



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**INVESTIGANDO A ASSOCIAÇÃO DA OBESIDADE
COM A INFERTILIDADE**

VALÉRIA FICHMAN

**Rio de Janeiro
Março / 2018**



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**INVESTIGANDO A ASSOCIAÇÃO DA OBESIDADE
COM A INFERTILIDADE**

VALÉRIA FICHMAN

“Dissertação apresentada à Pós
Graduação em Saúde da Criança e
da Mulher como parte dos requisitos
para obtenção do título de Mestre
em Ciências”

Orientadora: Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro

Co-Orientadora: Roseli de Souza S. da Costa

**Rio de Janeiro
Março / 2018**

CIP - Catalogação na Publicação

Fichman, Valéria .

Investigando a associação da obesidade com a infertilidade / Valéria Fichman. - Rio de Janeiro, 2018.

48 f.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2018.

Orientadora: Lizanka Marinheiro.

Co-orientadora: Roseli Costa.

Bibliografia: f. 37-41

1. obesidade. 2. infertilidade anovulatória. I. Título.

Dedico aos meus grandes amores: David Cytrynbaum, meu marido e Gabriel Fichman Cytrynbaum, meu filho, pelos laços de amor que construímos juntos. Aos meus pais, *in memoriam*, Maria Blima Fichman e Baris Fichman pelo amor eterno que nos une e nutre. Vocês me dão força e esperança para escolher bons caminhos!

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro, pelo acolhimento e apoio desde quando a procurei desejando participar de projetos na área da saúde da mulher, quando ainda cursava a graduação em nutrição. Ao me formar, fui convidada a participar do atendimento no ambulatório de endocrinologia como voluntária que muito acrescentou na minha formação profissional. A escolha do tema deste trabalho, que gostei desde o início da proposta, por se tratar de uma forma de contribuição a tantas mulheres que desejam engravidar.

À minha co-orientadora, Roseli de Souza S. da Costa pelo acolhimento no ambulatório de nutrição do pré-natal do IFF/FIOCRUZ, pela ajuda na reescrita de alguns parágrafos e no incentivo para o trabalho de pesquisa. O conhecimento sobre a nutrição das gestantes me forneceu ferramentas para além deste trabalho.

Ao Dr. Luiz Fernando Dale pelo acolhimento no ambulatório de infertilidade do IFF/FIOCRUZ.

À Profa. Teresa Cristina Miglioli pela disponibilidade em me ajudar e a participar da minha Banca.

À Profa. Susana Maciel Wuillaume pelas orientações e por participar da minha Banca.

Ao Claudio Melibeu Bentes pela ajuda com o início do trabalho e com a análise dos dados.

Ao Profo. Saint Clair pela ajuda com a estatística.

À Monique Brandão e Cecília Mallet, da secretaria acadêmica, pela disposição sempre em ajudar.

À amiga Joana Mattos pela ajuda e força.

Ao Gabriel Fichman Cytrynbaum e David Cytrynbaum, pelo apoio, ajuda e paciência por tantas horas dedicadas a este trabalho.

Aos meus pais, *in memoriam*, Maria Blima Fichman e Baris Fichman por terem me feito persistente na realização dos meus sonhos. Ambos sempre contribuíram para a sociedade, dedicando muito amor ao próximo, além do amor a nossa família.

Ao meu irmão, Sérgio Fichman, pela força que sempre demos um ao outro.

LISTA DE SIGLAS

AF	Atividade física
ASRM	Sociedade Americana de Reprodução e Medicina
CA	Circunferência abdominal
CC	Circunferência da cintura
CELAFISCS	Centro de estudos do laboratório de aptidão física de São Caetano do Sul
DCNT	Doença crônica não transmissível
DST	Doença sexualmente transmissível
FIV	Fertilização <i>in vitro</i>
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FF LPO	Peroxidase lipídica do fluido folicular
FSH	Hormônio de estimulação folicular
GLUT-4	Transportador de glicose-4 de proteína
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
HPG	Eixo hipotálamo-pituitária-gonadal
IFF	Instituto Fernandes Figueiras
IGF	Fator de crescimento semelhante a insulina
IGFBP	Fator de crescimento de insulina símile
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
IL-6	Interleucina - 6
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
LH	Hormônio luteinizante
MSG	Monosodium l-glutamate
NAFLD	Doença gordurosa do fígado não alcólica
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey

NIH	National Institute of Health
OMS	Organização Mundial de Saúde
OS	Estresse oxidativo
SOP	Síndrome do ovário policístico
POF	Pesquisa de Orçamentos Familiares
RCQ	Relação cintura quadril
RI	Resistência insulínica
SBRH	Sociedade Brasileira de Reprodução Humana
SHBG	Sex hormone-binding globulin
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF- α	Fator de necrose tumoral

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Descrição de variáveis independentes incluídas no estudo.....	28
Tabela 1. Comparação de características das mulheres entre os dois grupos estudados.....	31
Tabela 2. Risco de complicações metabólicas – pacientes atendidas no ambulatório de infertilidade - IFF/FIOCRUZ	32
Tabela 3. Diabetes Mellitus (DM) - pacientes atendidas no ambulatório de infertilidade – IFF/FIOCRUZ.....	32
Tabela 4. Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) - pacientes atendidas no ambulatório de infertilidade - IFF/FIOCRUZ	32

RESUMO

OBJETIVO: verificar a associação da obesidade com a infertilidade, destacando as questões anovulatórias. **MÉTODO:** Estudo de caso-controle com 52 mulheres, divididas nos grupos de mulheres inférteis (casos) e férteis (controles), atendidas em ambulatórios do IFF/FIOCRUZ. A análise utilizada foi a não-paramétrica e o método, equivalente a um teste-t independente, paramétrico denominado Mann-Whitney, efetuada no software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) da IBM.

RESULTADOS: Há evidência significativa de que a obesidade interfere negativamente na fertilidade das mulheres. Observou-se um perfil com obesidade bem maior no grupo das pacientes inférteis do que no grupo das pacientes férteis, com valores de 50% e 18%, respectivamente. **CONCLUSÃO:** Adequações no hábito alimentar e na prática de atividade física são fatores importantes para promover mudanças na composição corporal e no estado nutricional, aumentando as chances das mulheres subférteis de reverterem a situação de infertilidade e terem uma gravidez saudável, diminuindo os gastos públicos gerados pelos tratamentos de infertilidade.

Palavras-chave: infertilidade anovulatória, obesidade, SOP (síndrome de ovários policísticos), hábitos alimentares, saúde pública, IPAQ (questionário internacional de atividade física).

ABSTRACT

OBJECTIVE: to verify the association of obesity with infertility, highlighting the anovulatory issues. **METHODS:** Case-control study with 52 women divided into infertile (cases) and fertile (controls) women groups attended at IFF/FIOCRUZ outpatient clinics. The analysis used was the non-parametric and the method, equivalent to a parametric independent t-test called Mann-Whitney, performed in IBM's Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) software. **RESULTS:** There is significant evidence that obesity negatively affects women's fertility. A much higher obesity profile was observed in the group of infertile patients than in the group of fertile patients, with values of 50% and 18%, respectively. **CONCLUSION:** Adequate dietary habits and practice of physical activity are important factors to promote changes in body composition and nutritional status, increasing the chances of subfertile women reversing their infertility status and having a healthy pregnancy by reducing public spending generated by infertility treatments.

Key words: anovulatory infertility, obesity, SOP (polycystic ovary syndrome), eating habits, public health, IPAQ (international physical activity questionnaire).

SUMÁRIO

1 – Introdução	13
2 – Justificativa	15
3 – Objetivo	16
3.1 - Objetivo geral	16
3.2 - Objetivos específicos	16
4 - Marco teórico	17
4.1 Obesidade e tecido adiposo	17
4.2 Anovulação	19
4.2.1 Desequilíbrio hormonal	21
4.2.2 Resistência insulínica	22
4.2.3 Estresse oxidativo	23
4.3. Sociedades de reprodução humana	23
5 – Métodos	25
5.1 Sujeitos e desenho do estudo	25
5.2 Procedimento amostral	25
5.3 Coleta de dados	26
6 - Aspectos éticos	29
7 – Análise estatística	29
8 – Resultados	30
9 – Discussão	33
10 – Conclusão	36
11 - Referências bibliográficas	37
12 – Apêndices	42
Apêndice 01 – Formulário de atendimento nutricional	42
Apêndice 02 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	44

13 – Anexos	47
Anexo 01 – Folha de rosto de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	47
Anexo 02 – Questionário internacional de atividade física - IPAQ.....	48

1. INTRODUÇÃO

A infertilidade é um fenômeno cada vez mais comum nas sociedades desenvolvidas, afetando cerca de 48,5 milhões de casais em todo mundo¹ e sendo definida como a ausência de gravidez após um ano de relações sexuais regulares sem uso de contraceptivos para mulheres com menos de 35 anos e, a partir do 6º mês de tentativa de concepção, para as com 35 ou mais anos de idade².

Na fertilização e desenvolvimento adequado de uma gravidez, há um processo complexo, que necessita do correto funcionamento dos sistemas reprodutivos feminino e masculino, envolvendo a regulação hormonal e englobando diversos fatores que, ao apresentarem alguma disfunção, poderão influenciar no desenvolvimento de um quadro de infertilidade³.

Os órgãos constituintes do sistema reprodutor feminino têm como função a produção e a manutenção das células sexuais femininas, os ovócitos, transportando-as e promovendo um ambiente favorável à fecundação e ao desenvolvimento da gravidez⁴.

A fertilidade pode ser afetada negativamente por diferentes transtornos hipotalâmicos, pituitários, tireoideanos, adrenais e ovarianos, bem como pelo consumo de drogas, a idade avançada e a obesidade⁵.

Dentre os principais fatores envolvidos na infertilidade conjugal, os relacionados à questões femininas podem ser classificados como os de tubo-peritoneal e os ovulatórios⁶, sendo que estes últimos podem ser influenciados por extremos de peso corporal, que contribuem para a resistência insulínica (RI)⁷, refletindo em anovulação⁸.

É cada vez mais reconhecido que a epidemia de obesidade atual também contribuiu para problemas de fertilidade⁹. O risco relativo da infertilidade ovulatória é 2,7 (95% CI, 2.0-3.7) em mulheres com o índice de massa corporal (IMC) ≥ 32 kg/m² aos 18 anos¹⁰, enquanto na mulher com ovulação normal, mas subfértil, a chance de concepção espontânea diminui em 5% para cada aumento de unidade no IMC¹¹.

A obesidade também é associada com a síndrome do ovário policístico (SOP), que é uma condição heterogênea caracterizada por ovulações irregulares ou anovulação, hiperandrogenismo, oligomenorréia e subfertilidade¹². A obesidade, que ocorre em 30-75% das mulheres com SOP¹³, aumenta a magnitude da disfunção hormonal e metabólica dessas mulheres¹².

Até o momento, há poucos estudos observacionais sobre a associação da obesidade e a infertilidade na população brasileira.

2. JUSTIFICATIVA

A maternidade e a paternidade são momentos existenciais importantíssimos no ciclo vital que podem dar à mulher e ao homem a oportunidade de atingirem novos níveis de integração e desenvolvimento da personalidade. A gravidez é uma experiência que atinge a família como um todo¹⁴ e, a infertilidade tem repercussões psicológicas e sociais.

Apesar de não haver dúvidas sobre o impacto negativo da obesidade e sobrepeso na fertilidade feminina e no resultado obstétrico, o assunto é pouco estudado. Este trabalho tem por objetivo investigar a associação entre a obesidade e a infertilidade.

Espera-se que o tema a ser estudado contribua para melhor compreensão da relação entre a obesidade e a infertilidade e possa servir de informação científica relevante a ser divulgada e incorporada na Rede de Atenção Básica de Saúde.

3. OBJETIVOS:

Objetivo Geral:

Investigar a associação entre a obesidade e a infertilidade

Objetivos Específicos:

- ✓ Verificar a composição corporal das mulheres férteis e inférteis
- ✓ Analisar as relações entre a composição corporal e a infertilidade

4. MARCO TEÓRICO

4.1) Obesidade e Tecido adiposo

A obesidade já é considerada uma pandemia mundial¹⁵, ou seja, uma epidemia com expansão à escala pluricontinental e, está relacionada com outras doenças como o diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiológicas, vários tipos de câncer e a doença gordurosa do fígado não alcóolica (NAFLD) que tem surgido como a doença crônica hepática mais comum, afetando um quarto da população mundial¹⁶.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde¹⁷, o excesso de peso é definido como uma acumulação de gordura anormal ou excessiva que pode prejudicar a saúde. Em 2016, mais de 1,9 bilhões de adultos no Mundo, com 18 ou mais anos, estavam com excesso de peso (39%) e destes, mais de 650 milhões (13%) estavam obesos.

Considerada um problema de saúde pública mundial, a obesidade apresenta alta prevalência no Brasil. As informações da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2008/09 evidenciaram que das mulheres com 20 ou mais anos de idade, 48% estavam com peso excessivo ($IMC \geq 25\text{kg/m}^2$) e 17% estavam obesas, já se equivalendo à situação dos países mais afetados pelo problema, em escala mundial¹⁸.

Conforme pesquisa de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico¹⁹ que monitora a frequência e distribuição dos principais fatores de risco para doenças crônicas não transmissíveis, mais da metade da população brasileira estava com excesso de peso e 18,9% dos brasileiros estão obesos.

Segundo o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES)²⁰ 2015/16, que é um programa de estudos concebido para avaliar o estado nutricional e de saúde de adultos e crianças nos Estados Unidos, 36,5% das mulheres americanas com idade entre 20 a 39 anos estavam obesas.

A obesidade é considerada uma doença crônica, caracterizada pelo aumento das reservas de gordura corporal e, embora na prática clínica a gordura corporal geralmente seja estimada pelo IMC, cuja classificação de obesidade em adultos (acima de 18 anos) é definida pelo IMC acima de 30 kg/m^2 , a acumulação de gordura intra-abdominal está associada a um maior metabolismo e risco de doença cardiovascular e poderá ser avaliada pela circunferência da cintura (CC) cuja classificação de obesidade

abdominal é definida em mulheres quando for ≥ 80 cm, sem que estejam em período gestacional²¹.

Há diferenças na terminologia e no sítio anatômico para aferição da circunferência da região abdominal associada ao risco de doença crônica. Os termos mais empregados têm sido a circunferência da cintura e a circunferência abdominal (CA), ora como sinônimos, ora como medidas em sítios anatômicos distintos, interpretadas a partir de um mesmo ponto de corte. O uso do termo CA foi mais frequente nos estudos brasileiros que de outros países²².

De acordo com a OMS²³, as diferenças étnicas devem ser consideradas para os pontos de corte da CC, definindo que para os sul-americanos os pontos de corte recomendados são de 83-84 cm para mulheres²⁴.

A relação circunferência abdominal / quadril (RCQ) era a medida mais comumente usada para a obesidade central até 1990, quando reconheceu-se que podia ser menos válida como uma medida relativa após a perda de peso. Sendo, portanto, a CA uma medida que reflete melhor o conteúdo de gordura visceral do que a RCQ²⁵.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera a RCQ um dos critérios para caracterização da síndrome metabólica, com valores de corte de 0,90 para homens e de 0,85 para mulheres²³.

O tecido adiposo é o maior órgão endócrino do corpo humano²⁶ e possui, além das suas funções clássicas como estoque de energia metabólica, a capacidade de sintetizar e secretar várias substâncias, as adipocinas, que agem em diversos processos como: no controle da ingestão alimentar (leptina), no controle da sensibilidade à insulina e em processos inflamatórios (TNF- α , IL-6, resistina, visfatina, adiponectina)²⁷.

Este tecido, desempenha um papel na RI relacionada à obesidade, podendo afetar diretamente a função ovariana e adrenal²⁶. Seu excesso, é responsável, portanto, pela secreção de mediadores inflamatórios de forma desregulada, induzindo assim a um estado de inflamação crônica de baixo grau sistêmica que interfere no metabolismo²⁸ e influi na homeostase da glicose, nos hormônios sexuais, na competência imune, na hematopoese e na função reprodutiva²⁶.

A leptina e a adiponectina, desempenham um papel importante no metabolismo da glicose. Os níveis séricos de adiponectina são diminuídos nas mulheres obesas com SOP²⁹ sendo considerada um marcador de RI nestas mulheres²⁶. A adiponectina possui

efeitos benéficos: inibindo a neoglicogênese no fígado, promovendo a oxidação de ácidos graxos do músculo esquelético, reduzindo a acumulação de triglicerídios no fígado, o que contribui também para melhor tolerância à glicose³⁰. Indivíduos com níveis séricos mais baixos de adiponectina estão sujeitos à disfunção endotelial, maior risco de diabetes²⁸ e aumento de marcadores de inflamação sistêmica³¹.

A leptina atua na regulação do peso corporal e do apetite e está significativamente associada à porcentagem de gordura corporal, independente do IMC²⁶. Indivíduos obesos, possuem valor elevado de leptina circulante que pode gerar falhas na sinalização do gasto energético, sugerindo a ocorrência de uma forma de resistência à leptina³¹, podendo inibir a foliculogênese, desregulando o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e gerando alteração na esteroidogênese ovariana³².

A TNF- α (fator de necrose tumoral) é uma adipocina com funções muito importantes na estimulação de células inflamatórias e do sistema imune, inibindo a absorção de glicose dependente de insulina em adipócitos humanos, por diminuição significativa da densidade do transportador de glicose-4 de proteína (GLUT-4) regulado por insulina na membrana celular, gerando hiperinsulinemia e inibindo a absorção de glicose dependente de insulina²⁸.

Prevalecem, portanto, os efeitos pró-inflamatórios contra os mediadores contra-reguladores, levando os indivíduos obesos a severas complicações metabólicas e vasculares²⁸.

4.2) Anovulação

A infertilidade afeta um em cada sete casais e os defeitos ovulatórios e causas inexplicáveis representam mais de 50% desta etiologia. Há uma proporção significativa desses casos que está direta ou indiretamente relacionada com a obesidade³³, tendo esta, portanto, significativo impacto na saúde reprodutiva³⁴ e colocando as mulheres obesas com um risco aumentado de sub-fecundidade e infertilidade³⁵ devido a distúrbios no eixo hipotálamo-pituitária-ovário³⁶.

A associação da obesidade e questões ovulatórias já é estudada há algum tempo. Há um efeito prejudicial da obesidade na estimulação ovariana³⁷ como observado já nos anos 50 no estudo de Rogers e Mitchell³⁸, onde 43% das mulheres com

distúrbios menstruais, infertilidade e abortos recorrentes tinham sobrepeso ou eram obesas.

No estudo de caso-controle de 1995, que investigou a associação entre o IMC aos 18 anos de idade e a infertilidade ovulatória primária subsequente, na coorte das enfermeiras registradas e residentes dos EUA (Nurse's Health Study), 2.527 mulheres casadas e nulíparas, incapazes de engravidar durante pelo menos um ano foram comparadas com um grupo controle, constituído por 46.718 mulheres casadas e multíparas, sem histórico de infertilidade. Observou-se que o risco relativo de subfertilidade¹⁰ ou seja, toda a falta de concepção – não desejada – em indivíduos que ativamente desejam conceber³⁹, foi significativamente elevada para um $IMC > 23,9$ kg/m² e, o risco de infertilidade ovulatória, isto é, infertilidade provocada pela ausência de ovulação ao longo do ciclo menstrual, aumentava juntamente com o IMC¹⁰.

No estudo prospectivo “Nurse's Health Study 3” , realizado entre 2010 e 2014 com 1.950 enfermeiras tentando engravidar, observou-se que para cada aumento de 5 kg no peso corporal, a duração da tentativa de gravidez aumentava em 5% (95% CI 3, 7%), ou seja, demorava-se mais para engravidar, conforme aumentava o peso corporal⁴⁰.

Segundo registros da Sociedade de tecnologia reprodutiva americana, os resultados da gravidez diminuem com o aumento do IMC, conforme observado num estudo de coorte retrospectivo com 239.127 ciclos de fertilização *in vitro* (FIV) em banco de dados dos EUA, que representavam 97% das atividades das clínicas de FIV americanas⁴¹. Talmor & Dumphy³³ observaram, através de estudos anteriores, que a interferência negativa da obesidade na fertilidade feminina sofre impacto independente do modo de concepção que pode ser natural, por indução de ovulação, por fertilização *in vitro* e por doação de óvulos.

Está claro que a obesidade tem um impacto direto e prejudicial sobre a fertilidade, como observado na análise do fluido folicular testado para vários hormônios e metabólitos de pacientes submetidos a fertilização *in vitro* que demonstraram diferenças significativas em pacientes obesos em comparação com os de IMC normais, mas o processo como a obesidade interage na foliculogênese e na receptividade endometrial é que precisa ser melhor esclarecido³³.

Segundo a Sociedade americana de reprodução e medicina (ASRM), mulheres com excesso de peso e obesidade abdominal tem um risco aumentado de terem anormalidades menstruais, o que já era observado desde a época de Rogers e Mitchell, em 1952. A menstruação, que ocorre com a descamação endometrial cíclica devido a interações dos hormônios produzidos pelo hipotálamo, pela hipófise e pelos ovários e que forma o chamado eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano possui importância essencial para a ovulação regular³⁶.

O estudo realizado na Universidade Federal do Maranhão com ratas que tiveram indução de obesidade através da aplicação subcutânea de *monosodium l-glutamate* (MSG), demonstrou que a morfologia ovariana destas tiveram decréscimo no número de oócitos. A obesidade provocada pelo *monosodium l-glutamate* foi caracterizada neste estudo como o único modelo de vias metabólicas subjacentes a distúrbios reprodutivos na ausência de superativação do eixo hipotálamo-pituitária-gonadal (HPG)⁴².

Um complexo ambiente hormonal funciona em equilíbrio para controlar o ciclo menstrual, a ovulação e o desenvolvimento do endométrio. A obesidade influencia negativamente neste equilíbrio⁴³ devido a múltiplas alterações endócrinas e metabólicas incluindo o metabolismo esteróide, a alteração da secreção e ação de insulina e outros hormônios³⁶ como elucidado em alguns processos, descritos a seguir:

4.2.1) Desequilíbrio hormonal

Uma complexa e intrínseca interação dos hormônios sexuais femininos e das gonadotrofinas resultam num padrão cíclico de secreção hormonal, que determina o ciclo reprodutivo feminino⁴⁴.

A obesidade tem profundos efeitos na secreção e no metabolismo dos hormônios sexuais, alterando a biodisponibilidade de estrogênio e de andrógenos. Com o aumento da adiposidade, há uma diminuição da síntese hepática do *sex hormone-binding globulin* (SHBG) que é uma globulina hepática de ligação ao hormônio sexual, resultando no aumento dos níveis de estradiol e testosterona livres, tendo seu efeito potencializado pela associação com a hiperinsulinemia³³.

Num processo reprodutivo normal, o hormônio liberador de gonadotrofina produzido pelo hipotálamo, estimula a liberação do hormônio de estimulação folicular

(FSH) e do hormônio luteinizante (LH) pela hipófise anterior, que atuarão nas gônadas femininas, afetando o desenvolvimento folicular, a ovulação e a formação do corpo lúteo. Em resposta a este processo, os folículos e o corpo lúteo produzem estrogênio e progesterona, regulando alterações no endométrio⁴⁵.

Na obesidade, a hipersecreção de hormônio luteinizante a relação aumentada de andrógenos para estrogênio, o meio endócrino alterado levam a foliculogênese prejudicada e atresia folicular³³. A hiperprolactinemia, patologia que pode ter uma incidência mais elevada em indivíduos obesos, devido a prolactina poder ser secretada também pelo tecido adiposo, afeta negativamente a ovulação por prejudicar a secreção pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofina⁴⁶.

4.2.2) Resistência insulínica

Pacientes obesos, principalmente, os com obesidade central tem um risco aumentado de resistência e hipersecreção de insulina, inibindo a *sex hormone-binding globulin* e afetando também a ligação ao fator de crescimento de insulina similar (IGFBP). O decréscimo da *sex hormone-binding globulin* resulta num nível mais alto de hormônio esteróide sexual livre, enquanto o aumento de fator de crescimento semelhante a insulina (IGF), produzido principalmente a partir do fígado, também estimula a esteroidogênese dos ovários e os dois causam secreção anormal de gonadotrofina, afetando a foliculogênese normal e a ovulação³² por potencializar as rupturas no desenvolvimento do folículo antral que resultam em anovulação crônica⁸.

A hiperinsulinemia resultante da RI estimula a secreção de andrógenos na glândula adrenal e no ovário⁴⁷, podendo desencadear déficits reprodutivos com ciclos de estro irregulares, com oligo-ovulação, aumento do número de cistos foliculares ovarianos e folículos atrésicos, antrais e primordiais aumentados⁴².

A síndrome dos ovários policísticos é a desordem endócrina mais comum em mulheres em idade reprodutiva, com prevalência de 6 a 10% de acordo com o *National Institute of Health* (NIH)²⁶. Há elevada proporção de mulheres com SOP que estão com sobrepeso, obesas ou com obesidade central, e que possuem piora significativa das características reprodutivas e metabólicas como por exemplo, o acréscimo da taxa de insulina em jejum, em relação a mulheres com SOP e que estão eutróficas³⁴. Embora seja uma desordem heterogênea, nem todas as mulheres com esta síndrome, possuem

anovulação⁴⁸ mas a SOP possui associação reconhecida com a RI e com o diabetes tipo 2⁴⁹.

A RI pode levar ao hiperandrogenismo, cujo o excesso de andrógeno resultante, tem maior risco de gerar acumulação de gordura no local abdominal⁵⁰.

4.2.3) Estresse oxidativo

A obesidade abdominal pode induzir ao estresse oxidativo local e sistêmico em mulheres com ou sem SOP. O folículo pré-ovulatório possui um sistema de metabolismo ativo que parece ter várias fontes de indução de estresse oxidativo (OS), sugerindo que a perda de peso pode reduzir o nível de andrógenos no soro bem como a resistência insulínica, normalizando a ovulação⁵¹.

4.3) Sociedades de reprodução humana

A Sociedade brasileira de reprodução humana (SBRH), explica que o ciclo menstrual tem como função primordial a promoção da capacidade reprodutiva da mulher e alterações nesse ciclo, impactam na fertilidade feminina, sendo a obesidade frequentemente associada com mudanças no ciclo menstrual. Alterações no eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano podem ocorrer por fatores externos a este, como no caso da obesidade, influenciando nesse sistema complexo de retroalimentação³⁶.

Segundo a Sociedade Americana de Reprodução e Medicina, há mecanismos reconhecidos de disfunção ovulatória relacionados a obesidade, além da SOP, conforme já explicitados anteriormente e que são: a supressão da globulina de ligação hormonal hepática, induzido pela insulina devido a aumento da produção de estrogênio pela conversão de andrógenos pela enzima aromatase adiposa; a produção aumentada de adipocinas no tecido adiposo que, pode inibir diretamente a função ovariana; a redução de LH, acompanhada de foliculogênese prolongada e a redução dos níveis de progesterona lútea, que ocorre mesmo em mulheres obesas com ciclos menstruais normais².

De acordo com a Sociedade Européia de Reprodução Humana e Embriologia⁵², em todo Mundo há restrições para o tratamento de fertilidade em mulheres com o IMC na faixa de 25 a 40 kg/ m². Apesar de haver três principais argumentos para esta restrição: riscos para a mulher; saúde e bem-estar do futuro filho e importância para a

sociedade, as mulheres obesas devem ser informadas sobre as consequências do seu peso nas complicações de fertilidade e gravidez e devem ser encorajadas a perder peso. Se, portanto, forem incapazes de perder peso, apesar do esforço, os autores acham que não há argumento para reter o tratamento delas pois há tratamento de infertilidade com outras mulheres com maiores riscos de complicações.

As mulheres obesas, entretanto, têm mais chance de terem sua fertilidade diminuída em relação às com peso dentro da faixa normal, tendo mais chance de terem ciclos anovulatórios e conseqüentemente, menor chance de terem uma concepção natural, necessitando, frequentemente, de maior assistência para a concepção⁵².

Segundo a Portaria Nº 3.149/2012/MS⁵³, ficam destinados recursos financeiros aos estabelecimentos de saúde que realizam procedimentos de atenção à Reprodução Humana Assistida, no âmbito do SUS, incluindo a fertilização *in vitro*.

A educação nutricional pode atuar a nível preventivo, reduzindo custos, apoiando o tratamento do paciente obeso, buscando a modificação e a consolidação de comportamentos alimentares adequados, a partir do momento em que considera a interação dinâmica de fatores que afetam tais comportamentos⁵⁴.

5. MÉTODOS

5.1) Sujeitos e desenho do estudo

Trata-se de um estudo de caso controle desenvolvido com 52 mulheres atendidas no Instituto Fernandes Figueiras no Município do Rio de Janeiro, RJ – Brasil, entre os meses de abril a dezembro de 2017. O estudo abrangeu dados antropométricos e reprodutivos.

Foram classificadas como casos as mulheres atendidas no ambulatório de infertilidade e classificadas como controles as gestantes atendidas no ambulatório do pré-natal.

Os dias de coleta ocorreram semanalmente as quintas-feiras, no ambulatório de infertilidade para os controles e para os casos foram aleatórios e sistematizados.

As informações foram obtidas por entrevistas e, em alguns casos, pelo acesso aos prontuários das pacientes, após a leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram incluídas no estudo as mulheres atendidas no ambulatório de infertilidade e do pré-natal, nos dias designados para coleta, com idade entre 20 a 38 anos.

As mulheres atendidas no ambulatório de infertilidade com problemas tuboperitoneal ou questões de esperma do parceiro que justificassem por si só a infertilidade foram excluídas do estudo com a finalidade de observação da influência da obesidade na anovulação.

5.2) Procedimento amostral

Parâmetros utilizados para o cálculo da amostra:

A amostra foi calculada considerando os resultados do estudo: *Abdominal obesity can induce body systemic and follicular fluid oxidative independent from polycystic ovary syndrome*⁵¹ que observou os parâmetros de estresse oxidativo: peroxidase lipídica do fluido folicular (FF LPO) para o grupo 1: sem SOP e sem obesidade abdominal = 1.0+- 0.3 e para o grupo 2: sem SOP e com obesidade abdominal = 0.79+-0.2.

Considerou-se um nível de confiança de 95% e um poder de 80%, calculando um tamanho de amostra de 24 observações em cada grupo (total de 48). A amostra foi

incrementada apenas nos controles em 16 %, devido a não terem sido atendidas mais pacientes com anovulação, no período estipulado para a coleta.

Das mulheres elegíveis e convidadas a participar do estudo apenas três, uma do grupo caso e 2 do grupo controle se recusaram a participar. A amostra final foi composta por 52 mulheres, classificadas nos grupos de casos (24) e controles (28).

A média de idade das mulheres inférteis foi de 31 anos e das mulheres férteis foi de 27 anos.

5.3) Coleta dos dados

A coleta dos dados foi realizada utilizando-se questionários previamente testados. As medidas antropométricas: peso, estatura e circunferência abdominal dos casos foram aferidas nos dias de atendimento no ambulatório de infertilidade e as medidas antropométricas: peso e estatura dos controles foram obtidas a partir de relato do peso e da estatura pré-gestacional no momento das entrevistas e preenchimento dos questionários. Para as gestantes que desconheciam sua estatura, esta foi aferida no momento da entrevista.

O IMC foi calculado para cada mulher, por meio dos dados coletados, sendo classificado a partir dos critérios da OMS (2000) como de baixo peso (<18,5), adequado (18,5–24,9), sobrepeso (25,0–29,9) e obesidade (\geq 30,0).

Para a aferição do peso dos casos, as mulheres ficaram descalças, eretas no centro da balança, com os braços esticados ao lado do corpo, sem se movimentar. O peso foi aferido apenas uma vez na balança Filizola®, com capacidade de 180kg e escala de divisão de 100g.

Para a medição da estatura, as mulheres ficaram descalças, com os braços ao longo do corpo ereto e com cinco pontos encostados na parede: calcanhar, panturrilha, quadril, ombros e cabeça, respeitando-se o plano horizontal de Frankfurt: mantendo os olhos fixos a um plano horizontal, paralelo ao chão. O estadiômetro utilizado foi da marca Wiso®, com extensão de 200cm e variação de 0,05cm, com a parte superior fixada a uma parede sem rodapé, a 2m do chão.

A CA dos casos foi mensurada na região com o maior diâmetro da CA, coincidindo normalmente com a cicatriz umbilical, com fita métrica inelástica, com os pés juntos e abdômen relaxado ao final de uma expiração normal⁵⁵.

Para análise da atividade física (AF) utilizou-se o questionário internacional de atividade física (IPAQ) versão curta (apêndice 02) que aborda os tipos de atividades físicas que as pessoas fazem como parte do seu dia a dia, sendo parte de um grande estudo realizado em diferentes países. O IPAQ foi proposto pelo Comitê Internacional em Atividade Física e Saúde, realizado na Suíça, em abril de 1998. O centro de estudos do laboratório de aptidão física de São Caetano do Sul (CELAFISCS), Brasil, foi selecionado junto com mais doze países, como centro de estudos para desenvolvimento do IPAQ. O objetivo do IPAQ foi desenvolver e validar a reprodutibilidade de um instrumento de medida do nível de atividade física⁵⁶.

O uso de bebida alcoólica, fumo e as atividades físicas realizadas no grupo controle foi referido ao período pré-gestacional destas mulheres.

Quadro 1 – Descrição de variáveis independentes incluídas no estudo

Variáveis *	Descrição	Categoria
Idade	Idade em anos completos	entre 20 a 38 anos
Indicação	Local que indicou o atendimento para o IFF	posto de saúde clínica da família hospital funcionário do IFF
Bebida alcóolica *	Condição de usar bebida alcóolica	0 - não usa 1 - usa eventualmente 2 - usa diariamente 3 - usa final de semana
Fumo *	Condição de fumar	0 – Não 1-Sim
Peso *	Peso em Kg	
Estatura *	Estatura em cm	
Atividade Física*	Condição de ativ. Física – questionário IPAQ	1- muito ativo 2 - ativo 3 - irregularmente ativo 4 - sedentário
* para os controles estes dados foram coletados, por auto-relato, em relação ao período pré-gestacional.		
Exclusivamente para os Casos :		
SOP	Condição de possuir SOP – auto-relato	0 – Não 1-Sim
CA	Circunferência abdominal em cm - aferida	
CQ	Circunferência do quadril em cm - aferida	
Diabetes	Condição de possuir Diabetes – auto-relato	0 – Não 1-Sim
Hipertensão Arterial	Condição de possuir HAS – auto-relato	0 – Não 1-Sim

6. ASPECTOS ÉTICOS

A coleta dos dados se deu após as pacientes assinarem um termo de consentimento, conforme o disposto na Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Fernandes Figueiras (CEPIFF/FIOCRUZ), sob parecer CAAE: 63617616.6.0000.5269, submetido em: 15/02/2017.

7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise utilizada foi a não-paramétrica e o método, equivalente a um teste-t independente, paramétrico denominado Mann-Whitney, efetuada no software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), versão 24 da IBM.

8. RESULTADOS

O teste de hipótese entre as amostras das mulheres atendidas no ambulatório de infertilidade e do pré-natal do IFF/FIOCRUZ, através da utilização da variável IMC, apresenta evidência suficiente, inferior a 1% (p valor), de que a obesidade interfere na fertilidade das mulheres (tabela 1).

As mulheres com excesso de peso, ou seja, com sobrepeso ou obesidade estavam em sua maioria no grupo das pacientes inférteis. Observou-se um perfil com obesidade bem maior no grupo das pacientes inférteis do que no grupo das pacientes férteis, com valores de 50% e 18%, (tabela 1).

Não houve pacientes sedentárias no ambulatório de infertilidade e apenas 04 pacientes, no ambulatório de pré-natal (14%). As mulheres ativas e irregularmente ativas, foram maioria nos 2 grupos estudados (tabela 1).

Quanto a bebida alcoólica, a maioria nos 2 grupos (> 50%) não a consumia, sendo que nenhuma do grupo das pacientes inférteis a usava diariamente e apenas 02 pacientes férteis (7%) a consumiam nesta frequência (tabela 1).

Nenhuma paciente infértil fumava e apenas quatro do ambulatório do pré-natal fumavam (14%) (tabela 1).

A CA e CQ não foram aferidas nas pacientes do pré-natal, gestantes no momento das entrevistas. Observou-se obesidade abdominal em 21 pacientes inférteis (87,5%), pelo resultado da aferição da CA > 80 cm e um percentual elevado destas mulheres (62,5%) com RCQ > 0,85, indicando um risco aumentado de complicações metabólicas nestas pacientes.

Das pacientes inférteis, apenas uma referiu ser diabética (4,2%) (tabela 3) e duas (8,3%) referiram ser hipertensas (tabela 4);

Tabela 1. Comparação de características das mulheres entre os dois grupos estudados.

Pacientes	A: Casos (n=24)	B: Controles (n=28)	p value
IMC:	2,33 ± 0,76	1,67 ± 0,78	0,004
Baixo peso	-	4 %	
Eutrofia	17 %	50 %	
Sobrepeso	33 %	28 %	
Obesidade	50 %	18 %	
Usa bebida alcóolica:	0,38 ± 0,71	0,5 ± 0,79	0,555
Não	71 %	64 %	
Eventualmente	25 %	25 %	
Diariamente	-	7 %	
Final de semana	4 %	4 %	
Fuma:	0 ± 0	0,14 ± 0,36	0,056
Não	100 %	86 %	
Sim	-	14 %	
Atividade física:	2,33 ± 0,64	2,5 ± 0,79	0,653
Muito ativo	8 %	4 %	
Ativo	50 %	57 %	
Irregularmente ativo	42 %	25 %	
Sedentário	-	14 %	

Tabela 2. Risco de complicações metabólicas – pacientes atendidas no ambulatório de infertilidade - IFF/FIOCRUZ

Pacientes	classificação	porcentagem
sem risco	CC < 80 cm	12,5
	RCQ < 0,85	37,5
risco aumentado	CC ≥ 80 cm	87,5
	RCQ ≥ 0,85	62,5

Tabela 3. Diabetes Mellitus (DM) - pacientes atendidas no ambulatório de infertilidade - IFF/FIOCRUZ

Pacientes	porcentagem
DM	4,2
sem DM	95,8

Tabela 4. Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) - pacientes atendidas no ambulatório de infertilidade - IFF/FIOCRUZ

Pacientes	porcentagem
HAS	8,3
sem HAS	91,7

9. DISCUSSÃO

Investigar a associação da obesidade com a infertilidade é importante para se entender um pouco mais sobre as questões que envolvem a pandemia mundial da obesidade¹⁵, para além das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT).

A obesidade abdominal, comum nas pacientes com SOP em aproximadamente 95%, está envolvida na secreção de vários hormônios e citocinas contribuindo para o início de um estado pró-inflamatório e dano oxidativo²⁶, refletindo negativamente no complexo ambiente hormonal⁴³, gerando distúrbios no eixo hipotálamo-hipofisário-ovariano³⁶ e na desregularização do ciclo menstrual, importante na promoção da capacidade reprodutiva da mulher.

Este estudo vem discutir a associação entre a obesidade e a infertilidade, duas questões prevalentes na vida feminina moderna, a luz de outros estudos já descritos na literatura, tentando trazer mais uma contribuição. Observou-se que as mulheres com excesso de peso, ou seja, com sobrepeso ou obesidade estavam em sua maioria, no grupo das pacientes inférteis (tabela 1).

As sociedades de reprodução humana brasileira, americana e europeia concordam haver associação da obesidade com a infertilidade.

No estudo de Rich-Edwards et al (1995), que analisou 2.527 mulheres casadas e nulíparas da coorte das enfermeiras registradas e residentes dos EUA (Nurse's Health Study), concluíram que o risco de infertilidade ovulatória, isto é, infertilidade provocada pela ausência de ovulação ao longo do ciclo menstrual, aumentava juntamente com o IMC¹⁰.

Grodstein et al (1994)⁵⁷ observaram o IMC em estudo com 2 grupos de mulheres, classificadas em inférteis e férteis, como no presente estudo: um grupo com 597 mulheres com diagnóstico de infertilidade ovulatória, de 7 clínicas de infertilidade dos EUA e Canadá, e outro grupo com 1.695 mulheres primíparas que recentemente deram à luz. Concluíram, também, que o risco de infertilidade ovulatória é maior em mulheres obesas.

Milone et al (2016)⁵⁸ mostrou em Revisão Sistemática que a relação entre a perda de peso e a melhora da função reprodutiva já está bem estabelecida por vários estudos, mas os mecanismos que atuam na melhora desta função precisam ser melhor elucidados.

É importante destacar, que há vários fatores influenciando no processo de anovulação, e que estes ocorrem, muitas vezes, concomitantemente: o estresse oxidativo, que pode afetar o fluido folicular⁵¹, as alterações no metabolismo dos hormônios sexuais³² e na resistência insulínica⁴².

Em relação as variáveis estudadas (quadro 1), Observou-se a presença da síndrome dos ovários policísticos em algumas mulheres no ambulatório de infertilidade, através de relatos das mesmas, mas como muitas desconheciam possuí-la, não quantificou-se um número exato destas. As mulheres com SOP costumam apresentar resistência insulínica⁴⁹, num percentual de aproximadamente 60 a 80%²⁶.

O estudo de Sasaki et al (2016)³⁶ não encontrou diferença significativa no dia da ovulação dos 2 grupos estudados: mulheres sem SOP e com IMC normal e mulheres sem SOP com IMC de sobrepeso/obesidade, considerando um fato interessante de que apenas o excesso de peso, sem observação de outras comorbidades, como a SOP, doenças tireoideanas e relacionadas aos níveis séricos de prolactina, não seria suficiente para uma ovulação tardia.

Quanto ao uso de fumo nada se pode afirmar em relação a associação deste com a infertilidade, no presente estudo, pois não há fumante na amostra dos casos, no ambulatório de infertilidade.

Quanto a variável de uso de bebida alcóolica, o teste não apresenta evidência conclusiva entre as amostras, ou seja, não se pode concluir que esta interfere na fertilidade feminina, no presente estudo.

Alguns estudos, entretanto, abordam o uso de álcool e tabaco com interferência negativa na fertilidade como o de Ramlau et al (2010)³⁵, associado ao consumo de álcool; Weiss et al (2014)⁵ associado ao uso de drogas e Guimarães et al (2013)⁵⁹ que aborda a questão do consumo de álcool, tabaco e outras drogas, para além de problemas sociais, podendo interferir na capacidade reprodutiva, tanto masculina quanto feminina, por causar alterações na contagem e na motilidade espermática, na mudança dos níveis hormonais, diminuindo a libido, e podendo estar relacionado com comportamento sexual de risco, levando à doenças sexualmente transmitidas (DST).

As mulheres obesas, podem apresentar resistência insulínica, ou seja, terem uma diminuição na capacidade da insulina em estimular a utilização de glicose⁶⁰ sem serem portadoras de diabetes mellitus, pois há um estágio intermediário entre a

homeostase de glicose e o diabetes, que é a intolerância á glicose ou tolerância à glicose prejudicada ou diminuída⁶¹. Observou-se que metade das pacientes atendidas no ambulatório de infertilidade, apresentam obesidade e 95,8 % do total destas pacientes não são portadoras de diabetes mellitus, sugerindo que possam estar cursando este estágio intermediário de intolerância á glicose.

Com relação a variável de hipertensão arterial sistêmica, 91,7% referiram não possuir esta patologia. É interessante observar que apesar da obesidade estar relacionada com diversas comorbidades como a hipertensão arterial, o diabetes mellitus tipo 2 e alguns tipos de câncer e dislipidemias, há pacientes obesos que apresentam apenas uma ou nenhuma destas comorbidades. Mas isto não significa haver casos de obesidade saudável, pois o processo inflamatório é inerente a esta patologia, causando diversos danos à saúde destes pacientes.

A atividade física foi aferida a partir do questionário de atividade física IPAQ, mundialmente utilizado. Acredita-se que o resultado de atividade física, com poucas mulheres sedentárias, possa ter relação com a forma como este questionário classifica as atividades moderadas, incluindo atividades domésticas que aumentam moderadamente a respiração ou batimentos do coração e que, foram bastante incluídas pelas participantes desta pesquisa.

É interessante observar como o cômputo de atividades domésticas que podem ser classificadas como de esforço moderado puderam ser observadas e valorizadas no questionário IPAQ, que incluiu uma gama de dimensões da atividade física como as atividades ocupacionais, de lazer, domésticas e de deslocamento.

O resultado de poucas mulheres sedentárias é positivo, pois a atividade física, que deve ser frequente e monitorada por profissional especializado, influencia o gasto energético, com benefícios à saúde e auxílio na perda de peso corporal, necessária para a maioria das pacientes inférteis estudadas.

Como a maioria das mulheres do grupo casos ainda estejam apresentando excesso de peso, podemos supor que haja uma superestimação da atividade física em função do cômputo das atividades domésticas, pois, para muitas mulheres era a única atividade física relatada e/ou a dieta das mesmas apresentava-se hipercalórica.

De acordo com Melo & Melo⁶², embora se saiba que o principal mecanismo de infertilidade em mulheres obesas seja a anovulação crônica, acredita-se que o melhor

manejo desse grupo de pacientes seja o desenvolvimento de estratégias que estimulem o controle do peso, antes de se começar um ciclo de tratamento de reprodução assistida.

10. CONCLUSÃO

Concluiu-se com este trabalho, que a obesidade influencia na infertilidade, ou seja, existe uma correlação positiva entre a obesidade e a infertilidade.

É importante, que a Rede de Assistência Básica possa ter conhecimentos sobre esta questão para que possa atuar aumentando as chances das mulheres subférteis de reverterem a situação de infertilidade e terem uma gravidez saudável. Questões como mudanças no hábito alimentar e a prática de atividade física são fatores importantes para promover mudanças na composição corporal e no estado nutricional destas mulheres.

Sugere-se que, os hospitais que forneçam tratamento para infertilidade, ofereçam atendimento nutricional e incentivem a prática de exercício à população assistida. Pode-se considerar que, diminuindo a obesidade se aumente o percentual de fertilidade e se tenha diminuição de gastos públicos com seu tratamento, principalmente o de Fertilização *in vitro*, que é bem elevado.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Sexual and reproductive health. National, regional, and global trends in infertility WHO 2012. [Acessado em 2017 nov]. Disponível em <http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/277surveys/en/>.
2. American Society from Reproductive Medicine (ASRM). Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril* 2008; 90:S21-9.
3. Sousa DC. Técnicas de reprodução humana assistida para o tratamento de infertilidade [dissertação]. Portugal : Universidade do Porto; 2016.
4. Shier D, Butler J, Lewis, R. Pregnancy, growth, development, and genetics. In Hole's essentials of Human Anatomy Physiology. McGraw-Hill; 2012.
5. Weiss R, Clapauch R. Female infertility of endocrine origin. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014; 58(2):144-152.
6. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
7. Reyes-Muñoz E, Ortega-González C, Martínez-Cruz N, Arce-Sánchez L, Estrada-Gutierrez G, Moran C, Sánchez-Serrano AP, Higareda-Sánchez R, Jara-Díaz JF. Association of obesity and overweight with the prevalence of insulin resistance, pre-diabetes and clinical–biochemical characteristics among infertile Mexican women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2016; 6(7).
8. Jarrett BY, Lujan ME. Impact of hypocaloric dietary intervention on ovulation in obese women with SOP. *Reproduction* 2017; 153:15-27.
9. Pandey S, Maheshwari A, Bhattacharya S. The impact of female obesity on the outcome of fertility treatment. *J Hum Reprod Sci* 2010 ; 3(2):62-7
10. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171(1):171-7.
11. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM et al. *Hum Reprod* 2008; 23(2)324–8.
12. Diamanti-Kandarakis E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31(2):S8-13.
13. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005. 352(12):1223-36.

14. Maldonado MTP. Psicologia da gravidez, parto e puerpério. Petrópolis: Vozes; 1976.
15. Hammond RA, Levine R. The economic impact of obesity in the United States. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010; 3: 285–95. Rubio; 2015.
16. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. *J Hepatol* 2017; 67:862-73.
17. World Health Organization (WHO). Media center: obesity and overweight. [acessado 2017 nov]. Disponível em : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
18. Miglioli TC, Fonseca VM, Junior SCG, Silva KS, Lira PIC, Filho MB. Fatores associados ao estado nutricional de crianças menores de cinco anos. *Rev Saúde Pública* 2015;49:59
19. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
20. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). NHANES 2015-2016. [acessado em 27/jan/2018]. Disponível em <https://wwwn.cdc.gov/nchs/nhanes/ContinuousNhanes/Default.aspx?BeginYear=2015>
21. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H. European Guidelines for Obesity Management in Adults. In: Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. *Obes Facts* 2015; 8: 402-24.
22. Lima CG, Brasil LG, Silveira JQ, Vieira PM, Oliveira MRM. Circunferência da cintura ou abdominal? Uma revisão crítica dos referenciais metodológicos. *Rev Simbio-Logias* 2011; 4(6):108-131.
23. World Health Organization (WHO). Waist circumference and waist–hip ratio: report of a WHO expert consultation; Geneve: WHO ; 2008.
24. Lear SA, James PT, Ko GT, Kumanyika S. Appropriateness of waist circumference and waist-to-hip ratio cutoffs for different ethnic groups. *Eur J Clin Nutr* 2010; 64(1):42-61.
25. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica: Diretrizes brasileiras de obesidade 2009/2010 / (ABESO). 3ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2009.

26. Orio F, Muscogiuri G, Nese C, Palomba S, Savastano S, Tafuri D, Colarieti G, La Sala G, Colao A, Yildiz BO. Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: na uptodate in the management of polycystic ovary syndrome. *EJOG* 2016; 207: 214-219.
27. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. O tecido adiposo como órgão endócrino: da teoria à prática. *J Pediatr* 2007; 83(5):S192-203.
28. Ikeoka D, Mader JK, Pieber TR. Adipose tissue, inflammation and cardiovascular disease. *Rev Associação Médica Brasileira* 2010; 56(1):116-21.
29. Pangaribuan B, Yusuf I, Mansyur M, Wijaya A. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2011; 2(6):235-45.
30. Bastard JP, Maachi M, Lagathu, Kim MJ, Caron M, Vidal H. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17(1):4-12.
31. Ellulu MS, Patimah I, Khaza' ai H, Rahmat A, Abed Y. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci* 2017; 13(4):851-63.
32. Pantasri T, Norman RJ. The effects of being overweight and obese on female reproduction: a review. *Gynecol Endocrinol* 2014;30(2):90-4.
33. Talmor A, Dumphy B. Female Obesity and Infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015. 29(4): 498-506.
34. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14(2):95-109.
35. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, et al. Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 2007; 22(6):1634-7.
36. Sasaki RSA, Aprobatto MS, Maia MCS, Fleury e Ferreira EAB, Giviziez C R, Zanluchi N. Há alteração do dia da ovulação em pacientes com sobrepeso ou obesidade? Estudo transversal. *Reprod clim* 2016;31(3):143–150.
37. Esinler I, Bozdog G, Yarali H. Impact of isolated obesity on ICSI outcome. *Reproductive BioMedicine Online* 2008; 17(4):583-7.
38. Rogers J, Mitchell GW. The Relation of Obesity to Menstrual Disturbances. *N Engl J Med* 1952; 247(2):53-5.
39. Campanhol CL, Heinrich JK, Couto E, Barini R. Fenótipo de subfertilidade, polimorfismos cromossômicos e falhas de concepção. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011; 33(5):246-51.

40. Gasking AJ, Rich-Edwards JW, Missmer SA, Rosner B, Chavarro JE. Association of Fecundity With Changes in Adult Female Weight. *Obstet Gynecol* 2015; 126(4):850–8.
41. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril* 2016; 105(3): 663-9.
42. Gaspar RS, Benevides ROA, Fontelles JLL, Vale CC, Franca LM, Barros PTS, Paes AMA. Reproductive alterations in hyperinsulinemic but normoandrogenic MSG obese female rats. *J Endocrinol* 2016; 229(2):61-72.
43. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction* 2010; 140:347-64.
44. Fox SI. *Reproduction in human physiology*. McGraw-Hill; 2011.
45. Tate P. Reproductive system. In: Seeley's *Principles of Anatomy & Physiology*. McGraw-Hill; p. 769–807.
46. Seth B, Arora S, Singh R. Association of obesity with hormonal imbalance in infertility: a cross-sectional study in north indian women. *Ind J Clin Biochem* 2013; 28(4):342-347.
47. Codner E, Morreale HFE. Clinical review: Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(4):1209 –21.
48. Panidi D, Tziomalos K, Papadakis E, Chatzis P, Kandaraki EA, Tsourdi EA, Macut D, Bjekic-Macut J, Marthopoulos A, Katsikis I. Associations of menstrual cycle irregularities with age, obesity and phenotype in patients with polycystic ovary syndrome. *Hormones* 2015;14(3):431-7.
49. Livadas S, Kollias A, Panidis D, Kandarakis DE. Diverse impacts of aging on insulin resistance in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: evidence from 1345 women with the syndrome. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(3):301–309.
50. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26:883–96.
51. Nasiri N, Moini A, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Yazdi-Salman R, Zolfaghari Z, Arabipour A. Abdominal obesity can induce both systemic and follicular fluid oxidative stress independent from polycystic ovary syndrome. *EJOG* 2015; 184:112-116.
52. Koning A, Mol BW, Dondorp W. It is not justified to reject fertility treatment based on obesity. *Human Reproduction Open* 2017; 2.

53. Brasil. Portaria nº 3.149, de 28 de dezembro de 2012/MS.
54. Mantoanelli G, Bittencourt VB, Penteadó RZ, Pereira IMTB, Alvarez MCA. Educação Nutricional: Uma Resposta ao Problema da Obesidade em Adolescentes. *Rev Bras Cresc Desenv Hum* 1997; 7(2).
55. Reis NT, Calixto-Lima L. *Nutrição clínica: bases para prescrição*. 1ed. Rio de Janeiro:
56. Paes DA, Rossetto E, Liberali R. Questionário Internacional de atividade física aplicado em praticantes de musculação. *Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício*. 2008; 2(10):377-389.
57. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology*. 1994 Mar;5(2):247-50.
58. Milone M, De Placido G, Musella M, Fernandez LMS, Fernandez LVS, Campana G et al. Incidence of Successful Pregnancy after weight loss interventions in infertile women: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Obes Surg* 2016; 26:443-451.
59. Guimarães MAM, Alexandre AE, Ribeiro JAAC. Prevalência e práticas preventivas em infertilidade entre mulheres atendidas em um serviço público de saúde. *Reprod clim* 2013; 28(2):57-60.
60. Kim JK, Wi JK, Youn JH. Metabolic impairment precedes insulin resistance in skeletal muscle during high-fat feeding in rats. *Diabetes* 1996; 45:651-8.
61. American Diabetes Association (ADA). Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20:1183-97
62. Melo FLE, Melo M. Impacto da cirurgia bariátrica na fertilidade feminina – Revisão. *Reprod Clim* 2017; 32(1):57-62.

Apêndice 01: Formulário de atendimento nutricional

ANAMNESE DE ATENDIMENTO NUTRICIONAL

Nome: _____ Data da Avaliação: ___/___/___ Prontuário: _____
 D.Nasc: ___/___/___ Idade: ___anos Estado Civil: _____ Retorno: ___/___/___
 e-mail: _____ Tel.residencial: _____ Retorno: ___/___/___
 Endereço: _____ Celular: _____
 Profissão: _____
 Reside com: () pais () pais e irmão(s) () esposa(o) () esposa(o) e filhos () amigos () sozinho () outro _____
 Indicação: _____

1- ANAMNESE CLINICA

H. Atual: CA () Diabetes () HAS e outras DCV () Osteoporose () Dislipidemia () SOP ()

Zika virus: ()

Outras: _____

Doença Anterior: _____

Medicações:

2- HÁBITOS

Bebida Alcoólica: () nunca () eventualmente () diariamente () fins de semana

Tipo de Bebida: _____ média de quantidade/dia: _____

Fumo: () nunca () ex-fumante () fumante média de quantidade/dia: _____

Ingestão hídrica diária: () < 1 litro/dia () 1 a 2 litros/dia () > 2 litros/dia

3. DADOS BIOQUÍMICOS

Glicose

___/___/___

Hemogl. Glicada

Colesterol total

HDL

LDL

Triglicerídeos

FSH

Estradiol

Progesterona

TSH

T4L

Prolactina

4. ANTROPOMETRIA:

Avaliação em: __/__/__

Peso: _____ Estatura: _____

IMC: _____

CC: _____ CQ: _____

Apêndice 02: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Projeto de pesquisa: Investigando a associação da infertilidade com a Obesidade

Pesquisador Responsável: Dra. Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro

Pesquisadores Assistentes: Valéria Fichman

Contato telefônico: 2554-1813 **e-mail:** lizanka@globocom.com

Instituição Responsável pela Pesquisa: Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente – Fernandes Figueira (IFF-Fiocruz)

Endereço: Avenida Rui Barbosa, 716 – 4º andar – Flamengo – Rio de Janeiro / telefone: 2554-1700

Nome do voluntário: _____

Prontuário: _____

Prezada Senhora, te convidamos a participar voluntariamente de nossa pesquisa.

Justificativa do estudo

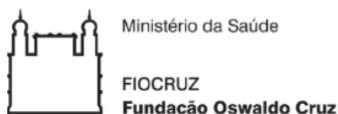
Este é um projeto de pesquisa realizado pelo Instituto Fernandes Figueira (IFF). A finalidade deste estudo é estudar a relação entre a obesidade e a infertilidade, ou seja, a possível relação da obesidade com a incapacidade de um casal para alcançar a concepção ou trazer uma gravidez a termo depois de 12 meses ou mais de regulares tentativas de relação sexual desprotegida.

Objetivo do estudo: A pesquisa tem como objetivo geral estudar a associação da infertilidade de mulheres atendidas no ambulatório de infertilidade do Instituto Fernandes Figueiras com o sobrepeso e a obesidade. Para tal, estudaremos as mulheres que procuram o ambulatório de infertilidade do IFF para investigar e/ou tratar sua infertilidade. Os objetivos específicos serão os descritos abaixo.

- Verificar o peso, a estatura e a relação entre estas duas medidas, das mulheres atendidas nos ambulatórios de infertilidade e do pré-natal do Instituto Fernandes Figueiras (IFF).
- Analisar a relação entre a composição corporal e a infertilidade através de estudos anteriores bem como através do nosso estudo nos ambulatórios de infertilidade e de pré-natal do Instituto Fernandes Figueiras (IFF).

Rubrica voluntária

Rubrica pesquisador



Como será feito o estudo

Se a senhora concordar em participar do estudo, serão realizados exames de rotina como verificar peso, altura e exames de sangue, se forem necessários. Todos os testes serão realizados GRATUITAMENTE e irão ajudar em um melhor conhecimento de seu corpo. A senhora será convidada a responder um questionário contendo informações socioeconômicas e sobre sua saúde. A sua participação neste estudo não vai interferir em nada nos atendimentos do seu médico.

Benefícios esperados

Se a senhora participar do estudo estará contribuindo de forma efetiva para melhor entendimento da relação entre o sobrepeso e a obesidade como causas de infertilidade. Caso seja encontrada alguma alteração nos seus exames, a informação será repassada para seu médico responsável.

Riscos esperados

O risco da sua participação neste trabalho pode ser alguma dor no momento da coleta do seu sangue e/ou o surgimento eventual de hematoma no seu braço. Isto desaparecerá em 24 à 72 h após o mesmo, sem maiores problemas à sua saúde.

Liberdade de recusar

A sua participação nessa pesquisa é voluntária e a senhora poderá abandonar ou retirar-se do estudo a qualquer momento, sem que isso cause qualquer prejuízo ao seu tratamento ou acompanhamento nessa instituição. O pesquisador desse estudo também poderá retirá-lo a qualquer momento, caso ele julgue ser necessário para o seu bem-estar.

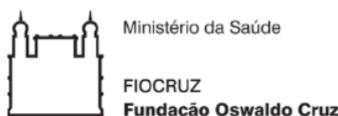
Confidenciabilidade

Todas as informações obtidas nesse estudo são confidenciais, uma vez que seu nome não será associado às análises realizadas. Quando houver armazenamento de amostras de sangue, estas serão por código, respeitando a confidenciabilidade e sendo as mesmas utilizadas somente para o atual projeto. Dados pessoais e inerentes à sua saúde, presentes em seu prontuário, serão mantidos em sigilo, de acordo com a resolução vigente no país 466/2012. Os resultados serão divulgados em artigos, congressos, simpósios, reuniões, conferências e demais meios de divulgação científica, sem a citação do seu nome.

Rubrica voluntária

Rubrica pesquisador

TCLE versão 1. Após Parecer Consubstanciado



Recebimento de cópia do Termo de Consentimento

A senhora receberá uma via de igual teor a essa, com a assinatura do Pesquisador, para seu esclarecimento e segurança.

Ressarcimentos, pagamentos e indenizações

Não será oferecida qualquer contribuição financeira ou pagamento por sua adesão ao estudo. Sua adesão ao estudo é voluntária e, na ocorrência de eventuais prejuízos/danos que estejam diretamente e comprovadamente relacionados à pesquisa, haverá indenização dos mesmos pelo pesquisador principal.

Em caso de dúvidas

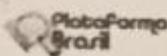
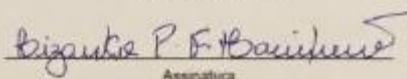
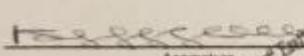
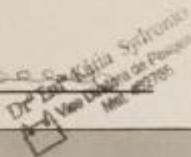
Caso tenha qualquer dúvida sobre essa pesquisa, pergunte ao profissional que está lhe atendendo. A senhora poderá pedir todos os esclarecimentos que julgar necessário, antes, durante e depois da realização da pesquisa. Se a senhora concordar em participar e desejar ter outras informações poderá contatar a responsável técnica pela pesquisa no Instituto Fernandes Figueira: Dra. Lizanka Paola Figueiredo Marinheiro no telefone 2554-1700, no Departamento de Ginecologia. No caso de ter alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Fernandes Figueira, que se encontra à disposição para eventuais esclarecimentos éticos e outras providências que se façam necessária (e-mail: cepiff@iff.fiocruz.br; Telefones: 2554-1730/fax: 2552-8491).

Rubrica voluntária

Rubrica pesquisador

TCLE versão 1. Após Parecer Consubstanciado

Anexo 01 – Folha de rosto de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: Investigando a associação da infertilidade com a Obesidade			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 58			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4: Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: Lizanka Paola Figueiredo Marinho			
6. CPF: 343.752.524-72		7. Endereço (Rua, n.º): Rua Anibal de Mendonça Ipanema 109/1004 RIO DE JANEIRO RIO DE JANEIRO 22450010	
8. Nacionalidade: BRASILEIRO		9. Telefone: (21) 2239-8518	10. Outro Telefone:
		11. Email: lizanka@globo.com	
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: <u>30 / 12 / 2016</u>		Dra. Lizanka Paola Marinho CRM: 52420538  Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/MS		13. CNPJ: 33.781.055/0002-16	14. Unidade/Orgão:
15. Telefone: (21) 1554-1730		16. Outro Telefone:	
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução</p>			
Responsável: <u>PAOLA FIGUEIREDO DE SOUZA</u> CPF: <u>757.274.664-49</u>			
Cargo/Função: <u>VICEDIRETOR DE PESQUISA</u>			
Data: <u>31 / 12 / 2016</u>		 Assinatura 	
PATROCINADOR PRINCIPAL			

Anexo 02 - Formulário de Atividade Física – IPAQ versão curta


**QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA –
VERSÃO CURTA -**

Nome: _____
Data: ____/____/____ **Idade :** ____ **Sexo:** F () M ()

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Este projeto faz parte de um grande estudo que está sendo feito em diferentes países ao redor do mundo. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação à pessoas de outros países. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física na **ÚLTIMA** semana. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação !

Para responder as questões lembre que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza **por pelo menos 10 minutos contínuos** de cada vez.

1a Em quantos dias da última semana você **CAMINHOU** por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

dias ____ por **SEMANA** () Nenhum

1b Nos dias em que você caminhou por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou caminhando **por dia**?

horas: _____ Minutos: _____

2a. Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que fez aumentar

moderadamente sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NÃO INCLUA CAMINHADA**)

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você fez essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

3a Em quantos dias da última semana, você realizou atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou cavoucar no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que fez aumentar **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b Nos dias em que você fez essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos quanto tempo no total você gastou fazendo essas atividades por dia?

horas: _____ Minutos: _____

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, fazendo lição de casa visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em ônibus, trem, metrô ou carro.

4a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um **dia de semana**?
_____ horas ____ minutos

4b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante em um **dia de final de semana**?
_____ horas ____ minutos