

"A influência do álcool e do tabagismo sobre a fertilidade"

SILVANA CHEDID

Ginecologista especialista em Reprodução Humana pela Universidade Livre de Bruxelas

Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Diretora da Clínica Chedid Grieco de Medicina Reprodutiva, São Paulo, SP.

FÁBIO AIELLO PADILLA

Médico pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Residência em Ginecologia e Obstetrícia pelo Hospital das Clínicas da FMUSP. Ginecologista especialista em Reprodução Humana pela Clínica Chedid Grieco de Medicina Reprodutiva, São Paulo, SP

INTRODUÇÃO

Infertilidade é uma doença definida pela falha em conseguir engravidar após 12 meses ou mais de tentativas através de relação sexual desprotegida¹. Em 30% desses casais não se encontra qualquer motivo que explique essa dificuldade². Diferenças individuais e em estilo de vida parecem ter um papel importante, nas causas de infertilidade. A mudança no estilo de vida desses casais aumenta a possibilidade de gravidez espontânea e as taxas de sucesso em tratamentos de reprodução assistida³.

O tabagismo e o etilismo são capazes de alterar o ciclo reprodutivo das mulheres e a função sexual e reprodutiva dos homens⁴ de diversas maneiras, algumas não totalmente esclarecidas.

Casais inférteis que procuram tratamento geralmente desconhecem o quanto modificações no estilo de vida podem melhorar sua função reprodutiva⁵. Cabe ao profissional de saúde que os assiste interferir para possibilitar essa mudança.

Estima-se que 30% das mulheres e 35% dos homens norte americanos em idade reprodutiva são tabagistas⁴. O cigarro contém mais de 4.000 componentes químicos, incluindo 43 carcinogênicos⁶ cujos principais efeitos deletérios à saúde, como câncer de pulmão e doenças respiratórias, são conhecidos por 99% população. Apenas 22% das pessoas estão familiarizadas com os riscos do tabagismo para a reprodução humana⁷.

Tanto o tabagismo quanto o etilismo são responsáveis por alterações no ciclo reprodutivo das mulheres, alterações hormonais, diminuição das taxas de sucesso em tratamento de reprodução assistida além de serem prejudiciais durante a gestação.

Além disso, o tabagismo é responsável por diminuir a reserva ovariana nas mulheres. No homem, o cigarro é responsável por alterar sistemas de defesa do espermatozóide contra oxidação, além de possível potencial de

alterar os parâmetros avaliados no espermograma. O cigarro tem potencial mutagênico tanto para o óvulo quanto para o espermatozóide.

Em homens, o uso do álcool está associado à alteração de parâmetros do espermograma e alteração da função sexual, sendo um dos principais causadores de impotência.

DISCUSSAO

Tabagismo

O cigarro é responsável pelo atraso na concepção de casais que desejam engravidar. Uma meta-análise⁸ que levou em conta 12 estudos num total de 10.928 mulheres expostas e 19.179 não expostas ao cigarro, mostrou um aumento de risco de infertilidade de 60% em tabagistas em relação a não fumantes. Mesmo grande parte dos estudos excluídos por essa meta-análise também demonstraram maior taxa de infertilidade, diminuição de fecundidade e aumento no tempo de concepção em fumantes quando comparadas a não fumantes. Alguns desses estudos particularizam piora na fertilidade em mulheres que fumam mais de 20 cigarros por dia, mas uma tendência de piora foi identificada em todas as fumantes.

O primeiro estudo populacional em grande escala para estudar tabagismo independente de outros fatores⁹ investigou 15.000 gestações para determinar o tempo para concepção. Houve aumento no tempo para concepção correlacionado ao número de cigarros fumados ao dia. O número de mulheres que levaram mais de 12 meses para concepção foi 54% maior em tabagistas em relação a não tabagistas.

A alteração da reserva ovariana é outra consequência do tabagismo na mulher. Essa alteração já é conhecida há bastante tempo pelo achado de que tabagistas entram na menopausa de um a quatro anos antes das não fumantes¹⁰.

Atualmente levamos em conta com grande importância como parâmetro de reserva ovariana a dosagem sérica de FSH, o número de folículos primordiais na ultrassonografia e a dosagem sérica do hormônio anti-mulleriano (AMH). Em estudo recente com objetivo de comparar os níveis séricos de AMH e número de folículos primordiais entre tabagistas e não tabagistas, foram avaliadas 72 tabagistas com 188 não fumantes. O número de folículos primordiais e a dosagem de AMH foi significativamente maior em não fumantes¹¹. Estudos para avaliar essa diferença nos níveis de FSH mostram que o nível do FSH basal pode ser até 66% maior em fumantes ativas e 33% maior em fumantes passivas quando comparado ao de não fumantes^{12,13}.

O cigarro parece interferir também nos níveis séricos de outros hormônios, como o estradiol. Mulheres que usam contraceptivo oral¹⁴ e mulheres menopausadas que fazem reposição hormonal¹⁵ apresentam níveis séricos de estradiol menores quando comparadas a não fumantes. O efeito do cigarro no estrogênio endógeno ainda é discutível, apesar de haver razões para se pensar que ele interfere. Alguns componentes do cigarro como a nicotina parecem inibir a ação da aromatase nas células da granulosa, necessária para a produção de estrogênio¹³. Trabalhos consistentes com essa idéia mostram que a excreção urinária de estrogênio na fase lútea de tabagistas chega a ser de um terço da observada nas não fumantes¹⁶.

O tabagismo parece interferir na gametogênese através de alterações cromossômicas e do DNA. A proporção de oócitos diplóides no ovário aumenta com o número de cigarros fumado por dia¹⁷. Aumenta também a quantidade de oócitos poliplóides captados em ciclos de ICSI em tabagistas¹⁸. Nos homens, a prevalência de dissomia do cromossomo Y tem relação com a concentração de cotinina urinária, um marcador de exposição recente ao cigarro¹⁹.

O tabagismo está relacionado à perda gestacional tanto em gravidez espontânea quanto em concepção após ciclos assistidos⁸. A causa ainda não é totalmente conhecida. Alterações cromossômicas dos gametas ou mesmo no embrião poderiam explicar, mas o efeito vasoconstrictor e as propriedades de alguns componentes do cigarro, como da nicotina e do monóxido de carbono podem levar a insuficiência placentária e conseqüentemente a restrição de crescimento e desenvolvimento do embrião⁴.

A relação entre tabagismo e gestação ectópica também tem sido avaliada. Mulheres que fumam mais de 20 cigarros por dia têm OR (*odds ratio*) para gestação ectópica de 3,5 (95% CI 1,4-8,6) quando comparadas com não fumantes²⁰. Alterações na captação do complexo cumulus oócito pelas fímbrias e na movimentação ciliar da mucosa das tubas uterinas podem ser causa do aumento das taxas de gestação ectópica²¹ e até mesmo funcionar como fator tubário de infertilidade em mulheres tabagistas.

O efeito do tabagismo na fertilidade masculina ainda é discutível. Alguns estudos mostram que o tabagismo não afeta a qualidade seminal²², enquanto outros mostram redução na densidade, motilidade e até mesmo na morfologia dos espermatozóides, chegando a achar queda na concentração de espermatozóides de aproximadamente 22%, dependendo da quantidade de cigarros fumada²³. Apesar da diminuição nos parâmetros seminais em tabagistas ser comum, esses valores costumam manter-se dentro do normal.

Há autores que sugerem associação negativa do tabagismo masculino com a fertilidade maior até mesmo que para o tabagismo na mulher^{18,24}. Fuentes, apesar de ter achado associação negativa na quantidade de oócitos obtidos conforme o nível de cotinina em fluido folicular, não achou diferença nas taxas de gestação entre casais em que a mulher fumava ou não, porém mostrou diferença significativa caso o marido fosse tabagista, independente da mulher ser ou não, nas taxas de nascidos vivos. É sabido que o DNA do espermatozóide é mais vulnerável a lesão ambiental que o

do oócito, que parece ter mecanismos de reparação melhor⁶, o que explicaria a diminuição nas taxas de nascidos vivos e provável aumento nas taxas de aborto precoce.

Estudos mostram que o tabagismo diminui a expressão e a atividade de diversas enzimas antioxidantes do espermatozóide¹⁸, principalmente da GPx-4, isoforma cuja deficiência já foi relacionada a infertilidade masculina²⁵ e alteração de morfologia dos espermatozoides²⁶. Esse estudo foi incapaz de mostrar a capacidade do cigarro de causar lesão oxidativa no DNA de espermatozoides, porém mostra que o cigarro é capaz de alterar a estrutura molecular do espermatozóide, o que deve alterar a fertilidade de maneira ainda não totalmente conhecida.

Influência nos resultados de reprodução assistida

Muitos são os estudos que tentam demonstrar possíveis influências do cigarro em ciclos de reprodução assistida. Uma meta-análise de sete estudos relevantes mostrou OR de 1,79 (95% CI 1,24- 2,59) de sucesso na primeira tentativa de FIV (Fertilização In Vitro) de não fumantes sobre fumantes, sugerindo que as tabagistas precisam de aproximadamente o dobro de tentativas de FIV para engravidar em relação às não fumantes²⁷.

Os motivos desses resultados não são ainda totalmente explicados. A quantidade média de gonadotrofina usada para tabagistas que estão sendo submetidas a FIV é maior do que a de não fumantes¹⁶, há pico mais baixo de estradiol sérico, menor quantidade de oócitos obtidos, maior número de ciclos cancelados, menores taxas de implantação e mais ciclos com falha de fertilização²⁸.

Um possível mecanismo de comprometimento da qualidade oocitária seria a presença de toxinas do cigarro no fluido folicular. A concentração de Cádmio, uma conhecida toxina ovariana, é maior em tabagistas²⁹. A concentração de cotinina tem relação direta com o número de cigarros

fumados por dia. Mesmo mulheres submetidas ao tabagismo passivo têm níveis de cotinina detectáveis no fluido folicular, indicando que mesmo nesses casos o cigarro pode interferir na fertilidade³⁰.

Um estudo recente não conseguiu demonstrar diferença na quantidade de oócitos obtidos entre tabagistas e não tabagistas, porém foi capaz de mostrar diminuição significativa na quantidade de oócitos obtidos com o aumento nos níveis de cotinina no líquido folicular após estimulação em pacientes submetidas a técnica de ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection*)²⁴. Este resultado mostra um provável efeito cumulativo de metabólitos do cigarro no ovário. O mesmo estudo achou diferença próxima de significativa nas taxas de implantação em favor das não fumantes.

Outro estudo recente, com 130 pacientes submetidas a ICSI devido a fator masculino grave, encontrou diferença significativa na taxa de fertilização dos óvulos das pacientes em favor das não fumantes, apesar de não ter encontrado diferença em nenhum outro parâmetro³¹. Esses estudos citados anteriormente, bem como a grande maioria dos estudos, foram incapazes de demonstrar diferenças significativas nas características do embrião.

Em relação a implantação do embrião, estudo³² avaliando 785 ciclos de oócitos doados mostrou que as taxas de implantação em mulheres tabagistas são mais baixas. Especula-se que nas tabagistas há diminuição da aderência endometrial, como já foi até mesmo demonstrado em cultura de células de carcinoma endometrial tratadas com produtos presentes no cigarro³³.

Parece haver relação dose-dependente entre a piora nos parâmetros das técnicas de fertilização e o número de cigarros fumados. Há autores que sugerem que não há diferença de resultados entre não fumantes e mulheres que fumam até 5 cigarros por dia³⁴.

Através de estudo prospectivo que durou 5 anos, controlado para fatores de confusão que estudou 221 casais³⁵ submetidos a tratamento de reprodução demonstrou efeito de tempo de tabagismo e resultados positivos. Para uma mulher que tenha fumado alguma vez na vida, o risco de não ter sucesso no tratamento mais do que dobra (risco relativo= 2,5). Cada ano que a mulher fuma esteve associado a aumento de 9% de chance de insucesso de tratamento.

As técnicas de reprodução assistida parecem, portanto, não serem capazes de compensar a diminuição na fecundidade natural associada ao tabagismo.

ÁLCOOL

Mulheres que bebem pelo menos seis doses em um dia pelo menos uma vez por semana tem tendência aumentada de sofrer de desordens menstruais, como dismenorréia, aumento de fluxo menstrual e desconforto pré menstrual²⁷.

O consumo de álcool aumenta a meia vida de estradiol em mulheres menopausadas que fazem reposição hormonal³⁶ e aumenta os níveis de estrogênio em mulheres que fazem uso de anticoncepcional³⁷. O álcool aumenta significativamente o nível sérico e urinário de estradiol, especialmente na época da ovulação³⁸. Esse tipo de alteração hormonal pode ser capaz de prejudicar a fertilidade feminina.

Mulheres que consomem bebida alcoólica em grande e moderada quantidade têm taxas maiores de abortamento espontâneo (OR= 2,3) e resultados adversos na gestação, como Apgar menor, restrição de crescimento intra-uterino (OR= 2,3), baixo peso ao nascimento (OR= 2,6) e aumento nas taxas de malformações congênitas^{39, 40, 41}. O consumo moderado de bebidas alcoólicas tem sido associado até mesmo ao desenvolvimento de endometriose⁴².

No que diz respeito aos homens, o consumo de álcool crônico está associado a redução do diâmetro dos túbulos seminíferos e do epitélio germinativo, diminuição do número total de células no ejaculado, aumento no número de espermatozóides com morfologia alterada e aumento no número de espermatozóides com alteração de motilidade^{43,44}. Além disso, 8% a 58%⁴⁵ dos homens que consomem álcool sofrerão de alguma patologia sexual, seja impotência, atrofia testicular e diminuição do interesse sexual.

Influência nos resultados em fertilização assistida

O consumo de álcool é capaz de diminuir parâmetros de um ciclo de reprodução assistida. O número de oócitos aspirados pode diminuir em até 13% para mulheres que consomem mais de 12g de álcool por dia, quando comparadas às que bebem em quantidade menor. Estudos mostram que o uso de álcool diminui as taxas de sucesso de tratamentos de reprodução assistida, e que essa diminuição tem relação com o tempo que consumiu álcool pela última vez antes do início do tratamento. No caso de consumo de 12g de álcool por dia até um mês antes da tentativa, a chance de não engravidar no tratamento cai 2,86 vezes. Se o período de tempo for mudado para 1 semana antes da tentativa, a chance de gravidez cai em 4,14 vezes, apesar desse valor não ter atingido nível de significância neste estudo. O aumento na ingestão alcoólica de uma taça de vinho por dia por um mês e por uma semana antes do FIV resulta em chance menor de gravidez de 4,52 e 5,77 vezes respectivamente, porém novamente, sem atingir valor significativo estatisticamente. Isso leva a acreditar que o consumo de álcool pela mulher tem efeito adverso para sucesso de FIV, sendo que o mês e a semana anterior à tentativa seriam os períodos críticos para o consumo⁴⁶.

O consumo de bebida alcoólica por parte do homem não parece afetar de maneira significativa a concentração e morfologia dos espermatozóides.

Não afeta também o número de oócitos fertilizados, o número de embriões transferidos e as taxas de gravidez de casais submetidos a FIV, porém o número de nascidos vivos parece ser menor para casais onde o homem consome álcool. Entre casais que conseguem engravidar em ciclos de FIV, os que o homem consome mais de 12g de álcool por dia, tem mais que o dobro de risco de abortamento espontâneo quando comparado aos que consomem menor quantidade (2,7 vezes maior). Os riscos de aborto aumentam quanto mais próximo do tratamento for a ingestão de álcool, sendo de 3,99 vezes para consumo 1 mês antes, 5,97 uma semana antes e 38,04 vezes na semana da coleta dos espermatozóides. Portanto, o consumo de álcool pelo homem em menos de um mês antes da FIV já aumenta a chance de perda fetal, diminuindo as taxas de nascidos vivos⁴⁶.

CONCLUSÃO

O tabagismo e o etilismo são hábitos nocivos à saúde em geral. A grande maioria da população conhece seus riscos no que diz respeito à parte respiratória, cardíaca e vascular, principalmente. Poucos sabem porém que esses hábitos podem ser decisivos na hora de decidir engravidar naturalmente ou com ajuda de tratamento. A dificuldade em mudar de estilo de vida é muito grande, mesmo para casais que tem como motivação o objetivo de ter um filho, e mesmo com toda ajuda medicamentosa e psicológica que temos disponíveis atualmente.

Apenas 18% das mulheres recebem orientação do médico sobre tabagismo hoje em dia. Esse é um resultado que os médicos têm obrigação de mudar. A revelação de que parte da baixa taxa de fecundidade está associada ao tabagismo e etilismo pode ser revertida é um poderoso incentivo quando incluído no aconselhamento médico. Quando bem-sucedida, a cessação do tabagismo e etilismo representa um importante e eficaz tratamento para a infertilidade.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 2008;90, Suppl 3
- 2- Templeton A. Infertility-epidemiology, aetiology and effective management. Health Bull 1995;53:294-8
- 3- Mohamed AM Hassan and Stephen R Killick. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. Fertil Steril 2004;81:384-392
- 4- The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. Fertil Steril 2008;90, Suppl 3
- 5- Olatunbosun OA, Edouard L, Pierson RA. How important is health promotion in the lifestyle of infertile couples? Clin Exp Obstet Gynecol 1997;24:183-6
- 6- Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. Hum Reprod Update 2000;6:122-131
- 7- Roth L, Taylor HS. Risks of smoking to reproductive health: assessment of women's knowledge. Am J Obstet Gynecol 2001;184:934-9

- 8- Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998;13:1532-9
- 9- Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. Delayed conception and active and passive smoking: The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril* 2000;74:725-33
- 10- Mattison DR, Plowchalk DR, Meadows MJ, Miller MM, Malek A, London S. The effect of smoking on oogenesis, fertilization and implantation. *Semin Reprod Endocrinol* 1989;7:291-304
- 11- Vilorio T, Meseguer M, Martinez-Conejero JA, O'Connor JE, Remohi J, Pellicer A, Garrido N. Cigarette smoking affects specific sperm oxidative defense but does not cause oxidative DNA damage in infertile men. *Fertil Steril* 2009. Article in Press.
- 12- Cooper GS, Baird DD, Hulka BS, Weinberg CR, Savitz DA, Hughes CL Jr. Follicle-stimulating hormone concentrations in relation to active and passive smoking. *Obstet Gynecol* 1995;85:407-11
- 13- Lucero J, Harlow B, Barbieri L, Sluss P, Cramer D. Early follicular phase hormone levels in relation to patterns of alcohol, tobacco, and coffee use. *Fertil Steril* 2001;76:723-9
- 14- Basu J, Mikhail MS, Palan PR, Thyssen B, Bloch E, Romney SL. Endogenous estradiol and progesterone concentrations in smokers on oral contraceptives. *Gynecol Obstet Invest* 1992;33:224-7.
- 15- Geisler J, Omsjo IH, Helle SI, Ekse D, Silsand T, Lonning PE. Plasma oestrogen fractions in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy: influence of route of administration and cigarette smoking. *J Endocrinol* 1999;162:265-70.

- 16- MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med* 1982;307:1062-5
- 17- Zenzes MT, Wang P, Casper RF. Cigarette smoking may affect meiotic maturation of human oocytes. *Hum Reprod* 1995;10:3213-7
- 18- Ellenbogen A. The effect of male and female smoking on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 2004;82: 131
- 19- Rubes J, Lowe X, Moore D 2nd, Perreault S, Slott V, Evenson D. Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertil Steril* 1998;70:715-23
- 20- Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:493-8
- 21- Knoll M, Talbot P. Cigarette smoke inhibits oocyte cumulus complex pick-up by the oviduct in vitro independent of ciliary beat frequency. *Reprod Toxicol* 1998;178:493-8
- 22- Martini AC, Molina RI, Estofan D, Senestrari D, Fiol de Cuneo M, Ruiz RD. Effects of alcohol and cigarette consumption on human seminal quality. *Fertil Steril* 2004;82:374-7.
- 23- Stillman RJ, ed. *Seminars in reproductive endocrinology: smoking and reproductive health*. New York Thieme Medical Publishers;1989
- 24- Fuentes A, Munoz A, Barnhart K, Arguello B, Diaz MM, Pommer R. Recent cigarette smoking and assisted reproductive Technologies outcome. *Fertil Steril* 2009. Article in press.
- 25- Foresta C, Flohe L, Garolla A, Roveri A, Ursini F, Maiorino M. Male fertility is linked to the selenoprotein phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biol Reprod* 2002;67:967-71

- 26- Garrido N, Meseguer M, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Pro-oxidative and anti-oxidative imbalance in human sêmen and its relation with male fertility. *Asian J Androl* 2004;6:59-65
- 27- Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, Krischker U, Neumann K. Smoking and in vitro fertilization: a meta- analysis. *J assist Reprod Genet* 1997;14:596-9
- 28- Wilsnack S, Klassen A, Wilsnack R. Drinking and reproductive dysfunction among women in a 1981 national survey. *Alcohol Clin Exp Res* 1984;8:451-8
- 29- Zenzes MT, Krishnan B, Zhang H, Casper RF. Cadmium accumulation in follicular fluid of women in in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers. *Fertil Steril* 1995;64:599-603
- 30- Zenzes MT, Reed TE, Wang P, Klein J. Cotinine, a major metabolite of nicotine, is detectable in follicular fluids of passive smokers in in vitro fertilization therapy. *Fertil Steril* 1996;66:614-9
- 31- Gruber I, Just A, Birner M, Losch A. Effect of a woman's smoking status on oocyte, zygote, and day 3 pre-embryo quality in in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 2008;90:1249-52
- 32- Soares SR, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod* 2007;22:543-7
- 33- Shiverick KT, Sarafia C. Cigarette smoking and pregnancy I: ovarian, uterine and placental effects. *Placenta* 1999;20:265-72.
- 34- G. Sahin, E.N. Tavmergen Goker, A. Akdogan, R. Levi, E. Tavmergen. The effect of smoking on ART cycle parameters. *Fertil Steril* 2007;88:135-S136
- 35- Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-fallopian transfer. *Hum Reprod* 2001;16:1389-90

- 36- Ginsburg ES, Walsh BW, Shea BF, Gao X, Gleason RE, Barbieri RL. The effects of ethanol on the clearance of estradiol in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1995;63:1227-30.
- 37- Sarkola T, Makisalo H, Fukunaga T, Eriksson CJ. Acute effect of alcohol on estradiol, estrone, progesterone, prolactin, cortisol, and luteinizing hormone in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:722-7
- 38- Reichman ME, Judd JT, Longcope C, Schatzkin A, Clevidence BA, Nair PP. Effects of alcohol consumption on plasma and urinary hormone concentrations in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:722-7
- 39- Windham GC, Von Behren J, Fenster L, Schaefer C, Swan SH. Moderate maternal alcohol consumption and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology* 1997;8:509-14
- 40- Windham GC, Fenster L, Hopkins B, Swan SH. The association of moderate maternal and paternal alcohol consumption with birthweight and gestational age. *Epidemiology* 1995;6:591-7
- 41- Weathersbee P, Lodge J. A review of ethanol's effects on the reproductive process. *J Reprod Med* 1978;21:63-78
- 42- Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Infertility in women and moderate alcohol use. *Am J Public Health* 1994;84:1429-32
- 43- Abel E. Pharmacology of alcohol. In *Marijuana, tobacco, alcohol and reproduction*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1983.
- 44- Muthusami KR, Phil M, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril* 2005;84:919-924
- 45- Schiavi RC. Chronic alcoholism and male sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther* 1990;16:23
- 46- Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in

vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. Fertil Steril
2003;79:330-9