

Nutrição e Infertilidade

Nutrition and Infertility

**Cláudia Gazal, Carla Silveira,
Daniela Vanessa Vettori, Carlos Souza,
João Sabino Cunha-Filho, Fernando Freitas,
Eduardo Pandolfi Passos**
Setor de Reprodução Assistida

Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de
Clínicas de Porto Alegre

Recebido: 30/03/2004

Avaliado e aceito: 12/04/2004

Abstract

Severe dietary restriction, catabolic states and even short-term caloric deprivation impair fertility in mammals. Likewise, obesity is associated with anovulation and lower pregnancy rates. The nutritional imbalance may adversely reflect on humoral and cellular immune function. The inadequacy between nutritional needs and energy balance would explain the irregularity of ovulation found in the most of environmental disturbances of menstrual pattern. The availability of metabolic sources produced by body stocks can affect gonadotrophins secretion by means of acting on central nervous system. The brain receives information about energy metabolism through peripheral signals such as insulin, insulin-like growth factor-1, leptin and insulin receptor substrate-2. It is proposed an attentive valuation about food intake and energy expenditure (physical activity) like first step to investigate possible etiologicial factors involved in ovulatory disturbs responsible for infertility, since hypothalamo-pituitary-gonadal axis is sensitive a relatively small calorie intake restriction that culminates to a negative energy balance.

Key words: infertility; nutritional status; immune system.

Introdução

Atualmente, a nutrição é vista como capaz de manter o adequado funcionamento orgânico e metabólico e de modular respostas imunológicas e hormonais. Assim, a desnutrição, seja por falta de oferta, por dietas hipocalóricas ou por excesso de gasto energético, está relacionada com infertilidade.

Múltiplos fatores ambientais podem alterar a função reprodutiva. Dentre os principais se podem citar: estresse psicossocial, baixo peso ou massa de gordura corporal diminuída, dieta hipocalórica, desordens alimentares e hiperatividade. Todos estes fatores parecem ter um mecanismo de ação comum resultando na disfunção do eixo hipotálamo-hipófise (Bringer *et al.*, 1997).

Há evidências indicando que a insulina, a leptina e outros neuropeptídeos podem levar informações sobre o metabolismo energético ao cérebro, modulando o controle hipotalâmico do apetite e a endocri-

Correspondência para:
Eduardo Pandolfi Passos
R. Ramiro Barcelos, 2350/11º andar
Porto Alegre – RS – Brasil
Fone: (51) 3316-8117

nologia reprodutiva (Burks *et al.*, 2000).

Melhor do que qualquer fator ambiental isolado, a manutenção do equilíbrio metabólico entre a ingestão alimentar, a reserva de gordura corporal e o gasto energético é a responsável por manter a função gonadotrófica-ovariana.

O objetivo desta revisão é discutir como a nutrição pode interferir na fertilidade, os mecanismos mais prováveis pelos quais ocorre essa relação e, principalmente, incentivar profissionais da reprodução assistida na pesquisa do perfil nutricional de suas pacientes.

Nutrição e Infertilidade

A nutrição adequada é essencial para a função reprodutiva normal. A menarca, os eventos hipotalâmicos que levam ao desenvolvimento puberal e à competência reprodutiva, e a obtenção e manutenção de ciclos ovulatórios dependem de um nível crítico de gordura corporal (aproximadamente 22%) (Van der Spuy, 1985). A desnutrição geralmente acarreta perda de peso e redução do tecido adiposo que, por sua vez, precipita alterações hipotalâmicas, com prejuízo da secreção de gonadotrofinas, estimulação ovariana inapropriada e anormalidades menstruais (amenorréia primária e secundária). A realimentação, com restauração do tecido gorduroso, geralmente resulta na recuperação da função reprodutiva (Van der Spuy, 1985). A disfunção reprodutiva durante períodos de inadequação nutricional pode representar um fenômeno adaptativo, pois a gestação nessas condições pode trazer aumento da morbimortalidade materna e fetal e desenvolvimento de seqüelas, a longo prazo, nos recém-nascidos. Em vista disso, o tratamento da infertilidade e do prejuízo nutricional deveria sempre objetivar a realimentação, e não a indução da ovulação (Van der Spuy, 1985).

As diferenças étnicas e culturais no desenvolvimento puberal e nos desempenhos reprodutivos são, provavelmente, resultado de discrepâncias em recursos e nutrição. Em países desenvolvidos, a restrição dietética é geralmente auto-imposta, por rígido controle da ingestão ou por aumento da demanda

energética através de atividade física intensa. Por outro lado, em países em desenvolvimento, a desnutrição resulta da pobreza e do suprimento alimentar inadequado. Oferecidas oportunidades nutricionais similares a todas as nações, talvez essas variações pudessem desaparecer.

Permanece controverso se a influência da dieta na regularidade do ciclo menstrual é resultado da deficiência calórica ou de um nutriente específico. Estudos em animais apontam a deficiência calórica como a responsável (Foster *et al.*, 1989). Schneider & Wade (1989) mostraram a necessidade de bloqueio simultâneo da oxidação de ácidos graxos e glicose para inibir a reprodução de *hamsters*. No entanto, a restrição seletiva de micronutrientes também pode contribuir para a infertilidade, especialmente a masculina. Um estudo em ratos, utilizando suplementação dietética de antioxidantes (vitaminas C e E), encontrou relação do seu uso com a prevenção ou o retardo da infertilidade materna relacionada à idade (Tarin *et al.*, 1998).

Também há estudos sustentando que o baixo peso ou a massa de gordura corporal diminuída não são os responsáveis pela disfunção do ciclo menstrual relacionada à nutrição. O fator essencial para manter a função gonadotrófica-ovariana seria o equilíbrio metabólico entre a ingestão alimentar, a reserva de gordura corporal e o gasto energético (Bringer *et al.*, 1997). Isto é demonstrado pelo fato de muitas mulheres com baixo peso corporal apresentarem ciclo menstrual normal, e mulheres anoréxicas não reassumirem a função menstrual mesmo após um período de um ano da restauração do peso normal (Schweiger *et al.*, 1989). Observa-se ainda que dietas hipocalóricas causam irregularidades no ciclo menstrual, mesmo que o peso se mantenha dentro da normalidade (Pirke *et al.*, 1989). Considerando-se mulheres com o mesmo índice de massa corporal (IMC) médio, apenas 27% ovulam durante uma dieta hipocalórica, quando comparadas com 100% daquelas não submetidas à mesma dieta (Rock *et al.*, 1996).

A síndrome de ovários policísticos (SOP), a causa mais comum de infertilidade anovulatória, está associada com obesidade central, hiperandrogenismo e

hiperinsulinemia (resistência à insulina). Apresenta um distúrbio de gasto energético, caracterizado por termogênese pós-prandial reduzida (Franks *et al.*, 1996). Mulheres obesas com SOP tem frequência maior de distúrbio menstrual e de hirsutismo que mulheres magras com a síndrome (Kiddy *et al.*, 1992). Assim, essas pacientes deveriam ter como primeira opção terapêutica a perda de peso, pois esta melhora as taxas de ovulação e os resultados da gravidez, além de baixar as concentrações de insulina de jejum e testosterona e de aumentar as concentrações de globulina de ligação de hormônios esteróides (SHBG) (Clark *et al.*, 1995).

Nutrição e Imunidade

A existência de uma correlação entre nutrição e imunidade já está determinada; sabe-se que a nutrição inadequada pode afetar individualmente os mecanismos imunológicos. A desnutrição protéico-calórica grave está relacionada com a depressão da função imunológica, tanto celular quanto humoral. Já a deficiência de aminoácidos isolados interfere de maneira mais acentuada sobre a imunidade humoral (Waitzberg *et al.*, 2000). Recentemente se tem observado que a utilização de combinações dietéticas especiais, com nutrientes imunomoduladores, incluindo ácidos graxos de cadeia média e curta, nucleotídeos e aminoácidos, pode melhorar a resposta imunológica em situações de estresse metabólico.

Alguns achados (Matarese, 2000) suportam a hipótese que a leptina tem um papel-chave, ligando o estado nutricional à função da célula T. A leptina é um hormônio derivado dos adipócitos, que pertence estruturalmente a uma família de citocinas de cadeia longa, e sinaliza através da classe I de receptores de citocinas Ob-R. Estudos evidenciam que camundongos obesos com deficiência de receptores de leptina apresentam baixa temperatura corporal, hiperfagia, infertilidade e evidência de defeitos imunes com atrofia de órgãos linfóides. Em camundongos normais, a fome associa-se de forma aguda com níveis diminuídos de leptina, com atrofia tímica e redução da reação de hipersensibilidade tardia a antígenos, seme-

lhante ao observado nos camundongos anteriormente citados. A reposição da leptina reverte os efeitos imunossupressivos da fome nesses animais. *In vitro*, a leptina aumenta a secreção de interleucina-2 (IL-2) e a proliferação de algumas células T, enquanto induz a produção de interferon-gama por células T de memória, com pouco efeito sobre sua proliferação.

Hormônios Periféricos e Mecanismos Neurormonais

Alguns hormônios funcionam como sinais periféricos e levam informações sobre o metabolismo energético ao cérebro, determinando o controle da secreção de hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) (Bringer *et al.*, 1997). Dentre eles encontram-se insulina, fator de crescimento insulínico-1 (IGF-1), leptina e, mais recentemente, substrato-2 do receptor de insulina (IRS-2).

A insulina fornece um importante sinal ao cérebro em resposta a mudanças na ingestão alimentar e composição corporal (Bergendahl & Veldhuis, 1995). Pode agir no sistema nervoso central (SNC), modulando a atividade dos neurônios hipotalâmicos, ou em nível pituitário, por aumento na sensibilidade dos gonadotrofos ao GnRH. Um estudo em anoréxicas encontrou valores de insulina e IGF-1 baixos durante a privação nutricional, os quais foram restaurados com a realimentação (Schreiber *et al.*, 1991). No entanto, a influência das mudanças na concentração de IGF-1 em nível hipotalâmico-hipofisário é hipotética, e o seu papel no ovário permanece controverso.

A leptina associa-se com a resposta inflamatória (pois é regulada por hormônios e citocinas como interleucina-1 e fator de necrose tumoral-beta) e com a função reprodutiva (postula-se um papel autócrino/parácrino na implantação humana e da placenta) (Gonzalez *et al.*, 2000). Os efeitos da leptina como regulador de ingestão alimentar e reprodução podem ocorrer através da regulação do receptor neuropeptídico hipotalâmico Y (NPY). O NPY é um potente estimulador da ingestão alimentar (está presente em altas concentrações em bovinos e ovelhas com restrição calórica) e é um inibidor da secreção

de hormônio luteinizante (LH) nessas espécies (Keisler *et al.*, 1999). A descoberta de um receptor RNAm de leptina no cérebro e no ovário (Cioffi *et al.*, 1996) sugere que a leptina possa agir centralmente e também através de uma ação direta no folículo ovariano. Burks *et al.* (2000) mostraram que a deleção do IRS-2 causa infertilidade feminina. Ratos com falta de IRS-2 têm ovários pequenos e anovulatórios com número reduzido de folículos. A concentração plasmática de hormônio luteinizante, prolactina e esteróides sexuais é baixa nestes animais. A hipófise tem tamanho pequeno e contém número reduzido de gonadotrofos. Fêmeas sem IRS-2 têm aumento da ingestão alimentar e obesidade apesar de níveis elevados de leptina.

Especula-se que fatores nutricionais possam ser mais importantes na regulação da SHBG que os próprios esteróides sexuais. Concentrações de SHBG correlacionam-se negativamente com o IMC e, mais particularmente, com índices de adiposidade central. As concentrações séricas de SHBG são inversamente relacionadas com níveis de insulina. A inter-relação entre SHBG, insulina e IMC parece ser diferente em mulheres com SOP e mulheres normais. Restrição calórica resulta em redução da insulina sérica, seguida por aumento na SHBG e queda na testosterona livre, mas uma dieta com baixo nível de gordura e isocalórica não tem efeito significativo nas concentrações de SHBG (Botwood *et al.*, 1995).

Outras especulações são feitas a respeito do papel dos opióides endógenos, como beta-endorfinas, norepinefrina, dopamina e neuropeptídio Y, na regulação gonadotrófica na desnutrição. Uma possibilidade levantada para o hipogonadismo induzido pelo jejum ou outro tipo de estresse seria o aumento da atividade inibidora do hormônio liberador de corticotrofina (CRH) na geração de liberação de GnRH (Bergendahl & Veldhuis, 1995).

Taxa Metabólica Basal (TMB)

A TMB é o maior componente do gasto energético total diário de um indivíduo. Em adultos com alimentação normal, a TMB correlaciona-se diretamente com

a massa de gordura livre. Quando existe restrição dietética calórica, a TMB encontrada por calorimetria direta é menor do que a prevista, ou seja, há uma regulação negativa do balanço energético (Luke & Schoeller, 1992).

Lefebvre *et al.* (1995) avaliaram os níveis de LH e hormônio folículo-estimulante (FSH) e a TMB em mulheres com anorexia nervosa e amenorréia. A TMB observada foi 21% mais baixa do que a prevista. Os níveis de LH antes da realimentação estavam marcadamente diminuídos, e os de FSH encontravam-se menos alterados. Durante a realimentação, a TMB correlacionou-se melhor com LH e FSH ($r = 0,616$; $p < 0,0001$) do que com o IMC ou com a reserva de gordura corporal. Esses achados suportam a hipótese da regulação energética da secreção de gonadotrofinas. Observou-se também que, na fase de hiperalimentação, as gonadotrofinas retornaram aos valores fisiológicos quando a TMB normalizou, antes mesmo da recuperação do peso corporal. Segundo Bringer *et al.* (1997), o efeito da diminuição da termogênese no fluxo sanguíneo hipotalâmico e na secreção neuromonal poderia explicar grande parte das desordens ovulatórias e infertilidade que ocorrem na mulher hiperativa e com restrição dietética sem aparente perda de peso.

Infertilidade Masculina

A deficiência de selênio pode levar a alterações morfológicas no espermatozóide, diminuindo sua mobilidade (Behne *et al.*, 1996). O selênio também é necessário para o metabolismo normal da testosterona e para a manutenção da morfologia testicular, o que pode explicar a presença de várias outras selenoproteínas nas gônadas masculinas (Rayman, 1997).

Outros microelementos que estão relacionados à infertilidade masculina são o zinco, o folato e o ácido ascórbico (Abassi *et al.*, 1980; Wong *et al.*, 2000; Dabrowski & Ciereszko, 1996).

O álcool em excesso pode perturbar a função hepática, que é a responsável pela degradação dos estrógenos.

Estresse Psicológico

O estresse psicológico, a ansiedade e a depressão geralmente provocam alterações temporárias no ciclo menstrual, como períodos curtos sem menstruação. No estudo de Pirke *et al.* (1987), as pacientes com ansiedade crônica e distúrbio do pânico não apresentaram amenorréia, e em apenas 30-50% das pacientes com bulimia houve tal intercorrência. Por outro lado, mulheres anoréxicas desnutridas frequentemente se apresentam amenorréicas (Stewart *et al.*, 1991). Isto coloca o estresse metabólico ou nutricional como fator determinante essencial no ciclo menstrual, embora o estresse psicológico possa atuar como fator adjuvante.

Comparando mulheres com anorexia nervosa e controles normais, não houve diferença na taxa de gestação, no número de gestações/mulher ou na idade da primeira gestação; no entanto, as anoréxicas tiveram significativamente mais abortos e cesarianas, e sua prole apresentou mais prematuros e menor peso ao nascimento do que a dos controles (Bulik *et al.*, 1999).

Exercício Físico

Dentre os fatores transitórios que contribuem para a disfunção hipotalâmica-ovariana encontra-se a hiperatividade, ou seja, a intensidade de exercício físico. Esta, juntamente com o estresse, a diminuição da gordura corporal e a dieta hipocalórica constituem o estresse nutricional, que tem papel essencial na amenorréia hipogonadotrófica observada em atletas (Bringer *et al.*, 1997). Um dos principais fatores envolvidos parece ser a ingestão calórica total, que pode ser baixa para o nível de atividade física. Portanto, é necessária a inadequação nutricional; a perda de peso pode ou não estar presente. A ausência de perda ponderal justifica-se pela redução na TMB induzida pela redução na ingestão alimentar, por hábitos dietéticos inadequados e/ou por atividade física excessiva.

Conclusão

O tratamento da infertilidade caracteriza-se por tecnologia avançada e altos custos. O estudo do perfil nutricional das pacientes inférteis poderia indicar as

mulheres que se beneficiariam de suplementação dietética (calórica ou de nutriente específico) antes de induzir a ovulação. Relatos consistentes sobre a influência da nutrição na função reprodutiva são encontrados na literatura, mas ainda não há um encadeamento claro dos diversos fatores implicados. Quaisquer que sejam os mecanismos envolvendo o perfil nutricional e a fertilidade, a implicação em programas de fertilização assistida é de grande projeção, desde que as chances de gestação pudessem ser aumentadas pela correção do desequilíbrio metabólico.

Resumo

Restrição dietética severa, estados catabólicos e até mesmo privação calórica a curto prazo podem prejudicar a fertilidade em mamíferos. Por outro lado, a obesidade também está associada com anovulação e menores taxas de gravidez. A deficiência nutricional pode repercutir adversamente sobre a função imunológica humoral e celular. A inadequação entre as necessidades nutricionais e o balanço energético explicaria a irregularidade da ovulação encontrada na maioria dos distúrbios ambientais do ciclo menstrual. A disponibilidade das fontes metabólicas geradas pelas reservas endógenas pode afetar a secreção de hormônios gonadotróficos por agir no sistema nervoso central. Este capta informações sobre o metabolismo energético através de sinalizadores periféricos, como insulina, IGF-1, leptina e IRS-2. Sugere-se uma avaliação cuidadosa da ingestão alimentar e do gasto energético (atividade física) como primeiro passo para investigar possíveis fatores causais envolvidos nos distúrbios ovulatórios responsáveis pela infertilidade, pois o eixo hipotálamo-hipófise-ovário é sensível a restrições relativamente leves da ingestão calórica que levem a um balanço energético negativo.

Palavras-chave: infertilidade; nutrição; sistema imune.

Referências

1. Abassi A. A., Prasad A. S., Rabban P., Du Mouchelle E. – Experimental zinc deficiency in man: effect on testicular function. J. Lab. Clin. Med., 96(3):544-550, 1980.

2. Behne D., Weiler H., Kyriakopoulos A. – Effects of selenium deficiency on testicular morphology and function in rats. *J. Reprod. Fertil.*, 106:291-297, 1996.
3. Bergendahl M., Veldhuis J. D. – Altered pulsatile gonadotropin signaling in nutritional deficiency in male. *TEM*, 6:145-159, 1995.
4. Botwood N., Hamilton-Fairley D., Kiddy D. *et al.* – Sex hormone-binding globulin and female reproductive function. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 53:529-531, 1995.
5. Bringer J., Lefebvre P., Boulet F., Clouet S., Renard E. – Deficiency of energy balance and ovulatory disorders. In: Basdevant A., Bringer J., Lefebvre P. *Nutrition and Hormonal Events in Women*. Ed. Oxford University Press. Human. *Reprod.*, 12 (Suppl 1):97-109, 1997.
6. Bulik C. M., Sullivan P. F., Fear J. L. *et al.* – Fertility and reproduction in women with anorexia nervosa: a controlled study. *J. Clin. Psychiatry*, 60:130-135, 1996.
7. Burks D. J., de Mora J. F., Schubert M. *et al.* – IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis. *Nature*, 407(6802):377-382, 2000.
8. Cioffi J. A., Schafer A. W., Zupancic T. J. *et al.* – Novel B219. OB receptor isoforms: possible role of leptin in hematopoiesis and reproduction. *Nature Med.*, 2:585-589, 1996.
9. Clark A. M., Ledger W., Galletly C. *et al.* – Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum. Reprod.*, 10:2705-12, 1995.
10. Dabrowski K., Ciereszko A. – Ascorbic acid protects against male infertility in teleost fish. *Experientia*, 52(2):97-100, 1996.
11. Foster D. L., Elbling F. J. P., Vannerson L. A. *et al.* – Toward and understanding of interfaces between nutrition and reproduction: the growth-restricted lamb as a model. In: Pirke K. M., Wuttke W. and Schweiger U. (eds). *The menstrual cycle and its disorders*. Springer, Verlag, Berlin, Heidelberg, p.142-149, 1989.
12. Franks S., Robinson S., Willis D. S. – Nutrition, insulin and polycystic ovary syndrome. *Rev. Reprod.*, 1:47-53, 1996.
13. Gonzalez R. R., Simon C., Caballero-Campo P. *et al.* – Leptin and reproduction. *Hum. Reprod. Update*, 6(3):290-300, 2000.
14. Keisler D. H., Daniel J. A., Morrison C. D. – The role of leptin in nutritional status and reproductive function. *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 54:425-435, 1999.
15. Kiddy D. S., Hamilton-Fairley D., Bush A., Short F., Anyaoku V., Reed M. J., Franks S. – Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 36:105-111, 1992.
16. Lefebvre P., Marinez T. H., Sultan C. H. *et al.* – Impact of renutrition on gonadotropin in functional hypothalamic amenorrhea. Role of basal metabolic rate. *The Endocrine Society*, Washington DC, p 2-358, 1995.
17. Luke A., Schoeller D. A. – Basal metabolic rate, fat free mass and body cell mass during energy restriction. *Metabolism*, 450-456, 1992.
18. Matarese G. – Leptin and the immune system: how nutritional status influences the immune response. *Eur. Cytokine Netw.*, 11:7-14, 2000.
19. Pirke K. M., Fitscher M. M., Chlond C. *et al.* – Disturbances of the menstrual cycle in bulimia nervosa. *Clin. Endocrinol.*, 24:245-251, 1987.
20. Pirke K. M., Schweiger U., Strowitski T. – Dieting causes menstrual irregularities in normal weight young women through impairment of episodic luteinizing hormone secretion. *Fertil. Steril.*, 51:263-268, 1989.
21. Rayman M. – Dietary selenium: time to act. *BMJ*, 314-387, 1997.
22. Rock C. L., Gorenflo D. W., Drewnoski A., Demitrack M. A. – Nutritional characteristics of eating pathology and hormonal status in young women. *Na. J. Clin. Nutr.*, 64:566-571, 1996.
23. Schneider M., Wade G. N. – Availability of metabolic fuels controls cyclicity of syrian hamsters. *Science*, 244:1326-28, 1989.
24. Schreiber W., Schweiger U., Werner D. *et al.* – Circadian pattern of large neutral aminoacids, glucose, insulin and food intake in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Metabolism*, 40:503-507, 1991.
25. Schweiger J., Tuschl R. J., Laessle G. G. *et al.* – Consequences of dieting and exercise on menstrual function on normal weight young women. In: Pirke K. M., Wuttke W. and Schweiger U. (eds). *The menstrual cycle and its disorders*. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, 142-149, 1989.
26. Stewart D. E., Robinson E., Goldbloom D. S., Wright C. – Infertility and eating disorders. *Am. J. Obstetr. Gynecol.*, 165:1576-1577, 1991.
27. Tarin J., Tem J., Vendrell F. J., de Oliveira M. N., Cano A. – Effects of maternal aging and dietary antioxidant supplement on ovulation, fertilization and embryo development *in vitro* in mouse. *Reprod. Nutr. Dev.*, 38(5):499-508, 1998.
28. Van der Spuy Z. M. – Nutrition and reproduction. *Clin. Obstet. Gynaecol.*, 12:579-604, 1985.
29. Waitzberg D. L., Lotierzo P. H. P., Duarte A. J. S., Schronts E., Cerra F. – Imunonutrição. In: Waitzberg D. L. *Nutrição Oral, Enteral e Parenteral na Prática Clínica*. 3ª ed. Atheneu, São Paulo, 2000, p. 1511-1538.
30. Wong W. Y., Thomas C. M., Merkus J. M., Zielhuis G. A., Steegers-Theunisse – Male factor subfertility: possible cause and the impact of nutritional factors. *Fertil Steril*, 73(3):435-442, 2000.