



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

A obesidade como fator de risco para a infertilidade e complicações da gravidez

**Estudo retrospectivo na Unidade de Medicina
Reprodutiva do Centro Hospitalar da Cova da Beira
entre 2011 e 2017**

Maria João Pontes Ferreira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Doutor Renato Martins
Coorientadora: Prof^ª. Doutora Célia Nunes

Covilhã, maio de 2019

“Recomeça...
Se puderes
Sem angústia
E sem pressa.
E os passos que deres,
Nesse caminho duro
Do futuro
Dá-os em liberdade.
Enquanto não alcances
Não descanses.
De nenhum fruto queiras só metade.
(...)”

Miguel Torga

Agradecimentos

Ao doutor Renato Martins por ter aceite tão prontamente ser meu orientador e por todo o apoio e disponibilidade durante todo este caminho.

À doutora Célia Nunes por ter amavelmente aceite ser minha coorientadora, pelo auxílio precioso na análise estatística e por estar sempre disponível.

Aos meus pais por me permitirem ter chegado tão longe no meu percurso acadêmico, por estarem sempre presentes quando mais precisei e por me ajudarem em tudo que podiam e não podiam.

À minha irmã, pela paciência e pela inspiração de calma e perseverança, por me assegurar sempre que ia correr tudo bem.

Às minhas amigas que sempre me animaram e deram palavras de esperança, e que estiveram sempre comigo.

Ao Cesário pelo apoio incondicional.

Resumo

Introdução:

A obesidade e o excesso de peso estão relacionados com efeitos deletérios ao nível do sistema reprodutivo que podem levar a infertilidade e complicações da gravidez, bem como a diminuição do sucesso das tecnologias de reprodução assistida (TRA). Em 2016, segundo a Organização Mundial da Saúde, existiam 1.9 mil milhões de adultos com excesso de peso e 650 milhões de adultos obesos em todo o mundo, pelo que é previsível que os problemas de fertilidade ganhem cada vez mais proporção.

A obesidade causa diversas condições metabólicas como diabetes *mellitus* e síndrome do ovário poliquístico (SOP). Contribui para irregularidades menstruais, anovulação, aborto espontâneo, menor taxa de conceção e complicações da gravidez, tais como diabetes gestacional, doença hipertensiva da gravidez, alterações do crescimento intrauterino e parto pré-termo.

Objetivo:

Investigar os efeitos do excesso de peso e da obesidade na infertilidade feminina, nas tecnologias de reprodução assistida e nas complicações da gravidez.

Metodologia:

Estudo retrospectivo e observacional, com uma amostra constituída por 137 mulheres com IMC ≥ 18.5 kg/m², com idades compreendidas entre os 18 e os 40 anos e com uma média de idades de aproximadamente 33 anos (32.85 ± 3.99), submetidas a tratamentos de fertilidade na Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar Cova da Beira, entre 2011 e 2017. O IMC tem uma média de 24 kg/m² (24.13 ± 3.92). As mulheres com peso normal ($18.5 \leq \text{IMC} \leq 24.99$ kg/m²) correspondem a 65% dos casos, enquanto 35% das mulheres apresentam excesso de peso ou obesidade (IMC ≥ 25 kg/m²).

Resultados:

Verificou-se a existência de uma relação significativa ($p < 0.05$) entre o IMC e os fatores de infertilidade, a SOP e o ciclo menstrual. Entre as mulheres que têm ciclo menstrual irregular, SOP ou fator ovárico/SOP, a maioria tem excesso de peso ou obesidade. Para as restantes variáveis em estudo, incluindo os resultados dos diferentes ciclos de tratamentos de fertilidade, não se verificou a existência de relação significativa com o IMC. No entanto, na IIU há uma ligeira diminuição não significativa da taxa de gravidez clínica nas mulheres com IMC elevado.

As complicações da gravidez são superiores em mulheres com IMC ≥ 25 kg/m², com predominância da diabetes gestacional, embora tal não seja estatisticamente significativo. Obteve-se ainda o modelo de regressão logística binária que demonstrou que as mulheres com SOP têm 4.5 vezes maior probabilidade de ter IMC ≥ 25 kg/m².

Conclusões:

Há uma associação significativa entre o IMC e os fatores de infertilidade, a SOP e o ciclo menstrual. A maioria das mulheres com fator ovárico/SOP apresenta excesso de peso ou obesidade. No entanto, não se verificou influência estatisticamente significativa do IMC nas taxas de sucesso das TRA, nem nas complicações da gravidez após TRA. Este estudo alerta para a necessidade da elaboração de investigações mais abrangentes, com uma amostra substancialmente superior, por forma a averiguar as implicações do excesso de peso e da obesidade nas TRA e nas complicações da gravidez, bem como para avaliar o impacto da perda de peso prévia à realização das TRA. Não obstante, a obesidade comporta efeitos negativos a nível da saúde global, pelo que é pertinente consciencializar a população acerca dos benefícios dos estilos de vida saudáveis.

Palavras-chave

Infertilidade; obesidade; tecnologias de reprodução assistida; complicações da gravidez; IMC.

Abstract

Introduction:

Obesity and overweight are related to deleterious effects on the reproductive system that can lead to infertility and pregnancy complications, as well as decreased success of assisted reproduction technologies (ART). By 2016, according to WHO, there were 1.9 billion overweight adults and 650 million obese adults worldwide, therefore it is expected that fertility problems are going to increase in proportion.

Obesity causes several metabolic conditions such as diabetes mellitus and polycystic ovarian syndrome (PCOS). It contributes to menstrual irregularities, anovulation, spontaneous abortion, lower conception rate, and pregnancy complications, such as gestational diabetes, hypertensive pregnancy, changes in intrauterine growth and preterm delivery.

Goal:

To investigate the effects of overweight and obesity on female infertility, assisted reproductive technologies and complications of pregnancy.

Methodology:

Retrospective and observational study with a sample of 137 women with a BMI ≥ 18.5 kg/m², aged 18-40 years and with a mean age of approximately 33 years (32.85 \pm 3.99), submitted to fertility treatments at the Reproductive Medicine Unit of Cova da Beira Hospital Center between 2011 and 2017. The BMI has an average of 24 kg/m² (24.13 \pm 3.92). Women with normal weight (18.5 \leq IMC \leq 24.99 kg/m²) correspond to 65% of the cases, while 35% of the women are overweight or obese (BMI ≥ 25 kg/m²).

Results:

There was a significant ($p < 0.05$) association between BMI and infertility factors, PCOS and the menstrual cycle. Among women who have irregular menstrual cycles, PCOS or ovarian factor/PCOS, most are overweight or obese. For the remaining variables under study, including the results of the different cycles of fertility treatments, there was no significant association with BMI. However, in IUI there is a slight non-significant decrease in the clinical pregnancy rate in women with a high BMI. Pregnancy complications are higher in women with BMI ≥ 25 kg/m², with predominance of gestational diabetes, although this is not statistically significant.

It was also obtained a binary logistic regression model that showed that women with PCOS are 4.5 times more likely to have a BMI ≥ 25 kg/m².

Conclusions:

There is a significant association between BMI and infertility factors, PCOS and menstrual cycle. Most women with ovarian/PCOS are overweight or obese. However, there was no statistically significant influence of BMI on the success rates of ART, nor on pregnancy complications after ART. This study points to the need to elaborate more extensive investigations with a substantially higher sample, to ascertain the implications of overweight and obesity in ART and pregnancy complications, as well as to evaluate the impact of the weight loss prior to ART. Nevertheless, obesity has negative effects on global health, so it is important to raise awareness of the benefits of healthy lifestyles.

Keywords

Infertility; obesity; assisted reproductive technologies; pregnancy complications; BMI.

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Palavras-chave	viii
Abstract	ix
Keywords	x
Índice	xi
Lista de figuras	xiii
Lista de tabelas	xv
Lista de acrónimos	xvii
1. Introdução	1
1.1 Objetivo geral do estudo	2
1.2 Objetivos específicos do estudo	2
2. Materiais e métodos	3
2.1 Tipo de estudo	3
2.2 População em estudo	3
2.3 Critérios de inclusão e exclusão	3
2.4 Instrumentos	4
2.5 Recolha de dados	4
2.6 Métodos estatísticos	6
3. Resultados	9
3.1 Caracterização da amostra	9
3.2 Existência de relação entre o IMC e as variáveis em estudo	17
3.3 Modelo de regressão logística binária	21
4. Discussão	23
5. Conclusão	27
6. Referências bibliográficas	29
Anexos	31
1. Anexo I	31
2. Anexo II	32

Lista de figuras

Figura 1: Distribuição dos fatores de infertilidade em relação aos grupos de IMC	19
Figura 2: Distribuição da regularidade dos ciclos menstruais em relação à SOP	19
Figura 3: Parecer da Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior	31
Figura 4: Área abaixo da curva da variável SOP em relação ao IMC	32

Lista de tabelas

Tabela 1: Caracterização da amostra (variáveis quantitativas)	10
Tabela 2: Caracterização da amostra (variáveis qualitativas)	10
Tabela 3: Número de tratamentos de indução da ovulação	14
Tabela 4: Distribuição da amostra em relação ao tratamento de inseminação intrauterina e respectivos resultados	14
Tabela 5: Distribuição da amostra em relação ao tratamento de fertilização <i>in vitro</i> e respectivos resultados	15
Tabela 6: Distribuição da amostra em relação ao tratamento de injeção intracitoplasmática de espermatozoides e respectivos resultados	16
Tabela 7: Taxa de sucesso global por tecnologias de reprodução assistida de primeira e segunda linha	17
Tabela 8: Relação entre as variáveis significativas e o IMC	18
Tabela 9: Distribuição do total dos desfechos dos tratamentos de fertilidade em relação ao IMC e à SOP	20
Tabela 10: Distribuição do total de complicações dos tratamentos de fertilidade em relação ao IMC	21
Tabela 11: Estimativas dos coeficientes do modelo de regressão logística binária apenas para as variáveis significativas	21

Lista de acrónimos

ACIU	Alterações do crescimento intrauterino
AUC	Área abaixo da curva de ROC
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
DG	Diabetes gestacional
DHG	Doença hipertensiva da gravidez
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DP	Desvio-padrão
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FSH	Hormona folículo-estimulante
GnRH	Hormona libertadora de gonadotrofina
IC	Intervalo de confiança
ICSI	Injeção intracitoplasmática de espermatozoides
IGFBP	Proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina
IUI	Inseminação intrauterina
IMC	Índice de massa corporal
IO	Indução da ovulação
kg	Quilogramas
LH	Hormona luteinizante
Máx	Máximo
Mín	Mínimo
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PPT	Parto pré-termo
SHBG	Globulina de ligação de hormonas sexuais
SOP	Síndrome do ovário poliquístico
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TRA	Tecnologias de reprodução assistida
UMR	Unidade de Medicina Reprodutiva

1. Introdução

A obesidade é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) um grande problema de saúde pública e a sua incidência duplicou a nível mundial ⁽¹⁾. Em 2016 existiam 1.9 mil milhões e 650 milhões de adultos com excesso de peso e obesidade, respetivamente. Segundo dados da União Europeia, o excesso de peso e a obesidade afetam 30 a 70% e 10 a 30% dos adultos, respetivamente ⁽¹⁾. O excesso de peso e a obesidade atingem atualmente mais de metade de população portuguesa, especialmente população entre os 45 e 74 anos e o sexo feminino ⁽²⁾.

A obesidade e o excesso de peso podem definir-se como a acumulação de gordura corporal que ocorre quando a ingestão calórica é superior à atividade física e são classificados de forma universal de acordo com o índice de massa corporal (IMC) ⁽²⁾.

A obesidade comporta efeitos deletérios importantes, nomeadamente risco aumentado de diabetes *mellitus* do tipo 2, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono e doenças cardiovasculares ⁽²⁾. Além disso, é fator de risco para piores desfechos obstétricos e materno-fetais, nomeadamente diabetes gestacional, doença hipertensiva da gravidez, aborto, nados-mortos, parto pré-termo, alterações do crescimento intrauterino, bem como parto instrumentado/cesariana e hemorragia pós-parto ⁽³⁻⁵⁾. Há também maior risco de SOP e efeitos negativos a nível da fertilidade e reprodução ^(2, 4).

A infertilidade define-se como “doença do sistema reprodutivo que causa incapacidade de obter uma gravidez após 12 ou mais meses de relações sexuais regulares e desprotegidas” ^(6, 7). A OMS estima que a infertilidade atinja mais de 8 a 12% dos casais com mulheres em idade fértil ⁽⁸⁾. Em Portugal, admite-se que 8.2% das mulheres sofram de infertilidade entre os 25 e os 44 anos ⁽⁷⁾, o que se traduz num problema de saúde pública com grande impacto psicossocial ^(8, 9).

Apesar de cerca de 15⁽¹⁰⁾ a 20%⁽⁸⁾ dos casos serem de origem não esclarecida, a infertilidade pode ter diversos fatores que a desencadeiam. A idade materna avançada é um fator importante, uma vez que implica alterações na qualidade dos óvulos e depleção da reserva ovárica, predispondo a subfertilidade ^(7, 8, 10). Associa-se, também, a aborto, doença hipertensiva da gravidez, pré-eclâmpsia e diabetes gestacional ^(10, 11). As alterações das trompas de Falópio, a endometriose e outras anomalias uterinas e cervicais correspondem a 30% das causas de infertilidade dos casais e os problemas ovulatórios equivalem a 20% dos casos ⁽¹⁰⁾. Pantasri e Norman ^(4, 9) ressaltam o papel da SOP na infertilidade anovulatória, especialmente entre as mulheres obesas. O fator masculino corresponde a cerca de 30% das causas de infertilidade ^(8, 10) e em 40% dos casos a infertilidade ocorre por fatores masculinos e femininos simultaneamente ⁽¹⁰⁾.

A obesidade causa aumento da leptina e resistência à insulina ⁽¹²⁾. A hipersecreção de insulina causa inibição da síntese hepática da SHBG e da IGF1, com consequente aumento da produção de estradiol, testosterona e progesterona ^(4, 9, 12). Estas alterações do eixo hipotálamo-hipófise-

ovário conduzem à secreção anormal de GnRH, LH e FSH, que afeta a maturação folicular e a ovulação ^(9, 12). O resultado final é a anovulação, diminuição da qualidade do oócito e recetividade do endométrio, o que conseqüentemente diminui a fertilidade ^(12, 13). Há também implicações negativas a nível das tecnologias de reprodução assistida (TRA) ⁽⁴⁾.

1.1 Objetivo geral do estudo

- Investigar os efeitos do excesso de peso e da obesidade na infertilidade feminina, nas tecnologias de reprodução assistida e nas complicações da gravidez.

1.2 Objetivos específicos do estudo

- Analisar a quantidade de mulheres com IMC ≥ 25 kg/m² a realizar tratamentos de fertilidade no CHCB.
- Estudar a influência do excesso de peso e da obesidade na fertilidade feminina e nas TRA.
- Estudar a influência do excesso de peso e da obesidade nas complicações da gravidez após TRA.
- Avaliar o tipo de tratamento de fertilidade utilizado e estimar a taxa de sucesso da inseminação intrauterina, fertilização *in vitro* e injeção intracitoplasmática de espermatozoides.
- Analisar a relação entre as variáveis em estudo e a obesidade e o excesso de peso.

2. Materiais e métodos

2.1 Tipo de estudo

Este é um estudo longitudinal, observacional e retrospectivo, uma vez que visa avaliar a influência do excesso de peso e da obesidade na infertilidade e nas tecnologias de reprodução assistida e complicações da gravidez, que se baseia na consulta de dados de processos clínicos da Unidade de Medicina Reprodutiva (UMR) do Centro Hospitalar da Cova da Beira (CHCB) no período de 2011 a 2017, sem qualquer modificação ou intervenção dos dados em estudo por parte do investigador.

2.2 População em estudo

A população em estudo corresponde a 459 utentes do sexo feminino com primeira consulta de fertilidade na UMR do CHCB durante o período de 2011 e 2017.

2.3 Critérios de inclusão e exclusão

De acordo com a Lei n.º 58/2017 ⁽¹⁴⁾, a utilização de TRA só se pode verificar mediante diagnóstico de infertilidade com incapacidade de engravidar após 12 meses de relações sexuais regulares e desprotegidas ou para tratamento de doença grave ou do risco de transmissão de doenças. As mulheres devem ter, pelo menos, 18 anos de idade, sem qualquer anomalia psíquica ⁽¹⁴⁾.

O Ministério da Saúde estabeleceu, em 2010, os critérios de acesso dos casais à TRA. São admitidos todos os casais cuja mulher se enquadre nos seguintes critérios ⁽¹⁵⁾:

- Quaisquer mulheres, independentemente da sua idade, estado civil, orientação sexual, e diagnóstico de infertilidade, desde que referenciadas pelo Médico de Família;
- Todas as mulheres que não ultrapassem os 41 anos e 364 dias e que tenham indicação clínica para o fazer, serão admitidas ao conjunto de TRA de 1ª linha (indução de ovulação e inseminação intrauterina);
- Todas as mulheres que não ultrapassem os 39 anos e 364 dias, com indicação clínica para tal, serão admitidas à TRA de 2ª linha (fertilização *in vitro* e injeção intracitoplasmática de espermatozoides).

Para o presente estudo, foram incluídas:

- Mulheres com IMC ≥ 18.5 kg/m²;
- Mulheres com mais de 18 anos e menos de 42 anos relativamente aos tratamentos de 1^a linha e mulheres com mais de 18 anos e menos de 40 anos para tratamentos de 2^a linha.

Excluíram-se do presente estudo:

- Mulheres com IMC < 18.5 kg/m²;
- Mulheres que tenham registos clínicos incompletos, nomeadamente sem registo do IMC ou do peso e/ou altura;
- Casos de infertilidade masculina.

Após aplicação dos critérios de exclusão definidos, foram excluídos 322 casos, sendo que:

- 217 casais apresentavam fator masculino (67.39%);
- 73 mulheres (22.67%) não realizaram qualquer tipo de tratamento de fertilidade por ultrapassarem a idade legal permitida para os tratamentos, por desistência ou por referenciação incorreta à consulta;
- 23 mulheres (7.14%) não tinham dados acerca do peso e/ou altura ou IMC no processo clínico;
- 9 mulheres (2.8%) tinham IMC < 18.5 kg/m².

A amostra obtida foi então de 137 mulheres, sendo que 48 mulheres apresentavam excesso de peso ou obesidade, o que corresponde a 35% dos casos.

2.4 Instrumentos

A recolha de dados baseou-se na consulta de todos os processos clínicos a partir do SClínico das utentes do sexo feminino com primeira consulta na UMR do CHCB entre 2011 e 2017. O acesso aos processos para a recolha de dados foi autorizado pelo Conselho de Administração do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE., e pela Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior (Anexo I).

2.5 Recolha de dados

A recolha de dados baseou-se na consulta de todos os processos clínicos das utentes com primeira consulta na UMR entre 2011 e 2017. Inicialmente, foi feita a pesquisa e/ou o cálculo

do IMC das mulheres, que se calcula dividindo o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros. Categorizou-se consoante as normas internacionais da OMS ⁽²⁾:

- IMC <18.5 kg/m² - baixo peso;
- IMC entre 18.5 e 24.99 kg/m² - peso normal;
- IMC de 25 a 29.99 kg/m² - excesso de peso;
- IMC ≥30 kg/m² - obesidade.

A amostra foi caracterizada de acordo com os dados sociodemográficos. Foi recolhida a idade da mulher na primeira consulta. Foram também recolhidos dados acerca de consumos nocivos. Relativamente aos antecedentes médicos relevantes, incluíram-se doenças endócrinas tiroideias (hipotireoidismo, hipertireoidismo) e não tiroideias (hiperprolactinemia, diabetes *mellitus*), doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide, tireoidite autoimune, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome antifosfolipídica e doença de Crohn), e outras doenças não incluídas anteriormente (asma, hemocromatose, malformações congénitas/adquiridas, mutações e hipertensão arterial), bem como antecedentes cirúrgicos ginecológicos e/ou pélvicos até à data de realização dos tratamentos de fertilidade. Os antecedentes ginecológicos incluem o número de abortos e de filhos anteriores, complicações do parto anterior, regularidade ou irregularidade do ciclo menstrual, o último método contraceptivo usado e a duração da história de infertilidade. A infertilidade classificou-se como primária quando um casal nunca conseguiu engravidar, e secundária, nos casos em que o casal já conseguiu conceber anteriormente mas não é capaz de voltar a engravidar ⁽⁷⁾. Por outro lado, caracterizaram-se os fatores de infertilidade em ⁽¹⁰⁾:

- Idiopático - quando não existe uma causa que explique a infertilidade;
- Tubário/Uterino - que inclui problemas a nível das trompas de Falópio e a nível uterino, tais como miomas, hidrossalpinge, aderências tubárias, entre outros;
- Ovário/SOP - que inclui problemas ováricos, depleção da reserva ovárica, falência ovárica precoce e síndrome dos ovários poliquísticos;
- Endometriose - quando tecido semelhante ao endométrio cresce fora do útero.

Por questões da realização da análise estatística, as mulheres que apresentaram mais do que um fator de infertilidade foram classificadas num grupo mais abrangente chamado “mais de um fator”.

A síndrome dos ovários poliquísticos diagnostica-se usando os critérios de Rotterdam, revistos em 2004, que incluem:

- Oligomenorreia e/ou anovulação;

- Sinais clínicos e/ou bioquímicos de hiperandrogenismo, excluindo outras etiologias de hiperandrogenismo como hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de androgénios e síndrome de Cushing;
- Ovários poliquísticos caracterizados ecograficamente, ou seja, presença de pelo menos um dos seguintes achados: ≥ 12 folículos com 2 a 9 mm de diâmetro ou volume ovariano aumentado ($>10 \text{ cm}^3$).

As profissões foram classificadas de acordo com a Classificação Portuguesa das Profissões de 2010 (CPP/2010) ⁽¹⁶⁾ e foram organizadas em códigos de 0 a 9:

- Profissões das Forças Armadas - zero;
- Representantes do poder legislativo e de órgãos executivos, dirigentes, diretores e gestores executivos - um;
- Especialistas das atividades intelectuais e científicas - dois;
- Técnicos e profissões de nível intermédio - três;
- Pessoal administrativo - quatro;
- Trabalhadores dos serviços pessoais, de proteção e segurança e vendedores - cinco;
- Agricultores e trabalhadores qualificados da agricultura, da pesca e da floresta - seis;
- Trabalhadores qualificados da indústria, construção e artífices - sete;
- Operadores de instalações e máquinas e trabalhadores da montagem - oito;
- Trabalhadores não qualificados - nove.

O desemprego foi classificado à parte neste trabalho, uma vez que não está codificado na CPP/2010.

Por fim, também foram recolhidos dados acerca dos tratamentos de fertilidade. Assim, registou-se o número total de induções da ovulação realizadas em cada caso, qual ou quais os tipos de tratamentos de fertilidade realizados (IIU, FIV e/ou ICSI) e o número de tentativas, bem como a idade à data dos tratamentos, se houve ou não gravidez evolutiva, nados-vivos, abortos, o tipo de parto e complicações, tais como diabetes gestacional, doença hipertensiva da gravidez, parto pré-termo, gravidez ectópica e alterações do crescimento intrauterino.

2.6 Métodos estatísticos

O processamento e análise dos dados foram efetuados com recurso ao *software* estatístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 23.0, para o *Microsoft Windows*. Inicialmente realizou-se uma análise descritiva dos resultados por forma a descrever e a sintetizar os dados em análise. No caso das variáveis quantitativas é apresentada a média e o desvio-padrão, o

valor máximo e o mínimo. Quanto às variáveis qualitativas apresenta-se a frequência absoluta e a frequência relativa (%).

Posteriormente, utilizaram-se alguns métodos de inferência estatística. Para verificar a existência de relação entre as variáveis em estudo e o IMC ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$; $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$), recorreu-se ao teste do Qui-Quadrado uma vez que os pressupostos para a sua utilização se verificaram (no máximo 20% das células da tabela de contingência apresentaram frequência esperada inferior a 5) ⁽¹⁷⁾. Também se recorreu ao Coeficiente de associação V de *Cramer* por forma a quantificar o grau de associação entre as variáveis ⁽¹⁷⁾. O critério de classificação utilizado foi ⁽¹⁸⁾:

- $V < 0.1$ - associação muito fraca;
- $0.1 \leq V < 0.3$ - associação fraca;
- $0.3 \leq V < 0.5$ - associação moderada;
- $V \geq 0.5$ - associação forte.

De seguida ajustou-se um modelo de Regressão Logística Binária considerando como variável dependente o IMC (0 - $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$; 1 - $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) e como variáveis independentes as variáveis que apresentaram relação significativa com o IMC através da análise bivariável (fator de infertilidade, ciclo menstrual e SOP). O *p-value* do teste de *Hosmer and Lemeshow* é apresentado por forma a interpretar se o modelo se ajusta bem aos dados. A AUC, área abaixo da curva de ROC (*receiver operating characteristic*), indica o poder discriminante do modelo (Anexo II). O método de seleção das variáveis utilizado foi o *Backward Stepwise (Likelihood Ratio)* ⁽¹⁷⁾.

3. Resultados

3.1 Caracterização da amostra

Foram incluídas neste estudo 137 mulheres dos 18 anos aos 40 anos, com uma média de idades na primeira consulta de fertilidade de aproximadamente 33 anos (32.85 ± 3.99). A história de infertilidade dos casais da amostra apresenta um valor mínimo de 12 meses e um valor máximo de 192 meses, com uma média de sensivelmente 40.62 meses.

O IMC tem uma média de 24 kg/m^2 (24.13 ± 3.92), sendo o valor mínimo 18.71 kg/m^2 e o valor máximo de 38.87 kg/m^2 . O IMC normal ($18.5 \leq \text{IMC} \leq 24.99 \text{ kg/m}^2$) corresponde a 65% das mulheres incluídas no estudo ($n=89$), enquanto que o excesso de peso ($25 \leq \text{IMC} \leq 29.99 \text{ kg/m}^2$) compreende 27% dos casos ($n=37$), e a obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) constitui 8% dos casos ($n=11$). Assim, as mulheres com excesso de peso e obesidade ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$) correspondem a 35% dos casos ($n=48$).

A maioria das mulheres apresentou algum problema ginecológico (59.9% $n=82$) e em cerca de 31% dos casos ($n=43$) não foi relatada nenhuma patologia (ginecológica ou não). A patologia não ginecológica mais frequentemente encontrada foi a patologia endócrina (47.1%, $n=16$), sendo que as doenças tiroideias não autoimunes, que incluem hipotireoidismo e hipertireoidismo, são as mais prevalentes (35.3%, $n=12$). Não foi possível identificar qualquer fator de infertilidade (infertilidade idiopática ou de origem não esclarecida) em cerca de 40% dos casos ($n=55$). Por outro lado, das mulheres com fatores identificados, o fator preponderante foi o ovárico/SOP que engloba 20.6% dos casos ($n=28$).

O ciclo menstrual irregular foi reportado em 28.1% dos casos ($n=38$) e apenas 16.9% das mulheres ($n=23$) teve o diagnóstico de síndrome dos ovários poliquísticos.

Estas e outras características da amostra em estudo constam das Tabelas 1 e 2.

Tabela 1: Caracterização da amostra (variáveis quantitativas)

	Média ± DP	Mín	Máx
IMC n=137	24.13±3.92	18.71	38.87
Idade inicial n=137	32.85±3.99	18	40
História de infertilidade (meses) n=134	40.62±28.20	12	192

Tabela 2: Caracterização da amostra (variáveis qualitativas)

		n	%
Naturalidade n=137	Portugal	125	91.2
	Outro	12	8.8
Distrito n=136	Castelo Branco	71	52.2
	Guarda	43	31.6
	Outro	22	16.2
Escolaridade n=99	Básico	11	11.1
	Secundário	30	20.3
	Superior	58	58.6

Tabela 2: Caracterização da amostra (variáveis qualitativas) (continuação)

		n	%	
Profissão n=119	Profissão 0	0	0	
	Profissão 1	7	5.9	
	Profissão 2	38	31.9	
	Profissão 3	20	16.8	
	Profissão 4	12	10.1	
	Profissão 5	24	20.2	
	Profissão 6	0	0	
	Profissão 7	1	0.8	
	Profissão 8	3	2.5	
	Profissão 9	4	3.4	
	Desemprego	10	8.4	
Patologia n=137	Sem Patologia	43	31.4	
	Ginecológica	60	43.8	
	Não Ginecológica	12	8.8	
	Ginecológica + Não Ginecológica	22	16.1	
Patologia não ginecológica n=34	Autoimune	5	14.7	
	Endócrina	Tiroideia	12	35.3
		Outras	4	11.8
	Outras patologias	2	5.9	
	Mais que uma	11	32.4	
Tabagismo n=135	Não	112	83	
	Sim	23	17	
Alcoolismo n=132	Não	122	92.4	
	Sim	10	7.6	
Drogas n=131	Não	131	100	
	Sim	0	0	

Tabela 2: Caracterização da amostra (variáveis qualitativas) (continuação)

		n	%
Nº filhos prévios n=136	0	125	91.9
	1	10	7.4
	3	1	0.7
Complicações de gestação prévia n=9	Nenhuma	4	44.4
	Ventosa	1	11.1
	Cesariana	2	22.2
	DHG	2	22.2
Ciclo Menstrual n=135	Regular	97	71.9
	Irregular	38	28.1
Método contraceptivo prévio n=101	Nenhum	19	18.8
	Hormonal	79	78.2
	Barreira	2	2
	Coito Interrompido	1	1
Cirurgias ginecológicas e/ou pélvicas prévias n=136	Sim	57	41.9
	Não	79	58.1
SOP n=136	Não	113	83.1
	Sim	23	16.9
Tipo de infertilidade n=136	Primária	99	72.8
	Secundária	37	27.2

Tabela 2: Caracterização da amostra (variáveis qualitativas) (continuação)

		n	%
Fator de infertilidade n=136	Idiopático	55	40.4
	Tubário/Uterino	23	16.9
	Ovárico/SOP	28	20.6
	Endometriose	14	10.3
	Mais do que um	5	11.8
IMC n=137	Peso Normal	89	65
	Excesso de Peso	37	27
	Obesidade	11	8

Em relação aos tratamentos de reprodução medicamente assistida, 56.9% das mulheres (n=78) foram submetidas à primeira tentativa da IIU, havendo registo de 20 gravidezes, pelo que a taxa de sucesso foi 25.6%. A taxa de sucesso do segundo ciclo de IIU foi 15.6% e na terceira tentativa da IIU rondou apenas os 9%.

Quanto à FIV, 66 mulheres foram submetidas à primeira tentativa (48.2%), com taxa de sucesso de 24.6%. No entanto, 31.3% das gravidezes resultaram em aborto (n=5). A taxa de sucesso da segunda tentativa da FIV rondou os 15.6%. Apenas uma mulher realizou a terceira tentativa da FIV, sendo que esta não resultou em gravidez evolutiva.

A ICSI foi o tratamento menos utilizado, com apenas 20 casos na primeira tentativa e 2 casos na segunda. 15% das mulheres (n=3) que realizaram a primeira tentativa da ICSI engravidaram e foi registado um aborto. Na segunda tentativa, não houve nenhum caso de gravidez evolutiva. Na amostra em estudo, não houve nenhuma mulher a ser submetida à terceira tentativa da ICSI.

Englobando as diferentes tentativas das TRA utilizadas e considerando como sucesso a obtenção de uma gravidez clínica em qualquer uma das tentativas, a taxa de sucesso global dos tratamentos de primeira linha (IIU) é de 33.3%, enquanto que nos tratamentos de segunda linha (FIV/ICSI) ronda os 27%.

Estes e outros dados podem ser consultados nas tabelas abaixo (Tabelas 3 a 7).

Tabela 3: Número de tratamentos de indução da ovulação

	Média ± DP	Min	Máx
Nº tratamentos IO n=132	3.14±2.16	1	11

Tabela 4: Distribuição da amostra em relação ao tratamento de inseminação intrauterina e respectivos resultados

	Inseminação Intrauterina								
	Tentativa nº1			Tentativa nº2			Tentativa nº3		
	Média ± DP	Mín	Máx	Média ± DP	Mín	Máx	Média ± DP	Mín	Máx
Idade	32.88±4.22	19	40	32.76±3.76	19	38	32.74±3.29	24	39
		n	%		n	%		n	%
Tratamento	Fez	78	56.9	Fez	45	32.8	Fez	22	16.1
	Não fez	59	43.1	Não fez	92	67.2	Não fez	115	83.9
Gravidez	Sim	20	25.6	Sim	7	15.6	Sim	2	9.1
	Não	58	74.4	Não	38	84.4	Não	20	90.9
	Média ± DP	Mín	Máx	Média ± DP	Mín	Máx	Média ± DP	Mín	Máx
Nados-Vivos	0.75±0.65	0	2	0.71±0.76	0	2	1	-	-
		n	%		n	%		n	%
Tipo de Parto	Eutócico	3	27.3	Eutócico	1	25.0	Eutócico	2	100
	Cesariana	6	54.5	Cesariana	1	25.0	-	-	-
	Ventosa	2	18.2	Ventosa	2	50	-	-	-
Aborto	Sim	7	35	Sim	3	57.1	Sim	0	0
	Não	13	65	Não	4	42.9	Não	2	100
Complicações	Nenhuma	10	76.9	Nenhuma	4	66.7	Nenhuma	2	100
	ACIU+PPT	1	15.4	GE	2	33.3	-	-	-
	ACIU	2	7.7	-	-	-	-	-	-

Tabela 5: Distribuição da amostra em relação ao tratamento de fertilização *in vitro* e respectivos resultados

		Fertilização <i>in vitro</i>								
		Tentativa nº1			Tentativa nº2			Tentativa nº3		
		Média ± DP	Mín	Máx	Média ± DP	Mín	Máx	Média ± DP	Mín	Máx
Idade		34.23±3.53	18	39	33.92±3.84	28	39	32	-	-
			n	%		n	%		n	%
Tratamento	Fez		66	48.2	Fez	13	9.5	Fez	1	0.7
	Não fez		71	51.8	Não fez	124	90.5	Não fez	136	99.3
Gravidez	Sim		16	24.6	Sim	2	15.4	Sim	0	0
	Não		49	75.4	Não	11	84.6	Não	1	100
		Média ± DP	Mín	Máx	Média ± DP	Mín	Máx	-	-	-
Nados-Vivos		0.79±0.58	0	2	1.50±0.71	1	2	-	-	-
			n	%		n	%	-	-	-
Tipo de Parto	Eutócico		5	45.5	Eutócico	0	0	-	-	-
	Cesariana		6	54.5	Cesariana	1	50	-	-	-
	-		-	-	Ventosa	1	50	-	-	-
Aborto	Sim		5	31.3	Sim	0	0	-	-	-
	Não		11	68.8	Não	2	100	-	-	-
Complicações	Nenhuma		5	45.5	Nenhuma	1	50	-	-	-
	DG		3	27.3	ACIU+PPT	1	50	-	-	-
	DHG		2	18.2	-	-	-	-	-	-
	ACIU		1	9.1	-	-	-	-	-	-

Tabela 6: Distribuição da amostra em relação ao tratamento de injeção intracitoplasmática de espermatozoides e respetivos resultados

	Injeção intracitoplasmática de espermatozoides					
	Tentativa nº1			Tentativa nº2		
	Média ± DP	Mín	Máx	Média ± DP	Mín	Máx
Idade	33.55±4.49	29	39	34.5±4.95	31	38
		n	%		n	%
Tratamento	Fez	20	14.6	Fez	2	1.5
	Não fez	118	85.4	Não fez	134	98.5
Gravidez	Sim	3	15	Sim	0	0
	Não	17	85	Não	2	100
	Média ± DP	Mín	Máx	-	-	-
Nados Vivos	1.00±1.00	0	2	-	-	-
		n	%	-	-	-
Tipo de Parto	Eutócico	1	50	-	-	-
	Cesariana	0	0	-	-	-
	Ventosa	1	50	-	-	-
Aborto	Sim	1	33.3	-	-	-
	Não	2	66.7	-	-	-
Complicações	Nenhuma	1	50	-	-	-
	ACIU+PPT+DHG	1	50	-	-	-

Tabela 7: Taxa de sucesso global por tecnologias de reprodução assistida de primeira e segunda linha

		n	%
IIU	Engravidou	27	33.3
	Não engravidou	54	66.7
FIV/ICSI	Engravidou	21	26.9
	Não engravidou	57	73.1

3.2 Existência de relação entre o IMC e as variáveis em estudo

Existe uma relação significativa entre o IMC e os fatores de infertilidade ($p\text{-value}=0.032$) (Tabela 8). Entre as mulheres que têm como diagnóstico fator ovárico/SOP, a maioria tem excesso de peso ou obesidade (57.1%), apesar de o grau de associação entre as variáveis ser fraco ($0.1 \leq V < 0.3$). Através da análise da Figura 1, é possível verificar que das mulheres com fator de infertilidade ovárico/SOP (20.6%), aproximadamente 11.8% têm excesso de peso ou obesidade, enquanto apenas 8.8% apresentam peso normal. Por outro lado, a maioria das mulheres com IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ apresenta infertilidade idiopática (Figura 1).

Do mesmo modo, é possível verificar uma associação significativa entre o IMC e o ciclo menstrual ($p\text{-value}=0.016$), no entanto, a associação entre as variáveis é fraca ($0.1 \leq V < 0.3$) (Tabela 8). Entre as mulheres com ciclo menstrual irregular, a maioria tem IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ (52.6%).

Entre o IMC e a SOP, observa-se também uma relação significativa ($p\text{-value}=0.002$), com associação fraca entre as variáveis ($0.1 \leq V < 0.3$) (Tabela 8). Entre as mulheres que apresentam SOP, a grande maioria tem excesso de peso ou obesidade (65.2%).

Com a análise da Figura 2, verifica-se que cerca de 14% das mulheres apresenta ciclos menstruais irregulares e SOP, enquanto a grande maioria das mulheres tem ciclos regulares e não apresenta SOP ($\cong 69\%$).

Para as restantes variáveis em estudo, e considerando os diferentes tratamentos e respectivos resultados, não se verificou a existência de relação significativa entre estas e o IMC.

Tabela 8: Relação entre as variáveis significativas e o IMC

		Grupos de IMC		<i>p-value</i> #1	V de <i>Cramer</i>
		Peso Normal	Excesso de Peso e Obesidade		
Fator de infertilidade	Idiopático	41	14	0.032	0.253
		74.5%	25.5%		
	Tubário/Uterino	14	9		
		60.9%	39.1%		
	Ovário/SOP	12	16		
		42.9%	57.1%		
Endometriose	10	4			
	71.4%	28.6%			
Mais que um	11	5			
	68.8%	31.3%			
Ciclo menstrual	Regular	69	28	0.016	0.223
		71.1%	28.9%		
	Irregular	18	20		
		47.4%	52.6%		
Síndrome dos ovários poliquísticos	Não	80	33	0.002	0.282
		70.8%	29.2%		
	Sim	8	15		
		34.8%	65.2%		

#1 - Teste do Qui-Quadrado.

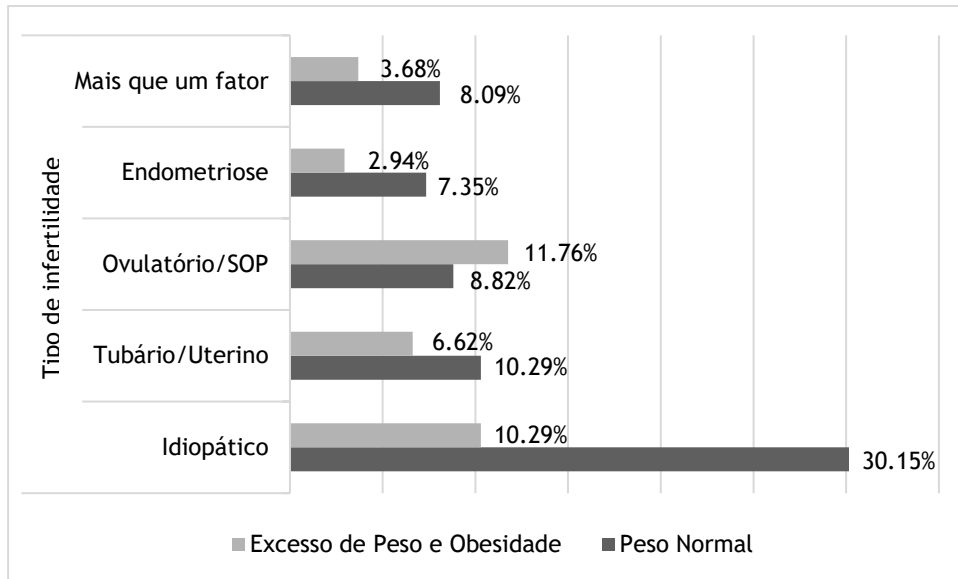


Figura 1: Distribuição dos fatores de infertilidade em relação aos grupos de IMC

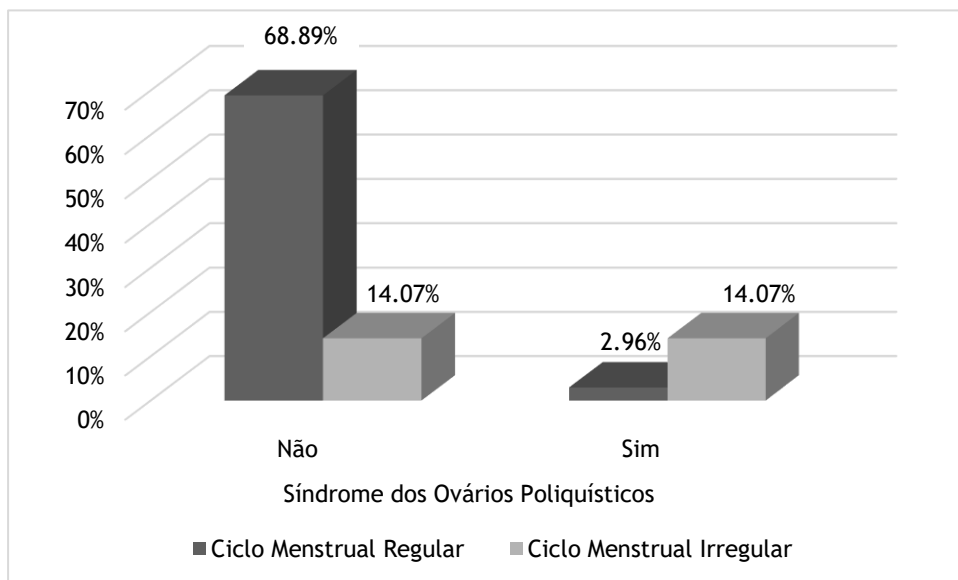


Figura 2: Distribuição da regularidade dos ciclos menstruais em relação à SOP

Relativamente ao total dos desfechos de todos os tratamentos de fertilidade realizados (Tabela 9), é possível verificar que há uma menor taxa de gravidez clínica na IIU quando o IMC é ≥ 25 kg/m², uma vez que 33.9% das mulheres com peso normal obtiveram gravidez clínica, enquanto que apenas 32% das mulheres com excesso de peso e obesidade tiveram o mesmo resultado, ressaltando-se que tal não apresenta significância estatística. No entanto, nos restantes tratamentos (FIV e ICSI) esta tendência não se verificou. Relativamente à síndrome dos ovários poliquísticos não se verificou a diminuição da taxa de gravidez ou o aumento da taxa de aborto nas mulheres com SOP para a IIU e para a FIV. No caso da ICSI, há apenas duas mulheres com SOP e nenhuma obteve gravidez clínica.

Quando se considera o total de complicações de todos os tratamentos realizados (Tabela 10), é possível averiguar que 71.4% das mulheres com peso normal não apresentaram complicações durante a gravidez, enquanto que 50% das mulheres com excesso de peso apresentaram alguma complicação. A complicação mais frequente foi a diabetes gestacional (14.3% das mulheres com excesso de peso), sendo que 66.7% das diabéticas gestacionais têm excesso de peso. No entanto, é importante referir que há apenas três mulheres com o diagnóstico de diabetes gestacional e que também não há significância estatística.

Tabela 9: Distribuição do total dos desfechos dos tratamentos de fertilidade em relação ao IMC e à SOP

			IIU				FIV				ICSI			
			Gravidez		Aborto		Gravidez		Aborto		Gravidez		Aborto	
			Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim
IMC	<25	n	19	37	11	8	31	11	6	5	12	1	0	1
		%	66.1	33.9	57.9	42.1	73.8	26.2	54.5	45.5	92.3	7.7	0	100
	≥ 25	n	17	8	6	2	16	7	7	0	5	2	1	1
		%	68	32	75	25	69.6	30.4	100	0	71.4	28.6	50	50
SOP	Não	n	44	18	11	7	41	15	10	5	15	3	2	1
		%	71	29	61.1	38.9	73.2	26.8	66.7	33.3	83.3	16.7	66.7	33.3
	Sim	n	9	9	6	3	5	3	3	0	2	0	0	0
		%	50	50	66.7	33.3	62.5	37.5	100	0	100	0	0	0

Tabela 10: Distribuição do total de complicações dos tratamentos de fertilidade em relação ao IMC

			Complicações						
			Nenhuma	ACIU	ACIU+PPT	DHG	GE	DG	ACIU+PPT+DHG
IMC	<25	n	15	1	2	1	1	1	0
		%	71.4	4.8	9.5	4.8	4.8	4.8	0
	>25	n	7	1	1	1	2	1	1
		%	50	7.1	7.1	7.1	14.3	7.1	7.1

3.3 Modelo de regressão logística binária

Foi aplicado o modelo de regressão logística binária, através do qual se obteve a Tabela 11. Pela interpretação dos valores apresentados, conclui-se que uma pessoa com SOP tem aproximadamente 4.5 vezes maior possibilidade de ter excesso de peso ou obesidade do que uma pessoa sem SOP (OR = 4.489; IC_{95%} = [1.737;11.599]).

As outras duas variáveis que apresentaram relação significativa (ciclo menstrual e fator de infertilidade) foram excluídas do modelo.

Podemos concluir que o modelo se ajusta bem aos dados ($p\text{-value}_{\text{Hosmer and Lemeshow}} = 0.689 > 0.05$) e que este apresenta algum poder discriminante (AUC=0.611) (Anexo II).

Tabela 11: Estimativas dos coeficientes do modelo de regressão logística binária apenas para as variáveis significativas

(a) Categoria de referência: 0 - Não. OR - Odds ratio; AUC - Área abaixo da curva de ROC

	Coeficientes	p-value	OR	IC _{95%} (R)		Hosmer and Lemeshow (p-value)	AUC
				Mín	Máx		
SOP ^(a)	1.502	0.002	4.489	1.737	11.599	0.689	0.611
Constant	-0.873	0.000	0.418				

4. Discussão

O excesso de peso e a obesidade são problemas de saúde cada vez mais frequentes, que afetam atualmente mais de metade dos portugueses e que causam doenças cardiovasculares e metabólicas tais como hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e dislipidemia ^(1, 2). Além disso, relacionam-se com a infertilidade, que atinge cerca de 8% da população portuguesa ⁽⁷⁾, e que se define como “doença do sistema reprodutivo que causa incapacidade de obter uma gravidez após 12 ou mais meses de relações sexuais regulares e desprotegidas” ⁽⁶⁾.

A obesidade e o excesso de peso causam alterações hormonais importantes a nível do eixo hipotálamo-hipófise-ovários devido à resistência à insulina e a variações nos níveis de leptina, com consequente anovulação, diminuição da qualidade do oócito e recetividade do endométrio, pelo que há redução da fertilidade e consequências negativas a nível das TRA ^(4, 9, 12, 13). Do mesmo modo, é também fator de risco para SOP, diabetes gestacional, doença hipertensiva da gravidez, aborto, nados-mortos, parto pré-termo, alterações do crescimento intrauterino, bem como parto instrumentado/cesariana e hemorragia pós-parto ^(2, 3, 5).

Uma vez que o excesso de peso e a infertilidade são grandes problemáticas a nível da saúde, este trabalho visa a avaliação da influência do excesso de peso e da obesidade na infertilidade feminina e nas tecnologias de reprodução assistida, bem como nas complicações da gravidez nas mulheres que realizaram tratamentos de fertilidade na Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar da Cova da Beira entre 2011 e 2017.

O presente estudo contou com uma amostra de 137 mulheres, cuja idade se encontra entre os 18 e os 40 anos, média de 33 anos. O IMC tem uma média de 24 kg/m², com um valor mínimo de 18.71 kg/m² e o valor máximo de 38.87 kg/m². As utentes com peso normal compreendem a maioria da amostra, as mulheres com excesso de peso e obesidade constituem 35% dos casos.

A infertilidade de causa não esclarecida corresponde a 40.1% das mulheres estudadas. No entanto, a maioria das mulheres apresenta problemas ginecológicos, sendo o fator ovárico/SOP o fator mais frequentemente encontrado (20.6%). Das mulheres com IMC ≥ 25 kg/m², o fator ovárico/SOP é mais frequente do que a infertilidade idiopática, enquanto que as mulheres com IMC < 25 kg/m² têm como mais prevalente a infertilidade idiopática, seguindo-se o fator tubário/uterino. Há uma relação significativa entre o IMC e a variável “fatores de infertilidade” e verifica-se que entre as mulheres com diagnóstico de fator ovárico/SOP, cerca de 57% tem excesso de peso ou obesidade.

A SOP é uma das patologias endócrinas mais frequente nas mulheres. Cursa com hiperandrogenia e anovulação e pode causar irregularidades menstruais ⁽¹⁰⁾. A anovulação é também frequente entre as mulheres obesas e a obesidade partilha várias das alterações

hormonais e metabólicas da SOP. Alguns investigadores sugerem que mulheres obesas com SOP apresentam taxas mais elevadas de aborto e com o aumento do IMC foram reportadas menores taxas de gravidez clínica após TRA, no entanto tal é discrepante com outros artigos que não demonstraram tais diferenças ⁽⁴⁾. Neste trabalho, a SOP foi encontrada em 16.9% das mulheres e a irregularidade menstrual foi reportada em 28.1% dos casos. É de salientar ainda que as variáveis “SOP” e “ciclo menstrual” apresentaram relação significativa com o IMC, sendo que entre as mulheres com ciclo menstrual irregular e as que têm SOP, a maioria tem IMC ≥ 25 kg/m² (52.6% e 65.2% respetivamente). Uma mulher com SOP apresentou cerca de 4.5 vezes maior probabilidade de ter excesso de peso ou obesidade. Investigações de Al-Alzemi e de Norman ⁽⁴⁾ apontam que a SOP e a obesidade coexistam em 30 a 60% dos casos, o que se aproxima dos 65.2% dos casos de SOP com IMC ≥ 25 kg/m² na amostra aqui em estudo.

Provost et al. ⁽¹¹⁾ afirmam que a SOP não é o único fator que afeta a taxa de sucesso da FIV em utentes obesas, uma vez que utentes com SOP também mostraram piores resultados com o aumento do IMC. Contudo, na presente investigação não se confirmou a tendência para a diminuição da taxa de gravidez ou o aumento da taxa de aborto nas mulheres com a SOP.

Vários outros estudos sugerem que mesmo mulheres obesas sem problemas ovulatórios têm menor fecundidade e piores taxas de sucesso com as tecnologias de reprodução assistida, com mais complicações da gravidez e maior taxa de aborto quando comparadas com mulheres de peso normal, embora tal não seja linear em outros artigos onde não se verificaram os mesmos resultados ⁽⁴⁾.

No estudo aqui contemplado, foi possível verificar que há uma menor taxa de gravidez clínica na IIU quando o IMC é ≥ 25 kg/m², pois há uma ligeira diminuição na percentagem de mulheres com excesso de peso e obesidade com o referido resultado quando comparadas com mulheres de peso normal (32% vs. 33.9%), ressalvando-se que tal não apresenta significância estatística. Para a FIV esta tendência não se verificou e relativamente à ICSI não é possível apresentar conclusões com base em apenas três gravidezes clínicas.

Vários investigadores estudaram a influencia da obesidade nas TRA. A bibliografia é inconsistente no que toca à existência de relação significativa entre o IMC e os desfechos das TRA. Diversos estudos demonstram haver diminuição da taxa de gravidez e nados-vivos em mulheres com IMC mais elevado, enquanto outras investigações não mostram qualquer impacto. Wang et al. ⁽¹⁹⁾ concluíram, num estudo retrospectivo com 3586 mulheres, que à medida que aumenta o IMC diminui probabilidade de conseguir uma gravidez através das TRA. De acordo com esta análise, as mulheres com IMC entre 25-29.9 e 30-34.9 kg/m² têm taxas de fecundidade cerca de 20% e 30% inferiores, respetivamente, em relação a mulheres com IMC entre 20-24.9 kg/m² ⁽¹⁹⁾. Num estudo *cohort* que contou com a análise de 239127 ciclos de fertilização *in vitro* autólogos realizados entre 2008 e 2010, Provost et al. ⁽¹¹⁾ averiguaram que com o aumento do IMC há diminuição da taxa de gravidez clínica (37.9% para 30%), bem como um aumento da taxa

de aborto (11.3% para 21%), o que sustenta que a FIV apresenta maior sucesso quando o IMC se encontra dentro dos valores considerados normais pela OMS. Noutro estudo apresentam-se resultados semelhantes, em que Kawwass et al. ⁽²⁰⁾ comparam mulheres obesas com mulheres de peso normal. Com a obesidade verifica-se uma menor probabilidade de obter uma gravidez intrauterina e nados-vivos e um aumento estatisticamente significativo do risco de aborto, baixo peso ao nascimento e parto pré-termo ⁽²⁰⁾. Moragianni et al. ⁽²¹⁾ analisaram ciclos de FIV e FIV/ICSI de 4606 pacientes realizados entre 2004 e 2010 e concluem que a probabilidade de obter gravidez clínica e nados-vivos em mulheres obesas é inferior em comparação com mulheres com IMC dentro da faixa do normal. É importante referir que estas análises tiveram por base amostras substancialmente superiores, com maior número de mulheres com excesso de peso e obesidade em cada tratamento de fertilidade, o que permite tirar conclusões mais concretas.

Outros estudos apresentam resultados díspares. No estudo de MacKenna et al. ⁽²²⁾ o aumento do IMC não se associou a diferenças significativas na probabilidade de gravidez clínica, nados-vivos e aborto após TRA na América Latina, onde a prevalência de excesso de peso e obesidade é elevada nas mulheres que são submetidas a TRA. Farhi et al. ⁽²³⁾ concluem que a transferência de embriões de alta qualidade ultrapassa os efeitos negativos do excesso de peso nos tratamentos de FIV, uma vez que não houve diferença entre os grupos de IMC <25 e ≥ 25 kg/m² relativamente à taxa de gravidez clínica e à taxa de aborto. Dechaud et al. ⁽²⁴⁾ analisaram 789 ciclos de FIV/ICSI e concluíram que o excesso de peso e a obesidade não afetam negativamente os resultados, uma vez que as taxas de gravidez e de aborto foram comparáveis entre os diferentes grupos de IMC. Um outro estudo retrospectivo realizado por Ben-Haroush et al. ⁽²⁵⁾ que incluiu 1345 ciclos de FIV/ICSI também não mostrou diferenças significativas na gravidez clínica e abortos entre mulheres de peso normal, excesso de peso e obesidade. É possível que os resultados desfavoráveis das TRA com o aumento do IMC se devam a alterações da qualidade dos oócitos e embriões transferidos, a alterações da resposta ovárica e a anormalidades do endométrio ⁽²⁵⁾.

Desta forma, os resultados obtidos na amostra em estudo que não mostraram influência do IMC nos desfechos das TRA vão de encontro a alguma da literatura. É de sublinhar que a amostra é demasiado pequena para se poderem apresentar resultados consistentes.

A gravidez em mulheres obesas e com excesso de peso após TRA associa-se a maior taxa de complicações maternas, tais como pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, instrumentação obstétrica, bem como de complicações fetais e neonatais, como macrossomia e nados-mortos ⁽³⁻⁵⁾. Farhi et al. ⁽²³⁾ referem taxas superiores de diabetes gestacional e doença hipertensiva da gravidez nas mulheres com excesso de peso. Na presente investigação, 71,4% das mulheres com IMC <25 kg/m² não manifestaram quaisquer complicações, enquanto que 50% das mulheres com excesso de peso ou obesidade apresentaram complicações durante a gravidez. Ainda que não se tenha verificado significância estatística, parece haver uma tendência para a existência de

maiores complicações nas mulheres com IMC mais elevado, tal como encontrado na literatura. A complicação mais frequentemente encontrada na amostra foi a diabetes gestacional. É de salientar que das utentes com diabetes gestacional, 66,7% apresentam IMC elevado, no entanto há apenas três mulheres com o diagnóstico de diabetes gestacional.

Este estudo apresenta como limitação principal o tamanho da amostra. A população em estudo contou com apenas 459 utentes do sexo feminino com primeira consulta de fertilidade na UMR do CHCB durante o período de 2011 a 2017, pelo que a amostra obtida através dos critérios de inclusão e exclusão foi diminuta ($n=137$) e, como consequência, apresenta uma proporção baixa de mulheres com excesso de peso e obesidade, enquanto que o grupo das mulheres de peso normal é substancialmente superior. Deste modo, torna-se difícil retirar conclusões consistentes, uma vez que não é possível a generalização dos dados obtidos para a população em geral.

Outra limitação é inerente ao desenho do estudo, que é um estudo retrospectivo baseado apenas nos dados existentes nos processos clínicos das utentes, sendo, portanto, impossível recolher dados que não tenham sido colhidos previamente durante as consultas de fertilidade.

Por outro lado, este estudo apresenta como ponto forte o facto de terem sido analisados os processos clínicos de todas as pacientes que realizaram tratamentos de fertilidade na UMR do CHCB desde 2011 até 2017, pelo que apesar de pequena, a amostra representa todas as mulheres com infertilidade não associada ao elemento masculino e com dados clínicos completos estudadas e tratadas na UMR neste período. Este estudo é também pioneiro pelo facto de não haver estudos acerca do mesmo tema a nível do CHCB.

Ainda que os resultados obtidos não sejam os expectáveis, permanece a questão se tal se deve a uma amostra pequena ou à eficácia das tecnologias de reprodução assistida, apesar da patologia associada. São necessárias mais investigações com um maior número de casos de forma a averiguar se as técnicas são, de facto, eficazes apesar do aumento do IMC ou se o viés do tamanho amostra influenciou os resultados neste estudo, e o excesso de peso e a obesidade acarretam, de facto, piores desfechos nas TRA.

5. Conclusão

Este trabalho tem como objetivo principal avaliar a influência do excesso de peso e da obesidade na infertilidade feminina e nos resultados das TRA, bem como nas complicações da gravidez nas mulheres que realizaram tratamentos de fertilidade na Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar da Cova da Beira entre 2011 e 2017. A literatura é inconsistente quanto à influência do IMC nos resultados das TRA e nas complicações da gravidez. Enquanto vários autores sugerem que o aumento do IMC se associa a piores desfechos das TRA, nomeadamente menores taxas de gravidez clínica, maiores taxas de aborto e de complicações maternas, incluindo diabetes gestacional, doença hipertensiva da gravidez e parto instrumentado ^(4, 11, 19-21), outros autores não mostraram a existência de relação significativa entre as mesmas variáveis e o IMC ⁽²²⁻²⁵⁾. Na amostra em estudo também não foi demonstrada a influência do IMC nos desfechos das tecnologias de reprodução assistida nem nas complicações da gravidez.

Foi possível verificar que há uma diminuição ligeira, embora não significativa, da taxa de gravidez clínica no grupo de mulheres com excesso de peso e obesidade submetidas a IIU. Encontraram-se mais complicações materno-fetais nas mulheres com excesso de peso e obesidade, embora tal também não seja estatisticamente significativo.

O fator de infertilidade mais frequente nas mulheres com IMC elevado foi o fator ovárico/SOP, enquanto que as mulheres com IMC normal apresentam predomínio de infertilidade de origem não esclarecida. Entre o IMC e a SOP, observa-se uma relação significativa, sem que haja, no entanto, alterações significativas nos resultados das TRA com a presença da SOP.

Apesar de não se ter demonstrado a relação de influência significativa com o IMC, tal como seria expectável, esta dissertação serviu para descrever a realidade do CHCB quanto às TRA e a população que delas beneficia. Por outro lado, surge a dúvida se as TRA são eficazes apesar do aumento do IMC ou se o tamanho da amostra enviesou os resultados obtidos.

Uma das principais limitações inerentes a este estudo centra-se no tamanho da amostra, que dificulta a consistência da análise realizada e a generalização dos resultados obtidos. Sugere-se a realização de mais investigações que incluam centros de reprodução assistida a nível nacional e que permitam a análise de uma população maior, de forma a que se possa averiguar as implicações do excesso de peso e da obesidade nas TRA e nas complicações da gravidez. A obesidade implica necessidade de maiores doses de gonadotrofinas para a indução da ovulação e apresenta efeitos a nível hormonal que podem prejudicar o sucesso das TRA e que merecem ser estudados para que possam ser contornados ou prevenidos. É premente avaliar o impacto da perda de peso prévia à realização das TRA, pelo que devem ser incentivadas investigações, de preferência prospetivas, por forma a melhorar a abordagem das mulheres com excesso de

peso que pretendem engravidar com auxílio de tecnologias de reprodução assistida, para que no futuro seja possível prevenir as baixas taxas de sucesso das TRA em mulheres obesas. Certos autores sugerem que o potencial reprodutivo da mulher aumenta com a perda de peso, uma vez que o exercício físico melhora a sensibilidade à insulina e reduz a gordura visceral, com melhoria da taxa de concepção e de nascidos-vivos ^(12, 26). A Sociedade Britânica de Fertilidade sugere até que as TRA sejam adiadas até à obtenção de IMC menor do que 35 kg/m² e o Instituto Nacional de Excelência Clínica do Reino Unido aconselha a obtenção de IMC inferior a 29 kg/m² previamente aos tratamentos de fertilidade ⁽⁴⁾. Contudo, é necessário ponderar o risco/benefício face à idade da mulher, uma vez que a fertilidade diminui com a idade reprodutiva avançada. Chavarro et al. ⁽²⁷⁾ não encontraram benefícios a curto-prazo com a perda de peso prévia às TRA. Não obstante, a obesidade comporta diversos efeitos adversos a nível da saúde, pelo que é urgente consciencializar a população, que está cada vez com mais excesso de peso e obesidade e em idades cada vez mais precoces, acerca dos benefícios da modificação do estilo de vida, com alimentação mais saudável e hábitos de atividade física, de forma a que as mulheres tenham menos problemas de fertilidade devido às alterações hormonais que se fazem sentir com o excesso de peso e obesidade, mas também para uma melhor qualidade de vida, com menos doenças cardiovasculares e metabólicas.

6. Referências bibliográficas

1. WHO. Obesity and overweight: World Health Organization; 2008. [updated 2018 Feb; cited 2018 Mar 29]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. Camolas J, Gregório MJ, de Sousa SM, Graça P. Obesidade: Optimização da abordagem terapêutica no Serviço Nacional de Saúde. Lisboa, Portugal: Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável, Direção-Geral da Saúde; 2017 [cited 2018 Mar 29]. Available from: <https://www.dgs.pt/em-destaque/dia-mundial-do-combate-a-obesidade-11-de-outubro.aspx>.
3. Triunfo S, Lanzone A. Impact of overweight and obesity on obstetric outcomes. *J Endocrinol Invest*. 2014;37(4):323-9.
4. Kumbak B, Oral E, Bukulmez O. Female obesity and assisted reproductive technologies. *Semin Reprod Med*. 2012;30(6):507-16.
5. Fuchs F, Senat MV, Rey E, Balayla J, Chaillet N, Bouyer J, et al. Impact of maternal obesity on the incidence of pregnancy complications in France and Canada. *Sci Rep*. 2017;7(1):10859.
6. WHO. Definitions and indicators in Family Planning Maternal & Child Health and Reproductive Health used in the WHO Regional Office for Europe Copenhagen: WHO Regional Office for Europe. : World Health Organization; 2000 [updated 2001 Jan; cited 2018 Apr 22]. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/108284>.
7. DGS. Saúde Reprodutiva - Infertilidade. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2010 [cited 2018 Jul 20]. Available from: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042011-de-20012011.aspx>.
8. WHO. Gender and Genetics: Assisted Reproductive Technologies (ARTs): World Health Organization; 2018 [cited 2018 Apr 23]. Available from: <http://www.who.int/genomics/gender/en/index6.html>.
9. Pantasri T, Norman RJ. The effects of being overweight and obese on female reproduction: a review. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(2):90-4.
10. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definition and causes of infertility. *Reprod Biomed Online*. 2001;2(1):41-53.
11. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2016;105(3):663-9.
12. Best D, Bhattacharya S. Obesity and fertility. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015;24(1):5-10.
13. Mitchell A, Fantasia HC. Understanding the Effect of Obesity on Fertility Among Reproductive-Age Women. *Nurs Womens Health*. 2016;20(4):368-76.
14. Decreto-Lei n.º 58/2017 de 25 de julho de 2017, 142. Sect. Diário da República: I Série (2017).
15. DGS. Ministério da Saúde fixa critérios de acesso dos casais às técnicas de procriação medicamente assistida. Lisboa: Direção-Geral da Saúde - Programa Nacional de Saúde Reprodutiva; 2010.

16. INE IP. Classificação Portuguesa das Profissões 2010. Lisboa-Portugal; 2011 [cited 2018 Nov]. Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_boui=107961853&PUBLICACOESmodo=2&xlang=pt.
17. Marôco J. *Análise Estatística com o SPSS Statistics*. 6ª ed: Edições Sílabo; 2014.
18. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd edition ed. New York: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers; 1988. 400 p.
19. Wang JX, Davies M, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. 2000;321(7272):1320-1.
20. Kawwass JF, Kulkarni AD, Hipp HS, Crawford S, Kissin DM, Jamieson DJ. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1742-50.
21. Moragianni VA, Jones SM, Ryley DA. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*. 2012;98(1):102-8.
22. MacKenna A, Schwarze JE, Crosby JA, Zegers-Hochschild F. Outcome of assisted reproductive technology in overweight and obese women. *JBRA Assist Reprod*. 2017;21(2):79-83.
23. Farhi J, Ben-Haroush A, Sapir O, Fisch B, Ashkenazi J. High-quality embryos retain their implantation capability in overweight women. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(5):706-11.
24. Dechaud H, Anahory T, Reyftmann L, Loup V, Hamamah S, Hedon B. Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;127(1):88-93.
25. Ben-Haroush A, Sirota I, Salman L, Son WY, Tulandi T, Holzer H, et al. The influence of body mass index on pregnancy outcome following single-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(7):1295-300.
26. Lundgren KM, Romundstad LB, von Düring V, Mørkved S, Kjøtrød S, Moholdt T. Exercise prior to assisted fertilization in overweight and obese women (FertilEX): study protocol for a randomized controlled trial.
27. Chavarro JE, Ehrlich S, Colaci DS, Wright DL, Toth TL, Petrozza JC, et al. Body mass index and short-term weight change in relation to treatment outcomes in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*. 2012;98(1):109-16.

Anexos

1. Anexo I



comissaodeetica@ubi.pt
Convento de Santo António
6201-001 Covilhã | Portugal

Parecer relativo ao processo n.º CE-UBI-Pj-2018-005

Na sua reunião de 6 de fevereiro de 2018 a Comissão de Ética apreciou, retrospectivamente, a documentação científica submetida referente ao pedido de parecer do projeto de trabalho de tese, "**A obesidade como fator de risco para a infertilidade e complicações da gravidez – estudo retrospectivo na Unidade de Medicina Reprodutiva do Centro Hospitalar da Cova da Beira entre 2011 e 2017**", da proponente **Maria João Pontes Ferreira**, a que atribuiu o código n.º CE-UBI-Pj-2018-005.

Na sua análise não identificou matéria que ofenda os princípios éticos e morais sendo de parecer que o estudo em causa pode ser aprovado. Deverão ser satisfeitos os requisitos formais da instituição de acolhimento.

Covilhã e UBI, 7 de fevereiro de 2018

O Presidente da Comissão de Ética

Professor Doutor José António Martinez Souto de Oliveira
Professor Catedrático

Figura 3: Parecer da Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior

2. Anexo II

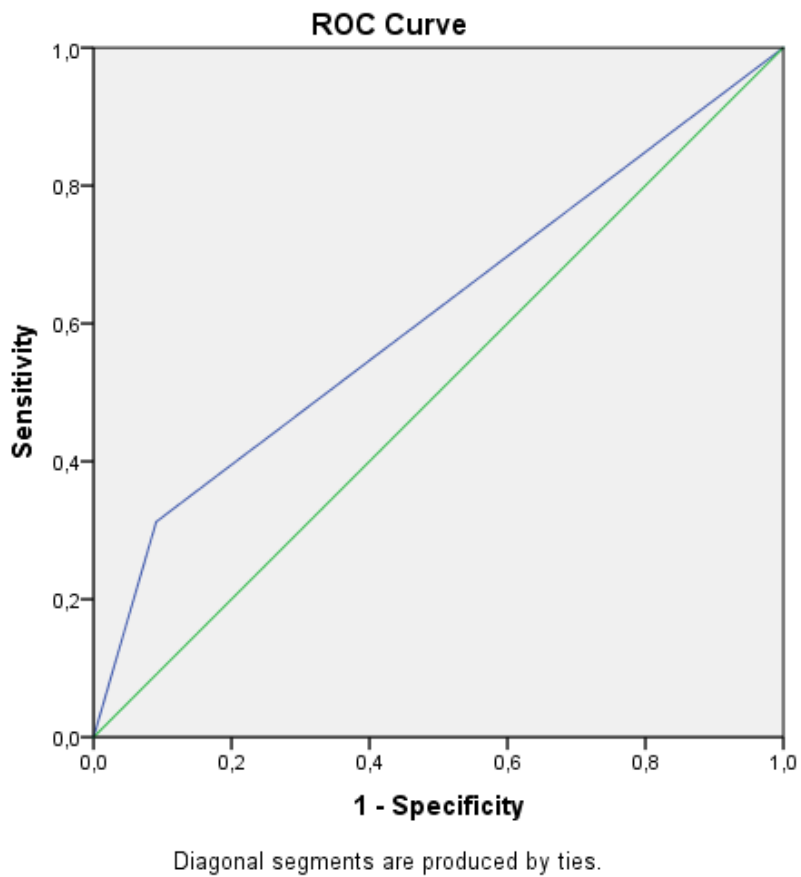


Figura 4: Área abaixo da curva da variável SOP em relação ao IMC