

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Impacto dos hábitos tabágicos dos casais no outcome de técnicas de procriação medicamente assistida de 2ª linha

Joana Ida Sousa Dias

M

2020



IMPACTO DOS HÁBITOS TABÁGICOS DOS CASAIS NO OUTCOME DE TÉCNICAS DE PROcriação MEDICAMENTE ASSISTIDA DE 2ª LINHA

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Autor: Joana Ida Sousa Dias

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: joanaidasousadias@gmail.com

Orientador: Margarida Isabel Rodrigues da Costa Sousa Pereira

Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia e Obstetrícia no Centro Materno-Infantil do Norte Dr. Albino Aroso do Centro Hospitalar do Porto

Assistente Convidada da unidade curricular de Ginecologia no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Endereço eletrónico: isabelsousapereira07@gmail.com

Coorientador: Laetitia da Costa Teixeira

Professora Auxiliar Convidada no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Endereço eletrónico: lcteixeira@icbas.up.pt

Autora: Joana Ida Sousa Dias

Joana Ida Sousa Dias

Orientadora: Dr^a Isabel Sousa Pereira

Isabel Loureiro

Co-orientadora: Prof. Doutora Laetitia da Costa Teixeira

Laetitia da Costa Teixeira

Porto, junho de 2020

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha orientadora, Dr^a Isabel Sousa Pereira pela ajuda, disponibilidade e orientação que muito contribuíram para a elaboração deste trabalho.

À minha co-orientadora, a Dr^a Laetitia Teixeira, que me acompanhou e ajudou em todas as fases da análise e redação deste artigo.

Não posso deixar de agradecer à Dr^a Carla Leal pelos esclarecimentos e disponibilidade para as minhas dúvidas.

Ao ICBAS, ao CHUP e ao CMIN, por terem sido determinantes na minha formação profissional e pessoal, sempre de portas abertas aos estudantes.

Por fim, um sincero obrigada à minha família e ao André por me motivarem, por serem o meu maior suporte e por me permitirem sonhar e alcançar os meus objetivos.

Resumo

Introdução: Ainda que o tabaco seja considerado um problema de saúde pública, a prevalência e intensidade do seu consumo no sexo feminino tem aumentado recentemente. Os efeitos nocivos do tabagismo, tanto ativo como passivo, estendem-se a múltiplos sistemas e patologias. Em termos de função reprodutiva, o tabagismo parece alterar a foliculogénese, o crescimento e maturação dos ovócitos e associar-se a desfechos obstétricos adversos. O seu efeito nas técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA) parece ser negativo, contudo os estudos são controversos. O objetivo deste trabalho é avaliar o impacto dos hábitos tabágicos do casal nos resultados clínicos e laboratoriais dos tratamentos PMA de segunda linha.

Materiais e métodos: Foi realizado um estudo retrospectivo que incluiu 1989 ciclos PMA de segunda linha (ICSI/FIV) realizados no Centro de Procriação Medicamente Assistida do Centro Materno Infantil do Norte do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CMIN/CHUP) entre janeiro de 2013 e dezembro de 2018. A amostra foi dividida e analisada de acordo com o número da tentativa do ciclo realizado e foram constituídos 3 grupos, de acordo com os hábitos tabágicos do elemento feminino: Grupo 1- hábitos tabágicos anteriores, Grupo 2- nunca fumadoras e Grupo 3- fumadoras. Os parâmetros clínicos e laboratoriais de cada ciclo foram comparados entre os grupos.

Resultados: Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre grupos para a taxa de gravidez clínica (Grupo 1- 21,5%, Grupo 2- 29,3% e Grupo 3- 18,8%) e partos com recém nascido vivo (Grupo 1-20,7%, Grupo 2- 28,2% e Grupo 3- 16,5%) na primeira tentativa. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre grupos relativamente à taxa de fertilização ou taxa de abortamento em nenhuma das tentativas. Ajustando para potenciais variáveis confundidoras, o efeito do tabagismo manteve-se estatisticamente significativo, associando-se a uma diminuição de cerca de metade da chance de gravidez clínica e de parto com recém nascido vivo nas fumadoras, comparativamente às não fumadoras.

Conclusão: Apesar das taxas de fertilização serem semelhantes entre grupos, verifica-se que as fumadoras têm cerca de metade das chances das não fumadoras do seu primeiro ciclo de tratamento PMA 2ª linha resultar em gravidez clínica e parto com recém-nascido vivo. Estes resultados enfatizam o efeito transversal do tabagismo nas diferentes fases de reprodução e reforçam a importância da sua cessação.

Palavras-chave: tabagismo; infertilidade; gravidez; Procriação Medicamente Assistida; Fertilização *In Vitro*, Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóide.

Abstract

Introduction: Although tobacco is considered a crucial health hazard, its prevalence and the intensity of cigarette smoking in women has increased recently. The deleterious effects of both active and passive smoking extend to multiple systems and pathologies. In terms of reproductive function, smoking appears to alter folliculogenesis, oocyte growth and maturation and is associated with adverse obstetric outcomes. The impact on assisted reproductive therapy (ART) appears to be adverse, however studies are controversial. The aim of this study is to evaluate the effect of the couples' smoking habits in clinical and laboratorial results of second-line assisted reproductive therapy.

Materials and methods: This is a retrospective study including 1989 cycles of *In Vitro* Fertilization (IVF) and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) therapies, performed at the *Centro de PMA* of the *Centro Materno-Infantil do Norte*, between January 2013 and December 2018. The cycles were distributed and analysed by the number of attempt and three groups were formed according to the women's smoking habits: Group 1 – ex-smokers; Group 2 – non-smokers; Group 3 – current smoker. The clinical and laboratorial parameters were compared between groups.

Results: In the first attempt, there was a statistically significant difference in clinical pregnancy rate (Group 1- 21,5%, Group 2- 29,3% and Group 3- 18,8%) and live birth rate per cycle (Group 1- 20,7%, Group 2- 28,2% and Group 3-16,5%). No differences in fertilization or abortion rate between groups were observed in any of the attempts. After adjusting for potential confounding variables, the effect of smoking remained statistically significant, with close to a 50% decrease in the chance of clinical pregnancy and live birth per cycle in smokers, compared to non-smokers.

Conclusion: Despite similar fertilization rates, it appears that smokers have about half the chance of pregnancy and live birth per cycle in their first cycle of 2nd-line ART treatment. These results emphasize the cross-sectional effect of smoking in different stages of reproduction and reinforce the importance of its cessation.

Keywords: tobacco, infertility, pregnancy, Assisted Reproductive Technology, *In Vitro* Fertilization, Intracytoplasmic Sperm Injection.

Índice de abreviaturas

CHUP – Centro Hospitalar e Universitário do Porto
CMIN- Centro Materno-Infantil do Norte
CNPMA – Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida
DGS- Direção Geral da Saúde
dp- desvio-padrão
FIV – Fertilização *in vitro*
GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas
hCG – Gonadotrofina coriónica humana
ICBAS- Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
ICSI – Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoide
Kg - quilogramas
IMC – Índice de Massa Corporal
m - metros
PMA – Procriação Medicamente Assistida
RN- recém nascido

Índice

Introdução	1
Materiais e Métodos	3
Resultados.....	5
Discussão.....	8
Tabelas	11
Referências bibliográficas	27

Lista de Tabelas

- Tabela I-** Caracterização dos hábitos tabágicos da amostra em estudo
- Tabela II-** Características demográficas e clínicas dos ciclos da 1ª tentativa
- Tabela III-** Características demográficas e clínicas dos ciclos da 2ª tentativa
- Tabela IV-** Características demográficas e clínicas dos ciclos da 3ª tentativa
- Tabela V-** Causas de infertilidade na 1ª tentativa
- Tabela VI-** Causas de infertilidade na 2ª tentativa
- Tabela VII-** Causas de infertilidade na 3ª tentativa
- Tabela VIII-** Características laboratoriais dos ciclos da 1ª tentativa
- Tabela IX-** Características laboratoriais dos ciclos da 2ª tentativa
- Tabela X-** Características laboratoriais dos ciclos da 3ª tentativa
- Tabela XI-** Parâmetros finais dos ciclos da 1ª tentativa
- Tabela XII-** Parâmetros finais dos ciclos da 2ª tentativa
- Tabela XIII-** Parâmetros finais dos ciclos da 3ª tentativa
- Tabela XIV-** Análise multivariável para a 1ª tentativa
- Tabela XV-** Análise multivariável para a 2ª tentativa
- Tabela XVI-** Análise multivariável para a 3ª tentativa

Introdução

Define-se infertilidade como a incapacidade de obter uma gravidez após 12 ou mais meses de relações sexuais regulares sem uso de contraceção.¹ A prevalência da infertilidade é difícil de avaliar. Em Portugal, estima-se que se situe entre os 9-10%.² A evolução da prevalência é controversa, sendo que fatores como o adiamento do primeiro filho em detrimento do investimento na atividade profissional, a instabilidade das relações e o uso de métodos contraceptivos podem explicar o crescente aumento do número de consultas médicas por infertilidade.^{3, 4}

De facto, a protelação da maternidade tornou-se num problema de saúde pública, especialmente nas sociedades ocidentais, onde é comum o nascimento do primeiro filho ocorrer no fim da 3ª ou 4ª décadas de vida.^{5, 6} Neste sentido, em mulheres com idade materna avançada (>35 anos), recomenda-se a investigação da fertilidade após 6 meses de relações sexuais desprotegidas e regulares que não culminam em gravidez.⁷

Em Portugal, o número de nascimentos resultantes de técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) tem vindo a aumentar, a par de uma tendência crescente de utilização destas técnicas. Em 2015 nasceram 2504 crianças resultantes de todas as técnicas de PMA, representando 2,9% dos nascimentos nesse ano.⁸

São vários os fatores que têm uma relação bem estabelecida com o declínio da fertilidade, como a idade materna avançada e a duração da infertilidade.⁹ Adicionalmente, os hábitos tabágicos do casal adquirem uma importância renovada perante a sua prevalência em Portugal e no mundo.

Nesse sentido, apesar do tabaco ser um reconhecido fator de risco para a saúde pública e uma causa evitável de morbimortalidade, o seu consumo tem-se mantido nas sociedades atuais. Ainda que, globalmente, a proporção de fumadores esteja a diminuir, em Portugal as mulheres fumadoras têm aumentado, assim como os seus consumos. Em 2017, o grupo etário dos 25 aos 34 anos foi o que registou as maiores prevalências de consumo em ambos os sexos.¹⁰

O fumo do tabaco contém centenas de substâncias tóxicas e irritantes, incluindo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, formaldeído, metais pesados, nicotina, entre outros. Os efeitos nocivos destes compostos, inalados quer de forma ativa como passiva, estendem-se a múltiplos sistemas e patologias, desde o aumento do risco cardiovascular, de neoplasias e patologia respiratória crónica.¹¹

Por outro lado, sabe-se que o tabaco tem um efeito deletério transversal às várias etapas da reprodução e da própria fertilidade¹², antecipando a menopausa, diminuindo a recetividade

uterina e associando-se a desfechos obstétricos adversos.¹³⁻¹⁵ Efetivamente, o tabagismo parece afetar a foliculogênese, o crescimento e maturação dos ovócitos.¹⁶ Contudo, o impacto sobre os resultados das técnicas de PMA de 2ª linha permanece controverso. Vários estudos demonstram que as mulheres fumadoras têm menor resposta ovárica¹⁷, traduzida num menor número médio de ovócitos recolhidos e embriões obtidos^{18, 19}, no entanto estes resultados nem sempre se verificam.^{11, 20} Existem estudos que relacionam o tabagismo ativo da mulher com menores taxas de fertilização e gravidez^{18, 21}, enquanto outros não demonstram qualquer relação significativa.¹¹

Em relação aos hábitos tabágicos do elemento masculino do casal, existe evidência que os associa a menores taxas de gravidez e partos com recém nascido (RN) vivo¹⁹, enquanto outros não encontraram diferenças significativas.²⁰

Assim, este estudo tem como objetivo avaliar o impacto dos hábitos tabágicos do casal nos resultados laboratoriais e clínicos das técnicas de PMA de 2ª linha, como a fertilização in vitro (FIV) e a injeção intracitoplasmática de espermatozóide (ICSI).

Materiais e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo que incluiu os ciclos de PMA de segunda linha (ICSI/FIV) realizados no Centro de Procriação Medicamente Assistida do Centro Materno Infantil do Norte do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CMIN/CHUP) entre janeiro de 2013 e dezembro de 2018.

Foram analisados 2413 ciclos, correspondentes a 1549 casais. Foram excluídos ciclos cancelados, ciclos com dados incompletos, ciclos para doação de ovócitos, ciclos com doação de gâmetas e ciclos em que a totalidade de ovócitos obtidos foi criopreservada (fator masculino grave). Foram ainda excluídas as tentativas 4 e 5, dada a subrepresentatividade das mesmas (31 ciclos). A amostra final incluiu 1958 ciclos, que correspondem a 1258 casais.

Para cada ciclo foram registados dados demográficos como idade, naturalidade, residência e estado civil de ambos os elementos do casal e o tabagismo foi classificado em anterior, nunca fumadores ou fumadores à data da consulta. Consideraram-se fumadores sempre que o consumo era, em média, de pelo menos 1 cigarro/dia e hábitos tabágicos anteriores se a cessação tabágica ocorreu previamente à consulta ou entre tratamentos. Assim, neste estudo, serão considerados os três grupos definidos pelos hábitos tabágicos de cada elemento do casal, que serão denominados por 1,2 e 3, respetivamente.

Foram ainda recolhidos dados clínicos, como peso e altura de ambos os membros do casal e o seu tempo de infertilidade (em meses). Após determinação da etiologia da infertilidade, esta foi registada uniformemente segundo os critérios do Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida (CNPMA).

O número da tentativa corresponde ao número de ciclos de segunda linha que a mulher realizou no CMIN/CHUP, incluindo os que não resultaram em recolha de ovócitos ou transferência embrionária.

A estimulação folicular foi realizada com recurso a hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) recombinantes, urinárias ou uma combinação de ambas, de acordo com os protocolos de Serviço (agonista ou antagonista). Foi administrada Gonadotrofina Coriónica humana (hCG) quando se verificou completo desenvolvimento folicular, isto é, quando na ecografia foram detetados pelo menos dois folículos com dimensões iguais ou superiores a 17mm. A punção folicular eco-guiada foi efetuada cerca de 36h depois, para aspiração de líquido folicular e recolha de ovócitos.

Os dados laboratoriais correspondentes a cada ciclo foram recolhidos, nomeadamente o tipo de técnica de fertilização (FIV ou ICSI), a dose total de gonadotrofinas utilizadas para a

estimulação ovárica, o número de ovócitos recolhidos, inseminados, o número de embriões obtidos e o número de embriões transferidos.

Definiu-se ciclo sem transferência embrionária aqueles em que, após cumprido o protocolo de estimulação ovárica, não houve recolha de ovócitos ou não foram obtidos embriões após fertilização. Foi considerado ciclo com criopreservação da totalidade de embriões quando todos os embriões resultantes da fecundação foram criopreservados. Consideraram-se ciclos com transferência embrionária todos aqueles em que houve transferência de embriões.

A taxa de fertilização foi obtida dividindo o número de ovócitos fecundados pelo número de embriões obtidos. A taxa de gravidez clínica foi definida como o número de gestações em que às 6/7 semanas após punção folicular foi observado saco gestacional intrauterino com atividade cardíaca fetal, por procedimento. A taxa de partos com RN vivo foi calculada utilizando o número de partos com pelo menos um RN vivo. Considerou-se abortamento quando se verificou gravidez não evolutiva na ecografia. A taxa de gravidez clínica, partos com RN vivo e taxa de abortamento foram calculadas apenas nos ciclos em que houve transferência embrionária.

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado recorrendo à fórmula $\text{Peso}/\text{Altura}^2$ e os resultados expressos em quilogramas por metro quadrado (Kg/m^2).

Para a análise estatística foi utilizado o programa SPSS versão 26 (Statistical Package for the Social Sciences). Para evitar a sobrevalorização dos resultados dos casais com vários ciclos, a análise foi efetuada para cada tentativa. Para a análise descritiva utilizaram-se frequências absolutas e relativas (variáveis qualitativas), média e desvio-padrão (dp) (variáveis quantitativas). A comparação dos grupos foi efetuada através da utilização da ANOVA para variáveis quantitativas e o teste Qui-Quadrado para variáveis qualitativas.

Foram ainda aplicados diferentes modelos multivariáveis, de acordo com a natureza da variável resposta: modelo de regressão linear para variável resposta quantitativa (taxa de fertilização) e modelos de regressão logística para variável resposta qualitativa (taxa de gravidez clínica, taxa de abortamento e taxa de partos com RN vivo). Como variáveis independentes, foram consideradas a duração da infertilidade, idade da mulher, IMC feminino, número de embriões transferidos, a dose total de gonadotrofinas e os hábitos do elemento feminino e masculino. Em todas as análises, foi considerado um nível de significância $\alpha=0.05$.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do CHUP|ICBAS, pelo Serviço de Investigação Clínica, pela Direção do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do CHUP e pelo Presidente do Conselho de Administração com a referência 2019.304(244-DEFI/260-CE).

Resultados

Foram analisados 1958 ciclos distribuídos por 3 tentativas. Mais de metade (56,0%) dos ciclos correspondem a primeiras tentativas, 27,8% a segundas e 14,7% a terceiras.

A caracterização dos hábitos tabágicos do casal está representada na Tabela I. Verifica-se uma prevalência de tabagismo ativo feminino de 11,0% na primeira tentativa e 24,3% no elemento masculino. A percentagem de mulheres ex-fumadoras quase duplica ao longo das tentativas (14,4% na primeira tentativa vs 25,3% na terceira), tendência também evidenciada no elemento masculino (19,4% vs 36,5%). Contudo, a percentagem de homens que mantêm o consumo de tabaco permanece relativamente estável ao longo das tentativas, sendo que nas mulheres há uma redução mais expressiva (de 11,0% para 8,5%).

Em média, as mulheres que iniciam os tratamentos de PMA de 2ª linha têm infertilidade há 44,75 meses (dp=27,06 meses), subindo para 54,10 e 63,18 meses na segunda e terceira tentativas, respetivamente. Verificou-se que, ao longo das tentativas, a duração da infertilidade, a idade feminina e a idade masculina vão aumentando, como esperado.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para o tempo de infertilidade, idade da mulher, fator de infertilidade ou para o tipo de ciclo em nenhuma das tentativas. Em todas as tentativas, os hábitos tabágicos masculinos associaram-se aos femininos ($p < 0,001$), verificando-se uma tendência semelhante de hábitos tabágicos entre géneros (Tabelas II-IV). A classificação das causas de infertilidade segundo o CNPMA encontra-se explicitada nas tabelas V-VII.

Na primeira tentativa, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos relativamente ao IMC feminino ($p = 0,012$), cuja média foi mais baixa no grupo das fumadoras (22,90 kg/m²), comparativamente ao grupo das nunca fumadoras (24,05 kg/m²).

Relativamente às características laboratoriais dos ciclos (Tabelas VIII-X), verifica-se que, numa primeira tentativa, a distribuição do tipo de técnica de fertilização (FIV/ICSI) utilizada é semelhante (43,3% vs 56,7%), havendo progressivamente maior proporção de ICSI à medida que a tentativa vai sendo superior (74,1% de ICSI na tentativa 3). Em termos de protocolos de estimulação, a sua escolha mantém-se constante ao longo das tentativas, enquanto a dose total de gonadotrofinas se torna progressivamente maior. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para o método de fertilização ou protocolo de estimulação. Em relação à dose total de gonadotrofinas, demonstrou-se que, ao longo das tentativas, as fumadoras requeriam maiores doses de gonadotrofinas comparativamente às ex

fumadoras e às não fumadoras, verificando-se diferenças estatisticamente significativas na tentativa 2 e 3.

Globalmente, as técnicas de PMA de 2ª linha têm maior sucesso na primeira tentativa, nomeadamente a nível de ovócitos obtidos e fecundados e embriões obtidos. A taxa de fertilização é semelhante nas primeiras duas tentativas (percentagem média: 53,39% na 1ª e 53,98% na 2ª), diminuindo ligeiramente na terceira (51,29%).

Na primeira tentativa o número médio de ovócitos obtidos e injetados e o número médio de embriões obtidos foi superior no grupo das fumadoras (8,62, 6,91 e 3,60, respetivamente) relativamente aos outros dois grupos, existindo diferenças significativas entre eles para o número médio de ovócitos injetados e embriões obtidos. Contudo, na segunda tentativa, verificou-se que no grupo 2 (nunca fumadoras) existe uma tendência para que a média de ovócitos obtidos seja superior ($p=0,058$). Adicionalmente, neste grupo, o número médio de ovócitos fertilizados foi superior, com diferenças estatisticamente significativas entre grupos ($p=0,042$).

Relativamente aos parâmetros finais dos ciclos (tabelas XI-XIII), verificou-se que a taxa de gravidez clínica (27,0%), de partos com RN vivo (25,8%) e de abortamento (10,9%) foi superior na primeira tentativa, sendo, respetivamente, 22,7%, 22,1% e 8,8% na segunda e 24,2%, 23,3% e 8,8% na terceira. Verificaram-se diferenças estatisticamente significativas entre grupos em relação à taxa de gravidez clínica ($p=0,029$) e partos com RN vivo ($p=0,019$). No grupo das não fumadoras as taxas de gravidez clínica e de partos com RN vivo foram de 29,3% e 28,2%, comparativamente aos 18,8% e 16,5% do grupo das fumadoras, respetivamente. Na tentativa 2 existe uma tendência ($p=0,052$) para que a taxa de gravidez clínica seja superior no grupo das nunca fumadoras (25,7%) relativamente aos outros dois grupos (17,4% no grupo 1 e 11,9% no grupo 3).

A taxa de abortamento e o número médio de embriões transferidos foi semelhante entre os grupos em todas as tentativas.

Para além dos resultados já referidos, não foram verificadas diferenças entre grupos para nenhum dos parâmetros em estudo para a tentativa 3.

No que diz respeito ao grupo das ex-fumadoras (grupo 1) verifica-se que, de uma maneira geral, os seus outcomes se aproximam mais dos valores do grupo das não fumadoras, sobretudo nas duas primeiras tentativas.

Para comprovar o impacto aparentemente adverso dos hábitos tabágicos da mulher no sucesso das técnicas de PMA de 2ª linha, foram aplicados modelos de regressão, que permitiram ajustar para potenciais variáveis confundidoras, como a idade da mulher, a duração da infertilidade, o seu IMC, os hábitos tabágicos do elemento masculino, o nº de embriões transferidos e o nº de ovócitos recolhidos. Demonstrou-se, assim, que mesmo ajustando para

estas variáveis, a chance de um primeiro ciclo de 2ª linha de uma mulher fumadora resultar em gravidez clínica é cerca de metade comparativamente a uma mulher não fumadora ($p=0,018$). Adicionalmente, as mulheres fumadoras têm cerca de 2 vezes menos chance do seu primeiro ciclo resultar em partos com RN vivo (tabela XIV).

As ex-fumadoras, por seu lado, têm cerca de 1,6 vezes menos chance de engravidarem ($p=0,049$) e terem um parto com RN vivo ($p=0,051$), comparativamente às não fumadoras. Adicionalmente, demonstrou-se que à medida que o IMC aumenta, a probabilidade de sucesso das FIV e ICSI diminui ($p<0,05$).

A idade da mulher relacionou-se com menor probabilidade de atingir gravidez e parto com RN nas duas primeiras tentativas (tabela XIV e XV).

As outras tentativas foram também analisadas (tabelas XIV-XVI), não tendo sido demonstrada relação entre os hábitos tabágicos e os parâmetros de sucesso das técnicas de PMA.

Discussão

O tabagismo permanece um fator importante com impacto no sucesso das técnicas de PMA de 2ª linha. As mulheres fumadoras e ex-fumadoras constituem uma proporção considerável de doentes que são submetidas a estes tratamentos. Apesar da prevalência do tabagismo da mulher se ter acentuado nos últimos anos, com hábitos tabágicos mais intensos e precoces, este estudo não demonstrou diferenças estatisticamente significativas relativamente à média de idades do elemento feminino entre grupos. De uma maneira global, a prevalência de fumadoras na primeira tentativa é ligeiramente inferior à nacional: 11% no elemento feminino vs 13,2% e 24,3% no elemento masculino vs 27,8%¹⁰, o que poderá refletir mudanças de hábitos incentivadas nas consultas de infertilidade.

Neste sentido, a prevalência de ex-fumadoras parece relacionar-se melhor com o aumento do número da tentativa, do que com a idade da mulher, como sugerido por alguns autores.¹¹ Este achado pode refletir o sucesso do aconselhamento à cessação tabágica que é realizado nas consultas de PMA. De facto, sabe-se que as mulheres inférteis, particularmente as que se encontram em tratamentos de reprodução assistida, estão mais motivadas para a cessação tabágica.²²

Não foi encontrada uma relação estatisticamente significativa entre os hábitos tabágicos do homem e os resultados dos ciclos de PMA de 2ª linha, o que é concordante com alguns autores.^{20, 23} Ainda assim, o facto de existir uma associação ao tabagismo na mulher, já descrito noutros estudos¹¹, deve reforçar a importância de mudanças comportamentais do casal. De facto, o tabagismo do homem pode-se associar ao insucesso dos ciclos de PMA, afetando a qualidade dos espermatozóides e expondo a mulher a tabagismo passivo.¹⁸ Estão descritas menores taxas de gravidez em mulheres expostas ao fumo de tabaco passivo, após FIV ou ICSI, assemelhando-se às das mulheres fumadoras.^{24, 25}

Este estudo demonstrou que a resposta ovárica das fumadoras determina o recurso a doses mais elevadas de gonadotrofinas para obter um número médio de ovócitos semelhante aos outros grupos, como alguns autores descreveram.²³ A taxa de fertilização obtida foi semelhante entre os grupos em todas as tentativas, o que também já foi descrito em estudos anteriores.^{11, 20,}
²⁶ Por outro lado, existe evidência que sugere que a resposta ovárica das fumadoras esteja diminuída¹⁷, refletindo-se num menor número de ovócitos recolhidos e embriões obtidos, assim como numa menor taxa de fertilização.²⁷ Esta heterogeneidade de resultados pode apontar para que o processo de estimulação ovárica e seleção de embriões e ovócitos de alta qualidade possa

minimizar parte dos efeitos deletérios do tabaco. Estes fatores têm, posteriormente, influência nas taxas de gravidez clínica, podendo contornar eventuais diferenças.¹¹

De facto, verificou-se que apesar de no primeiro ciclo o número médio de embriões obtidos ter sido estatisticamente superior no grupo das fumadoras, as taxas de gravidez clínica e de parto com RN vivo foram estatisticamente inferiores relativamente aos grupos 1 e 2. Este achado pode ser explicado pela menor qualidade embrionária nas fumadoras²⁸, refletindo-se numa menor taxa de implantação, como sugerido por alguns autores.^{29, 30} Nesse sentido, a qualidade embrionária tem sido considerada um melhor preditor de gravidez do que a idade da mulher ou o número de embriões transferidos.³¹ Assim, estes resultados aparentemente paradoxais, reforçam o impacto adverso transversal do tabagismo nas diferentes etapas da reprodução.³²

Relativamente às taxas de abortamento, este estudo não demonstrou uma associação aos hábitos tabágicos em nenhuma das tentativas, apesar de haver evidência que relacione taxas de abortamento superiores nas mulheres fumadoras.^{18, 26}

Mesmo controlando para variáveis confundidoras, como a idade da mulher, o seu IMC, hábitos tabágicos do homem e o número médio de embriões transferidos, as mulheres fumadoras tiveram menor chance do primeiro ciclo terminar em gravidez clínica [(OR= 0,487 (p=0,018)] para cerca de metade, e menor probabilidade de parto com RN vivo [OR=0,443 (p=0,010], comparativamente às não fumadoras.

Verificou-se que um IMC mais elevado na mulher se associou a menor chance de gravidez clínica (OR= 0,953) e parto com RN vivo (OR= 0,939) no primeiro ciclo. Efetivamente, a literatura aponta para uma diminuição da fertilidade de etiologia multifatorial associada aos extremos do IMC.³³ O impacto da obesidade no sucesso das técnicas de PMA é de alguma forma controverso, existindo autores que defendem menores taxas de implantação, gravidez clínica e RN vivo nestas mulheres³⁴⁻³⁶, enquanto outros não demonstraram esta relação.^{37, 38}

Nas restantes tentativas, as variáveis com impacto estatisticamente significativo na chance de gravidez clínica e parto com RN vivo foram a idade materna, como estabelecido na literatura^{39, 40}, o número médio de embriões transferidos e a dose total de gonadotrofinas. Relativamente às taxas de fertilização e abortamento, não foram encontradas variáveis com impacto estatisticamente significativo.

De uma maneira geral, verifica-se que existe um declínio do sucesso dos ciclos com as sucessivas técnicas de PMA. Este declínio foi, contudo, ligeiro e pode ser justificado, em parte, pelo aumento da idade da mulher, contrabalançado por eventuais alterações comportamentais e de hábitos e do próprio tratamento, como sugerido por alguns autores.⁴¹ Neste estudo, apesar de as ex-fumadoras apresentarem menor chance de gravidez clínica ou parto com RN vivo no

primeiro ciclo [OR= 0,600 (p=0,049) e OR= 0,599 (p=0,051), respetivamente] comparativamente às não fumadoras, esta chance é substancialmente superior à das fumadoras. De facto, vários estudos sugerem que a fertilidade dos ex fumadores é comparável à dos não fumadores.⁴²

Para além dos benefícios reprodutivos que a cessação tabágica parece proporcionar, existem benefícios em múltiplos sistemas e patologias, pelo que o incentivo à cessação deve ser renovado a cada oportunidade. Com efeito, uma das metas da DGS presente no Programa de Prevenção e Controlo do Tabagismo para o ano de 2020 é travar o aumento do consumo de tabaco nas mulheres, diminuindo a sua prevalência ⁴³, o que reforça a sua importância em termos de investimento na saúde pública.

Neste estudo, o facto de os hábitos tabágicos serem auto-reportados pode constituir uma limitação, uma vez que não é possível a confirmação da veracidade das informações. A medição de níveis de cotinina é um método potencialmente mais confiável, não permitindo, contudo, a identificação de ex-fumadores, que constituem uma proporção significativa da população em estudo. Por outro lado, a ausência de informações relevantes, como o número de cigarros fumados por dia ou a duração do tabagismo, pode representar outra limitação. De facto, existe evidência de que a magnitude do tabagismo se correlacione com resultados desfavoráveis das técnicas de PMA.⁴⁴ Adicionalmente, seria importante incluir informação sobre outros fatores confundidores, como o consumo de álcool e o stress, assim como a presença de comorbilidades que se associam a piores resultados em PMA⁴⁵. Adicionalmente, o número da tentativa pode ter sido subestimado, uma vez que é possível que os casais recorram a centros de procriação medicamente assistida no setor privado no decurso do seu processo no CMIN/CHUP.

Assim, este estudo soma evidência à literatura já existente relativamente aos efeitos deletérios do tabaco no sucesso dos tratamentos de PMA de 2ª linha e contribui para a evidência científica portuguesa.

Devem ser realizados estudos utilizando amostras com representatividade estatística, que analisem e quantifiquem o efeito do tabagismo na mulher, tanto ativo como passivo, permitindo uma avaliação mais detalhada do impacto do tabaco no sucesso dos tratamentos de PMA.

Tabelas

Tabela I- Caracterização dos hábitos tabágicos da amostra em estudo

		Tentativa			<i>p</i>
		1	2	3	
Hábitos tabágicos femininos	Anteriores	14,4%	22,1%	25,3%	<0,001
	Nunca	74,7%	67,9%	66,2%	
	Presentes	11,0%	10,0%	8,5%	
Hábitos tabágicos masculinos	Anteriores	19,4%	28,6%	36,5%	<0,001
	Nunca	56,2%	46,7%	39,6%	
	Presentes	24,3%	24,6%	23,9%	

Tabela II- Características demográficas e clínicas dos ciclos da 1ª tentativa

1ª tentativa		Total	Grupo 1 (hábitos tabágicos anteriores) n=160	Grupo 2 (nunca fumadoras) n=831	Grupo 3 (fumadoras) n=122	p
Duração de infertilidade (meses), média (dp)		44,75 (27,06)	43,37 (29,25)	44,98 (26,49)	45,00 (28,10)	0,785
Idade feminina, média (dp)		34,27 (3,62)	34,18 (3,68)	34,28 (3,64)	34,30 (3,40)	0,948
Idade masculina, média (dp)		36,17 (5,05)	35,53 (5,17)	36,30 (5,02)	36,11 (5,08)	0,212
IMC feminino, média (dp)		23,82 (4,35)	23,44 (3,81)	24,05 (4,52)	22,90 (3,72)	0,012
IMC masculino, média (dp)		25,97 (3,54)	25,63 (3,27)	26,00 (3,53)	26,26 (3,92)	0,302
Hábitos tabágicos masculinos	Anteriores	19,4%	48,8%	15,6%	6,6%	<0,001
	Nunca	56,2%	21,3%	67,7%	23,8%	
	Presentes	24,3%	30,0%	16,6%	69,7%	
Fator de infertilidade	Masculino	37,0%	43,1%	35,6%	38,5%	0,714
	Feminino	29,5%	26,3%	30,9%	25,4%	
	Ambos	28,8%	27,5%	29,1%	27,9%	
	Inexplicada/ Outro	4,8%	4,4%	4,8%	4,9%	
Tipo de ciclo	Sem transferência embrionária	16,0%	18,8%	16,0%	12,3%	0,603
	Com transferência embrionária	77,6%	75,6%	77,7%	79,5%	
	Crio- preservação	6,4%	5,6%	6,3%	8,2%	

Tabela III- Características demográficas e clínicas dos ciclos da 2ª tentativa

2ª tentativa		Total	Grupo 1 (hábitos tabágicos anteriores) n=122	Grupo 2 (nunca fumadoras) n=375	Grupo 3 (fumadoras) n=55	p
Duração de infertilidade (meses), média (dp)		54,10 (27,34)	50,56 (28,96)	55,12(27,55)	54,96 (28,59)	0,269
Idade feminina, média (dp)		34,62 (3,47)	34,49 (3,57)	34,65 (3,45)	34,71 (3,44)	0,889
Idade masculina, média (dp)		36,38 (4,77)	35,78 (4,89)	36,67 (4,75)	35,78 (4,49)	0,123
IMC feminino, média (dp)		24,07 (4,21)	23,88 (4,03)	24,11 (4,29)	24,27 (4,16)	0,815
IMC masculino, média (dp)		26,15 (3,60)	25,72 (3,44)	26,25 (3,58)	26,47 (4,00)	0,296
Hábitos tabágicos masculinos	Anteriores	28,6%	62,3%	20,5%	9,1%	<0,001
	Nunca	46,5%	18,9%	60,0%	18,2%	
	Presentes	24,6%	18,9%	19,5%	72,7%	
Fator de infertilidade	Masculino	31,7%	36,1%	30,9%	27,3%	0,513
	Feminino	25,5%	20,5%	27,7%	21,8%	
	Ambos	39,9%	39,3%	38,9%	47,3%	
	Inexplicada/ Outro	2,9%	4,1%	2,4%	3,6%	
Tipo de ciclo	Sem transferência embrionária	13,8%	20,5%	10,9%	18,2%	0,075
	Com transferência embrionária	82,1%	75,4%	85,1%	76,4%	
	Crio- preservação	4,2%	4,1%	4,0%	5,5%	

Tabela IV- Características demográficas e clínicas dos ciclos da 3ª tentativa

3ª tentativa		Total	Grupo 1 (hábitos tabágicos anteriores) n=74	Grupo 2 (nunca fumadoras) n=194	Grupo 3 (fumadoras) n=25	p
Duração de infertilidade (meses), média (dp)		63,18 (27,88)	60,69 (24,92)	63,18 (28,14)	70,56 (33,53)	0,311
Idade feminina, média (dp)		34,90 (3,15)	34,66 (3,19)	34,84 (3,15)	36,12 (2,86)	0,119
Idade masculina, média (dp)		36,78 (4,89)	35,64 (4,32)	37,22 (5,06)	36,84 (4,77)	0,060
IMC feminino, média (dp)		24,01 (4,32)	23,36 (3,76)	24,09 (4,41)	25,32 (4,91)	0,134
IMC masculino, média (dp)		26,52 (3,71)	25,74 (3,50)	26,70 (3,63)	27,44 (4,56)	0,072
Hábitos tabágicos masculinos	Anteriores	36,5%	70,3%	27,3%	8,0%	<0,001
	Nunca	39,6%	8,1%	55,2%	12,0%	
	Presentes	23,9%	21,6%	17,5%	80,0%	
Fator de infertilidade	Masculino	28,0%	28,4%	28,9%	20,0%	0,794
	Feminino	28,6%	25,6%	29,0%	30,8%	
	Ambos	41,6%	43,2%	41,2%	40,0%	
	Inexplicada/ Outro	1,7%	2,7%	1,0%	4,0%	
Tipo de ciclo	Sem transferência embrionária	13,7%	12,2%	14,4%	12,0%	0,795
	Com transferência embrionária	81,9%	82,4%	80,9%	88,0%	
	Crio-preservação	4,4%	5,4%	4,6%	0,0%	

Tabela V- Causas de infertilidade na 1ª tentativa

1ª tentativa	Total	Grupo 1 (hábitos tabágicos anteriores) n=160	Grupo 2 (nunca fumadoras) n=831	Grupo 3 (fumadoras) n=122
Fator masculino	37,0%	43,1%	35,6%	38,5%
Fatores masculinos e femininos	28,8%	27,5%	29,1%	27,9%
Ovulatório	13,9%	8,1%	14,9%	14,8%
Tubário	6,6%	6,1%	7,4%	6,6%
Idiopática/ Outro	4,8%	4,4%	4,8%	4,9%
Múltiplos fatores exclusivamente femininos	4,7%	5,6%	4,6%	4,1%
Endometriose	3,3%	3,1%	3,6%	1,6%
Uterino	1,0%	1,2%	0,8%	1,0%

Tabela VI- Causas de infertilidade na 2ª tentativa

2ª tentativa	Total	Grupo 1 (hábitos tabágicos anteriores) n=122	Grupo 2 (nunca fumadoras) n=375	Grupo 3 (fumadoras) n=55
Fator masculino	31,7%	36,1%	30,9%	31,7%
Fatores masculinos e femininos	39,9%	39,3%	38,9%	47,3%
Ovulatório	10,7%	5,7%	12,5%	9,1%
Tubário	5,4%	6,6%	5,3%	3,6%
Idiopática/ Outro	2,9%	4,1%	2,4%	3,6%
Múltiplos fatores exclusivamente femininos	5,1%	4,1%	5,3%	5,5%
Endometriose	3,4%	3,3%	3,7%	1,8%
Uterino	0,9%	0,8%	0,8%	1,8%

Tabela VII- Causas de infertilidade na 3ª tentativa

3ª tentativa	Total	Grupo 1 (hábitos tabágicos anteriores) n=74	Grupo 2 (nunca fumadoras) n=194	Grupo 3 (fumadoras) n=25
Fator masculino	28,0%	28,4%	28,9%	20,0%
Fatores masculinos e femininos	41,6%	43,2%	41,2%	40,0%
Ovulatório	11,9%	5,4%	13,4%	20,0%
Tubário	6,1%	5,4%	6,2%	8,0%
Idiopática/ Outro	1,7%	2,7%	1,0%	4,0%
Múltiplos fatores exclusivamente femininos	7,2%	12,2%	6,2%	0,0%
Endometriose	3,1%	1,4%	3,1%	8,0%
Uterino	0,3%	1,4%	0,0%	0,0%

Tabela VIII- Características laboratoriais dos ciclos da 1ª tentativa

1ª tentativa		Total	Grupo 1 (hábitos tabágicos anteriores) n=160	Grupo 2 (nunca fumadoras) n=831	Grupo 3 (fumadoras) n=122	p
Tipo de técnica	FIV	43,3%	41,3%	44,2%	40,2%	0,602
	ICSI	56,7%	58,8%	55,8%	59,8%	
Protocolo de estimulação	Agonista GnRH	13,1%	8,1%	13,5%	16,4%	0,091
	Antagonista GnRH	86,9%	91,9%	86,5%	83,6%	
Dose total de gonadotrofinas (IU), média (dp)		2203,99 (1206,52)	2025,24 (1110,37)	2232,13 (1237,69)	2246,82 (1095,63)	0,128
Nº ovócitos obtidos, média (dp)		8,62 (5,83)	7,76 (5,41)	8,74 (5,88)	8,88 (5,90)	0,130
Nº ovócitos injetados, média (dp)		7,00 (4,80)	6,14 (4,10)	7,10 (4,90)	7,48 (4,88)	0,037
Nº embriões obtidos, média (dp)		3,61 (3,02)	2,89 (2,33)	3,70 (3,05)	3,95 (3,49)	0,004
Taxa de fertilização, média (dp)		53,39 (29,70)	51,40 (31,29)	53,29 (29,27)	56,72 (29,70)	0,335

Tabela IX- Características laboratoriais dos ciclos da 2ª tentativa

2ª tentativa		Total	Grupo 1 (hábitos tabágicos anteriores) n=122	Grupo 2 (nunca fumadoras) n=375	Grupo 3 (fumadoras) n=55	p
Tipo de técnica	FIV	31,0%	25,4%	33,6%	25,5%	0,153
	ICSI	69,0%	74,6%	66,4%	74,5%	
Protocolo de estimulação	Agonista GnRH	18,7%	13,9%	19,0%	26,8%	0,119
	Antagonista GnRH	81,3%	86,1%	81,0%	73,2%	
Dose total de gonadotrofinas (IU), média (dp)		2485,35 (1317,77)	2282,92 (1197,01)	2475,73 (1321,2)	2999,98 (1429,12)	0,003
Nº ovócitos obtidos, média (dp)		8,25 (5,50)	7,69 (4,80)	8,61 (5,73)	7,02 (5,13)	0,058
Nº ovócitos injetados, média (dp)		6,43 (4,38)	5,82 (3,81)	6,73 (4,53)	5,71 (4,32)	0,065
Nº embriões obtidos, média (dp)		3,33 (2,65)	2,98 (2,23)	3,50 (2,75)	2,92 (2,71)	0,094
Taxa de fertilização, média (dp)		53,98 (28,82)	50,71 (30,22)	54,96 (28,26)	54,20 (29,70)	0,385

Tabela X- Características laboratoriais dos ciclos da 3ª tentativa

3ª tentativa		Total	Grupo 1 (hábitos tabágicos anteriores) n=74	Grupo 2 (nunca fumadoras) n=194	Grupo 3 (fumadoras) n=25	p
Tipo de técnica	FIV	25,9%	28,4%	24,4%	32,0%	0,606
	ICSI	74,1%	71,6%	75,8%	68,0%	
Protocolo de estimulação	Agonista GnRH	18,3%	14,9%	18,8%	25,0%	0,514
	Antagonista GnRH	81,7%	85,1%	81,3%	75,0%	
Dose total de gonadotrofinas (IU), média (dp)		2692,45 (1359,34)	2676,20 (1399,55)	2597,35 (1307,33)	3478,48 (1436,05)	0,009
Nº ovócitos obtidos, média (dp)		8,78 (5,48)	8,88 (6,08)	8,94 (5,36)	7,24 (4,40)	0,341
Nº ovócitos injetados, média (dp)		6,71 (4,37)	6,49 (4,54)	6,90 (4,41)	5,96 (3,53)	0,526
Nº embriões obtidos, média (dp)		3,33 (2,66)	2,95 (2,42)	3,48 (2,73)	3,36 (2,78)	0,345
Taxa de fertilização, média (dp)		51,29 (27,60)	49,45 (28,60)	51,60 (26,62)	54,37 (32,32)	0,720

Tabela XI- Parâmetros finais dos ciclos da 1ª tentativa

1ª tentativa	Total	Grupo 1 (hábitos tabágicos anteriores) n=121	Grupo 2 (nunca fumadoras) n=647	Grupo 3 (fumadoras) n=97	p
Nº embriões transferidos, média (dp)	1,70 (0,46)	1,69 (0,48)	1,71 (0,46)	1,66 (0,47)	0,509
Taxa de gravidez clínica	27,0%	21,5%	29,3%	18,8%	0,029
Taxa de abortamento	10,9%	12,4%	11,0%	8,2%	0,610
Taxa de partos com RN vivo	25,8%	20,7%	28,2%	16,5%	0,019

Tabela XII- Parâmetros finais dos ciclos da 2ª tentativa

2ª tentativa	Total	Grupo 1 (hábitos tabágicos anteriores) n=92	Grupo 2 (nunca fumadoras) n=319	Grupo 3 (fumadoras) n=43	p
Nº embriões transferidos, média (dp)	1,70 (0,50)	1,76 (0,43)	1,71 (0,51)	1,55 (0,50)	0,067
Taxa de gravidez clínica	22,7%	17,4%	25,7%	11,9%	0,052
Taxa de abortamento	8,8%	12,0%	7,5%	11,9%	0,319
Taxa de partos com RN vivo	22,1%	17,4%	24,8%	11,9%	0,080

Tabela XIII- Parâmetros finais dos ciclos da 3ª tentativa

3ª tentativa	Total	Grupo 1 (hábitos tabágicos anteriores) n=61	Grupo 2 (nunca fumadoras) n=156	Grupo 3 (fumadoras) n=21	p
Nº embriões transferidos, média (dp)	1,75 (0,53)	1,64 (0,48)	1,80 (0,55)	1,68 (0,48)	0,124
Taxa de gravidez clínica	24,2%	19,7%	25,5%	27,3%	0,626
Taxa de abortamento	8,8%	9,8%	8,9%	4,5%	0,747
Taxa de partos com RN vivo	23,3%	19,7%	24,2%	27,3%	0,700

Tabela XIV- Análise multivariável para a 1ª tentativa

1ª tentativa	Taxa de fertilização	Taxa de gravidez clínica	Taxa de abortamento	Taxa de partos com RN vivo
	B (p)	OR (p)	OR (p)	OR (p)
Tempo de infertilidade	0,046 (0,180)	1,003 (0,361)	0,998 (0,719)	1,004 (0,252)
Idade elemento feminino	-0,177 (0,495)	0,935 (0,003)	1,001 (0,965)	0,939 (0,006)
IMC elemento feminino	0,165 (0,435)	0,953 (0,017)	1,042 (0,088)	0,951 (0,014)
Dose total de gonadotrofinas	-0,079 (0,335)	0,972 (0,001)	1,000 (0,978)	0,973 (0,003)
Nº ovócitos obtidos	-0,912 (<0,001)			
Nº de embriões transferidos	-	2,267 (<0,001)	2,596 (0,001)	2,107 (<0,001)
Hábitos tabágicos feminino (referência: nunca fumadora)				
Anterior	-2,401 (0,382)	0,600 (0,049)	1,169 (0,632)	0,599 (0,051)
Presentes	2,261 (0,473)	0,487 (0,018)	1,007 (0,987)	0,443 (0,010)
Hábitos tabágicos masculino (referência: nunca fumador)				
Anterior	-2,609 (0,299)	0,947 (0,813)	1,322 (0,341)	0,973 (0,908)
Presentes	2,435 (0,304)	1,172 (0,448)	0,666 (0,198)	1,182 (0,431)

Tabela XV- Análise multivariável para a 2ª tentativa

2ª tentativa	Taxa de fertilização	Taxa de gravidez clínica	Taxa de abortamento	Taxa de partos com RN vivo
	B (p)	OR (p)	OR (p)	OR (p)
Tempo de infertilidade	0,031 (0,503)	0,993 (0,191)	0,997 (0,715)	0,994 (0,221)
Idade elemento feminino	-0,188 (0,617)	0,926 (0,025)	0,909 (0,040)	0,930 (0,034)
IMC elemento feminino	-0,466 (0,118)	0,980 (0,501)	1,025 (0,557)	0,985 (0,623)
Dose total de gonadotrofinas	0,062 (0,548)	1,010 (0,335)	0,963 (0,044)	1,010 (0,329)
Nº ovócitos obtidos	-0,818 (0,001)			
Nº de embriões transferidos	-	4,4348 (<0,001)	1,100 (0,802)	4,153 (<0,001)
Hábitos tabágicos feminino (referência: nunca fumadora)				
Anteriores	-4,286(0,198)	0,546 (0,070)	0,895 (0,834)	0,605 (0,132)
Presentes	-2,791 (0,540)	0,412 (0,094)	1,355 (0,510)	0,426 (0,108)
Hábitos tabágicos masculino (referência: nunca fumador)				
Anteriores	-0,915 (0,774)	0,952 (0,871)	0,910 (0,884)	0,853 (0,662)
Presentes	1,494 (0,452)	0,989 (0,955)	0,482 (0,211)	1,006 (0,986)

Tabela XVI- Análise multivariável para a 3ª tentativa

3ª tentativa	Taxa de fertilização	Taxa de gravidez clínica	Taxa de abortamento	Taxa de partos com RN vivo
	B (p)	OR (p)	OR (p)	OR (p)
Tempo de infertilidade	-0,102 (0,095)	0,998 (0,708)	0,975 (0,079)	1,000 (0,943)
Idade elemento feminino	0,151 (0,785)	0,984 (0,774)	1,060 (0,518)	0,969 (0,572)
IMC elemento feminino	0,194 (0,622)	1,051 (0,184)	0,834 (0,050)	1,051 (0,183)
Dose total de gonadotrofinas	-0,060 (0,656)	0,958 (0,012)	0,973 (0,265)	0,962 (0,022)
Nº ovócitos obtidos	-0,665 (0,041)			
Nº de embriões transferidos	-	1,537 (0,179)	2,372 (0,081)	1,522 (0,191)
Hábitos tabágicos feminino (referência: nunca fumadora)				
Anterior	0,377 (0,930)	0,997 (0,994)	1,719 (0,377)	1,053 (0,905)
Presentes	3,231 (0,625)	1,673 (0,404)	1,339 (0,812)	1,865 (0,317)
Hábitos tabágicos masculino (referência: nunca fumador)				
Anterior	-5,967 (0,158)	0,650 (0,297)	0,555 (0,337)	0,685 (0,364)
Presentes	-3,335 (0,478)	0,754 (0,525)	0,531 (0,371)	0,698 (0,430)

Referências bibliográficas

1. Zegers-Hochschild, F., et al., *International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology*, 2009. *Fertil Steril*, 2009. 92(5): p. 1520-4.
2. Carvalho, J.S., & Santos, A. , *Estudo Afrodite - Caracterização da Infertilidade em Portugal*. 2009.
3. Brugo-Olmedo, S., C. Chillik, and S. Kopelman, *Definition and causes of infertility*. *Reprod Biomed Online*, 2001. 2(1): p. 41-53.
4. Morell, V., *Basic infertility assessment*. *Prim Care*, 1997. 24(1): p. 195-204.
5. Mills, M., et al., *Why do people postpone parenthood? Reasons and social policy incentives*. *Hum Reprod Update*, 2011. 17(6): p. 848-60.
6. Schmidt, L., et al., *Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood*. *Hum Reprod Update*, 2012. 18(1): p. 29-43.
7. Liu, K. and A. Case, *Advanced reproductive age and fertility*. *J Obstet Gynaecol Can*, 2011. 33(11): p. 1165-1175.
8. *Relatório de Atividade Desenvolvida pelos Centros de PMA em 2015. Centro Nacional de Procriação Medicamente Assistida*. 2017.
9. *Female age-related fertility decline. Committee Opinion No. 589*. *Fertil Steril*, 2014. 101(3): p. 633-4.
10. *Programa Nacional para a prevenção e controlo do tabagismo 2017. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde*. 2017.
11. Wright, K.P., et al., *The effect of female tobacco smoking on IVF outcomes*. *Human Reproduction*, 2006. 21(11): p. 2930-2934.
12. Mattison, D.R., *The effects of smoking on fertility from gametogenesis to implantation*. *Environ Res*, 1982. 28(2): p. 410-33.
13. Augood C, D.K., Templeton AA *Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis*. *Human Reproduction*, 1998(13): p. 1532-1539.
14. Nabseth, C., et al., *Smoking during pregnancy according to obstetric complications and parity: results of the EUROPOP study*. *Eur J Epidemiol*, 2007. 22(10): p. 715-21.
15. Soares, S.R., et al., *Cigarette smoking affects uterine receptiveness*. *Hum Reprod*, 2007. 22(2): p. 543-7.
16. Budani, M.C. and G.M. Tiboni, *Ovotoxicity of cigarette smoke: A systematic review of the literature*. *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)*, 2017. 72: p. 164-181.
17. Freour, T., et al., *Ovarian reserve and in vitro fertilization cycles outcome according to women smoking status and stimulation regimen*. *Arch Gynecol Obstet*, 2012. 285(4): p. 1177-82.
18. Ruo-Peng Zhang, W.-Z.Z., Bei-Bei Chai, Qing-Yi Wang, Cheng-He Yu, Hui-Ying Wang, Liu Liu, Li-Quan Yang, Shu-Hua Zhao,, *The effects of maternal cigarette smoking on pregnancy outcomes using assisted reproduction technologies: An updated meta-analysis*. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 2018. Volume 47(9): p. 461-468.
19. Fuentes, A., et al., *Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome*. *Fertil Steril*, 2010. 93(1): p. 89-95.
20. Pattinson, H.A., P.J. Taylor, and M.H. Pattinson, *The effect of cigarette smoking on ovarian function and early pregnancy outcome of in vitro fertilization treatment*. *Fertil Steril*, 1991. 55(4): p. 780-3.
21. Elenbogen, A., et al., *The effect of smoking on the outcome of in-vitro fertilization--embryo transfer*. *Hum Reprod*, 1991. 6(2): p. 242-4.
22. Hughes, E.G., et al., *Randomized trial of a "stage-of-change" oriented smoking cessation intervention in infertile and pregnant women*. *Fertil Steril*, 2000. 74(3): p. 498-503.

23. Hughes, E.G., et al., *Cigarette smoking and the outcomes of in vitro fertilization: measurement of effect size and levels of action*. Fertility and Sterility, 1994. 62(4): p. 807-814.
24. Neal, M.S., et al., *Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes*. Human Reproduction, 2005. 20(9): p. 2531-2535.
25. Benedict, M.D., et al., *Secondhand tobacco smoke exposure is associated with increased risk of failed implantation and reduced IVF success*. Human reproduction (Oxford, England), 2011. 26(9): p. 2525-2531.
26. Waylen, A.L., et al., *Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2009. 15(1): p. 31-44.
27. Gruber, I., et al., *Effect of a woman's smoking status on oocyte, zygote, and day 3 pre-embryo quality in in vitro fertilization and embryo transfer program*. Fertility and Sterility, 2008. 90(4): p. 1249-1252.
28. Fréour, T., et al., *Comparison of embryo morphokinetics after in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection in smoking and nonsmoking women*. Fertility and Sterility, 2013. 99(7): p. 1944-1950.
29. Agnani G, R.C., Roth P, Khalife H, Joanne C, *Effects of smoking and pelvic inflammatory lesions on the outcome of in vitro fertilization/embryo transfer*. Arch STD/HIV Res, 1994. 8: p. 271 – 275.
30. Van Voorhis, B.J., et al., *The effects of smoking on ovarian function and fertility during assisted reproduction cycles*. Obstet Gynecol, 1996. 88(5): p. 785-91.
31. Giorgetti, C., et al., *Embryo score to predict implantation after in-vitro fertilization: based on 957 single embryo transfers*. Hum Reprod, 1995. 10(9): p. 2427-31.
32. Dechanet, C., et al., *Effects of cigarette smoking on reproduction*. Hum Reprod Update, 2011. 17(1): p. 76-95.
33. Ramlau-Hansen, C.H., et al., *Subfecundity in overweight and obese couples*. Hum Reprod, 2007. 22(6): p. 1634-7.
34. Bellver, J., et al., *Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors*. Fertil Steril, 2013. 100(4): p. 1050-8.
35. Bellver, J., et al., *Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality*. Fertil Steril, 2010. 93(2): p. 447-54.
36. Provost, M.P., 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): p. 663-669.
37. Beydoun, H.A., et al., *Polycystic ovary syndrome, body mass index and outcomes of assisted reproductive technologies*. Reprod Biomed Online, 2009. 18(6): p. 856-63.
38. Caillon, H., et al., *Effects of female increased body mass index on in vitro fertilization cycles outcome*. Obes Res Clin Pract, 2015. 9(4): p. 382-8.
39. Gnoth, C., et al., *Final ART success rates: a 10 years survey*. Human Reproduction, 2011. 26(8): p. 2239-2246.
40. Yan, J., et al., *Effect of maternal age on the outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET)*. Sci China Life Sci, 2012. 55(8): p. 694-8.
41. Meldrum, D.R., et al., *Success Rate with Repeated Cycles of In Vitro Fertilization and Embryo Transfer*. Fertility and Sterility, 1998. 69(6): p. 1005-1009.
42. Curtis, K.M., D.A. Savitz, and T.E. Arbuckle, *Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability*. Am J Epidemiol, 1997. 146(1): p. 32-41.
43. *Programa Nacional para a prevenção e controlo do tabagismo 2017. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde.*
44. Laurent, S.L., et al., *An epidemiologic study of smoking and primary infertility in women*. Fertil Steril, 1992. 57(3): p. 565-72.

45. Hornstein, M.D., Gibbons, W.E, and Schenken, R.S., *Optimizing natural fertility in couples planning pregnancy*, ed. T.W. Post. 2020, UpToDate, Waltham, MA.