



## NUTRIÇÃO E INFERTILIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Carolina Minguetti Câmara<sup>1</sup>, Rose Mari Bennemann<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Discente do Curso de Medicina, Universidade Cesumar – UNICESUMAR. Bolsista PIBIC-MED/ICETI-UniCesumar. carolinamingueticamara@gmail.com

<sup>2</sup> Orientadora, Doutora. Docente do Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde, UNICESUMAR. Pesquisadora e Bolsista Produtividade do Instituto Cesumar de Ciência, Tecnologia e Inovação - ICETI. rose.bennemann@unicesumar.edu.br

### RESUMO

Embora as causas da infertilidade sejam frequentemente complicadas e difíceis de identificar, sabe-se que existem fatores de saúde e estilo de vida que afetam a capacidade de reprodução de homens e mulheres. A fertilidade pode ser afetada entre outros fatores por meio de mecanismos nutrigenéticos e metabólicos. Da mesma forma, estudos sugerem que modificações nutricionais adequadas podem ser imprescindível na busca da diminuição dos casos de infertilidade, bem como auxiliar nos tratamentos de reprodução assistida, que atualmente tem resultados de taxa da gravidez insatisfatórios. O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática sobre a relação da nutrição com a infertilidade feminina. Para tanto, foi consultada a melhor a taxa de concepção natural de casais inférteis. Assim compreender essas relações é a produção científica, de periódicos indexados, no período compreendido entre janeiro 2010 e janeiro de 2021, nos bancos de dados *do Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e da *United States National Library of Medicine (PubMed)*. Os resultados mostraram que os estudos sobre a nutrição e infertilidade são diversos, com foco tanto na melhora dos resultados de reprodução assistida, quanto sobre os efeitos da nutrição sobre a infertilidade. Entretanto a variedade de micronutrientes e dietas usadas, bem como, o uso frequente de preparações multinutrientes complica a análise estatística dos estudos clínicos, não permitindo a análise de micronutrientes individuais, dificultando a compreensão dos efeitos da nutrição sobre a infertilidade.

**PALAVRAS-CHAVE:** Fertilidade; Metabolismo; Alimentação.

### 1 INTRODUÇÃO

A infertilidade é definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS, 2009) como uma doença caracterizada pelo fracasso em estabelecer uma gravidez clínica após 1 ano de relações sexuais regulares e desprotegidas (ZEGERS-HOCHSCHILD *et al.*, 2017). A prevalência da infertilidade varia de 9 a 18%, na população em geral. De acordo com as estatísticas mais recentes da OMS, aproximadamente 50–80 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de infertilidade (AGHAJANOVA, 2016).

O aumento progressivo da incidência da infertilidade, pode ser devido a vários motivos, como infecções sexualmente transmissíveis, estresse, pressões de trabalho, urbanização, obesidade etc. De acordo com o Relatório de Resumo Nacional da Sociedade de Tecnologia de Reprodução Assistida, houve 197.737 ciclos iniciados em 2016, nos Estados Unidos, para recuperação de fertilidade (SART, 2016). Essas estatísticas mostram o número impressionante de mulheres em tratamento de fertilidade. Embora as causas da infertilidade sejam frequentemente complicadas e difíceis de identificar, fatores de saúde e estilo de vida afetam a capacidade de reprodução de homens e mulheres. A variação genética que afeta o metabolismo dos nutrientes pode afetar a fertilidade por meio de mecanismos nutrigenéticos (VANDERHOUT *et al.*, 2021).

Há evidências crescentes que sugerem relação entre vários componentes da dieta e fertilidade. Os padrões dietéticos são ferramentas nutricionais práticas que refletem os comportamentos alimentares usuais de um indivíduo. O uso de padrões dietéticos reduz o risco de efeitos colineares, sinérgicos e interativos entre fatores dietéticos individuais, sendo responsáveis



por interações complexas entre vários fatores dietéticos que podem influenciar os estados de saúde e doença. Compreender essas relações é fundamental, pois, o aumento nas taxas de obesidade, parece aumentar a propensão para disfunção ovulatória, desregulação hormonal e infertilidade (KAZEMI *et al.*, 2020). Entretanto, embora a adesão a uma dieta adequada pareça ser protetora para a fertilidade, faz-se necessário uma revisão mais detalhada da relação da nutrição com a infertilidade. Assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão sistemática sobre a relação da nutrição com a infertilidade feminina.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

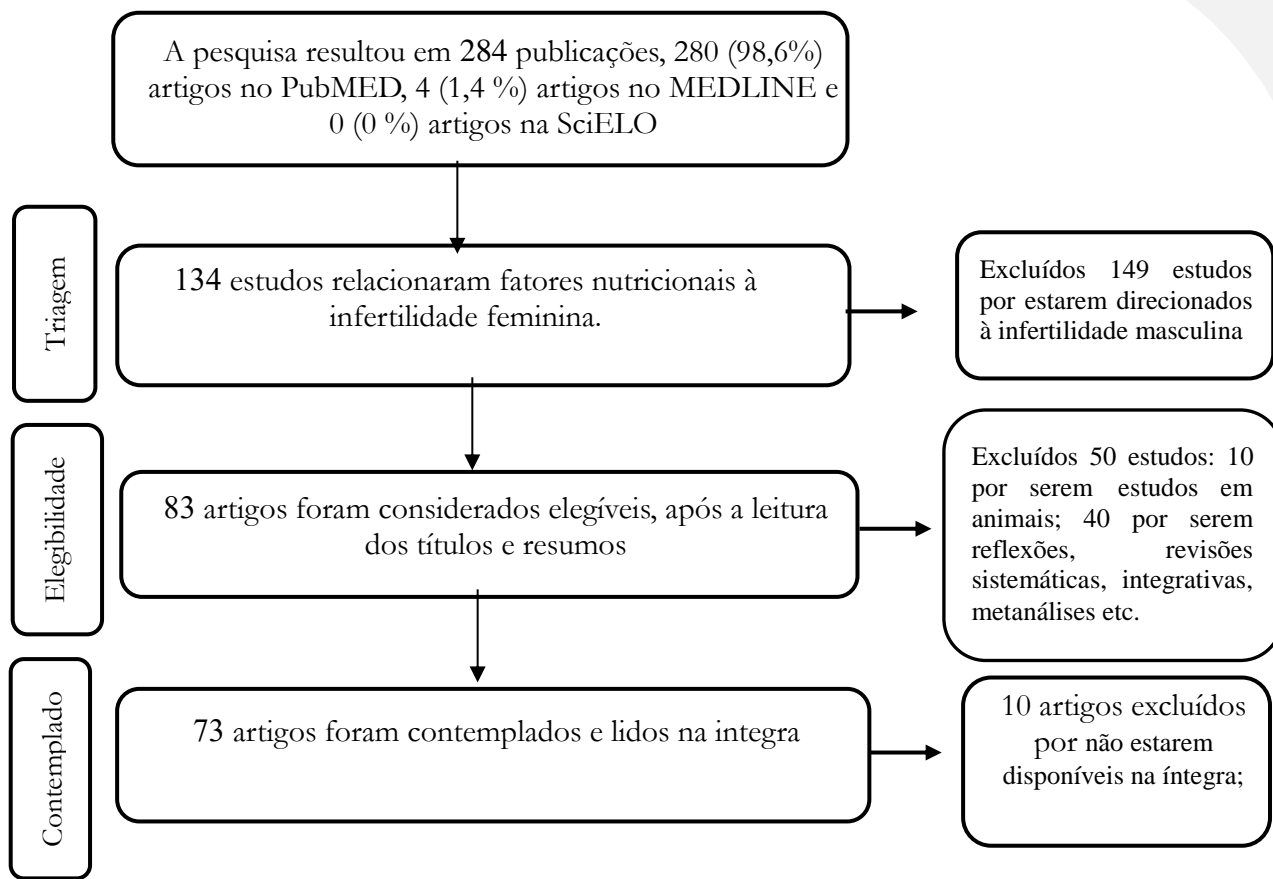
O presente estudo é uma revisão sistemática de literatura científica nacional e internacional, realizada conforme a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA, 2014). Foram analisados estudos publicados nos últimos 10 anos, no período compreendido entre janeiro 2010 até janeiro de 2021, nas bases de dados do *PubMed da National Library of Medicine, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) e da *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO). Como estratégia de busca foi utilizada a combinação de termos pré-definidos de acordo com os Descritores Ciências da Saúde (DeSC), utilizando a seguinte combinação de descritores em português: infertilidade, estado nutricional, nutrição, esterilidade, termos equivalentes em inglês (infertility, nutrition, sterility).

Foram excluídas reflexões, revisões sistemáticas, integrativas, metanálises, protocolos de estudo e capítulos de livros. Para serem incluídos no estudo, os artigos deveriam estar disponíveis na íntegra, ser em humanos e estarem relacionados à infertilidade feminina.

A busca e análise bibliográfica foi realizada em quatro etapas. Na primeira etapa foram identificados todos os artigos relacionados ao tema, nos bancos de dados. Na segunda etapa foi realizada a triagem a partir da leitura dos títulos e dos resumos; na terceira etapa foram selecionados e excluídos os artigos que não corresponderam aos critérios de inclusão. Na quarta etapa foi realizada a leitura na íntegra dos artigos selecionados e somente após estas duas etapas o estudo foi contemplado (figura 1).

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pesquisa resultou em 284 artigos, 280 (98,6%) no PubMed, 4(1,4%) no MEDLINE e nenhum (0%) no SciELO. A partir dos títulos e resumos dos artigos, 85 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade, dos quais 10 foram removidos por não estarem disponíveis na íntegra (Figura 1), sendo assim contemplados 73 artigos.



**Figura 1:** Fluxograma do processo de seleção dos estudos que relacionaram a nutrição com a infertilidade feminina.

Dos artigos contemplados 26 relacionam as vitaminas, macro e micronutrientes com infertilidade (quadro 1). As principais características e achados de dez estudos que abordaram a associação da vitamina D com a infertilidade são mostrados no quadro 1. A maioria dos artigos (9) relacionou os níveis de vitamina D com a infertilidade, e somente 1 artigo relacionou o uso de vitamina D com os resultados de chance de gravidez. Ainda, no quadro 1, cinco (5) estudos avaliaram o efeito do uso de folato sobre a infertilidade.

Nas investigações da relação entre a vitamina D e a infertilidade, os estudos são variados, com diferentes variáveis de interesse, objetivos e resultados diversos. Abadia *et al.* (2016) ao investigarem a associação da vitamina D com as taxas de fertilização *in vitro* (FIV), verificaram aumento de fertilização, embora, de acordo com os autores, esse aparente benefício não se traduziu em maior probabilidade de gravidez ou de nascidos vivos. Outros autores (WALZ *et al.*, 2020; ARNANZ *et al.*, 2021) verificaram que o aumento de vitamina D está relacionado com aumento de blastocistos, embora não tenham observado aumento da taxa de gravidez em FIV. Já Jensen *et al.* (2020) verificaram que a vitamina D aumenta as chances de gravidez. Arabian & Raoofi (2018) verificaram efeito favorável da vitamina D na espessura do endométrio e no número de folículos antrais. Diferentemente Aramesh *et al.* (2021), mostraram aumento da expressão do hormônio antimulleriano. Receptores de vitamina D podem ser encontrados em grande número de tecidos e em receptores dos órgãos reprodutivos, como os ovários e a placenta. No tecido ovariano humano, o colecalciferol (vitamina D3) estimula a produção de progesterona em 13%, o estradiol em 9%, e a



produção de estrona por 21%, no entanto, dados clínicos são escassos. Apesar da tendência do efeito negativo da deficiência de vitamina D nos resultados das técnicas de reprodução assistida

(Quadro 1), os resultados ainda são controversos e seriam necessários mais estudos para avaliar a influência da deficiência de vitamina D e estimar adequadamente a magnitude do efeito.

Outro micronutriente que tem sido relacionado à infertilidade e que faz parte do complexo B é o folato-vitamina B9 (Quadro1). É uma vitamina considerada importante para a qualidade e maturação do oócito, bem como para a implantação e continuação normal da gravidez. O folato desempenha papel importante na síntese de DNA e modificação epigenética, bem como na proliferação celular. Consequentemente, a deficiência de folato afeta particularmente células altamente proliferativas (por exemplo, células do tubo neural no feto em desenvolvimento), aumentando assim o risco de defeitos do tubo neural e vários outros defeitos congênitos. Maior ingestão de folato suplementar (ácido fólico) foi associada a maiores taxas de nascidos vivos após o tratamento com tecnologia de reprodução assistida (GASKIN *et al.*, 2014). Os autores verificaram, no estudo prospectivo de coorte, que concentrações séricas mais altas de folato e vitamina B12 antes do tratamento com técnicas de reprodução assistida foram associadas a maiores taxas de nascidos vivos em uma população exposta à fortificação com ácido fólico (GASKIN *et al.*, 2015a). Segundo os autores, o aumento do folato levou à proteção contra consequências reprodutivas adversas da poluição (GASKIN *et al.*, 2014). Murto *et al.* (2014, 2017) observaram que o aumento de folato não aumenta a possibilidade de nascimento após tratamento de infertilidade de causa inexplicada. Já Polzikov *et al.* (2021), usando modelos de multivariáveis, sugeriram que o nível basal de folato sérico elevado ( $\geq 33,0$  ng/ml) e uma relação Ca/Mg mais baixa estavam associados a piores resultados de técnicas de reprodução assistida em mulheres normogonadotrópicas.

**Quadro 1:** Produção científica relacionada a vitaminas, macro e micronutrientes e infertilidade, segundo autores, ano, tipo de estudo, tamanho da amostra e evidências encontradas.

Autores/ano	Tipo de estudo	Tamanho da Amostra	Evidências
Abadia <i>et al.</i> (2016)	Prospectivo - coorte	168	A vitamina D pode estar associada a maiores taxas de fertilização, sem maior probabilidade de gravidez ou nascido vivo.
Arabian & Raoofi (2018)	Transversal	153	Níveis de vitamina D estão associados à espessura endometrial e ao número de folículos antrais. Não houve relação entre o nível sérico de vitamina D e a taxa de gravidez.
Arnanz <i>et al.</i> (2021)	Prospectivo observacional	37	Pacientes sem deficiência de vitamina D têm probabilidade significativamente maior de obter um blastocisto euplóide em comparação com pacientes com deficiência de vitamina D.
Chen <i>et al.</i> (2018)	Abordagem – casos controles	356/180	A vitamina D pode reduzir o risco de infertilidade por fator tubário por meio da supressão da produção de IL-6.
Jensen <i>et al.</i> (2020)	Retrospectivo - coorte	16212	Mulheres inférteis expostas a vitamina D extra da margarina tiveram chance maior de nascidos vivos em comparação com as não expostas à vitamina D extra.
Paffoni <i>et al.</i> (2017)	Transversal prospectivo	103	Insuficiência de vitamina D não teve relação com as causas de infertilidade.



Aramesh <i>et al.</i> (2021)	Intervenção – antes e depois	51	A vitamina D pode aumentar os níveis de hormônio antimuleriano sem alterar a contagem de folículos antrais/reserva ovariana, em mulheres com reserva ovariana diminuída e deficiência de vitamina D.
Abootorabi <i>et al.</i> (2018)	Clínico randomizado controlado	44	Suplementação com vitamina D em mulheres com síndrome de ovários policísticos diminuiu a glicemia, aumentou HOMA e adiponectinas
Walz <i>et al.</i> (2020)	Transversal e observacional	287	Foi observada forte relação entre o desenvolvimento do blastocisto e a suficiência de vitamina D. No entanto, não houve associação entre a vitamina D e gravidez clínica ou resultados de nascidos vivos.
Dastorani <i>et al.</i> (2018)	Randomizado duplo-cego controlado	40	A vitamina D teve efeitos benéficos no metabolismo da insulina e no perfil lipídico de mulheres inférteis com síndrome de ovários policísticos
Gaskin <i>et al.</i> (2014)	Prospectivo de coorte	232	A maior ingestão de folato suplementar foi associada a maiores taxas de nascidos vivos após o tratamento com tecnologia de reprodução assistida.
Murto <i>et al.</i> (2014)	Prospectivo caso controle	368	Aumento da quantidade de folato não aumenta a possibilidade de nascimento após tratamento de infertilidade de causa inexplicada.
Murto <i>et al.</i> (2017)	Prospectivo observacional	360	Mulheres inférteis aderiram menos à suplementação de folato.
Polzikov <i>et al.</i> (2022)	Prospectivo randomizado multicêntrico	110	O nível basal de folato sérico elevado e uma relação Ca/Mg mais baixa estão associados a piores resultados de técnicas de reprodução assistida.
Gaskin <i>et al.</i> (2015)	Prospectivo de coorte	110	Concentrações séricas mais altas de folato e vitamina B-12 antes do tratamento por técnicas de reprodução assistida foram associadas a maiores taxas de nascidos vivos em uma população exposta à fortificação com ácido fólico.

## 4 CONCLUSÃO

Os estudos sobre a nutrição e infertilidade são diversos, com foco tanto na melhora dos resultados de reprodução assistida, quanto sobre os efeitos da nutrição sobre a infertilidade. Entretanto a variedade de micronutrientes e dietas usadas, bem como, o uso frequente de preparações multinutrientes – e não uma única substância - complica a análise estatística dos estudos clínicos, não permitindo a análise de micronutrientes individuais dificultando a compreensão dos efeitos da nutrição sobre a infertilidade. Além disso, deve-se considerar que os resultados podem ser influenciados por inúmeras variáveis, que são difíceis de controlar em estudos clínicos, como forma de preparo e armazenamento dos alimentos, horário de ingestão, alimentos, nutrientes e medicamentos, entre outros fatores, que podem interferir na biodisponibilidade do(s) micronutriente(s) tornando, assim, os resultados úteis apenas como orientação. Para a comprovação dos efeitos seriam necessários estudos prospectivos com retirada ou administração gradual de micronutrientes, entretanto por questões éticas, estudos assim, são inviáveis.

## REFERÊNCIAS

ABADIA, L.; GASKINS, A. J.; CHIU, Y. H.; WILLIAMS, P. L.; KELLER, M.; WRIGHT, D. L.; SOUTER, I.; HAUSER, R.; CHAVARRO, J. E. Environment and Reproductive Health Study Team. Serum 25-



hydroxyvitamin D concentrations and treatment outcomes of women undergoing assisted reproduction. **Am J Clin Nutr**, v. 104, n. 3, p. 729-35, 2016;

ARABIAN, S.; RAOOFI, Z. Effect of serum vitamin D level on endometrial thickness and parameters of follicle growth in infertile women undergoing induction of ovulation. **J Obstet Gynaecol**, v. 38, n. 6, p. 833-835, 2018.

ARAMESH, S.; ALIFARJA, T.; JANNESAR, R.; GHAFARI, P.; VANDA, R.; BAZARGANIPOUR F. Does vitamin D supplementation improve ovarian reserve in women with diminished ovarian reserve and vitamin D deficiency: a before-and-after intervention study. **BMC Endocr Disord**, v. 21, n. 1, p. 126, 2021.

ARNANZ, A.; DE MUNCK, N.; EL KHATIB, I.; BAYRAM, A.; ABDALA, A.; MELADO, L.; LAWRENZ, B.; COUGHLAN, C.; PACHECO, A.; GARCIA-VELASCO, J. A.; FATEMI, H. M. Vitamin D in Follicular Fluid Correlates With the Euploid Status of Blastocysts in a Vitamin D Deficient Population. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 11, p. 609524, 2021.

AGHAJANOVA, L.; HOFFMAN, J.; MOK-LIN, E.; HERNDON, C.N. Obstetrics and Gynecology Residency and Fertility Needs. **Reprod Sci.**, v. 24, n. 3, p. 428-434, 2017.

CHEN, W.; JIAO, X.; ZHANG, J.; WANG, L.; YU, X. Vitamin D deficiency and high serum IL-6 concentration as risk factors for tubal factor infertility in Chinese women. **Nutrition**, v. 49, p. 24-31, 2018.

GASKINS, A. J.; AFEICHE, M. C.; WRIGHT, D. L.; TOTH, T. L.; WILLIAMS, P. L.; GILLMAN, M. W.; HAUSER, R.; CHAVARRO, J. E. Dietary folate and reproductive success among women undergoing assisted reproduction. **Obstet Gynecol.**, v. 124, n. 4, p. 801-809, 2014.

GASKINS, A. J.; CHIU, Y. H.; WILLIAMS, P. L.; FORD, J. B.; TOTH, T. L.; HAUSER, R.; CHAVARRO, J. E. Earth study team. Association between serum folate and vitamin B-12 and outcomes of assisted reproductive technologies. **Am J Clin Nutr.**, v. 102, n. 4, p. 943-50, 2015.

JENSEN, A.; NIELSEN, M. L.; GULERIA, S.; KJAER, S. K.; HEITMANN, B. L.; KESMODEL, U. S. Chance of live birth after exposure to vitamin D-fortified margarine in women with fertility problems: results from a Danish population-based cohort study. **Fertil Steril.**, v. 113, n. 2, p. 383-391, 2020.

KAZEMI, M.; JARRETT, B. Y.; VANDEN BRINK, H.; LIN, A. W.; HOEGER, K. M.; SPANDORFER, S. D.; LUJAN, M. E. Obesity, insulin resistance, and hyperandrogenism mediate the link between poor diet quality and ovarian dysmorphology in reproductive-aged women. **Nutrients**, 30;12(7):1953, 2020.

KUMAR, N.; SINGH, A.K. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: a review of literature. **J Hum Reprod Sci.**, v. 8, n. 4, p. 191-196, 2015.



MURTO, T.; SKOOG SVANBERG, A.; YNGVE, A.; NILSSON, T. K.; ALTMAE, S.; WANGGREN, K.; SALUMETS, A.; STAVREUS-EVERS, A. Folic acid supplementation and IVF pregnancy outcome in women with unexplained infertility. **Reprod Biomed Online**, v. 28, n. 6, p. 766-72, 2014.

PAFFONI, A.; FERRARI, S.; MANGIARINI, A.; NOLI, S.; BULFONI, A.; VIGANO, P.; PARAZZINI, F.; SOMIGLIANA, E. Concordance of vitamin D peripheral levels in infertile couples' partners. **Gynecol Endocrinol.**, v. 33, n. 8, p. 649-652, 2017.

PISARSKA, M. D.; CHAN, J. L.; LAWRENSON, K.; GONZALEZ, T. L.; WANG, E. T. Genetics and Epigenetics of Infertility and Treatments on Outcomes. **J Clin Endocrinol Metab.**, v. 104, n. 6, p. 1871-1886, 2019.

POLZIKOV, M.; BLINOV, D.; BARAKHOEVA, Z.; VOVK, L.; FETISOVA, Y.; OVCHINNIKOVA, M.; TISCHENKO, M.; ZORINA, I.; YURASOV, V.; USHAKOVA, T.; SERGEYEV, O. Association of the serum folate and total calcium and magnesium levels before ovarian stimulation with outcomes of fresh in vitro fertilization cycles in normogonadotropic women. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 13, p. 732731, 2022.

SART, National Summary Report. 2016, Society for Assisted Reproductive Technology: SART. Disponível em: [www.sart.org](http://www.sart.org).

WALZ, N. L.; HINCHLIFFE, P. M.; SOARES, M. J.; DHALIWAL, S. S.; NEWSHOLME, P.; YOVICH, J. L.; KEANE, K. N. Serum vitamin D status is associated with increased blastocyst development rate in women undergoing IVF. **Reprod Biomed Online**, v. 41, n. 6, p. 1101-1111, 2020.

ZEGERS-HOCHSCHILD, F.; ADAMSON, G. D.; DYER, S. *et al.* The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. **Fertil Steril.**, v. 108, n. 3, p. 393.

VANDERHOUT, S. M.; RASTEGAR, PANAH, M.; GARCIA-BAILO, B.; GRACE-FARFAGLIA, P.; SAMSEL, K.; DOCKRAY, J.; JARVI K.; EL-SOHEMY, A. Nutrition, genetic variation and male fertility. **Transl Androl Urol.**, v. 10, n. 3, p. 1410-1431, 2021.