

RESUMO EXPANDIDO- XXII JAGOCIR da Rede MaterDei em Saúde

**RELAÇÃO ENTRE CIRURGIA BARIÁTRICA E FERTILIDADE
FEMININA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**RELATIONSHIP BETWEEN BARIATRIC SURGERY AND WOMEN FERTILITY:
A SYSTEMATIC REVIEW**

**Beatriz Nasser Teixeira¹; Lara Correia De Resende¹; Lara Lobão Campos Bignoto¹;
Mariana Maia Batista¹; Maria Aparecida Turci²**

1. Acadêmica de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS. Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: bia.nasser@hotmail.com; laracorreiar@hotmail.com; larabignoto@gmail.com; mariana.maia.b@gmail.com

2. Professora-Orientadora de Medicina da Universidade José do Rosário Vellano – UNIFENAS. Belo Horizonte, MG, Brasil. E-mail: mariaturci@gmail.com

Resumo: Introdução: A obesidade tem etiologia complexa e multifatorial, associando-se, muitas vezes, a problemas ginecológicos, como infertilidade feminina. A cirurgia bariátrica (CB) é a terapia indicada para obesos grau III (IMC \geq 40kg/m²) ou II (IMC \geq 35kg/m²) com comorbidades. **Objetivo:** Esclarecer a relação entre CB e fertilidade feminina e seus efeitos na reprodução e na Síndrome do Ovário Policístico (SOP). **Métodos:** Revisão sistemática da literatura realizada por meio da busca de artigos dos últimos 10 anos nas bases PubMed e SCOPUS. Os estudos incluíam, obrigatoriamente, mulheres em idade fértil, com ou sem SOP, submetidas à CB. A seleção de estudos e extração de dados foram realizadas em duplicata. **Resultados:** Cinco dos artigos incluídos estudaram efeitos pós-bariátrica nos níveis de hormônio antimulleriano (HAM), comparando mulheres obesas com e sem SOP. Neles, a CB foi responsável por importante redução dos níveis de HAM ($p < 0,005$). Em mulheres com SOP, essa redução levou à normalização dos níveis hormonais. Dois artigos avaliaram os efeitos de outros hormônios e mulheres com infertilidade pré-diagnosticada. Houve melhora na regularidade menstrual, na indução da ovulação, no déficit de excreção urinária de pregnanediol glicuronídeo lúteo (Pdg) e aumento do LH após cirurgia, melhorando a fecundidade. **Conclusão:** Os estudos demonstram significativa redução dos níveis de HAM após CB, porém insuficiente para determinar infertilidade. Alguns resultados são encorajadores quanto à indicação da CB como terapêutica para obesas inférteis que desejam engravidar. Porém, são necessários estudos que analisem a correlação da bariátrica com alterações dos níveis de HAM e sua importância clínica em relação à fertilidade.

Palavras-chave: Hormônio anti-mulleriano; Fertilidade; Cirurgia Bariátrica; Mulheres.

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a obesidade como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal em forma de tecido adiposo, podendo trazer riscos à saúde (AL KABBI, M; *et. al* 2018). Cerca de 2,1 bilhões de pessoas estão com sobrepeso ou são obesas, correspondendo a aproximadamente 30% da população mundial (CHIOFALO, F; *et. al*, 2017).

A obesidade é considerada uma doença de etiologia complexa e multifatorial, abrangendo fatores genéticos, comportamentais, metabólicos e ambientais. Está associada com menstruação precoce e SOP, podendo cursar com infertilidade (CHIOFALO, F; *et. al*, 2017). Exige uma abordagem multidisciplinar e minuciosa, tornando a CB uma indicação frequente para seu tratamento. É a terapia indicada para obesos grau III (IMC \geq 40) ou II (IMC \geq 35) com comorbidades graves, quando ambos não são responsivos ao tratamento clínico longitudinal.

Estima-se uma incidência três vezes maior de problemas ginecológicos entre as mulheres obesas. Essa associação ocorre devido a alterações endócrino-metabólicas, como produção excessiva de estrógenos, hiperprolactinemia, níveis elevados de LH, distúrbio do metabolismo dos esteroides e alterações na secreção e ação de hormônios como hormônio liberador da gonadotropina (GnRH), insulina e grelina. O conjunto dessas alterações conduz aos três pilares da fisiopatologia da relação entre obesidade e infertilidade: hiperinsulinemia, hiperandrogenismo funcional e anovulação (LEGRO, RS; *et. al*, 2012).

Atualmente, o melhor preditor de reserva ovariana e fertilidade é o hormônio antimulleriano (HAM), que se correlaciona diretamente ao número de oócitos obtidos após a estimulação ovariana controlada e está reduzido em mulheres obesas ou com SOP (MAHMOOD, T; *et. al*, 2017).

Alguns trabalhos já demonstraram que a CB, quando acompanhada de perda de peso satisfatória, apresenta um impacto positivo sobre a fertilidade e o prognóstico obstétrico. Isso está associado à regularização do ciclo menstrual e à redução da prevalência de SOP. Ademais, estudos apontam que mulheres com ciclos menstruais irregulares ou anovulatórios antes do emagrecimento após o procedimento apresentaram normalização do ciclo e melhoria das taxas de gravidez (MELO, FLE; MELO, M, 2017). Entretanto, resultados controversos também são descritos, o que torna esse tema de interesse para análise. (MERHI, ZO; *et al*, 2008)

Dessa forma, objetivo deste estudo é verificar a relação entre a CB e fertilidade feminina e seus efeitos na reprodução e na SOP.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática de estudos randomizados e quase randomizados, cuja realização foi antecedida pela elaboração de protocolo de revisão não publicado, discutido com especialistas. A revisão foi realizada durante o período de Fevereiro a Julho de 2019. A busca foi realizada utilizando-se os descritores “Anti-Mullerian Hormone, Fertility, Bariatric Surgery e Women” nas bases de dados PubMed,

SCOPUS/Elsevier, Accesss, Cochrane e Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica.

Foram selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos que relacionavam CB e fertilidade feminina, em inglês, português e espanhol. Os estudos deveriam relacionar a infertilidade com a obesidade e a associação desta com SOP em mulheres em idade fértil (18 a 45 anos), que realizaram a CB. Os critérios de exclusão foram: artigos que não avaliaram o antes e depois, que não tiveram a alteração da fertilidade como foco principal, estudos indisponíveis na íntegra e revisões narrativas.

O desfecho primário esperado seria a alteração na fertilidade feminina. Já o secundário, a redução dos níveis de HAM e a mudança no quadro de SOP após CB.

Sobre a seleção dos estudos e extração de dados, dois grupos de revisoras avaliaram independentemente os títulos e resumos de todos os estudos identificados pelas buscas em processo de funil, por meio de acesso a títulos, resumos e palavras chaves das referências bibliográficas. As divergências foram resolvidas em reunião de consenso e as não solucionadas passaram por avaliação do primeiro autor do estudo. Os artigos foram classificados em elegíveis e inelegíveis. Os estudos elegíveis foram lidos na íntegra por duplas independentes de pesquisadores e foi realizada a exclusão dos artigos que não se aplicavam aos critérios previamente definidos.

Os autores extraíram em planilha de Excel™ os seguintes dados: Título, Autores, País, Data, Objetivos, Tipo de estudo, Idade das mulheres, Participantes do estudo, Grupo controle, Método de avaliação da fertilidade, SOP, Níveis de HAM, Desfecho, $p < 0,005$ (associação positiva), Conclusão do estudo; etapa realizada também em duplicata e de forma independente por duas duplas de pesquisadoras.

A síntese e o relato da revisão foram feitos utilizando-se as recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analyses* (PRISMA).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 200 artigos. Após a análise dos títulos e resumos foram selecionados 87. Após eliminação de 32 duplicados, ficaram 55 artigos elegíveis, desses 23 foram excluídos pelos seguintes motivos: o idioma não era português, inglês ou espanhol; não estavam disponíveis para leitura; não preencheram os critérios de inclusão ou eram revisões sistemáticas. Ao final, sete artigos foram incluídos na presente revisão sistemática, dos quais quatro continham mulheres em idade fértil com SOP. Esses foram incluídos por apresentar prevalência como comorbidade associada à infertilidade no sexo feminino.

Quanto às características gerais, a publicação mais antiga era de 2008; seis estudos foram realizados com população dos Estados Unidos e um da Itália. O delineamento do tipo retrospectivo foi predominante, e as amostras variaram de 9 a 110 mulheres, todas em idade reprodutiva (entre 18 e 45 anos). Quanto à forma de avaliação do desfecho, observaram-se diferentes métodos de avaliação da fertilidade, sendo o mais predominante o nível de HAM antes e depois da CB, usado em cinco dos estudos. Um estudo (ROCHESTER D, 2009) avaliou o efeito da cirurgia por níveis de outros hormônios sexuais como androstediona, estradiol, hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo estimulante (FSH), DHEAS, testosterona, conjugado de estrona e pregnanodiol glucuronide (Pgd). Outro artigo (MUSSELA, 2011)

definiu os efeitos em mulheres com infertilidade já diagnosticada previamente à CB.

Todos os estudos fizeram análise antes do procedimento e em um período entre 6 e 12 meses após a cirurgia. Isso implicou em resultados questionáveis, pois o período de análise compreende o mesmo período de adaptação endócrino-metabólica pós-bariátrica, no qual os níveis hormonais já podem estar alterados e também não é recomendada a gestação. Essa limitação é citada por Vincentelli C, et al (2018), ao observar que os níveis de HAM parecem mudar inesperadamente em mulheres que foram submetidas cirúrgica, indicando que um declínio nos níveis de HAM pode não estar necessariamente relacionado à diminuição da reserva ovariana, mas pode ser explicado por outros mecanismos, como alterações metabólicas inerentes ao pós-operatório.

Em relação às comorbidades associadas que foram levantadas, entre elas SOP, *Diabetes Mellitus* tipo II, hipertensão arterial sistêmica e tabagismo, somente a SOP foi apresentada pelos artigos como relevante na alteração da fertilidade feminina. Em dois dos artigos (CHIOFALO; ROCHESTER) correlacionou-se o nível de HAM em mulheres obesas portadoras de SOP e em mulheres obesas sem SOP. Um dos estudos também avaliou os níveis de HAM após bariátrica comparando mulheres na pré e pós menopausa (MERHI ZO, 2018).

Em todos os estudos, observou-se redução importante ($p < 0,005$) nos níveis de hormônio antimulleriano em 6 a 12 meses após a realização da CB. Não houve diferença significativa entre os grupos de mulheres sem comorbidades, na pré e pós menopausa. Nos grupos de mulheres com SOP associada, a redução do HAM levou à uma normalização do nível desse hormônio, indicando melhora da reserva ovariana nessas mulheres, melhora de regularidade menstrual e indução da ovulação.

O efeito da cirurgia observado em outros hormônios foi de aumento no LH e na iniciação do ciclo ovulatório no grupo de mulheres com SOP, além de melhora no déficit de excreção urinária de Pdg (ROCHESTER, D; et al, 2009). Tais resultados indicam melhora na fecundidade de mulheres obesas submetidas à cirurgia, mas não alcançam os parâmetros de mulheres não obesas. Segundo Mussela m, et al (2001), entre as mulheres com infertilidade previamente diagnosticada que tentaram engravidar antes da cirurgia, 62% conseguiram alcançar uma gestação completa após a perda de peso cirúrgica, mostrando que a redução de peso e do IMC melhoraram a regularidade menstrual e fecundidade.

Conforme a presente revisão sistemática, apesar de um crescente corpo de evidências sugerir a eficácia da cirurgia na fertilidade feminina, restaurando a ovulação, o seu impacto em situações pré-existentes de diminuição da reserva ovariana permanece controverso.

Os resultados dos estudos analisados sugerem que o nível de HAM diminui após a CB em mulheres em idade reprodutiva, havendo também melhora na regularidade do ciclo. No entanto, percebeu-se que a fertilidade não se alterou nas mulheres sem comorbidades submetidas a CB, se apresentando como um fator não correlacionado ao HAM nessas condições. Uma possível limitação a fim de esclarecer esse fato é a falta de análises comparativas com outros hormônios que poderiam influenciar os hormônios sexuais.

Outro fator possivelmente interferente é o fato de que o HAM mostrou anteriormente estar similarmente relacionado à resistência à insulina e andrógenos em mulheres com e sem SOP, alterando sua especificidade para avaliação da fertilidade. Diferentemente desses achados, notou-se uma melhora da fertilidade pós bariátrica em mulheres que possuíam SOP: os níveis de HAM estão elevados

nestas pacientes independentemente do peso corporal.

Alguns estudos apontam um possível impacto negativo da cirurgia na reserva ovariana, além de afetar a função gonadal. Os mecanismos envolvidos ainda não foram elucidados por nenhum estudo e há várias hipóteses para explicá-los. Uma maneira de corrigir tal limitação seria avaliar longitudinalmente as pacientes, em um período maior que 6 e 12 meses como foi feito, que compreende somente a fase adaptativa pós-operatória.

Um dado interessante obtido nos estudos que avaliaram SOP, é que a fertilidade e o HAM aumentam, confirmando que a melhora das condições que causam a SOP (resistência à insulina, hirsutismo) são agravantes da infertilidade. Portanto, a cirurgia é um método eficaz para o tratamento tanto da SOP quanto para a infertilidade. Diante dos achados desta revisão sistemática, recomenda-se, na perspectiva do aumento do número de procedimentos bariátricos no Brasil e no mundo, o desenvolvimento de estudos sobre esta temática em diferentes cenários.

Em suma, a maioria dos artigos revisados utilizaram o HAM como preditor da avaliação da fertilidade, e mostraram que seus níveis reduzem após a cirurgia. Porém, essa redução não é significativa para impedir uma gravidez. Até o momento, são poucas as publicações sobre a avaliação desse hormônio como preditor de fertilidade, impossibilitando comparações mais completas entre diferentes populações.

4. CONCLUSÃO

Nesta revisão foi possível aferir que inexistiu redução da fertilidade, de acordo com os valores do HAM, em mulheres após a realização da CB. Apesar da sua

diminuição, a fertilidade não reduziu e, se SOP associada, a fertilidade melhora no pós-bariátrica.

Apesar de um crescente corpo de evidências sugerir a eficácia da CB na fertilidade feminina ao restaurar a ovulação, seu impacto em situações pré-existentes de diminuição da reserva ovariana permanece controverso. Caso implique deletariamente na reserva ovariana, faz-se necessária a proposição de um programa de preservação da fertilidade para mulheres na pré-menopausa que desejam engravidar previamente à realização da cirurgia. No entanto, os artigos que não utilizam o HAM como preditor da fertilidade parecem ser encorajadores o suficiente para sugerir o uso da CB em mulheres inférteis obesas que desejam engravidar.

Diante dos achados desta revisão sistemática, recomenda-se, na perspectiva do aumento do número de procedimentos bariátricos no Brasil e no mundo, o desenvolvimento de estudos sobre esta temática em diferentes cenários. Tal análise se mostra necessária à elucidação dos fatores interferentes na avaliação da fertilidade feminina após CB, como a correspondência com a SOP, as dissociadas alterações dos níveis de HAM e sua importância clínica em relação à reprodução.

REFERÊNCIAS

AL KABBI, Maha Sahab; AL-TAEED, Hanan A.; AL HUSSAINIA, Sabah Kareem. Impact of Bariatric surgery on antimullerian hormone in reproductive age women. **Middle East Fertility Society Journal**, v. 23, n. 4, p. 273-277, 2018.

CHIOFALO, Francesco *et al.* Bariatric Surgery Reduces Serum Anti-mullerian Hormone Levels in

Obese Women With and Without Polycystic Ovarian Syndrome. **Obes Surg**, v. 27, n. 7, p. 1750-1754, 2017.

CONDORI, Emma Nilsson *et al.* Impact of diet and bariatric surgery on anti-Müllerian hormone levels. **Hum Reprod.**, v. 33, n. 4, p. 690-693, 2018.

EDISON, Eric *et al.* Bariatric Surgery in Obese Women of Reproductive Age Improves Conditions That Underlie Fertility and Pregnancy Outcomes: Retrospective Cohort Study of UK National Bariatric Surgery Registry (NBSR). **Obes Surg**, v. 26, n. 12, p. 2837–2842., 2016.

LEGRO, Richard S. *et al.* Effects of gastric bypass surgery on female reproductive function. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 97, n. 12, p. 4540-4548, 2012.

MAHMOOD, Tahir; THANOON, Omar. The role of bariatric surgery on female reproductive health. **Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine**, v. 26, n. 5, p. 155-157, Maio 2016.

MELO, Flavia Lino Erse de; MELO, Marco. Impacto da cirurgia bariátrica na fertilidade feminina – Revisão. **Reprodução & Climatério**, v. 32, n. 1, p. 57-62, 2017.

MERHI, Zaher O. *et al.* Relationship of bariatric surgery to Müllerian-inhibiting substance levels.. **Fertility and Sterility**, v. 90, n. 1, p. 221-224, 2008.

MUSELLA, Mario *et al.* Effect of bariatric surgery on obesity-related infertility. **Surg Obes Relat Dis.**, v. 8, n. 4, p. 445-449, 2012.

OLIVEIRA, Lucas Silva Franco de *et al.* Repercussões da cirurgia bariátrica na qualidade de vida, no perfil bioquímico e na pressão arterial de pacientes com obesidade mórbida. **Fisioter Pesqui.**, Juiz de Fora, v. 25, n. 3, p. 284-296, 02/05/ 2018.

PRINCIPAIS itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiol. Serv. Saúde**. Brasília, 2015, p. 335-342. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742015000200017&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 13 Jun. 2019.

ROCHESTER, Dana *et al.* Partial recovery of luteal function after bariatric surgery in obese women. **Fertil Steril**, v. 92, n. 4, p. 1410, 2010.

ROMÃO, Gustavo Salata; NAVARRO, Paula Andréa de Albuquerque Salles. Uso clínico do hormônio antimülleriano em ginecologia. **Rev Bras Ginecol Obstet.**, v.35, n. 3, p. 136-140, 2013.

VINCENELLI, Clara *et al.* One-year impact of bariatric surgery on serum anti-Mullerian-hormone levels in severely obese women. **J Assist Reprod Genet.**, v. 35, n. 7, p. 1317-1324, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity: preventing and managing the global epidemic: Report of a World Health Organization Consultation. **WHO**. Geneva, 2000. Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. Acesso em: 13 Jun. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Overweight and obesity. **WHO**. GENEVA, 2016. 256 p. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 13 Jun. 2019.