

Avaliação Do Perfil Hormonal Em Mulheres Obesas Com Infertilidade: Impacto Dos Distúrbios Metabólicos Na Saúde Reprodutiva

Evaluation Of The Hormonal Profile Of Obese Women With Infertility: Impact Of The Metabolic Disorders On Reproductive Health

Bárbara Fernandes da Silva

Beatrice dos Santos Costa Miranda

João Vitor Pereira Alves

Orientadora: Caroline Mendes Ferreira

RESUMO

A obesidade, um problema global de saúde afetando mais de um bilhão de pessoas, está intrinsecamente ligada a uma série de comorbidades, incluindo doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e problemas de saúde mental. Esse cenário de saúde pública é especialmente complexo para as mulheres, pois a obesidade também está relacionada à infertilidade, influenciando negativamente o equilíbrio hormonal, incluindo níveis elevados de estrogênio, andrógenos e insulina, juntamente com níveis reduzidos de hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), que prejudicam a fertilidade. O adiamento da maternidade devido à busca por igualdade de gênero e realizações pessoais e profissionais exacerbou esse problema, pois a idade reprodutiva está intimamente ligada à capacidade de concepção. Além disso, alterações na taxa de fecundidade ao longo do tempo, em parte devido à obesidade, afetaram a saúde reprodutiva. Compreender as complexas interações hormonais e metabólicas subjacentes à obesidade é fundamental para desenvolver estratégias eficazes de tratamento, que incluem perda de peso por meio de mudanças no estilo de vida e, em alguns casos, cirurgia bariátrica. Este estudo visa contribuir para essa compreensão e melhorar a saúde reprodutiva das mulheres.

Palavras-chave: Obesidade, Infertilidade, Hormônios, Função FSH, Função LH, Eixo HPO, Saúde da Mulher.

ABSTRAT

Obesity, a global health issue affecting over a billion individuals, is intrinsically linked to a range of comorbidities, including cardiovascular diseases, type 2 diabetes, and mental health problems. This public health scenario is particularly complex for women, as obesity is also associated with infertility, negatively impacting hormonal balance, including elevated levels of estrogen, androgens, and insulin, alongside reduced levels of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH), all of which impair fertility. The postponement of motherhood due to the pursuit of gender equality and personal and professional achievements has exacerbated this issue since reproductive age is closely tied to the ability to conceive. Furthermore, changes in fertility rates over time, partly due to obesity, have affected reproductive health. Understanding the complex hormonal and metabolic interactions underlying obesity is crucial for developing effective treatment strategies, including weight loss through lifestyle changes and, in some cases, bariatric surgery, to enhance women's reproductive health. This study aims to contribute to this understanding and enhance women's reproductive health.

Keywords: Obesity, Infertility, Hormones, FSH Function, LH Function, HPO Axis and Women's Health.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é um problema de saúde pública em todo o mundo, afetando mais de 1 bilhão de pessoas e trazendo consigo diversas comorbidades (OMS, 2022). Para a OMS, a obesidade é definida como uma condição crônica caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura, com um Índice de Massa Corporal (IMC) acima de 30 kg/m^2 , e o sobrepeso é definido por um IMC acima de 25 kg/m^2 (OMS, 2022). A obesidade é definida como o acúmulo excessivo de tecido adiposo no organismo, sendo decorrência multifatorial como: herança poligênica e estilo de vida, que inclui a diminuição de atividade física e o aumento da ingestão calórica, segundo o Ministério da Saúde. Essa condição se trata de uma epidemia em crescimento, com previsões alarmantes (FICHMAN et al., 2020). Segundo a Federação Mundial de Obesidade, em 2035 metade da população mundial terá sobrepeso ou obesidade (WORLD OBESITY FEDERATION, 2023).

O equilíbrio do peso corporal depende do balanço energético, que é a relação entre a quantidade de energia consumida através dos alimentos e a quantidade de energia gasta pelo corpo. Quando o gasto energético é maior do que a ingestão energética, ocorre perda de peso corporal, e quando há um consumo de calorias maior do que o gasto energético, ocorre aumento de peso corporal. A obesidade pode se desenvolver ao longo do tempo devido a um desequilíbrio persistente nesse balanço energético, especialmente quando associado a baixa frequência de atividades físicas (CHUNG et al., 2018).

O estilo de vida sedentário, impulsionado por fatores como a facilidade de locomoção, o uso de dispositivos eletrônicos e a possibilidade de trabalhar em casa, tem levado a uma diminuição do gasto energético total, criando um ambiente obesogênico (WESTERTERP, 2017).

Esse ambiente pode ocasionar doenças cardiovasculares, aumento do colesterol, diabetes tipo 2, acidente vascular cerebral e problemas de saúde mental, como ansiedade e depressão, a obesidade também está associada à infertilidade e pode comprometer a qualidade de vida devido a questões relacionadas à autoimagem e ao estigma social do padrão magro (OMS, 2022). De fato, mais de um bilhão de pessoas no mundo são obesas, incluindo 650 milhões de adultos, 340 milhões de adolescentes e 39 milhões de crianças (OMS, 2022).

No contexto específico das mulheres, a obesidade apresenta implicações adicionais para a saúde reprodutiva, podendo ocasionar à infertilidade. Por definição, a infertilidade é a ausência de gravidez após um período de um ano de relações sexuais sem métodos contraceptivos com intervalos regulares para mulheres com até 35 anos e um período de seis meses para mulheres acima de 35 anos (FICHMAN et al., 2020). Ela pode ser de natureza feminina, masculina ou conjugal e afeta aproximadamente 48 milhões de casais e 186 milhões de indivíduos em todo o mundo, de acordo com a OMS (OMS, 2023). A infertilidade pode ser categorizada em dois tipos: a infertilidade primária, que se manifesta quando não ocorreu nenhuma gravidez anteriormente, e a secundária, que é caracterizada por um histórico de gravidezes anteriores (OMS, 2020).

Estudos anteriores mostram que mulheres obesas têm um perfil hormonal alterado, o que pode afetar negativamente a fertilidade. Níveis elevados de estrogênio, andrógenos e insulina, juntamente com níveis reduzidos de hormônio folículo-estimulante (FSH) e

hormônio luteinizante (LH), estão associados à infertilidade nesse grupo (KASUM et al., 2017; HE L et al., 2023). Essa relação entre obesidade e infertilidade é agravada pela influência do contexto social nas escolhas reprodutivas das mulheres.

Com a evolução dos direitos das mulheres, a busca pela igualdade de gênero, a valorização da educação e da carreira, muitas mulheres estão optando por adiar a maternidade para alcançar suas metas pessoais e profissionais. Essa nova dinâmica resultou em um aumento no número de casos de infertilidade, uma vez que a idade reprodutiva da mulher está diretamente relacionada à sua capacidade de conceber e levar uma gravidez a termo (INHORN & PATRIZIO, 2015). Ao longo dos últimos dois séculos, observou-se uma diminuição gradual na taxa de fecundidade, em parte devido a modificações nos hábitos e comportamentos da sociedade, sendo a obesidade um dos fatores que contribuem para essa diminuição (SPOLAORE & WACZIARG, 2019). O distúrbio nutricional da obesidade pode acarretar desajustes no eixo-

Hipotálamo-hipofisário-ovariano (HPO), dificultando a gravidez e até mesmo levando à infertilidade (FICHMAN et al., 2020). Portanto, a obesidade, juntamente com outros fatores sociais e fisiológicos, desempenha um papel significativo na saúde reprodutiva das mulheres, exigindo uma abordagem abrangente e integrada para enfrentar essas questões e promover a saúde e o bem-estar reprodutivos.

A estratégia terapêutica mais sugerida para o tratamento da obesidade, é a perda de peso através da alimentação e exercícios físicos, com abordagens que variam de medicamentos a cirurgias (CHRISTINELLI, H. C. B. et al., 2020). A perda de peso através de mudanças no estilo de vida como tratamento específico pode melhorar a sensibilidade à insulina e reduzir a produção de hormônios androgênicos, o que pode melhorar a ovulação e a fertilidade (MORAN et al., 2015).

Com base na revisão bibliográfica realizada, espera-se contribuir para a compreensão dos mecanismos envolvidos na infertilidade feminina associada à obesidade e para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes para essa população.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o perfil hormonal de mulheres obesas com infertilidade, com o intuito de compreender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nessa condição.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Abordar os efeitos dos hormônios envolvidos na fisiologia reprodutiva feminina.
- Compreender as causas de infertilidade em mulheres obesas.
- Analisar estratégias possíveis de tratamento mais eficazes para a infertilidade feminina relacionada à obesidade.
- Discutir sobre a importância de manter um peso corporal saudável para a saúde reprodutiva das mulheres

3 METODOLOGIA

Este trabalho se trata de uma revisão bibliográfica sobre a relação do perfil hormonal da mulher obesa com a fertilidade. Para a pesquisa obedeceu-se a disponibilidade de consultas através de bancos de dados acadêmicos, são eles: Pub-Med e Scielo, que nos forneceu 3.629 artigos. Para o desenvolvimento do trabalho foram utilizados artigos e livros nos idiomas português e inglês, com publicação em até 10 anos. As palavras-chave empregadas para a busca dos artigos em português foram: infertility female e Obesity and infertility. Para a seleção dos artigos os critérios de inclusão foram: artigos que fizessem a relação da infertilidade com a obesidade, relatasse e comparasse o perfil hormonal da mulher obesa com o perfil da mulher não obesa, período de publicação dentro do período determinado. O critério de exclusão são artigos publicados antes de 2013 e que possuam linguagem em idiomas que não sejam português ou inglês.

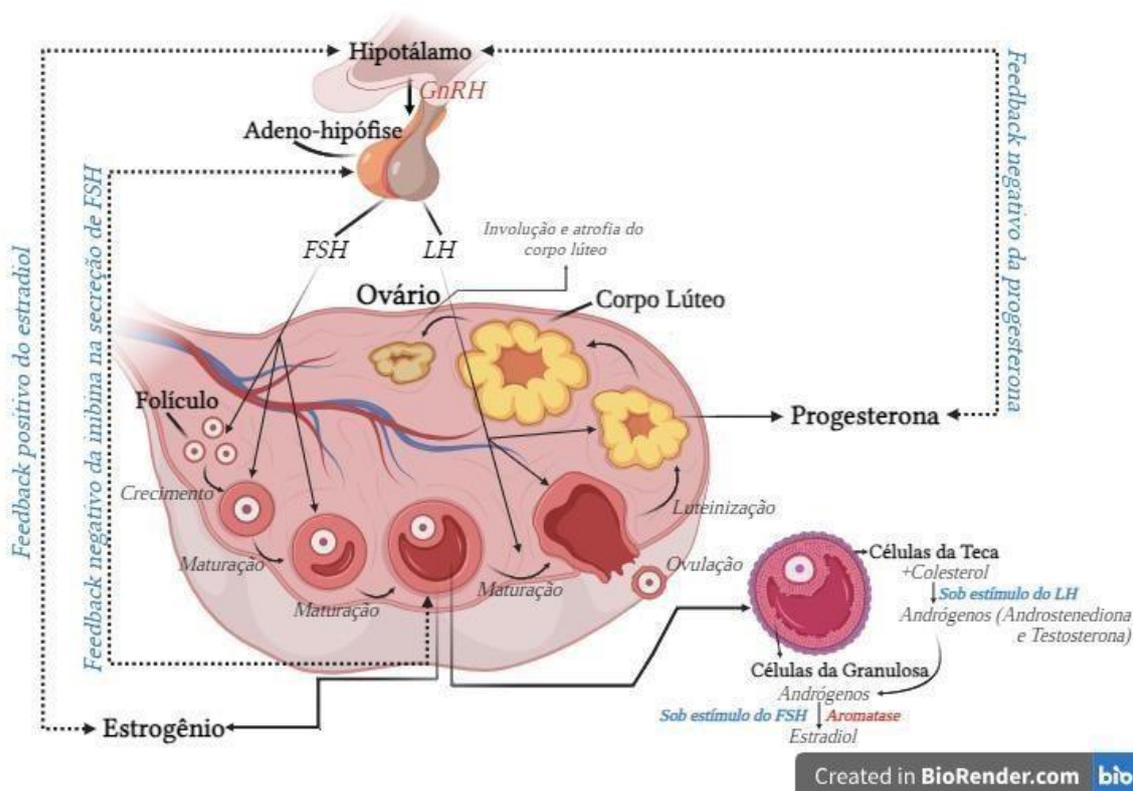
4 DESENVOLVIMENTO

Os hormônios sexuais que regulam os sistemas reprodutores são formados em diversas partes do corpo após uma complexa interação subsequente de produtos endócrinos. Tanto nos homens quanto nas mulheres, essa regulação é iniciada através da ligação entre o hipotálamo, a hipófise e as gônadas, que nas mulheres é conhecido como

eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HPO). O hipotálamo é a glândula que secreta o hormônio liberador de gonadotrofinas, conhecido como GnRh. Esse hormônio é liberado de forma pulsada para ativar a produção e liberação de dois hormônios gonadotróficos, o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio folículo-estimulante (FSH) pela hipófise, mais especificamente por sua porção anterior (adeno-hipófise). Esses hormônios gonadotróficos agem nas mulheres induzindo o ovário a promover além da gametogênese, a foliculogênese e a esteroidogênese (LAINEZ; COSS, 2019) que resulta na produção de estradiol e de progesterona (GOLDSAMMLER; MERHI; BUYUK, 2018).

Em condições normais o FSH estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos, o LH age estimulando as células da teca a sintetizarem andrógenos como a androstenediona e a testosterona, que são convertidos em estradiol pela enzima aromatase nas células da granulosa sob influência do FSH, que também atua no desenvolvimento dos folículos ovarianos. Enquanto a ação do LH está comprometida com a maturação dos folículos e posteriormente na formação do corpo lúteo que produzirá a progesterona (BOSCH et al., 2021; (TANBO et al., 2018). O eixo HPO é regulado pelos sistemas de feedback positivo e negativo, e mudanças hormonais ou metabólicas, podem comprometer a fisiologia reprodutiva feminina, como demonstrado na Figura 1.

Figura 1: Representação esquemática do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano (HPO) saudável com sistema de feedback.



Fonte: Elaborado pelos autores com Biorender.com

O sobrepeso e a obesidade prejudicam a fertilidade feminina devido ao aumento das adipocinas e citocinas produzidas pelo tecido adiposo, como a leptina e a adiponectina. Esses hormônios interferem em diversas vias, como a resistência à insulina e a maturação dos oócitos, resultando em desequilíbrio hormonal que afeta a saúde reprodutiva (SILVESTRIS et al., 2018) e interferindo diretamente no mecanismo endócrino da ovulação, diminuindo a frequência ovulatória, e gerando anovulação (FICHMAN et al., 2020).

As consequências da obesidade na saúde são diversas e estão diretamente relacionadas a cardiopatias, alguns tipos de câncer, diabetes mellitus do tipo 2, hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, problemas respiratórios, osteoartrite, depressão e síndrome do ovário policístico (SOP), (APOVIAN, 2016). Além de ser um fator de risco para múltiplos distúrbios metabólicos, a obesidade pode afetar a reprodução feminina (GOLDSAMMLER; MERHI; BUYUK, 2018). A obesidade afeta negativamente o ciclo menstrual das mulheres, devido à alteração funcional do eixo HPO. Estudos mostram que o aumento do índice de massa corporal (IMC) está associado a uma diminuição na

fecundidade. Além disso, mulheres obesas têm ovócitos menores e menos favoráveis à fertilização em tratamentos como a Fertilização *in vitro* (BROUGHTON; MOLEY, 2017).

Hormônios relacionados à obesidade desempenham um papel crucial na regulação da fertilidade. A leptina, uma adipocina produzida pelo tecido adiposo e pelo tecido endometrial, exerce uma importante influência no sistema reprodutivo ao estimular o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (CATTEAU et al., 2016). Está também envolvida na regulação da enzima aromatase, que converte os andrógenos em estrogênios nos tecidos adiposos e nos ovários modulando a produção de hormônios sexuais. A aromatase desempenha um papel importante na maturação dos folículos ovarianos e na produção adequada de estrogênio durante o ciclo menstrual (CATTEAU et al., 2016). Em indivíduos obesos, os níveis de leptina se relacionam positivamente com a elevação de peso, e seu aumento cria uma resistência à leptina, o que pode levar a uma maior atividade da aromatase, resultando em um desequilíbrio hormonal e possível interferência na ovulação e na fertilidade (GOLDSAMMLER; MERHI; BUYUK, 2018).

Enquanto a adiponectina é a proteína com maior prevalência secretada pelos adipócitos, seus níveis se correlacionam negativamente com a adiposidade. Está associada à melhoria da sensibilidade à insulina (diminuindo assim os níveis de glicose e lipídios) e à regulação dos níveis de hormônios sexuais, contribuindo para uma melhor saúde reprodutiva e desempenha um importante papel anti-inflamatório e energético no endométrio (COMNINOS; JAYASENA; DHILLO, 2014). Estudos mostram uma correlação positiva entre os níveis de adiponectina no dia da coleta de oócitos por fertilização *in vitro* e bons resultados na implantação embrionária. Portanto, com a diminuição da adiponectina, há o favorecimento da resistência à insulina e aumento de andrógenos, que podem promover a foliculogênese precoce, hiperinsulinemia e hiperandrogenemia (WASILEWSKI et al., 2020). O aumento dos níveis séricos de insulina promove a desregulação de hormônios, favorecendo a elevação de androgênios, gerando o hiperandrogenismo, o que contribui para um amadurecimento irregular dos folículos ovarianos e levando a uma anovulação (CENA; CHIOVATO; NAPPI, 2020).

A inflamação crônica resultante do excesso de tecido adiposo pode interferir na ovulação, na implantação do embrião e aumentar o risco de complicações durante a gravidez (O'FLYNN N, 2014). As adipocinas estão envolvidas em várias cascatas de

sinalização metabólica e fisiológica e regulam a sinalização da insulina, a captação de glicose e outros processos metabólicos. As citocinas regulam a inflamação e geram uma mudança fenotípica do tecido adiposo, que é caracterizada pelo surgimento de adipócitos inflamados e disfuncionais, juntamente com infiltração de células imunes, como macrófagos e monócitos na fração vascular estromal. Os adipócitos inflamados secretam, local e sistemicamente, citocinas pró-inflamatórias, que por sua vez impedem e dificultam a função normal do próprio tecido adiposo, bem como de outros órgãos (KAWAI; AUTIERI; SCALIA, 2021; SHOELSON; HERRERO; NAAZ, 2007).

Compreender a relação entre os hormônios, citocinas e a obesidade é fundamental para abordar as questões de infertilidade e desenvolver estratégias de tratamento mais eficazes para casais com problemas de fertilidade associados à obesidade (CATTEAU et al., 2016; SILVESTRIS et al., 2018).

Dentre as estratégias adotadas para a diminuição do tecido adiposo, visando a manutenção da fertilidade em mulheres obesas, destaca-se principalmente as mudanças no estilo de vida que incluem a alimentação e a prática de exercícios físicos, o uso de medicamentos para tratamento da obesidade, e a cirurgia bariátrica.

A perda de peso por meio de mudanças no estilo de vida, deve ser preferencialmente o primeiro tratamento indicado para mulheres com sobrepeso/obesidade, conciliando uma dieta com baixo índice calórico e atividades físicas regulares (RAVN; HAUGEN; GLINTBORG, 2013). Recentemente a Anvisa autorizou o uso de semaglutida (ANVISA, 2023), medicamento indicado para tratamento do sobrepeso e obesidade, aumentando a sensação de saciedade e reduzindo o apetite mostrando-se eficaz na redução significativa do peso corporal de forma sustentada (ZANATTA et al., 2023) se tornando opção adicional no arsenal terapêutico contra a obesidade, contribuindo para melhorar a qualidade de vida daqueles que enfrentam esse desafio de saúde significativo (AMB 2023).). A cirurgia bariátrica tende a diminuir a incidência de menstruação anormal e regular níveis séricos de hormônios como estrogênio, testosterona, insulina entre outros. Se mostrando assim, eficaz na melhora da função reprodutiva de mulheres com obesidade grave (LV; XING; HE, 2022).

Estudos apontam uma melhora significativa nas taxas de concepção e de nascidos vivos em pacientes que tiveram perda de peso significativa (KORT et al., 2014).

5 CONCLUSÃO

A obesidade é uma crescente epidemia que compromete a fertilidade das mulheres devido ao aumento e disfunção das adipocinas e citocinas provenientes do tecido adiposo, incluindo a leptina e a adiponectina. Essas substâncias interferem em várias vias, afetando a resistência à insulina, a maturação dos oócitos e desequilibrando os níveis hormonais, impactando negativamente a saúde reprodutiva. Além disso, a obesidade perturba o ciclo menstrual e reduz a eficácia da fertilização in vitro.

Compreender a relação entre esses hormônios, citocinas e a obesidade é crucial para abordar os desafios da infertilidade e desenvolver estratégias de tratamento eficazes. Tais estratégias englobam mudanças no estilo de vida, cirurgia bariátrica e o uso de medicamentos como a semaglutida. A perda de peso, por meio de alterações no estilo de vida, deve ser prioritariamente o tratamento inicial para mulheres com excesso de peso ou obesidade, pois promove melhorias significativas na função reprodutiva e nas taxas de concepção e nascimentos bem-sucedidos.

6 REFERÊNCIAS

- AMB (Associação Médica Brasileira). *Anvisa aprova 1ª injeção semanal para tratamento da obesidade*. Disponível em: < <https://amb.org.br/brasil-urgente/anvisaaprova-1ainjecao-semanal-para-tratamento-da-obesidade/> > Acesso em 10/10/2023.
- Anvisa. *Wegovy (Semaglutida)*. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-eindicacoes/wegovy-semaglutida> Acesso em: 09/10/2023.
- APOVIAN, Caroline M. *Obesity: definition, comorbidities, causes, and burden*. 2016.
- BOSCH, E. et al. Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction. *Human Reproduction*, v. 36, n. 6, p. 1469-1480, 2021.
- BROUGHTON, Darcy E.; MOLEY, Kelle H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and sterility*, v. 107, n. 4, p. 840-847, 2017.

- CATTEAU, A. et al. Leptin and its potential interest in assisted reproduction cycles. *Human reproduction update*, v. 22, n. 3, p. 320-341, 2016.
- CENA, Hellas; CHIOVATO, Luca; NAPPI, Rossella E. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 105, n. 8, p. e2695-e2709, 2020.
- CHRISTINELLI, H. C. B. et al.. Effectiveness of a dietary re-education and physical activity program on obesity. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 41, p. e20190213, 2020.
- CHUNG, N., Park, M.-Y., Kim, J., Park, H.-Y., Hwang, H., Lee, C.-H., Han, J.-S., So, J., Park, J., & Lim, K. (2018). Non-exercise activity thermogenesis (NEAT): a component of total daily energy expenditure. *Journal of Exercise Nutrition & Biochemistry*, 22(2), 23–30.
- COMNINOS, Alexander N.; JAYASENA, Channa N.; DHILLO, Waljit S. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Human reproduction update*, v. 20, n. 2, p. 153-174, 2014.
- FICHMAN, V. et al. Association of obesity and anovulatory infertility. *Einstein (São Paulo, Brazil)*, v.18, p.e AO5150, 2020.
- GOLDSAMMLER, Michelle; MERHI, Zaher; BUYUK, Erkan. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 16, p. 1-10, 2018.
- HE L, Fan B, Li C, Qu Y, Liu Y, Zhang T. Association between Body Mass Index and Diabetes Mellitus Are Mediated through Endogenous Serum Sex Hormones among Menopause Transition Women: A Longitudinal Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023;20(3): 1831.
- INHORN, Marcia C.; PATRIZIO, Pasquale. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century. *Human reproduction update*, v. 21, n. 4, p. 411-426, 2015.

- KASUM, M., Orešković, S., Čehić, E., Lila, A., Ejubović, E., & Soldo, D. (2018). The role of female obesity on in vitro fertilization outcomes. *Gynecological Endocrinology: The Official Journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 34(3), 184–188.
- KAWAI, Tatsuo; AUTIERI, Michael V.; SCALIA, Rosario. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, v. 320, n. 3, p. C375-C391, 2021.
- KORT, Jonathan D. et al. A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility. *Fertility and sterility*, v. 101, n. 5, p. 1400-1403, 2014.
- LAINEZ, Nancy M.; Coss, Djurdjica. Obesity, neuroinflammation, and reproductive function. *Endocrinology*, v. 160, n. 11, p. 2719-2736, 2019.
- LV, Bo; XING, Chuan; HE, Bing. Effects of bariatric surgery on the menstruation-and reproductive-related hormones of women with obesity without polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, v. 18, n. 1, p. 148-160, 2022.
- Ministério da Saúde. **Definição – Obesidade no adulto**. 2023. Disponível em: < <https://linhasdecuidado.saude.gov.br/portal/obesidade-no-adulto/definicao-obesidadenoadulto/> > Acesso em: 28/05/2023.
- MORAN, L. J., Hutchison, S. K., Norman, R. J., & Teede, H. J. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11), CD007506, 2015.
- O'FLYNN N. Assessment and treatment for people with fertility problems: **NICE guideline**. Br J Gen Pract. 2014 Jan;64(618):50-1. doi: 10.3399/bjgp14X676609. PMID: 24567574; PMCID: PMC3876144.

- RAVN, P. et al. Overweight in polycystic ovary syndrome. An update on evidence based advice on diet, exercise and metformin use for weight loss. *Minerva Endocrinol*, v. 38, n. 1, p. 59-76, 2013.
- SHOELSON, Steven E.; HERRERO, Laura; NAAZ, Afia. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*, v. 132, n. 6, p. 2169-2180, 2007.
- SILVESTRIS, Erica et al. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 16, p. 1-13, 2018.
- SPOLAORE, Enrico and WACZIARG, Romain T., *Fertility and Modernity* (2019). CESifo Working Paper No. 7745.
- TANBO, Tom et al. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, v. 97, n. 10, p. 1162-1167, 2018.
- WASILEWSKI, T. et al. Biochemistry of infertility. *Clinica Chimica Acta*, v. 508, p. 185-190, 2020.
- WESTERTERP, K. R. (2017). Control of energy expenditure in humans. *European Journal of Clinical Nutrition*, 71(3), 340–344.
- World Obesity Federation, *World Obesity Atlas 2023*. Disponível em: < <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=19> > Acesso em :19/10/2023.
- ZANATTA, Maria Carolina Alves et al. A Semaglutida aplicada ao tratamento da obesidade: perspectivas clínicas na literatura. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 9, p. e10012943295-e10012943295, 2023.