

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2025/2

Adriani Oliveira Galão **Edison Capp**

organizadores

Alunos

Igor Martins

Amanda Vitória Gomes Ana Laura Felix dos Santos da Silva Brandi Ana Laura Machado André Külzer Andrea Auler Andrew Heisler Beatriz Lima Silveira Bruno Wegner Carlos Alberto legli da Silva Carlos Delano Alves da Rosa Cassiane Nunes Daiane Dias Cabeleira, Diego Rangel Carvalho Oliveira Eduarda Silveira de Maman Eduardo Mileski Carneiro Felipe Neitzke Hammes Fernanda Schmitz Gabriel Veloso Gabriela Raquel Paz Rivas Gabriela Wollmann de Matos Gean Ramos Giancarlo Franceschi Dalla Gustavo André Noqueira Argenti Henrique Wong Jacques

Isabel Friedmann Flöther Isadora Andreotti Isadora Witt Bosak Israel Jelinek Dihl Janaína Markus Borgelt Joana Gabriela Vargas Dalmolin João Luiz Rosa da Silva João Vitor de Andrade Dias João Vítor Vigne Duz Julia Carvalho da Silva Laura Motter Rosso Laura Souza da Costa Leonardo Galdino da Silva Liliane Touquinha Luca Massutti Lucas Beltrami Maria Luísa Xavier Vargas Marina de Estefano Oyama Marina Kessler Marina Scheffer Matheus Fossá Maurícia Denise de Borba Mayza Souza Natieli Araújo Garcia Pedro Henrique Soares Pereira dos Santos Rafaela Pivato da Fonseca Rodrigo Vieira Pereira

Roger Dutra Gomes Rovian Schenatto Palavicini Samuel Masao Suwa Samuel Santos Boeira Sínthia Braga Taís Vieira Thalis Oliveira Tiago Rosek Vanessa Alves Leite Victória Borowski Lewiski Vinícius Maurício Willian Coelho

Monitores

Antônio Lasalvia Cortes Ariadne Garia Leite Renata Fogaça Borgess

Professores

Adriani Oliveira Galão Ana Selma Bertelli Picoloto Daniela Vanessa Vettori Helena von Eye Corleta Janete Vettorazzi Jaqueline Neves Lubianca Maria Lúcia Rocha Oppermann Suzana Arenhart Pessini

Universidade Federal do Rio Grande do Sul Faculdade de Medicina Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher ATM 2025/2

Porto Alegre 2023 UFRGS

A infertilidade pode ser prevenida?

Amanda Vitória Gomes André Külzer Gean Ramos João Luiz Rosa da Silva Leonardo Galdino da Silva Marina Scheffer Sínthia Braga Tiago Rosek Renata Fogaça Borges Helena von Eye Corleta

Dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2022) mostram que o número de mulheres que engravidaram com idade entre 40 e 44 anos aumentou em média 17,6% nos últimos 10 anos. Ao postergar a idade da gestação, as mulheres estão quebrando os paradigmas de gravidez nos padrões sociais impostos. Todavia passam a conviver com a incerteza de ter o "sonho" da maternidade concretizado. Além da idade, a mulher fica exposta por mais tempo aos fatores de risco que contribuem para a infertilidade. Importante ressaltar que a infertilidade pode afetar mulheres em qualquer idade reprodutiva, sendo mais prevalente quanto maior a idade da mulher.

Trinta por cento das causas de infertilidade estão relacionadas a ao fator masculino; 30% ao feminino e, 30% misto (masculino e feminino); sendo 10% dos casos enquadrados como idiopáticos, ou infertilidade sem causa aparente (Olooto et al. 2012). As causas femininas, mais prevalentes são: anovulação (25%); alterações tubárias (40%) e outros fatores de menor prevalência.

O objetivo deste estudo é revisar a literatura referente aos principais fatores de risco modificáveis associados à infertilidade na mulher, analisando criticamente as evidências.

Obesidade e Nutrição

Tanto no homem como na mulher, a fertilidade diminui quando o peso está acima ou abaixo do ideal (IMC <18,5kg/m² ou >25kg/m²) (Campbell et al., 2015). Na mulher, a obesidade constitui um fator de risco independente para infertilidade (Mintziori et al., 2020). Além disso, as mulheres obesas (IMC ≥ 30 kg/m²) apresentam risco duas vezes maior de distúrbios ovulatórios (Gomes et al., 2020), apresentando irregularidade menstrual, redução das taxas de concepção, aumento de abortos espontâneos, de natimortos e de riscos perinatais, como diabetes gestacional, hipertensão, parto cirúrgico, e complicações, como infecção e tromboembolismo (Boedt et al., 2021; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2021; Mahutte et al., 2018; Mintziori et al., 2020). Mulheres obesas também apresentam menor resposta a tratamentos para infertilidade, e menor probabilidade de sucesso com tecnologias de reprodução assistida (Mahutte et al., 2020; Campbell et al., 2015).

A resistência à insulina, a inflamação, o estresse oxidativo e as alterações hormonais oriundos da obesidade estão envolvidos na fisiopatologia da infertilidade (Fichman et al., 2020; Oliveira, Lemos, 2010).

Em mulheres inférteis com sobrepeso e em obesas, a perda de peso está associada ao aumento nas chances de gestação (Best et al., 2017; Price et al., 2019), sendo considerada a conduta mais efetiva para o tratamento da infertilidade nesse perfil de paciente (Mahutte et al., 2020).

Hunter e colaboradores (2021), em uma revisão sistemática, encontraram aumento significativo (40,5%) na taxa de ovulação em pacientes cuja intervenção foi dieta e exercício comparado com 8,3% nos grupos controle. Nos grupos intervenção, houve aumento de concepção natural quando comparados aos controles, com RR = 2,25 (IC 95% 1,42 - 3,59). Em uma coorte com 3029 mulheres ovulatórias obesas, para cada acréscimo de uma unidade no IMC, houve redução de 4% na taxa de gestação (Van der Steeg et al., 2008). Quando se trata de anovulação em mulheres com obesidade, a redução de peso melhora a chance de concepção natural e a taxa de ovulação induzida (*Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine*, 2021).

Infecções Sexualmente Transmissíveis

As infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) configuramse como uma das principais causas de infertilidade feminina. A infertilidade devido ao fator tubário mais frequentemente pode ser atribuída à progressão de uma IST, resultando em quadros de doença inflamatória pélvica (DIP), sintomática ou não. A DIP pode resultar em complicações que alteram a anatomia e funcionalidade da trompa de Fallopio, com consequente redução da capacidade reprodutiva.

Epidemiologicamente, a maior parte dos casos de DIP ocorre em adolescentes e em mulheres jovens, com idade entre 16 e 24 anos, coincidindo com a faixa etária em ocorrência de ISTs mais frequente (Gilbert et al., 1993). A incidência de DIP é maior em mulheres que fazem uso irregular de métodos contraceptivos de barreira, possuem conhecimento limitado a respeito de ISTs e apresentam múltiplos parceiros. Ademais, a vaginose bacteriana também está associada a um risco aumento de DIP, visto que os microrganismos podem se deslocar ativamente ou passivamente até o trato genital superior Olooto et al., 2012; Mahutte et al., 2020).

Um estudo de caso-controle, realizado em Taiwan, 18.276 mulheres com diagnóstico de infertilidade foram comparadas com 73.104 mulheres férteis (Tao et al., 2018). Nas mulheres com menos de 40 anos, houve aumento significativo do risco de infertilidade e a ocorrência de DIP com envolvimento do ovário, tubas uterinas e do peritônio (OR = 4,832, IC 95% 4,204 - 5,532): sendo nas mulheres acima de 40 anos; a diferença também significativa (OR = 6,03, IC 95% 3,79 - 9,60) (Tao et al., 2018).

Chlamydia trachomatis

A Chlamydia trachomatis é uma bactéria intracelular obrigatória que tem o ser humano como único hospedeiro (Witkin et al., 2017). É o principal responsável pela DIP e pela infertilidade por fator tubário, chegando a representar até 50% dos casos em países desenvolvidos (Tsevat et al., 2017). Em muitas mulheres, causa uma infecção assintomática, que pode evoluir de maneira insidiosa, sem ser percebida.

Diversos estudos soroepidemiológicos demonstraram a presença de anticorpos contra *C. trachomatis* em mulheres com dano tubário ou gravidez ectópica, sugerindo que a clamídia está

associada com um aumento significativo no risco de infertilidade por fator tubário em mulheres (Chemaitelly et al., 2021; Gilbert et al. 1993; Jahangirifar et al., 2021; Olooto et al., 2012). Um estudo de caso-controle conduzido na Nigéria encontrou soropositividade para anticorpos contra clamídia significativamente superior em mulheres com infertilidade por fator tubário quando comparadas a mulheres que tiveram gravidez intra-uterina Das 96 mulheres inférteis, 78 (81,2%), apresentaram anticorpos, enquanto no grupo controle, apenas 13 (13,5%) eram soropositivas (OR=27,7, IC95% 12,7-60,2). (Onyeabochukwu et al., 2021).

Neisseria gonorrhoeae

A Neisseria gonorrhoeae é um diplococo gram-negativo, comumente associado a uretrites e cervicites (Unemo et al., 2019). Segundo dados da OMS de 2016, houve registro de 87 milhões de casos de gonorreia no mundo, com uma taxa de incidência de 20 infecções a cada 1.000 mulheres (Vander Hoorn et al., 2019). Assim como a clamídia, as infecções podem ser assintomáticas, e não forem devidamente identificadas e tratadas, podem ascender ao trato genital superior, evoluindo para salpingite e, posteriormente, infertilidade (Tsevat et al., 2017).

Diversos estudos demonstraram uma relação entre a infecção por Neisseria e infertilidade feminina (Chemaitelly et al., 2021; Gilbert et al., 1993; Jahangirifar et al., 2021). Mulheres com infertilidade por fator tubário consistentemente demonstraram uma prevalência maior de infecção por N. gonorrhoeae quando comparadas com mulheres sem alterações nas tubas uterinas (Tsevat et al., 2017). Estudos indicam que a infecção gonocócica que evolui para DIP pode resultar em infertilidade em 6 a 60% das pacientes acometidas (Rodríguez et al., 2001). Além disso, 10 a 19% das mulheres com cervicites causadas por Neisseria apresentam sinais clínicos de DIP (Tsevat et al., 2017). Em revisão sistemática recente com 147 estudos, foi identificada uma prevalência de infecção gonocócica significativamente superior em mulheres com infertilidade por fator tubário (3,6%, IC 95% 0,9 - 7,7%) ou infertilidade por causa desconhecida (3,6%, IC 95% 0 - 11,6%) quando comparadas à população geral (2,2%, IC 95% 1,3% - 3,2%) (Chemaitelly et al., 2021).

Dieta e hábitos de vida Dieta

Diversos estudos demonstram que a aderência a uma dieta balanceada e nutritiva, rica em vegetais, frutas, grãos integrais, peixe e aves está relacionada a maior fertilidade e número de nascidos vivos (Boedt et al., 2021; Gaskin, Chavarro 2018; Chavarro et al., 2007; Olooto et al., 2012; Mahutte et al., 2020). Estudos de coorte também demonstram que a suplementação de ácido fólico tem efeito benéfico sobre a fertilidade, aumentando as chances de gestação e de gestação a termo (Gaskin, Chavarro 2018).

Uma coorte prospectiva americana correlacionou o perfil de ingesta de proteínas durante oito anos em mulheres em idade reprodutiva com o diagnóstico de infertilidade. Os autores concluíram que mulheres que ingeriam mais proteína em detrimento a outros componentes da dieta, tinham mais dificuldade para conseguir uma gestação. "Após ajuste para potenciais confundidores (particularmente para a ingestão de ácidos graxos específicos, paridade e IMC), as mulheres no quintil mais alto da ingestão total de proteínas apresentaram um risco 41% maior de infertilidade ovulatória do que as mulheres no quintil mais baixo de ingestão (IC 95% 4% a 91%). "A proteína de origem animal foi o fator de risco mais importante associado a dificuldade de gestar, enquanto a de origem vegetal teria papel protetor". 5% do consumo total de energia era oriundo de origem animal em vez de carboidratos houve um risco 19% maior de infertilidade ovulatória (P = 0,03). (Chavarro et al., 2008; Chiu et al., 2018). As diretrizes americanas para dietas preconizam que uma alimentação predominantemente com grãos, peixes, vegetais, verduras e menos alimentos processados impacta a saúde geral e provavelmente a fertilidade, apesar da necessidade imperiosa de ensaios clínicos randomizados para definir se alguma dieta específica melhora a fertilidade. Dada a evidência e os significativos benefícios de uma dieta saudável para a saúde geral, as pessoas que planejam conceber devem ser encorajadas a terem uma alimentação adequada (Boedt et al., 2021).

Tabagismo

Atualmente 175 milhões de mulheres no mundo, com 15 anos ou mais, fumam. Estudo prospectivo avaliando o efeito do tabagismo na fertilidade demonstrou que mulheres fumantes apresentam maior incidência de menstruação irregular e de amenorreia. Fumantes de até 20 cigarros/dia apresentaram fertilidade reduzida em 25% em comparação ao grupo controle (Maheshwari et al., 2008).

Segundo a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva (ASRM), casais tabagistas apresentam três vezes mais chances de infertilidade. O tabagismo ainda aumenta o risco de abortos e gestações ectópicas. Em ciclos de reprodução assistida, as mulheres fumantes utilizam mais medicamentos e precisam mais tentativas até a obtenção da gestação (ASRM, 2018). Em estudo observacional foi demonstrado que fumantes passivos têm um risco aumentado em até 18% para infertilidade (Wang et al., 2015).

Alcoolismo

A relação entre o consumo de álcool e a fertilidade ainda é muito controversa (de Angelis et al., 2020; Eggert et al., 2004).

Estudos sugerem que o consumo excessivo de álcool pode afetar negativamente a reserva ovariana. Mulheres com histórico de ingestão pesada de álcool no passado não tiveram alteração significativa nos níveis de hormônio antimulleriano (AMH). Porém, mulheres que bebiam duas vezes por semana ou mais tiveram uma redução do AMH em relação às que nunca beberam (Hawkins et al., 2016).

Conclusão

A sociedade tem permitido que as mulheres rompam as barreiras sociais e médicas em relação à reprodução. Cada vez mais as mulheres têm buscado estabilidade financeira e emocional antes da gravidez; todavia, essa decisão carrega consigo a incerteza de se irão conseguir engravidar. Esta revisão não teve por objetivo avaliar o impacto da idade da mulher na infertilidade. A prevenção das ISTs com atividade sexual segura (evitando-se múltiplos parceiros e fazendo uso de preservativos) tem impacto importante na diminuição da infertilidade tubária. A evidência também é robusta quanto à associação de IMC normal e maior fertilidade.

Apenas estudos observacionais associam tipo de dieta, exercício físico, tabagismo e consumo de álcool a menor fertilidade.

Faltam estudos randomizados que validem a comparação entre o efeito e o valor da intervenção (álcool, tabagismo e exercício físicos) em mulheres que pretendem engravidar.

A mulher na sociedade moderna escolhe seu tempo para engravidar, não se prende às tradições, busca plenitude para viver seu momento de mãe, porém precisa reconhecer os fatores de risco associados a infertilidade (idade materna, IMC, ISTs e estilo de vida) para evitá-los e assim poder concretizar o "sonho" de ser mãe

Referências

Best, D.; Avenell, A; Bhattacharya, Si. How effective are weightloss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. Human reproduction update, v. 23, n. 6, p. 681-705, 2017.

Boedt, Tessy et al. Preconception lifestyle advice for people with infertility. Cochrane Database of Systematic Reviews, n. 4, 2021.

Campbell, Jared M. et al. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. Reproductive biomedicine online, v. 31, n. 5, p. 593-604, 2015.

Chavarro, Jorge E. et al. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. European journal of clinical nutrition, v. 63, n. 1, p. 78-86, 2009.

Chavarro, Jorge E. et al. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. Obstetrics & Gynecology, v. 110, n. 5, p. 1050-1058, 2007.

Chavarro, Jorge E. et al. Protein intake and ovulatory infertility. American journal of obstetrics and gynecology, v. 198, n. 2, p. 210. e1-210. e7, 2008.

Chemaitelly H, Majed A, Abu-Hijleh F, Blondeel K, Matsaseng Tc, Kiarie J, Toskin I, Abu-Raddad LJ. Global epidemiology of Neisseria gonorrhoeae in infertile populations: systematic review, meta-analysis and metaregression. Sex Transm Infect. 2021 Mar;97(2):157-169.

CHIu YH, Chavarro JE, Souter I. Diet and female fertility: doctor, what should I eat? Fertil Steril. 2018 Sep;110(4):560-569.

De Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, Di Dato C, Sirico F, Alviggi C, Isidori A, Colao A, Pivonello R. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. Reprod Biol Endocrinol. 2020 Mar 12;18(1):21.

Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. Fertil Steril. 2004 Feb;81(2):379-83.

Fichman, Valéria et al. Association of obesity and anovulatory infertility. Einstein (São Paulo), v. 18, 2020.

Gaskins, Audrey J.; Chavarro, Jorge E. Diet and fertility: a review. American journal of obstetrics and gynecology, v. 218, n. 4, p. 379-389, 2018.

Gilbert Gl, Weisberg, E. Infertility as an infectious disease-epidemiology and prevention. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1993 Mar;7(1):159-81.

Gomes, MC; Da Silva, SJD; De Almeida, SG. A relação da nutrição na infertilidade feminina. Research, Society and Development, v. 9, n. 9, p. e964998062- e964998062, 2020.

González Rodríguez, Liliana Guadalupe et al. Nutrición y fertilidad. Nutrición Hospitalaria, v. 35, n. SPE6, p. 7-10, 2018.

Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. Fertil Steril. 1998 Oct;70(4):632-7.

Harrison CL, Brown WJ, Hayman M, Moran LJ, Redman LM. The Role of Physical Activity in Preconception, Pregnancy and Postpartum Health. Semin Reprod Med. 2016 Mar;34(2):e28-37.

Hawkins Bressler L, Bernardi LA, De Chavez PJ, Baird DD, Carnethon Mr, Marsh EE. Alcohol, cigarette smoking, and ovarian reserve in reproductive-age African-American women. Am J Obstet Gynecol. 2016 Dec;215(6):758.e1-758.e9.

Hunter, Emma et al. The effectiveness of weight? loss lifestyle interventions for improving fertility in women and men with overweight or obesity and infertility: A systematic review update of evidence from randomized controlled trials. Obesity Reviews, v. 22, n. 12, p. e13325, 2021.

Instituto Brasileiro de Geografia E Estatística (IBGE). Disponível em: http://www.ibge.gov.br/. Acesso em 01 de setembro de 2022

Jahangirifar M, Taebi M, Nasr-Esfahani MH, Heidari-Beni M, Asgari GH. Dietary Fatty Acid Intakes and the Outcomes of Assisted Reproductive Technique in Infertile Women. J Reprod Infertil. 2021 Jul-Sep;22(3):173-183.

Jorritsma, R. et al. Effects of non-esterified fatty acids on bovine granulosa cells and developmental potential of oocytes in vitro. Animal reproduction science, v. 81, n. 3-4, p. 225-235, 2004.

Lynch CD., Sundaram R., Maisog JM., Sweeney AM., Buck Louis GM. Estresse pré concepção aumenta o risco de infertilidade: resultados de um estudo de coorte prospectivo baseado em casal - o estudo LIFE. Hum Reprod. 2014; 29 (5):1067-1075.

Maheshwari, Abha; Hamilton, Mark; Bhattacharya, Siladitya. Effect of female age on the diagnostic categories of infertility. Human reproduction, v. 23, n. 3, p. 538-542, 2008.

Mahutte, Neal et al. Obesity and reproduction. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, v. 40, n. 7, p. 950-966, 2018.

Mintziori, Gesthimani et al. The effect of excess body fat on female and male reproduction. Metabolism, v. 107, p. 154193, 2020.

Oliveira, Flávia Ribeiro de; LEMOS, Cláudia Navarro Carvalho Duarte. Obesidade e reprodução. Femina, 2010.

Olooto, Wasiu Eniola et al. A review of Female Infertility; important etiological factors and management. J Microbiol Biotech Res, v. 2, n. 3, p. 379-385, 2012.

Onyeabochukwu AD, Izuka EO, Onyegbule OA, Onumajuru CC, Ejelonu UT, Duke-Onyeabo CP, Obiora-Izuka CE, Nwagha UI. Association between serum chlamydial antibody levels and tubal infertility in tertiary health facility in South-East Nigeria: a casecontrol study. Ghana Med J. 2021 Sep;55(3):183-189.

Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and reproduction: a committee opinion. Fertil Steril. 2015 Nov;104(5):1116-26.

Price SA, Sumithran P, Nankervis A, Permezel M, Proietto J. Preconception management of women with obesity: A systematic review. Obes Rev. 2019 Apr;20(4):510-526.

Rodríguez R, Hernández R, Fuster F, Torres A, Prieto P, Alberto J. Infección genital y esterilidad [Genital infection and infertility]. Enferm Infecc Microbiol Clin.2001 Jun-Jul;19(6):261-6.

Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. Dialogues in clinical neuroscience, 2022.

Rowley J, Vander Hoorn S, Korenromp E, Low N, Unemo M, Abu Raddad Lj, Chico Rm, Smolak A, Newman L, Gottlieb S, Thwin Ss, Broutet N, Taylor MM. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Bull World Health Organ. 2019 Aug 1;97(8):548-562P.

Tao X, GE Sq, Chen L, CAI LS, Hwang MF, Wang CL. Relationships between female infertility and female genital infections and pelvic inflammatory disease: a population-based nested controlled study. Clinics (Sao Paulo). 2018 Aug 9;73:e364.

Tsevat DG, Wiesenfeld HC, Parks C, Peipert JF. Sexually Transmitted Diseases and Infertility. Am J Obstet Gynecol. 2017 Jan;216(1):1-9.

Unemo M, Seifert HS, Hook EW. et al. Gonorrhoea. Nat Rev Dis Primers 5, 79 (2019).

Van der Steeg, Jan Willem et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. Human reproduction, v. 23, n. 2, p. 324-328, 2008.

Wang, A. et al. Active and passive smoking in relation to lung cancer incidence in the Women's Health Initiative Observational Study prospective cohort. Annals of Oncology, v. 26, n. 1, p. 221-230, 2015.

Witkin SS, Minis E, Athanasiou A, Leizer J, Linhares IM. Chlamydia trachomatis: the Persistent Pathogen. Clin Vaccine Immunol. 2017 Oct 5;24(10):e00203-17.