

**Suplementação de antioxidantes e efeitos na fertilidade da mulher: uma
revisão de literatura**

Antioxidantes e fertilidade feminina

Katlyn Jayda Teixeira Martello Gaviolli Oliveira¹, Daniela Canuto Fernandes
Almeida²

¹ Acadêmica do curso de Nutrição, da Escola de Ciências Sociais e da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

² Mestre em Ciência e Tecnologia de Alimentos. Docente do curso de Nutrição, da Escola de Ciências Sociais e da Saúde, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

RESUMO

A infertilidade é definida como a incapacidade de um casal de conseguir engravidar após 12 meses, ou mais, de relações sexuais regulares sem proteção. Em razão dos impactos da infertilidade na saúde da mulher, a investigação de antioxidantes que possam ser potenciais estratégias nutricionais é de grande relevância. O objetivo desta pesquisa foi avaliar, por meio de uma revisão de literatura, os efeitos da suplementação de antioxidantes na fertilidade feminina, bem como os potenciais mecanismos envolvidos. Procedeu-se à busca bibliográfica nas bases de dados Pubmed e *Web of Science*, nos últimos 10 anos. Incluiu-se 15 ensaios clínicos randomizados. Os antioxidantes suplementados de forma isolada foram coenzima Q10 e vitamina C. Os estudos que avaliaram mix foram bastante diversos quanto as combinações utilizadas de nutrientes. As principais co-intervenções medicamentosas foram: citrato de clomifeno e metformina. Não houve evidência de efeitos positivos com a suplementação de vitamina C de forma isolada. A suplementação isolada com CoQ10 melhorou o número de oócitos e a qualidade do embrião. Já o mix de antioxidantes (combinações diversas nos estudos) teve efeito positivo nas taxas de gravidez e de gravidez clínica, no número de oócitos maduros e no número de embriões de alta qualidade. A combinação de mix com a co-intervenção melhorou as taxas de gravidez e de gravidez clínica, número de oócitos em metáfase II, espessura endometrial e taxa de ovulação. Estudos são necessários com critérios de inclusão melhores definidos bem como a investigação da dose e duração da suplementação de antioxidantes.

Palavras-chave: fertilidade – antioxidantes – mulher – gravidez – nutrição – nutrição pré-natal

ABSTRACT

Infertility is defined as the inability of a couple to achieve pregnancy after 12 months or more of regular unprotected intercourse. Due to the impacts of infertility on women's health, the investigation of antioxidants that may be potential nutritional strategies is relevant. The objective of this research was to evaluate, through a literature review, the effects of antioxidant supplementation on female fertility, as well as the potential mechanisms involved. A bibliographic search was carried out in the Pubmed and Web of Science databases in the last 10 years. 15 randomized clinical trials were included. The antioxidants supplemented in isolation were coenzyme Q10 and vitamin C. The studies that evaluated mix were quite different as the combinations of nutrients. The main drug co-interventions were clomifene citrate and metformin. There was no evidence of positive effects with isolated vitamin C supplementation. Supplementation with CoQ10 only, improved oocyte number and embryo quality. The mix of antioxidants (various combinations in the studies) had a positive effect on pregnancy and clinical pregnancy rates, the number of mature oocytes and the number of high-quality embryos. The combination of mix with co-intervention improved pregnancy and clinical pregnancy rates, number of oocytes in metaphase II, endometrial thickness and ovulation rate. Further work is required with better-defined

inclusion criteria as well as dose investigation and duration of antioxidant supplementation.

Key-words: fertility – antioxidants – women – pregnancy – nutrition – prenatal nutrition

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde¹, a infertilidade é um problema de saúde pública global, que afeta cerca de 15% da população mundial, ou seja, um em cada cinco casais, em idade reprodutiva, tem problemas para engravidar e precisam de ajuda especializada. No Brasil, de acordo com a Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida², esse número é de, aproximadamente, 8 milhões, sendo diversas as causas de infertilidade, tanto masculinas quanto femininas.

A infertilidade é definida como a incapacidade de um casal, em idade reprodutiva, conseguir engravidar após 12 meses, ou mais, de relações sexuais regulares sem proteção¹. A infertilidade na mulher pode ser causada por diversos motivos, dentre eles: causas ovarianas e ovulares, como a síndrome dos ovários policísticos ou da anovulação, insuficiência ovariana prematura, ou até mesmo pelo avanço da idade; causas tubárias e do canal endocervical, como obstrução tubária ou alterações na secreção do muco cervical; causas ligadas à fertilização, como o vigor do óvulo, defeitos nos cromossomos ou exposição a fatores de risco; e causas ligadas à implantação do embrião, no qual falhas hormonais podem produzir um endométrio inadequado para a implantação³. Um dos maiores desafios da medicina reprodutiva está relacionado a reserva ovariana reduzida - ou resposta ovariana pobre (POR) - à estimulação, sendo o estresse oxidativo um dos principais fatores que contribuem para a POR⁴.

O estresse oxidativo parece ter um efeito importante na fertilidade, e os efeitos da suplementação de antioxidantes (isolada ou combinada) têm sido investigados⁵⁻⁷. Um ensaio clínico randomizado observou que a suplementação com a coenzima Q10 (CoQ10) aumentou a resposta ovariana e a qualidade do embrião em mulheres jovens de baixo prognóstico com diminuição da reserva ovariana, devido ao seu efeito antioxidante⁵. Alguns ensaios clínicos que suplementaram um mix de antioxidantes observaram melhoras em alguns parâmetros, como o aumento das taxas de implantação, gravidez e de gravidez clínica após a suplementação com vitaminas E e D3⁶; melhora no número de óocitos maduros, diminuição dos imaturos e aumento de embriões de alta qualidade, a partir da suplementação de mio-inositol com alfa-Lact albumina, ácido fólico, melatonina e vitamina D3.⁷

Cabe destacar ainda que estudos randomizados investigaram a associação de medicamentos hormonais e a suplementação de antioxidantes isolados ou mix de antioxidantes, como o citrato de clomifeno, a fim de induzir a ovulação de mulheres com algum problema de infertilidade.⁽⁸⁻¹⁰⁾ Essa associação da suplementação de um mix de antioxidantes com citrato de clomifeno, avaliada em um estudo, resultou em maior taxa de gravidez, gravidez clínica, concepção acumulada e diminuição da quantidade de tentativas para engravidar.⁸

Assim, o objetivo desta pesquisa foi avaliar, por meio de uma revisão de literatura, os efeitos da suplementação de antioxidantes na fertilidade feminina, bem como os potenciais mecanismos envolvidos.

MÉTODOS

Base de dados, descritores e critérios de elegibilidade

Trata-se de uma revisão de literatura nas bases de dados *Pubmed* e *Web of Science*, por meio dos seguintes descritores: “*antioxidants and fertility*”, “*vitamin E and infertility*”, “*vitamin and Woman infertility*”, nos últimos 10 anos, consultados nos Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e no *Medical Subjects Heading* (MeSH). As referências dos artigos selecionados também foram consultadas e avaliadas quanto à pertinência ao tema.

Apesar das estratégias utilizadas, alguns estudos podem não ter sido recuperados, pois não se trata de uma revisão sistemática.

Os critérios de elegibilidade dos artigos estão mostrados no Quadro 1.

Seleção e análise crítica dos artigos

A seleção dos artigos nas bases foi realizada pela leitura dos títulos e dos resumos para verificação da pertinência ao tema da pesquisa. Posteriormente, os artigos selecionados foram lidos na íntegra para avaliação, tendo como referência os critérios propostos na escala Jadad¹¹. No entanto, após a aplicação da escala e do baixo número de artigos resultantes, optou-se por revisar todos os estudos que atendessem aos critérios de elegibilidade, apesar da baixa pontuação de alguns artigos, a fim de se sumarizar os principais estudos publicados sobre o assunto e discutir os efeitos observados.

Em seguida, os resultados dos artigos elegíveis, conforme critérios apresentados no Quadro 1, foram tabulados em um quadro resumo para a discussão (Quadro 2).

RESULTADOS

Foram encontrados 210 estudos sobre o tema geral e, após aplicação dos critérios de elegibilidade e retirada de artigos duplicados, incluiu-se 15 ensaios clínicos randomizados que utilizaram placebo, controle ou nenhuma intervenção como comparação. Os estudos revisados avaliaram a suplementação de antioxidantes de forma isolada, em mix, ou associada a co-intervenção medicamentosa.

Dentre os estudos revisados, observou-se que em 3 estudos foi avaliado o efeito da suplementação de um antioxidante, de forma isolada, sendo a Coenzima Q10 e vitamina C. Seis estudos avaliaram o efeito de um mix de antioxidantes na fertilidade feminina (Quadro 2). Do mesmo modo, seis estudos avaliaram o efeito da suplementação de antioxidantes associado a uma co-intervenção, com a utilização de mio-inositol, metformina e/ou citrato de clomifeno (Quadro 2).

A população total de mulheres avaliadas nos estudos foi de 1812. Observou-se grande diversidade nos estudos em relação aos critérios de inclusão, tendo sido constatado que as participantes apresentavam condições clínicas bastante distintas entre os estudos, no que tange à fertilidade, o que dificulta sobremaneira a comparação de resultados. Os estudos contemplaram mulheres com as seguintes características: mulheres que necessitaram do tratamento de fertilização *in vitro* (FIV) pelos seguintes motivos: reserva ovariana pobre (n =1); infertilidade (n=1); infertilidade por mais de 2 anos (n=1) ou subfertilidade inexplicável (n=1). Além disso, alguns estudos incluíram mulheres diagnosticadas com SOP e candidatas para injeção intra-citoplasmática (ICSI) (n=1); mulheres submetidas a ICSI que apresentavam ciclos ovulatórios com

perviedade confirmada de, pelo menos, uma trompa de falópio e que tiveram problemas para engravidar anteriormente (n=1); mulheres com insuficiência ovariana prematura e infertilidade primária ou secundária, mas com ciclos menstruais (n=1); mulheres inférteis com IMC entre 18 e 29 kg/m² e ciclo ovariano normal (n=1); mulheres com infertilidade anovulatória ou pelo menos 12 meses de infertilidade inexplicada (n=1); mulheres inférteis com Síndrome do ovário policístico (SOP) (n=1); mulheres com SOP, infertilidade por mais de um ano e que não ovularam nos três últimos ciclos (n=1); mulheres subférteis, com IMC entre 25 e 29,9 kg/m² e com SOP (n=1); mulheres resistentes ao citrato de clomifeno (n=1); mulheres com infertilidade anovulatória por SOP (n=1); e mulheres com infertilidade inexplicada, de acordo com os parâmetros da OMS (n=1).

A duração da suplementação foi bastante variável entre os estudos revisados (Quadro 2).

Em relação aos desfechos avaliados quanto à fertilidade feminina, observou-se que estes também foram bastante distintos entre os estudos. Foram avaliados, ao total, 45 parâmetros em relação a fertilidade, sendo eles: taxa de gravidez clínica (n=8); número médio de oócitos recuperados (n=5); taxa de gravidez (n=5); espessura do endométrio (n=3); número de oócitos maduros (n=3); taxa de fertilização (n=3); taxa de implantação (n=3); taxa de nascidos vivos (n=3); aborto espontâneo (n=2); embriões de boa qualidade (n=2); número de folículos (n=2); número de metáfase II (n=2); qualidade do embrião (n=2); quantidade de pacientes que tiveram embriões criopreservados (n=2); taxa de gravidez bioquímica (n=2). Os seguintes desfechos foram avaliados em apenas um artigo: alteração sérica de malondialdeído (MDA); TAC (capacidade

antioxidante total) e vitamina D3; contagem de folículos; contagem de folículos antrais (AFC); diâmetro médio do folículo; duração da terapia com gonadotrofinas; embriões recuperados; estradiol sérico; expressão gênica de PGK1, RGS2 e CDC42; gestação múltipla; nível médio do AHM (hormônio anti-mulleriano); níveis de TAC e ROS (espécies reativas ao oxigênio); número de transferência de embriões congelados-descongelados do ciclo de estimulação; número médio de embriões de alta qualidade (classes 1 e 2); número médio de embriões do dia 3 de alta qualidade; número médio de oócitos fertilizados; número médio de oócitos imaturos; número total de óvulos; ovulação cumulativa; ovulação por ciclo; progesterona lútea média; qualidade do oócitos; quantidade de gonadotrofina utilizada; quantidade de mulheres que cancelaram a transferência de embriões devido ao desenvolvimento embrionário deficiente; quantidade de tentativas para engravidar; taxa de aneuploidia nos embriões; taxa de concepção acumulada; taxa de embriões de alto grau; taxa de gravidez ectópica; taxa de ovulação; e volume ovariano médio.

Dentre os estudos, os principais resultados positivos referentes à CoQ10 foram relacionados ao aumento de embriões de boa qualidade¹², assim como ao aumento de embriões criopreservados, maior número de transferência de embriões congelados-descongelados, aumento do número médio de embriões de alta qualidade avaliado no terceiro dia, maior número médio de oócitos fertilizados e de oócitos recuperados, menor quantidade de gonadotrofina utilizada e maior taxa de fertilização⁵.

Os estudos que avaliaram o efeito de mix de antioxidantes indicaram resultados positivos nas taxas de gravidez e de gravidez clínica (confirmada em ultrassonografia), maior número de gestações múltiplas e da taxa de

implantação⁶; aumento na contagem de folículos antrais, do nível médio de AMH e do volume ovariano médio¹³; aumento dos embriões de boa qualidade¹⁴; assim como aumento do número médio de embriões de alta qualidade, diminuição de oócitos imaturos e aumento de oócitos maduros.⁷

Por fim, os estudos realizados com antioxidantes associados a uma co-intervenção medicamentosa obtiveram resultados positivos em relação ao aumento da espessura endometrial^{9,10,15}, sendo o citrato de clomifeno a co-intervenção predominante nos 3 referidos artigos, e em dois deles, a associação foi feita com a vitamina E (Quadro 2); aumento da taxa de gravidez clínica^(8,10), sendo que ambos utilizaram em comum apenas o citrato de clomifeno; diminuição de quantidade de tentativas para engravidar, taxa de gravidez e aumento da taxa de concepção acumulada⁸; aumento do estradiol sérico, do número de folículos > 14 mm e 18 mm, da ovulação por ciclo e da progesterona lútea média¹⁰; menor diâmetro médio do folículo e maior taxa de ovulação¹⁶; e aumento do percentual de oócitos em metáfase II, melhora da qualidade do embrião e maior taxa de fertilização.¹⁷

Os principais resultados positivos, conforme intervenção utilizada, foram sumarizados no Quadro 3.

DISCUSSÃO

O estresse oxidativo tem um papel importante na patogênese da infertilidade feminina¹⁸, sendo uma das teorias mais aceitas relacionada à insuficiência ovariana^{19,20}. Além disso, conforme observado em estudos pré-clínicos *in vivo*, as ROS em quantidades fisiológicas podem estar envolvidas na maturação do oócito, ovulação, produção de progesterona e luteólise²¹⁻²⁴. No

entanto, a presença de quantidades aumentadas dessas espécies reativas pode acarretar danos ao processo de ovulação, como observado em estudo em modelo animal.²⁵

Os antioxidantes podem ser classificados em 2 tipos: enzimáticos e não enzimáticos. A coenzima Q10 (CoQ10), as vitaminas C, E, bem como minerais como zinco e selênio, são alguns exemplos de antioxidantes não enzimáticos.²⁶

A suplementação de CoQ10, quando avaliada de forma isolada, resultou em diminuição significativa na quantidade total de gonadotrofina utilizada para atingir a resposta ovariana, assim como no aumento significativo da taxa de fertilização, no número médio de oócitos recuperados e fertilizados, e no número médio de embriões de alta qualidade (Quadros 2 e 3).⁵

Quanto aos prováveis mecanismos de atuação, tem-se que o efeito da CoQ10 na função reprodutiva é atribuído a sua capacidade antioxidante, com atuação na produção de energia no oócito. Outrossim, outra ação relaciona-se à redução na apoptose de oócitos.²⁷⁻³⁰ Cabe discutir que a disfunção mitocondrial em oócitos pode resultar na diminuição da fosforilação oxidativa e em baixos níveis de ATP gerado pelas mitocôndrias. Esses baixos níveis de ATP têm sido associados com uma reserva ovariana pobre, baixa qualidade do oócito, fertilização anormal e desenvolvimento embrionário desordenado na pré-implantação.^{30, 31} Portanto, a produção de energia pela mitocôndria é importante para a biossíntese de esteroides, desenvolvimento embrionário inicial, maturação do oócito e fertilização.^{32,33}

Em outro estudo que avaliou a suplementação com CoQ10 em mulheres inférteis, com necessidade de FIV-ICSI, não foi observada melhora significativa em nenhum dos parâmetros avaliados (Quadro 2). Os autores justificam que

esse resultado provavelmente ocorreu pelo fato da amostra ser pequena e o estudo ter sido encerrado precocemente por questões de segurança (sem especificação dos motivos), tendo sido analisado apenas um terço do grupo CoQ10 e metade do grupo controle.¹²

Deste modo, o efeito da suplementação de CoQ10 na fertilidade ainda precisa ser melhor elucidado, sobretudo em relação aos benefícios, conforme a condição clínica inicial da infertilidade da mulher.

Vale acrescentar que a infertilidade pode também estar relacionada à endometriose (EMs) em 20% a 40% das mulheres. Essa doença parece estar associada com níveis mais elevados de ROS no fluido folicular (FF). Nesse caso, níveis elevados de ROS parecem ser responsáveis pelo estresse oxidativo, causando danos ao DNA e ao citoesqueleto do oócito, gerando detritos embrionários e desenvolvimento embrionário anormal.^{34,35}

Nesse sentido, um estudo que analisou a suplementação da vitamina C em mulheres inférteis e com endometriose, observou que o estresse oxidativo anormal prejudica a capacidade antioxidante no FF e que a dose suplementada não melhorou significativamente as taxas de fertilização, implantação e gravidez entre os grupos, tampouco influenciou a quantidade de oócitos recuperados e a taxa de embriões de alto grau. Isso parece estar relacionado ao fato de que o estresse oxidativo anormal e a capacidade antioxidante prejudicada no microambiente do FF em mulheres com endometriose, causam um desequilíbrio na produção e eliminação de ROS.³⁶ É relevante destacar que os autores não avaliaram a ingestão alimentar das participantes, não sendo possível, portanto, avaliar a quantidade de vitamina C já ingerida com a alimentação. Sabe-se que muitos nutrientes atuam de forma sinérgica no organismo, no contexto de uma

alimentação e estilo de vida saudáveis, e que o excesso de nutrientes, sobretudo antioxidantes, poderia favorecer a atuação como pró-oxidante³⁶. Assim, considerando ainda que a amostra foi pequena, mais estudos são necessários para avaliar o efeito da vitamina C na fertilidade, incluindo a avaliação da ingestão alimentar.

Alguns estudos avaliaram a suplementação de antioxidantes, compondo um mix. Um ensaio clínico suplementou mulheres, com subfertilidade inexplicável submetidas a FIV, com um multivitamínico sem ácido fólico, com a hipótese de que o estresse oxidativo poderia ser minimizado com a redução da geração de ROS e com o aumento da quantidade de antioxidantes disponíveis em mulheres submetidas a ciclos de ICSI/FIV.³⁷ A falta de antioxidantes no fluido folicular durante a FIV pode prejudicar o equilíbrio oxidante-antioxidante, tornando o meio desprotegido em relação à oxidação. Nesse caso, o estresse oxidativo influencia a síntese de glutatona no oócito, aumentando ainda mais o estresse oxidativo e, conseqüentemente, interferindo na fertilização e na viabilidade do oócito.³⁸ Apesar disso, os autores não observaram nenhum efeito no número de oócitos maduros e na taxa de gravidez com a suplementação do mix de antioxidantes. Os autores destacam que pode ter ocorrido viés de confusão no estudo, como a falta de cegamento quanto aos grupos, curta duração da suplementação e do acompanhamento, assim como falhas nos dados de estatísticas para taxas de nascidos vivos.³⁷ Acrescenta-se ainda que a ingestão alimentar das participantes não foi avaliada.

A suplementação da combinação de vitamina D3 e E foi avaliada em um estudo com mulheres inférteis, diagnosticadas com SOP e candidatas para ICSI. Há evidências de que mulheres com SOP possuem marcadores de estresse

oxidativo mais altos.³⁹ Após a suplementação, os autores observaram aumento significativo nas taxas de implantação, gravidez e gravidez clínica, assim como aumento do número de gestações múltiplas.⁶

Interessante ressaltar que a vitamina D pode atuar como um fator de transcrição que regula a expressão do gene CYP19, que codifica a aromatase (enzima essencial na produção de estrogênio). A produção da forma ativa dessa vitamina no endométrio pode ser regulada pela presença de bastócitos.⁴⁰ A expressão decidual de genes envolvidos na regulação da implantação embrionária também pode ser regulada pela forma ativa da vitamina D.⁴¹ Deste modo, a vitamina D parece atenuar a função das células T deciduais, resultando em melhor implantação embrionária.⁴²

Outrossim, a vitamina E possui um papel importante na melhora da espessura do endométrio, devido à sua propriedade anticoagulante, que possibilita o aumento do fluxo sanguíneo para os folículos e células de granulação, tendo como consequência a produção suficiente de estrogênio, que é acumulado no endométrio para uma melhor implantação.⁹ Além disso, a concentração ovariana aumentada de vitamina E parece ser essencial durante a luteólise no ovário, compensando a redução da capacidade da célula luteal de sequestrar as ROS.⁴³

Assim, essa combinação das vitaminas D e E precisa ser avaliada em mais estudos, que incluam também a avaliação da ingestão alimentar. No estudo discutido acima, apesar dos resultados positivos encontrados, não foi observada redução no estresse oxidativo, tampouco aumento de antioxidantes após a suplementação.⁶

A combinação da suplementação de vitamina E e selênio foi avaliada em mulheres inférteis com insuficiência ovariana prematura oculta (OPOI) e observou-se um aumento significativo no nível médio do hormônio antimuleriano (AMH), na contagem de folículos antrais (AFC) e no volume médio ovariano (MOV) em relação ao grupo controle (Quadros 2 e 3). Dentre os mecanismos que explicam a melhora observada, tem-se que o selênio e a vitamina E podem auxiliar na restauração da função ovariana, o que parece estar relacionado à redução da expressão de ROS e aumento da reserva ovariana.¹³ Quando o folículo primordial é convertido em primário, muita energia é consumida e há produção de ROS como resultado desse consumo de energia, assim, se não houver equilíbrio entre ROS e antioxidantes, pode ocorrer aumento do estresse oxidativo.^{44,45} Na ausência de antioxidante, a presença de ROS causa apoptose nas células granulosas, infertilidade e insuficiência ovariana prematura.⁴⁶ A enzima GPX1 é uma selenoproteína que neutraliza a ROS, sendo o selênio e a vitamina E seus cofatores.⁴⁷

Assim, essa combinação entre vitamina E e selênio precisa ser avaliada em mais estudos, com amostras maiores para evidenciar o efeito dessa suplementação, sobretudo considerando mulheres com outros parâmetros de infertilidade.¹³

Outra combinação avaliada nos estudos foi a suplementação de mio-inositol (MI) com melatonina, ácido fólico e vitamina D3, avaliada em mulheres submetidas à ICSI, tendo sido observado um aumento significativo no número médio de oócitos maduros, a diminuição dos imaturos e aumento de embriões de alta qualidade (Quadros 2 e 3) no grupo tratamento. Nesse estudo o autor discute que a administração diferenciada de MI e melatonina antes da ICSI e a

combinação da melatonina com vitamina D após ICSI parece ser interessante, uma vez que colaborou de forma produtiva para melhorar os resultados da técnica de FIV. As pacientes tratadas apresentaram um endométrio mais espesso em relação ao grupo controle o que, segundo o autor, pode explicar o número maior de gestações clínicas. Ainda, outra explicação baseia-se na premissa de que a melatonina pode desempenhar um papel na proliferação das células do endométrio, enquanto a vitamina D3 age como progesterona, cooperando com este hormônio na viabilidade da gravidez.⁷

Tuñon et al¹⁴ também estudou a combinação de mio-inositol com melatonina e ácido fólico, no entanto, acrescentou selênio. Neste ensaio clínico mulheres submetidas a tratamento de reprodução assistida foram suplementadas com o mix de antioxidantes relatado acima, tendo sido observado o aumento de embriões de boa qualidade no grupo tratamento (Quadros 2 e 3). O mecanismo que parece explicar esse resultado relaciona-se a provável ação da melatonina na melhora da qualidade do oócito e do embrião, protegendo-os do estresse oxidativo e estimulando as enzimas antioxidantes.⁴⁸ O mio-inositol, por sua vez, parece estar relacionado à maturação do oócito e ao desenvolvimento embrionário⁴⁹⁻⁵¹ desempenhando um importante papel no citoesqueleto e na estabilização da cromatina, características necessárias para a maturação adequada dos oócitos. O selênio, também presente no estudo, possui ação antioxidante, protegendo as membranas e outras estruturas celulares da ação de peróxidos lipídicos e outros radicais livres.⁵²

A combinação de MI, melatonina e ácido fólico, vitamina D e selênio acarretou resultados positivos nos 2 estudos revisados. Discute-se a

necessidade de avaliação em mais estudos a fim de se observar em quais condições clínicas de infertilidade, esta combinação traria benefícios.

Alguns estudos avaliaram a suplementação de antioxidantes combinado a uma co-intervenção medicamentosa. Um estudo com mulheres com infertilidade anovulatória que foram programadas para induzir a ovulação utilizando citrato de clomifeno ou gonadotrofina menopáusicas humana (HMG) associada a uma suplementação com um mix de antioxidantes tiveram taxas de gravidez e gravidez clínica significativamente mais altas, sendo que as mulheres suplementadas alcançaram a gravidez com menos tentativas (Quadros 3 e 4).⁸

Ressalta-se que os autores discutem que os efeitos benéficos da suplementação do mix de antioxidantes podem ter sido mediados não apenas pela presença de múltiplas vitaminas, minerais e antioxidantes, mas também pela melhor sensibilização à insulina com o Inositol presente no mix, bem como pela melhora do fluxo sanguíneo com a presença de L-arginina.⁸

A combinação de ácido fólico com mio-inositol foi avaliada em mulheres inférteis com SOP, tendo sido observada melhora significativa na porcentagem de oócitos em metáfase II, taxa de fertilização e na qualidade do embrião, assim como um efeito significativo na expressão de genes associados à qualidade oocitária em células granulosas (RGS2, PGK1 e CDC42) (Quadros 2 e 3).¹⁷ O mecanismo pelo qual o mio-inositol atua sobre a qualidade do embrião e do oócito ainda não foi elucidado, sendo sugerido que os efeitos positivos observados estão relacionados a maior sensibilidade à insulina e, portanto, melhora do estado metabólico em mulheres com SOP.⁽⁵³⁻⁵⁸⁾ Os autores relatam que o antioxidante do mio-inositol utilizado de forma isolada, investigado no estudo, não possui efeito significativo na redução da quantidade de oxidantes,

nem no aumento da TAC no fluído folicular. Outrossim, os autores discutem que o aumento da taxa de fertilização após o tratamento com mio-inositol pode ser devido ao aumento da expressão do gene RGS2, e que o PGK1 pode afetar a qualidade do oócito.¹⁷

A suplementação de antioxidantes associada à co-intervenção medicamentosa foi avaliada em mulheres inférteis com SOP em 5 estudos. Em dois estudos a vitamina E foi associada ao uso do citrato de clomifeno isolado ou combinado com a metformina, tendo sido observado aumento da espessura do endométrio (Quadros 2 e 3). Uma das explicações pode ser o efeito antioxidante da vitamina E, que inibe a apoptose e danos no DNA⁵⁹, além da ação anticoagulante dessa vitamina que explica a melhora da espessura endometrial.⁶⁰ Essa atividade anticoagulante pode aumentar o fluxo sanguíneo para os folículos e para as células granulosas em proliferação, adequando a produção de estrogênio e melhorando o desenvolvimento do endométrio.⁹

A combinação discutida acima precisa ser melhor avaliada em mais estudos, sobretudo no que tange a dose, já que no estudo de Ciceck et al.⁹ a dose utilizada foi de 400 UI e no estudo de Morsy et al.¹⁵ foi utilizada a dose de 1500 UI. Outros fatores importantes que devem ser considerados em novos estudos são o número de mulheres avaliadas, bem como melhor definição do tempo de suplementação.

Outra intervenção em mulheres inférteis com SOP, resistentes ao citrato de clomifeno, combinou esse medicamento com a CoQ10¹⁰, observando o aumento do número de folículos, da espessura endometrial, da ovulação por ciclo, do estradiol sérico e progesterona lútea média, assim como da taxa de gravidez clínica (Quadros 2 e 3). Um dos mecanismos que explica os resultados

observados é o fato de que a CoQ10 é um antioxidante que pode reduzir o estresse oxidativo presente no ovário, protegendo o DNA dos radicais livres, e também por atuar diretamente na mitocôndria, desempenhando um papel crucial na produção de ATP celular.^{61,62} Os autores discutem que o aumento da espessura endometrial provavelmente está relacionado à maior concentração de estradiol como resultado da melhora da resposta ovariana. No entanto, mais estudos são necessários para definição da dosagem apropriada da CoQ10 e a duração ideal do tratamento.¹⁰

A suplementação de vitamina D e cálcio foi avaliada em combinação com citrato de clomifeno em mulheres subférteis com SOP e excesso de peso submetidas à indução da ovulação. Os autores observaram melhora significativa na taxa de ovulação das mulheres e diminuição do diâmetro médio do folículo.¹⁶ Em outra intervenção mulheres inférteis com SOP receberam a combinação de um mix de antioxidantes e Citrato de Clomifeno. (Quadros 2 e 3). Entretanto, não houve melhora nos parâmetros de fertilidade e não foram apresentados todos os dados no artigo.⁶³

CONCLUSÃO

Os estudos revisados não indicaram evidências de efeitos positivos com a suplementação de vitamina C isolada. Por outro lado, a suplementação isolada com CoQ10 melhorou o número de oócitos e a qualidade do embrião, embora as evidências ainda sejam insuficientes.

À luz das limitações observadas nos estudos, a suplementação com mix de antioxidantes parece ter efeito positivo nas taxas de gravidez e de gravidez clínica, no número de oócitos maduros e no número de embriões de alta

qualidade. Quando combinada a uma co-intervenção medicamentosa o mix de antioxidantes, em geral, parece ter contribuído na melhora das taxas de gravidez e de gravidez clínica, quantidades de tentativas para engravidar, do número de oócitos em metáfase II, da espessura endometrial e da taxa de ovulação. Entretanto, as combinações de nutrientes nos estudos com e sem a co-intervenção medicamentosa foram bastante diversas, dificultando a comparação. Assim, pesquisas adicionais, com critérios mais rigorosos, são necessárias para melhor elucidar os efeitos dos antioxidantes na fertilidade feminina, bem como a dose e a duração, para garantir a eficácia e segurança da suplementação.

REFERÊNCIAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Geneva, 2010.
2. Matos, F. Infertilidade: como enfrentar o diagnóstico e buscar o tratamento adequado. Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida. Brasil, 2019. Disponível em: <https://sbra.com.br/noticias/infertilidade-como-enfrentar-o-diagnostico-e-buscar-o-tratamento-adequado/>
3. BRASIL, Ministério da Saúde. Infertilidade feminina. Biblioteca virtual em Saúde. 2014. Disponível em: <https://bvsmis.saude.gov.br/infertilidade-feminina/>.

4. Vujkovic M, de Vries JH, Lindemans J, Macklon NS, van der Spek PJ, Steegers EAP, et al. The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. *Fertil. Steril.* 2010;94(6): 2096–101.
5. Xu Y, Nisenblat V, Lu C, Li R, Qiao J, Zhen X et al. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis Young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod. biol. endocrinol.* 2018; 16:29.
6. Fatemi F, Mohammadzadeh A, Sadeghi MR, Akhondi MM, Mohammadmoradi S, Kamali K, et al. Role of vitamin E and D 3 supplementation in Intra-Cytoplasmic Sperm Injection outcomes of women with polycystic ovarian syndrome: A double blinded randomized placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN.* 2017;18:23–30.
7. Wdowiak A; Filip M. The effect of myo-inositol, vitamin D3 and melatonin on the oocyte quality and pregnancy in in vitro fertilization: a randomized prospective controlled trial. *Eur. rev. med. pharmacol. sci.* 2020;24(16).
8. Agrawal R, Burt E, Gallagher AM, Butler L, Venkatakrisnan R, Peitsidis P. Prospective randomized trial of multiple micronutrients in subfertile women undergoing ovulation induction: a pilot study. *Reprod. biomed. online.* 2012;24(1):54–60.

9. Cicek N, Eryilmaz OG, Sarikaya E, Gulerman C, Genc Y. Vitamin E effect on controlled ovarian stimulation of unexplained infertile women. *J. Assist Reprod Genet.* 2012;29(4):325–8.

10. El Refaeey A, Selem A, Badawy A. Combined coenzyme Q10 and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Reprod. biomed. online.* 2014;29(1):119–24.

11. JADAD, A. R. et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized. Controlled Clinical Trials 17:1-12, 1996. Disponivel em: <https://pdfs.semanticscholar.org/8308/34cccb0e42f08fd760e03ce3e8b54011e4ba.pdf>.

12. Bentov Y, Hannam T, Jurisicova A, Esfandiari N, Casper RF. Coenzyme Q10 Supplementation and Oocyte Aneuploidy in Women Undergoing IVF-ICSI Treatment. *Clinical Medicine Insights: Reprod. health.* 2014;8:CMRH.S14681.

13. Safiyeh FD, Mojgan M, Parviz S, Sakineh MA, Behnaz SO. The effect of selenium and vitamin E supplementation on anti-Mullerian hormone and antral follicle count in infertile women with occult premature ovarian insufficiency: A randomized controlled clinical trial. *Complement. ther. med.* 2021;56:102533.

14. Jiménez Tuñón JM, Trilles PP, Molina MG, Duvison MH, Pastor BM, Martín PS, et al. A Double-Blind, Randomized Prospective Study to Evaluate the Efficacy of Previous Therapy With Melatonin, Myo-inositol, Folic Acid, and

Selenium in Improving the Results of an Assisted Reproductive Treatment. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*. 2017;9:1179559X1774290.

15. Morsy AA, Sabri NA, Mourad AM, Mojahed EM, Shawki MA. Randomized controlled open-label study of the effect of vitamin E supplementation on fertility in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *J. Obst. Gynaecol. Res.* 2020;46(11):2375–82.

16. Rasheedy R, Sammour H, Elkholy A, Salim Y. The efficacy of vitamin D combined with clomiphene citrate in ovulation induction in overweight women with polycystic ovary syndrome: a double blind, randomized clinical trial. *Endocrine*. 2020;69(2):393–401.

17. Akbari Sene A, Tabatabaie A, Nikniaz H, Alizadeh A, Sheibani K, Mortezapour Alisaraie M, et al. The myo-inositol effect on the oocyte quality and fertilization rate among women with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology cycles: a randomized clinical trial. *Arch. gynecol. obstet.* 2019;299(6):1701–7.

18. Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Oxidative stress and its implications in female infertility – a clinician’s perspective. *Reprod. biomed. online*. 2005;11:641–50.

19. Sies H. What is Oxidative Stress? *Developments in Cardiovascular Medicine*. 2000;1–8.

20. Venkatesh S, Kumar M, Sharma A, Kriplani A, Ammini AC, Talwar P, et al. Oxidative stress and ATPase6 mutation is associated with primary ovarian insufficiency. *Arch. gynecol. obstet.* 2010;282(3):313–8.
21. Musicki B, Aten RF, Behrman HR. Inhibition of protein synthesis and hormone-sensitive steroidogenesis in response to hydrogen peroxide in rat luteal cells. *Endocrinology.* 1994;134(2):588–95.
22. Sawada M, Carlson JC. Intracellular regulation of progesterone secretion by the superoxide radical in the rat corpus luteum. *Endocrinology.* 1996;137(5):1580–4.
23. Shimamura K, Sugino N, Yoshida Y, Nakamura Y, Ogino K, Kato H. Changes in lipid peroxide and antioxidant enzyme activities in corpora lutea during pseudopregnancy in rats. *Reproduction.* 1995;105(2):253–7.
24. Sugino N, Nakamura Y, Takeda O, Ishimatsu M, Kato H. Changes in activities of superoxide dismutase and lipid peroxide in corpus luteum during pregnancy in rats. *Reproduction.* 1993;97(2):347–51.
25. Miyazaki T, Sueoka K, Dharmarajan AM, Atlas SJ, Bulkley GB, Wallach EE. Effect of inhibition of oxygen free radical on ovulation and progesterone production by the in-vitro perfused rabbit ovary. *Reproduction.* 1991;91(1):207–12.

26. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod. biol. endocrinol.* (Online). 2012;10(1):49.
27. Bentinger M, Brismar K, Dallner G. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion.* 2007;7:S41–50.
28. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of “Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology” and its proposed marker of successful outcome. *F1000Research.* 2016;5:2911.
29. Torner H, Brüssow K-P, Alm H, Ratky J, Pöhland R, Tuchscherer A, et al. Mitochondrial aggregation patterns and activity in porcine oocytes and apoptosis in surrounding cumulus cells depends on the stage of pre-ovulatory maturation. *Theriogenology.* 2004;61(9):1675–89.
30. Wells D, Fragouli E. Mitochondrial DNA Assessment to Determine Oocyte and Embryo Viability. *Semin. reprod. med.* 2015;33(06):401–9.
31. Meldrum DR. Aging gonads, glands, and gametes: immutable or partially reversible changes? *Fertil. steril.* 2013;99(1):1–4.
32. Bentov Y, Yavorska T, Esfandiari N, Jurisicova A, Casper RF. The contribution of mitochondrial function to reproductive aging. *J. assist. reprod. genet.* 2011;28(9):773–83.

33. Crane FL. The evolution of coenzyme Q. *BioFactors*. 2008;32(1-4):5–11.
34. Gupta S, Surti N, Metterle L, Chandra A, Agarwal A. Invited review Antioxidants and female reproductive pathologies. *Archives of Medical Science Special Issues*. 2014;2009(1):173–3.
35. Da Broi MG, Navarro PA. Oxidative stress and oocyte quality: ethiopathogenic mechanisms of minimal/mild endometriosis-related infertility. *Cell tissue res*. 2015;364(1):1–7.
36. Lu X, Wu Z, Wang M, Cheng W. Effects of vitamin C on the outcome of in vitro fertilization–embryo transfer in endometriosis: A randomized controlled study. *J. int. med. res*. 2018;46(11):4624–33.
37. Youssef M. A. F. M., Abdelmoty H. I., Elashmwi H. A., Abduljawad E. M., Elghamary N., Magdy A. et al. Oral antioxidants supplementation for women with unexplained infertility undergoing ICSI/IVF: Randomized controlled trial. *Human fertil*. 2014; 1-5.
38. Pomeroy KO, Reed ML. The Effect of Light on Embryos and Embryo Culture. *Journal of Reproductive and Stem Cell Biotechnology*. 2012;3(2):46–54.
39. Murri M, Luque-Ramírez M, Insenser M, Ojeda-Ojeda M, Escobar-Morreale HF. Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome

(PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum. reprod. updat.* 2013;19(3):268–88.

40. Viganò P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, et al. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *J. mol. endocrinol.* 2006;36(3):415–24.

41. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D Is an Important Factor in Estrogen Biosynthesis of Both Female and Male Gonads*. *Endocrinology.* 2000;141(4):1317–24.

42. Evans KN, Nguyen L, Chan J, Innes BA, Bulmer JN, Kilby MD, et al. Effects of 25-Hydroxyvitamin D3 and 1,25-Dihydroxyvitamin D3 on Cytokine Production by Human Decidual Cells¹. *Biol. reprod.* 2006;75(6):816–22.

43. Yeh J, Bowman MJ, Browne RW, Chen N. Reproductive aging results in a reconfigured ovarian antioxidant defense profile in rats. *Fertil. steril.* 2005;84:1109–13.

44. Simon H-U ., Haj-Yehia A, Levi-Schaffer F. Role of reactive oxygen species (ROS) in apoptosis induction. *Apoptosis.* 2000;5(5):415–8.

45. Sies H. What is Oxidative Stress? In: Heaney Junior, J. F. *Developments in Cardiovascular Medicine.* 2000; 224: 1–8.

46. Tokmak A, Yıldırım G, Sarıkaya E, Çınar M, Boğdaycıoğlu N, Yılmaz, Fatma Meriç, et al. Increased oxidative stress markers may be a promising indicator of risk for primary ovarian insufficiency: a cross-sectional case control study. *Rev. bras. ginecol. obstet.* 2015;37:411–6.
47. Raymond JL, Morrow K. Krause and Mahan's food and the nutrition care process. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2021.
48. Fernando S, Rombauts L. Melatonin: shedding light on infertility? - a review of the recent literature. *J. ovarian res.* 2014;7(1).
49. Unfer V, Raffone E, Rizzo P, Buffo S. Effect of a supplementation with myo-inositol plus melatonin on oocyte quality in women who failed to conceive in previous *in vitro* fertilization cycles for poor oocyte quality: a prospective, longitudinal, cohort study. *Gynecol. endocrinol.* 2011;27(11):857–61.
50. Unfer V, Orrù B, Monastra G. Inositols: from physiology to rational therapy in gynecological clinical practice. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology (Online)*.. 2016;12(10):1129–31.
51. Laganà AS, Sapia F, La Rosa VL, Vitale SG. Comment on “Inositols: from physiology to rational therapy in gynecological clinical practice.” *Expert opinion on drug metabolism & toxicology (Online)*.. 2016;12(12):1527–7.

52. Abedelahi A, Salehnia M, Allameh AA, Davoodi D. Sodium selenite improves the *in vitro* follicular development by reducing the reactive oxygen species level and increasing the total antioxidant capacity and glutathione peroxide activity. *Hum. reprod.* 2010;25(4):977–85.
53. Pacchiarotti A, Carlomagno G, Antonini G, Pacchiarotti A. Effect of myo-inositol and melatonin versus myo-inositol, in a randomized controlled trial, for improving *in vitro* fertilization of patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol. endocrinol.* 2015;32(1):69–73.
54. Ajduk A, Małagocki A, Maleszewski M. Cytoplasmic maturation of mammalian oocytes: development of a mechanism responsible for sperm-induced Ca²⁺ oscillations. *Reprod. Biol. (Online)*. 2008;8(1):3–22.
55. Hammes SR. Steroids and Oocyte Maturation—A New Look at an Old Story. *Mol. endocrinol.* 2004;18(4):769–75.
56. Wang Q, Moley KH. Maternal diabetes and oocyte quality. *Mitochondrion.* 2010;10(5):403–10.
57. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM. Augmented Androgen Production Is a Stable Steroidogenic Phenotype of Propagated Theca Cells from Polycystic Ovaries. *Mol. endocrinol.* 1999;13(6):946–57.

58. Unfer V, Facchinetti F, Orrù B, Giordani B, Nestler J. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine Connections*. 2017;6(8):647–58.
59. Aten RF, Kolodecik TR, Behrman HR. Ovarian vitamin E accumulation: evidence for a role of lipoproteins. *Endocrinology*. 1994;135(2):533–9.
60. Tovar A, Ameho CK, Blumberg JB, Peterson JW, Smith D, Booth SL. Extrahepatic tissue concentrations of vitamin K are lower in rats fed a high vitamin E diet. *Nutr. metab.* 2006;3(1).
61. Turunen M, Olsson J, Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q. *Biochim. biophys. acta, Biomembr.* 2004;1660(1-2):171–99.
62. Luce K, Weil AC, Osiewacz HD. Mitochondrial Protein Quality Control Systems in Aging and Disease. *Adv. exp. med. biol.* 2010;108–25.
63. Panti AA, Shehu CE, Saidu Y, Tunau KA, Nwobodo EI, Jimoh A, et al. Oxidative stress and outcome of antioxidant supplementation in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2018;7(5):1667.

Quadro 1. Critérios de inclusão e de exclusão para a seleção de artigos

Parâmetros	Critérios	
	Inclusão	Exclusão
População	Mulheres adultas	Estudos com adolescentes; Estudo com homens; Estudos pré-clínicos.
Tempo	Estudos publicados nos últimos 10 anos	Estudos publicados antes do recorte temporal
Intervenção	Ensaio clínico randomizado, controlado ou não por placebo, que suplementaram antioxidantes (isolado, mix ou combinado com co-intervenção medicamentosa) em mulheres	Estudos sem avaliação da intervenção proposta
Comparação	<ul style="list-style-type: none">- Placebo (isolado; placebo + ácido fólico; placebo + cálcio; placebo + medicamento)- Controle (medicamento; ácido fólico; medicamento + ácido fólico)- Nenhuma intervenção	Estudos do tipo antes e depois (quase experimental)
Desfechos	Parâmetros de fertilidade feminina: % de oócitos em metáfase II, nível médio de AMH, oócitos fertilizados, oócitos recuperados, oócitos imaturos, oócitos maduros, taxa de implantação, taxa de ovulação, qualidade do embrião, quantidade de tentativas para engravidar, taxa de fertilização, taxa de gravidez, taxa de gravidez clínica, volume ovariano médio, maior número de gestações múltiplas	

Quadro 2 – Quadro resumo das evidências científicas do efeito da suplementação de antioxidantes na fertilidade feminina

Ensaio clínico randomizado (n=15)				
Autor (ano)	População estudada	Protocolo experimental	Parâmetros avaliados	Resultados principais
ANTIOXIDANTES ISOLADOS				
XU, et al., 2018. ⁵	<p>N = 169</p> <p>Idade: < 35 anos</p> <p>Caracterização da amostra: mulheres com reserva ovariana pobre encaminhadas para o ciclo de FIV</p> <p>Critérios de inclusão: Idade Hormônio antimülleriano (AMH) < 1,2 ng/ml Contagem de folículos antrais (AFC) < 5 Parâmetros que corresponderam a um grupo 3 de baixo prognóstico pela estratificação POSEIDON < de 3 ciclos de FIV anteriores</p>	<p>Grupo tratamento: Nutriente: CoQ10 Dose: 200mg – 3x/dia durante 60 dias</p> <p>Grupo controle: Iniciou a FIV ou ICSI sem qualquer tratamento adicional.</p> <p>A FIV ou ICSI (injeção intracitoplasmática de esperma) foi iniciada no primeiro ciclo menstrual após a conclusão do tratamento com CoQ10. Duração: 60 dias</p>	<p>Quantidade de gonadotrofina utilizada</p> <p>Duração da terapia com gonadotrofinas</p> <p>Número médio de oócitos recuperados</p> <p>Número médio de oócitos fertilizados</p> <p>Taxa de fertilização</p> <p>Número médio de embriões do dia 3 de alta qualidade</p> <p>Quantidade de mulheres que cancelaram a transferência de embriões devido ao desenvolvimento embrionário deficiente</p> <p>Quantidade de pacientes que tiveram embriões criopreservados</p> <p>Número de transferência de embriões congelados-descongelados do ciclo de estimulação</p> <p>Taxa de gravidez clínica</p> <p>Taxa de nascidos vivos</p>	<p>- A quantidade de gonadotrofina utilizada foi significativamente menor no grupo de tratamento do que no controle (p = 0,03).</p> <p>- A duração da terapia com gonadotrofinas foi mais curta no grupo tratamento, mas a diferença não atingiu significância estatística (p = 0,08)</p> <p>- O número médio de oócitos recuperados foi significativamente maior após o tratamento do que no controle (p = 0,002).</p> <p>- O número médio de oócitos fertilizados e taxa de fertilização foi significativamente maior nas mulheres do grupo tratamento (p < 0,05).</p> <p>- O número médio de embriões do dia 3 de alta qualidade disponíveis por paciente do grupo tratamento foi 1 e no grupo controle 0, com uma diferença significativa a favor do grupo tratamento (p = 0,03)</p> <p>- Uma quantidade menor de mulheres do grupo tratamento cancelaram a transferência de embriões devido ao desenvolvimento embrionário deficiente do que o grupo controle (p = 0,04)</p> <p>- Mais pacientes do grupo tratamento tiveram embriões criopreservados (p = 0,02)</p> <p>- O número de transferência de embriões congelados-descongelados do ciclo de estimulação foi significativamente maior no grupo tratamento (p = 0,01)</p> <p>- Não houve diferença significativa nas taxas de gravidez clínica e nascidos vivos por transferência</p>

				de embriões e por um ciclo de estimulação completo entre os grupos.
BENTOV <i>et al.</i> , 2014. ¹²	N = 24 Idade: 35 – 43 anos Critérios de inclusão: infertilidade com necessidade de FIV-ICSI	Grupo tratamento Nutriente: Coenzima Q10 (CoQ10) Dose: 600mg/dia junto ao café da manhã (cápsula) Grupo placebo Duração: por até 3 ciclos se a gravidez não ocorresse. Todos tomaram CoQ10 ou placebo por dois meses. No caso de gravidez, as pacientes pararam de receber CoQ10 e placebo.	Embriões de alta qualidade Taxa de aneuploidia nos embriões Taxa de gravidez clínica Taxa de nascidos vivos	- A porcentagem de embriões de alta qualidade em 48 e 72h foi de 81,4 e 64,7% para o grupo CoQ10 e 66,0 e 42% para o grupo placebo, respectivamente. - A taxa de aneuploidia nos embriões do grupo CoQ10 foi de 46,5% e no grupo placebo foi de 62,8%, sem resultados significativos. - A taxa de gravidez clínica foi de 33,3 e 26,7% e a de nascidos vivos foi de 25 e 26,7%, para os grupos CoQ10 e placebo, respectivamente. * Os autores não informaram o valor de p no artigo.
Lu, <i>et al.</i> , 2018. ³⁶	N = 280 Idade: < 40 anos Critérios de inclusão: pacientes com > 2 anos de infertilidade que necessitaram de tratamento de infertilidade por fertilização in vitro pela primeira vez, ciclo menstrual regular com FSH < 10 UI/L no 2º dia do ciclo. Além disso, foram incluídas pacientes diagnosticadas por laparoscopia convencional ou laparotomia de acordo com a classificação da American Fertility Society.	Grupo tratamento com EMs (endometriose) Nutriente: Vitamina C Dose: 1000 mg/dia Grupo sem tratamento EMs (endometriose) Grupo controle (sem endometriose) Duração: 2 meses antes da FIV-ET até 2 semanas após ET (transferência embrionária).	Taxa de fertilização Taxa de implantação Taxa de gravidez Oócitos recuperados Embriões congelados Taxa de embriões de alto grau Superóxido dismutase (SOD), capacidade antioxidante total (TAC), malondialdeído (MDA) e ROS	- Não houve diferença significativa nas taxas de fertilização, implantação ou gravidez entre os três grupos. - A quantidade de oócitos recuperados e embriões congelados no grupo tratamento com EMs e no grupo sem tratamento foram significativamente menores do que no grupo controle ($p < 0,05$). - A taxa de embriões de alto grau foi significativamente menor no grupo não tratamento do que no grupo controle ($p < 0,05$), mas não houve diferença significativa entre o grupo tratamento com EMs e o grupo controle.

MIX DE ANTIOXIDANTES

<p>YOUSSEF, <i>et al.</i>, 2014.³⁷</p>	<p>n = 218 Idade: <40 anos Caracterização da amostra: Subfertilidade inexplicável submetidas a fertilização in vitro</p>	<p>Grupo tratamento: Nutriente: ácido fólico Dose: 2,5 mg Suplemento oral, contendo: Nutriente: vitamina A Dose: 3000 UI Nutriente: vitamina E Dose: 15 UI Nutriente: Vitamina C Dose: 90 mg Nutriente: Zinco Dose: 11 mg Nutriente: Molibdênio Dose: 45 µg Nutriente: Selênio Dose: 55 µg Nutriente: Biotina Dose: 10 µg</p> <p>Grupo controle: Nutriente: ácido fólico Dose: 2,5mg</p> <p>Duração: 58 dias ± 3 até a confirmação da gravidez</p>	<p>Número de oócitos maduros Taxa de gravidez</p>	<p>- Não houve diferença significativa entre o número de oócitos maduros em metáfase II (p = 0,7) e nem da taxa de gravidez em mulheres com infertilidade inexplicada submetidas ao tratamento de FIV.</p>
<p>FATEMI <i>et al.</i>, 2017.⁶</p>	<p>n= 90 Idade= 18 – 38 anos Caracterização da amostra= mulheres diagnosticadas com SOP e que eram candidatos para Injeção intra-citoplasmática de esperma</p>	<p>Grupo tratamento Nutriente: vitamina E Dose: 400 mg/dia Nutriente: vitamina D3 Dose: 50.000 UI 1x a cada duas semanas Dose: 3300 UI/dia</p> <p>Grupo controle: Comprimido placebo</p> <p>Duração: 10 semanas</p>	<p>Taxa de implantação Taxa de gravidez Taxa de gravidez clínica Qualidade do oócito Número de oócitos recuperados Oócitos maduros Embriões recuperados Qualidade do embrião Taxa de fertilização Gestação múltipla MDA TAC</p>	<p>- Houve aumento significativo das taxas de implantação (p < 0,001) gravidez (p = 0,001) e de gravidez clínica (p = 0,002). - Não houve diferença significativa na qualidade de oócito entre os grupos (p = 0,375). - Não houve diferença significativa no número de oócitos recuperados (p = 0,884), na porcentagem de oócitos maduros (p = 0,0,74), nem no número total de embriões recuperados (p = 0,219). - Não houve diferença significativa no percentual de embriões de alta qualidade (p = 0,545) nem na taxa de fertilização (p = 0,565).</p>

				<ul style="list-style-type: none"> - Houve um número significativamente maior de gestações múltiplas no grupo tratamento (p = 0,019) - A taxa de gravidez foi significativa maior no grupo tratamento (p < 0,001), assim como a taxa de gravidez clínica (p < 0,002). - Houve um aumento significativo das concentrações séricas de MDA e redução na capacidade total de antioxidante (TAC) sérica.
WDOWIAK, 2020. ⁷	<p>N = 100</p> <p>Idade: 20 – 35 anos</p> <p>Caracterização da amostra: mulheres submetidas ao primeiro método de injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) – todas apresentavam ciclos ovulatórios e tinham perviedade confirmada de pelo menos uma trompa de Falópio.</p> <p>Incluiu mulheres que tiveram problemas para engravidar anteriormente (eram pacientes que, em três ciclos consecutivos, tiveram o crescimento de muitos folículos após estimulação monofolicular ou problemas por ruptura dos folículos, ou que foram submetidas a três inseminações sem sucesso.</p>	<p>Grupo tratamento</p> <p>- Todas as manhãs durante 6 meses (3 meses antes da coleta do oócito e 3 meses após a ICSI):</p> <p>Nutriente: Mio-inositol Dose: 2g</p> <p>Nutriente: alfa-Lact albumina Dose: 50mg</p> <p>Nutriente: ácido fólico Dose: 200 µg</p> <p>- Durante à noite, por 3 meses, antes da coleta do oócito:</p> <p>Nutriente: Mio-inositol Dose: 600 g</p> <p>Nutriente: Melatonina Dose: 1mg</p> <p>Nutriente: Ácido fólico Dose: 200 µg</p> <p>- Durante à noite, por 3 meses, depois da coleta do oócito:</p> <p>Nutriente: Mio-inositol: Dose: 600 mg</p> <p>Nutriente: Melatonina Dose: 1mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Número de oócitos recuperados - Número médio de oócitos maduros - Número médio de oócitos imaturos - Número médio de embriões de alta qualidade (classes 1 e 2) 	<ul style="list-style-type: none"> - Não houve diferença significativa no número de oócitos recuperados (p = 0,65) - Houve aumento significativo no número médio de oócitos maduros no grupo tratamento (p = 0,047). - Houve diminuição significativa no número médio menor de oócitos imaturos no grupo tratamento (p = 0,001) - Houve aumento significativo no número médio de embriões de alta qualidade (classes 1 e 2) no grupo tratamento (p = 0,01)

		<p>Nutriente: Ácido fólico Dose: 200 µg Nutriente: vitamina D3 Dose: 50 µg (= 2000 UI)</p> <p>Grupo controle: pacientes submetidos ao tratamento padrão de FIV</p> <p>Placebo +</p> <p>Nutriente: ácido fólico Dose: 200 µg – 2x/dia</p>		
SAFIYEH et al., 2020. ¹³	<p>N = 70</p> <p>Idade: 20 – 40 anos</p> <p>Caracterização da amostra: mulheres com insuficiência ovariana prematura (POI), infertilidade primária ou secundária, existência de ciclos menstruais e dois ovários, sem evidência de anormalidades endócrinas.</p> <p>Diagnóstico de POI oculto (AMH <1ng/ml, redução da reserva ovariana menor que 5 folículos antrais, redução do volume ovariano para menos de 2,5 cm³, IMC < 30)</p>	<p>Grupo tratamento: Durante 3 meses receberam:</p> <p>Nutriente: Selênio Dose: 200 µg</p> <p>Nutriente: Vitamina E Dose: 400 UI</p> <p>Grupo controle: placebo</p> <p>Duração: 3 meses.</p>	<p>- Nível médio do Hormônio Antimuleriano (AMH)</p> <p>- Contagem de folículos antrais (AFC)</p> <p>- Volume ovariano médio (MOV)</p>	<p>- Houve aumento significativo do nível médio de AMH no grupo tratamento em relação ao controle 12 meses após a intervenção (p < 0,001)</p> <p>- Houve diferença significativa na média de AFC no grupo tratamento em relação ao controle 12 meses após a intervenção (p < 0,001)</p> <p>- Houve aumento significativo de MOV no grupo tratamento em relação ao controle 12 meses após a intervenção (p < 0,001)</p>
TUÑON et al. 2017. ¹⁴	<p>N = 101</p> <p>Idade: 18 a 41 anos</p> <p>Critério de inclusão: pacientes submetidas a tratamento de reprodução assistida, com IMC de</p>	<p>Grupo tratamento</p> <p>Ingestão diária de 2 sachês (antes ou após o café da manhã e jantar)</p> <p>(Seidivid)</p> <p>Nutriente: Mio-inositol Dose: 2 g</p> <p>Nutriente: Melatonina</p>	<p>Número de metáfase II</p> <p>Número de folículos</p> <p>Número total de óvulos</p> <p>Embriões totais no laboratório</p> <p>Embriões de boa qualidade</p> <p>Taxa de gravidez bioquímica</p> <p>Taxa de gravidez clínica</p>	<p>- Não houve diferença significativa entre os grupos no número de MII (metáfase II) obtido (p = 0,986), assim como nos números de folículos ≥ 16mm no dia do término da estimulação (p = 0,584) ou no número total de óvulos retirados na punção (p = 0,874).</p>

	18 a 29 kg/m ² e ciclo ovariano normal de 24 a 35 dias.	Dose: 0,975 mg Nutriente: Ácido fólico Dose: 200 µg Nutriente: selênio Dose: 27,5 µg Grupo controle Duração: 2 meses antes da punção ovariana	Aborto espontâneo Taxa de recém-nascidos vivos	- Houve aumento significativo de embriões de boa qualidade (A + B) no grupo tratamento (p = 0,02539). - Os autores indicam um aumento da taxa e gravidez bioquímica ou clínica (p= 0,83), assim como na taxa de aborto espontâneo (p= 0,64) e nas taxas de recém-nascidos vivos, no entanto, não houve diferença significativa.
ANTIOXIDANTES + CO-INTERVENÇÃO				
AGRAWAL <i>et al</i> , 2012. ⁸	N = 56 Idade: 19 a 40 anos Critérios de inclusão: mulheres com infertilidade anovulatória (progesterona no lúteo médio < 30 nmol/l) ou pelo menos 12 meses de infertilidade inexplicada. Todas foram programadas para realizar a indução da ovulação usando regimes de tratamento padrão com citrato de clomifeno ou gonadotrofina menopáusicas humanas.	Grupo 1: Suplementação de MMN (Pregnacare Conception) 1x/dia, Nutriente: L-Arginina Dose: 100 mg Nutriente: Inositol Dose: 50 mg Nutriente: N-acetilcisteína Dose: 50 mcg Nutriente: Betacaroteno Dose: 3 mg Nutriente: Vitamina D3 Dose: 15 µg Nutriente: Vitamina E Dose: 4 mg Nutriente: Vitamina C Dose: 90 mg Nutriente: Tiamina (B1) Dose: 8 mg Nutriente: Riboflavina (B2) Dose: 5 mg Nutriente: Niacina (B3) Dose: 20 mg Nutriente: Vitamina B6 Dose: 10 mg Nutriente: Ácido Fólico Dose: 400 µg Nutriente: Vitamina B12 Dose: 20 µg Nutriente: Biotina	Taxa de concepção acumulada Taxa de gravidez Taxa de aborto Taxa de gravidez ectópica Quantidade de tentativas para engravidar Taxa de gravidez clínica	- A taxa de concepção acumulada após três ciclos de indução da ovulação foi significativamente maior no grupo MMN (p < 0,01). - A taxa de gravidez em mulheres com a suplementação de MMN foi significativamente maior (p < 0,02) do que no grupo ácido fólico. - Não houve diferença significativa nas taxas de aborto ou gravidez ectópica entre os dois grupos. - Houve diferença significativa nas quantidades de tentativas para engravidar entre os grupos (p < 0,001), as mulheres do grupo MMN engravidaram com uma quantidade menor de tentativas em comparação com o grupo ácido fólico. - As taxas de gravidez clínica foram significativamente maiores no grupo MMN do que no grupo ácido fólico (p = 0,013).

		<p>Dose: 150 µg Nutriente: Ácido pantoténico Dose: 6 mg Nutriente: Magnésio Dose: 60 mg Nutriente: Ferro Dose: 14 mg Nutriente: Zinco Dose: 15 mg Nutriente: Cobre Dose: 1000 µg Nutriente: Selênio Dose: 50 µg Nutriente: Iodo Dose: 200 µg</p> <p>Grupo 2: Nutriente: ácido fólico Dose: não informada pelos autores</p> <p>Duração: 4 semanas de suplementação e, após esse período, ambos os grupos receberam: Medicamento: Citrato de clomifeno Dose: 50 – 150 mg nos dias 2 – 6 do ciclo. Medicamento: HMG Dose: 75 UI no dia 4 do ciclo</p>		
SENE <i>et al.</i> , 2019. ¹⁷	n= 50 Idade= 20-35 anos Caracterização da amostra= pacientes inférteis com SOP, com os resultados da análise de sêmen normal do parceiro	<p>Grupo intervenção: Nutriente: Mio-Inositol Dose: 4g Nutriente: Ácido fólico Dose: 400mg</p> <p>Grupo controle Nutriente: Ácido fólico Dose: 400mg</p>	<p>Oócitos em metáfase II Taxa de fertilização Qualidade do embrião Oócitos recuperados Contagem de folículos Expressão gênica de PGK1, RGS2 e CDC42 Níveis de TAC e ROS</p>	<p>- Houve melhora significativa (p < 0,05) na porcentagem de oócitos em metáfase II, taxa de fertilização e na qualidade do embrião. - A expressão gênica de PGK1, RGS2 e CDC42 foi significativamente maior no grupo de estudo (p < 0,05). - Não houve diferença significativa do número de oócitos recuperados e na contagem de folículos. - Não houve diferença significativa de níveis de TAC e ROS entre os grupos.</p>

		Duração: 1 mês antes do ciclo da fertilização in vitro até o dia da coleta do óvulo.		
MORSY <i>et al.</i> , 2020. ¹⁵	n= 60 Idade= < 40 anos Caracterização da amostra= mulheres com SOP, com infertilidade por mais de 1 ano e que não ovularam nos três ciclos anteriores ininterruptos	Grupo intervenção: Medicamento: Metformin HCl Dose: 500mg – 3x/dia a partir do primeiro dia de menstruação induzida até o final do estudo. Medicamento: Citrato de clomifeno Dose: 150mg/dia – durante 5 dias a partir do 3º dia de menstruação induzida. Nutriente: Vitamina E Dose: 1500 U.I – desde o início da metformina até o final do estudo. Grupo controle: Medicamento: Metformin HCl Dose: 500mg - 3x/dia a partir do primeiro dia de menstruação induzida até o final do estudo. Medicamento: Citrato de clomifeno Dose: 150mg/dia – durante 5 dias a partir do 3º dia de menstruação induzida.	Ovulação cumulativa Taxa de gravidez Espessura endometrial	- Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à ovulação (p = 0,227) e à taxa de gravidez (p = 0,491). - Houve diferença significativa na espessura endometrial (p < 0,05), sendo esta maior no grupo que recebeu vitamina E.
RASHEEDY <i>et al.</i> , 2020. ¹⁶	n= 186 Idade= 25 – 35 anos Caracterização da amostra= mulheres subférteis, com IMC entre 25 e 29,9kg/m ² , com SOP, possuindo pelo menos dois dos três critérios a seguir: I – disfunção ovulatória II – hiperandrogenismo III – achado de ultrassom de ovários policísticos Todas comprovaram pelo menos uma trompa de Falópio patência e sêmen normal dos parceiros masculinos.	Grupo tratamento: Medicamento: Citrato de clomifeno Dose: 50mg – 2x/dia a partir do terceiro dia de menstruação, durante 5 dias. Nutriente: Vitamina D Dose: 10000 UI – 2x/semana Nutriente: Cálcio Dose: 1250mg – 2x/dia durante 1 mês antes da indução da ovulação. Ambos (vitamina D e cálcio) foram suplementados durante os 3 ciclos de indução.	Taxa de ovulação Diâmetro médio do folículo Gravidez bioquímica Gravidez clínica	- Houve melhora significativa na taxa de ovulação das mulheres do grupo tratamento (p = 0,007). - Houve uma diminuição significativa do diâmetro médio do folículo no grupo de tratamento (p = 0,001). - Não houve diferença significativa em relação à gravidez clínica e bioquímica (p = 0,105 e 0,141, respectivamente).

		<p>Grupo controle: Comprimido placebo 2x/semana Nutriente: cálcio Dose: 1250mg – 2x/dia por um mês antes da indução da ovulação. Ambos foram continuados durante as 3 induções da ovulação seguintes.</p>		
<p>EL REFAEEY <i>et al.</i>, 2014.¹⁰</p>	<p>N = 110</p> <p>Idade: 27,54 ± 6,31 anos (grupo tratamento) 29,23 ± 6,21 anos (grupo controle)</p> <p>Crítérios de inclusão: mulheres com SOP resistente ao Citrato de clomifeno. Todas foram previamente tratadas com 150mg de citrato de clomifeno diariamente por 5 dias por ciclo, por 2 ou 3 ciclos com anovulação persistente ou ovulação com endométrio muito fino (< 5mm) no dia da administração de HCG.</p>	<p>Grupo tratamento Medicamento: Citrato de clomifeno Dose: 150 mg/dia dos dias 2 a 6 do ciclo Nutriente: CoQ10 Dose: 60mg 3x/dia, do dia 2 do ciclo até o dia da administração do HCG.</p> <p>Grupo controle Medicamento: Citrato de clomifeno Dose: 150 mg/dia a partir do dia 2 do ciclo por 5 dias.</p>	<p>Número de folículos Espessura endometrial Ovulação por ciclo Estradiol sérico Progesterona Lútea Média Taxa de gravidez clínica</p>	<p>- O número de folículos > 14 mm e > 18 mm foram significativamente maior no grupo CoQ10 (p < 0,05 e p < 0,001, respectivamente). - A espessura endometrial no dia da administração do HCG foi significativamente maior no grupo CoQ10 (p < 0,001). - A ovulação por ciclo foi significativamente maior no grupo CoQ10 (p < 0,001). - O estradiol sérico e a progesterona lútea média foram significativamente maiores no grupos CoQ10 (p < 0,05 e p < 0,001, respectivamente). - A taxa de gravidez clínica por paciente foi significativamente maior no grupo CoQ10 p < 0,001)</p>
<p>PANTI <i>et al.</i>, 2018.⁶³</p>	<p>N = 195</p> <p>Idade: 18 – 35 anos</p> <p>Crítérios de inclusão: mulheres que apresentaram infertilidade anovulatória por SOP baseada nos critérios de Roterdão, satisfazendo pelo menos dois dos três dos seguintes critérios: 1. Oligomenorreia ou amenorreia 2. Sinal clínico ou bioquímico de hiperandrogenismo</p>	<p>Grupo tratamento: Vitacapr Nutriente: Vitamina A Dose: 5000 UI Nutriente: Vitamina B1 Dose: 5 mg Nutriente: Vitamina B6 Dose: 2 mg Nutriente: Vitamina B12 Dose: 5 mg Nutriente: Vitamina C Dose: 75 mg Nutriente: Vitamina D3 Dose: 400 UI Nutriente: Vitamina E</p>	<p>Níveis séricos do marcador de estresse oxidativo Níveis séricos de enzimas antioxidantes Níveis séricos de vitaminas e minerais Número de gestações Número de nascidos vivos Regularidade da menstruação Número de gravidez</p>	<p>- Houve aumento significativo no grupo tratamento em relação ao controle nos níveis séricos do marcador de estresse oxidativo, enzimas antioxidantes, vitaminas e minerais (p < 0,05 em todos) -Vinte e duas gestações foram registradas no grupo intervenção (22%), enquanto apenas 2 no grupo controle (2%). Todas as 2 gestações do grupo controle terminaram em nascidos vivos, enquanto 18 de 22 no grupo intervenção tiveram nascidos vivos. - Das pacientes que não alcançaram a gravidez, 48 e 46% observaram que suas menstruações se tornaram regulares no grupo intervenção e controle, respectivamente.</p>

	<p>3. Ovários policísticos na ultrassonografia (presença de 12 ou mais folículos medindo de 2 a 9 mm de diâmetro ou com volume ovariano aumentado maior que 10 cm³ na ultrassonografia transvaginal).</p>	<p>Dose: 15 mg Nutriente: Nicotinamida Dose: 45 mg Nutriente: Ácido fólico Dose: 1000 mcg Nutriente: fumerato ferroso Dose: 50 mg Nutriente: fosfato de cálcio dibásico Dose: 70 mg Nutriente: sulfato de maganês Dose: 0,01 mg Nutriente: Sulfato de zinco Dose: 50 mg Nutriente: potássio iodeto Dose: 0,025 mg Nutriente: óxido de magnésio Dose: 0,5 mg</p> <p>Grupo controle: Placebo contendo 100mg de fumerato ferroso. Todas as pacientes tiveram indução da ovulação com Citrato de Clomifeno (100mg) por cinco dias iniciada no segundo dia do ciclo, por até 6 meses.</p> <p>Duração: 6 meses.</p>		<p>- Nas pacientes com infertilidade primária, 8 engravidaram e todas foram do grupo intervenção, enquanto na infertilidade secundária 16 engravidaram, sendo 4 provenientes do grupo controle.</p> <p>* Dados não apresentados pelos autores no artigo, bem como o valor de p.</p>
Cicek <i>et al.</i> , 2012. ⁹	<p>N = 103</p> <p>Idade: 18 a 38 anos.</p> <p>Critérios de inclusão: mulheres com diagnóstico de infertilidade inexplicada, definida de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) como aqueles casais sem problema ovulatório conhecido, com histerossalpingografia ou laparoscopia normal e amostra de sêmen normal.</p>	<p>Grupo tratamento (A) Citrato de clomifeno + Vitamina E Nutriente: Vitamina E Dose: 400 UI Citrato de clomifeno Dose: 100mg/dia durante 5 dias (começando no 5º dia do ciclo menstrual espontâneo)</p> <p>Grupo (B): Citrato de clomifeno Dose: 100mg/dia durante 5 dias (começando no dia 5 do ciclo menstrual espontâneo)</p>	<p>Espessura do endométrio Taxa de implantação Taxa de gravidez</p>	<p>- Houve aumento significativo na espessura do endométrio no grupo vitamina E (p = 0,001)</p> <p>- Não houve diferença significativo nas taxas de implantação e gravidez em andamento (p>0,05)</p>

		Duração: iniciou do 3º ao 5º dia do ciclo menstrual até o dia da injeção de gonadotrofina coriônica humana (hCG) da estimulação ovariana controlada.		
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

QUADRO 3 – Resumo dos principais efeitos positivos, conforme antioxidantes, encontrados nos estudos revisados

PRINCIPAIS RESULTADOS POSITIVOS			
PARÂMETRO RELACIONADO À FERTILIDADE	COENZIMA Q10	MIX DE ANTIOXIDANTES	ANTIOXIDANTES + CO-INTERVENÇÃO
% de oócitos em metáfase II (aumento)			SENE et al, 2019
contagem de folículos antrais (aumento)		SAFIYEH <i>et al.</i> , 2020	
Diâmetro médio do folículo (menor)			RASHEEDY, et al 2020.
Embriões de boa qualidade	BENTOV <i>et al.</i> , 2014	TUÑON et al, 2017.	
Espessura endometrial (maior)			MORSY <i>et al.</i> , 2020; EL REFAEEY <i>et al.</i> , 2014, CICEK et al, 2012
Estradiol sérico (maior)			EL REFAEEY et al., 2014
Maior nº de gestações múltiplas		FATEMI et al., 2017	
Mais pacientes tiveram embriões criopreservados	XU, et al., 2018		
nível médio de AMH (aumento)		SAFIYEH <i>et al.</i> , 2020	
Nº maior de transferência de embriões congelados-descongelados	XU, et al., 2018		
Nº médio de embriões de alta qualidade (aumento)		WDOWIAK, 2020	
Número de folículos > 14mm e > 18 mm (maior)			EL REFAEEY et al., 2014
Número médio de embriões do dia 3 de alta qualidade maior	XU, et al., 2018		
Número médio maior de oócitos fertilizados	XU, et al., 2018		
Número médio maior de oócitos recuperados	XU, et al., 2018		
Oócitos imaturos (diminuição)		WDOWIAK, 2020	
Oócitos maduros (aumento)		WDOWIAK, 2020	
Ovulação por ciclo (maior)			EL REFAEEY et al., 2014
Progesterona lútea média (maior)			EL REFAEEY et al., 2014
Qualidade do embrião (melhora)			SENE et al, 2019
Quantidades de tentativas para engravidar (menor)			AGRAWAL et al, 2012.
Taxa de concepção acumulada (aumento)			AGRAWAL et al, 2012.
Taxa de fertilização maior	XU, et al., 2018		SENE et al, 2019

Taxa de gravidez		FATEMI et al., 2017,	AGRAWAL et al, 2012.
Taxa de gravidez clínica		FATEMI et al., 2017,	EL REFAEEY et al., 2014; AGRAWAL et al, 2012.
Taxa de implantação		FATEMI et al., 2017	
Taxa de ovulação (maior)			RASHEEDY, et al 2020.
Volume ovariano médio (aumento)		SAFIYEH <i>et al.</i> , 2020	