



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS

UNIPAC - BARBACENA

CURSO DE NUTRIÇÃO

MARIÊTTA DE BARROS MOREIRA

POLYANA BERTOLIN PRESOTI

**IMPACTO DE ALIMENTOS, NUTRIENTES E COMPOSTOS BIOATIVOS NA
PRECONCEPÇÃO EM MULHERES: UMA REVISÃO**

BARBACENA

2021

MARIÊTTA DE BARROS MOREIRA

POLYANA BERTOLIN PRESOTI

**IMPACTO DE ALIMENTOS, NUTRIENTES E COMPOSTOS BIOATIVOS NA
PRECONCEPÇÃO EM MULHERES: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Nutrição do
Centro Universitário Presidente Antônio
Carlos – UNIPAC, como requisito
obrigatório para obtenção do título de
Bacharela em Nutrição.

Orientadora: Lívia Botelho da Silva Sarkis.

BARBACENA

2021

MARIÊTTA DE BARROS MOREIRA

POLYANA BERTOLIN PRESOTI

**IMPACTO DE ALIMENTOS, NUTRIENTES E COMPOSTOS BIOATIVOS NA
PRECONCEPÇÃO EM MULHERES: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Nutrição do
Centro Universitário Presidente Antônio
Carlos – UNIPAC, como requisito
obrigatório para obtenção do título de
Bacharela em Nutrição.

Orientador (a): Lívia Botelho da Silva
Sarkis.

Entregue em: 03/12/2021



LÍVIA BOTELHO DA SILVA SARKIS



MARIÊTTA DE BARROS MOREIRA



POLYANA BERTOLIN PRESOTI

BARBACENA

2021

ATUAÇÃO DE ALIMENTOS, NUTRIENTES E COMPOSTOS BIOATIVOS NA PRECONCEPÇÃO EM MULHERES: UMA REVISÃO

Mariêta de Barros Moreira¹

Polyana Bertolin Presoti¹

Lívia Botelho da Silva Sarkis²

1. Acadêmica do curso de Bacharelado em Nutrição, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos-UNIPAC, Barbacena-MG.

2. Professora orientadora do curso de Bacharelado em Nutrição, Mestra em Saúde, Nutricionista, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos-UNIPAC, Barbacena-MG.

RESUMO

A infertilidade é uma doença causada por diversos fatores, que atinge uma gama enorme de indivíduos, sendo caracterizada como a incapacidade biológica de reprodução, após doze meses de relações sexuais frequentes, sem o uso de métodos contraceptivos, afetando homens e mulheres, com ou sem filhos. O objetivo do estudo foi realizar uma revisão narrativa da literatura para investigar a atuação de alimentos, nutrientes e compostos bioativos na concepção feminina. Realizou-se uma pesquisa bibliográfica utilizando as bases de dados PubMed, Scielo, Bireme e Lilacs, nas quais foram selecionados artigos dos últimos 7 anos, na língua portuguesa, inglesa e espanhola. Sugere-se que diversos fatores modificáveis interferem na fertilidade, como o estresse, o tabagismo, o etilismo, o uso de drogas e da cafeína, além do peso corporal e a exposição a poluentes ambientais, sendo necessário mais estudos sobre o tema. Além disso, a ingestão de determinados nutrientes pode contribuir para a concepção, como o ômega-3, ácido fólico, vitamina D, magnésio, zinco, selênio e vitamina E, e, por isso, o profissional nutricionista deve se atentar para a prescrição de suplementos e/ou alimentos fontes destes compostos. Com os resultados da presente revisão da literatura, pode-se dizer que os alimentos, nutrientes e compostos bioativos, como ômega 3, zinco, magnésio, vitamina D, devem ser considerados significativos no tratamento de mulheres com infertilidade, não devendo ser tratada como um fator isolado, devido aos diversos outros fatores que também podem interferir nesse processo.

Palavras-chave: Infertilidade feminina. Ciências da Nutrição. Fertilidade. Substâncias para a infertilidade Feminina.

ABSTRACT

Infertility is a disease caused by several factors, which affects a huge range of individuals, characterized as the biological inability to reproduce, after twelve months of frequent sexual intercourse, without the use of contraceptive methods, affecting men and women, with or without sons. The aim of the study was to carry out a narrative review of the literature to investigate the role of food, nutrients and bioactive compounds on female preconception. A bibliographic search was carried out using the PubMed, Scielo, Bireme and Lilacs databases, in which articles from the last 7 years were selected, in Portuguese, English and Spanish. It is suggested that several modifiable factors interfere with fertility, such as stress, smoking, alcoholism, the use of drugs and caffeine, in addition to body weight and exposure to environmental pollutants, requiring further studies on the subject. In addition, the intake of certain nutrients can contribute to conception, such as omega-3, folic acid, vitamin D, magnesium, zinc, selenium and vitamin E, and, therefore, the professional nutritionist should pay attention to the prescription of supplements and/or food sources of these compounds. With the results of the present literature review, it can be said that foods, nutrients and bioactive compounds, such as omega 3, zinc, magnesium, vitamin D, should be considered significant in the treatment of women with infertility, and should not be treated as a isolated factor, due to several other factors that can also interfere in this process.

Keywords: Infertility, Female. Nutritional Sciences. Fertility. Fertility Agents, Female.

1 INTRODUÇÃO

A infertilidade é uma doença causada por diversos fatores e atinge muitos indivíduos, sendo caracterizada como a incapacidade biológica de reprodução, após doze meses de relações sexuais frequentes, sem o uso de métodos contraceptivos, afetando homens e mulheres, com ou sem filhos. Até mesmo um casal que já possui filhos, está exposto à infertilidade.¹

Ela pode ser classificada de duas formas, como primária ou secundária. A primária refere-se à inexistência de gestação anterior. Já na secundária retrata os casos em que houve alguma gravidez anteriormente.¹ Para a maioria dos casais, a gestação é sinônimo de realização de um sonho, tornando a incapacidade de uma concepção um fator frustrante, que desencadeia graves disfunções emocionais, físicas, sociais, psicológicas e sexuais em suas vidas.²

Alguns fatores interferem na preconcepção, e principalmente, aqueles que são modificáveis, precisam ser identificados e considerados para o auxílio de um tratamento na preconcepção, ou para uma concepção saudável.²

O estilo de vida é um desses fatores modificáveis que implica a infertilidade, uma vez que pode levar à alteração no estado nutricional, destacando-se a obesidade. De acordo com a literatura, a obesidade, altamente prevalente entre as mulheres com idade reprodutiva, possui relação com a dificuldade de engravidar, pois a obesidade, na maioria das vezes, pode estar ligada a uma alimentação de alta ingestão em lipídios e o excesso desse macronutriente prejudica a funcionalidade do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano (HPO) feminino e a fertilidade. A dieta influencia diretamente na fertilidade humana, favorecendo ou dificultando o objetivo do indivíduo.³

Pesquisas e estudos sugerem uma associação entre infertilidade e hábitos alimentares inadequados, que podem levar à deficiência de determinados nutrientes como Vitamina B12, B6, folato, vitamina D, cálcio, iodo, ferro e selênio.^{2,4}

Além disso, associados a alimentação, existem compostos bioativos, vitaminas e minerais específicos que contribuem para a preconcepção feminina, desempenhando um papel valioso no processo fisiológico. O consumo adequado destes compostos bioativos é de extrema importância para a qualidade,

maturação, fertilização e implementação de ovócitos, além da redução do estresse oxidativo, desempenhado principalmente pelos antioxidantes.²

Entre os componentes que auxiliam na fertilidade, destacam-se as fibras, ômega-3, vitaminas do complexo B (em especial a B12 e ácido fólico), vitaminas D e E, magnésio, zinco e selênio.^{2,5}

De acordo com Koga et al. (2020)⁶ a ingestão diária de 400-800 µg de ácido fólico já é recomendada desde a década de 90, para as mulheres em idade fértil, a fim de prevenir defeitos do tubo neural, contribuindo para a manutenção da gestação. No mesmo estudo, pode-se observar que o zinco é outro nutriente considerado essencial para o desenvolvimento fetal, sendo recomendada sua suplementação para reduzir a incidência de partos prematuros. Apenas não foi observada associação entre infertilidade e concentração de cobre. Já o selênio é considerado um nutriente com função antioxidante juntamente com a vitamina E, porém, sabe-se que os resultados de pesquisas não são promissores em relação aos benefícios da suplementação com antioxidantes em mulheres inférteis.⁶

Com relação ao consumo de álcool e cafeína, alguns estudos demonstraram associação com infertilidade. Entretanto, os dados sobre a relação destes compostos com os resultados dos tratamentos de infertilidade são escassos e desordenados. Portanto, se faz necessária a realização de mais pesquisas abordando sobre esse consumo para fornecer um maior suporte científico para as recomendações.^{7,8}

Por fim, a adesão a dietas saudáveis que favoreçam o consumo de frutos do mar, aves, grãos inteiros, frutas e vegetais está relacionada a melhor fertilidade nas mulheres e melhora qualidade do sêmen nos homens. Embora um quadro completo do papel da nutrição na fertilidade esteja longe de estar completo, muito progresso foi feito. As lacunas mais salientes nas evidências atuais incluem a consideração conjunta das dietas femininas e masculinas e o teste dos resultados mais consistentes em estudos randomizados.⁹

Devido à escassez de estudo que discorrem sobre a relação entre a infertilidade feminina e os fatores que interferem sobre a mesma, a presente pesquisa justifica-se pela importância de produzir informações e conhecimento sobre tal assunto, visto que os dados coletados poderão ser utilizados como base para a elaboração de políticas públicas de saúde da mulher no Brasil, mais

direcionadas e efetivas. Para isso, objetivou-se a realização de uma revisão narrativa da literatura para investigar a atuação de alimentos, nutrientes e compostos bioativos na preconcepção em mulheres.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre a atuação de alimentos, nutrientes e compostos bioativos na preconcepção feminina.

No presente estudo foram utilizadas as seguintes bases de dados: PubMed, Scielo, Bireme e Lilacs. Foram selecionados artigos científicos na língua portuguesa, inglesa e espanhola, publicados entre 2014 e 2021. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Ciências da Nutrição”, “Infertilidade feminina”, “Substâncias para a infertilidade Feminina” e “Fertilidade”.

As coletas de dados partiram da seguinte ordem: primeiramente foi feita a leitura dos títulos, em seguida, a leitura dos resumos, e por último, a leitura dos artigos na íntegra, com o objetivo de verificar se o conteúdo condizia com o tema e selecionando aqueles que se encaixaram nos critérios de inclusão.

Dos 166 artigos encontrados foram incluídos 61 artigos científicos cujo foco do assunto esteve relacionado ao tema de nutrição para fertilidade feminina, experimentais, ensaio clínico randomizado, coorte, transversal, transversal prospectivo e revisões da literatura, publicados no idioma português, inglês e espanhol. Foram excluídos os artigos que não demonstraram os benefícios de alimentos/nutrientes/compostos bioativos na fertilidade ou que não se encaixaram nos critérios de inclusão.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Fatores externos que influenciam na fertilidade feminina

A infertilidade é caracterizada como a incapacidade de conceber após doze meses de relações sexuais desprotegidas, o que muitas vezes, leva o casal infértil a procurar possíveis diagnósticos e tratamentos, podendo afetar seu estado físico, emocional, psicológico e financeiro. Vários são os fatores que influenciam a fertilidade masculina e feminina, dentre eles, existem fatores modificáveis. Atualmente existem evidências crescentes de que a nutrição pode desempenhar um papel importante no ajuste dos resultados relacionados à fertilidade em homens e mulheres.¹⁰

Dentre os fatores modificáveis destaca-se que eles exercem um impacto negativo na fertilidade das mulheres, podemos citar: tabagismo, álcool e drogas; cafeína; estresse; exposição crônica a poluentes ambientais; distúrbios metabólicos (diabetes e obesidade) e hábitos alimentares.¹¹

3.1.1 *Tabagismo, álcool, drogas e Cafeína*

Já se sabe que o uso de cigarros, álcool e drogas causam dependência, além de uma gama de prejuízos à saúde de quem pratica esse ato. Atualmente vem sendo discutido o impacto que esses fatores modificáveis afetam diretamente na fertilidade das mulheres, e infelizmente os resultados ainda são poucos compreendidos devido escassez de estudos. Entretanto, alguns estudos clínicos sugerem que o tabagismo está relacionado à diminuição da fertilidade e outros estudos relacionados ao consumo de álcool e drogas tem demonstrado resultados conflitantes.^{12,13,14,15,16}

De acordo com a literatura, altas doses de cafeína podem influenciar negativamente na fertilidade. Em geral, a ingestão de café entre 3 a 4 xícaras por dia, não é capaz de influenciar negativamente na saúde de uma pessoa. Porém, em doses mais elevadas, pode afetar a fertilidade, podendo interferir na qualidade do espermatozoide, na ovulação e até nas características menstruais.^{17,18}

Em outro estudo prospectivo, incluindo 7.574 mulheres dinamarquesas, não foi observada associação entre o consumo de café, chá ou cafeína total com o risco de infertilidade.¹⁹

Já no estudo de Lyngsø et al.²⁰, não foram evidenciadas associações entre o consumo de café/caféina e fertilidade entre mulheres/casais que tentaram engravidar naturalmente ou que receberam tratamento para a fertilidade. Entretanto, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos e a Organização Mundial da Saúde (OMS) aconselham mulheres que planejam engravidar ou mulheres grávidas a limitar o consumo de café a um máximo de duas a três xícaras / 200 a 300 mg de cafeína por dia.²⁰

3.1.2 Estresse

Um outro fator externo que se relaciona à infertilidade feminina é o estresse. A questão da infertilidade para casais pode causar sentimentos e emoções como dor, sofrimento e estresse, portando o manejo do estresse é uma opção, sendo necessário tratamento multidisciplinar, juntamente com o psicólogo. Porém, a Sociedade Americana de Medicina Reprodutiva e a Sociedade Europeia de Reprodução Humana e Embriologia não descrevem requisitos formais para o acompanhamento psicológico para pacientes com infertilidade, mesmo existindo reconhecimento de que as intervenções psicológicas na prática de rotina em clínicas de tecnologia reprodutiva assistida sejam benéficas.^{21,22,23}

Sendo assim, está claramente estabelecido que intervenções psicológicas para mulheres inférteis tem o potencial de diminuir significativamente a ansiedade e depressão, que por consequência podem elevar as taxas de gravidez.^{23,24}

3.1.3 Exposição Crônica a Poluentes Ambientais

Sabe-se que a fertilidade da mulher está ligada ao bom funcionamento das funções ovarianas e hormonais, sendo que, qualquer tipo de desregulação das vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento fisiológico do ovócito e / ou embrião aumentam as dificuldades de engravidar. Os estudos feitos sobre os poluentes mostram que na reprodução feminina, os efeitos de um único agente são baixos. Entretanto, na população em geral, as mulheres são expostas a uma combinação de vários tóxicos nocivos diariamente, fazendo que a combinação

desses fatores predisponentes possa aumentar o risco de desenvolvimento de doenças.^{25,26}

Segundo relatórios recentes, a exposição prolongada à poluição ambiental e às mudanças climáticas está sendo o maior parâmetro de risco, segundo relatórios recentes, fazendo que aumente significativamente os defeitos congênitos. Diante disso, pressupõe-se que o tempo e duração da exposição materna a uma mistura complexa de produtos químicos ambientais prejudica o sistema neuroendócrino fetal de uma maneira específica do sexo, já que a expressão de alguns genes envolvidos no desenvolvimento neuroendócrino é alterada no feto masculino em comparação com o controle.²⁷

As consequências da poluição ambiental para a saúde humana ainda é motivo de debate e discussão para um estudo mais aprofundado, porém os dados demonstram que um ecossistema mais seguro pode contribuir significativamente para a saúde reprodutiva.²⁵

3.1.4 Distúrbios Metabólicos: Diabetes e Obesidade

Há evidência científica que associa diabetes e obesidade à disfunção reprodutiva, tanto feminina quanto masculina, está cada vez maior. Tem sido descrito na literatura que as mulheres obesas têm uma maior probabilidade de serem inférteis do que as com Índice de Massa Corporal (IMC) normal. Adicionalmente, a resistência à insulina provoca redução da produção de SHBG (Globulina de Ligação de Hormônios Sexuais) que em última análise parece ser a responsável pelo hiperandrogenismo funcional relativo que tem efeitos deletérios ao nível das células da granulosa, contribuindo assim para os distúrbios menstruais e anovulação.²⁸

Sendo assim, as orientações sobre um possível tratamento com o intuito de amenizar o problema envolvem principalmente o controle da glicemia, incluindo mudanças no cotidiano, como uma reeducação alimentar conciliado a prática de atividades físicas, além do acompanhamento ao nutricionista que poderá orientar para uma perda de peso saudável, auxiliando o controle da obesidade.²⁹

3.1.5 Hábitos Nutricionais

Alguns autores pesquisados enfatizam que os hábitos alimentares saudáveis, envolvendo o consumo de gorduras saudáveis, peixes, aves, grãos inteiros, frutas e vegetais, estão relacionados diretamente a uma melhora no quadro de fertilidade em ambos os sexos.³⁰ Ademais, alguns alimentos, nutrientes e compostos bioativos específicos geram benefícios para a fertilidade, conforme será descrito de forma mais detalhada a seguir.

3.2 Biodisponibilidade, mecanismos e necessidades de suplementação dos nutrientes e compostos que favorecem a preconcepção feminina

De acordo com a literatura, observa-se uma relação entre alguns nutrientes e compostos bioativos com a infertilidade, sendo os principais: ômega-3, vitaminas do complexo B (em especial o ácido fólico); vitaminas D e E; magnésio, zinco e selênio. Cada um deles auxilia na fertilidade através de um mecanismo específico.

3.2.1 Ômega 3

Os ácidos graxos poliinsaturados abrangem as famílias de ácidos graxos ômega-3 e ômega-6, que, por não serem sintetizados por humanos, precisam ser consumidos. Os principais ácidos graxos da família ômega-3 são o alfa-linolênico (ALA), eicosapentanoico (EPA) e docosahexanoico (DHA) e os principais da família ômega-6 são o ácido linoleico e araquidônico. Esse grupo de ácidos graxos não podem ser sintetizados pelo organismo, mas podem ser convertidos a partir do consumo dos ácidos linoleico e alfa-linolênico presentes na dieta.³¹

Nos dias atuais, observa-se um elevado consumo de óleo de soja, fonte principal de ácido linoleico, o que foi associado a diminuição da concentração de EPA e DHA no tecido, podendo ser um fator associado à infertilidade masculina nos Estados Unidos, durante o século XX.³²

Durante essa época, do século XX, o agronegócio corporativo e as práticas agrícolas modernas dos países começaram a produzir uma dieta contendo baixos níveis de ômega-3 e altos níveis de ômega-6. Consequentemente, essa mudança resultou em uma alteração nutricional ligada

a um aumento significativo na prevalência de fatores de ganho de peso e obesidade que contribuem para a infertilidade.³²

Atualmente, existem preocupações médicas pelos baixos níveis de DHA em espermatozoides humanos, o que pode estar associado à infertilidade. Acredita-se que a concentração elevada de gordura trans ou saturadas na alimentação pode diminuir o DHA nos espermatozoides. O número de ensaios clínicos com suplementação de ômega-3 em homens com deficiência de esperma é limitado, porém é demonstrado que a suplementação de ômega-3 por mais de quatro semanas melhora os resultados da análise do esperma. Alguns alimentos quando inseridos na dieta, por exemplo as nozes (75g por dia durante 12 semanas), melhoram a vitalidade, a morfologia e a motilidade dos espermatozoides, por serem fontes de antioxidantes.³³

Em mulheres inférteis é comum períodos dolorosos ou cólicas menstruais intensas, devido ao desequilíbrio entre eicosanoides anti-inflamatórios, vasodilatadores derivados de ácidos graxos ômega-3 e eicosanoides vasoconstritores pró-inflamatórios derivados de ácidos graxos ômega-6. Esses sintomas da dismenorreia podem ser amenizados com a suplementação de ômega-3, por eles aumentarem a proporção de tromboxano para prostaciclina, e, por isso, podem favorecer a gravidez, aumentando o fluxo sanguíneo uterino. Estudos recentes reforçam que a baixa ingestão de ácidos graxos trans e a alta ingestão de ômega-3 de cadeia longa pode ser benéfico para a fertilidade feminina.³³

A recomendação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) na preconcepção de ômega-3 é de 1,1g/dia.³⁴

3.2.2 Ácido Fólico

De acordo com a literatura, uma vitamina bastante associada à fertilidade é a vitamina B9, conhecida como ácido fólico. O ácido fólico contribui para a produção e regeneração das células, participando da síntese de proteínas e ácidos nucleicos. Por participar da síntese de purinas (guanina e adenina) e pirimidina (timina) para formação do DNA e RNA, possui uma grande importância na embriogênese, especificamente para a formação do tubo neural.⁵

Desde a década de 1990, é sido recomendado que mulheres em idade reprodutiva consumam 400-800 microgramas de ácido fólico por dia para prevenir defeitos do tubo neural.⁵

Em geral, o ácido fólico está envolvido na produção de ácido desoxirribonucléico (DNA) e desempenha um papel na formação de gametas, fertilização e grávidas. Concluindo que a ingestão de suplementos de ácido fólico está associada a redução do risco de aborto espontâneo.³⁵

Portanto, a recomendação diária de ácido fólico para mulheres e adolescentes em idade reprodutiva é de 400mcg diário, que pode ser obtido através de uma alimentação saudável, ou de alimentos fortificados ou suplementos. Tal recomendação pode ser alterada durante uma gravidez.³⁶

3.2.3 Vitamina D

A vitamina D é um micronutriente essencial que pode ser obtida através da alimentação e da exposição ao sol. Ela pode ser encontrada na forma de ergocalciferol em alimentos vegetais e na forma de colecalciferol em alimentos de origem animal. Com a exposição do indivíduo à luz UV solar, gera-se a forma colecalciferol a partir de síntese cutânea. Para ser convertida em sua forma ativa, a vitamina D passa por uma hidroxilação hepática transformando-se em 25(OH)D e posteriormente por uma hidroxilação renal transformando-se em 1,25(OH)₂D (calcitriol), a forma ativa da vitamina.^{34,37}

De acordo com a literatura, a deficiência de vitamina D pode estar associada à Síndrome do Ovário Policístico (SOP), leiomiomas uterinos e endometriose, estando consequentemente associada à infertilidade. Já em casos de mulheres em tratamento de infertilidade com deficiência de vitamina D, é recomendado a suplementação, especialmente para as que possuem SOP, resistência à insulina ou níveis baixos de hormônio anti-Mulleriano (AMH). Segundo algumas pesquisas, concentrações séricas de vitamina D estão positivamente associadas a marcadores de reserva ovariana, como o AMH.³⁸

Em cinco estudos publicados, incluindo 10.630 mulheres grávidas, os resultados demonstraram que um nível extremamente baixo de 25 (OH) D (<20 ng/ml) foi significativamente associado a um risco aumentado de Nódulo Pulmonar Solitário (NPS) no primeiro trimestre. Sendo assim, a deficiência

severa de vitamina D pode ser prejudicial para o desenvolvimento embrionário inicial.³⁹

Um outro estudo realizado por Mumford et al.⁴⁰ com 1.191 mulheres grávidas, teve como objetivo avaliar as associações entre os níveis de D-25OH, fertilidade, e aborto espontâneo. Concluíram que mulheres com níveis insuficientes de D-25OH (<75 nmol/L) tiveram menor probabilidade de engravidar quando comparadas àquelas com níveis suficientes (≥75 nmol/L).⁴⁰

Mesmo com essas informações, pode-se dizer que até o momento não foi possível tirar conclusões finais sobre os efeitos clínicos potencialmente benéficos da vitamina D na SOP e suas patologias relacionadas.⁴¹

A recomendação de vitamina D pela FIGO é de igual ou maior que 600UI.³⁴

3.2.4 Magnésio

O magnésio é um mineral essencial para inúmeras funções bioquímicas no ser humano, atuando em mais de 600 reações enzimáticas implicadas na síntese de proteínas, função mitocondrial, atividade neuromuscular, formação óssea e competência do sistema imunológico. Sua condição é relevante no desenvolvimento fetal durante a gestação e no crescimento do recém-nascido durante o período perinatal.⁴²

Além disso, o magnésio é essencial em vários estágios de desenvolvimento da produção e função do esperma, principalmente no controle das etapas de limitação de taxa na síntese de DNA e mitose. A ausência do magnésio pode ser associada a complicações dos sistemas reprodutivos feminino e também masculino. A deficiência deste mineral pode aumentar a infertilidade e risco de aborto, além de estar associada ao parto prematuro e bebês com baixo peso ao nascer.⁴³

A importância do magnésio para a produção e função do hormônio sexual se fundamenta como requisito essencial na infertilidade. Sabe-se que a função do estrogênio é um processo dependente do magnésio, sendo o magnésio responsável por controlar a ligação do FSH (hormônio folículo estimulante) aos receptores no ovário.⁴³ Além disso, a deficiência de magnésio foi associada ao

aumento do tônus das células musculares lisas que podem reduzir a obstrução de uma tuba uterina aberta.⁴⁴

A suplementação para atingir níveis ideais de magnésio, seria administração via oral de magnésio de 200 mcg por dia para normalizar o nível de magnésio eritrocitário.⁴⁵

3.2.5 Zinco

O zinco é um micronutriente que tem funções importantes em nosso corpo. Dentre delas destaca-se a atuação na regulação do crescimento celular, na liberação de hormônios, na reposta imunológica e na reprodução, sendo conhecido por desempenhar um papel importante no funcionamento do sistema reprodutivo feminino.⁴⁶

Um estudo feito recentemente por Grieger et al.⁴⁷ demonstrou que níveis plasmáticos mais baixos de zinco em mulheres estão associados ao maior tempo para iniciar uma gestação.^{47,48,49}

Uma outra pesquisa, que apurou a relação entre o status de zinco e as causas da infertilidade feminina, demonstrou que mulheres com síndrome do ovário policístico (SOP) são caracterizadas por níveis circulantes de zinco mais baixos, semelhante à deficiência de zinco que ocorre na endometriose.⁵⁰

A recomendação da FIGO sobre nutrição pré-concepção, em relação a ingestão diária de zinco, é de 8-9mg.³⁴

3.2.6 Selênio

O selênio é um mineral essencial, altamente biodisponível, de extrema importância para a saúde humana. As medidas mais usuais para avaliar os seus níveis corporais são as concentrações plasmáticas e séricas de selênio, que refletem a ingestão recente deste mineral na dieta.⁵¹

As medidas funcionais do status do selênio incluem glutational peroxidases e selenoproteína P, que atuam com papel importante na defesa antioxidante, na formação de hormônios da tireoide e na síntese de DNA, todos os quais afetam a fertilidade e a reprodução.⁵¹

Por mais que existam estudos demonstrando que o baixo nível de selênio durante a gravidez está associado a complicações da mesma, o papel do selênio durante eventos periconceptuais, como no desenvolvimento de ovócitos,

fertilização e implantação, não foi amplamente abordado. Porém, há relatos sobre sua importância no crescimento e maturação do folículo.^{51,52}

Em estudos recentes, observou-se que baixas concentrações de selênio no plasma materno estão associadas a um maior tempo para início de uma gestação e a um risco maior de subfertilidade. Além disso, mesmo após a exclusão das mulheres que necessitam de Terapia Anti-retroviral (TARV), as menores concentrações de selênio ainda estavam associadas a um risco maior de infertilidade.^{53,54}

Sendo assim, os mecanismos que relacionam o selênio com a saúde periconceptiva em mulheres, requerem mais investigação. Entretanto, recomenda-se aumentar a ingestão de selênio na dieta de mulheres que planejam engravidar.^{55,56}

A recomendação de ingestão diária pela FIGO é de 55ug de selênio por dia.³⁴

3.2.7 Vitamina E

Em razão das suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, o tocoferol, mais conhecido como vitamina E, tem uma função importante na fertilidade, na concepção, no nascimento e nos resultados reprodutivos.³⁴

A vitamina E é um descritor genético para todos os tocoferóis e tocotrienóis que exibem atividade alfa-tocoferol, ou seja, os oito diferentes tocoferóis e tocotrienóis estruturalmente relacionados, possuem atividade antioxidante.⁵⁷

Devido à sua propriedade de ser um eliminador de radicais livres, ele funciona como um antioxidante de quebra de cadeia, evitando a proliferação de radicais livres nas membranas e nas lipoproteínas plasmáticas, sendo assim o mesmo protege os ácidos graxos poliinsaturados (PUFAs) da peroxidação lipídica (LPO). Por esse motivo, é possível presumir que a vitamina E é provavelmente necessária durante o desenvolvimento embrionário para proteger os poliinsaturados (PUFAs) essenciais para o desenvolvimento. Foi demonstrado que este benefício durante o desenvolvimento do embrião pode ocorrer uma vez que a vitamina E passa facilmente pela placenta.⁵⁷

Em circunstâncias normais a moderadas, substâncias antioxidantes como a vitamina E removem espécies reativas de oxigênio ativamente, mas quando a produção de espécies reativas de oxigênio excede a taxa em que podem ser combatidos por antioxidantes, ocorre estresse oxidativo, que produz um grande impacto na função celular. Já é constatado na literatura que o estresse oxidativo prejudica os oócitos no processo de maturação e clivagem, levando a separação dos cromossomos durante a meiose, ocasionando um prejuízo na fertilização, bloqueio de embriões no estágio de duas células e baixos resultados de gravidez.⁵⁸

Os antioxidantes podem ser encontrados no fluido folicular, que está facilmente disponível durante a coleta do oócito e, teoricamente, representa uma fonte ideal de preditores bioquímicos não invasivos da qualidade do oócito.³² Entretanto, alguns estudos com o objetivo de encontrar um bom preditor molecular da qualidade oocitária em fluido folicular, não foram capazes de identificar substâncias que pudessem ser usadas como marcadores confiáveis da competência oocitária para fertilização, desenvolvimento embrionário e gravidez.⁵⁸

Quantidades adequadas de vitamina E no fluido folicular aumenta a possibilidade de maturação dos oócitos por conta do potencial antioxidante, que resultou em melhor resultado reprodutivo após tratamento com injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI).⁵⁸

Já se sabe que a deficiência de vitamina E está associada à infertilidade feminina, podendo resultar em aborto espontâneo, parto prematuro, eclampsia, restrição do crescimento intrauterino fetal e outras doenças associadas à gravidez, além de afetar a qualidade do sêmen.^{59,60}

Porém, devido à falta de comprovação científica sobre a função da vitamina E na reprodução humana, estudos humanos mais detalhados são necessários para esclarecer seu papel na preconcepção e na gravidez.

Não existe um valor de recomendação específico para a fertilidade, portanto, utiliza-se a recomendação para gestantes entre 18 a 50 anos, segundo a Ingestão Dietética de Referência (Dietary Reference Intakes- DRI) que é de 12mg/dia.⁶¹

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a revisão realizada pode-se observar que diversos fatores interferem na fertilidade, principalmente os modificáveis que, se manejados adequadamente, podem melhorar os resultados reprodutivos, destacando-se a importância do manejo do estresse, cessação do tabagismo, assim como do etilismo, do uso de drogas, a redução do consumo de cafeína, além do controle do peso corporal e redução da exposição a poluentes ambientais.

Além disso, a ingestão de determinados nutrientes e compostos bioativos podem contribuir para concepção, como o ômega 3 que aumenta o fluxo sanguíneo uterino, o ácido fólico que favorece a embriogênese, a deficiência de vitamina D está associada a SOP, o magnésio relacionado ao controle do FSH aos receptores de ovários, o zinco que se destaca na liberação de hormônios e na reprodução, dentre outros. E, desta forma o profissional nutricionista deve se atentar para a prescrição de suplementos e/ou alimentos desses nutrientes e compostos bioativos.

Acredita-se que os alimentos, nutrientes e compostos bioativos devem ser considerados no tratamento de mulheres com infertilidade, não devendo ser tratada como um fator isolado, devido aos diversos outros fatores que também podem interferir nesse processo. Contudo, os resultados ainda são inconclusivos, precisando de mais estudos recentes na área para um melhor aprofundamento no assunto, sendo um tema muito amplo e com muitas possibilidades de pesquisa.

REFERÊNCIAS

- 1 Mumford SL, Johnstone E, Kim K, Ahmad M, Salmon S, Summers K, Chaney K, Ryan G, Hotaling JM, Purdue-Smithe AC, Chen Z, Clemons T. A Prospective Cohort Study to Evaluate the Impact of Diet, Exercise, and Lifestyle on Fertility: Design and Baseline Characteristics. *Am J Epidemiol*. 2020 Nov 2;189(11):1254-1265. doi: 10.1093/aje/kwaa073. PMID: 32472141; PMCID: PMC7604525.
- 2 Schaefer E, Nock D. The Impact of Preconceptional Multiple-Micronutrient Supplementation on Female Fertility. *Clin Med Insights Womens Health*. 2019 Apr 23; 12:1179562X19843868. doi: 10.1177/1179562X19843868. PMID: 31040736; PMCID: PMC6480978.
- 3 Hohos NM, Skaznik-Wikiel ME. High-Fat Diet and Female Fertility. *Endocrinology*. 2017 Aug 1;158(8):2407-2419. doi: 10.1210/en.2017-00371. PMID: 28586412; PMCID: PMC6283234.
- 4 Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Aug 27;8:CD007807. doi: 10.1002/14651858.CD007807.pub4. PMID: 32851663.)
- 5 Koga F, Kitagami S, Izumi A, Uemura T, Takayama O, Koga T, Mizoguchi T. Relationship between nutrition and reproduction. *Reprod Med Biol*. 2020 Jun 15;19(3):254-264. doi: 10.1002/rmb2.12332. PMID: 32684824; PMCID: PMC7360971.
- 6 Grieger JA, Grzeskowiak LE, Wilson RL, Bianco-Miotto T, Leemaqz SY, Jankovic-Karasoulos T, Perkins AV, Norman RJ, Dekker GA, Roberts CT. Maternal Selenium, Copper and Zinc Concentrations in Early Pregnancy, and the Association with Fertility. *Nutrients*. 2019 Jul 16;11(7):1609. doi: 10.3390/nu11071609. PMID: 31315178; PMCID: PMC6683068.
- 7 Abadia L, Chiu YH, Williams PL, Toth TL, Souter I, Hauser R, Chavarro JE, Gaskins AJ; EARTH Study Team. The association between pre-treatment maternal alcohol and caffeine intake and outcomes of assisted reproduction in a prospectively followed cohort. *Hum Reprod*. 2017 Sep 1;32(9):1846-1854. doi: 10.1093/humrep/dex237. PMID: 28854726; PMCID: PMC5850490.
- 8 Temple JL, Bernard C, Lipshultz SE, Czachor JD, Westphal JA, Mestre MA. The Safety of Ingested Caffeine: A Comprehensive Review. *Front Psychiatry*. 2017 May 26;8:80. doi: 10.3389/fpsy.2017.00080. PMID: 28603504; PMCID: PMC5445139.
- 9 Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Fleischer K, Showell MG. Antioxidants in fertility: impact on male and female reproductive outcomes. *Fertil Steril*. 2018 Sep;110(4):578-580. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.028. PMID: 30196940.

- 10 Aoun A, Khoury VE, Malakieh R. Can Nutrition Help in the Treatment of Infertility? *Prev Nutr Food Sci*. 2021 Jun 30;26(2):109-120. doi: 10.3746/pnf.2021.26.2.109. PMID: 34316476; PMCID: PMC8276703.
- 11 Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jun 7;10:346. doi: 10.3389/fendo.2019.00346. PMID: 31231310; PMCID: PMC6568019.)
- 12 de Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A, Di Dato C, Sirico F, Alviggi C, Isidori A, Colao A, Pivonello R. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 Mar 12;18(1):21. doi: 10.1186/s12958-020-0567-7. PMID: 32164734; PMCID: PMC7069005.
- 13 Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, Racowsky C, de Mouzon J, Sokol R, Rienzi L, Sunde A, Schmidt L, Cooke ID, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod*. 2017;32:1786–1801. doi: 10.1093/humrep/dex234
- 14 Mussa A, Russo S, De Crescenzo A, Freschi A, Calzari L, Maitz S, Macchiaiolo M, Molinatto C, Baldassarre G, Mariani M, Tarani L, Bedeschi MF, Milani D, Melis D, Bartuli A, Cubellis MV, Selicorni A, Cirillo Silengo M, Larizza L, Riccio A, Ferrero GB. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(2):183–90. doi: 10.1038/ejhg.2015.88.
- 15 Sansone A, Di Dato C, de Angelis C, Menafrà D, Pozza C, Pivonello R, Isidori A, Gianfrilli D. Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16:3. doi: 10.1186/s12958-018-0320-7
- 16 Kline J, Tang A, Levin B. Tabagismo, álcool e cafeína em relação a dois indicadores hormonais da idade ovariana durante os anos reprodutivos. *Maturitas*. 2016; 92 : 115–122. doi: 10.1016 / j.maturitas.2016.07.010.
- 17 Ricci E, Viganò P, Cipriani S, Somigliana E, Chiaffarino F, Bulfoni A, et al. Ingestão de café e cafeína e infertilidade masculina: uma revisão sistemática. *Nutr J*. 2017; 16 : 37. <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0257-2> .
- 18 Matias F, Jeri A, Rodrigues S. Consumo de cafeína: o que aconselhar na preconcepção e gravidez?. *Rev Port Med Geral Fam [Internet]*. 1 de Fevereiro de 2017
- 19 Soyul LÍ, Jensen A, Juul KE, Kesmodel US, Frederiksen K, Kjaer SK, et al. Consumo de café, chá e cafeína e risco de infertilidade primária em mulheres: um estudo de coorte dinamarquês. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018; 97 : 570–576. doi: 10.1111 / aogs.13307

- 20 Lyngsø J, Ramlau-Hansen CH, Bay B, Ingerslev HJ, Hulman A, Kesmodel US. Associação entre consumo de café ou cafeína e fecundidade e fertilidade: uma revisão sistemática e meta-análise dose-resposta. *Clin Epidemiol*. 2017; 9 : 699–719. doi: 10.2147 / CLEP.S146496.
- 21 De Berardis D., Mazza M., Marini S., et al. Psicopatologia, aspectos emocionais e aconselhamento psicológico na infertilidade: uma revisão. *Clin Ter*. 2014; 165 (3): 163–169.
- 22 Maroufizadeh S., Karimi E., Vesali S., Omani Samani R. Ansiedade e depressão após falha do tratamento de reprodução assistida entre pacientes com infertilidade. *Int J Gynaecol Obstet* . 2015; 130 : 253–256.
- 23 Crawford NM., Hoff HS., Mersereau JE. Mulheres inférteis com teste positivo para depressão têm menor probabilidade de iniciar tratamentos de fertilidade. *Hum Reprod*. 2017;
- 24 Rooney KL, Domar AD. The relationship between stress and infertility. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018 Mar;20(1):41-47. doi: 10.31887/DCNS.2018.20.1/krooney. PMID: 29946210; PMCID: PMC6016043.
- 25 Canipari R, De Santis L, Cecconi S. Female Fertility and Environmental Pollution. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Nov 26;17(23):8802. doi: 10.3390/ijerph17238802. PMID: 33256215; PMCID: PMC7730072.
- 26 Zona A., Iavarone I., Buzzoni C., Conti S., Santoro M., Fazzo L., Pasetto R., Pirastu R., Bruno C., Ancona C., et al. SENTIERI: Estudo Epidemiológico de Residentes em Áreas Contaminadas Prioritárias Nacionais. Quinto Relatório. *Epidemiol. Ant*. 2019; 43 : 1–208.
- 27 Bellingham M., Fowler PA, Macdonald ES, Mandon-Pepin B., Cotinot C., Rhind S., Sharpe RM, Evans NP Timing of Maternal Exposure and Fetal Sex Determine the Effects of Low-level Chemical Mixture Exposure on the Sistema Neuroendócrino Fetal em Ovinos. *J. Neuroendocr*. 2016; 28 : 12. doi: 10.1111 / jne.12444.
- 28 Gaskins, A.J., et al., Association of Fecundity With Changes in Adult Female Weight. *Obstet Gynecol*, 2015. 126(4): p. 850-8.
- 29 Datta, J., et al., Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. *Hum Reprod*, 2016. 31(9): p. 2108-18.
- 30 Aoun A, Khoury VE, Malakieh R. Can Nutrition Help in the Treatment of Infertility? *Prev Nutr Food Sci*. 2021 Jun 30;26(2):109-120. doi: 10.3746/pnf.2021.26.2.109. PMID: 34316476; PMCID: PMC8276703.

- 31 Esmaeili V, Shahverdi AH, Moghadasian MH, Alizadeh AR. Dietary fatty acids affect semen quality: a review. *Andrology*. 2015 May;3(3):450-61. doi: 10.1111/andr.12024. Epub 2015 May 7. PMID: 25951427.
- 32 Simopoulos AP. Um aumento na proporção de ácidos graxos ômega-6 / ômega-3 aumenta o risco de obesidade. *Nutrientes*. 2016; 8 (3): 128. doi: 10.3390 / nu8030128
- 33 Peres HA, Freitas Foss MC, Leira Pereira LR, Viana CM (2017) Uma atualização- O papel dos nutrientes cruciais na infertilidade de casais- Novos insights sobre os efeitos do iodo, selênio, ácidos graxos ômega 3 e magnésio. *J Nutrition Health Food Sci* 5 (7): 1-6. DOI: 10.15226 / jnhfs.2017.001116
- 34 Hanson MA, Bardsley A, De-Regil LM, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131 Suppl 4):S213-53
- 35 Balogun OO, da Silva Lopes K, Ota E, Takemoto Y, Rumbold A, Takegata M, Mori R. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 May 6;2016(5):CD004073. doi: 10.1002/14651858.CD004073.pub4. PMID: 27150280; PMCID: PMC7104220.
- 36 Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Hauser R, Williams PL, Gillman MW, Ginsburg ES, Missmer SA, Chavarro JE. Maternal prepregnancy folate intake and risk of spontaneous abortion and stillbirth. *Obstet Gynecol*. 2014 Jul;124(1):23-31. doi: 10.1097/AOG.0000000000000343. PMID: 24901281; PMCID: PMC4086728.
- 37 Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):365-408. doi: 10.1152/physrev.00014.2015. PMID: 26681795; PMCID: PMC4839493
- 38 Pilz S, Zittermann A, Obeid R, Hahn A, Pludowski P, Trummer C, Lerchbaum E, Pérez-López FR, Karras SN, März W. The Role of Vitamin D in Fertility and during Pregnancy and Lactation: A Review of Clinical Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Oct 12;15(10):2241. doi: 10.3390/ijerph15102241. PMID: 30322097; PMCID: PMC6210343.
- 39 Zhang H, Huang Z, Xiao L, Jiang X, Chen D, Wei Y. Meta-analysis of the effect of the maternal vitamin D level on the risk of spontaneous pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Sep;138(3):242-249. doi: 10.1002/ijgo.12209. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28500757.
- 40 Mumford SL, Garbose RA, Kim K, Kissell K, Kuhr DL, Omosigho UR, Perkins NJ, Galai N, Silver RM, Sjaarda LA, Plowden TC, Schisterman EF.

- Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Sep;6(9):725-732. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30153-0. Epub 2018 May 31. PMID: 29859909; PMCID: PMC6109429.
- 41 Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, DeLuca HF, Jones G, Munns CF, Bilezikian JP, Giustina A, Binkley N. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D. *Br J Clin Pharmacol.* 2018 Oct;84(10):2194-2207. doi: 10.1111/bcp.13652. Epub 2018 Jul 17. PMID: 29851137; PMCID: PMC6138489.
 - 42 Breiderhoff T, Himmerkus N, Drewell H, Plain A, Günzel D, Mutig K, Willnow TE, Müller D, Bleich M. Deletion of claudin-10 rescues claudin-16-deficient mice from hypomagnesemia and hypercalciuria. *Kidney Int.* 2018 Mar;93(3):580-588. doi: 10.1016/j.kint.2017.08.029. Epub 2017 Nov 10. PMID: 29129401.
 - 43 Takaya J. Small for Gestational Age and Magnesium: Intrauterine magnesium deficiency may induce metabolic syndrome in later life. *AIMS Public Health.* 2015 Dec 4;2(4):793-803. doi: 10.3934/publichealth.2015.4.793. PMID: 29546136; PMCID: PMC5690443
 - 44 Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci.* 2017 Nov;60(6):506-519. doi: 10.5468/ogs.2017.60.6.506. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29184858; PMCID: PMC5694724.
 - 45 Fanni D, Gerosa C, Nurchi VM, Manchia M, Saba L, Coghe F, Crisponi G, Gibo Y, Van Eyken P, Fanos V, Faa G. The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. *Biol Trace Elem Res.* 2021 Oct;199(10):3647-3657. doi: 10.1007/s12011-020-02513-0. Epub 2020 Dec 14. PMID: 33319331; PMCID: PMC8360883.)
 - 46 Chasapis CT, Ntoupa P.-SA, Spiliopoulou CA, Stefanidou ME Aspectos recentes dos efeitos do zinco na saúde humana. *Arco. Toxicol.* 2020; 94 : 1443–1460. doi: 10.1007 / s00204-020-02702-9
 - 47 Grieger JA, Grzeskowiak LE, Wilson RL, Bianco-Miotto T, Leemaqz SY, Jankovic-Karasoulos T, Perkins AV, Norman RJ, Dekker GA, Roberts CT. Maternal Selenium, Copper and Zinc Concentrations in Early Pregnancy, and the Association with Fertility. *Nutrients.* 2019 Jul 16;11(7):1609. doi: 10.3390/nu11071609. PMID: 31315178; PMCID: PMC6683068.
 - 48 Hofstee P., McKeating DR, Perkins AV, Cuffe JS Placental adaptations to micronutrient dysregulation na programação de doenças crônicas. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2018; 45 : 871–884. doi: 10.1111 / 1440-1681.12954.

- 49 Ceko MJ, O'Leary S., Harris HH, Hummitzsch K., Rodgers RJ Trace Elements in Ovaries: Measurement and Physiology. *Biol. Reprod.* 2016; 94 : 86. doi: 10.1095 / biolreprod.115.137240.
- 50 Cassar S, Teede HJ, Harrison CL, Joham AE, Moran LJ, Stepto NK Clin Endocrinol (Oxf). Julho de 2015; 83 (1): 50-8.
- 51 Spencer BH, Vanderlelie JJ, Perkins AV Essentiality of Trace Element Micronutrition in Human Pregnancy: A Systematic Review. *J. Saúde da Criança na Gravidez.* 2015; 2 : 1–7. doi: 10.4172 / 2376-127X.1000157
- 52 Peres HA, Freitas Foss MC, Leira Pereira LR, Viana CM (2017) Uma atualização- O papel dos nutrientes cruciais na infertilidade de casais- Novos insights sobre os efeitos do iodo, selênio, ácidos graxos ômega 3 e magnésio. *J Nutrition Health Food Sci* 5 (7): 1-6. DOI: 10.15226 / jnhfs.2017.001116)
- 53 Rayman MP, Bath SC, Westaway J., Williams P., Mao J., Vanderlelie JJ, Perkins AV, Redman CW Selenium status em mulheres grávidas do Reino Unido e sua relação com condições hipertensivas da gravidez. *Br. J. Nutr.* 2015; 113 : 249–258. doi: 10.1017 / S000711451400364X.
- 54 Peres HA, Freitas Foss MC, Leira Pereira LR, Viana CM (2017) Uma atualização- O papel dos nutrientes cruciais na infertilidade de casais- Novos insights sobre os efeitos do iodo, selênio, ácidos graxos ômega 3 e magnésio. *J Nutrition Health Food Sci* 5 (7): 1-6. DOI: 10.15226 / jnhfs.2017.001116)
- 55 Grieger JA, Grzeskowiak LE, Bianco-Miotto T., Jankovic-Karasoulos T., Moran LJ, Wilson RL, Leemaqz SY, Poston L., McCowan L., Kenny LC, et al. A ingestão de fast food e frutas antes da gravidez está associada ao tempo até a gravidez. *Zumbir. Reprod.* 2018 doi: 10.1093 / humrep / dey079.
- 56 Shamim AA, Schulze K, Merrill RD, Kabir A, Christian P, Shaikh S, et al. Os tocoferóis plasmáticos do primeiro trimestre estão associados ao risco de aborto espontâneo na zona rural de Bangladesh. *Am J Clin Nutr* 2015; 101: 294-301.
- 57 Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Aug 20;16(1):80. doi: 10.1186/s12958-018-0391-5. PMID: 30126412; PMCID: PMC6102891.

- 58 Fatemi F, Mohammadzadeh A, Sadeghi MR, Akhondi MM, Mohammadmoradi S, Kamali K, Lackpour N, Jouhari S, Zafadoust S, Mokhtar S, et al. Papel da suplementação de vitamina E e D3 nos resultados da injeção intracitoplasmática de espermatozoides em mulheres com síndrome do ovário policístico: um estudo duplo cego randomizado controlado por placebo. *Clin Nutr ESPEN*. 2017; 18 : 23-30. doi: 10.1016 / j.clnesp.2017.01.002.
- 59 Dattilo M, Cornet D, Amar E, Cohen M, Menezes Y. A importância do suporte nutricional do ciclo de um carbono na fertilidade masculina humana: um relatório clínico preliminar. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014; 12 : 71. doi: 10.1186 / 1477-7827-12-71.
- 60 Hubalek M, Buchner H, Mortl MG, Schlembach D, Huppertz B, Firulovic B, Kohler W, Hafner E, Dieplinger B, Wildt L, et al. A proteína de ligação da vitamina E afamin aumenta no soro materno durante a gravidez. *Clin Chim Acta*. 2014; 434 : 41–47. doi: 10.1016 / j.cca.2014.03.036.
- 61 Padovani, Renata Maria. Dietary reference intakes: aplicabilidade das tabelas em estudos nutricionais. *Revista de Nutrição*. 2006, v. 19, n. 6, pp. 741-760. Epub 02 Mar 2007. ISSN 1678-9865. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732006000600010>.