

# Manifestações androgênicas cutâneas na SOP – Estratégias de tratamento

EVERALDO PORTO CUNHA

Professor colaborador da disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), coordenador adjunto do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (Caism) de São Bernardo do Campo

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma desordem de origem genética, multigênica, modulada por fatores ambientais. Foi inicialmente descrita, em 1935, por Irving F. Stein e Michael L. Leventhal, e, pela primeira vez, em 1949, denominada por Jô Vincent Meigs como “síndrome de Stein e Leventhal”.

Anovulação crônica hiperandrogênica, síndrome do retrocontrole inadequado e anovulação por disfunção do eixo hipotálamo–hipófise–ovário completam sua vasta sinonímia, porém, a denominação de síndrome dos ovários policísticos é a mais descrita e aceita, tanto por médicos quanto por pacientes.

A SOP tem grande importância clínica por ser a mais prevalente desordem endocrinológica nas mulheres em idade reprodutiva<sup>1</sup>, e também por conta das irregularidades que provoca sobre o ciclo menstrual, a redução da fertilidade, as alterações do metabolismo, as manifestações androgênicas cutâneas, seu potencial risco oncológico para o endométrio e mamas e ainda por sua possível associação com aumento do risco para o desenvolvimento, a longo prazo, de diabetes tipo 2 e doenças cardíacas coronarianas. Estima-se que, aproximadamente, 105 milhões de mulheres entre 15 e 49 anos de idade apresentem SOP, que é responsável por 72% a 82% das causas de hiperandrogenismo<sup>2,3</sup>.

O último consenso realizado em Rotterdam, na Holanda, em 2003, estabeleceu que a SOP é uma disfunção ovariana que se manifesta clinicamente com anovulação crônica evidenciada pelas alterações do ciclo menstrual (amenorréia e oligomenorréia), sinais clínicos ou bioquímicos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acne e alopecia androgenética) e morfologia policística dos ovários à ultra-sonografia (presença de 12 ou mais folículos com 2 a 9 mm de diâmetro, ou volume ovariano acima de 10 cm<sup>3</sup>). A presença de dois dos três sinais descritos, após exclusão de outras doenças de manifestação clínica similar, estabelece o diagnóstico. O referido consenso reconheceu também que a resistência periférica à insulina e sua conseqüente hiperinsulinemia exercem papel patogênico na SOP.

A nível central, a insulina estimula a secreção anormal do LH e, a nível periférico, promove a secreção ovariana de androgênios por meio do aumento da expressão do gene CYP17 e da atividade do citocromo P450c17, tendo ação sinérgica com o LH, tanto diretamente quanto por intermédio do estímulo da secreção do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I). A insulina diminui a síntese hepática de IGFBP-I e da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), aumentando os níveis de andrógenos livres. Além disso, também pode potencializar, *in vivo*, a produção androgênica adrenal estimulada pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)<sup>1,4</sup>.

Embora não sejam as mais freqüentes, as manifestações androgênicas cutâneas constituem-se no maior incômodo para as mulheres, sendo, com certeza, o principal motivo para a procura do médico, que deve encarar a queixa de sua paciente sob o ponto de vista endocrinológico e cosmético. Isso motiva-nos a essa contribuição estabelecendo estratégias para o tratamento da SOP com foco nas referidas manifestações cutâneas. Para tanto, faremos algumas breves considerações sobre nosso órgão-alvo, a unidade pilosebácea, e sobre a produção, biodisponibilidade e ação dos hormônios androgênicos envolvidos nesse processo.

A unidade pilosebácea constitui-se de um folículo piloso anexado a uma ou mais glândulas sebáceas. Estão localizadas na derme em número de aproximadamente 5 milhões, distribuídas por todo o corpo, exceto nas regiões palmar, plantar, lábio inferior e pênis. Seu desenvolvimento é iniciado em torno do terceiro mês e está concluído por volta do oitavo mês de vida intra-uterina. É muito sensível aos androgênios e responde fortemente à ação da testosterona com a transformação do pêlo veloso em pêlo terminal nas regiões topográficas tipicamente masculinas (hirsutismo). Um instrumento útil para a confirmação e graduação do hirsutismo é a escala de Ferriman e Gallway, a qual classifica em quatro níveis a densidade pilosa de nove regiões corporais (lábio superior, mento, tórax, dorso, região lombar, abdome superior e inferior, braços e coxas). Um escore acima de oito estabelece o hirsutismo.

Os androgênios são esteróides sexuais, produtos da cascata esteroidogênica, representados pela testosterona e que têm como fontes produtoras, na mulher, basicamente o ovário e o adrenal. Circulam na corrente sanguínea em sua quase totalidade ligados às proteínas carreadoras de hormônios sexuais (SHBG = Sex Hormone Binding Globulin) produzidas pelo fígado, e em sua forma livre em proporções que variam de, aproximadamente, 1%, 2% e 3%, respectivamente nas mulheres normais, mulheres hirsutas e homens. A produção de SHBG é aumentada pela ação dos estrogênios e reduzida pela ação dos androgênios.

A testosterona livre circulante, ligada a seu receptor a nível da unidade pilosebácea, por ação da enzima 5- $\alpha$  redutase, é convertida em dihidrotestosterona (DHT), o principal androgênio nuclear e responsável direto pelo crescimento do pêlo e pelas demais manifestações androgênicas cutâneas.

Lastreados por esses conhecimentos básicos, podemos, de uma forma cartesiana, compartimentada, oferecer às nossas pacientes opções para o tratamento das manifestações androgênicas cutâneas da síndrome dos ovários policísticos com base nas seguintes estratégias:

- 1- Bloqueio da produção androgênica ovariana,
- 2- Redução do androgênio livre bioativo,
- 3- Ocupação do receptor androgênico na unidade pilosebácea,
- 4- Bloqueio da conversão da testosterona livre em dihidrotestosterona,
- 5- Destruição do órgão-alvo (unidade pilosebácea).

E, a partir daí, lançar mão dos medicamentos conforme quadro abaixo:

#### Supressão ovariana

- Anticoncepcional hormonal oral
- Progestagênios
- GnRH (Leuprolide, Goserelina)

#### Supressão adrenal

- Glicocorticóides

#### Bloqueadores do receptor androgênico

- Espironolactona (100 a 200 mg/dia) Aldactone®
- Acetato de ciproterona (25 a 100 mg/dia) Androcur®
- Flutamida (250 a 500 mg/dia) Eulexin®

#### Inibidores da 5- $\alpha$ redutase

- Finasterida (1 a 5 mg/dia) Proscar® Propecia®

#### Sensibilizadores do receptor de insulina

- Biguanida
- Metformina 1.500 a 2.000 mg/dia (Glifage® 500 e 850 e Glifage XR®)
- Tiazolidinediona
- Pioglitazona (Actos®) e Rosiglitazona (Avandia®)

#### Retinóides

- Isotretinoína
- Roacutan®, cápsulas, 20 mg, (0,5 a 1,0 mg/kg dia, não ultrapassando 120 mg/kg por tratamento)

Dos vários medicamentos descritos anteriormente de que dispomos para o tratamento dessas manifestações, os anticoncepcionais hormonais orais (ACHOs) destacam-se por contemplar as três primeiras estratégias de tratamento. Como é de nosso conhecimento, os ACHOs são produtos farmacológicos compostos de um estrogênio e um progestagênio. O primeiro é um estrogênio sintético, o etinilestradiol, que se distingue apenas em sua dosagem, variando nos ACHOs mais modernos de 50  $\mu$ g a 15  $\mu$ g por comprimido. Já os progestagênios dão identidade ao ACHO e o diferenciam, e o médico os prescreve porque, a depender de sua origem, podem se situar em um espectro de ação, que vai de um efeito androgênico até seu oposto, o antiandrogênico. O mecanismo de ação dos ACHOs age com base no bloqueio do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HHO) e na conseqüente redução da produção androgênica ovariana, sua principal ação no tratamento da SOP. Seu componente estrogênico, em sua passagem hepática, aumenta a produção de SHBG, com conseqüente redução da fração livre da testosterona. O componente progestagênico, caso apresente características antiandrogênicas, por sua vez, se ligará ao receptor de androgênio no folículo piloso, competindo, dessa forma, com a testosterona livre circulante.

Por seu importante papel na patogênese da SOP, devemos dar especial atenção ao tratamento da resistência periférica à insulina, com o uso dos sensibilizadores periféricos dos receptores de insulina, particularmente a metformina.

Por fim, a quinta e última estratégia de tratamento, a qual preconiza a destruição da unidade pilosebácea, devemos reservá-la aos dermatologistas que manejam muito bem os retinóides e as eletrólises e depilações a laser.

Como vimos, estabelecer e hierarquizar as estratégias de tratamento que proporcionem bons resultados para suas pacientes exige conhecimento da fisiopatologia da doença e do mecanismo de ação dos fármacos utilizados.

#### Referências bibliográficas

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-36.
2. Azziz R, Marin C, Hoq L, Badamgarav E, Song P. Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4650-8.
3. Azziz R, Sanchez A, Knochenhauer ES et al. Androgen excess in women: experience with over 1,000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:453-62.
4. Tsilchorozidou T, Honou JW, Conway GS. Altered cortisol metabolism in polycystic ovary syndrome: insulin enhances 5 $\alpha$ -reduction but not the elevated adrenal steroid production rates. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5907-13.

# Emprego do citrato de clomifeno para procedimentos de baixa complexidade

GILBERTO C. FREITAS

ARTUR DZIK

MARIO CAVAGNA NETO

Centro de Referência da Saúde da Mulher – Hospital Pérola Byington São Paulo

## INTRODUÇÃO

A ação antiestrogênica do citrato de clomifeno (CC) tem sido usada desde 1962 e se mostrou bastante efetiva no estímulo do desenvolvimento folicular ovariano. Entretanto, os benefícios clínicos desse medicamento estão limitados às pacientes com anovulação pertencentes ao grupo II da Organização Mundial da Saúde (OMS), cuja esteroidogênese ovariana é normal, que são aquelas mulheres com hipogonadismo normogonadotrófico. A grande maioria dessas pacientes possui a síndrome dos ovários policísticos (SOP). As taxas de ovulação e gravidezes alcançadas para esse grupo fisiopatológico justificam o uso do CC como a primeira opção no tratamento dessa categoria de anovulação. No entanto, algumas características clínicas e biológicas são relevantes para prever a efetividade do CC em obter ovulação e gravidez<sup>1,2</sup>.

Com a finalidade de estimular de forma limitada o aumento do número de folículos pré-ovulatórios poderia ser benéfico à administração isolada do CC em pacientes normo-ovulatórias nos tratamentos de baixa complexidade, como a relação sexual programada (RSP) ou a inseminação intra-uterina (IIU). Mas sua ação antiestrogênica pode em teoria interferir com a receptividade endometrial e com a implantação<sup>3</sup>, tornando controverso seu uso rotineiro em pacientes normais.

Seu uso em combinação com as gonadotrofinas foi descrito pela primeira vez em pacientes submetidas à fertilização *in vitro* (FIV). Entretanto, a efetividade desse regime tem sido questionada pelo alto risco de luteinização prematura, a qual ocorre em 20% dos ciclos, levando ao cancelamento do ciclo ou interferindo com a qualidade oocitária<sup>4</sup>, o qual poderia ser evitado pela associação dos análogos agonistas ou, mais recentemente, os antagonistas do GnRH. Mas, para os procedimentos de baixa complexidade (RSP e IIU), não se justificaria pela própria baixa efetividade do método e por aumentar muito os custos do tratamento.

## ESQUEMAS DE TRATAMENTO

Sabemos que a administração direta, mesmo em pequenas quantidades de preparações contendo o FSH é capaz de estimular o crescimento folicular na grande maioria das mulheres anovulatórias por disfunção hipotálamo-hipofisária (Grupo II da OMS). Indiretamente, esse mesmo efeito pode ser conseguido com o uso do clomifeno. O CC é a primeira escolha para o tratamento de mulheres com ausência ou irregularidade nas ovulações, que possuam níveis basais endógenos de estradiol normais. É administrado em doses que variam de 50 a 250 mg/dia/5 dias, com início no segundo, terceiro, quarto ou quinto dia de um ciclo espontâneo ou após teste do progesterona oral (por exemplo, medroxiprogesterona, 10 mg/dia/5 dias). Normalmente, poderíamos iniciar com doses mais baixas, 50 a 100 mg/dia/5 dias, e aumentar 50 mg/dia a cada ciclo até atingir um ciclo ovulatório. Mas, na prática, quase que inevitavelmente, utilizamos como dose inicial 100 mg/dia/5 dias, iniciando no segundo ou no quinto dia do ciclo, de preferência do terceiro ao sétimo dia. Outro fato importante é a observação de não haver vantagens de doses diárias maiores que 150 mg, que parece não aumentar nem o recrutamento folicular nem as taxas de ovulação<sup>5</sup>.

Em relação ao tempo de tratamento, parece unânime que três a seis tentativas são suficientes para conhecer a efetividade desse esquema de tratamento, antes de mudar para outros mais complexos (exemplo, gonadotrofinas). Aproximadamente 75% das gravidezes obtidas com o CC ocorrem nos três primeiros ciclos<sup>6</sup>. Os resultados são muito bons com CC no tratamento da fisiopatologia anovulatória; ele restabelece as ovulações em mais ou menos 80% das mulheres. Entretanto, resultará em gravidez em apenas 35% a 40% dos casos<sup>6-8</sup>. As pacientes que não respondem ao CC normalmente são mais obesas, com resistência periférica à insulina aumentada, com

hiperandrogenismo<sup>9</sup> e, muitas vezes, com LH elevado<sup>10</sup>. A grande discrepância entre as taxas de ovulação e de gravidez obtidas com o CC pode ser explicada em parte pelos níveis elevados de LH, mas, provavelmente, o fator mais importante envolvido seja o efeito antiestrogênico sobre o endométrio e muco cervical. A ação sobre o muco, a qual ocorre em aproximadamente 15% dos casos, poderia ser resolvida por meio da IIU; quanto à supressão da proliferação endometrial, sem correlação com a dose ou duração do tratamento, uma característica do CC, indica prognóstico ruim para concepção. A espessura endometrial ideal em ciclos com o clomifeno é de  $\geq 8$  mm.

Recomenda-se a monitorização dos ciclos tratados com CC, que, apesar de ser mais trabalhosa, previne ciclos de tratamentos ineficientes e, portanto, postergaria o início de tratamentos mais eficientes como com as gonadotrofinas.

Existem várias substâncias que poderiam ser usadas como adjuvantes ao tratamento com o CC. Destacamos, entre as mais comuns, os corticosteróides e os medicamentos que aumentam a ação da insulina periférica.

Podem-se administrar, associado ao CC, doses diárias de 0,5 mg de dexametasona à noite no intuito de induzir melhor resposta em pacientes não-respondedoras (a maioria hiperandrogênicas e com SOP), com elevadas concentrações de SDHEA<sup>11,12</sup>. Essa associação possui algum sucesso a médio-longo prazo, mas com alguns efeitos colaterais indesejados, com destaque para o ganho de peso. Mais recentemente, advoga-se o uso apenas durante a fase folicular, independentemente dos níveis de SDHEA<sup>13</sup>.

Dentre as drogas que agem sobre a insulina, destacamos a metformina, uma biguanida oral indicada para o tratamento da hiperglicemia e que pode ser usada como adjuvante ao tratamento com o CC. Sua ação principal é diminuir os níveis de insulina e, como consequência, diminuir os níveis circulantes dos androgênios livres, situação comum em pacientes resistentes ao uso do clomifeno isolado. Alguns trabalhos publicaram os efeitos da metformina, na dose de 1.500-2.000 mg/dia em mulheres com SOP.

Em grande ensaio clínico, com 46 mulheres obesas com SOP, que não ovulavam com a metformina ou placebo isolado, foram administrados 50 mg de CC/dia/5 dias, na vigência da metformina ou placebo. Nas usuárias da metformina, 19 de 21 ovularam comparadas com 2 de 25 nas usuárias do placebo<sup>14</sup>.

Por outro lado, outro trabalho semelhante não demonstrou superioridade da metformina sobre o placebo na indução da ovulação de mulheres com SOP resistentes ao clomifeno isolado. A disparidade desses resultados pode ser em virtude da diferença na seleção das pacientes estudadas, tipo de estudo ou a dose de clomifeno usada<sup>15</sup>. Outra observação é que quando administramos FSH em mulheres clomifeno-resistentes, com ou sem tratamento prévio de um mês com a metformina, para RSP ou IIU, elas desenvolvem menos folículos, menores níveis de estradiol e, portanto, menor taxa de cancelamento por excessivo desenvolvimento folicular<sup>16</sup>.

Os principais objetivos da monitorização dos ciclos tratados são o controle da maturação folicular e o momento da administração do hCG. A administração de dose ovulatória de hCG (5.000-10.000 UI) somente se justificaria quando a razão para ausência de ovulação seja a demora ou a ausência da onda de LH, apesar da presença de folículo bem desenvolvido. Apesar do uso rotineiro do hCG no meio do ciclo ter pouco efeito sobre as taxas de gravidez, é muito útil se administrado quando o folículo dominante atinge diâmetro de 18-24 mm, na programação do coito ou da IIU<sup>17</sup>.

E, finalmente, em relação ao suporte da fase lútea, sabe-se que a progesterona (P4) e o estradiol (E2) desempenham um papel central na implantação e na manutenção da gravidez. O pico de produção desses esteróides é de cerca de quatro dias após a ovulação, e mantêm seus níveis por, mais ou menos, uma semana, caindo na circulação cinco dias antes do próximo período menstrual<sup>18</sup>. Em ciclos estimulados, a fase lútea é diferente do ciclo natural porque a produção hormonal é suprafisiológica. Além disso, tende ser mais curta em relação ao ciclo natural. Por essa razão, o princípio de suporte de fase lútea foi largamente adotado<sup>19</sup>. Enquanto a P4 é recomendada para suporte da fase lútea, o E2 é discutível.

É importante finalizar lembrando que, para qualquer esquema de tratamento escolhido com a finalidade de promover o crescimento folicular, a monitorização ultrasonográfica é obrigatória. A indução da ovulação deve ser feita quando pelo menos um folículo atingir diâmetro de 19-21 mm e o endométrio apresentar característica de maturação e espessura de pelo menos 8-9 mm.

Aos interessados

As referências bibliográficas podem ser obtidas com o autor Gilberto C. Freitas pelo e-mail: gilfreitas@uol.com.br

# Estresse oxidativo e infertilidade masculina

RICARDO PIMENTA BERTOLLA

Doutor e pesquisador do Setor de Reprodução Humana da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

RENATO FRAIETTA

Doutor e médico-assistente do Setor de Reprodução Humana da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

A infertilidade atinge em torno de 15% dos casais em idade reprodutiva, e, em aproximadamente metade dos casos, o fator masculino participa ou determina a incapacidade desse casal em atingir a gravidez<sup>1</sup>. As causas de infertilidade masculina são diversas, porém é estimado que até 40% de homens inférteis apresentem estresse oxidativo seminal. O estresse oxidativo é descrito como um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) – moléculas de oxigênio providas de um elétron despareado – e a capacidade antioxidante do sêmen. Geralmente, o estresse oxidativo ocorre por um excesso de produção de ROS, mas a diminuição da capacidade antioxidante seminal pode exacerbar os efeitos do estresse oxidativo<sup>2</sup>.

As principais ROS são o ânion superóxido ( $O_2^-$ ), o peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), o óxido nítrico ( $NO_2$ ), o peroxinitrito ( $ONOO^-$ ) e o radical hidroxila ( $OH$ ), este o mais danoso aos espermatozóides. A produção das ROS ocorre em cadeia, e cada etapa é controlada por antioxidantes específicos. Os sistemas antioxidantes no sêmen podem ser tanto enzimáticos quanto não-enzimáticos, sendo os principais enzimáticos o superóxido dismutase (SOD), a catalase e a glutatona peroxidase (GPx); e os não-enzimáticos, principalmente as vitaminas E e C e a glutatona<sup>3</sup>.

Em concentrações baixas, as ROS são responsáveis pelos eventos que levam à capacitação dos espermatozóides, porém, em excesso, causam uma série de danos ao espermatozóide e à sua função. Os espermatozóides são mais suscetíveis à ação das ROS, principalmente pelo fato de apresentarem alta concentração de ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) – cadeias de ácido graxo com mais de uma ligação dupla – em sua membrana<sup>4</sup>. Após sofrerem oxidação, os PUFAs geram uma série de subprodutos tóxicos e oxidantes (e, assim, o estresse oxidativo aumenta em cascata), dos quais os principais são o

8-isoprostano e o malondialdeído, que apresenta capacidade de se ligar à fita de DNA como agente alquilante e é assim um agente promutagênico<sup>5</sup>. Além de peroxidação de membrana plasmática, as ROS causam perda de potencial eletrolítico mitocondrial, cuja consequência é a diminuição de motilidade, diminuição da capacidade de reação de acrossoma, fragmentação da fita de DNA e oxidação de bases de DNA – cuja consequência é a alteração de pareamento de bases<sup>2,3,5</sup>.

As principais causas de estresse oxidativo seminal são a presença de excesso de espermatozóides mortos ou amorfos, a leucocitospermia e qualquer doença que altere a capacidade de termorregulação e renovação de sangue testicular<sup>2,6</sup>. Neste caso, a principal doença é a varicocele<sup>6</sup>, porém outras condições, como trauma raquimedular<sup>7</sup> ou mesmo ambiente de trabalho quente e úmido, podem contribuir para o aumento da temperatura testicular<sup>8</sup>. O estresse térmico testicular leva ao estresse oxidativo porque aumenta o metabolismo (e assim o requerimento de oxigênio) das células germinativas da espermatogênese sem que ocorra um aumento concomitante do fluxo sanguíneo (e, portanto, da disponibilidade de oxigênio) testicular<sup>9</sup>. Essa hipóxia testicular levará à alteração de vias metabólicas no testículo com resultante aumento na produção de  $O_2^-$  e início da cascata oxidativa ainda dentro do testículo<sup>10</sup>. Com isso, ocorre produção de células amorfas e com predisposição à oxidação – duas condições que elevam a intensidade de estresse oxidativo no sêmen ejaculado<sup>2,6</sup>.

Como até 40% dos homens inférteis apresentam estresse oxidativo seminal, cujas consequências podem ser várias, a melhor forma de impedir a produção de excesso de ROS é por meio do tratamento da causa de base<sup>2,6</sup>. Assim, se um paciente apresenta varicocele e estresse oxidativo seminal, a varicolectomia poderá auxiliar na diminuição da produção

de ROS. Por outro lado, existem condições que não permitem o tratamento da causa de base, e, para esses casos, a suplementação com antioxidantes tem sido sugerida como terapia<sup>2</sup>. Apesar de não haver estudos bem delineados na literatura, oferecer um suporte adicional de antioxidantes pode ajudar a reverter o estresse oxidativo seminal em pacientes selecionados. Assim, a prática comum de suplementar todo homem infértil com antioxidantes pode apresentar resultados controversos, mas o tratamento de homens com estresse oxidativo seminal poderá apresentar resultados melhores.

Mesmo com o advento de técnicas que atinjam taxas altas de fertilização, como no caso da injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), é extremamente importante buscar entender qual é a qualidade da célula que está sendo injetada. Como as conseqüências do estresse oxidativo são potencialmente promutagênicas e como o principal objetivo da reprodução assistida é levar ao nascimento de

uma criança saudável, um esforço conjunto para entender melhor as possíveis abordagens para reverter ou diminuir o estresse oxidativo seminal ainda é necessário.

## Referências bibliográficas

1. World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4.ed. New York: Cambridge University Press, 1999.
2. Agarwal A, Prabakaran SA, Said TM. Prevention of oxidative stress injury to sperm. *J Androl* 2005;26:654-60.
3. Garrido N, Meseguer M, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human semen and its relation with male fertility. *Asian J Androl* 2004;6:59-65.
4. Aitken RJ, Krausz C. Oxidative stress, DNA damage and Y chromosome. *Reproduction* 2001;122:497-506.
5. Marnett LJ. Lipid peroxidation—DNA damage by malondialdehyde. *Mutation Research* 1999;424:83-95.
6. Agarwal A, Said TM. Oxidative stress, DNA damage and apoptosis in male infertility: a clinical approach. *BJU Int* 2005;95:503-7.
7. Brackett NL, Nash MS, Lynne CM. Male infertility following spinal cord injury: facts and fiction. *Phys Ther* 1996;76:1221-31.
8. Hjollund NH, Storgaard L, Ernst J, Bonde JP, Olsen J. The relation between daily activities and scrotal temperature. *Reprod Toxicol* 2002;16:209-14.
9. Setchell BP The Parkes lecture: heat and the testis. *J Reprod Fertil* 1998;114:179-94.
10. Alvarez S, Valdez LB, Zaobornyj T, Boveris A. Oxygen dependence of mitochondrial nitric oxide synthase activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;305:771-5.

# Efeito da obesidade na fertilidade

ROBERTA MARIA FARIELLO

BIÓLOGA E PÓS-GRADUANDA DO SETOR INTEGRADO DE REPRODUÇÃO HUMANA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO (UNIFESP)

DEBORAH MONTAGNINI SPAINE

Mestre e responsável pelo Laboratório de Andrologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)

A obesidade, caracterizada pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, é considerada como um dos principais problemas de saúde pública da atualidade, afetando uma parcela significativa da população mundial (estima-se que mais de 50% da população mundial encontra-se obesa ou acima do peso). Seu desenvolvimento depende de vários fatores, tais como genética do indivíduo, aspectos culturais e étnicos, estilo de vida e hábitos alimentares.

Sabe-se que a obesidade está associada diretamente ao aumento do risco de doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes, hipertensão arterial e alguns tipos de câncer e alterações hormonais. Adicionalmente, estudos recentes têm estabelecido relações entre o excesso de gordura corporal e a infertilidade, em ambos os sexos.

O índice de massa corporal (IMC), reconhecido como padrão internacional para avaliar o grau de obesidade, é definido pelo peso (kg), dividido pelo quadrado da altura ( $m^2$ ). Entretanto, deve-se admitir que altos valores de IMC não indicam necessariamente obesidade como no caso de indivíduos com maior desenvolvimento de massa muscular, dado que esse índice não discrimina diferenças na massa corporal total (massa magra e massa gorda). Muitos estudos mostram que tanto valores baixos quanto altos de IMC podem estar associados com altas taxas de mortalidade e morbidade. Os efeitos desse índice na fertilidade feminina são bem documentados na literatura, porém, pouco se sabe sobre seu impacto na fertilidade masculina ou nas variáveis seminais.

O aumento do IMC pode refletir a deposição de gordura ao redor do plexo pampiniforme, a qual prejudica a perda de temperatura e aumenta o estresse oxidativo testicular com conseqüências na espermatogênese. Homens com IMC acima de  $25 \text{ kg/m}^2$  apresentam porcentagem reduzida de espermato-

zóides móveis normais. Uma pesquisa realizada na Universidade Federal de São Paulo com um total de 704 indivíduos verificou uma diferença significativa no número total de espermatozóides móveis no ejaculado entre os indivíduos com peso normal ( $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 230$ ) e indivíduos obesos ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ,  $n = 140$ ).

Além disso, a gordura corporal excessiva altera o nível e a função de diversos hormônios reprodutivos, fato que pode estar envolvido com a baixa qualidade seminal observada nesses pacientes. A função endócrina do tecido adiposo pode ter papel etiológico, pois as alterações variam com a gravidade da obesidade e o fenótipo de distribuição de gordura corporal. Homens com obesidade grave têm níveis de testosterona livre baixos sem concomitante aumento de LH, sugerindo um estado de hipogonadismo normogonadotrófico. A produção androgênica testicular é reduzida, apresentando correlação inversa com o grau de obesidade abdominal.

A integridade da cromatina dos espermatozóides também pode ser afetada. Essa estrutura, altamente compacta e organizada, mantém a informação genética, e sua integridade é importante para predizer os resultados das técnicas de reprodução assistida. Estudos observaram relação positiva entre IMC e taxa de fragmentação de DNA dos espermatozóides, fato que, provavelmente, é resultado da situação de estresse oxidativo ocasionada pela hipertermia testicular.

Em relação ao efeito na fertilidade feminina, sabe-se que a quantidade excessiva de gordura corporal e sua distribuição estão relacionadas à sua diminuição, além de constituir por si só um sério risco para a saúde materna e do feto. A gestante obesa apresenta riscos mais elevados de desenvolver doença hipertensiva e diabetes gestacionais,

o trabalho de parto geralmente é mais complicado e longo, e é maior a possibilidade de recém-nascidos grandes para a idade gestacional, predispostos a diabetes e à obesidade. De acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), 12% da incidência da infertilidade nas mulheres deve-se ao excesso ou à falta de peso. Números fornecidos pelo Ministério da Saúde indicam que cerca de 30% das brasileiras em idade fértil são obesas e que 8% a 10% das mulheres que não engravidam são portadoras de uma obesidade importante.

O tecido adiposo é de extrema importância para o desencadeamento e a manutenção da atividade reprodutiva. A fertilidade reduzida em mulheres com IMC diferente do considerado normal ( $\geq 18,5$  kg/m<sup>2</sup> e  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>) está provavelmente relacionada às alterações endócrinas e metabólicas, as quais incluem efeitos no metabolismo esteroidal e secreção alterada de insulina e outros hormônios – leptina, resistina, grelina, adiponectina entre outros. Essas alterações podem afetar o crescimento dos folículos, o desenvolvimento embrionário e a implantação. Na obesidade, a produção androgênica adrenal e ovariana encontra-se elevada, apresentando correlação positiva com IMC.

A obesidade possui efeito substancial na manifestação da síndrome dos ovários policísticos (SOP), já que mulheres com altos valores de IMC são tipicamente resistentes à insulina. Sabe-se que a SOP ocasiona irregularidades menstruais e disfunção ovulatória, dificultando assim a gravidez. Pacientes com sobrepeso ou obesas, quando comparadas

às aquelas com peso normal, necessitam de maior requerimento de gonadotrofinas durante o processo de estimulação ovariana e apresentam alteração nas concentrações séricas de estradiol. Adicionalmente, são observadas redução no número de oócitos maduros coletados, diminuição nas taxas de gravidez e maior incidência de abortos, partos prematuros e malformações fetais. A ocorrência de cancelamentos de ciclos é mais freqüente nessas pacientes.

Estar abaixo ou acima do peso pode interferir nos tratamentos de infertilidade (IVF ou ICSI) e elevar o risco de ciclos menstruais irregulares. Estudos indicam que os resultados obtidos nos tratamentos de reprodução assistida de mulheres obesas submetidas a dietas são melhores. Além disso, a perda do excesso de peso corporal corrige a resistência periférica à insulina, reduz o nível de andrógenos séricos e melhora a taxa de ovulação. Portanto, tanto homens quanto mulheres que procuram os serviços de reprodução assistida e que encontram-se com IMC acima do ideal devem ser orientados a reduzir o peso como medida preventiva de doenças de risco relacionadas e como tentativa de melhorar os resultados nos tratamentos de infertilidade.

### Referências bibliográficas

- Fariello RM, Del Giudive PT, da Silva BF, Spaine DM, Bertolla RP, Cedenho AP. Effect of obesity on semen quality – an update. *Fertil Steril* 2007;88(suppl1):S390-1.
- Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 2004;19(11):2523-8.
- Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004;82(4):863-70.
- Kort HI, Massey JB, Elsner CW et al. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl* 2006;27(3):450-2.