh E, Agarwal A. The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. *Nat Rev Urol.* 2010;7(3):153-161.
 24. Hewagalamulage SD, Lee TK, Clarke IJ, Henry BA. Stress, cortisol, and obesity: a role for cortisol responsiveness in identifying individuals prone to obesity. *Domest Anim Endocrinol.* 2016;56:S112-S120.
 25. Elezaj S, Gashi Z, Zeqiraj A, et al. Treatment of Infertility in Men with Post-traumatic Stress Disorder (PTSD) with the Method of Intrauterine Insemination. *Med Arch.* 2015;69(5):327.
 26. Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM, Sweeney AM, Buck Louis GM. Preconception stress increases the risk of infertility: Results from a couple-based prospective cohort study-the LIFE study. *Hum Reprod.* 2014;29(5):1067-1075. 2
 27. Cumming Dc QMEYSS. Acute suppression of circulating testosterone levels by cortisol in man. 1983;57(3):671-673.
 28. Yilmaz N, Kahyaoglu I, Inal HA, Görkem Ü, Devran A, Mollamahmutoglu L. Negative life events have detrimental effects on in-vitro fertilization outcome. *Hum Fertil.* 2015;18(3):220-224.
 29. Buck Louis GM, Lum KJ, Sundaram R, et al. Stress reduces conception probabilities across the fertile window: Evidence in support of relaxation. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2184-2189.
 30. Nater UM, Rohleder N, Gaab J, et al. Human salivary alpha-amylase reactivity in a psychosocial stress paradigm. *Int J Psychophysiol.* 2005;55(3):333-342.

31. Rohleder N, Nater UM. Determinants of salivary α -amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(4):469-485.
32. Van Lenten SA, Doane LD. Examining multiple sleep behaviors and diurnal salivary cortisol and alpha-amylase: Within- and between-person associations. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;68:100-110.
33. Vineetha R, Pai KM, Vengal M, Gopalakrishna K, Narayanakurup D. Usefulness of salivary alpha amylase as a biomarker of chronic stress and stress related oral mucosal changes - a pilot study. *J Clin Exp Dent*. 2014;6(2).
34. Whirledge S, Cidlowski JA. A role for glucocorticoids in stress-impaired reproduction: Beyond the hypothalamus and pituitary. *Endocrinology*. 2013;154(12):4450-4468.
35. Stalder T, Kirschbaum C, Kudielka BM, et al. Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;63:414-432.
36. van Stegeren AH, Wolf OT, Kindt M. Salivary alpha amylase and cortisol responses to different stress tasks: Impact of sex. *Int J Psychophysiol*. 2008;69(1):33-40.
37. Chatterton RT, Vogelsong KM, Lu Y, Hudgens GA. Hormonal responses to psychological stress in men preparing for skydiving. - PubMed - NCBI. 2015;82(8):10-16.
38. Massey AJ, Campbell BK, Raine-Fenning N, Pincott-Allen C, Perry J, Vedhara K. Relationship between hair and salivary cortisol and pregnancy in women undergoing IVF. *Psychoneuroendocrinology*. 2016;74:397-405.
39. Macrea MM, Martin TJ, Zagrean L. Infertility and obstructive sleep apnea: The effect of continuous positive airway pressure therapy on serum prolactin levels. *Sleep Breath*. 2010;14(3):253-257.
40. Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D. Role of L-carnitine in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):5.
41. Gordon C. Functional hypothalamic amenorrhea. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2010;363:365-371.
42. Hill EE, Zac E, Battaglini C, Viru M, Viru A HA. Exercise and circulating cortisol levels: the intensity threshold effect. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(7):587-591.
43. RsSande KM, Kawwas JF, Loucks T, Berga SL. Heightened Cortisol Response to Exercise Challenge in Women with Functional Hypothalamic Amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*. 2017.
44. Wiegner L, Hange D, Björkelund C, Ahlborg G. Prevalence of perceived stress and associations to symptoms of exhaustion, depression and anxiety in a working age population seeking primary care - An observational study. *BMC Fam Pract*. 2015;16(1):1-8.

45. Wierenga CE, Lavender JM, Hays CC. The potential of calibrated fMRI in the understanding of stress in eating disorders. *Neurobiol Stress*. 2018;9(May):64-73.
46. Wang JY, Li YS, Chen J De, et al. Investigating the relationships among stressors, stress level, and mental symptoms for infertile patients: A structural equation modeling approach. *PLoS One*. 2015;10(10):1-17.
47. Rooney KL, Domar AD. *Translational research*. 2018:41-47.
48. Martins M V., Peterson BD, Almeida V, Mesquita-Guimarães J, Costa ME. Dyadic dynamics of perceived social support in couples facing infertility. *Hum Reprod*. 2014;29(1):83-89.
49. Steuber KR, High A. Disclosure strategies, social support, and quality of life in infertile women. *Hum Reprod*. 2015;30(7):1635-1642.
50. Wiweko B, Anggraheni U, Elvira SD, Lubis HP. Distribution of stress level among infertility patients. *Middle East Fertil Soc J*. 2017;22(2):145-148.
51. Peterson BD, Sejbaek CS, Pirritano M, Schmidt L. Are severe depressive symptoms associated with infertility-related distress in individuals and their partners? *Hum Reprod*. 2014;29(1):76-82.
52. Rooney KL, Domar AD. The impact of stress on fertility treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016;28(3):198-201.
53. Kahyaoglu Sut H, Balkanli Kaplan P. Quality of life in women with infertility via the FertiQoL and the Hospital Anxiety and Depression Scales. *Nurs Heal Sci*. 2015;17(1):84-89.
54. An Y, Wang Z, Ji H, Zhang Y, Wu K. Pituitary-adrenal and sympathetic nervous system responses to psychiatric disorders in women undergoing in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril*. 2011;96(2):404-408.
55. Domar AD, Rooney KL, Wiegand B, et al. Impact of a group mind/body intervention on pregnancy rates in IVF patients. *Fertil Steril*. 2011;95(7):2269-2273.
56. Li J, Long L, Liu Y, He W, Li M. Effects of a mindfulness-based intervention on fertility quality of life and pregnancy rates among women subjected to first in vitro fertilization treatment. *Behav Res Ther*. 2016;77:96-104.
57. Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. Combined aerobic and resistance exercise training for improving reproductive function in infertile men: a randomized controlled trial. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2017;1306(August):apnm-2017-0249.
58. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgard NG, Ingerslev HJ, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5(1):e006592-e006592.