

# Obesidade e reprodução

Obesity and reproduction

Flávia Ribeiro de Oliveira<sup>1</sup>  
Cláudia Navarro Carvalho Duarte Lemos<sup>2</sup>

## Palavras-chave

Obesidade  
Infertilidade  
Índice de massa corporal

## Keywords

Obesity  
Infertility  
Body mass index

## Resumo

A prevalência da obesidade continua aumentando em todo o mundo, afetando mulheres em idade reprodutiva. Numerosas comorbidades resultam do sobrepeso e da obesidade, inclusive infertilidade e complicações relacionadas à gestação. Esta revisão avalia a relação entre o excesso de peso (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>), fertilidade feminina e gravidez, assim como a influência das intervenções para redução do peso corporal na melhora da fertilidade e do resultado obstétrico materno-fetal. Estudos recentes demonstram que a fertilidade é negativamente influenciada pela obesidade e sobrepeso em ambos os sexos. A obesidade em mulheres está relacionada à maior frequência de irregularidade menstrual, ciclos oligoanovulatórios e infertilidade. O excesso de peso na mulher também está associado a piores resultados no tratamento da infertilidade, maior taxa de abortamento e maior risco obstétrico. Vários fatores estão possivelmente envolvidos na interação entre obesidade e infertilidade: a modificação nos esteroides sexuais e nos metabólitos ovarianos, hiperandrogenismo, expressão gênica alterada, pior qualidade de oócitos e embriões e alterações no ambiente uterino. As estratégias para redução do peso, principalmente as baseadas em modificações do estilo de vida, favorecem a restabelecimento da fertilidade, assim como a melhora dos resultados dos tratamentos e a redução das complicações obstétricas.

## Abstract

The prevalence of obesity is increasing worldwide, affecting women of childbearing age. Several morbidities are caused by overweight and obesity, including infertility and gestational complications. This review evaluated the relationship among overweight (BMI > 25 kg/m<sup>2</sup>) female fertility and pregnancy, as well as the influence of interventions for weight loss in order to improve fertility and maternal-fetal obstetric outcome. Recent studies have demonstrated that fertility is negatively influenced by obesity in both sexes. Female obesity is related to higher rates of irregular menstrual cycles, anovulatory cycle and infertility. Overweight in woman is also associated with poor results in infertility treatment, higher rates of miscarriage and higher obstetric risk. Several factors may be involved in the interaction between obesity and infertility: changes in sexual steroids and ovarian metabolites, hyperandrogenism, altered gene expression, oocytes and embryos of poor quality, and changes in the uterine environment. The strategies for weight loss, especially those based on changes in the lifestyle, contribute to the restoration of reproduction potential, as well as improve treatment outcomes and reduce obstetric complication.

<sup>1</sup> Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); Médica assistente do Laboratório de Reprodução Humana Professor Aroldo Fernando Camargos do Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil

<sup>2</sup> Mestre e doutora em Saúde da Mulher pela UFMG; Médica assistente do Laboratório de Reprodução Humana Professor Aroldo Fernando Camargos do Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte (MG), Brasil

**Endereço para correspondência:** Flávia Ribeiro de Oliveira Laboratório de Reprodução Humana Professor Aroldo Fernando Camargos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Avenida Alfredo Balena, 110, 9º andar – CEP 30130-100 – Santa Efigênia – Belo Horizonte (MG), Brasil – Tel.: (31) 9138-0279/3409-9264 – Fax: (31) 3409-9299 – E-mail: flaviagob@bol.com.br

## Introdução

A prevalência da obesidade está aumentando em todo o mundo. A estimativa da mortalidade de doenças nos Estados Unidos e ela relacionadas é de cerca de 300 mil casos anualmente e continua crescendo. No futuro, espera-se que a mortalidade relacionada à obesidade exceda a mortalidade consequente ao tabagismo. No Reino Unido, a obesidade afeta um quinto da população feminina, sendo que 18,3% das mulheres acometidas encontram-se em faixa etária reprodutiva (16-44 anos)<sup>1</sup>. Inúmeras doenças podem ser causadas ou agravadas pela obesidade: Diabetes *mellitus* tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, apneia do sono, depressão, infertilidade e Síndrome de Ovários Policísticos (SOP) entre outras<sup>2</sup>.

A relação entre a obesidade feminina e o sucesso reprodutivo é matéria complexa<sup>1</sup>, entretanto os efeitos negativos da obesidade na reprodução humana são amplamente discutidos: atraso para concepção espontânea, maior prevalência de infertilidade feminina e masculina, de abortos naturais, pior resposta aos tratamentos de infertilidade, além da maior predisposição a complicações obstétricas<sup>3,4</sup>. As alterações nos esteroides sexuais parecem ser a principal causa da infertilidade feminina em pacientes obesas<sup>5</sup>; entretanto, recentemente outros fatores vêm sendo estudados: metabólitos ovarianos, expressão gênica<sup>6</sup>, qualidade de oócitos e embriões<sup>7</sup>.

Várias intervenções baseadas na redução do peso corporal podem ser implementadas com o objetivo de melhorar a fertilidade e reduzir o risco de complicações obstétricas, e são mais efetivas quando realizadas no início ou previamente ao tratamento. Contudo, conseguir perda de peso significativa é, muitas vezes, difícil e requer uso de medicamentos ou cirurgia<sup>4</sup>.

Esta revisão objetivou analisar o impacto do excesso de peso (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>) na fertilidade feminina e na gravidez, assim como a influência das intervenções para redução de peso corporal na melhora da fertilidade e do resultado obstétrico materno-fetal.

## Métodos para elaboração do artigo

Foi realizada pesquisa não-sistemática nas bases de dados PubMed, Lilacs, SciELO e Centro de Documentação Científica da Associação Médica de Minas Gerais (CDC-AMMG), empregando os termos: *obesity*, *infertility*, *obese*, *body mass index* e *overweight*.

Foram incluídos meta-análises, ensaios clínicos, série de casos, estudos retrospectivos, protocolos (*guidelines*) e revisões, publicados no período de janeiro de 1994 a abril de 2009, em inglês, português e espanhol. Para a revisão, foram selecionados

trabalhos cujo texto integral estivesse citado nas bases de dados mencionadas, sendo utilizados os acessos permitidos pelo Portal Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e CDC-AMMG. A citação dos trabalhos no artigo foi preferencialmente para o trabalho com maior nível de evidência disponível ou os estudos de publicações mais recentes sobre cada tópico. Não foram consultados relatos de casos, trabalhos apresentados apenas como resumos, resumos apresentados em congressos, monografias e opiniões de especialistas.

## Resultados

A busca não resultou em meta-análises ou ensaios clínicos randomizados (nível de evidência 1). Os resultados observacionais de boa qualidade metodológica (níveis de evidência 2 e 3) são apresentados a seguir. Também serão comentados protocolos e recomendações publicados por sociedades científicas internacionais. A busca inicial resultou em 54 artigos, sendo 5 excluídos por terem sido publicados em idiomas diferentes do inglês, português e espanhol e 3 foram excluídos após leitura dos resumos. Também não foram incluídos 21 artigos por estarem indisponíveis nos Portais CAPES e CDC-AMMG, resultando em 25 artigos incluídos na revisão.

### Obesidade e infertilidade

A associação entre obesidade e subfertilidade parece estar relacionada, ao menos parcialmente, com a redução da frequência das ovulações. A SOP é uma causa comum de infertilidade por fator ovulatório que acomete de 5 a 7% das mulheres<sup>5</sup>, com frequente associação com índice de massa corpórea  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso ou obesidade). Existe uma interação complexa entre obesidade e SOP, sendo a anovulação mais comum nas mulheres com SOP obesas (>50% das pacientes com SOP) que nas portadoras de SOP não-obesas<sup>5</sup>. A indução da ovulação farmacológica também tem pior resposta em pacientes com SOP obesas, com possível correlação direta entre dose do citrato de clomifeno necessária, o peso corporal e o IMC<sup>4</sup>. Comparadas com mulheres portadoras de SOP com peso adequado, as pacientes obesas são caracterizadas por pior perfil hormonal e metabólico, condição que é negativamente influenciada na presença de fenótipo abdominal (visceral)<sup>5</sup>. Esse fenótipo é definido como circunferência da cintura maior que 88 cm em mulheres e está associado com um estado de hiperandrogenismo, resistência à insulina e hiperinsulinemia compensatória.

Os mecanismos pelos quais a obesidade influencia a fisiopatologia e a expressão clínica da SOP são complexos e não estão completamente elucidados<sup>5</sup>. Acredita-se, contudo, que a

obesidade desempenhe um papel distinto na fisiopatologia do hiperandrogenismo em mulheres portadoras de SOP. Diversos fatores são relevantes para o entendimento da complexidade entre obesidade e SOP: a insulina, o sistema de fatores de crescimento, o sistema opioide, estrogênios e diversas citocinas, particularmente a leptina, que tem sido extensivamente estudada<sup>3</sup>. Na fisiologia feminina, a insulina age como um verdadeiro hormônio gonadotrófico. Nos ovários, a insulina, ligada a receptores próprios e aos receptores do fator de crescimento tipo 1, age sinergicamente ao hormônio luteinizante (LH) e estimula a esteroidogênese pelas células tecais e pela granulosa. Além disso, a insulina parece aumentar a sensibilidade hipofisária ao hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH)<sup>5</sup>. Foi demonstrado que em mulheres portadoras de SOP existem mais folículos em estágio antral, sugerindo menor atresia nesse estágio, o que poderia afetar adversamente a maturação folicular pelo aumento da concentração de espécies reativas de oxigênio, causando dano folicular. Alternativamente, a dinâmica folicular pode ser prematuramente comprometida via mecanismo de luteinização folicular prematura causada pela hipersensibilidade ao LH. Embora esse mecanismo não esteja totalmente claro, não existem dúvidas de que uma endocrinopatia está envolvida na diminuição da frequência das ovulações nas pacientes obesas e com sobrepeso portadoras de SOP<sup>4</sup>.

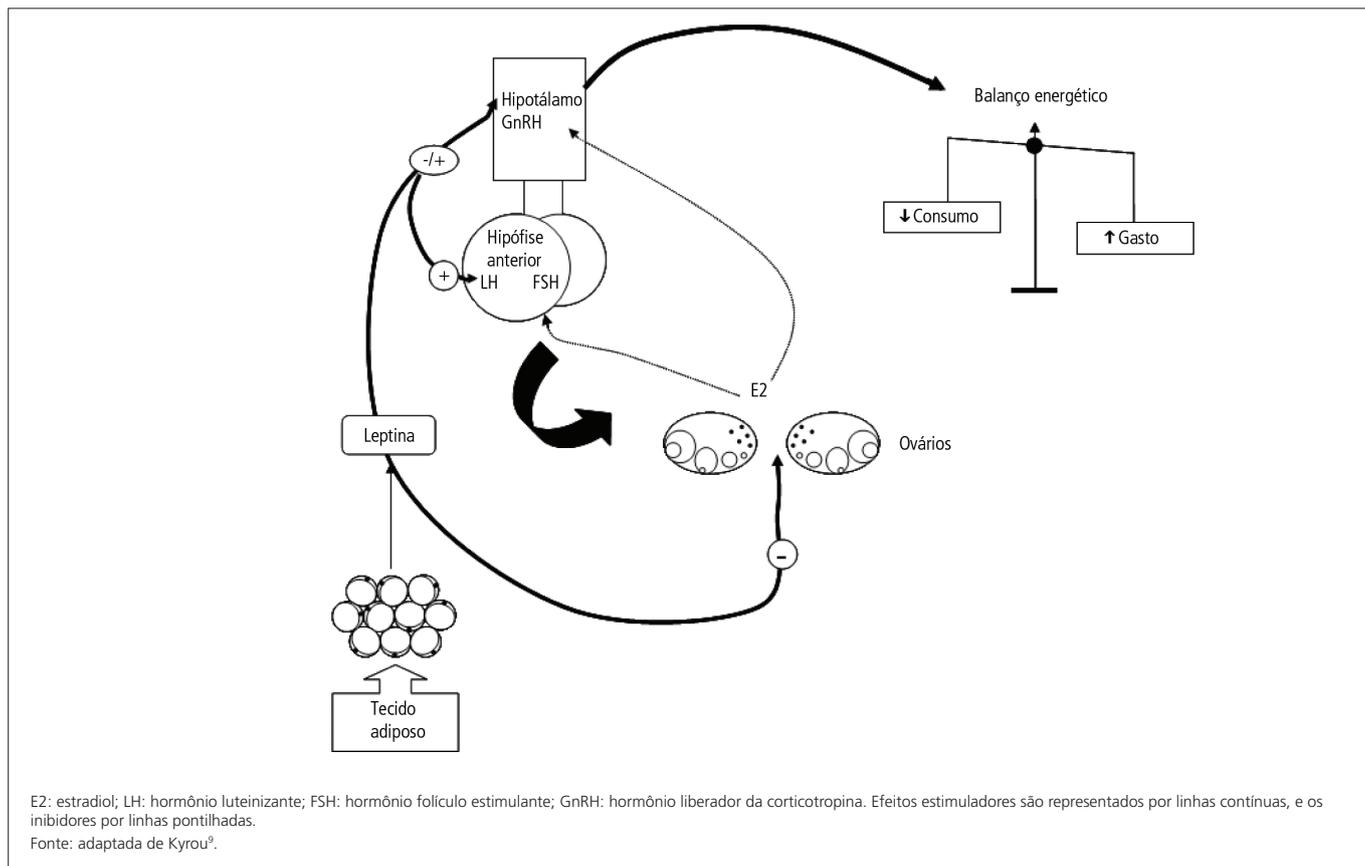
Um estudo recentemente realizado por Robker et al. mostrou que em mulheres obesas o ambiente folicular também está alterado, mesmo naquelas sem SOP, com aumento da concentração folicular de insulina, lactato, triglicérides e proteína C reativa, bem como a diminuição de globulina transportadora de esteroides sexuais (SHBG)<sup>6</sup>. As implicações clínicas desses achados não foram determinadas. Por outro lado, Beliver et al. estudaram a qualidade dos embriões e o resultado reprodutivo no programa de Fertilização *in vitro* (FIV) de acordo com o IMC. Eles avaliaram um total de 6.500 ciclos de FIV e ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozoides) e dividiram as pacientes em quatro grupos de acordo com o IMC: pacientes magras (IMC < 20 kg/m<sup>2</sup>; n=1.070; 16,5%), peso corporal adequado (IMC entre 20 e 24,9 kg/m<sup>2</sup>; n=3.930; 60,5%), sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9 kg/m<sup>2</sup>; 1.081; 16,6%) e obesas (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>; n=419; 6,4%), e concluíram que a obesidade interfere negativamente nos resultados da FIV, mas a qualidade do embrião não está comprometida, o que aponta para uma possível alteração no ambiente uterino<sup>8</sup>.

O peso corporal é um regulador independente da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG). Descobertas recentes revelam que hormônios derivados do tecido adiposo

(exemplo: leptina e adiponectina) influenciam diretamente a reprodução e fertilidade<sup>9</sup>. A leptina, que age primariamente para suprimir o apetite e incrementar o metabolismo energético em nível hipotalâmico, parece desempenhar papel vital na relação entre obesidade e eixo HHG, regulando o início da puberdade, modulando a capacidade reprodutiva, facilitando a implantação e gravidez (Figura 1). Além do mais, a habilidade do tecido adiposo em acumular esteroides sexuais dentro dos adipócitos, e também de metabolizar e interconvertê-los através de ações enzimáticas locais, pode afetar significativamente o *status* funcional do eixo reprodutivo. O aumento da massa adipocitária tecidual na obesidade pode alterar o balanço entre a biodisponibilidade de estrogênios e androgênios e os esteroides sexuais circulantes, cujos níveis plasmáticos alterados e SHBG poderiam levar às manifestações clínicas e à disfunção do eixo HHG. Com isso, a função reprodutiva, em vigência de excesso de peso, é comprometida devido a ações periféricas e centrais de hormônios, adipocinas e citocinas pró-inflamatórias que podem inibir a atividade do eixo HHG em vários níveis<sup>9,10</sup>.

Os dados da resposta aos tratamentos de infertilidade em pacientes obesas e sobrepeso são limitados. A maioria dos trabalhos mostraram atraso em concebê-la ou necessidade de uso de maior quantidade de medicação<sup>8,11-17</sup>; outros trabalhos, todavia, sugerem que, isoladamente, a obesidade não interfere no resultado do tratamento<sup>18,19</sup>.

A gravidez em pacientes obesas ou com sobrepeso, espontânea ou após tratamentos de reprodução assistida, está associada a uma maior frequência de complicações<sup>10</sup>. O risco de abortamento isolado é maior, assim como o de abortamento habitual<sup>3,4</sup> e a perda espontânea após FIV e/ou ICSI<sup>20,21,22</sup>. Os dados atuais sugerem que a obesidade pode afetar a função do corpo lúteo, do trofoblasto, o desenvolvimento embrionário precoce e a receptividade endometrial<sup>3</sup>. Além disso, a obesidade tem muitas implicações maternas com forte associação com desordens hipertensivas da gravidez, diabetes, infecção, tromboembolismo, alterações de humor e complicações no parto como sofrimento fetal, parada de progressão, apresentações anômalas, distócia de ombro e aumento na taxa de parto instrumentado ou parto cesáreo<sup>3,4,23</sup>. A obesidade materna também tem impacto negativo considerável no desenvolvimento fetal com um aumento no risco de anomalias congênitas isoladas ou múltiplas, reduzindo o efeito benéfico da suplementação oral de ácido fólico<sup>3,4</sup>. O risco de morte fetal não está restrito apenas ao período gestacional precoce e periparto<sup>3</sup>, e o de excesso fetal aumenta durante toda a gestação com a elevação do IMC pré-gestacional<sup>4</sup>.



**Figura 1** – Interações entre tecido adiposo, centro hipotalâmico do apetite e eixo hipotálamo-hipófise-ovariano.

## Intervenções e resultados

As evidências do resultado das intervenções baseadas nas modificações do estilo de vida na reprodução humana são obtidos em estudos com pacientes obesas portadoras de SOP e com número relativamente pequeno de pacientes. Alguns estudos mostram que a redução do peso em mulheres com SOP melhora o perfil endócrino, a ciclicidade menstrual, a taxa de ovulação e aumenta a probabilidade de gravidez saudável. Mesmo uma perda modesta no peso (de 5 a 10% do peso corporal total) pode reduzir 30% da adiposidade visceral, com uma melhora na sensibilidade à insulina e restauração da ovulação<sup>4,5,24,25</sup>. Embora as modificações no estilo de vida sejam benéficas em termos de taxas de ovulação, o tratamento frequentemente requer associação com outras estratégias. Obter uma perda real de peso é factível com um programa de seis meses de restrição calórica e atividade física, mas, quando necessário, intervenções farmacológicas, incluindo o uso de sibutramina e intervenções cirúrgicas, como a cirurgia bariátrica, devem ser adotadas<sup>25</sup>. Em conjunto, estas medidas propiciam um ambiente que facilita a obtenção de um perfil endócrino-metabólico ótimo para iniciar os tratamentos de infertilidade ou a gravidez<sup>4,14</sup>.

## Discussão

A diminuição da fertilidade, assim como o aumento das complicações obstétricas para a mãe e o conceito, pode resultar da obesidade e do sobrepeso<sup>25</sup>. Com as dimensões epidêmicas do excesso de peso, em mulheres em idade reprodutiva, a relação entre obesidade, sobrepeso e reprodução humana tornou-se matéria de grande importância<sup>1,2(B)</sup>.

As alterações hormonais desempenham um papel importante na fisiopatologia da infertilidade e das complicações obstétricas. Os problemas relacionados à subfertilidade das pacientes obesas e com sobrepeso provavelmente estão associados à redução da frequência das ovulações<sup>9</sup>, mas outros fatores provavelmente estão envolvidos em sua gênese, como modificação nos esteroides sexuais<sup>5,13</sup>, alterações nos metabólitos ovarianos, expressão gênica alterada<sup>6</sup>, pior qualidade de oócitos e embriões<sup>7</sup> e alteração no ambiente uterino<sup>8(B)</sup>.

Além da demora e necessidade de tratamento para conceber, pacientes com sobrepeso e obesidade apresentam maior risco materno-fetal durante todos os períodos da gestação<sup>3,4,10,24(A)</sup>. Com o objetivo de melhorar as taxas de gravidez, o número de nascidos-vivos e os resultados obstétricos gerais, intervenções

baseadas em modificações do estilo de vida, atividade física, dieta e redução do peso devem fazer parte da estratégia inicial e preceder qualquer tratamento para infertilidade<sup>3,4,5,25,26</sup>(A). Se necessárias, intervenções medicamentosas e cirúrgicas devem ser associadas<sup>12</sup>(B).

Apesar de não haver dúvidas sobre o impacto negativo da obesidade e sobrepeso na fertilidade feminina e no resultado obstétrico, os dados da literatura ainda são limitados, por isso são necessários estudos prospectivos envolvendo maior número de pacientes e com maior tempo de seguimento.

## Leituras suplementares

- Fleming RF. The preconceptional contraception paradigm: obesity and infertility. *Hum Reprod.* 2007;22(4):912-5.
- O'Brien PE, Dixon JB. The extent of the problem of obesity. *Am J Surg.* 2002;184(6B):4S-8S.
- Pasquali R, Patton L, Gambineri A. Obesity and infertility. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007;14(6):482-7.
- Nelson SM, Fleming R. Obesity and reproduction: impact and interventions. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(4):384-9.
- Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas.* 2006;54(4):363-71.
- Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared to moderate weight women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(5):1533-40.
- Robker RL. Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos. *Pathophysiology.* 2008;15(2):115-21.
- Bellver J, Ayllón Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, et al. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril.* 2010;93(2):447-54.
- Kyrou I, Tsigos C. Chronic stress, visceral obesity and gonadal dysfunction. *Hormones (Athens).* 20087(4):287-93.
- Bray GA. Obesity and reproduction. *Hum Reprod.* 1997;12Suppl1:26-32.
- Lintsen AM, Pasker-de Jong PC, de Boer EJ, Burger CW, Jansen CA, Braat DD, et al. Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1867-75.
- Al-Azemi M, Omu FE, Omu AE. The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;270(4):205-10.
- van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaf JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2008;23(2):324-8.
- Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod.* 1998;13(6):1502-5.
- Bellver J, Melo MA, Bosch E, Serra V, Remohí J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril.* 2007;88(2):446-51.
- Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod.* 2004;19(11):2523-8.
- Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT Jr. Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1629-34.
- Dodson WC, Kunselman AR, Legro RS. Association of obesity with treatment outcomes in ovulatory infertile women undergoing superovulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2006;86(3):642-6.
- Bolúmar F, Olsen J, Rebagliato M, Sáez-Lloret I, Bisanti L. Body mass index and delayed conception: a European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity. *Am J Epidemiol.* 2000;151(11):1072-9.
- Fedorcsák P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Abyholm T. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2000;79(1):43-8.
- Veleva Z, Tiitinen A, Vilksa S, Hydén-Granskog C, Tomás C, Martikainen H, et al. High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET. *Hum Reprod.* 2008;23(4):878-84.
- Linné Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev.* 2004;5(3):137-43.
- Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod.* 2007;22(2):414-20.
- Bolúmar F, Olsen J, Rebagliato M, Sáez-Lloret I, Bisanti L. Body mass index and delayed conception: a European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity. *Am J Epidemiol.* 2000;151(11):1072-9.
- Balen AH, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Sørensen P, Helmggaard L, et al. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *BJOG.* 2006;113(10):1195-202.
- Miller PB, Forstein DA, Styles S. Effect of short-term diet and exercise on hormone levels and menses in obese, infertile women. *J Reprod Med.* 2008;53(5): 315-9.