

Nídea Mafalda Pacheco Aveiro

## A infertilidade na mulher obesa

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Maria Conceição G. B. O. Castilho e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Nídea Mafalda Pacheco Aveiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2008010665, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

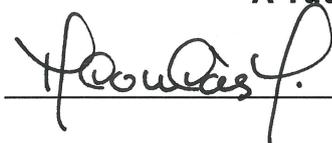
Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, á excepção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014.

---

(Nídea Mafalda Pacheco Aveiro)

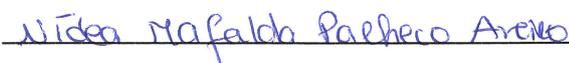
**A Tutora**



---

(Professora Doutora Maria Conceição G. B. O. Castilho)

**A Aluna**



---

(Nídea Mafalda Pacheco Aveiro)

*“A mente que se abre a uma nova ideia, jamais volta ao seu tamanho inicial.”*

**Albert Einstein**

## **AGRADECIMENTOS**

A realização desta monografia contou com importantes apoios e incentivos aos quais estarei eternamente grata.

À minha orientadora Professora Doutora Maria Conceição Castilho pela constante dedicação, disponibilidade, simpatia e pelos conhecimentos transmitidos, assim como críticas e sugestões relevantes ao longo da elaboração deste trabalho.

Aos meus pais, pilar da minha vida pessoal e profissional, um especial agradecimento por tudo, e por darem a oportunidade de realizar este sonho. Aos meus pais, devo tudo o que sou hoje.

Às minhas irmãs, pela constante motivação, força e apoio incondicional.

Ao Daniel pela motivação, paciência e disponibilidade durante esta fase.

Aos meus colegas e amigos, pela amizade, companheirismo e apoio.

## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 – Obesidade andróide (típica no sexo masculino) e obesidade ginóide (predominante no sexo feminino). .....	3
Figura 2 – (a) Tecido adiposo castanho e (b) Tecido adiposo branco [23]......	5
Figura 3 – Mecanismos pelos quais a obesidade pode levar à disfunção do ovário.....	9
Figura 4 – Ovário normal e ovário poliquístico visto por ultrassonografia transvaginal durante a fase folicular do ciclo menstrual [2]......	13

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 – Classificação da obesidade no adulto em função do IMC e risco de comorbilidade, segundo a OMS (2014) [19]......	4
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

## **SIGLAS E ABREVIATURAS**

FIV – Fecundação *In Vitro*

FSH – Hormona Folículo-Estimulante (*Follicle-Stimulationg hormone*)

GH – Hormona de crescimento (*Growth hormone*)

IMC – Índice de Massa Corporal

LH – Hormona Luteinizante (*Luteinizing hormone*)

MM – Massa Molecular

OMS – Organização Mundial de Saúde

SHBG – Globulina de Ligação à Hormona Sexual (*Sex Hormone Binding Globulin*)

SOP – Síndrome dos Ovários Poliquísticos

# ÍNDICE

<b>Agradecimentos</b> .....	<b>i</b>
<b>Lista de figuras</b> .....	<b>ii</b>
<b>Lista de tabelas</b> .....	<b>ii</b>
<b>Siglas e Abreviaturas</b> .....	<b>iii</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>v</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>vi</b>
<b>1. Introdução</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Infertilidade</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Obesidade</b> .....	<b>3</b>
3.1. Classificação e Patologias Inerentes à Obesidade.....	4
3.2. Tecido Adiposo .....	4
3.3. Processos Fisiopatológicos das Adipocinas Associados à Obesidade..	6
3.4. Alterações na Insulina .....	8
3.5. Efeitos da Obesidade nos Tecidos/Órgãos Reprodutivos .....	8
<b>4. Obesidade e Infertilidade</b> .....	<b>11</b>
4.1. Influência da Obesidade no Ciclo Menstrual .....	12
<b>5. Síndrome dos Ovários Poliquísticos</b> .....	<b>13</b>
5.1. Critérios de Diagnóstico.....	13
5.2. Fisiopatologia .....	14
5.3. Síndrome dos Ovários Poliquísticos e Obesidade .....	15
<b>6. Tratamento da Infertilidade na Mulher Obesa</b> .....	<b>16</b>
6.1. Tratamento Não Farmacológico .....	16
6.2. Tratamento Farmacológico.....	17
6.3. Tratamento Cirúrgico.....	18
<b>7. Papel do Farmacêutico</b> .....	<b>20</b>
<b>8. Conclusão</b> .....	<b>21</b>
<b>9. Referências Bibliográficas</b> .....	<b>22</b>

## RESUMO

A obesidade é um problema de saúde cada vez mais prevalente em todo o mundo, atingindo cerca de 10% da população mundial. Esta patologia está associada a inúmeros efeitos adversos na saúde reprodutiva feminina, nomeadamente ausência de ovulação, irregularidades menstruais, infertilidade, complicações na gravidez e aborto.

O tecido adiposo branco apresenta um papel importante no desenvolvimento normal da função reprodutiva feminina, atuando como um órgão endócrino ao secretar adipocinas que podem ser indicativas do estado ou da condição dessa função. O excesso de gordura no tecido adiposo causa distúrbios hormonais, principalmente nas adipocinas que, por sua vez, irá comprometer a fisiologia dos tecidos e órgãos reprodutivos, incluindo o hipotálamo, o ovário, o embrião e o endométrio.

As mulheres obesas são mais suscetíveis à infertilidade. Uma das causas mais comuns de infertilidade feminina é a Síndrome dos Ovários Poliquísticos e afeta 5-10% das mulheres em idade fértil. O tratamento de primeira linha para melhorar o desempenho reprodutivo em mulheres obesas é a perda de peso.

**Palavras-chaves:** Obesidade, tecido adiposo, mulheres, infertilidade, perda de peso.

## **ABSTRACT**

Obesity is a health problem increasingly prevalent worldwide, achieving about 10% of the world's population. This pathology is associated with numerous adverse effects on the female reproductive health, namely anovulation, irregular menses, infertility, pregnancy complications and miscarriage.

The white adipose tissue plays an important role in the normal development of the female reproductive function, acting as an endocrine organ by secreting adipokines that may be indicative of the state or condition of this function. Excess fat in the adipose tissue causes hormonal disorders, particularly in adipokines, which in turn will compromise the physiology of the reproductive organs and tissues, including the hypothalamus, the ovary, the embryo and the endometrium.

Obese women are more prone to infertility. One of the most common causes of female infertility is Polycystic Ovary Syndrome and affects 5-10% of women of reproductive age. The first line of treatment to enhance reproductive performance in obese women is weight loss.

**Keywords:** Obesity, adipose tissue, women, infertility, weight loss.

## I. INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema crescente de saúde pública predominante nos países desenvolvidos e tem um impacto significativo para a saúde feminina, nomeadamente distúrbios na função reprodutiva com ausência de ovulação, irregularidades menstruais, infertilidade, aborto, entre outros [1]. Atualmente, cerca de metade das mulheres em idade fértil têm excesso de peso ou são obesas [2]. Existe uma elevada prevalência de mulheres obesas na população infértil [3]. As mulheres necessitam de gordura corporal mínima como requisito essencial para a normal função reprodutiva. Gordura em excesso pode provocar anormalidades menstruais, infertilidade, abortos e dificuldades na realização de técnicas de reprodução assistida [4].

Um dos problemas associado com os distúrbios no sistema reprodutivo da mulher é a Síndrome dos Ovários Poliquísticos (SOP). Existe uma grande proporção de mulheres inférteis que apresentam esta síndrome e está relacionado com o aumento do risco de obesidade e outras anomalias metabólicas. Mulheres obesas e com SOP apresentam elevada frequência de irregularidades no ciclo menstrual, incluindo amenorreia e oligomenorreia e problemas de fertilidade [3]. Parece haver uma forte associação entre o aumento do índice de massa corporal, e a diminuição da concepção e das taxas de nascimentos, bem como o aumento das taxas de abortos [2].

Neste trabalho será apresentada uma revisão bibliográfica que fundamenta a monografia – “A infertilidade na mulher obesa”. Este tema surgiu aquando do meu estágio curricular em farmácia comunitária, uma vez que me deparei com alguns casos de infertilidade, relacionados com tratamentos de indução de ovulação. Fui motivada ainda, pelo facto de ser um tema bastante pertinente com interesse público e cada vez mais relevante na atualidade, notando-se uma enorme prevalência do uso de técnicas de reprodução assistida. Como se tem verificado na maior parte dos países desenvolvidos, um grande aumento de peso e também uma elevada incidência de infertilidade, principalmente na população mais jovem, decidi relacionar estes dois fatores, focando-me apenas na população feminina.

O objetivo deste trabalho centra-se na discussão do papel do tecido adiposo (obesidade) na incidência da infertilidade feminina. A pesquisa foi realizada usando os termos obesidade, infertilidade, tecido adiposo, adipocinas, leptina, SOP nas bases científicas electrónicas (PubMed, ScienceDirect, SciELO, Medline, B-On Pesquisa) abrangendo um período entre 2003 a 2014.

## 2. INFERTILIDADE

A infertilidade representa um problema complexo e crescente de diferentes causas e características que afetam a vida de homens e mulheres em todos os países e tem implicações médicas, psicológicas, socioculturais e éticas [5]. A infertilidade é definida como a incapacidade de conceber após 1 a 2 anos de relação sexual regular e desprotegida [6]. De acordo com os antecedentes reprodutivos do casal, é possível distinguir dois tipos de infertilidade: a primária e a secundária. A infertilidade primária consiste na incapacidade biológica de uma pessoa conceber, quando não existem antecedentes de gravidez no casal, correspondendo à situação mais comum. Pelo contrário, a infertilidade secundária é definida como a incapacidade de conceber após uma gravidez anterior, considerando que mantêm relações sexuais regulares e desprotegidas durante um período de dois anos [7-9].

A infertilidade foi reconhecida pela OMS como um problema de saúde pública, afetando aproximadamente 10% a 15% da população com uma incidência variável em todo o mundo. Embora seja uma doença identificável, o seu impacto físico sobre o casal afetado pode ser grave e pode levar à incapacidade social [5].

Algumas pesquisas demográficas demonstraram uma redução constante da taxa de natalidade em todos os países europeus, sem variações significativas entre as regiões e classes sociais. Nos países desenvolvidos, aproximadamente 15% da população é afetada pela infertilidade, e esta percentagem tende a ser maior nos países em desenvolvimento chegando a atingir nalguns cerca de 30%. Os fatores que afetam o sucesso e a saúde reprodutiva incluem o adiantamento da idade de concepção, a obesidade, o exercício físico excessivo, a dieta inadequada, o tabaco, o stress, o consumo de álcool/ cafeína e a exposição a poluentes ambientais e químicos [6].

As causas de infertilidade variam nas diferentes comunidades, podendo ser divididas em duas categorias: conhecidas e desconhecidas. Segundo Hull *et al.* (1983) as principais causas de infertilidade entre 708 casais investigados em Bristol foram: falha ovulatória (21%), fator tubário (14%), fator masculino (21%) e inexplicável (28%) [5].

### 3. OBESIDADE

A obesidade é reconhecida pela OMS como um problema de saúde pública caracterizando-se quando o IMC se encontra acima de  $30\text{kg/m}^2$  [10,11]. É definida pela acumulação excessiva ou anormal de tecido adiposo, capaz de comprometer o estado de saúde, como consequência de balanços energéticos positivos, onde a quantidade de energia ingerida é superior à dispendida [12]. A obesidade pode ser causada por diversos factores como: genéticos, ambientais e comportamentais [13]. Apresenta-se assim, como uma doença crónica, multifatorial que requer esforços continuados o seu controlo. Constitui uma ameaça para a saúde, sendo um importante fator de risco para o desenvolvimento e agravamento de algumas patologias, como a diabetes *mellitus*, osteoartrite, doenças cardiovasculares, apneia do sono, cancro da mama e do útero e distúrbios reprodutivos [4,14].

A prevalência da obesidade tem aumentado substancialmente, afetando 10% da população mundial [15]. Constitui uma grande epidemia mundial com impactos sérios sobre a morbilidade e mortalidade [16]. Aproximadamente metade da população dos Estados Unidos, Reino Unido, Europa e Austrália tem excesso de peso ou são obesos [17]. As mulheres são geralmente mais suscetíveis a contrair obesidade que os homens, devido ao facto do metabolismo ser mais baixo na mulher [18].

De acordo com as características morfológicas, existem dois tipos de obesidade: a obesidade andróide (central) cujo tecido adiposo está localizado principalmente no abdómen sendo predominante no sexo masculino; e a obesidade ginóide (periférica) é caracterizada pela acumulação de tecido adiposo sobretudo na parte inferior do corpo, regiões das coxas, ancas e nádegas, sendo característica do sexo feminino. A obesidade andróide está associada a um maior risco de complicações metabólicas [19]. Na Figura 1 representa-se os dois tipos de obesidade.



**Figura 1** – Obesidade andróide (típica no sexo masculino) e obesidade ginóide (predominante no sexo feminino).

### 3.1. CLASSIFICAÇÃO E PATOLOGIAS INERENTES À OBESIDADE

O IMC é um método mais utilizado na prática clínica que permite avaliar a relação entre o peso e a altura de um indivíduo. Trata-se de um método simples, útil e rápido para a estimativa do nível de gordura de cada pessoa e foi adotado internacionalmente pela OMS para classificar a obesidade [17,20]. É determinado pelo quociente entre a massa ( $m$ ) de um indivíduo e o quadrado de sua altura ( $h$ ), em que a massa está expressa em quilogramas e a altura em metros. No cálculo do IMC utiliza-se a seguinte fórmula:

$$IMC(\text{kg/m}^2) = \frac{m}{h^2}$$

A OMS definiu a obesidade em várias categorias de acordo com o índice de massa corporal como se apresenta na seguinte tabela.

**Tabela I** – Classificação da obesidade no adulto em função do IMC e risco de comorbidade, segundo a OMS (2014) [20].

Classificação	IMC [ $\text{Kg/m}^2$ ]	Risco de comorbidade
Baixo Peso	<18,5	Baixo mas risco aumentado de outros problemas clínicos
Normal	18,5 – 24,9	Médio
Excesso de Peso	25,0 – 29,9	Aumentado
Obesidade Classe I	30,0 – 34,99	Moderado
Obesidade Classe II	35,0 – 39,99	Grave
Obesidade Classe III	> 40,0	Muito grave

Existem algumas limitações para o cálculo do IMC, dado que não é válido universalmente e não tem em conta a adiposidade central nem a etnia [17].

Todas as evidências sugerem que o aumento da prevalência da obesidade tem um impacto significativo na saúde reprodutiva da mulher [18]. Esta patologia tem vindo a aumentar, rapidamente, entre mulheres em todo o mundo e está associada com numerosos distúrbios na função reprodutiva, como ausência de ovulação, ciclos menstruais irregulares, problemas de infertilidade, aborto espontâneo e complicações na gravidez [1,16].

### 3.2. TECIDO ADIPOSEO

#### 3.2.1. Fisiologia

O tecido adiposo é um órgão metabolicamente ativo e essencial para o organismo, desempenhando funções fisiológicas importantes, que contribuem para a homeostasia corporal.

Quanto à sua classificação, existem duas formas de tecido adiposo: o branco, unilocular e o tecido adiposo castanho ou multilocular que diferem entre si na cor, distribuição, vascularização e atividade metabólica (Figura 2). O primeiro está presente em maior quantidade nos adultos, enquanto que o tecido adiposo castanho é encontrado em grandes quantidades durante a infância mas é escasso nos indivíduos adultos. O tecido adiposo branco apresenta células que se dispõem numa única gotícula de gordura predominante e que ocupa quase todo o seu espaço celular. A sua cor varia entre o branco e o amarelo-escuro consoante o teor de carotenóides. O tecido adiposo branco atua como reserva energética do organismo. O tecido adiposo castanho, pelo contrário, apresenta células que contêm várias gotículas de gordura, possui vários vacúolos de gordura e várias mitocôndrias. A sua cor castanha é devido à vascularização abundante e às numerosas mitocôndrias. É especializado na produção de calor e portanto, participa ativamente na regulação da temperatura corporal [21].

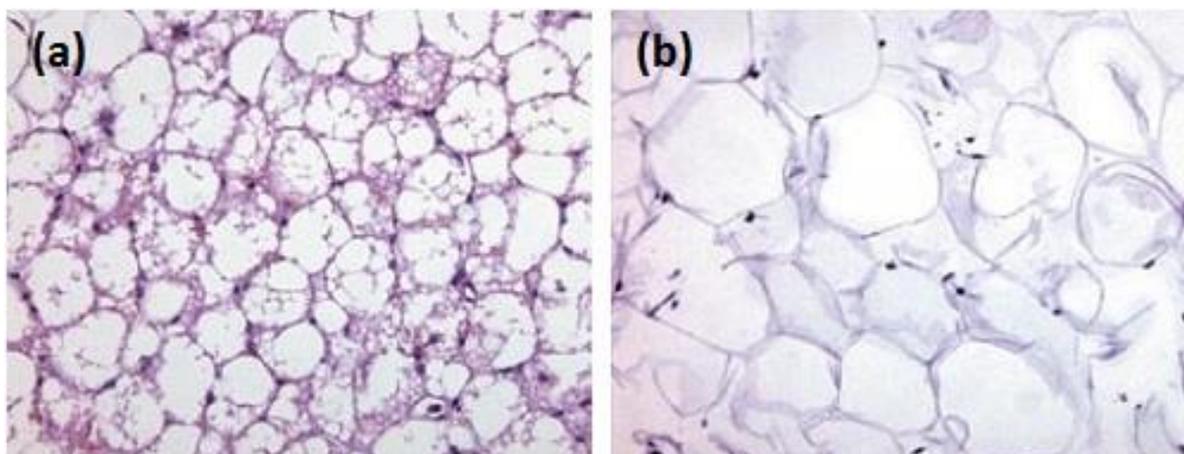


Figura 2 – (a) Tecido adiposo castanho e (b) Tecido adiposo branco [23].

### 3.2.2. Função Endócrina

O tecido adiposo branco é um órgão multifuncional que para além de ter um papel fundamental no armazenamento de lípidos, apresenta uma função endócrina crucial. Este tecido inclui a resposta a uma variedade de sinais, secretando adipocinas pró-inflamatórias como: a leptina, a resistina, o  $\text{TNF } \alpha$  e o IL-6 e a adipocina anti-inflamatória denominada de adiponectina que podem ser indicativas do estado ou da condição reprodutiva. Estas moléculas são citocinas produzidas principalmente por adipócitos e estão implicadas na diferenciação dos mesmos, no metabolismo energético, na insulino-resistência, na inflamação, na imunidade, no cancro e na angiogénese [16,22,24]. São consideradas o elo de ligação entre o sistema nervoso central e os tecidos periféricos [18]. A ocorrência de

anormalidades nas adipocinas pode causar inflamação e sinalização celular anormal, o que pode comprometer o metabolismo e a função celular [25].

O tecido adiposo é também um local importante na produção e metabolismo das hormonas esteróides, englobando as hormonas sexuais. Este tecido tem a capacidade de converter androgénios em estrogénios (actividade aromatase) e estradiol em estrona e dehidroepiandrosterona para androstenediol [4]. A secreção da gonadotropina é inibida pela conversão periférica de androgénios em estrogénios, no tecido adiposo, alterando o desenvolvimento folicular [10].

### **3.3.PROCESSOS FISIOPATOLÓGICOS DAS ADIPOCINAS ASSOCIADOS À OBESIDADE**

#### **3.3.1. Leptina**

A leptina foi descoberta pela primeira vez em 1994 após a clonagem do gene de obesidade de um rato. É uma proteína secretada por adipócitos com massa molecular de 16 kDa [18]. Esta adipocina tem contribuído para o enorme avanço no conhecimento sobre o controlo do apetite e a regulação do peso corporal. Elevados níveis de leptina provocam a redução da ingestão de alimentos e estimulam o gasto energético; pelo contrário, níveis reduzidos desta adipocina estimulam a ingestão de alimentos e reduzem o gasto de energia [12].

Experiências realizadas em animais mostraram que a leptina informa o hipotálamo sobre as reservas de gordura, estado nutricional e induz mudanças no comportamento alimentar e na termogénese, dirigidos no sentido de manter a homeostasia nutricional. A leptina é o produto do gene “ob” e tem efeitos significativos sobre o sistema reprodutivo de roedores. A ausência do comprimento completo deste gene, ou do seu receptor, leva à obesidade grave, hiperfagia, ocorrendo um reduzido gasto de energia e, conseqüentemente, disfunção reprodutiva em ratos [12].

As funções reprodutivas da leptina incluem o papel de regular o desenvolvimento embrionário inicial através de um efeito estimulante no eixo hipotalâmico-hipofisário e de um efeito inibitório nas gónadas [16]. Ao nível do ovário, a leptina pode afetar o ciclo menstrual através de um efeito inibitório no crescimento dos folículos, devido à presença de receptores de leptina nas células foliculares. Os níveis de leptina no soro variam ao longo do ciclo menstrual, aumentando durante a fase folicular e lútea. Além disso, a influência da leptina no desenvolvimento folicular e maturação do oócito pode ter implicações na indução da ovulação e nas técnicas de reprodução assistida. Na obesidade, as concentrações de

leptina estão aumentadas no fluido folicular e no soro, podendo provocar a inibição da LH e da esteroidogênese nas células granulosa e teca. Estes são os mecanismos pelos quais pode ocorrer uma reduzida fertilidade nas mulheres obesas [18].

### 3.3.2. Resistina

A resistina foi identificada em 2001 por Steppan *et al.* É uma proteína rica em cisteína com 12 kDa e secretada pelo tecido adiposo [24]. Tem um papel importante na homeostase energética, no metabolismo da glucose dos lípidos, na função cardiovascular e na imunidade [18]. A resistina está fortemente envolvida com a resistência à insulina e com a obesidade em roedores, no entanto, o seu papel em seres humanos, ainda é incerto. Nos seres humanos, a resistina é produzida principalmente pelos macrófagos e monócitos, enquanto que nos roedores é mais expresso no tecido adiposo. Estes dados sugerem que a resistina induz insulino-resistência e um aumento dos níveis de resistina plasmáticos contribuindo para a diminuição da sensibilidade à insulina na obesidade. No entanto, em indivíduos saudáveis, o gene de expressão da resistina está muito reduzido. Portanto, o envolvimento da resistina na resistência à insulina necessita de ser confirmada [24].

### 3.3.3. Interleucina-6

É um importante mediador inflamatório e cerca de 30% dos seus níveis séricos derivam do tecido adiposo. A sua concentração aumenta com a obesidade e diminui com a perda de peso. O aumento da concentração desta adipocina está associado à diminuição da sensibilidade da insulina, sugerindo um efeito negativo na função reprodutiva [27].

### 3.3.4. Factor de Necrose Tumoral (TNF- $\alpha$ )

O TNF- $\alpha$  é produzido no tecido adiposo e a sua concentração plasmática está diretamente relacionada com o IMC e com hiperinsulinemia. Estudos *in vitro* demonstraram que o TNF- $\alpha$  estimula a secreção da leptina e diminui a secreção da adiponectina. Níveis elevados do fator de necrose tumoral têm efeitos negativos na função reprodutiva. Estudos indicam que o TNF- $\alpha$  e seus recetores são expressos no endométrio humano e têm sido implicados com um fator potencial para a diminuição da conceção. Contudo, esta adipocina apresenta um papel importante em vários aspectos na função do ovário, incluindo a ovulação, esteroidogênese, proliferação e diferenciação celular e regressão do corpo lúteo [27].

### **3.3.5. Adiponectina**

A adiponectina foi descoberta em 1995 e é uma proteína com 244 aminoácidos e 30 kDa de MM. É uma adipocina produzida principalmente pelo tecido adiposo e está presente em elevadas concentrações no soro de indivíduos saudáveis. A expressão do gene adiponectina e as concentrações plasmáticas estão inversamente relacionadas com o IMC [24]. Assim, os níveis de adiponectina diminuem com a obesidade e são negativamente associadas com a insulina plasmática, ou seja, baixos níveis de adiponectina provocam níveis aumentados de insulina na circulação. Esta adipocina pode assim, proporcionar o elo importante entre obesidade, resistência à insulina e o estado resultante de hiperandrogenismo [16].

As funções da adiponectina incluem: a homeostase energética, o controlo da ingestão alimentar, a inibição da aterosclerose e a produção de glucose pelo fígado, e aumento da sensibilidade à insulina e ação anti-inflamatória [18,27]. Estudos indicam que a sinalização da adiponectina pode ser importante para o desenvolvimento e implantação embrionária [25].

### **3.4. ALTERAÇÕES NA INSULINA**

A insulina é uma hormona produzida pelo pâncreas que é responsável pela regulação do metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e das proteínas. A insulino-resistência é uma consequência da obesidade e apresenta graves efeitos na função reprodutiva como é o caso da anovulação [10]. A hiperinsulinemia também é responsável pela anovulação em mulheres obesas, que resulta da estimulação excessiva da produção de androgénio pelas células teca do ovário. Elevados níveis de insulina provocam a inibição da SHBG, que é outro fator para a ocorrência de hiperandrogenemia [18].

### **3.5. EFEITOS DA OBESIDADE NOS TECIDOS/ÓRGÃOS REPRODUTIVOS**

A obesidade afeta a fisiologia reprodutiva a vários níveis incluindo os tecidos e órgãos reprodutivos como: o hipotálamo, o ovário, o folículo ovárico, o oócito, o embrião e o endométrio [1].

#### **3.5.1. Hipotálamo**

Mulheres obesas apresentam uma redução da amplitude de pulso de LH e diminuição da excreção de progesterona. Além de causar ausência de ovulação, a pulsatilidade anormal de LH pode afetar a foliculogénese provocando uma implantação anormal do oócito e reduzida qualidade do mesmo e/ou alteração do desenvolvimento do endométrio. Consequentemente, pode afetar a função do corpo lúteo na fase lútea [25,28]. Como foi

referido anteriormente, a leptina tem um efeito estimulante na secreção de LH e FSH. A resistência da leptina associada à obesidade pode reduzir esta estimulação e resultar no decréscimo da excreção de LH [28].

### 3.5.2. Ovário, Folículo Ovárico e Oócito

Com o aumento das taxas de obesidade em mulheres jovens e o aumento da prevalência da infertilidade e ausência de ovulação associadas à obesidade, vários laboratórios começaram a investigar os impactos da obesidade nas funções do ovário [29]. Na figura 3 pode observar-se alguns efeitos causados pela obesidade. Os resultados indicam que o ovário é afetado pela obesidade causando acumulação de lípidos, stress oxidativo do retículo endoplasmático e ativação de vias de inflamação.

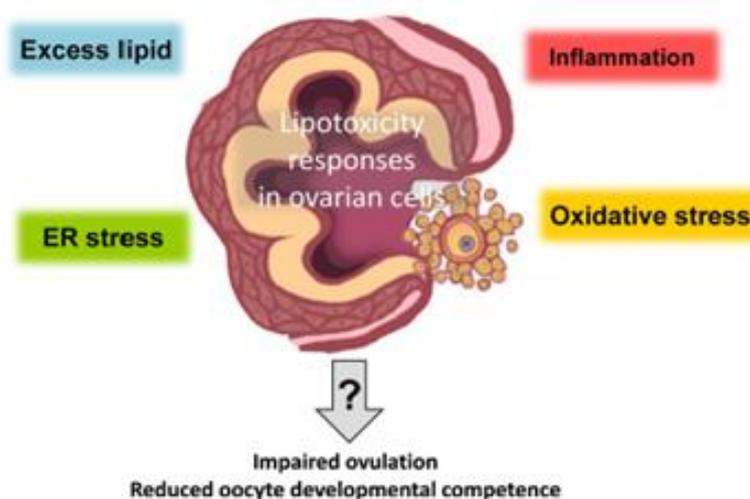


Figura 3 – Mecanismos pelos quais a obesidade pode levar à disfunção do ovário.

A lipotoxicidade é um mecanismo pelo qual a ingestão de alimentos gordos e de gordura pode comprometer os tecidos reprodutivos. Este processo é caracterizado pela circulação excessiva de ácidos gordos saturados que são produzidos pelos adipócitos e provenientes da dieta. Quando os adipócitos são incapazes de armazenar os ácidos gordos, outro tipo de células, não adiposas, começam a armazenar a gordura, provocando um aumento na produção de espécies reativas de oxigénio e, conseqüentemente, disfunção mitocondrial, stress do retículo endoplasmático e por fim, morte celular. Os tecidos reprodutivos afetados incluem as células granulosas e os oócitos, e, naturalmente comprometem a maturação e a qualidade do oócito [25]. Assim, é importante compreender: que tipo de lípidos se acumula nas células do ovário; quais as circunstâncias nutricionais e hormonais que levam a essa acumulação; se o aumento intracelular de lípidos é responsável pelas respostas inflamatórias e stress nas células do ovário e outras células [29].

Brewer e Balen (2010) referem que o aumento das taxas de aborto em mulheres obesas pode ser causado pela redução da qualidade do oócito [30].

Emily *et al.* (2012) demonstraram os efeitos da obesidade nos ovários dos ratos. Isolaram os ovários dos ratos obesos e dos controlos não obesos e de seguida foram marcados para a apoptose. Verificaram que os folículos ováricos pertencentes aos ratos obesos sofreram maior apoptose e observaram ainda, que os oócitos eram mais pequenos e pouco maduros em comparação com os controlos. Estes autores fizeram outro estudo em que isolaram o fluido folicular a partir de mulheres submetidas a FIV<sup>1</sup>. Explicaram que o aumento das concentrações de ácidos gordos livres presentes no fluido estava associado com uma reduzida qualidade dos oócitos [25].

### 3.5.3. Embrião

O desenvolvimento embrionário inicial é em grande parte ativado pelo oócito. Neste sentido, como a obesidade afeta o desenvolvimento do oócito, este por sua vez, pode comprometer o desenvolvimento embrionário. O ambiente desfavorável do útero e das trompas também pode ter influência na qualidade do embrião [25].

Em 2001, Carrell *et al.* através de um estudo prospetivo com 247 mulheres submetidas a FIV, demonstraram que as mulheres obesas ( $IMC > 30\text{kg/m}^2$ ), tinham embriões com menor qualidade em comparação com mulheres com IMC ( $20\text{-}30\text{kg/m}^2$ ) [30].

### 3.5.4. Endométrio

O endométrio é outro tecido que pode ser afetado pela obesidade.

Foi proposto por Bellver *et al.* (2007), que o modelo de doação de oócitos proporciona o melhor modelo humano para discriminar entre os efeitos da obesidade sobre o oócito, embrião, endométrio [30]. Neste modelo, os oócitos de dadoras saudáveis são transferidas para as mulheres incapazes de conceber com os seus próprios oócitos. Foi avaliado o impacto do aumento do IMC da mulher dadora de oócitos sobre a taxa de sucesso de implantação embrionária, taxa de gravidez e de aborto, bem como a probabilidade de nascimentos [25]. No entanto, a validade deste modelo tem sido discutida por alguns autores que sugeriram haver diferenças entre as mulheres obesas e não obesas que necessitam de doação de oócitos.

<sup>1</sup> FIV – é uma técnica de reprodução medicamente assistida desenvolvida por Edwards e Steptoe. Resulta de uma fecundação no laboratório, a fim de obter embriões que, posteriormente são transferidos para o útero da mulher [31].

Em 2001, Loveland *et al.* realizaram um estudo caso-controlo com 139 mulheres submetidas a 180 ciclos de FIV. Verificaram que as mulheres com  $IMC > 25\text{kg/m}^2$  apresentavam taxas de gravidez reduzidas e elevadas taxas de aborto [30].

#### 4. OBESIDADE E INFERTILIDADE

A obesidade e a infertilidade na população feminina parecem estar relacionadas. Foram feitos vários estudos que mostraram uma associação entre o aumento do IMC e a diminuição de fertilidade na mulher.

Em 1993, Zaadstra *et al.* demonstraram que as mulheres férteis com obesidade central demoraram mais tempo a engravidar em comparação com as mulheres com obesidade periférica embora possuindo o mesmo IMC [3]. Este estudo foi crucial, sugerindo que a distribuição do tecido adiposo tem influência na gestação.

No ano seguinte, Grodstein *et al.* demonstraram que a infertilidade provocada pela ausência de ovulação em 1880 mulheres inférteis e 4023 controlos era mais comum em mulheres com  $IMC > 26,9\text{ kg/m}^2$ , podendo concluir-se que um ligeiro excesso de peso pode já ter um efeito negativo na fertilidade [4]. Estes autores verificaram que o elevado valor de IMC ( $33,1\text{ kg/m}^2$ ) de um grupo de mulheres sem outras patologias, que foram submetidas a inseminação artificial, apresentaram uma reduzida probabilidade de conceção. Este foi um estudo particularmente importante porque algumas mulheres necessitaram de tratamento para induzir a ovulação. Neste sentido, é possível associar o aumento da massa corporal com o aumento da incidência de infertilidade [4].

Rich-Edwards *et al.* (2002) fizeram uma associação entre o IMC e o risco relativo de infertilidade, em que este risco foi elevado para valores de IMC superiores a  $24\text{kg/m}^2$  [18,32]. Demonstraram ainda que as mulheres obesas são três vezes mais suscetíveis de apresentar um quadro de infertilidade em relação às mulheres com IMC normal [30].

Em 2007, Gesink Law *et al.* fizeram um estudo num grande grupo de mulheres nos EUA, e verificaram que as mulheres obesas tinham uma probabilidade reduzida (18%) de conceber num determinado mês, que se traduziu no prolongamento do tempo de engravidar de cerca de 2 meses a mais em comparação com as mulheres não obesas [29].

No ano de 2010, de acordo com Brewer e Balen, a obesidade diminuiu a taxa de sucesso de concepção tanto nos ciclos de concepção natural como nas técnicas de reprodução assistida [11].

#### 4.1. INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NO CICLO MENSTRUAL

Alguns estudos apontam que a obesidade tem um impacto negativo no ciclo menstrual, demonstrando que as mulheres obesas estão mais sujeitas a ter irregularidades menstruais (amenorreia e oligomenorreia) paralelamente às mulheres não obesas [3].

Já em 1953, Mitchell e Roger demonstraram que os distúrbios menstruais eram quatro vezes mais comuns em mulheres obesas do que em mulheres com peso normal e 45% das mulheres com amenorreia eram obesas [4].

Mais tarde, em 1979, Hartz *et al*, verificaram que a presença de ciclos com ausência de ovulação estava fortemente associada com a obesidade, uma vez que as mulheres obesas tinham uma taxa de distúrbio menstrual 3.1 vezes mais frequente que as mulheres com IMC dentro dos parâmetros normais (18.5-25.0 kg/m<sup>2</sup>). Demonstraram também que a obesidade na adolescência está positivamente correlacionada com irregularidades menstruais na fase adulta, bem como com ciclos anormais e longos, fluxo intenso e hirsutismo [4].

Em 1997, Lake *et al*. fizeram um estudo longitudinal com cerca de 5800 mulheres britânicas, nascidas em 1958, nas idades de 7, 11, 16, 23 e 33 anos. Neste estudo relacionaram o efeito da obesidade com o ciclo menstrual [3]. Verificaram que a obesidade na infância (7 anos de idade) e no início da idade adulta (23 anos) aumentou o risco de problemas menstruais (odds ratio de 1,59 e 1,75 respectivamente) [30].

Posteriormente, em 2003, Castillo-Martinez *et al*. realizaram um estudo sobre a relação entre a duração do ciclo menstrual e os graus de obesidade na população mexicana. Foram envolvidos 120 mulheres obesas, com idades compreendidas entre 18 e 40 anos. Concluíram que 30% das mulheres apresentavam irregularidades no ciclo menstrual, 18.3% tinham oligomenorreia e 11,7% com amenorreia. Verificaram também, que mulheres com obesidade grau  $\geq$  4 tinham maior frequência de ciclos menstruais irregulares (54%) comparativamente às mulheres com obesidade grau 1 e 2 (19%). Concluíram assim, que o grau de obesidade estava associado com aumento dos distúrbios no ciclo menstrual [33].

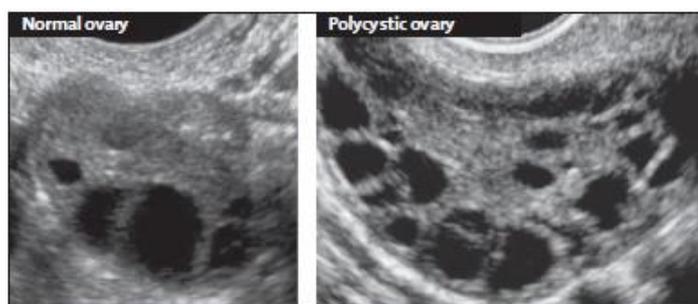
## 5. SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLIQUÍSTICOS

A síndrome dos ovários poliquísticos, também conhecida por síndrome de Stein-Leventhal, é o distúrbio endócrino mais comum nas mulheres e afeta cerca de 5% a 10% das mulheres em idade fértil. É uma síndrome heterogênea caracterizada por uma etiologia incerta resultante da interação entre condições genéticas, comportamentais e ambientais, apresentando como principais sintomas: amenorreia, oligomenorreia, hirsutismo, obesidade, infertilidade, ovários poliquísticos e acne [34].

### 5.1. CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO

#### 5.1.1. Ovários Poliquísticos

É realizada uma ultrassonografia transvaginal para visualizar os ovários. A presença de 12 ou mais folículos medindo 2 a 9 mm de diâmetro, ou o aumento do volume do ovário na fase folicular são dados suficientes para fazer um diagnóstico da SOP [35]. Na figura 4, está apresentado um exemplo de uma avaliação por ultrassonografia.



**Figura 4** – Ovário normal e ovário poliquístico visto por ultrassonografia transvaginal durante a fase folicular do ciclo menstrual [35]. Os círculos escuros correspondem aos folículos em desenvolvimento. O ovário poliquístico é normalmente maior e contém um número elevado de folículos em desenvolvimento.

#### 5.1.2. Hiperandrogenismo

Clinicamente, o hiperandrogenismo é diagnosticado principalmente pela avaliação de manifestações cutâneas resultante do excesso de actividade androgénica, como por exemplo, hirsutismo, acne e alopecia. Hirsutismo é o sintoma mais comum, estando presente em cerca de 60% nas mulheres com SOP [35,36].

#### 5.1.3. Anovulação Crónica

O diagnóstico da anovulação crónica é mais fácil do que o do hiperandrogenismo, porque os principais sinais clínicos designados de oligomenorreia ou amenorreia variam em duração mas são inequívocos. A oligomenorreia é definida como a ocorrência de menos de

8 períodos por ano, ou duração dos ciclos superior a 35 dias. A amenorreia, pelo contrário, é a ausência de menstruação por mais de 3 meses e sem ocorrência de gravidez [35].

#### 5.1.4. Obesidade

O excesso de peso agrava as anormalidades metabólicas e reprodutivas em mulheres com esta síndrome. A obesidade está presente em pelo menos 30% das mulheres com SOP e está associada com a resistência à insulina, intolerância à glucose e dislipidemia. Está também correlacionada com a diminuição de SHBG (hormona que se liga à testosterona), causando um aumento de testosterona livre em circulação e, conseqüentemente pode acentuar os sintomas relacionados com excesso de androgénio [35,36].

### 5.2. FISIOPATOLOGIA

Devido à heterogeneidade da SOP, há múltiplos mecanismos fisiopatológicos subjacentes. Várias teorias têm sido propostas para explicar a patogénese deste distúrbio:

- Alteração da secreção da hormona de libertação de gonadotrofina resultando no aumento da secreção de LH.
- Alteração da secreção de insulina e função da insulina resultando em hiperinsulinemia e insulino-resistência.
- Defeito na síntese de androgénio resultando num aumento da produção do androgénio no ovário [36].

A secreção excessiva de LH é uma característica marcante da SOP. Mulheres com esta síndrome apresentam padrões anormais da pulsabilidade da gonadotrofina, que é caracterizada pela secreção excessiva de LH que, por sua vez, provocam um aumento na produção de androgénios pelas células teca do ovário. Cerca de 60 a 80% das mulheres com SOP têm elevada concentração de testosterona na circulação [35,36].

A resistência à insulina é uma perturbação metabólica característica associada com a SOP e precede o desenvolvimento da diabetes *mellitus* tipo 2. Estudos têm mostrado que 30% a 40% das mulheres com SOP têm diminuição da tolerância à glicose, e 10% das mulheres desenvolvem diabetes *mellitus* tipo 2 aos 40 anos. Vários estudos também têm mostrado uma forte correlação entre resistência à insulina e hiperandrogenismo [36]. A insulina atua sinergicamente com a LH para aumentar a produção de androgénios nas células do ovário. A insulina também diminui a síntese hepática e a secreção de SHBG, aumentando assim a quantidade de testosterona livre que é biologicamente disponível. Mulheres com SOP e com hiperinsulinemia têm elevados níveis de testosterona [36].

### 5.3. SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLIQUÍSTICOS E OBESIDADE

Vários estudos indicam que a obesidade está intimamente relacionada com a síndrome dos ovários poliquísticos [3,25,30,38].

Neste sentido, a presença de SOP pode agravar ainda mais o efeito da obesidade sobre o ciclo menstrual e conseqüentemente, resultar em vários distúrbios no sistema reprodutivo.

Em 2004, num estudo de revisão realizado por Norman *et al.* sobre a melhoria do desempenho reprodutivo em mulheres com excesso de peso/obesas [3], citaram algumas pesquisas efetuadas em 1995 (Balen *et al.* e Norman *et al.*) num grupo de 1741 mulheres britânicas com SOP. Concluíram que mais de metade das inquiridas com SOP apresentavam excesso de peso ou eram obesas. Foi ainda detetado que 70% das mulheres apresentavam irregularidades menstruais e que as mulheres obesas e com SOP tinham maior prevalência de distúrbios no ciclo menstrual.

Em 2000, Asuncion *et al.*, fizeram um estudo e verificaram que 20-69% das mulheres com SOP eram obesas ( $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ ) e que, independentemente do tipo de obesidade, as mulheres com SOP tinham elevada acumulação de gordura intra-abdominal [37]. Em 2002, Wang *et al.*, referiram que a obesidade era mais prevalente em mulheres inférteis e com SOP. Embora exista uma evidência que o IMC contribua significativamente para a gravidade dos problemas, como o risco de aborto, são necessários mais estudos para compreender melhor esta associação [3].

Apesar de a maioria das mulheres obesas não desenvolver um estado de hiperandrogenismo, muitas delas com infertilidade e sinais ou sintomas provocados pelo excesso de androgénio são afetadas pela SOP, cuja prevalência é de cerca de 5 a 7% nos países ocidentais. A elevada prevalência de SOP pode estar relacionada com a crescente epidemia mundial da obesidade, verificando-se a existência de mais de 50% de mulheres com SOP serem obesas [38]. Estas doentes caracterizam-se por apresentarem irregularidades hormonais e metabólicas comparativamente com as mulheres com peso normal e com SOP. Esta condição é influenciada negativamente pela presença de obesidade andróide [39].

## 6. TRATAMENTO DA INFERTILIDADE NA MULHER OBESA

### 6.1. TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Dado que a obesidade é uma síndrome metabólica associada a inúmeras doenças e ao aumento da mortalidade, são necessárias medidas de prevenção e tratamento desta patologia. A perda de peso deve ser considerada como primeira linha de tratamento nas mulheres obesas inférteis, onde uma pequena diminuição no IMC pode resultar numa melhoria significativa da função reprodutiva [16]. Assim, é recomendado como base de terapêutica, a implementação de alterações no estilo de vida, dando particular importância à atividade física e à restrição calórica.

#### 6.1.1. Atividade Física

A atividade física é importante para o equilíbrio de energia global [1]. A atividade de intensidade moderada durante 45 a 60 minutos por dia é necessária para evitar a evolução de excesso de peso ou de obesidade. O alargamento do período de tempo de 60 a 90 minutos de atividade física de intensidade moderada, também é imprescindível para evitar o ganho de peso em mulheres obesas [16]. Foi demonstrado que a atividade física moderada foi benéfica para todas as mulheres que tentaram engravidar [1].

#### 6.1.2. Dieta

Uma dieta saudável, como já foi referido, previne deficiências nutricionais, promove a saúde e reduz o risco de obesidade relacionada com morbilidades, como a infertilidade, a diabetes *mellitus* tipo 2 e a doença vascular.

Para a perda de peso, a ingestão calórica deve ser aproximadamente de 500 a 1000 calorias inferiores ao gasto de energia. A dieta deve ser hipoenergética, com teor elevado de proteína, reduzido teor em hidratos de carbono e deve ter uma proporção adequada de ácidos gordos insaturados e antioxidantes [18].

O uso de suplementos alimentares como o Chitosan® (chitosana) pode ser recomendado para a perda de peso. É uma fibra natural, solúvel obtida a partir da carapaça de crustáceos e produz efeitos de saciedade. Os multivitamínicos e suplementos de ferro também devem ser incluídos na dieta uma vez que estão associados a baixos riscos de infertilidade [1].

As dietas hipocalóricas são eficazes na perda de peso a curto prazo. Estas dietas podem melhorar as concentrações de testosterona livre, a relação LH / FSH e os níveis de insulina em jejum de doentes obesas com SOP [16].

## **6.2. TRATAMENTO FARMACOLÓGICO**

A terapêutica farmacológica para a infertilidade engloba o uso de fármacos indutores da ovulação e de fármacos anti-obesidade.

### **6.2.1. Indução da Ovulação**

Os fármacos usados para induzir a ovulação nas mulheres obesas incluem o citrato de clomifeno como primeira linha de tratamento e FSH como agente de segunda linha. O citrato de clomifeno é um antiestrogénio oral que eleva os níveis de FSH no soro, contribuindo para o crescimento folicular [16]. Este fármaco é muito utilizado por ser um seguro e efectivo nos casos de anovulação devido à SOP. Existe no mercado o clomifeno em formas orais sólidas cujo nome comercial é Dufine<sup>®</sup> e com a dosagem de 50 mg [42].

O letrozole é outro fármaco indicado para induzir a ovulação. É um inibidor da aromatase relativamente bem tolerado, tendo como principais efeitos adversos os distúrbios gastrointestinais e os afrontamentos. É reservado para mulheres com infertilidade relacionada com SOP que não respondem ao citrato de clomifeno ou que não toleram os seus efeitos adversos. O letrozole apresenta um tempo de semi-vida mais curto em relação ao citrato de clomifeno e, além disso, foi demonstrado em ensaios clínicos que o letrozole provoca um aumento das taxas de gravidez comparativamente ao citrato de clomifeno [41]. Atualmente existe no mercado letrozole em formas sólidas orais cujo nome comercial é Femara<sup>®</sup> com a dosagem de 2,5 mg [42].

### **6.2.2. Fármacos Anti-obesidade**

Os fármacos anti-obesidade são agentes farmacológicos indicados principalmente em doentes que não conseguem perder cerca de 10% do seu peso corporal, apesar da prática de actividade física e da dieta hipocalórica. Estes fármacos não devem substituir a dieta nem as mudanças de estilo de vida [18].

Os fármacos anti-obesidade são classificados de acordo com o seu local de ação em fármacos de ação central (ex.: sibutramina) e de ação periférica (ex.: orlistato). O orlistato é um inibidor da lipase gástrica e pancreática que reduz em 30% a absorção de gorduras provenientes da dieta. É muito bem tolerado, embora o principal efeito colateral dos distúrbios gastrointestinais (fezes oleosas, urgência e incontinência fecal) possa limitar a

compliance do doente, por isso a utilização correta do orlistato obriga à redução da ingestão de gorduras [16,42]. O orlistato tem sido a opção de preferência devido à sua baixa absorção sistémica [18]. No mercado, o orlistato apresenta-se com os nomes comerciais: Xenical® e Alli®. O primeiro é sujeito a receita médica e tem a dosagem de 120 mg. O segundo é de venda livre com dose mais baixa (60 mg).

A metformina é um fármaco que atua indiretamente na perda de peso [16]. Este fármaco quando usado conjuntamente com as mudanças de estilo de vida, pode induzir a perda de peso e reduzir a obesidade visceral [40]. Foi sugerido que a metformina é segura durante a gravidez e pode diminuir o risco de aborto em grávidas obesas [16].

A sibutramina (Reductil®) e o rimonabant (Acomplia®) também eram indicados para a perda de peso, contudo, foram retirados do mercado devido a inúmeros efeitos adversos. A sibutramina atua através da inibição seletiva da recaptação de serotonina e da norepinefrina, aumentando a saciedade [16]. Como efeitos adversos podem surgir insónias, náuseas, boca seca, obstipação, ansiedade, aumento da tensão arterial e da frequência cardíaca. O rimonabant é um fármaco regulador do apetite e normalizador da adiponectina, proveniente da planta *cannabis sativa*. É um bloqueador seletivo do recetor canabinóide-1 (CBI), tendo ficado demonstrado que este fármaco era efetivo na redução do peso corporal, melhorando os perfis metabólicos. No entanto, apresenta como principais efeitos secundários a depressão e outros efeitos psiquiátricos.

Existe ainda o Obesimed® que é um dispositivo médico usado para o tratamento da obesidade e não apresenta efeitos secundários.

### 6.3. TRATAMENTO CIRÚRGICO

A cirurgia bariátrica é altamente eficaz como um tratamento para a perda de peso em mulheres obesas e continua a ser uma opção para as mulheres que são incapazes de engravidar e não conseguem perder peso através de mudanças de estilos de vida saudáveis e do tratamento farmacológico [15,30]. Esta cirurgia é recomendada para pessoas com um IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, na presença de uma comorbidade que pode ser melhorada pela perda de peso [16]. A banda gástrica laparoscópica é um dos procedimentos mais utilizados.

Em 2008, Maggard *et al.* fizeram uma revisão sistemática sobre a fertilidade e gravidez, após a cirurgia bariátrica, tendo verificado que 49% das mulheres em idade reprodutiva conseguiram obter uma gravidez a termo depois da cirurgia. No geral, concluíram que houve melhores resultados de gravidez nas mulheres que recorreram à cirurgia bariátrica

comparativamente com as mulheres obesas sem intervenção cirúrgica. Os autores também observaram uma baixa incidência de diabetes gestacional, de pré-eclâmpsia e melhoria na taxa de natalidade [25].

Alguns estudos indicam que a cirurgia é um procedimento seguro e bem tolerado [18]. Contudo, outros estudos têm mostrado um aumento do risco de abortos logo após o tratamento cirúrgico [16]. Sendo assim, é recomendado que as mulheres aguardem por um período de um ano após a cirurgia antes de qualquer concepção, uma vez que é neste altura que decorre a perda de peso [40,41].

## **7. PAPEL DO FARMACÊUTICO**

O farmacêutico é o profissional de saúde mais próximo das populações tendo um papel fulcral na sociedade. Este apresenta uma formação adequada e conhecimentos técnico-científicos com capacidade de orientar, aconselhar, disponibilizar informação ao utente sobre determinada patologia. Sendo a obesidade um problema de saúde muito comum na sociedade actual, é necessário que o farmacêutico intervenha racionalmente de forma a aumentar a qualidade de vida da população, de um modo geral, e reduzir o risco de morbilidade e mortalidade associada a esta patologia.

A obesidade tem um impacto significativo na saúde reprodutiva da mulher. No caso de surgir na farmácia mulheres obesas e com problemas de fertilidade, cabe ao farmacêutico recomendar um tratamento não farmacológico que se baseia, essencialmente, em novos estilos de vida através de dietas saudáveis e atividade física regular para auxiliar a redução de peso. O farmacêutico pode fazer uma monitorização do peso através da avaliação do IMC e mediante o resultado obtido, deve fornecer todos os aconselhamentos necessários para um melhor controlo do peso corporal. Deve explicar ainda que a melhor maneira de aumentar a fertilidade baseia-se na diminuição do peso corporal que requer sempre redução da ingestão calórica a um nível inferior ao gasto energético. A forma mais saudável consiste na restrição da ingestão de gordura e de hidratos de carbono de absorção rápida. O farmacêutico poderá, eventualmente, indicar um acompanhamento com nutricionista. No caso destas medidas não serem suficientes para melhorar a performance reprodutiva da mulher obesa, é necessário recomendar uma ida ao ginecologista de forma a determinar a etiologia do problema relacionado com infertilidade e, a partir daí, consoante a terapêutica instituída pelo médico, indicar os conselhos e advertências adequados ao tratamento.

## **8. CONCLUSÃO**

Com este trabalho, foi possível estabelecer uma forte relação entre obesidade e infertilidade na população feminina.

É de realçar o aumento da taxa de obesidade a nível mundial, sobretudo no sexo feminino, podendo comprometer a sua fertilidade, ao produzir efeitos negativos na saúde reprodutiva a vários níveis.

As mulheres obesas que são submetidas a tratamentos de reprodução assistida por FIV, têm mais dificuldades em engravidar, podendo concluir que o aumento do IMC pode ter um impacto negativo para o sucesso do tratamento de infertilidade.

A síndrome dos ovários poliquísticos é também uma patologia muito comum em mulheres obesas e inférteis, sendo agravada pela obesidade.

Atualmente as mulheres obesas não têm noção de que os problemas de fertilidade que apresentam, podem estar relacionados com a obesidade e que a redução de peso corporal pode ser benéfico para a melhoria da performance reprodutiva. Neste sentido, é fundamental a perda de peso, como tratamento de primeira linha; mudanças permanentes do estilo de vida, mediante uma restrição calórica, e a prática de exercício físico regular. A terapêutica farmacológica deve ser usada como adjuvante ao tratamento de primeira linha, uma vez que não há nenhum fármaco que, isolado seja eficaz para o tratamento da obesidade. Em situações mais complicadas, deve ser recomendado pelo médico, a cirurgia bariátrica, no entanto, este tratamento está indicado para um número limitado de doentes.

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] JUNGHEIM, E., TRAVIESO, J., HOPEMAN, M. - Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutrition Reviews*. Vol. 71 (2013) S3-S8.
- [2] WEISS, R., I, CLAPAUCH, R. - Female infertility of endocrine origin. *Arq Bras Endocrinol Metab*. (2014) 144-152.
- [3] NORMAN, R., NOAKES, M., WU, R., DAVIES, *et al.* - Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weigh management. *Human Reproduction Update*. European Society of Human Reproduction and Embryology. Vol. 10, n. ° 3 (2004) 267-280.
- [4] PARIHAR, M. - Obesity and infertility. *Reviews in Gynaecological Practise* 3. (2003) 120-126.
- [5] LASHEN, H. – Investigations for infertility. *Obstetrics, Gynaecology and reproductive medicine*. Vol. 17, n. ° 7 (2007) 211-216.
- [6] PETRAGLIA, F., SEROUR, G., CHAPRON, C. – The changing prevalence of infertility. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. (2013) 54-58.
- [7] News medical. [Acedido a 24 de Março de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.news-medical.net/>
- [8] Saúde reprodutiva Infertilidade. [acedido a 24 de Março de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.saudereprodutiva.dgs.pt/upload/ficheiros/i009862.pdf>
- [9] Definição e causas da infertilidade – Medipedia. [Acedido a 28 de Março de 2014]. Diponível na Internet: <http://www.medipedia.pt/>
- [10] MALHOTRA, N., BAHADUR, A., SINGH, N., *et al.* - Does obesity compromise ovarian reserve markers? A clinician's perspective. *Arch Gynecol Obstet*. Vol. 287 (2013) 161-166.
- [11] NORMAN, J. - The adverse effects of obesity on reproduction. *Reproduction Editorial*. (2010) 343-345.
- [12] TONG, Q., XU, Y. - Central Leptin Regulation of Obesity and Fertility. *Curr Obes Rep*. Vol. 1, No 4 (2012) 236-244.

- [13] The World Health Organization – Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series 894. 2000. [Acedido a 30 de março de 2014]. Disponível na Internet: [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/)
- [14] SÉRGIO, A., CORREIA, F., BRENDA, J., *et al.* - Circular normativa – Programa Nacional de Combate à Obesidade. [Acedido a 19 de março de 2014]. Disponível na Internet: [http://static.publico.pt/docs/pesoemedia/Programa\\_Nacional\\_De\\_Combate\\_Obesidade\\_2005.pdf](http://static.publico.pt/docs/pesoemedia/Programa_Nacional_De_Combate_Obesidade_2005.pdf)
- [15] ROSSUM, V. - Bariatric surgery: a metabolic solution or a paradigm for novel treatment options? *The journal of Medicine*. Vol. 72, n. ° 4 (2014) 184-185.
- [16] METWALLY, M., LI, T., LEDGER, W. - The impact of obesity on female reproductive function. *Obesity reviews*. Vol. 8, n. ° 6 (2007) 515-523.
- [17] WILKES, S., MUROCH, A. - Obesity and female fertility: a primary care perspective. *J Fam Plann Reprod Health Care*. (2009) 181-185.
- [18] METWALLY, M., WILLIAM, L., LI, T. – Reproductive Endocrinology and Clinical Aspects of Obesity in Women. *New York Academy of Sciences*. Vol. 1127 (2008) 140-146.
- [19] AMARAL, C., PEREIRA, C. – Obesidade da genética ao ambiente. *Educação, Ciência e Tecnologia*. 311- 322. [Acedido a 19 de março de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.ipv.pt/millennium/millennium34/22.pdf>
- [20] BMI, World Health Organization - Global Database on. Medical Technology Association of Australia. [Acedido a 9 de maio de 2014]. Disponível na Internet: <http://www.mtaa.org.au/about-the-industry/value-of-technology/obesity/background>
- [21] GONÇALVES, C., BAIROS, V. - Histologia – texto e imagem. *Histologia Histogénese Organogénese*. 2ª edição, 2007, p. 59-62.
- [22] HAUSMAN, G., BARB, C., LENTS, C. – Leptin and reproductive function. *Biochimie*. Vol. 94 (2012) 2075-2081.
- [23] RODRIGUES, I. – Tecido adiposo castanho e obesidade. (maio de 2012). *Médicos do Futuro*. [Acedido a 29 de junho]. Disponível na Internet: <http://medicosdofuturo.blogspot.pt/p/tecido-adiposo-castanho-e-obesidade.html>

- [24] REVERCHON, M., RAMÉ, C., BERTOLDO, *et al.* – Adipokines and the Female Reproductive Tract. *International Journal of Endocrinology*. (2014) 1-10.
- [25] JUNGHEIM, E., TRAVIESO, J., CARSON, K., *et al.* – Obesity and Reproductive Function. *Vol. 39, n. ° 4 (2012) 479-493.*
- [26] BRANNIAN, D; HANSEN, A. - Leptin and ovarian folliculogenesis: implications for ovulation induction and ART outcomes. *Semin Reprod Med. Vol. 20, (2002) 103-112.*
- [27] GOSMAN, G., KATCHER, H., LEGRO, R. - Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Human Reproduction Update. Advance Access publication. Vol.12, n. ° 5 (2006) 585–601.*
- [28] JAIN, A., POLOTKY, A.J., ROCHESTER, D. *et al.* - Pulsatile Luteinizing Hormone Amplitude and Progesterone Metabolite Excretion Are Reduced in Obese Women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. Vol. 92, n.° 7 (2007) 2468 –2473*
- [29] ROBBER, R., WU, L., YANG, X. - Inflammatory pathways linking obesity and ovarian dysfunction. *Journal of Reproductive Immunology. Vol. 88 (2011) 142-148.*
- [30] BREWER, C., BALEN, A. - The adverse effects of obesity on conception and implantation. *The Journal of the Society for Reproduction and Fertility. Vol. 140 (2010) 347–364.*
- [31] Associação Portuguesa de Fertilidade - Fecundação In Vitro. [Acedido a 8 de julho de 2014]. Disponível na Internet: <http://apfertilidade.org/web/tecnicas-de-reproducao/134-fecundacao-in-vitro-fiv>
- [32] RICH-EDWARDS, J.W., SPIEGELMAN, D., GARLAND, M., *et al.* - Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology. Vol.13, N. ° 2 (2002) 184–190.*
- [33] MARTÍNEZ, L., ALVARENGA, J., VILLA, A., *et al.* - Menstrual Cycle Length Disorders in 18-to 40-y-Old Obese Women. *Applied Nutritional Investigation. Nutrition. Vol. 19, n. ° 4 (2003) 317-320.*
- [34] AQUINO, I., NORI, L. - Complementary therapy in polycystic ovary syndrome. *Translational Medicine. Vol. 9, n. ° 11 (2014) 56-65.*
- [35] NORMAN, R., DEWAILLY, D., LEGRO, R., *et al.* – Polycystic ovary syndrome. *Seminar. Vol. 370, (2007) 685-697.*

- [36] KING, J. – Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Midwifery & Women's Health*. Vol. 51, n. ° 6 (2006) 415-422.
- [37] RACHÓN, D., TEEDE, H. - Ovarian function and obesity. Interrelationship, impact in women's reproductive lifespan and treatment options. *Molecular and Cellular Endocrinology* 316 (2010) 172-179.
- [38] PASQUALI, R. – Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas* 54. (2006) 363-371.
- [39] GAMBINERI, A., PELUSI, C., VICENNATI, V., *et al.* – Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Rel Metab Dis*. Vol. 26, (2002) 883-896.
- [40] LIM, C., CHENG, N. - Obesity and Reproduction. Article. *JATMS*. Vol. 17, n. ° 3 (2011) 143-145.
- [41] OKOROAFOR, U., JUNGHEIM, E. – Incorporating patient preference into the management of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Patient Preference and Adherence*. Vol. 6, (2012) 407-415.
- [42] CARAMONA, M., ESTEVES, A., GONÇALVES, J., *et al.* - *Prontuário Terapêutico*. 2010. ISBN 978-989-8369-02-4.