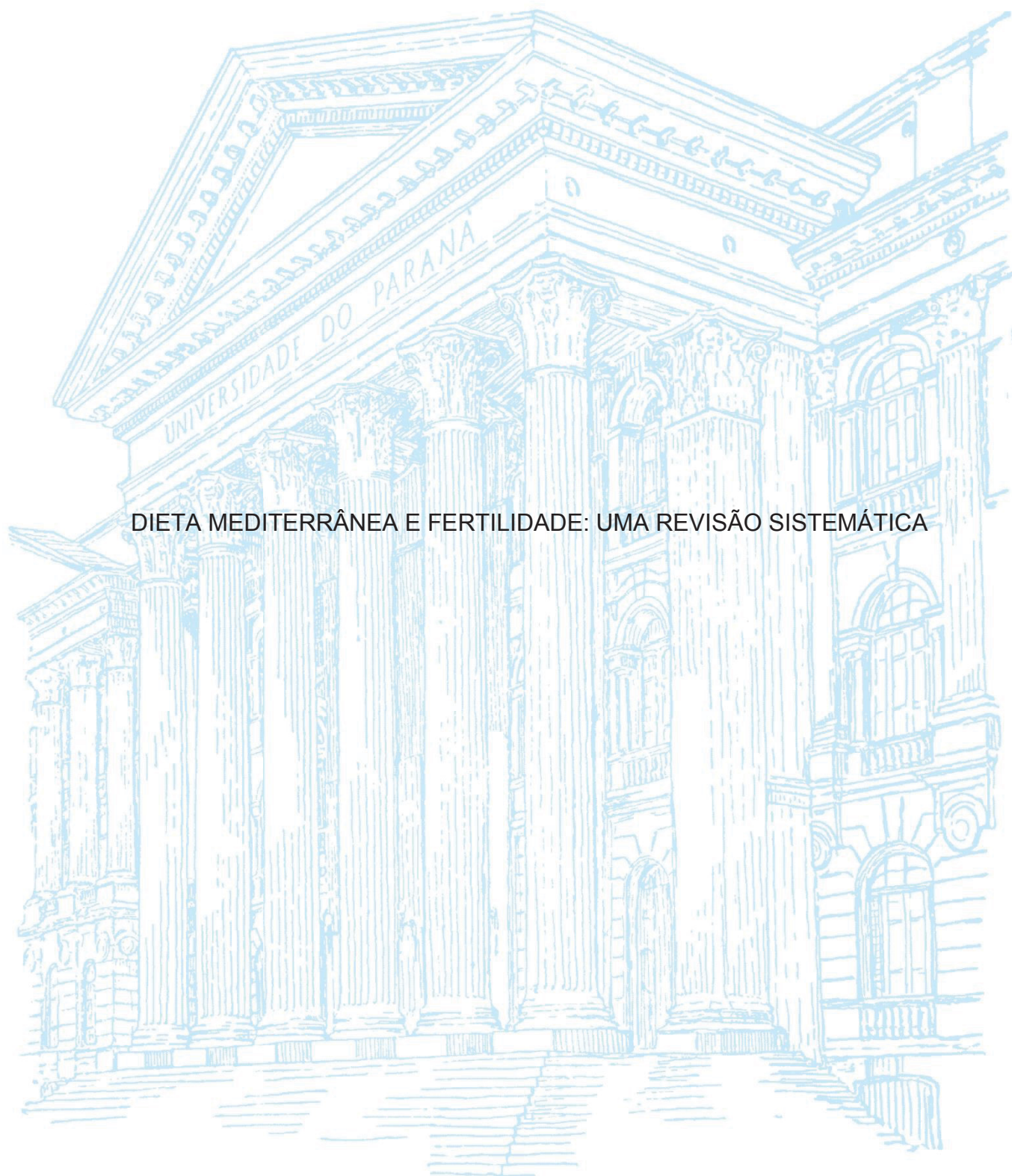


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
ANNA ROBERTA DA MOTTA CABRAL MUFFONE



DIETA MEDITERRÂNEA E FERTILIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

CURITIBA

2021

ANNA ROBERTA DA MOTTA CABRAL MUFFONE

DIETA MEDITERRÂNEA E FERTILIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição, do Departamento de Nutrição da Universidade Federal do Paraná do Setor de Ciências da Saúde como requisito à obtenção do título de Mestre em Alimentação e Nutrição

Orientadora: Profa. Dra. Estela Iraci Rabito

CURITIBA

2021

Muffone, Anna Roberta da Motta Cabral
Dieta mediterrânea e fertilidade [recurso eletrônico]: uma revisão sistemática /
Anna Roberta da Motta Cabral Muffone – Curitiba, 2021.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Alimentação e
Nutrição. Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2021.

Orientadora: Profa. Dra. Estela Iracl Rabito

1. Dieta mediterrânea. 2. Fertilização. 3. Infertilidade. I. Rabito, Estela Iracl.
II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDD 613.26



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ALIMENTAÇÃO E
NUTRIÇÃO - 4000-919874P7

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em ALIMENTAÇÃO E NUTRIÇÃO da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **ANNA ROBERTA DA MOTTA CABRAL MUFFONE** (titulada: **DIETA MEDITERRÂNEA E FERTILIDADE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**, sob orientação da Profa. Dra. ESTELA IRACI RABITO, que após terem inquirido a autora e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 08 de Julho de 2021.

Assinatura Eletrônica

09/07/2021 19:49:35.0

ESTELA IRACI RABITO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

09/07/2021 21:19:09.0

CLAUDIA CHOMA BETTEGA ALMEIDA

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

12/07/2021 09:44:53.0

MARCIA REGINA MESSAGGI GOMES DIAS

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Av. Prof. Lothário Meisner, 632 - CURITIBA - Paraná - Brasil
CEP 80215-170 - Tel: (41) 3360-4010 - E-mail: pgnutricao@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.
Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 100258

Para validar este documento eletrônico, acesse <https://www.ppgp.ufpr.br/siga/validarassinaturaconfirmacao.aspx>
e insira o código 100258

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus. Sem Ele não haveria nada, ninguém e nem por quê. Que o propósito desse trabalho seja alcançado ajudando direta ou indiretamente casais que desejam engravidar.

Agradeço a minha orientadora, Prof. Dra. Estela I. Rabito, por ter me dado a oportunidade de realizar um sonho. Eu aprendi e sigo aprendendo muito com você. Obrigada por tornar a experiência da orientação mais leve e humana. Você é o maior exemplo que eu tenho de excelência na docência. Agradeço também a todas as professoras que tive nesse caminho e a Dra. Marília Bonow pelo auxílio.

Não poderia deixar de agradecer a minha maior (e melhor) companhia durante esses dois anos de mestrado, inclusive nos dias em que passei as madrugadas acordada, ela sempre esteve ali. Sulla, você é a melhor doguinha/filha do mundo.

Agradeço a minha família, a base de tudo. Obrigada mãe e pai por (tudo) todo estímulo para estudar e pelos momentos de lazer, que tornaram possível dar conta do processo com sanidade. Obrigada irmã, por ser uma referência para mim e pela sua amizade inestimável. Amo vocês incondicionalmente.

Obrigada Pa, minha dupla, revisora e amiga, por ser essa pessoa incrível, nada disso seria possível sem o seu apoio – que sorte a minha dividir esse período com alguém tão especial e que tem toda minha admiração. Definitivamente, a experiência do mestrado me trouxe amigos que valem mais que qualquer riqueza. Agradeço em especial: Vane – e seu transbordar de afeto, Tai – por ser a musa Dalai Lama e geminiana preferida, Andy – uma verdadeira benção viva de Deus, Mandy – por sua alegria contagiante e Lilian – pelo seu acolhimento e amizade. Como diria Jung, estamos síncronas. Amo vocês.

Não poderia deixar de agradecer os meus amigos mais íntimos, nem preciso colocar os nomes porque vocês sabem quem são mas, em especial nesse período pandêmico, agradeço aqueles que foram meu maior suporte: HH (Mano, Tico e Silvi), Unicuritiba, Ké, Batata, Blá, Mai e Anto!

Agradeço a mim mesma, porque sei o quanto foi necessário segurar as pontas e ter coragem, além da minha psicóloga, Karyame, por todo suporte emocional.

RESUMO

A Dieta Mediterrânea (DM) é um padrão alimentar com maior evidência em saúde por suas características antiinflamatórias e antioxidantes, sendo que alguns nutrientes desse padrão já foram pesquisados quanto a sua eficácia na fertilidade. Essa correlação existe, pois, a inflamação e o estresse oxidativo estão amplamente relacionados com as principais causas da infertilidade. No entanto, há uma lacuna quanto a DM poder de fato melhorar marcadores e desfechos de fertilidade. Objetivo: Avaliar se uma maior adesão à DM é capaz de melhorar marcadores de fertilidade em homens e mulheres inférteis. Método: Revisão Sistemática em estudos observacionais prospectivos que contemplem a adesão a DM e desfechos de fertilidade em humanos. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: PubMed, Cochrane CENTRAL, Embase, CINAHL e Scopus, assim como na literatura cinzenta: Open Grey, DART-Europe (*E-thesis*), *World Cat* e *Google Scholar*, sem restrição de data ou linguagem. Foram investigados os seguintes desfechos de fertilidade: críticos (taxa de nascidos vivos e gravidez), essenciais (qualidade do esperma, qualidade do embrião, qualidade do ovócito, taxa de fertilização e implantação) e os de importância limitada (taxas hormonais e qualidade do líquido folicular). Foi realizada análise de viés e meta-análise. Resultado: Foram selecionados 10 artigos com base nos critérios de elegibilidade, houve alta heterogeneidade na análise de nascidos vivos ($I^2 = 83,16\%$, RR 0,652, 95% IC 0,408-3,194) e na taxa de gravidez ($I^2 = 93,83\%$, RR 1,192, 95% IC 0,349;4,325) quando comparado a baixa e alta adesão. Em relação ao esperma, pode-se observar: menor anormalidades no grupo de alta adesão a DM quanto a concentração $< 39 \times 10^6$ ml ($I^2 = 32,97\%$, RR 2,862, 95% IC 1,583; 5,174), contagem 15×10^6 ml ($I^2 = 48,1\%$, RR 2,543, 95% IC 1,319; 4,904) e volume $< 1,5$ ml ($I^2 = 12,29\%$, RR 1,06, 95% IC 0,585;1,926). Nesse sentido tem-se na alta adesão um menor risco para oligospermia, hipospermia e oligozoospermia. Houve menos anomalias no sêmen do grupo de alta adesão a DM ($I^2 = 0\%$, RR 3,175, 95% IC 1,565;6,440) e melhor progressão dos espermatozoides ($I^2 = 0\%$, RR 3,831, 95% IC 1,872;7,842), porém ambos apresentam imprecisão. Pela variedade de desfechos e falta de padronização nos marcadores femininos não foi possível chegar a uma comparação nos principais desfechos. Uma maior adesão a DM não demonstrou afetar os níveis de FSH ($I^2 = 0\%$, RR -0,018, 95% IC -0,179;0,139) ou do AMH ($I^2 = 0\%$, RR 2,554, 95% IC -4,637;9,744). No líquido folicular houve aumento de B_6 na alta adesão a DM mas só um estudo avaliou esse desfecho. Os demais resultados não apresentaram significância estatística. Conclusão: Embora a presente revisão aponte indícios positivos entre a alta adesão a DM e alguns marcadores de fertilidade, principalmente quanto a qualidade do esperma, as incertezas permanecem pelo fraco grau de evidência. Mais pesquisas, com melhor padronização dos métodos, devem ser realizadas para que se possa chegar a uma resposta mais precisa.

Palavras-chaves: infertilidade; dieta mediterrânea; fertilização.

ABSTRACT

The Mediterranean Diet (DM) is a dietary pattern with greater evidence in health for its anti-inflammatory and antioxidant characteristics, and some nutrients of this pattern have already been researched for their effectiveness in fertility. This correlation exists because inflammation and oxidative stress are largely related to the main causes of infertility. However, there is a gap as to whether DM can actually improve fertility markers and outcomes. Objective: To assess whether greater adherence to DM is able to improve fertility markers in infertile men and women. Method: Systematic review of prospective observational studies that address adherence to DM and fertility outcomes in humans. Searches were performed in the following databases: PubMed, Cochrane CENTRAL, Embase, CINAHL and Scopus, as well as in the gray literature: Open Grey, DART-Europe (E-thesis), World Cat and Google Scholar, without date or restriction language. The following fertility outcomes were investigated: critical (live birth rate and pregnancy), essential (sperm quality, embryo quality, oocyte quality, fertilization and implantation rate) and those of limited importance (hormonal rates and fluid quality follicular). Bias analysis and meta-analysis were performed. Results: 10 articles were selected based on eligibility criteria, there was high heterogeneity in the analysis of live births ($I^2 = 83.16\%$, OR 0.652, 95% CI 0.408-3.194) and in the pregnancy rate ($I^2 = 93.83\%$, OR 1.192, 95% CI 0.349;4.325) when compared to low and high adherence. Regarding sperm, it can be observed: lesser abnormalities in the group with high adherence to DM regarding the concentration $< 39 \times 10^6$ ml ($I^2 = 32.97\%$, OR 2.862, 95% CI 1.583; 5.174), count 15×10^6 ml ($I^2 = 48.1\%$, OR 2.543, 95% CI 1.319; 4.904) and volume < 1.5 ml ($I^2 = 12.29\%$, OR 1.06, 95% CI 0.585;1.926). In this sense, high adherence has a lower risk for oligospermia, hypospermia and oligozoospermia. There were fewer semen abnormalities in the DM high-adherence group ($I^2 = 0\%$, OR 3.175, 95% CI 1.565;6.440) and better sperm progression ($I^2 = 0\%$, OR 3.831, 95% CI 1.872;7.842), but both are imprecise. Due to the variance of possible analyzes in the female markers, it was not possible to reach a comparison in the main outcomes. Greater adherence to DM has not been shown to affect FSH levels ($I^2 = 0\%$, OR -0.018, 95% CI -0.179;0.139) or AMH ($I^2 = 0\%$, OR 2.554, 95% CI -4.637;9.744). In follicular fluid, there was an increase in B_6 in high adherence to DM, but only one study evaluated this outcome. The other results were not statistically significant. Conclusion: Although this review points to positive evidence between high adherence to DM and some fertility markers, especially regarding sperm quality, uncertainties remain due to the low level of evidence. More research, with better standardization of methods, must be carried out in order to arrive at a more precise answer.

Keywords: infertility; mediterranean diet; fertilization.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - ESTRATÉGIA DE FORMULAÇÃO DA PERGUNTA PECO.....	32
QUADRO 2 - BASE DE DADOS UTILIZADAS E SEUS DESCRITORES.....	34
QUADRO 3 - ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA COM JUSTIFICATIVA	39
QUADRO 4 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.....	40
QUADRO 5 - ANÁLISE DA METODOLOGIA UTILIZADA NA AVALIAÇÃO DA ADESÃO À DIETA MEDITERRÂNEA	42
QUADRO 6 - ASSOCIAÇÃO ENTRE DIETA MEDITERRÂNEA E HÁBITOS DE VIDA QUE IMPACTAM A FERTILIDADE	61
QUADRO 7 - ANÁLISE DOS CRITÉRIOS DE QUALIDADE DA NHI	63
QUADRO 8 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO MÉTODO QUALITY ASSESSMENT TOOL FOR OBSERVATIONAL COHORT AND CROSS-SECTIONAL STUDIES DA NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH) ..	64

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE BUSCA DE TRABALHOS QUE RELACIONARAM FERTILIDADE E DIETA MEDITERRÂNEA.....	38
FIGURA 2 - META-ANÁLISE DOS DESFECHOS CRÍTICOS	45
FIGURA 3 – META-ANÁLISE: VOLUME DO SÊMEN (< 1.5 ML), CONTAGEM (<39 X 10 ⁶ ML) E CONCENTRAÇÃO (< 15 X 10 ⁶ ML).....	48
FIGURA 4 - META-ANÁLISE: ANORMALIDADES NO SÊMEN E PROGRESSÃO DA MOTILIDADE	52
FIGURA 5 - META-ANÁLISE DOS HORMÔNIOS	60

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DAS PESQUISAS	40
TABELA 2 - DESFECHOS CRÍTICOS: NASCIDOS VIVOS E GESTAÇÃO	44
TABELA 3 - RESULTADO DOS DESFECHOS ESSENCIAIS MASCULINOS: QUALIDADE DO ESPERMA (VOLUME, CONCENTRAÇÃO, MOTILIDADE E PROGRESSÃO DA MOTILIDADE) - OMS, 2010.....	47
TABELA 4 - SUMÁRIO DOS ACHADOS REFERENTES AOS DESFECHOS MASCULINOS.....	50
TABELA 5 - RESULTADO DOS DESFECHOS ESSENCIAIS MASCULINOS: QUALIDADE DO ESPERMA (MORFOLOGIA, CONTAGEM E ANORMALIDADE NO SÊMEN) – OMS 2010	53
TABELA 6 - RESULTADO DOS DESFECHOS ESSENCIAIS FEMININOS: ANÁLISE DO OVÓCITO E TAXA DE FERTILIZAÇÃO	55
TABELA 7 - RESULTADO DOS DESFECHOS ESSENCIAIS FEMININOS: ANÁLISE DO EMBRIÃO	56
TABELA 8 - RESULTADO DOS DESFECHOS DE IMPORTÂNCIA LIMITADA: TAXAS HORMONAIIS E LÍQUIDO FOLICULAR	58

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVOS	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 SISTEMA REPRODUTOR	15
2.1.1 Sistema reprodutor feminino	15
2.1.2 Sistema reprodutor masculino	16
2.2 INFERTILIDADE	17
2.2.1 Causas da infertilidade	18
2.2.1.1 Estresse oxidativo	19
2.2.1.2 Inflamação	20
2.3 HÁBITOS DE VIDA E INFERTILIDADE	22
2.4 DIETAS E INFERTILIDADE	24
2.4.1 Dieta Mediterrânea	244
2.4.1.1 Scores de adesão da Dieta Mediterrânea (DM)	29
2.4.2 Revisão Sistemática (RS)	29
2.4.3 Método de avaliação da qualidade de estudos observacionais	30
3 METODOLOGIA	32
3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	32
3.1.1 Tipo do estudo	32
3.1.2 Participantes	32
3.1.3 Exposição	33
3.1.4 Comparador	33
3.1.5 Desfechos	33
3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA	34
3.3 EXTRAÇÃO DE DADOS	35
3.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS	35
3.5 META-ANÁLISE	36
4 RESULTADOS	38
4.1.1 Características dos estudos	39
4.1.2 Características dos participantes das pesquisas	40
4.1.3 Características da exposição à Dieta Mediterrânea	41
4.1.4 Desfechos críticos	43

4.1.5 Desfechos essenciais.....	46
4.1.6 Desfechos de importância limitada.....	57
4.1.7 Associação da dieta mediterrânea e confundidores.....	60
4.1.8 Qualidade dos estudos.....	61
5 DISCUSSÃO.....	65
6 CONCLUSÃO.....	72
REFERÊNCIAS.....	73
ANEXO 1 – REGISTRO NO PROSPERO.....	83
ANEXO 2 – GRÁFICOS DE META-ANÁLISES RESTANTES.....	84
ANEXO 3 – CHECK LIST PRISMA.....	88

1 INTRODUÇÃO

A infertilidade é uma condição que afeta 1 a cada 10 casais no mundo, sendo considerada um problema de saúde pública. É caracterizada pelo insucesso em conseguir engravidar, mesmo com o casal mantendo sexo regular e sem qualquer método contraceptivo, após um período de 12 meses ou mais (WHO, 2018). Sua origem pode estar ligada a idade – acima de 35 anos no caso das mulheres, alterações anatômicas no sistema reprodutor, alterações na ovulação, tubas uterinas ou útero e na qualidade do esperma – além de um percentual menor sem causa aparente. Portanto, hábitos de vida que auxiliam na modulação dessas alterações estão intimamente ligados ao processo de fertilidade. Cerca de 40-60% da dificuldade em gestar se dá por causa exclusiva masculina, não obstante, o foco dos estudos sobre infertilidade se dá majoritariamente na mulher (KARAYIANNIS et al., 2017).

A busca de casais inférteis por tratamentos para engravidar movimentou um mercado internacional de técnicas de reprodução assistida (TRA), que mesmo representando um alto investimento financeiro, tem seu engajamento crescente. O *World Collaborative Reports for Assisted Reproductive Technology* (ICMART), responsável por monitorar dados de reprodução assistida global, cujo último relatório é de 2016, estima que 2 milhões de fertilizações *in vitro* (FIV) – apenas um dos braços das TRA- sejam realizadas por ano no mundo (ADAMSON et al., 2016). Todo processo para tentar reverter essa condição, seja utilizando ou não uma TRA, está relacionado com um maior desgaste emocional, podendo culminar em depressão, endividamento e consequências sociais – como divórcio (LUK; LOKE, 2015).

O processo inflamatório e balanço oxidativo são alterações comuns em diversas causas da infertilidade, sendo que a alimentação saudável é um possível instrumento regulatório de tais funções, principalmente por suas características antioxidantes (KARAYIANNIS et al., 2016; GASKINS et al., 2019). Não por acaso, uma alimentação balanceada é uma estratégia usada para prevenção e controle de doenças inflamatórias crônicas como: resistência à insulina e obesidade, que estão intimamente ligadas à dificuldade em gestar. Além disso, é importante ressaltar que a qualidade do esperma depende dos nutrientes oriundos da circulação, e que as principais alterações femininas relacionadas à infertilidade, seja síndrome dos ovários policísticos (SOP), endometriose ou alterações tuboperitoniais sofrem influência positiva de uma dieta equilibrada. Portanto, é possível imaginar um vínculo entre uma

alimentação com viés antiinflamatório e pró antioxidante com benefícios à condição de infertilidade.

Neste contexto, a Dieta Mediterrânea (DM) é considerada uma das dietas mais saudáveis do mundo, com evidência preventiva para doenças de origem cardíaca, degenerações cognitivas, diabetes, obesidade, alguns tipos de câncer e redução de mortalidade (LACATUSU et al., 2019). Muitos suplementos antioxidantes testados para fertilidade são encontrados em abundância nesse padrão alimentar, entretanto existe uma diferença de biodisponibilidade e variedade de nutrientes ao que tange o ato de se alimentar, tornando inviável uma possível comparação com o uso de antioxidantes orais (SHOWELL et al., 2017).

Uma vez que existe uma lacuna quanto à associação desse padrão alimentar com a fertilidade em ambos os sexos, este trabalho visa responder a seguinte pergunta norteadora “uma maior adesão à Dieta Mediterrânea é capaz de melhorar marcadores de fertilidade em homens e mulheres?”. A resposta ajudará a fornecer uma melhor assistência e orientação para casais que estão tentando engravidar quanto à possíveis mudanças em seus hábitos alimentares.

1.1 OBJETIVOS

- Objetivo Geral

Avaliar se a adesão à Dieta Mediterrânea é capaz de melhorar marcadores de fertilidade em homens e mulheres inférteis.

- Objetivos específicos

- Verificar se o grau de adesão à DM influencia na gravidez e na taxa de nascidos vivos;
- Avaliar se a maior adesão à DM melhora a qualidade do esperma e processo de fertilização/ovulação;
- Verificar se a maior adesão à DM influencia os hormônios ligados a fertilidade e nutrientes do líquido folicular;
- Identificar se uma maior adesão à DM está ligada a outros hábitos de vida saudáveis que também impactam a fertilidade.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SISTEMA REPRODUTOR

2.1.1 Sistema reprodutor feminino

O sistema reprodutor feminino é formado pela genitália externa (monte de Vênus e vulva) e genitália interna (vagina, útero, trompas de Falópio e ovários). As mulheres nascem com todos os seus ovócitos, que são folículos contendo todo material genético (gametas) necessário para reprodução, estando esses armazenados no ovário e de acordo com o ciclo hormonal a partir da puberdade (menarca), vão sendo maturados e liberados no período fértil para o útero. Esse processo inicia no embrião, na 20 a 24 semana de gestação, onde células germinativas produzem cerca de 7 milhões de oogônias, sendo que até os 6 meses de vida, grande parte das oogônias é transformada em ovócitos primários. No entanto, muitos ovócitos se perdem por atrição, ao nascimento restam cerca de 2 milhões de ovócitos, caindo para 400 mil na puberdade e chegando a um número irrisório na menopausa (GUYTON, 2017).

Todo processo de maturação dos ovócitos é conhecido como oogênese, sua duração é de aproximadamente 28 dias. A oogênese se inicia por um processo de mitose onde a multiplicação das oogônias dão origem ao ovócito primário, este contendo material genético completo $2n$, ainda dentro do ovário. Quando existe interação hormonal para um ciclo de fertilidade, o ovócito primário por meiose se torna o ovócito secundário, já nas trompas uterinas, perdendo um n (chamado de corpo polar). Este ovócito secundário, chega ao útero e se fixa nas paredes, quando fecundado por um espermatozoide, através de um segundo processo de meiose, da origem ao zigoto e posteriormente embrião com $2n$ (cada n doado por um gameta feminino e um masculino) e caso não fertilizado, ocorre a menstruação (COSTANZO, 2018).

A regulação ovariana na fase reprodutiva é cíclica, cerca de 28 dias. Nesse período ocorre nos primeiros catorze dias a fase folicular (proliferativa), nos restantes a fase lútea (excretória), e entre essas fases ocorre a ovulação. Os ovários possuem duas funções, oôgenese e a secreção de hormônios esteróides sexuais femininos. Todo controle desse processo de fertilidade começa no eixo hipotálamo-hipófise pela

liberação dos hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH). Ambos se ligam a receptores do folículo, o FSH é reforçado pelo estradiol liberado pelo ovário e atua estimulando o crescimento das células da granulosa dentro do folículo primário, em concomitância o LH desencadeia a ovulação, promovendo inicialmente a ruptura do folículo dominante, com a liberação do ovócito que entrará no ciclo de maturação, além de estimular o controle hormonal na fase lútea do ciclo (COSTANZO, 2018).

O controle desse ciclo é feito através de um processo de *feedback* positivo ou negativo reportado ao cérebro pela redução do estradiol no início do ciclo, aumento na fase de ovulação e redução da progesterona na fase lútea. O estrogênio e a progesterona atuam de forma coordenada para desenvolvimento dos óvulos, do corpo amarelo, manter o óvulo fertilizado, manutenção da gravidez e preparo da lactação mamária (COSTANZO, 2018; BARBOZA; MOTA, 2010).

2.1.2 Sistema reprodutor masculino

O sistema reprodutor masculino é formado por uma estrutura que envolve: testículos, saco escrotal, pênis e próstata. Os testículos são glândulas localizadas dentro do sacro escrotal, a uma temperatura inferior em aproximadamente -1 a -2 graus celsius, em relação à temperatura corporal, e tem como função a espermatogênese e secreção de testosterona. A maior parte da estrutura testicular é formada por tubos seminíferos, que produzem os espermatozoides. Esses tubos são envoltos por células de Sertoli, cuja função é fornecer os nutrientes necessários para os espermatozoides em diferenciação, criando uma barreira física, porém seletiva, entre testículo e corrente sanguínea, a fim de preservar a temperatura mais baixa vital para a espermatogênese, ao mesmo tempo que seleciona nutrientes e hormônios que podem ultrapassar, e, por fim, secretam o líquido que transporta os espermatozoides para sua maturação até o epidídimo. Todo restante do testículo, cerca de 20%, é formado por um tecido conjuntivo rico em células de Leydig, que são responsáveis pela síntese e secreção de testosterona, o principal hormônio esteroide masculino. A testosterona atua estimulando a espermatogênese, além de outras funções como hipertrofia muscular e manutenção da próstata (GUYTON, 2017).

A espermatogênese ocorre da puberdade até a senescência masculina, garantindo um maior período desse sexo para a reprodução. Esse processo é dividido em três fases: na primeira as espermatogônias, via mitose, geram espermatócitos, na

sequência ocorrem divisões meióticas dos últimos, produzindo espermátides haploides e por fim, a maturação dos espermátides em espermatozoides maduros. Esses espermatozoides maduros migram dos testículos para epidídimo com a finalidade de maturação e armazenamento. Durante a ejaculação, os espermatozoides recebem, via canal deferente, um líquido rico em citrato e frutose para sua nutrição, enquanto a vesícula seminal secreta outro líquido rico em prostaglandinas, citrato e fibrinogênio. Não obstante, a substância mais importante desse processo, liberada no mesmo momento de ejaculação, é a secreção prostática – alcalina – para ajudar na sobrevivência dos espermatozoides no pH ácido vaginal, rica em nutrientes que auxiliam a fertilização – haja visto que para fecundar um óvulo os espermatozoides devem sobreviver de 4 a 6 horas para sua capacitação. A somatória desses líquidos constitui 90% do sêmen, o restante são os próprios espermatozoides (COSTANZO, 2018).

2.2 INFERTILIDADE

A infertilidade é classificada como o insucesso de casais em gestar após 12 meses ou mais de sexo regular e sem qualquer tipo de método anticoncepcional, segundo definição da OMS (SALAS-HUETOS et al., 2017; VANDER BORGHT; WYNS, 2018). Esta condição pode ser ainda classificada como primária, quando não houve gestação anterior à infertilidade, ou secundária, quando pelo menos um dos parceiros já teve uma gestação prévia, independente do desfecho (SUN et al., 2019). Todavia, a infertilidade não pode ser confundida com o quadro de esterilidade, pois esta é uma incapacidade permanente de gestação (COSTANZO, 2018).

Aproximadamente 10 a 15% de casais em idade reprodutiva são acometidos pela infertilidade no mundo, estima-se que isso represente 1 a cada 10 casais (WHO, 2018). Uma Revisão Sistemática (RS) sobre o assunto classificou a infertilidade como um problema de saúde pública (LI et al, 2016), uma vez que os números obtidos apontam para mais de 186 milhões de indivíduos inférteis no mundo, dados extraídos de uma extensa pesquisa sobre tendências da infertilidade desde os anos 90 (MASCARENHAS et al., 2012). Inclusive, esta condição pode ser usada como um marcador de saúde, haja visto que a infertilidade masculina apresenta conexão direta com uma maior incidência de doenças crônicas, assim como mortalidade (DEL GIUDICI et al., 2020). Estima-se que os homens são responsáveis por 40 a 50% dos

casos desta condição, sendo tão importantes para investigação da infertilidade quanto as mulheres, muito embora a maioria dos estudos clínicos foque apenas na infertilidade feminina (KARAYIANNIS et al., 2016).

O impacto da infertilidade, além da problemática em conseguir gestar, se relaciona com graves consequências emocionais para o casal, como aumento de depressão e divórcio, bem como consequências econômicas - pela busca de tratamentos de fertilização, e também, impactos de cunho social (LUK; LOKE, 2015). Nesse sentido, um dos métodos mais procurados para poder engravidar é a reprodução assistida, principalmente a FIV.

2.2.1 Causas da infertilidade

A etiologia da infertilidade é multifatorial, podendo estar presente devido a alterações fisiológicas ou anatômicas. As causas predominantes ligadas a essa condição são: alteração na qualidade do esperma (35%), fator tuboperitoneal (35%), disfunção ovulatória (15%), infertilidade sem causa aparente (10%) e outros - causas variadas como fator uterino, fator cervical, etc. - (5%) (FRITZ; SPEROFF, 2015).

A dificuldade em gestar no homem pode se dar por: 1) obstrução dos ductos que liberam o sêmen, devido a machucados ou infecções no trato genital; 2) alterações hormonais, causadas por exemplo em um câncer de testículo; 3) falha na produção do sêmen pelo testículo, causada por varicocele ou certos tipos de tratamento medicamentoso, como a quimioterapia e 4) alterações na qualidade do esperma, causa mais comum, podendo refletir em: redução do volume normal do sêmen, redução na quantidade ou baixa motilidade dos espermatozoides, alterações morfológicas nos espermatozoides (RUTSTEIN; CHAH, 2018).

A dificuldade anatômica de gestar em mulheres tem como principal fator a doença inflamatória pélvica, por ser a origem mais comum da disfunção tuboperitoneal, além da endometriose e miomas (ABRAO et al., 2013). Estima-se que a endometriose seja responsável de 12 a 25% da infertilidade feminina. A disfunção ovulatória tem como principais causas: Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), menopausa precoce, insuficiência ovariana prematura e a idade da mulher acima de 35 anos – em decorrência de alterações hormonais (WANG; MA, 2017).

Em ambos os sexos, as principais causas da infertilidade estão associadas com duas condições primárias: inflamação e estresse oxidativo. Inclusive, no caso de

infertilidade sem causa aparente, pode existir um vínculo com hábitos de vida que influenciem o balanço antioxidante e taxa inflamatória, como tabagismo, obesidade, sedentarismo, alcoolismo, uso de drogas, níveis crônicos de ansiedade/estresse e exposição a xenobióticos (GORE et al., 2015; MENEZO et al., 2016; WHO, 2018, COSTELLO et al., 2019).

2.2.1.1 Estresse oxidativo

O estresse oxidativo é uma condição que pode atrapalhar tanto o processo de espermatogênese quanto a maturação dos óvulos (BISHT et al., 2017), além de impactar no desenvolvimento do embrião (MENEZO et al., 2016). Trata-se de um desequilíbrio causado por uma maior quantidade de radicais livres nas células em detrimento da quantidade natural de antioxidantes, gerando uma série de danos celulares, principalmente no DNA. A produção de radicais livres é uma via normal da respiração celular, em doses leves ou moderadas, tem funções específicas positivas, inclusive a capacitação e hiperativação do esperma, através de processos fisiológicos de redox-sensibilidade (BISHT et al., 2017).

O desequilíbrio nesse balanço pode ser causado e agravado por: dieta pobre em antioxidantes, tabagismo, consumo de álcool, estresse, alterações inflamatórias e principalmente, xenobióticos (substâncias químicas estranhas à composição biológica de um alimento, como agrotóxicos, corantes e conservantes artificiais, nanoplástico, e outros produtos químicos presentes no ambiente- como poluentes) (MENEZO et al., 2016).

No sexo masculino, o estresse oxidativo é responsável por até 80% da infertilidade, ligados a alterações no esperma e gametogênese (SHOWELL et al., 2012; SALAS-HUETOS et al., 2017). Os espermatozoides não possuem defesas antioxidantes na sua área se tornando altamente suscetíveis ao dano oxidativo, capaz de alterar todo material genético e reduzir drasticamente a qualidade do esperma. Além disso, a qualidade do sêmen é um biomarcador de saúde masculina, pois homens inférteis tem mais chances de desenvolver doenças crônicas e câncer testicular e de próstata (DAL GIUDICE et al., 2020). A inclusão de alguns suplementos ou alimentos antioxidantes, principalmente minerais como selênio e zinco, assim como ômega 3, melhoraram aspectos significantes da qualidade do sêmen (SARAFINEJAD, 2010; NASSAN et al., 2018; SALAS-HUETOS et al., 2019).

Os principais nutrientes e antioxidantes, com bases científicas, correlacionados com a qualidade do esperma são o ômega 3, resveratrol, minerais (zinco e selênio), cisteína (NAC), complexo B, mio-inositol, vitamina A e D (EFRAT et al., 2018).

Em relação ao viés feminino, sabe-se que doenças que aumentam estresse oxidativo como na SOP, endometriose e dilatação das tubas uterinas estão associadas à dificuldade para engravidar. O estresse oxidativo tem efeito deletério nas células imaturas do óvulo, ovócitos, no embrião e interferem na nidação (RODRIGUES et al., 2010; SHOWELL et al., 2017).

Os principais antioxidantes associados à melhora da fertilidade na mulher são: vitamina D (associada a maiores chances de gravidez e redução de andrógenos), ácido fólico, vitamina E (melhora vascularização e crescimento do endométrio), PUFA (influenciam prostaglandina, síntese de hormônios estrógenos e melhoram a fertilização por fortalecer a membrana dos ovócitos), L-arginina, myo-inositol (faz com que a função ovariana reduza a produção de andrógenos e diminua a resistência à insulina) (SHOWELL et al., 2017).

2.2.1.2 Inflamação

O processo inflamatório é a principal etiologia das doenças mais comuns ligadas à infertilidade, sendo um subproduto de infecções no aparelho reprodutor, sabe-se por exemplo que fatores inflamatórios, como um aumento nas interleucinas (IL-6, IL-10, IL-13) e TNF-alfa, são marcadores importantes no diagnóstico da endometriose, responsável por 15-25% dos casos de infertilidade feminina (WANG; MA, 2018).

O caráter inflamatório da obesidade está ligado em ambos os sexos com a infertilidade. Na presença desta condição clínica, no homem há redução da qualidade do esperma e da produção de testosterona. Isso ocorre pois o processo inflamatório gerado pelo acúmulo de gordura reduz a espermatogênese, causa hiperestrogenismo e hipogonadismo, disfunção sexual, resistência à insulina e alterações epigenéticas nos espermatozoides. A resistência insulínica ligada ao peso corporal, reduz a síntese da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) no fígado e com isso a testosterona fica livre na corrente sanguínea, que por sua vez é convertida em estrogênio pela aromatase, consequentemente isso interfere na fecundidade (CRAIG

et al., 2017). Pode-se observar o mesmo em ratos, em uma pesquisa conduzida com análise do esperma de ratos obesos, foi possível concluir que a obesidade afeta negativamente o processo de espermatogênese (JIA et al., 2018).

Sabe-se que homens obesos que procuram a FIV tem uma redução significativa de nascimento de bebês vivos se comparados a homens eutróficos (MCPHERSON; LANE, 2015). Além disso, em pesquisa conduzida por Chambers et al. (2015), os autores concluíram que existe maior chance de abortos e menor de gravidez nesse quadro de saúde.

Na mulher, a obesidade tem um papel desregulatório no sistema hipotálamo-pituitária-ovário, causando distúrbios ovulatórios e conseqüentemente maior infertilidade. Não obstante, mesmo obesas sem alteração ovulatória, também apresentação maior taxa de subfertilidade (LAW et al., 2006). O excesso de gordura causa um efeito tóxico nos tecidos reprodutivos e mantém um estado crônico de inflamação, que por sua vez gera danos celulares, levando ao aumento do estresse oxidativo. Além disso, ocorre a alteração nos níveis de adipocinas, como a leptina, aumentando os níveis de insulina. A leptina tem efeito de inibir a formação de células esteroideogênicas tecal e granulosa nos ovários, ligadas a ovulação. Sabe-se que essas alterações causam menor taxa de fecundidade, inclusive na FIV, e mesmo quando se gera um embrião, há menos chance de nascimento vivo, dada anormalidades do endométrio e placenta (BROUGHTON et al., 2017; GAMBINERI, et al. 2019).

Nesse panorama, a DM tem forte correlação com redução do peso corporal e processos inflamatórios, dado seu perfil de gorduras, como as gorduras poliinsaturadas (PUFAs) contidas em peixes e azeite de oliva e seus compostos fenólicos. Há evidências consistentes dos benefícios da DM em relação a todas as comorbidades ligados a obesidade, principalmente na resistência à insulina, além de benefícios na saúde cardiovascular quando comparada a outras dietas para redução de peso. Tais correlações trazem a necessidade de investigar o real efeito da DM sobre a infertilidade (BENDALL et al, 2017).

Entre as doenças inflamatórias femininas mais frequentes ligadas à infertilidade tem-se a endometriose e a SOP. A primeira é uma disfunção estrogênica, de origem desconhecida, cuja teoria mais aceita é de um refluxo retrógrado da menstruação. Com isso, células do endométrio migram para outros lugares, como ovários e trombas, por uma baixa imunológica, causando lesões e aderências. Metade

das mulheres que possuem endometriose são capazes de gestar sem tratamento, desde que essa seja leve. Os principais efeitos deletérios da endometriose se relacionam com uma inflamação crônica de nicho (MALVEZZI et al., 2016; LIN et al., 2018). A alimentação é um fator-chave no tratamento dessa disfunção, principalmente no que tange o controle dos níveis inflamatórios que geram a maior parte dos sintomas ligados a infertilidade (TANBO; FEDORCSAK, 2016).

Já a SOP, é a desordem mais comum entre as mulheres, caracterizada pela pouca ou ausência de ovulação, múltiplos cistos no ovário e hiperandrogenismo (alopecia, hirsutismo, acne). Ou seja, além da disfunção ovariana causa alterações androgênicas, tem como comorbidades frequentes a resistência à insulina, obesidade e dislipidemias (MEIER, 2018). Seu tratamento é multidisciplinar, mas está diretamente relacionado a modulação insulínica e dieta anti-inflamatória, sendo a DM recomendada para este caso (BARREA et al., 2019).

2.3 HÁBITOS DE VIDA E INFERTILIDADE

O estilo de vida, desde a alimentação até o manejo de estresse, pode interferir na fertilidade (KARAYIANNIS et al., 2016, HART et al., 2019). Em relação ao tabagismo, o cigarro apresenta mais de 7.000 substâncias químicas que contribuem para o estresse oxidativo, dentre estas 69 com relação direta ao câncer. É possível encontrar tanto no sêmen quanto no sêmen, nicotina, um dos elementos mais tóxicos do cigarro. As células humanas possuem receptores acetil-nicotínicos que quando estimulados podem causar redução na motilidade dos espermatozoides assim como acrossomia. O cigarro afeta a metilação do DNA, gerando danos a funcionalidade do gene de reparação do DNA e aqueles encarregados de eliminar xenobióticos (GUNES et al., 2018, HAYDEN et al., 2018). Já em mulheres que estão buscando a fertilização via técnica de reprodução assistida, tem-se que as fumantes possuem desfechos menos favoráveis, incluindo taxa de nascidos vivos. Ainda assim, não há estudos suficientes quando um possível benefício ao cessar o hábito de fumar (MINGUEZ-ALÁRCON; CHAVARRO, GASKINS, 2018).

O consumo de álcool é relacionado há mais de 30 anos com problemas de fertilidade – principalmente pelo aumento do estresse oxidativo. Em homens, o álcool dependendo da dose e frequência, pode acarretar aumento do LH e FSH, redução da testosterona, alteração no volume de sêmen, motilidade e morfologia dos

espermatozoides. Além disso, seu perfil inflamatório pode agravar essa condição. Não obstante, essas alterações não foram observadas em um consumo moderado de álcool (média de 8 unidades por semana), sendo que o consumo crônico de álcool se mostrou mais deletério que o consumo pontual, mesmo que exagerado, no que tange a fertilidade. Outras drogas ilícitas como cocaína, opioides, anfetaminas e maconha também têm influência negativa na qualidade do sêmen (SANSONE et al.; 2018).

Casais lidando com infertilidade apresentam um maior quadro de ansiedade e depressão, no entanto, é difícil precisar o quanto esse estresse crônico pode ser um dos causadores da infertilidade (ROONEY, DOMAR., 2018). Sabe-se que pessoas que buscam um tratamento de reprodução assistida tendem a ter mais desordens psiquiátricas. A dificuldade em mensurar o impacto dessa variável se dá por ser algo dependente de autorrelato, ou seja, torna-se um viés uma vez que existe um otimismo com o início do tratamento ou mesmo a necessidade de aparentar mais saúde mental para gestar. Um estudo clínico randomizado avaliou duas intervenções psicológicas distintas: *mindfulness* e exercícios de gratidão. O grupo de *mindfulness* apresentou redução de depressão e melhora significativa no sono. No entanto, é difícil precisar o quanto essa modificação impacta na fertilidade, uma vez que o cortisol crônico causado tanto pela falta de sono ou estresse tem consequências hormonais e de controle de peso, que estão diretamente ligados a fertilidade (BAI et al.; 2019).

O exercício físico também é uma área difícil de associar com a fertilidade pois suas consequências não são diretas. Uma pessoa mais ativa tende a ter um percentual de gordura mais adequado, menores taxas de ansiedade e estresse, melhor modulação de insulina, que são fatores que interferem na fertilidade. Uma revisão sobre exercício físico e ovulação, encontrou melhores taxas em mulheres que faziam atividade física moderada, de 30 a 60 minutos por dia e dificuldade em ovular em exercícios mais intensos, > 60 minutos por dia (HAKIMI, CAMERON; 2016). Igualmente, um estudo coorte prospectivo, concluiu que o sedentarismo é mais comum em mulheres inférteis (MIRZAEI, 2020).

A alimentação é um dos fatores que tem maior influência sobre a fertilidade, justamente por se relacionar com todas as esferas que interferem positivamente ou negativamente no processo.

2.4 DIETAS E INFERTILIDADE

Dietas com maior consumo de produtos in natura e diversidade nutritiva, tem tido relação positiva com a fertilidade. Estudos sobre o padrão alimentar tido como mais saudável, intitulado “fertilidade” ou “padrão saudável”, que engloba gordura monoinsaturada, proteínas vegetais, carboidratos integrais, laticínios ricos em gordura e multivitaminas suplementares e ferro vegetal, demonstrou menor chance de infertilidade relacionada à ovulação (OOSTINGH et al. 2019, SUN et al., 2019). Outro estudo que avaliou a dieta holandesa, baseada nas diretrizes holandesas de saúde, melhorou a qualidade do esperma e taxa de fertilidade (TWIGT et al., 2012). Em contrapartida, a dieta ocidental, rica em alimentos ultraprocessados, açúcar refinado, carne vermelha e farinha de trigo é tida como um dos fatores ligados ao aumento de infertilidade nas últimas décadas (KARAYIANNIS, et al., 2016)

Uma maior frequência do consumo de peixe, apesar da possível contaminação com mercúrio, tem correlação com maior número de nascimentos vivos em reprodução assistida. Já o consumo de carnes processadas ou muito gordurosas apresentou o resultado oposto, por uma redução na qualidade do sêmen (NASSAN et al., 2018). Grãos integrais, pelo auxílio no índice glicêmico e teor de vitaminas e minerais antioxidantes, são carboidratos importantes na fertilidade, além disso, contém lignanas que podem estar vinculadas a um efeito pró-estrogênico (CHIU et al., 2018).

Todos os elementos antioxidantes, as proteínas vegetais e peixes, as fontes de PUFA's, grãos integrais para controle glicêmico, ou seja, alimentos e nutrientes que tem evidência quanto à fertilidade estão presentes em grandes concentrações na DM. Nesse sentido, é necessário que se avalie as pesquisas feitas sobre esse padrão alimentar e sua possível intervenção em marcadores de fertilidade, a fim de validar se realmente existe uma correlação entre esses alimentos antioxidantes em conjunto com as chances de engravidar.

2.4.1 Dieta Mediterrânea

A Dieta Mediterrânea (DM), é um termo usado para descrever atualmente um padrão alimentar na região do Mediterrâneo, englobando países do sul da Itália até a Grécia, mesmo com suas diferenças regionais-culturais alimentares. A DM foi

considerada pela *United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization* (UNESCO) como “uma herança cultural intangível de urgente resguardo”. Muito mais que um padrão alimentar, a DM está associada com outros hábitos saudáveis, podendo ser considerada como uma filosofia ou estilo de vida. Suas origens remontam diferentes culturas e religiões, modos de preparo, respeito a sazonalidade, diversidade de grupos alimentares e, em especial, um respeito ao meio ambiente. Some a todo esse valor sociocultural, a sua riqueza em nutrientes anti-inflamatórios e antioxidantes, para se ter uma das dietas de maior valor científico mundial (BONACCIO et al., 2016; DITANO-VÁSQUEZ et al., 2019; MENTELLA et al., 2019).

A base alimentar da DM se caracteriza, em termos gerais, pela associação dos seguintes grupos: hortaliças, frutas, leguminosas, oleaginosas, cereais integrais, azeite de oliva, peixes, e vinho, sendo reduzida em carne vermelha, laticínios, açúcar e alimentos ultra processados. Em termos de nutrientes e composição, destaca-se: predominância *plant-based*, sua alta concentração de gorduras poli-insaturadas, como ômega 3 e 6, presentes no azeite de oliva, peixes, sementes e oleaginosas; antioxidantes, especialmente os polifenóis, beta-caroteno e vitamina A, encontrados no grupo das frutas e verduras, assim como no vinho; fontes importantes minerais como magnésio, zinco, selênio e potássio, encontrados em maior quantidade nos cereais integrais; vitaminas de todos os tipos, como a C, D e todo complexo B; alto teor de fibras, que garante um índice glicêmico baixo a moderado para o contexto alimentar; probióticos presentes no iogurte e fermentados- mesmo que os últimos estejam presentes em pequenas quantidades (KARAYIANNIS et al., 2016, BENDALL et al.2018).

A descoberta dessa dieta pela ciência, assim como sua correlação com a saúde, é posterior aos dados históricos. Na tumba de Ramses II no Antigo Egito, há ilustrações de azeite de oliva, cereais integrais e vinho, uma clara alusão a um perfil de DM (GERBER; HOFFMAN, 2015). A cidade-estado de Atenas, na antiga Grécia, tinha como símbolo uma oliveira e muito da influência da culinária grega veio da conquista de parte de seu território por Alexandre, o Grande, em meados do século IV depois de Cristo. Nesse contexto, não é viável dizer com precisão as suas raízes, é provável que seja uma mescla das civilizações da região com incorporações trazidas pelos conquistadores, tendo referências a essa dieta na Mesopotâmia e Canaã, regiões que extrapolam a extremidade do Mar Mediterrâneo e chegam ao Golfo Pérsico (LACATUSU et al., 2019).

Não obstante, a primeira observação quanto à DM e saúde foi feita por Castelvetro, um italiano que migrou para Inglaterra e percebeu diferenças pontuais na saúde ligadas à alimentação local. Apenas no início de 1960, uma série de estudos sobre marcadores de saúde no estilo coorte, denominado *The Seven Country Studies*, feito em países do Mediterrâneo e outros, analisaram que a longevidade era maior na primeira região, tornando o olhar para a alimentação típica e desencadeando mais pesquisas sobre o assunto (GERBER; HOFFMAN, 2015).

Os mecanismos moleculares pelos quais a DM atua na saúde ainda não estão totalmente elucidados, não se pode atribuir os benefícios à saúde apenas ao fato de ser reduzida em consumo de carnes, açúcares e laticínios, ou pelo seu alto teor de fibras e antioxidantes *plant-based*, ou ainda pelas gorduras boas que a permeiam. Não obstante, já é comprovado que uma maior adesão a DM resulta em: redução de processos inflamatórios e agregação plaquetária, modulação da microbiota intestinal (redução da permeabilidade e aumento de ácidos graxos de cadeia curta), proteção contra o estresse-oxidativo, modificação hormonal e de fatores de crescimento tumorais, melhora no perfil lipídico, redução da sensibilidade a alguns nutrientes pela redução em aminoácidos específicos e melhor ajuste glicêmico. Seu impacto na redução da glicose em jejum e no peptídeo-C – reduzem curva glicêmica e testosterona. Em mulheres, percebe-se um aumento de proteínas ligantes como: IGFB-1, IGFB-2 E SHBG, resultando em uma redução no IGF-1, estradiol, e testosterona. Não se sabe se essas últimas modificações são pela qualidade dos nutrientes da DM, por uma redução no IMC ou ambos combinados (BONACCIO et al., 2016; TOSTI et al., 2017).

Algumas condições ligadas a infertilidade permeiam doenças de cunho inflamatório, como a endometriose e a SOP, além de alterações no balanço oxidativo, gerando alterações na qualidade do esperma, maturação do ovócito e embrião. Nesse sentido, cabe avaliar o impacto da DM em doenças inflamatórias crônicas que podem estar vinculadas com a fertilidade, como é o caso da resistência à insulina e a obesidade – e suas comorbidade (DITANO-VÁZQUEZ et al., 2019). Nota-se também uma redução de doenças de origem inflamatória nessa condição como apresentado a seguir.

Um estudo de grande importância sobre DM, foi o espanhol, *Prevención Primaria Cardiovascular con Dieta Mediterránea* (PREDIMED), sendo uma pesquisa randomizada controlada, avaliando a aderência dos participantes a DM pelo

MedScore junto a suplementação de azeite de oliva e oleaginosas. Foram avaliadas 7447 pessoas, durante 3 anos e o resultado foi que a alta adesão a DM resultou em 40% menos chance de ter um infarto e 30% em complicações cardiovasculares (ESTRUCH et al., 2013). Apesar de não existir uma associação direta entre infertilidade e doenças cardíacas, cabe aqui atentar-se do impacto da DM em doenças que também podem se relacionar com hábitos de vida para controle de processos inflamatórios.

Outro estudo de coorte importante, denominado MOLI-SANI, realizado no sul da Itália com 24.325 pessoas, por aproximadamente 5 anos, relacionou uma maior adesão a DM com redução de marcadores inflamatórios como: interleucina-6, leucócitos e proteína c-reativa (TORRES-PENÃ et al., 2017). Nesse contexto, uma inflamação de baixo grau está diretamente associada com um maior risco de desenvolvimento de doenças crônicas, incluindo: câncer, doenças neurodegenerativas e problemas cardiovasculares. Nesse sentido, a DM se mostrou uma aliada na prevenção desse grupo de doenças (BONACCIO et al., 2016).

Em relação ao câncer, o fato de a DM reduzir o estresse oxidativo e conseqüentemente – redução de inflamação, proteção do material genético celular, redução na proliferação e metástase do câncer, se torna fator protetivo e de tratamento para diversos tipos de câncer. Uma dieta rica em selênio, ácido fólico, licopeno, vitamina b12 e D – nutrientes presentes em grande quantidade na DM, são capazes de reduzir em 70% a chance de um câncer de próstata. Além disso, um maior teor de fibras reduz as chances do câncer colorretal (MENTELLA et al., 2019).

No âmbito do diabetes tipo 2, Vitale et al. (2019) avaliou 2568 indivíduos italianos, correlacionando essa doença com a adesão a DM. A conclusão foi que o grupo com maior adesão a DM apresentou menos hemoglobina glicada, IMC, lipídios plasmáticos e pressão arterial. Outro estudo observacional relacionado com diabéticos tipo-2, correlacionou durante 2 anos os hábitos alimentares desses indivíduos – monitorando os scores de DM com testes cognitivos, constatando que além da melhora no perfil glicêmico, a alta adesão a DM está relacionado com melhora geral do quadro cognitivo (MATTEI et al., 2019). Um estudo espanhol, conclui que a alta adesão a DM melhora a função endotelial em pacientes pré-diabéticos e diabéticos, obtendo resultados mais significativos mesmo quando comparada a um modelo dietético de baixa gordura, reforçando o papel da DM para prevenção de doenças cardiovasculares nesse grupo. É importante observar que a resistência a

insulina é um fator associado com a dificuldade em engravidar, por causar disfunções hormonais, como é o caso da SOP (BARREA et al., 2019).

Uma RS com meta-análise sobre esteatose hepática não alcoólica, obteve como resultado uma forte tendência a melhora do quadro com uma maior adesão a DM, os autores especulam que pode ser um resultado secundário da melhora dos triglicerídeos séricos, redução da resistência à insulina e diminuição do IMC (AKHLAGHI; GHASMENI-NASAB; RASATIAN, 2020).

Tendo em vista que as pesquisas que avaliam desfechos de saúde e DM, podem utilizar diferentes recordatórios alimentares e métodos para avaliação dos escores, uma revisão guarda-chuva sobre meta-análises feitas nesse tema, avaliou mais de 37 desfechos (doenças), totalizando com uma população expressiva, maior que 1.280.000, e tendo como parâmetro de evidência sólida $p < 0.0001$, com o intuito de verificar se os resultados – mesmo diante da disparidade metodológicas -, são confiáveis. A conclusão é que existe uma alta evidência que a maior adesão a DM está correlacionada com redução de mortalidade, doenças cardiovasculares, diabetes, doenças neurodegenerativas e incidência de câncer, porém ainda é necessário um aprofundamento maior no que tange alterações metabólicas e alguns tipos específicos de câncer, como o de bexiga (DINU et al., 2017).

Existem, no entanto, dois fatores que dificultam uma maior adesão a DM, um deles é o acesso econômico, indivíduos com menor poder aquisitivo tendem a consumir mais alimentos energéticos e processados, alguns itens desse padrão alimentares tem um custo significativo, como azeite de oliva e vinho, e o outro fator é o transporte desses produtos a outras regiões, por conta da preservação da sazonalidade e frescor. Apesar de toda sua evidência em saúde e longevidade, seu reconhecimento médico, cultural e social, devido a globalização, a DM está em risco de ser extinta em seu próprio território, substituído por alimentos mais comuns na dieta ocidental, fator de risco para muitas doenças crônicas e inclusive, fertilidade (LACATUSU et al., 2019).

2.4.1.1 Scores de adesão da Dieta Mediterrânea (DM)

A avaliação da ingestão alimentar ligada a DM, em estudos observacionais, é realizada com base em scores. Essa pontuação é calculada através de uma baixa, média ou alta adesão aos grupos alimentares presentes na DM, avaliada através de um questionário de frequência alimentar (QFA). Nesse sentido, quanto maior for a pontuação, mais alta adesão em relação a dieta. Existem diferentes métodos de cálculo para chegar nos scores, a maioria usa a frequência de consumo dos grupos da dieta mediterrânea como parâmetro e os divide em tercís ou quartís de adesão (ZARAGOZA-MARTI et al., 2018).

Destacam-se com maior acurácia os scores desenvolvidos por: Panagiotakos et al., Buckland et al. e Sotos-Prieto et al., conhecidos como MedDiet Score e *Alternate Mediterranean Diet Score* (AMED). Ambos utilizam pontuação maior para os 7 grupos da DM, com a diferença que o primeiro avalia o resultado em tercís (baixa, média e alta adesão a DM), enquanto o segundo em quartís (baixa, moderada baixa, moderada alta e alta adesão a DM). No entanto, nenhum pode ser considerado padrão ouro pelos vieses metodológicos (ZARAGOZA-MARTI et al., 2018). Através desses instrumentos foi possível avaliar a correlação da DM e saúde, com foco em: câncer, diabetes, longevidade, problemas cardíacos e obesidade, porém ela tem sido pouco explorada quanto sua possível influência na fertilidade (GERBER; HOFFMAN, 2015; HERNÁNDEZ RUIZ et al., 2015; SUN et al., 2019).

2.4.2 Revisão Sistemática (RS)

A RS é considerada o mais alto grau de comprovação científica, desde a criação da pirâmide de evidência, desenvolvida em 1979 no Canadá, quando comparada aos diferentes desenhos metodológicos de pesquisa. Esse modelo foi incorporado nas diretrizes do Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), no início do ano 2000. Não obstante, existe a sugestão de uma nova pirâmide de evidência onde a hierarquização é relativa entre os estudos e a revisão sistemática é considerada um elemento externo de avaliação e não necessariamente parte dos desenhos de estudo científico (MURAD et al., 2014). O objetivo da RS é responder uma pergunta científica, através de uma análise criteriosa e reprodutível, incluindo a análise de vieses, em estudos prévios sobre a

temática a ser estudada, sendo passível de chegar a conclusões essenciais na tomada de decisões de distintas áreas, principalmente na saúde. Existem diferentes tipos de RS, cada uma tem sua própria indicação de acordo com o objeto a ser revisto, entre elas estão: de efetividade, de textos de opinião, de experiências, de prevalência e incidência, de custos de certo processo, procedimento ou intervenção, de etiologia e risco, de métodos mistos, guarda-chuva e de escopo (AROMATARIS, MUNN, 2020).

Haja visto a sua importância, a RS segue um rígido protocolo, que engloba: a formulação da pergunta científica, definição clara dos critérios de inclusão e exclusão dos estudos, metodologia para busca desses estudos, seleção dos estudos para inclusão, análise da qualidade desses estudos (vieses), extração dos dados, análise e síntese dos estudos selecionados, apresentação e interpretação dos resultados obtidos com a finalidade de agregar ao corpo de evidências de sistemas como o GRADE. Sendo assim, deve existir um protocolo pré-estabelecido que torna essa metodologia reproduzível, onde distintos pesquisadores inevitavelmente chegam a mesma conclusão (HAYDEN et al., 2006; MURAD et al., 2014).

2.4.3 Método de avaliação da qualidade de estudos observacionais

Existem diversas ferramentas para análise de vieses em estudos clínicos de intervenção com alto grau de evidência, já para os estudos observacionais as opções são mais limitadas. As ferramentas encontradas com possibilidade de uso na presente revisão foram: Robbins E, *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale* (NOS), Q-COH, QUADAS-2 e “*Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*” da *National Institutes of Health* (NIH). A “Robbins E”, uma das ferramentas recomendadas pela Cochrane, ainda em fase preliminar, é uma colaboração entre as universidades de Bristol (UK), McMaster (CAN) e a agência de proteção ambiental nos Estados Unidos da América (EUA). Não obstante, a ferramenta ainda não está disponível na plataforma e o artigo que testou a validade desse instrumento concluiu que a “Robbins E” não se encaixa nos critérios de um padrão internacional para avaliar estudos observacionais no que tange questões relevantes que podem colocar em risco a saúde pública e ambiental. Sugerindo inclusive uma ferramenta mais simples, baseada na evidência empírica dos vieses (LOSILLA et al., 2018).

A NOS é uma escala promissora de avaliação com base em 8 itens pontuados de 1 até 9 estrelas, através de critérios pré-estabelecidos, pode ser usada tanto para estudos coorte quanto caso-controle, tem todo manual no site da Universidade de Oxford. Porém, não foi validada ainda em nenhuma revisão por pares, o que deixa sua credibilidade aberta a questionamentos. Um estudo realizado por psicólogos desenvolveu o instrumento Q-Coh, cujo intuito é trazer maior confiabilidade na análise dos artigos do âmbito observacional, mesmo não existindo um padrão ouro para isso. Por ser um instrumento recente, ainda faltam revisões com meta-análise que testem sua eficácia. E, por fim, a *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies* da *National Institutes of Health* (NIH), foi utilizada em uma recente revisão sistemática na área da fertilidade, é a ferramenta recomendada pelo Instituto Joanna Briggs (JBI) no que tange análise de vieses em estudos observacionais (DAL GIUDICI, 2019).

O questionário de avaliação do último instrumento citado, *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies*, é preenchido por dois pesquisadores independentes e possui critérios claros de avaliação dos vieses, levando em consideração se a falha é essencial para qualidade da pesquisa ou irrelevante, haja visto que em estudos observacionais, como os transversais, algumas etapas de avaliação como é o caso do monitoramento ao longo do tempo, por exemplo, não se encaixam e tão pouco invalidam a qualidade da pesquisa.

3 METODOLOGIA

Essa pesquisa foi elaborada com base nas diretrizes do *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE) (STROUP et al., 2000) a fim de responder a seguinte pergunta norteadora: “Uma maior adesão à Dieta Mediterrânea pode melhorar marcadores de fertilidade em homens e mulheres inférteis?”. A construção dessa revisão é baseada na estratégia PECO, acrônimo para População, Exposição, Comparador e Desfecho (do inglês *Outcome*) (QUADRO 1). Esse acrônimo é utilizado para revisões pautadas em estudos observacionais.

O protocolo desta RS foi registrado no PROSPERO sob o número 169396 (ANEXO 1). Foram seguidas as orientações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) para melhorar a consistência do relato de revisão sistemática (PAGE et al., 2021) (ANEXO 2).

QUADRO 1 - ESTRATÉGIA DE FORMULAÇÃO DA PERGUNTA PECO

População	Homens e mulheres inférteis em idade reprodutiva
Exposição	Adesão a Dieta Mediterrânea
Comparador	Baixa adesão a Dieta Mediterrânea
Outcome (Desfecho)	Críticos: taxa de nascidos vivos e gravidez Essenciais: qualidade do esperma, qualidade do ovócito e análise do embrião Importância Limitada: taxas hormonais e qualidade do Líquido folicular

FONTE: A Autora (2021)

3.1 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.1.1 Tipo do estudo

Estudos observacionais que investigaram se uma maior adesão a DM pode influenciar marcadores de fertilidade.

3.1.2 Participantes

Estudos em humanos, homens e mulheres, caracterizados com infertilidade, em idade reprodutiva – para mulheres da menarca à menopausa e para os homens enquanto tivessem produção de esperma. Foram excluídos estudos conduzidos em animais ou com indivíduos estéreis.

3.1.3 Exposição

A avaliação da DM deveria apresentar um método padronizado de pontuação (escores) de itens (grupos alimentares) da DM no QFA, sendo no mínimo: peixes, leguminosas, cereais integrais, oleaginosas, frutas, verduras, azeite de oliva e vinho, para que se pudesse verificar uma maior ou menor adesão a DM. Não foram selecionadas publicações que usaram suplementação de antioxidantes mimetizando alguns nutrientes da DM.

3.1.4 Comparador

O parâmetro foi comparar as diferenças na fertilidade ligadas a uma maior ou menor adesão a DM, baseada na pontuação encontrada (scores) de grupos alimentares da DM por meio do QFA.

3.1.5 Desfechos

Os desfechos foram classificados em três categorias, segundo seu grau de relevância, de acordo com os parâmetros descritos no manual do *Grade Evidence Profile and Summary of Findings Table* (SCHÜNEMANN et al, 2008), sendo estes: 1. Desfechos críticos, 2. Desfechos importantes, mas não críticos e 3. Desfechos de importância limitada. A classificação dos desfechos da presente pesquisa foi avaliada levando em consideração seu grau de evidência para a população alvo. Os desfechos considerados críticos nesta pesquisa são a taxa gestacional e de nascidos vivos, justamente por representarem o sucesso do processo de fecundação e conseqüentemente os marcadores mais importantes de fertilidade. Em relação aos desfechos essenciais, estão todos os marcadores biológicos mais relevantes de fertilidade masculina e feminina, sendo estes: qualidade do esperma (volume, quantidade de espermatozoides por volume, qualidade de nutrientes do esperma e alterações morfológicas dos espermatozoides), utilizando como parâmetro critérios da OMS (2010), taxa de fertilização, análise do embrião, taxa de transferência do embrião, qualidade do ovócito e perda gestacional. E, por fim, estão os desfechos de importância limitada, neste contexto as principais taxas hormonais relacionadas com

a reprodução humana (testosterona, estrogênio, Hormônio Antimulleriano (AMH), LH, FSH e o Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH.), além do líquido folicular.

3.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca foi feita inicialmente em maio de 2020 e refeita em abril de 2021 nas seguintes bases de dados: MEDLINE, Cochrane CENTRAL, Embase, CINAHL e Scopus, assim como na literatura cinza: *Open Grey*, *DART-Europe (E-thesis)*, *World Cat* e *Schoolar Google*, sem restrição de data ou linguagem. As palavras-chave aplicadas na busca, utilizam os descritores encontrados no *Medical Subject Headings (MeSH)* e *Descritores em Ciências de Saúde (DeCS)*, a definição dos mesmos foi realizada com ajuda da bibliotecária do setor de Ciência da Saúde da Universidade Federal do Paraná (CSS) (QUADRO 2).

Os artigos em duplicata foram excluídos através do *software Mendeley®* e revisados posteriormente de forma manual. A seleção dos artigos foi feita com base nos critérios de elegibilidade, através da revisão dos títulos e resumos, seguindo as diretrizes de inclusão e exclusão, sendo realizada a leitura completa e compleição dos dados apenas dos eleitos. A seleção de artigos foi feita por dois revisores independentes (ARM, PO), e, como houve resultados dissonantes, um terceiro revisor adjunto (EIR) foi consultado para resolução.

QUADRO 2 - BASE DE DADOS UTILIZADAS E SEUS DESCRITORES (continua)

Base de dados	Estratégia de Busca
PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL	("Fertilization in Vitro" OR "IVF" OR "in-vitro fertilization" OR "Reproductive Techniques, Assisted" OR "assisted reproductive treatment" OR "Insemination, Artificial" OR "Ovulation Induction" OR "Reproductive Techniques" OR "intrauterine artificial insemination" OR "assisted reproduction" OR "Intracytoplasmic Sperm Injection" OR "human reproduction") AND ("mediterranean diet" OR meddiet OR "mediterranean, diet" OR "Diet, Mediterranean" OR "Mediterranean dietary") AND (infertility OR subfertility OR fertility)
Scopus	"Fertilization in Vitro" OR "in-vitro fertilization" OR "Assisted Reproductive Techniques" OR "Artificial Insemination" OR "Ovulation Induction" OR "intrauterine artificial insemination" OR "assisted reproduction" OR "Intracytoplasmic Sperm Injection") AND ("mediterranean diet" OR meddiet OR "Diet Mediterranean" OR "Mediterranean dietary") AND (infertility OR subfertility OR fertility)
Schoolar Google, Open Grey, DART-Europe, World Cat	"Assisted Reproductive" AND "mediterranean diet" AND infertility
Scielo	("Fertilization in Vitro" OR "Fertilización In Vitro" OR "Fertilização In Vitro" OR "in-vitro fertilization" OR "Assisted Reproductive Techniques" OR "Técnicas Reproductivas Asistidas" OR "Técnicas de Reprodução Assistida")

QUADRO 2 - BASE DE DADOS UTILIZADAS E SEUS DESCRITORES (continuação)

Base de dados	Estratégia de Busca
	OR "Artificial Insemination" OR "Inseminación Artificial" OR "Inseminação Artificial" OR "Ovulation Induction" OR "Inducción de la Ovulación" OR "Indução da Ovulação" OR "intrauterine artificial insemination" OR "inseminação intrauterina" OR "inseminación intrauterina" OR "assisted reproduction" OR "reprodução assistida" OR "reproducción asistida" OR "Intracytoplasmic Sperm Injection" OR "injeção intracitoplasmática de espermatozóides" OR "inyección intracitoplasmática de esperma") AND ("mediterranean diet" OR "dieta mediterrânea" OR "dieta mediterranea" OR "dieta do mediterrâneo" OR meddiet OR "Diet Mediterranean" OR "Mediterranean dietary") AND (infertility OR infertilidade OR esterilidad OR subfertility OR subfertilidad OR subfertilidade OR fertility OR fertilidade)
Embase	("Fertilization in Vitro" OR "IVF" OR "in-vitro fertilization" OR "Reproductive Techniques, Assisted" OR "assisted reproductive treatment" OR "Insemination, Artificial" OR "Ovulation Induction" OR "Reproductive Techniques" OR "intrauterine artificial insemination" OR "assisted reproduction" OR "Intracytoplasmic Sperm Injection" OR "human reproduction") AND ("mediterranean diet" OR meddiet OR "mediterranean, diet" OR "Diet, Mediterranean" OR "Mediterranean dietary") AND (infertility OR subfertility OR fertility)

FONTE: A Autora (2021)

3.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os seguintes dados foram extraídos dos estudos selecionados: características dos estudos selecionados (nome dos autores, país e ano de publicação, tipo do estudo), características populacionais (sexo, idade, etnia, escolaridade, renda, tamanho da amostra), hábitos de vida que tem impacto na fertilidade (atividade física, fumo, ingestão de álcool, níveis de ansiedade/estresse), marcadores biológicos (para os homens: qualidade do espermatozóide segundo parâmetro da OMS, para mulheres qualidade do ovócito, qualidade do líquido folicular, qualidade do embrião e para ambos taxa de fecundidade, nascimento vivo e taxas hormonais).

3.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS

A escala utilizada para avaliar o potencial risco de vieses nos estudos selecionados foi a *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies* da *National Institutes of Health* (NIH), que auxilia a categorizar especificamente as pesquisas de caráter coorte, observacional e transversal. A avaliação foi feita, conforme recomendado pela instituição, por dois pesquisadores independentes (ARM, PO), utilizando um terceiro revisor (EIR) em caso de

dissonância. Como resultado tem-se a seguinte classificação: bom, justo ou fraco, sendo que bom significa baixo risco de viés. Para chegar no resultado são utilizadas 14 perguntas que visam avaliar falhas quanto ao desenho do estudo, amostragem, seleção da população, método de condução da pesquisa e coerência nos resultados encontrados. As perguntas utilizadas englobam:

- a) clareza do objetivo ou pergunta científica do estudo;
- b) critérios para definir a população investigada;
- c) significância do percentual amostral elegível;
- d) critério de seleção e exclusão dos participantes e sua uniformidade,
- e) justificativa para tamanho da amostra e sua descrição;
- f) se a exposição foi prévia a avaliação do desfecho;
- g) razoabilidade de tempo entre a exposição e desfecho;
- h) houve categorização da exposição em diferentes níveis;
- i) clareza nos métodos de medir a exposição;
- j) verificação da exposição mais de uma vez ao longo do tempo;
- k) cegamento do pesquisador que avaliou os desfechos quanto a exposição;
- l) perda amostral menor ou igual a 20%;
- m) Se a forma de avaliação dos desfechos (medidas variáveis) foi claramente definida, válida, confiável e utilizada da mesma forma ao longo da pesquisa;
- n) se o estudo avaliou os confundidores para chegar ao resultado. As perguntas poderiam ser respondidas com sim, não ou não consta informação/ falta de clareza. Sempre que negativa ou ausente a resposta, foi feito um exercício para justificar se a falha para o estudo é ou não crítica, conforme instruções do próprio instrumento avaliador.

3.5 META-ANÁLISE

Com a finalidade de avaliar a correlação entre os desfechos de fertilidade encontrados nos diferentes estudos com a alta e baixa adesão a DM, foi realizada meta-análise a partir do software Open Meta Analyst®, desenvolvido por pesquisadores da Brown University (WALLACE et al., 2012). A análise foi feita através da razão de chance (RR), com intervalo de confiança de 95%, nos desfechos possíveis pelo sistema binário - quantidade de indivíduos proporcionais no desfecho

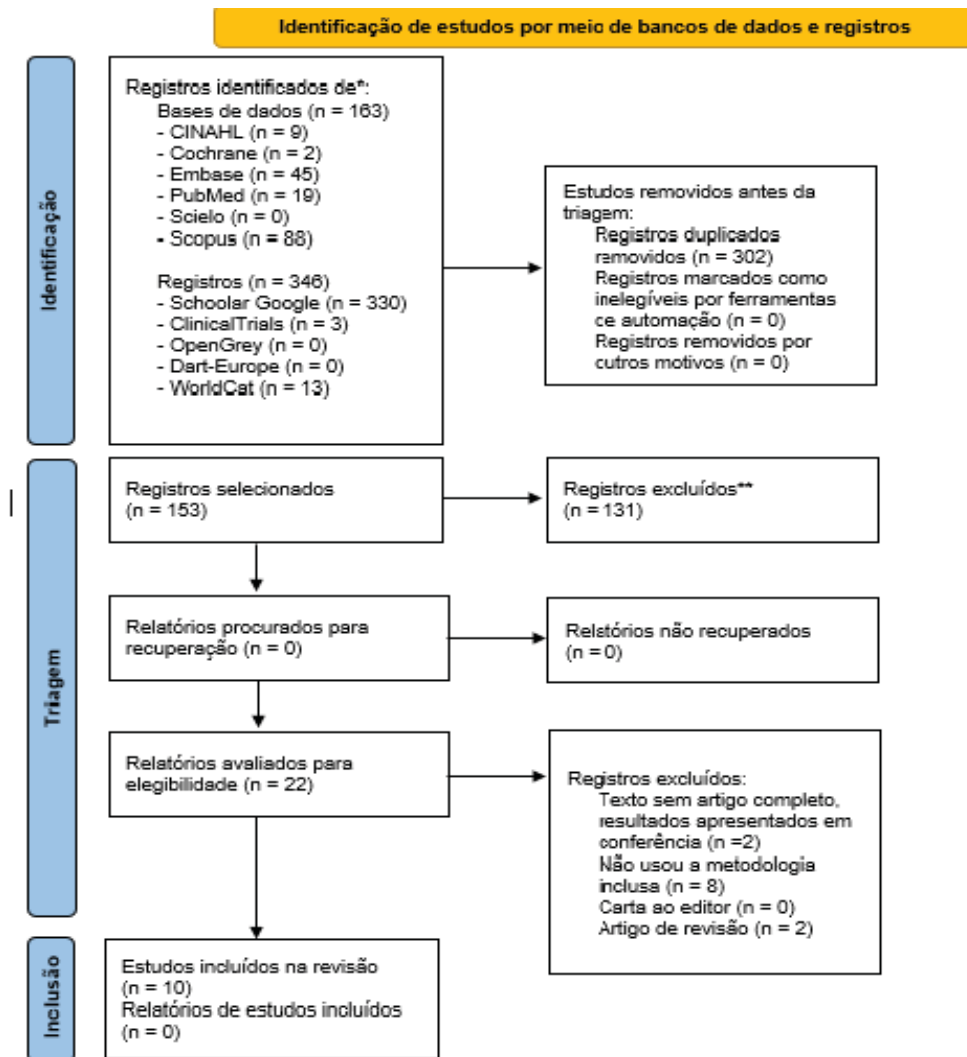
em relação a alta e baixa adesão a DM e os demais foram avaliados pelo sistema de padronização de médias, também comparando a alta e baixa adesão a DM. Ambos os casos utilizaram um modelo fixo de variável.

A heterogeneidade, foi avaliada por duas ferramentas que avaliam a precisão e consistência dos achados, I^2 e χ^2 test. A primeira é classificada da seguinte forma: $I^2 < 25\%$: significa baixa heterogeneidade, entre 25 e 75% é intermediária e acima disso é considerada alta. Nesse sentido, quanto menor a heterogeneidade mais confiável é o resultado. Na interpretação de χ^2 test, existe baixa heterogeneidade quando $p < 0.10$. Não foram utilizados ajustes para as razões de chance em caso de confundidores. Foram realizadas as meta-análises dos desfechos que apresentaram diferença significativa entre os níveis de adesão em pelo menos um estudo. Não foram realizados os gráficos de Funil devido ao número reduzido de estudos em cada meta-análise.

4 RESULTADOS

Foram encontrados 163 artigos relativos ao tema em bases de dados indexadas e 346 na literatura cinzenta, utilizando os critérios previstos na metodologia. Destes, após a retirada dos duplicados, foram analisados quanto ao título e resumo 153 artigos e 22 cumpriram os critérios de elegibilidade para leitura integral. Após a leitura completa, foram excluídos os artigos que não cumpriram com os critérios desta RS (QUADRO 3). Desta forma, restaram 10 estudos para inclusão nessa pesquisa (FIGURA 1).

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DE BUSCA DE TRABALHOS QUE RELACIONARAM FERTILIDADE E DIETA MEDITERRÂNEA



FONTE: adaptado de PAGE, et al., (2021)

*Considere, se possível, relatar o número de registros identificados em cada banco de dados ou registro pesquisado (em vez do número total em todos os bancos de dados / registros).

**Se ferramentas de automação foram usadas, indique quantos registros foram excluídos por uma pessoa e quantos foram excluídos por ferramentas de automação.

QUADRO 3 - ARTIGOS EXCLUÍDOS APÓS LEITURA COMPLETA COM JUSTIFICATIVA

Artigos excluídos pós triagem	Justificativa
ALSALAH, AHM., 2020. Evaluation of the Factors Associated with the Success of In Vitro Fertilization Cycles among Infertile Couples in Qassim Region, Saudi Arabia. American Journal of Histology and Cytology.	Estudo incompleto, resumo
DANIELEWICZ et al., 2018. Dietary patterns and poor semen quality risk in men: a cross-sectional study.	Não avaliou a DM
DHANASSHREE et al, 2016. Effect of Diet and Nutrient Intake on Women Who Have Problems of Fertility.	Revisão
GARRUTI et al. Weighing the impact of diet and lifestyle on female reproductive function.	Revisão
HAJISHAFIEE, GHIASVAND., 2017. Dietary patterns and Ovulatory infertility: A case-control study.	Utilizou SO
JAHANGIRIFAR, TAEBI., 2019. Dietary Patterns and The Outcomes of Assisted Reproductive Techniques in Women with Primary Infertility: A Prospective Cohort Study.	Não comparou adesão a DM
KERMACK et al., 2020. Effect of a 6-week “Mediterranean” dietary intervention on in vitro human embryo development: the Preconception Dietary Supplements in Assisted Reproduction double-blinded randomized controlled trial.	Utilizou SO
NASREDDINE. 2018. What is the impact of mediterranean diet, associated with oral antioxidant supplementation, on sperm parameters in idiopathic male infertility?	Utilizou SO
OVERDIJKINK et al., 2018. The impact of inadequate maternal nutritional factors on embryo morphokinetic quality after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection.	Não avaliou adesão a DM
SORIANO et al, 2017. Influence of dietary patterns on semen quality among patients undergoing infertility treatment.	Não disponível. Só resumo em congresso com dados insuficientes
SUN-P224: Adherence to A Healthy Lifestyle And In Vitro Fertilization Outcome. D Karayiannis, M Kontogianni, 2017	Resumo cujos resultados completos estão descritos em um dos estudos inclusos
TOLEDO et al., Dietary patterns and difficulty conceiving: a nested case-control study	Definição da dieta como “tipo” Mediterrânea, não explica escores padronizados de avaliação a adesão Desfecho avaliado foi dificuldade para engravidar

FONTE: A Autora (2021)

Legenda: DM – Dieta Mediterrânea / SO – Suplementação oral

4.1.1 Características dos estudos

Os estudos selecionados avaliaram a exposição a DM em um período que variou de 1999 a 2017. A maioria são publicações recentes – 2017 a 2019, com duas ressalvas: Vujokovick et al., (2010) e Gaskins et al., (2014). Houve unanimidade quanto ao desenho dos estudos, todos observacionais do tipo coorte (QUADRO 4).

QUADRO 4 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS

Estudo	Período realização do estudo	Desenho do estudo
EFRAT et al. (2018)	2012-2015	Coorte
GASKINS et al. (2014)	1991-2009	Coorte
GASKINS et al. (2019)	Fev 2007- Dez 2017	Coorte
KARAYANNIS et al. (2018)	Nov 2013 - Set 2016	Coorte
KARAYANNIS et al. (2017)	Nov 2013 - Mai 2016	Coorte
RICCI et al. (2019a)	Set 2014 - Dez 2016	Coorte
RICCI et al. (2019b)	Set 2014 - Dez 2016	Coorte
SALAS-HUETOS et al. (2019)	Dez 2015- Fev 2017	Coorte
SUN et al. (2019)	Set 2016 - Dez 2017	Coorte
VUJKOVICK et al. (2010)	Set 2004 - Jan 2007	Coorte

FONTE: A Autora (2021)

4.1.2 Características dos participantes das pesquisas

Em relação as características populacionais, os artigos avaliaram 13.907 indivíduos quanto a sua dieta e fertilidade, não obstante a maioria da população analisada foi de mulheres, total de 12.912, e um número reduzido de homens (995). Foi possível observar uma grande diversidade de etnias analisadas, pertencentes a três continentes distintos: América do Norte, Europa, a maioria, e Ásia. No entanto, não houve estudos na África, Oceania e América Latina. A média de idade feminina dos estudos variou entre 31 e 36 anos, cuja idade máxima foi de 41 anos. Já na esfera masculina, percebeu-se uma maior variância etária, de 23 a 60 anos. Em relação a escolaridade, todos os estudos apresentaram um percentual maior de participantes com ensino superior e pós-graduação (TABELA 1).

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DAS PESQUISAS (continua)

Estudo	Amostra	Sexo	Nacionalidade	Idade (anos)	Escolaridade
Efrat et al. (2018)	208	M	Israelense	33,5 ± 6,3	NA
Gaskins et al. (2014)	11072	F	Americana	31,5 ± 4	NA
Gaskins et al. (2019)	357	F	Americana	35,3 ± 4	BA: S / PG -77% MBA: S / PG – 93% MAA: S/ PG – 89.4% AA: S/ PG – 93.9%

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DE PESQUISA (continuação)

Estudo	Amostra	Sexo	Nacionalidade	Idade (anos)	Escolaridade
Karayannis et al. (2017)	244	F	Grega	35 (22 - 41)	BA: S -63,3% MA :S – 75,9% AA: S – 81,3%
Karayannis et al. (2018)	225	M	Grega	38 (26-55)	BA:S/PG – 54% MA:S/PG – 52% AA: S/PG – 54%
Ricci et al. (2019a)	474	F	Italiana	36 ± 3.6	S - 51,7%
Ricci et al. (2019b)	309	M	Italiana	39,3 (27 - 60)	BA: S – 38,4% MA: S – 38,2% AA: S - 44,0%
Sun et al. (2019)	590 (295F e 295M)	F/M	Chinesa	M: AA – 34,01 ± 4,93 BA -34,20 ± 4,86 F: AA – 31,67 ± 3,80 BA – 31,85 ± 3,68	NA
Salas-Huetos et al. (2019)	106	M	Espanhola	247 (±4,7)	NA
Vujovick et al. (2010)	322 (161F e 161 M)	F/M	Holandesa	BA – 35,2 (23,2–43,7) MA – 33,9 (23,7–40,6) AA -37.2 (29,3–42,1)	NA

FONTE: A Autora (2021)

Legenda: F - Feminino / M - Masculino / BA – Baixa adesão / MA – Moderada adesão / AA – Alta adesão / MBA - Moderada baixa adesão / MAA - Moderada alta adesão / PG - Pós-graduação / S - Ensino Superior

4.1.3 Características da exposição à Dieta Mediterrânea

Os 10 artigos selecionados utilizaram QFA referenciado, porém nem todos fizeram adaptação dos grupos alimentares a comida típica regional do país ou região avaliada (VUJKOVICK et al., 2010; GASKINS et al., 2014; GASKINS et al., 2019; RICCI et al., 2019a; SALAS-HUETOS et al., 2019). Em relação ao período de frequência alimentar contemplado nos questionários, a maioria (GASKINS et al., 2014; KARAYIANNIS et al., 2017; EFRAT et al., 2018; KARAYIANNIS et al., 2018; GASKINS et al., 2019; RICCI et al., 2019a; RICCI et al., 2019b; SALAS-HUETOS et al., 2019) foi

relativa a 6 ou 12 meses prévios do preenchimento, um período considerável para avaliar hábitos. Já Vujkovic et al. (2010), analisou os últimos 30 dias e Sun et al., (2019) não colocaram essa informação no seu artigo. Conclui-se que 90% dos estudos avaliados utilizaram métodos validados para contabilizar a adesão a DM, sendo o *MedDiet Score* utilizado em 6 estudos (GASKINS et al., 2019, KARAYIANNIS et al., 2017, KARAYIANNIS et al., 2018, RICCI et al., 2019a, RICCI et al., 2019b, SALAS-HUETOS et al., 2019) e adaptado em Sun et al. (2019). Essa modificação não altera o resultado, ela consiste em converter matematicamente os parâmetros de baixa, moderada e alta adesão para baixa e alta adesão. Já Efrat et al., (2018) e Gaskins et al., (2014) utilizaram o método *The Alternate Mediterranean Diet* (AMED), e por fim Vujkovic et al. (2010) realizaram com um time de especialistas em nutrição um cálculo próprio de adesão (QUADRO 5).

QUADRO 5 - ANÁLISE DA METODOLOGIA UTILIZADA NA AVALIAÇÃO DA ADESÃO À DIETA MEDITERRÂNEA (continua)

Estudo	Referência do QFA	Adaptação a Região Avaliada	Período Avaliado pelo QFA	Método de Avaliação da DM
Efrat et al., (2018)	Shahar D, Shai I, Vardi H, et al. Development of a semiquantitative Food Frequency Questionnaire (FFQ) to assess dietary intake of multiethnic populations. <i>Eur J Epidemiol</i> 2003;18:855–61.	Dieta Israelense	6 meses	AMED
Gaskins et al., (2014)	Willett WC, Lenart E. Reproducibility and validity of food frequency questionnaires. In: Willett WC, ed. <i>Nutritional epidemiology</i> . New York, NY: Oxford University Press, 1998.	NA	12 meses	AMED
Gaskins et al., (2019)	Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. <i>Am J Epidemiol</i> 1992;135:1114–26; 1127-36.	Não	12 meses	MedDiet Score
Karayiannis et al., (2018)	Bountziouka V, Bathrellou E, Giotopoulou A, et al. Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: methodological considerations. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis</i> 2012;22:659–667.	Dieta grega	6 meses	MedDiet Score
Karayiannis et al., (2017)	Bountziouka V, Bathrellou E, Giotopoulou A, et al. Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: methodological considerations. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis</i> 2012;22:659–667.	Dieta grega	6 meses	MedDiet Score

QUADRO 5 - ANÁLISE DA METODOLOGIA UTILIZADA NA AVALIAÇÃO DA ADESÃO À DIETA MEDITERRÂNEA (continuação)

Estudo	Referência do QFA	Adaptação a Região Avaliada	Período Avaliado pelo QFA	Método de Avaliação da DM
Ricci et al., (2019 ^a)	Franceschi S, Barbone F, Negri E, Decarli A, Ferraroni M, Filiberti R, Giacosa A, Gnagnarella P, Nanni O, Salvini S & La Vecchia C. Reproducibility of an Italian food frequency questionnaire for cancer studies. Results for specific nutrients. <i>Ann Epidemiol</i> 1995; 5, 69–75.	Adicionou batatas	12 meses	MedDiet Score
Ricci et al., (2019 ^b)	Decarli A, Franceschi S, Ferraroni M, et al. Validation of a food-frequency questionnaire to assess dietary intakes in cancer studies in Italy: results for specific nutrients. <i>Ann Epidemiol</i> 1996; 6, 110–118.	Não	12 meses	MedDiet Score
Sun et al. (2019)	O QFA foi elaborado por especialistas do departamento de Nutrição hospitalar de acordo com as características do padrão alimentar mediterrâneo e composição alimentar chinesa, ed 2015	Dieta chinesa	NA	Adaptação do <i>MedDietScore</i> para alta e baixa adesão
Salas-Huetos et al. (2019)	Fernández-Ballart, J. D. et al. Relative validity of a semi-quantitative food-frequency questionnaire in an elderly Mediterranean population of Spain. <i>Br. J. Nutr.</i> 103, 1808–16 (2010).	Não	12 meses	MedDiet Score
Vujkovic et al. (2010)	Feunekes GI, Van Staveren WA, De Vries JH, et al. Relative and biomarker-based validity of a food-frequency questionnaire estimating intake of fats and cholesterol. <i>Am J Clin Nutr</i> 1993;58:489–96.	Não	30 dias	Pontuação do QFA para DM em tercís

FONTE: A Autora (2021)

Legenda: Na - Não consta a informação / QFA - Questionário de Frequência Alimentar / DM - Dieta Mediterrânea / AMED - Alternate Mediterranean Diet

4.1.4 Desfechos críticos

Os desfechos críticos, mais importantes marcadores de fertilidade, foram avaliados em 4 estudos entre os selecionados, sendo estes: Karayiannis et al., (2018), Ricci et al., (2019a), Sun et al., (2019) e Vujkovic et al., (2010) (TABELA 2). Em relação ao percentual de nascidos vivos, Karayiannis et al., 2017 e Ricci et al., 2019a avaliaram esse marcador, não obstante apenas o primeiro apresentou significância estatística ($p < 0,008$), apresentando um percentual de nascidos vivos maior no grupo de alta adesão a DM (48,8%) em detrimento da baixa adesão (21%), já a meta-análise

não demonstrou valor significativo. Em relação a gravidez clínica, todos os estudos dessa sessão avaliaram esse desfecho, apontando uma tendência a melhores resultados na moderada e alta adesão a DM, mas apenas Karayiannis et al., 2017 chegou a um resultado significativo ($p < 0,05$), já a meta-análise não aponta diferenças entre a alta e baixa adesão e não foi significativa, apresentou alta heterogeneidade e grande intervalo de confiança, o que configura imprecisão. Karayiannis et al. (2017) e Sun et al. (2019) avaliaram o sucesso na implantação, ambos apresentaram baixa significância estatística e muito embora tenha apresentado heterogeneidade baixa na meta-análise, a razão de chance também foi próxima a 1 e o intervalo de confiança é muito amplo indicando imprecisão (RR 0,898, 95% IC 0,545 – 1,478, I^2 38,26%) (FIGURA 2).

TABELA 2 - DESFECHOS CRÍTICOS: NASCIDOS VIVOS E GESTAÇÃO

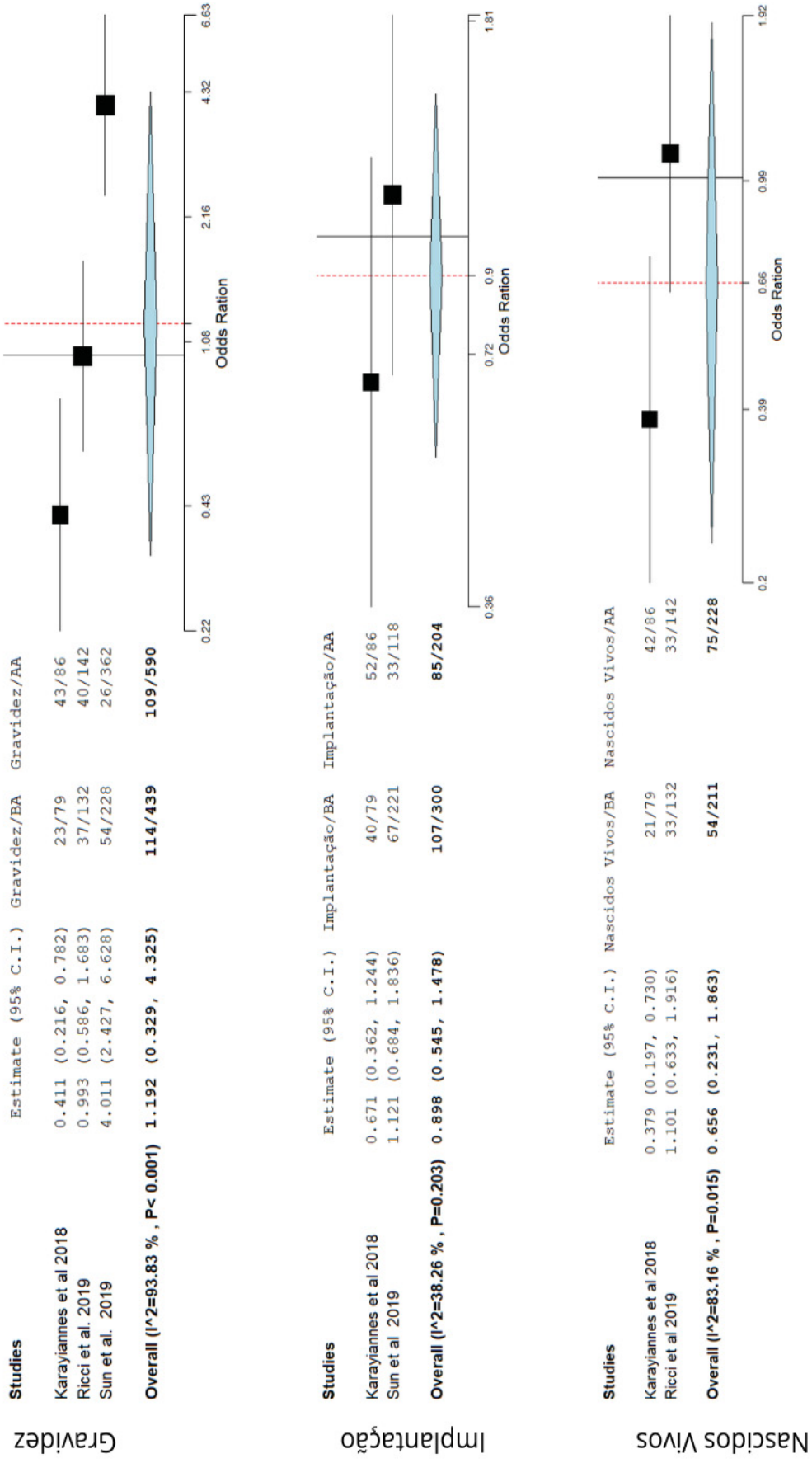
Estudo	Adesão a DM	N	Sucesso na implantação	Gravidez	Nascidos vivos
			n (%)	n (%)	n (%)
Karayiannis et al., (2018)	BA	79	40 (50,6)	23 (29,1)	21 (26,6)
	MA	79	46 (58,2)	38 (48,1)	36 (45,6)
	AA	86	52 (60,5)	43 (50,0)	42 (48,8)
			p 0,416	p 0,012	p 0,008
Ricci et al., (2019a)	BA	132		37 (28)	33 (25,0)
	MA	200		73 (36,5)	51 (25,5)
	AA	142		40 (28,5)	33 (24,3)
				p 0,98	p 0,73
Sun et al., (2019)	BA	228	67/221* (31,75)	54 (50,9)	
	AA	362	33/118* (27,9)	26 (42,6)	
			p 0,533	p 0,300	
Vujkovic et al (2010)	BA	54		11 (25,0)	
	MA	54		13 (32,5)	
	AA	53		11 (29,7)	
				p 0,75	

FONTE: A Autora (2021)

LEGENDA: BA – Baixa adesão / MA – Moderada adesão / AA – Alta adesão / DM – Dieta Mediterrânea

* sucesso na implantação por número de tentativas

FIGURA 2 - META-ANÁLISE DOS DESEFECHOS CRÍTICOS



FONTE: A Autora (2021)

4.1.5 Desfechos essenciais

Para os quesitos de qualidade do esperma referentes ao volume, concentração, motilidade e progressão da motilidade, todos os estudos usaram o mesmo parâmetro técnico para as análises – as diretrizes da OMS (2010), o que possibilita uma comparação mais acurada desses desfechos. Esse quesito foi avaliado por Efrat et al. (2018), Karayiannis et al. (2017), Ricci et al. (2019b), Salas-Huetos (2019) e Sun et al., (2019), sendo que apenas Karayiannis et al. (2017) e Salas-Huetos (2019) analisaram todos os itens desse material (TABELA 3). Foram realizadas as meta-análises dos indicadores no sêmen que indicam risco para a infertilidade (volume < 1,5 ml, motilidade < 40%, progressão de motilidade < 32%, concentração < 15×10^6 /ml, contagem < 39×10^6 /ml e morfologia < 4%) (FIGURA 3).

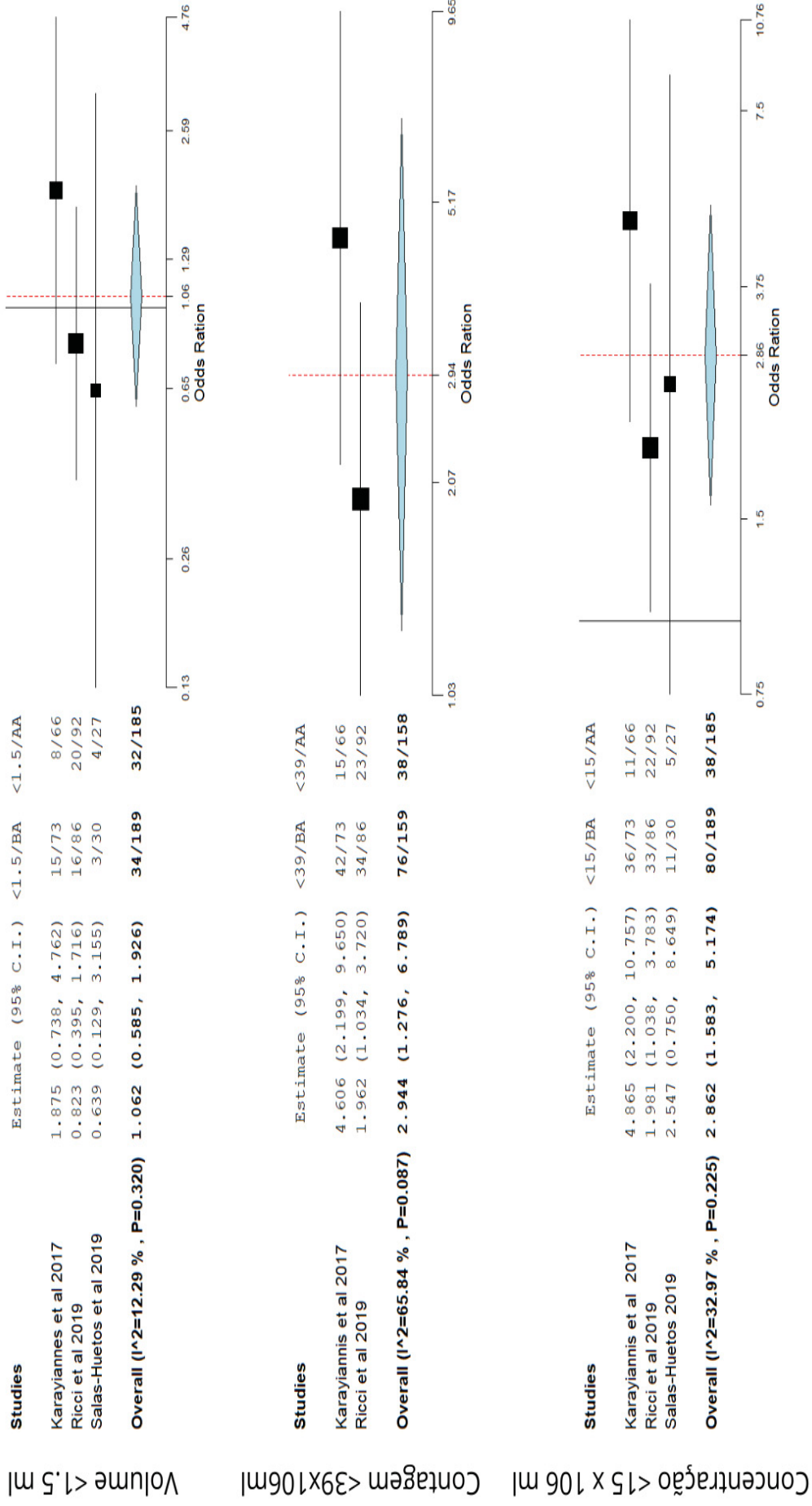
TABELA 3 - RESULTADO DOS DESFECHOS ESSENCIAIS MASCULINOS: QUALIDADE DO ESPERMA (VOLUME, CONCENTRAÇÃO, MOTILIDADE E PROGRESSÃO DA MOTILIDADE) - OMS, 2010

Estudos	Adesão a DM	n	Volume		Concentração		Motilidade		Progressão da Motilidade	
			ml (IC)	<1,5 ml N (%)	x 10 ⁶ /ml (IC)	<15 (x 10 ⁶ /ml) N (%)	% (IC)	<40% N (%)	% (IC)	<32% N (%)
Efrat et al. (2018)	BA	114			29,0 (23,0-35,0)		48 (4,6 – 91,3)			
	AA	57			29,0(22,0-37,0)		51 (4,9 -97,1)			
	p			p>0,05		0,03				
Karayiannis et al. (2017)	BA	73	2 (1,7-2,2)	15 (19,7)	30,5 (24,3-36,7)	36 (47,4)	32,1 (27,4-36,8)	50 (65,8)	20 (16,2-23,8)	64 (84,2)
	MA	86	2,2 (2,0-2,3)	11 (13,3)	37,1 (31,5-42,6)	18 (21,7)	40,7 (36,5-44,9)	30 (36,1)	24,1 (20,7-27,5)	62 (74,4)
	AA	66	2,1 (1,9-2,3)	8 (12,1)	37,9 (31,4-44,4)	11 (16,7)	42,6 (37,6-47,5)	21 (31,8)	26 (22-30)	41 (62,1)
p			0,403		<0,001					0,011
Ricci et al. (2019b)	BA	86	2,8 (1,7-3,8)	16 (18,8)	31 (6,4-65,6)	33 (32,3)				
	MA	131	2,5 (1,7-3,3)	23 (17,7)	32 (12,0-74,0)	37 (29,4)				
	AA	92	2,7 (1,5 -4,0)	20 (22,0)	35 (15,0-63,0)	22 (24,2)				
p			0,63	0,59	0,37	0,03				
Sun et al. (2019)	BA	362			60,0 (56,0-64,1)		62,9 (61,3 - 64,36)			
	AA	228			56,5 (33,9-44,0)		61,7(59,7-63,5)			
	p				0,371		0,381			
Salas-Huetos et al. (2019)	BA	30	2,8 (1,9-4,5)	3 (10)	27,6 (9,1-53,7)	11 (36,7)	54,5 (38,8-72,4)	8 (26,7)	40,8 (20,9-58,8)	10 (33,3)
	MA	49	3,0 (1,9-4,6)	8 (16,3)	23,6 (10,0-38,1)	19 (38,8)	64,4 (43,8-72,7)	7 (14,3)	41,8 (25,9-53,3)	17 (34,7)
	AA	27	3,3 (2,1-4,4)	4 (14,8)	25,2 (16,1-35,6)	5 (18,5)	73,2 (64,7-82,7)	2 (7,4)	52,2 (43,3-62,3)	4 (14,8)
p			0,085	0,731	0,669	0,175	0,009	0,127	0,013	0,160

FONTE: A Autora (2021)

LEGENDA: BA – Baixa adesão / MA – Moderada adesão / AA – Alta adesão / DM – Dieta Mediterrânea/ IC- intervalo de confiança

FIGURA 3 – META-ANÁLISE: VOLUME DO SÊMEN (< 1.5 ML), CONTAGEM (<39 X 106 ML) E CONCENTRAÇÃO (< 15 X 106 ML)



FONTE: A Autora (2021)

Em relação ao volume do sêmen, uma baixa produção (volumes ejaculados menores que 1.5 ml) são considerados hipospermia, condição associada a mais chances de infertilidade. No entanto, não foi possível fazer qualquer análise nesse item haja visto que as avaliações não apresentaram significância estatística (TABELA 3). Na meta-análise, houve uma razão de chance de 1.06 para hipospermia para a baixa adesão a DM, em uma heterogeneidade baixa ($I^2 = 12,29\%$) mas um intervalo de confiança ampliado (95% IC 0,585 – 1,926), o que caracteriza de imprecisão (FIGURA 3).

A avaliação da concentração normal do sêmen foi significativa apenas na pesquisa de Karayiannis et al. (2017), $p < 0,0001$, encontrando melhores resultados na moderada e alta adesão a DM. Referente a valores inferiores de concentração, $<15 \times 10^6/\text{ml}$, uma anormalidade chamada de oligospermia, Ricci et al., (2019) e Karayiannis et al. (2017) tiveram significância estatística nesse quesito, chegando em resultados similares, em ambos houve maior anormalidade no grupo de baixa adesão a DM em comparação com o de alta, que indicou poucos casos (TABELA 3). A meta-análise em relação a oligospermia, apresentou uma heterogeneidade intermediária ($I^2 = 32,97\%$) e demonstrou que existe uma razão de 2,86 (95% CI, 1,583 – 5,174) vezes mais chances para essa anormalidade na baixa adesão a DM (FIGURA 3), já a avaliação da concentração normal do sêmen em diferença padronizada das médias não apresentou diferença entre a baixa e a alta adesão (TABELA 4).

TABELA 4 - SUMÁRIO DOS ACHADOS REFERENTES AOS DEFECHOS MASCULINOS

Desfecho	Estudos	Amostra (n)	Heterogeneidade I ² (%)	Tamanho do efeito SMD (95% IC)
Concentração (ml)	4	1121	22,11	-0,723 (-7,235 a 5,794)
Motilidade (%)	3	812	83,85	-0,280 (-0,747 a 0,181)
Progressão da Motilidade (%)	2	331	0	0,660 (-0,440 a 0,120)
Morfologia (%)	3	502	0	-0,002 (-0,513 a 0,121)
Contagem (x 10 ⁶ /ml)	4	811	0	-0,071(-0,243 a 0,100)
Volume (ml)	3	640	0	-0,051 (-0,254 a 0,152)

FONTE: A Autora (2021)

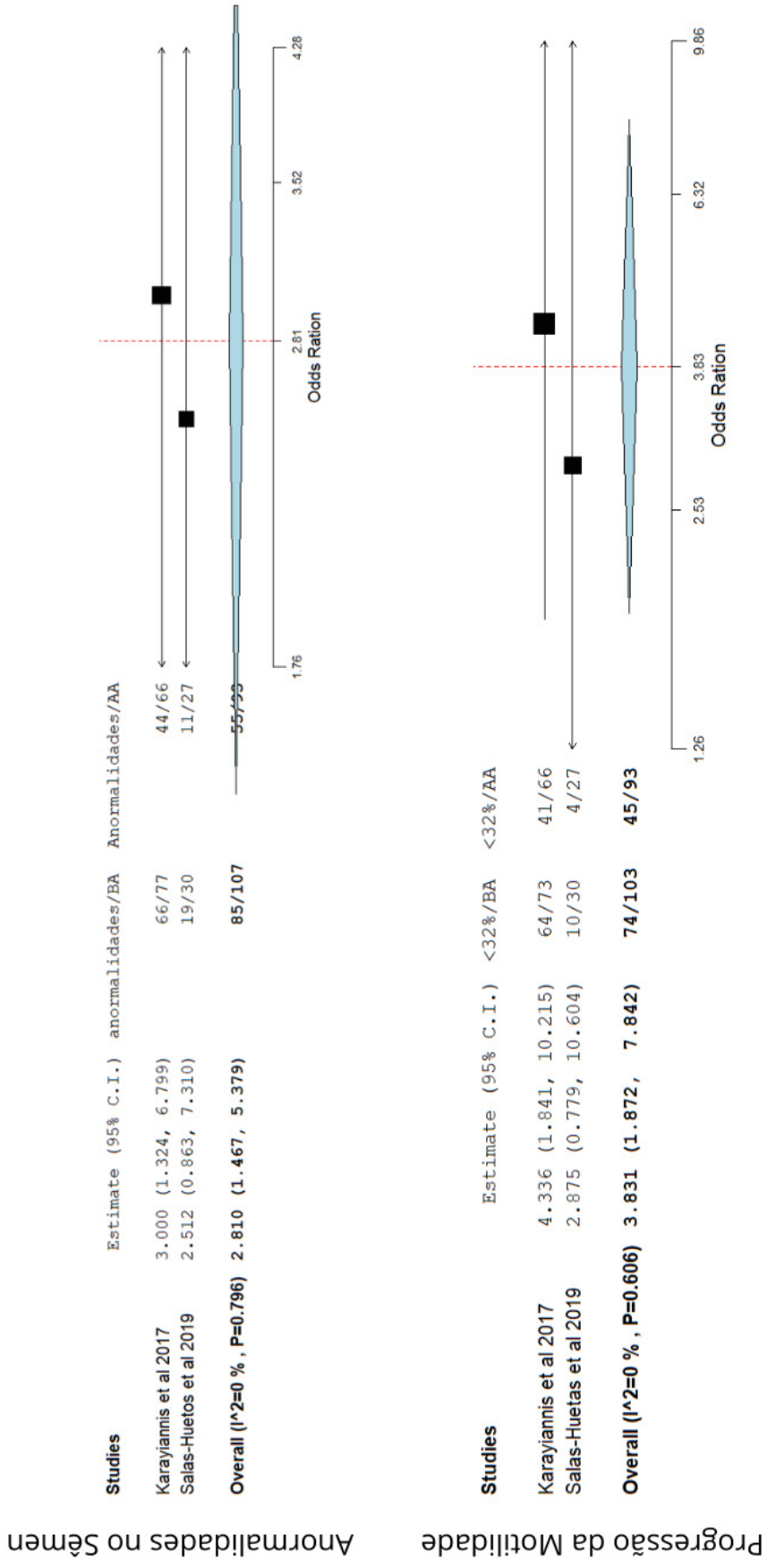
NOTA: Todas as avaliações não diferem entre os resultados de acordo com a adesão à Dieta Mediterrânea e apresentam interseção no eixo 0, além disso a avaliação da motilidade demonstrou alta heterogeneidade entre os resultados

A motilidade normal foi avaliada por Efrat et al. (2018), Karayiannis et al. (2017), Sun et al. (2019) e Salas-Huetos et al. (2019), todos com significância estatística, exceto Sun et al (2019). Uma motilidade normal é aquela que apresenta mais de 40% da amostra total móvel, nesse quesito os estudos chegaram a conclusões parecidas, a motilidade normal é maior na alta adesão a DM. Já em relação a anormalidade na motilidade (amostras com valor < 40%), que é um fator relacionado a infertilidade, os dois artigos que avaliaram esse quesito (Karayiannis et al. 2017 e Salas-Huetos et al. 2019) tiveram uma prevalência significativamente maior no grupo de baixa adesão a DM (TABELA 3).

Existem três classificações de progressão a motilidade, de acordo com a OMS (2010), os progressivos (espermatozoides móveis com progressão lenta ou rápida), não progressivos (espermatozoides móveis sem progressão) e imóveis. O valor de referência para fertilidade é acima de 32% de espermatozoides progressivos na amostra. Karayiannis et al. (2017) e Salas-Huetos et al. (2019) avaliaram esse desfecho, apontando que uma maior adesão a DM garante mais chances de fertilidade. Na meta-análise, houve 3,81 (95% IC 1,872 – 7,842) mais chances de um homem apresentar uma baixa progressão (> 32%) no grupo de baixa adesão a DM, no entanto o intervalo de confiança grande indica imprecisão desta análise (FIGURA 4).

Também foram avaliados os seguintes desfechos: morfologia, contagem e anormalidades nos espermatozoides, também com a padronização da OMS (2010) em todos os estudos. A morfologia dos espermatozoides, que está ligada a danos por ROS ao DNA, é classificada pelo índice Kriger como: normal acima de 4% e propensa a infertilidade menor que esse valor. Efrat et al. (2019), Karayiannis et al. (2017) e Salas-Huetos et al. (2019) avaliaram esse item, porém só os dois primeiros com significância estatística. Enquanto Efrat et al. (2019) encontrou um maior percentual de morfologia normal no grupo de baixa adesão a DM, sem analisar os resultados abaixo de 4%, Karayiannis et al. (2017) achou o oposto na normalidade, ou seja, um percentual mais alto na alta adesão a DM. Já no quesito de morfologia menor que 4%, o último estudo teve uma concentração maior de pessoas com anormalidade na alta adesão a DM (TABELA 5).

FIGURA 4 - META-ANÁLISE: ANORMALIDADES NO SÊMEN E PROGRESSÃO DA MOTILIDADE



FONTE: A Autora (2021)

TABELA 5 - RESULTADO DOS DEFECHOS ESSENCIAIS MASCULINOS: QUALIDADE DO ESPERMA (MORFOLOGIA, CONTAGEM E ANORMALIDADE NO SÊMEN) – OMS 2010

Qualidade do Esperma (OMS, 2010)	Adesão a DM	N	Morfologia		Contagem		Anormalidades da Análise do Sêmen	
			% (IC)	< 4% N (%)	x 10 ⁶ /ml (IC)	<39 x 10 ⁶ /ml N (%)	N (%)	
Efrat et al. (2018)	BA	114	7,2 (6,0-8,7)		74,0 (60,0 -90,0)			
	AA	57	6,6 (5,1-8,4)		70,0 (50,0-91,0)			
	P		>0,05		>0,05			
Karayiannis et al. (2017)	BA	73	4,3 (3,7-4,9)	38 (50,0)	63,8 (47,2-80,4)	42 (55,3)	66 (86,8)	
	MA	86	4,3 (3,8-4,8)	28 (33,7)	86,6 (71,8-101,4)	27 (32,5)	62 (74,7)	
	AA	66	4,6 (4,0-5,1)	19 (28,8)	82,1 (64,7-99,5)	15 (22,7)	47 (71,2)	
	P			0,023			<0,001	0,051
Ricci et al., (2019b)	BA	86			68,4 (16,8-159,1)	34 (41,0)		
	MA	131			84,0 (25,9-162,8)	39 (31,2)		
	AA	92			80,5 (38,2-138,6)	23 (25,6)		
	P			0,35		0,03		
Salas-Huetos et al. (2019)	BA	30	6,4 (4,4-8,0)	5 (16,7)	76,7 (30,8-139,5)	9 (30)	19 (63,3)	
	MA	49	6,5 (5,6-7,9)	5 (10,2)	65,0 (24,8-126,0)	19 (38,8)	32 (65,3)	
	AA	27	6,3 (5,0-8,0)	2 (7,4)	79,0 (43,5-101,0)	6 (22,2)	11 (40,7)	
	P		0,726	0,515	0,675	0,321		0,094

FONTE: A Autora (2021)

LEGENDA: BA – Baixa adesão / MA – Moderada adesão / AA – Alta adesão / DM – Dieta Mediterrânea

A contagem de espermatozoides é um dos fatores decisivos para a fecundação, quanto maior o número, maiores chances de uma gravidez, de forma que o parâmetro de normalidade é uma contagem maior que 39×10^6 ml. Karayiannis et al. (2017), Ricci et al. (2019b) e Salas-Huetos et al. (2019) avaliaram esse quesito, porém só os dois primeiros apresentaram significância estatística. Ambos chegaram a resultados semelhantes, a maior adesão a DM apresentou os melhores resultados de contagem e menor percentual de indivíduos com contagem abaixo de 39×10^6 /ml (TABELA 5). Esse resultado corrobora com os achados na meta-análise, na qual foi possível concluir que a baixa adesão a DM configura 2,5 (95% IC, 1,319 – 4,904, $I^2 = 48,1\%$) mais chances de anormalidade na contagem de espermatozoides, em uma heterogeneidade intermediária, no entanto com grande imprecisão quando avaliado o intervalo de confiança (FIGURA 3). Em relação a contagem normal, não houve diferença significativa entre a baixa e alta adesão a DM (TABELA 5).

Por fim, Karayiannis et al. (2017) e Salas-Huetos et al. (2019) avaliaram anormalidades no sêmen, que são correlacionadas a um maior estresse oxidativo, sendo apenas o primeiro com $p < 0,55$, demonstrando um percentual reduzido, 47% na alta adesão a DM, quando comparado a baixa, 66% (TABELA 5).

Os desfechos considerados de suma importância para fertilidade feminina englobam a qualidade e número de ovócitos (produzidos, recuperados e fertilizados), análise do embrião (quantidade, qualidade, transferência e implantação) e taxa de fertilização. Cinco estudos avaliaram tais itens, Gaskins et al., (2014), Gaskins et al., (2019), Karayiannis et al., (2018), Ricci et al., (2019a), Sun et al., (2019), porém poucos apresentaram significância estatística.

Em relação aos ovócitos (KARAYIANNIS et al., 2018, RICCI et al., 2019a, SUN et al., 2019), cada pesquisa teve uma aproximação com formas diferentes de análise e obtenção os resultados, impossibilitando uma possível comparação, além disso todos os resultados dessa ceara não apresentaram significância estatística. Ricci et al. (2019a) foram os únicos a avaliar a qualidade dos ovócitos, onde foi possível observar que uma adesão moderada a DM apresentou os melhores resultados, comparado com a mesma média em baixa e alta adesão. Sun et al., (2019) avaliou a taxa de ovócitos fertilizados e recuperados, em ambos encontrou um maior sucesso no grupo de alta adesão a DM comparado ao de baixa adesão. Karayiannis et al., (2018), avaliou os ovócitos que foram produzidos e aqueles que estavam na fase de maturação adequada para a fertilização (MII), encontrando resultados

positivos na alta adesão. No que tange o número de ovócitos recuperados, Sun et al., (2019) encontrou na alta adesão a DM uma taxa maior que na baixa adesão (TABELA 6).

TABELA 6 - RESULTADO DOS DESFECHOS ESSENCIAIS FEMININOS: ANÁLISE DO OVÓCITO E TAXA DE FERTILIZAÇÃO

Estudo	Adesão a DM	N	Análise do Ovócito	Taxa de Fertilização % (IC)
			N (IC ou DP)	
Gaskins et al. (2014)	BA	90		74,1
	MBA	93		82,2
	MAA	74		81,3
	AA	100		81,2
				<i>p</i> -NC
Karayiannis et al. (2018)			Ovócitos produzidos	
		79	11 (7-15)	81,8 (70-100)
	BA	79	10 (6-14)	86,6 (66,6-100)
	MA	86	11 (7-15)	83,3 (68,1-94,2)
	AA		<i>p</i> 0,668	<i>p</i> 0,884
			Ovócitos MII	
	BA	79	7 (4-10)	
	MA	79	7 (4- 11)	
AA	86	8 (5-12)		
			<i>p</i> 0,275	
Ricci et al. (2019a)			Ovócitos de boa qualidade	
	BA		4 ± 3-7	
	MA	132	6 ± 3-8	
	AA	200	4 ± 2-7	
		142	<i>p</i> 0,053	
Sun et al. (2019)			Ovócitos recuperados	
			12,86 ± 6,51	
	BA	362	13,98 ± 7,49	
	AA	228	<i>p</i> 0,070	
		Ovócitos fertilizados		
BA	362	9,83 ± 5,52	76,42 ± 20,51	
AA	228	10,88 ± 6,33	78,40 ± 19,47	
			<i>p</i> 0,261	

FONTE: A Autora (2021)

LEGENDA: BA - Baixa Adesão / MA - Moderada Adesão / MBA - Moderada Baixa Adesão / MAA - Moderada Alta Adesão / AA - Alta Adesão / DP - Desvio Padrão / Óvulos MII - ovócitos em fase de maturação / NC - não consta/ DP – desvio padrão

A respeito dos embriões, o número produzido destes foi pesquisado por Karayiannis et al., (2018) e Sun et al., (2019), sendo que apenas o último apontou que um maior valor na alta adesão a DM. Foi verificado que Gaskins et al., (2019), Karayiannis et al., (2018), Ricci et al., (2019a) e Sun et al., (2019) avaliaram o número de embriões que foi possível transferir para mulher pela FIV, sendo que em nenhum

deles houve diferenças estatisticamente significantes, mesmo que apresentem melhores resultados na moderada e alta adesão a DM, com exceção de Sun et al., (2019). No quesito qualidade do embrião não houve diferença relevante nos resultados (TABELA 7).

A taxa de fertilização foi homogênea – sem diferença significativa - nos 3 estudos que avaliaram esse item, Karayiannis et al. (2018), Ricci et al. (2019a) e Sun et al. (2019).

TABELA 7 - RESULTADO DOS DESFECHOS ESSENCIAIS FEMININOS: ANÁLISE DO EMBRIÃO

Análise do Embrião	Adesão a DM	n	Embriões Produzidos	Embriões Transferidos	Embriões de Alta qualidade
Gaskins et al. (2019)	BA	90		0,49 (0,41- 0,57)	
	MBA	93		0,62 (0,53- 0,69)	
	MAA	74		0,64 (0,55 – 0,72)	
	AA	100		0,55 (0,47 – 0,63)	
				<i>p</i> 0,29	
				BA: Nenhum: 8 (10,1) 1: 16 (20,3) 2: 31 (39,2) 3 ou +: 24 (30,4)	
Karayiannis et al. (2018)	BA	79	N (min-máx) 6 (3-9)	MA: Nenhum: 4 (5)	33.3% (14,2-54,5)
	MA	79	5 (3-9)	1: 12 (15,2)	33.3% (15,7-55,5)
	AA	86	6 (4-10) <i>p</i> 0,342	2 :26 (33) 3 ou +: 46 (58,2)	33.3% (17,2-57,1) <i>p</i> 0,917
				AA: Nenhum: 3 (3,5) 1:- 11 (12,8) 2: 38 (44,2) 3 ou +: 34 (39,5) <i>p</i> 0,475	
Ricci et al. (2019a)	BA	132		87,3%	1 ± 0-3
	MA	200		86,4%	2 ± 1-3
	AA	142		89,0%	2 ± 1-4
				<i>p</i> 0,89	<i>p</i> 0,26
Sun et al. (2019)	BA	362	Média (dp) 7,40 ± 4,71	1,99 ± 0,17	2,01 ± 2,47
	AA	228	8,40 ± 5,26 <i>p</i> 0,028	1,93 ± 0,25 <i>p</i> 0,086	2,01 ± 2,42 <i>p</i> 0,967

FONTE: A Autora (2021)

LEGENDA: LEGENDA: BA – Baixa adesão / MA – Moderada adesão / AA – Alta adesão / MBA - Moderada Baixa Adesão / MAA - Moderada Alta Adesão / DP - Desvio Padrão / Óvulos MII (ovócitos em fase de maturação)

4.1.6 Desfechos de importância limitada

A qualidade do líquido folicular não é considerada crucial para gestação, mas é parte integrante do processo de ovulação, já que é esse líquido que mantém os nutrientes do ovócito até sua maturação em óvulo. Os nutrientes mais importantes encontrados nesse líquido são: B6, folato, B12 e homocisteína. O único estudo a avaliar esses componentes foi Vujkovic et al., (2010), onde o único nutriente com significância estatística para avaliação foi a vitamina B6, cuja concentração foi maior no grupo de alta adesão a DM.

Foi possível realizar a meta-análise apenas em relação aos níveis de FSH e AMH (TABELA 8), pois foram os únicos com pelo menos dois estudos comparativos. O estradiol apresenta três funções importantes na fertilidade – estimula o crescimento do folículo, reforça o endométrio para receber o embrião e sinaliza o LH para iniciar sua função no ciclo, seu valor ideal para gestar depende da idade da mulher. Karayiannis et al. (2017) e Vujkovic et al. (2010) analisaram esse desfecho último desfecho, porém não houve significância ou possibilidade de realizar a meta-análise.

TABELA 8 - RESULTADO DOS DESEFECHOS DE IMPORTÂNCIA LIMITADA: TAXAS HORMONAIS E LÍQUIDO FOLICULAR (continua)

Desfechos de Importância Limitada	Adesão a DM	Gaskins et al., (2019)	Karayannis et al., (2017)	Ricci et al., (2019a)	Vujkovic et al., (2010)
N	BA MBA MA MAA AA	90 93 - 74 100	79 - 79 - 86	132 - 200 - 142	54 - 54 - 53
Taxa Hormonal					
	BA	7,3 ± 1,7	7 (5 - 8,3)	7,2 (5,7 - 8,7)	8,1 (4,5 - 30,3)
	MBA	7,4 ± 3,1	-	-	-
	MA	-	7 (5 - 7,3)	7,3 (5,7 - 8,6)	7,6 (2,4 18,4)
	MAA	7,3 ± 2,2	-	-	-
	AA	7,4 ± 2,8 p 0,69	7 (5,4 - 8) p 0,761	7,3 (5,9 - 9,6) p: 0,65	8,6 (0,4 - 18,5) p 0,53
	BA		5 (4 - 7,7)		
	MA		6 (5 - 7,3)		
	AA		5 (4 - 6,8)		
			p 0,192		
	BA		130,5 (92,4 - 199,0)		138,5 (49-338)
	MA		118,3 (82,6 - 164,4)		141,5 (68 - 307)
	AA		128,6 (97,6 - 159,7) p 0,868		140 (41 - 443) p 0,078
	BA		16,5 (9,4 - 31,3)	17 (8 - 30)	
	MA		14,1 (8,3 - 27,6)	19 (9 - 35)	
	AA		14,3 (7,8 - 24,2) p 0,746	14 (8 - 28) p: 0,14	
Análise do Líquido Folicular					
	BA				30,5 (8,9-199,6)
	MA				32,3 (7,3-69)
	AA				35,3 (12-190) p 0,28
Folato (nmol/l)					
	BA				70,5 (14,5-310)
	MA				74 (17,5-310)
	AA				91,5 (22,5-310) p 0,04
B6 (nmol/l)					

TABELA 8 - RESULTADO DOS DESFECHOS DE IMPORTÂNCIA LIMITADA: TAXAS HORMONAIIS E LÍQUIDO FOLICULAR (continuação)

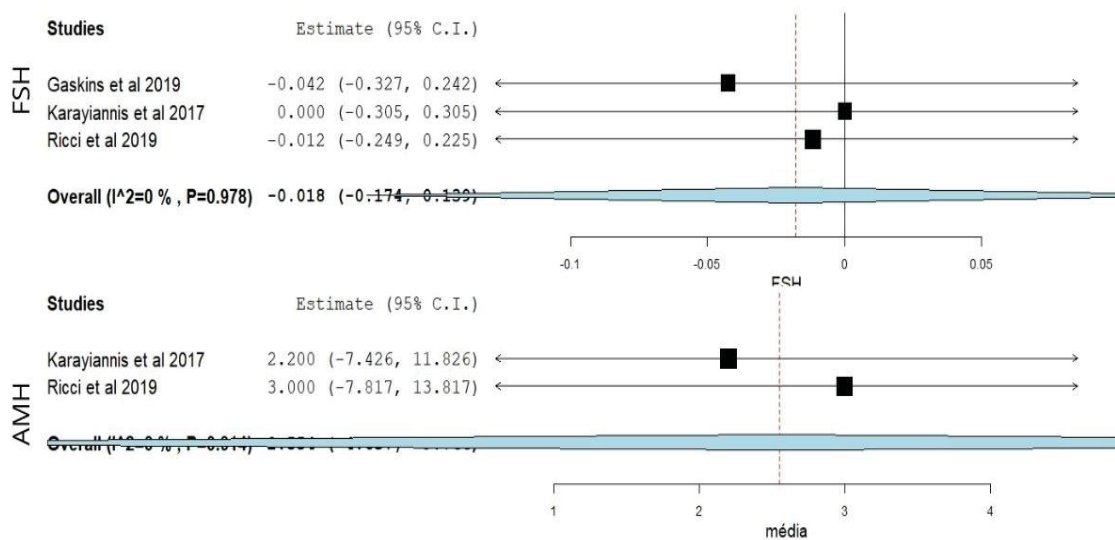
Desfechos de Importância Limitada	Adesão a DM	Gaskins et al., (2019)	Karayianis et al., (2017)	Ricci et al., (2019a)	Vujkovic et al., (2010)
B12 (pmol/l)	BA				205,7 (59–31,013)
	MA				95,5 (104–4,199)
	AA				230 (87,5–2,959) p 0,14
tHcy (mmol/l)	BA				6,3 (3,3–70,2)
	MA				6,4 (3,8–15,5)
	AA				6,2 (3,6–14) p 0,48

FONTE: A Autora (2021)

LEGENDA: BA - Baixa Adesão / MA - Moderada Adesão / MBA - Moderada Baixa Adesão / MAA - Moderada Alta Adesão / AA - Alta Adesão / LH - Hormônio Luteinizante / FSH - Hormônio Folículo- Estimulante / AMH - Hormônio Antimulleriano / tHcy - Homocisteína Sérica Total

Todas as pesquisas elencadas na Tabela 8 avaliaram o FSH, hormônio responsável principalmente pela maturação dos óvulos e produção de esperma na fase fértil. Não obstante, ao analisar o resultado de 3 estudos (KARAYIANNIS et al., 2017, GASKINS et al., 2017 e RICCI et al., 2019) não houve diferença significativa, inclusive, na meta-análise (I² 0%, -0,018, IC: -0,179 a 0,139, p 0,978). Quando analisado, o AMH, que é um marcador de reserva ovariana na mulher, assim como os outros não apresentou diferença significativa entre aqueles que tiveram baixa e alta adesão a dieta mediterrânea, a meta-análise apresentou grande imprecisão, I² 0%, 2,554 (IC -4,637 a 9,744) (FIGURA 5).

FIGURA 5 - META-ANÁLISE DOS HORMÔNIOS



FONTE: A Autora (2021)

4.1.7 Associação da Dieta Mediterrânea e confundidores

Os hábitos de vida têm impacto sobre o perfil inflamatório e o balanço antioxidante do corpo, por isso são considerados confundidores no processo de avaliação de fertilidade. No plano teórico, a DM é considerada como um estilo de vida, portanto, vinculada a outros hábitos saudáveis. Os resultados demonstram que em relação a atividade física, foi possível observar de forma consonante os estudos mostraram associação positiva com uma maior adesão a DM, ou seja, os maiores

scores estão ligados a pessoas mais ativas. Já quanto a ingestão energética, com exceção de Karayiannis et al. (2017, 2018), o grupo de maior adesão a DM apresentou maior número de calorias diárias, mesmo que unanimemente todos os estudos avaliaram que o grupo de maior adesão a DM é também o grupo de menor IMC. Apenas 3 estudos avaliaram a ingestão alcoólica, Gaskins et al. (2014, 2019), assim como Vujkovic et al. (2010), ambos demonstrando um maior consumo no grupo de alta adesão a DM. O grupo de fumantes ativos foi relativamente menor no grupo de maior adesão, Karayiannis et al. (2017, 2018) foi o único a avaliar a questão da ansiedade, utilizando ferramenta *Spielberger State-Trait Anxiety Inventory* (STAI-Y), e concluiu em ambos os estudos uma menor taxa de ansiedade nos grupos de maior adesão a DM (QUADRO 6).

QUADRO 6 - ASSOCIAÇÃO ENTRE DIETA MEDITERRÂNEA E HÁBITOS DE VIDA QUE IMPACTAM A FERTILIDADE

Estudo	Atividade Física	Ingestão Energética	IMC	Ingestão de álcool	Fumantes	Ansiedade
Efrat et al. (2018)	SD	↑ AA	↓ AA		↓ AA	
Gaskins et al. (2014)	↑ AA	↑ AA	↓ AA	↑ AA	↓ AA*	
Gaskins et al. (2019)	↑ AA	↑ AA	↓ AA	↑ AA	SD	
Karayannis et al. (2018)	↑ AA	↓ AA	↓ AA		↓ AA	↓ AA
Karayannis et al. (2017)	↑ MA-AA	↓ MA-AA	↓ AA		↓ AA	↓ AA
Ricci et al. (2019a)	↑ MA-AA	↑ AA	↓ AA		↓ MA-AA	
Ricci et al. (2019b)	↑ MA-AA	↑ AA	↓ AA		↓ AA**	
Salas-Huetos et al. (2019)		↑ AA	↑ AA			
Sun et al. (2019)			SD			
Vujkovic et al. (2010)		↑ AA	↓ AA	↑ AA	↓ AA	

FONTE: A Autora (2021)

LEGENDA: MA - Moderada Adesão / AA - Alta Adesão / SD - sem diferença significativa

NOTA: *porém maior número de “nunca fumou” na BA / ** considerou fumantes atuais

4.1.8 Qualidade dos estudos

Em relação a análises de possíveis vieses que pudessem comprometer a qualidade do resultado dos estudos, é importante salientar que mesmo os pontos considerados negativos (QUADRO 7), foram avaliados quanto ao seu grau de comprometimento da metodologia e impacto no resultado, conforme orientação do *Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies* da *National Institutes of Health* (NIH). Essa avaliação foi feita de forma cega por duas

pesquisadoras independentes, uma vez que podem existir interpretações dissonantes. Existiram três pontos mais críticos na avaliação que tornaram a avaliação negativa em praticamente todos os estudos: cálculo que justifique o tamanho amostral, o cegamento dos avaliadores frente a exposição e, com exceção de Gaskins et al. (2014), a exposição ter sido avaliada mais de uma vez ao longo do tempo. Não obstante, por se tratar de estudos de coorte, a maioria transversal, isso justifica a ausência de cálculo amostral – as pesquisas foram realizadas em clínicas de fertilidade com o número amostral possível de participantes, em relação ao cegamento dos avaliadores frente a exposição é preciso lembrar que a DM para ser avaliada via recordatório não permite que os avaliadores estejam cegos e por fim, a maioria dos estudos é transversal – impedindo que se avalie a exposição ao longo do tempo – ou seja, se avalia o QFA e a correlação da pontuação com os marcadores e desfechos de fertilidade. Nesse sentido, tais falhas não foram consideradas críticas. Os trabalhos que apresentaram maior sensibilidade a vieses foram Efrat et al. (2018) e Vujkovic et al. (2010). O primeiro teve falhas quanto a amostragem – menor que 50% elegível da população total e uma apresentação de resultados incompleta, incluindo dados do que foi benéfico apenas, já o segundo utilizou um tempo de avaliação do QFA irrisório perto dos demais e não apresentou um método conhecido para avaliação dos scores de adesão da DM, sendo ambos classificados como justos (QUADRO 8) em comparação aos demais.

QUADRO 7 - ANÁLISE DOS CRITÉRIOS DE QUALIDADE DA NHI

Critério	Efrat et al., (2018)	Gaskinset al., (2014)	Gaskins,et al. (2019)	Karayannes et al., (2017)	Karayannes et al., (2018)	Ricci,et al. (2019a)	Ricci, et al (2019b)	Salas-Huetos, et al. (2019)	Sun et al. (2019)	Vujkovic et al.(2010)
1. A questão da pesquisa ou objetivo neste artigo foi claramente declarado?										
2. A população do estudo foi claramente especificada e definida?										
3. A taxa de participação das pessoas elegíveis era de pelo menos 50%?										
4. Todos os sujeitos foram selecionados ou recrutados na mesma população ou em populações semelhantes (incluindo o mesmo período de tempo)? Os critérios de inclusão e exclusão para participar do estudo foram pré-especificados e aplicados uniformemente a todos os participantes?										
5. Foi fornecida uma justificativa para o tamanho da amostra, descrição do poder ou estimativas de variação e efeito?										
6. Para as análises neste documento, as exposições de interesse foram medidas antes do(s) resultado(s) sendo medido(s)?										
7. O prazo foi suficiente para que se pudesse esperar razoavelmente ver uma associação entre a exposição e o resultado, se existisse?										
8. Para exposições que podem variar em quantidade ou nível, o estudo examinou diferentes níveis de exposição em relação ao resultado (por exemplo, categorias de exposição ou exposição medida como variável contínua)?										
9. As medidas de exposição (variáveis independentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?										
10. A(s) exposição(ões) foram avaliadas mais de uma vez ao longo do tempo?										
11. As medidas de resultado (variáveis dependentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?										
12. Os avaliadores de resultados foram cegos para o status de exposição dos participantes?										
13. A perda de acompanhamento após o início do estudo foi de 20% ou menos?										
14. As variáveis de confusão potenciais principais foram medidas e ajustadas estatisticamente para seu impacto na relação entre exposição(ões) e resultado (s)?										

NOTA: cor verde (sim), vermelho (não), amarelo (não consta a informação).

FONTE: adaptado de NIH

QUADRO 8 - AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS ESTUDOS SELECIONADOS PELO MÉTODO
 QUALITY ASSESSMENT TOOL FOR OBSERVATIONAL COHORT AND CROSS-
 SECTIONAL STUDIES DA NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH)

Estudo	Avaliador 1	Avaliador 2	Avaliação final
Efrat et al. (2018)	Justo	Justo	Justo
Gaskins et al. (2014)	Bom	Bom	Bom
Gaskins et al. (2019)	Bom	Bom	Bom
Karayannis et al. (2018)	Bom	Bom	Bom
Karayannis et al. (2017)	Bom	Bom	Bom
Ricci et al. (2019a)	Bom	Bom	Bom
Ricci et al. (2019b)	Bom	Bom	Bom
Salas-Huetos et al. (2019)	Bom	Bom	Bom
Sun et al. (2019)	Bom	Bom	Bom
Vujkovic et al. (2010)	Justo	Justo	Justo

FONTE: A Autora (2021).

5 DISCUSSÃO

Os resultados encontrados não foram expressivos no que tange os desfechos críticos, a taxa de nascidos vivos apresentou imprecisão na meta-análise, já em relação a taxa de gravidez, houve uma chance maior de 1,19 vezes de se engravidar no grupo de alta adesão a DM, não obstante a alta heterogeneidade o grande intervalo de confiança entre os estudos torna questionável esse resultado. E, quanto a implantação, não houve diferença significativa entre os grupos. Os desfechos essenciais masculinos apresentaram significância para alta adesão a DM em relação a: menor risco de oligozoospermia (concentração de sêmen < 15 ml), hipospermia (volume de sêmen < 1.5 ml) e oligospermia (concentração de espermatozoides < 39 milhões por volume ejaculado). A progressão da motilidade dos espermatozoides também apresentou um resultado excelente – 3,86 vezes mais chances de ter uma progressão boa na alta adesão a DM, porém a heterogeneidade foi alta, indicando maior risco de imprecisão. Todos estes fatores correlacionados com infertilidade masculina. O grupo de baixa adesão apresentou: 2,54 vezes mais chances de apresentar oligozoospermia, 1,06 mais chances de hipospermia e 2,86 vezes mais chances de oligospermia.

Em contrapartida não foi possível encontrar uma resposta conclusiva quanto aos desfechos essenciais femininos por alguns motivos: diferença no método de análise, diversidade de desfechos possíveis, por exemplo: em relação ao embrião pode-se verificar desde a taxa de implantação até a fase de maturação, transferência, entre outros, portanto a heterogeneidade e imprecisão foram marcantes nesse subgrupo. Quanto aos desfechos de importância limitada, nutrientes do líquido folicular e taxas hormonais, apenas um estudo fez a análise do primeiro item, e nas taxas hormonais não houve significância. O fato de a DM ser considerada também um estilo de vida saudável foi corroborado pelos achados nessa pesquisa, uma vez que uma maior adesão a DM foi correlacionada com: menor IMC, maior adesão e regularidade a atividade física, menores níveis de ansiedade e menos fumantes.

Os artigos encontrados na presente revisão possuem o mesmo desenho metodológico, observacional coorte, fato que facilita a comparação. Devido a necessidade de acompanhar a ingestão alimentar dos indivíduos ao longo do tempo, no caso a DM. O QFA uma ferramenta útil para desenhar um perfil alimentar e comparar com os desfechos, isso justifica a escolha dos pesquisadores nessa linha.

Na triagem dos manuscritos foi encontrado um único artigo que tinha o desenho de estudo clínico randomizado (KERMACK et al., 2019), não obstante ele não foi incluso por mimetizar a DM via suplementação. As pesquisas, sem exceção, foram realizadas em clínicas de fertilidade – lugar mais provável de encontrar pessoas inférteis e pela facilidade em acompanhar os resultados. A maioria dos estudos encontrados é relativamente recente, entre 2017 e 2019, talvez pelo aumento de casos de infertilidade (VUJKOVICK et al., 2010).

Em relação as características populacionais, as amostras foram majoritariamente de mulheres (94%), a provável explicação para uma atenção maior no sexo feminino pode ser por dois motivos: 1. o protocolo de investigação de infertilidade nas clínicas especializadas prevê primeiro uma triagem do sêmen para excluir qualquer problema ligado ao homem antes de investigar a mulher e 2. pela complexidade de processos fisiológicos que envolvem a mesma – uma vez que esta abriga toda gestação. A idade das mulheres apresentou um faixa de variação mais limitada, máximo 45 anos, devido a redução da ovulação a partir dos 35 anos (DUNSON et al., 2004), quando comparado aos homens, que se mantém férteis por um período mais longo. Pode-se notar que a maioria da população avaliada possuía ensino superior e pós-graduação, a escolaridade está ligada a um maior poder aquisitivo, necessário para o tratamento da fertilidade. Os estudos englobaram uma grande diversidade étnica, haja visto que avaliaram pessoas em 3 continentes distintos, mesmo não sendo um parâmetro global.

Houve homogeneidade quanto a metodologia escolhida para análise dos scores da DM dentro do QFA, 9 entre os 10 estudos selecionados utilizaram uma metodologia reconhecida, MedDiet Score (70%) e AMED (20%), a exceção foi Vujkovick et al. (2010), que criou com uma equipe de especialistas o próprio score. Todos os estudos mais recentes utilizaram o MedDiet Score. O período pregresso onde se considerou a frequência alimentar variou entre 6 meses e 1 ano, ambos são capazes de englobar mudanças alimentares que possam refletir na reprodução, exceto por Vujkovick et al. (2010) que considerou um período de 30 dias.

As taxas de nascidos vivos foram avaliadas apenas em 2 estudos (KARAYIANNIS et al., 2018, RICCI et al., 2019a) fato que dificulta chegar a uma conclusão fidedigna. Além disso, na meta-análise existe grande imprecisão quanto a esse achado, não sendo possível afirmar que alta adesão a DM aumenta as chances de nascidos vivos. Tal fato corrobora com outros achados por diferentes linhas de

pesquisa. Em um estudo prospectivo coorte que associou a ingestão de vitamina C e beta-caroteno em 171 casais inférteis, a taxa de fertilização in vitro foi maior no grupo de maior adesão a esses antioxidantes, mas a taxa de nascidos vivos não (LI et al, 2019). Outro estudo avaliou se a perda de peso, num período de 2 anos, em mulheres obesas impactaria a taxa de nascidos vivos, a avaliação foi feita em 309 mulheres que iriam tentar fertilização in vitro e embora haja algumas limitações nessa pesquisa, o resultado demonstrou que não houve melhoras (KLUGE et al., 2019). Por fim, em uma revisão sistemática com meta-análise sobre o tema de estilo de vida, incluindo dieta, e taxa de nascidos vivos em mulheres inférteis, não encontrou associação da taxa de nascidos vivos (ESPINÓS et al., 2020). Fica uma lacuna quanto a resposta a essa pergunta, necessitando mais estudos para uma real avaliação desse desfecho.

Em relação a taxa de gravidez, na nossa meta-análise foi observado 1.14 vezes mais chances de gravidez na alta adesão a DM, porém em um cenário de grande imprecisão. Youssef et al 2014, em sua pesquisa clínica randomizada, fez uma correlação entre a suplementação de antioxidantes em mulheres com infertilidade que tentariam uma FIV e não encontrou correlação entre estes e a taxa de gravidez. Outra pesquisa clínica testou a suplementação de 3 antioxidantes em mulheres inférteis aplicando para FIV, L- carnitina, N- acetilcisteína e Ácido Alfa-lipóico, e percebeu maiores chances de gestação no grupo acima de 35 anos (GARDNER et al., 2020).

Os estudos que tiveram significância estatística na análise do sêmen, apontaram que uma alta adesão a DM tem impacto na redução das seguintes anormalidades: contagem de espermatozoides inferior a 35×10^6 ml, volume menor que 1,5 ml de sêmen e melhor concentração – todos fatores de risco para infertilidade. Conquer et al. (1999), avaliou em sua pesquisa o impacto de uma alimentação mais rica em ômega 3 na qualidade do esperma, encontrando melhora nos seguintes quesitos: motilidade, concentração e morfologia dos espermatozoides. A questão da concentração corrobora com os achados nessa revisão, com exceção da morfologia em decorrência da meta-análise desta revisão apontar um intervalo de confiança muito grande – gerando imprecisão. A análise do sêmen foi também verificada na pesquisa de Safarinejad (2010), o qual suplementou DHA, ácido graxo que compõe o ômega 3, em 38 homens inférteis por 32 semanas e notou um aumento na contagem e concentração de espermatozoides. A pesquisa clínica randomizada de Salas-Huetos et al. (2019), com inclusão de oleaginosas (grupo alimentar que integra a DM) na dieta de homens inférteis com perfil alimentar ocidental, melhorou em termos gerais

a qualidade do esperma. Um estudo transversal correlacionou a maior ingestão de beta-caroteno com melhor motilidade do esperma e de licopeno com a morfologia, correlacionando o papel específico de determinados antioxidantes na qualidade do sêmen, ambos presentes na DM (LI et al., 2019). Ou seja, os estudos mencionados se alinham com os achados desta revisão.

Em pesquisa conduzida por Suliga, Guszek (2020), demonstrou que uma dieta mais saudável – aqui considerada uma maior adesão a vegetais, frutas, verduras, cereais integrais, peixes e laticínios com baixa gordura, foi associada ao aumento da concentração e motilidade do esperma. Há uma controvérsia quanto a ingestão de frutas e verduras não orgânicas, pois ao mesmo tempo que possuem antioxidantes, tem contaminação por xenobióticos. Tais achados reforçam a ligação entre estresse oxidativo e inflamação com sua associação a alterações no esperma e gametogênese (SHOWELL et al., 2012; SALAS-HUETOS et al., 2017), haja visto que que tanto a inclusão de grupos alimentares mais antioxidantes quanto a suplementação de nutrientes anti-inflamatórios, como é o caso do Ômega-3, licopeno e betacaroteno, apresentaram melhoras na infertilidade masculina. Diferentemente dos achados anteriores, o trabalho de DANIELLEWICZ et al. (2018), encontrou uma piora na qualidade do sêmen na dieta ocidental mas nenhum benefício de qualidade em uma dieta do tipo “Pro Health”, com mais antioxidantes de frutas e verduras, fato que pode estar ligado com a contaminação por xenobióticos.

Quanto aos desfechos essenciais femininos, não foi possível considerar nenhum resultado significativo ou mesmo incluir uma meta-análise. Sendo assim, não se pode avaliar se o desenvolvimento do embrião é melhor em um ambiente com mais antioxidantes (MENEZO et al, 2016) ou mesmo se existe interferência na maturação dos ovócitos em um ambiente de menor estresse oxidativo como afirmam Rodrigues et al. (2010), Bisht et al. (2017) e Showell et al. (2017). O estudo clínico randomizado feito por Kermarck et al. (2019), mimetizando uma Dieta Mediterrânea por suplementação de Ômega 3, vitamina D e azeite de oliva por 6 semanas, em 110 casais inférteis, percebeu mais chances de nidação do embrião nos casais suplementados, no entanto a nidação em específico, não foi avaliada em nenhum dos estudos desta revisão. Já uma pesquisa realizada com mulheres japoneses inférteis, percebeu que uma maior ingestão de frutas e verduras não trouxe benefícios quanto a fertilização in vitro – fato que também pode ser entendido pela questão dos defensivos agrícolas (SUGAWA et al., 2018).

O FSH foi o hormônio mais pesquisado nos artigos elegíveis, muito provavelmente pela sua função magistral de ser responsável pela maturação dos folículos ovarianos através da produção de estrogênio na mulher, além de regular a produção de hormônios sexuais nos testículos. No entanto, não houve diferenças significativas entre os valores na alta e baixa adesão a DM.

Uma pesquisa realizada em ratas, induziu metade do grupo a obesidade através de uma dieta rica em gordura saturada e açúcar e comparou a relação FSH/AMH com o grupo recebendo dieta balanceada em macronutrientes, para verificar se existe correlação de hábitos alimentares que levam a obesidade com alterações dos dois principais hormônios ligados a maturação dos folículos ovarianos. É sabido que a obesidade causa disfunção na fertilidade, mas os mecanismos não estão totalmente elucidados. O estudo encontrou alto grau de evidência entre a dieta de indução a obesidade com disfunção de tais hormônios. Não é possível extrapolar esses resultados para humanos, mas já é um caminho para novas pesquisas nesse sentido (ROBERTS et al. 2020). Outra pesquisa realizada em mulheres com SOP, comparou o uso de NAC com metformina em relação a marcadores de fertilidade, não encontrado diferença na questão do FSH (SONG et al., 2020).

O AMH não demonstrou resultados significativos nessa pesquisa, no entanto, um estudo de coorte prospectivo, correlacionou a redução de peso na cirurgia bariátrica, pelo potencial da obesidade na fertilidade, com maiores taxas de AMH (marcador da reserva ovariana) no pós-cirúrgico, após avaliar os exames de 48 mulheres, 8 semanas após a cirurgia. Apesar desse estudo apontar para uma coerência com a fisiologia, o desenho apresenta algumas limitações (NILSSON-CONDORI et al., 2018). Mesmo encontrando uma correlação positiva entre uma maior adesão a DM e menor IMC na maioria das pesquisas desta revisão, não foi possível correlacionar esse fato a uma redução do AMH. Outro estudo prospectivo realizado com 277 mulheres em idade fértil do Teerã, observou que um maior consumo de laticínios declinou o ritmo de redução do AMH em mulheres acima de 37 anos (MOSLEHI et al., 2019), a DM apresenta laticínios com menor teor de gordura em geral, em uma frequência não muito grande.

O líquido folicular tem a função de nutrir o ovócito no seu processo de maturação por isso é rico em uma gama de diferentes nutrientes, mas como somente Vujkovic et al. (2010) verificou os nutrientes presentes nele, não existe comparação para chegar a qualquer conclusão.

Foi possível analisar uma maior relação de hábitos saudáveis com a maior adesão a DM, foi o caso de: prática de exercício físico regular, menor taxa de tabagismo, menor IMC e menor índice de ansiedade. A maior adesão a DM foi associada a maior ingestão alcoólica também, muito embora o álcool tenha efeito deletério sobre a fertilidade por sua interferência no processo de metilação do DNA (MENTELLA et al., 2019), a bebida utilizada na DM é o vinho tinto, fonte de outros diversos antioxidantes, compostos fenólicos – principalmente o resveratrol. Esse último antioxidante tem sido estudado quanto aos seus possíveis benefícios para fertilidade por suas características antioxidantes, anti-inflamatórias, anti-estrogênicas e anti-angiogênicas. Uma pesquisa clínica randomizada duplo-cega em mulheres com SOP apresentou redução de marcadores inflamatórios, hormônios androgênicos e maior sensibilidade a insulina com a suplementação de resveratrol 1.500 mg por 3 meses (BANASZEWSKA ET AL., 2016)

Alguns dos vieses encontrados nas pesquisas eleitas são relativos à natureza da pesquisa. Para avaliar pessoas com infertilidade é necessário um local onde encontrá-las, portanto a maioria das pesquisas nessa ceara se dá em clínicas de fertilidade, sendo que para avaliar a alimentação em pessoas que já estão egressas ao tratamento a única alternativa pregressa é o QFA, cujo viés é ser relatado por memória, passível de erro. Nesse sentido, fica também restrito o cálculo amostral, que depende da disponibilidade de pessoas que estejam à procura desse tratamento nas clínicas utilizadas, além, de em alguns casos, o próprio consentimento em participar. O contexto de realização, por se tratar de um observacional prospectivo, não permite por exemplo uma avaliação da DM ao longo do tempo – sendo considerada uma falha metodológica em todos os as pesquisas dessa revisão, mas de natureza não grave pela questão da própria metodologia. Outro ponto fraco encontrado nas pesquisas foi o cegamento dos avaliadores quando a DM, que é inviável pelo mesmo motivo citado no item anterior.

A presente revisão sistemática teve suas bases metodológicas sólidas em todas as etapas, seguindo protocolos rígidos para uma maior acurácia nos resultados. Houve a preocupação de trazer uma resposta a uma pergunta científica ainda não respondida, verificar em todas as bases de dados se não havia nenhum trabalho a esse respeito. Feito tal verificação foi realizado abertura de protocolo na Prospero (n. 169396). Em cada parte estrutural, utilizou-se o *check-list* do PRISMA. e o protocolo Moose. Foi elaborada uma estratégia específica para construção da pesquisa sobre o

acrônimo PECO, a busca foi feita em todas as bases de dados indexadas, além da literatura cinzenta, sob auxílio de um bibliotecário e com dupla revisão por outro pesquisador. Os artigos que foram selecionados e excluídos após leitura integral foram justificados. Além disso, os artigos inclusos tiveram extração de dados feito por dois pesquisadores independentes e posteriormente comparados. A análise dos vieses foi feita com base em um protocolo específico para revisão de estudos observacionais, após a análise de todos os métodos que existiam para tal, incluindo a dupla revisão. Os resultados possíveis foram inclusos na meta-análise.

Não obstante, existem algumas limitações. A primeira diz respeito a serem estudos observacionais, outro aspecto é quanto ao recordatório alimentar ser autorrelatado, o que pode impor falhas quanto a memória e imprecisão dos dados, principalmente quando a maioria dos estudos se refere a um período de consumo alimentar maior que seis meses. Outra limitação diz respeito as formas distintas de avaliar a DM que podem gerar diferenças comparativas e, por fim, a dificuldade em relacionar apenas a dieta com os marcadores de fertilidade, haja visto que existem muitos confundidores que também interferem nessa questão.

Os achados na presente revisão podem ser utilizados para balizar futuras pesquisas sobre esse tema, apontando as principais falhas metodológicas e lacunas existentes, a fim de responder com precisão a pergunta norteadora dessa revisão. Restou clara a necessidade de padronizar melhor o método para avaliar a adesão a DM e quem sabe realizar mais pesquisas clínicas randomizadas nesse quesito, além disso fazer os ajustes metodológicos para encontrar maior significância estatística (como o número amostral, dupla revisão dos dados), investigar na mulher os mesmos desfechos – já que, por exemplo, para embrião existem diversas variáveis como produzidos, recuperados, de alta qualidade, transferidos, MII, etc. A concretude dessa resposta pela ciência pode beneficiar não apenas casais que não querem ou possuem acesso a um método de reprodução assistida, ofertando uma possibilidade maior de sucesso gestacional, como também propor um meio de mudança de hábito simples que possa otimizar o sucesso de uma reprodução assistida, reduzindo o ciclo de desgaste emocional, físico e financeiro que tantos casais passam, muitas vezes sem ter um bebê ao fim do processo. Além disso, os achados servem como um direcionamento para o tratamento coadjuvante de doenças comuns ligadas a infertilidade, como a endometriose, ovários policísticos e problemas ligados a qualidade do esperma.

6 CONCLUSÃO

De acordo com a presente RS com meta-análise a evidência apresenta qualidade baixa/muito baixa em relação ao papel da dieta mediterrânea nos parâmetros de fertilidade feminino e masculino. Embora indique que resultados favoráveis parecem ser obtidos em relação a qualidade do esperma, mais estudos precisam ser realizados para a confirmação desta associação.

REFERÊNCIAS

ABRAO, M. S.; MUZII, L.; MARANA, R. Anatomical causes of female infertility and their management. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 123, n. suppl. 2, p. S18–S24, 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.09.008>>. Acesso em: 09 set 2020.

ADAMSON, G. D, et al. **International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world report on assisted reproductive technology**, 2016. Disponível em: <<https://www.icmartivf.org/reports-publications/>>. Acesso em 04 jun 2020.

AKHLAGHI, M. Mediterranean diet for patients with non-alcoholic fatty liver disease, a systematic review and meta-analysis of observational and clinical investigations. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**. v., p. 575–584, 2020.

ALSALAH, A. A.; HUSSAIN, A.; ALI, M. Evaluation of the Factors Associated with the Success of In Vitro Fertilization Cycles among Infertile Couples in Qassim Region, Saudi Arabia. [s. l.], p. 1–10, 2020.

AROMATARIS, E.; MUNN, Z. JBI Manual for Evidence Synthesis. **Joanna Briggs Institute**, 2020. Disponível em: <<https://synthesismanual.jbi.global>>. Acesso em: 03 jan 2021.

BAI, C. et al. Effectiveness of two guided self-administered interventions for psychological distress among women with infertility: a three-armed, randomized controlled trial. **Human Reproduction**, v. 34, n. 7, p. 1235–1248, 2019.

BANASZEWSKA, B.; WROTYŃSKA-BARCZYŃSKA, J.; SPACZYŃSKI, R. Z.; PAWELCZYK, L.; DULEBA, A.J. Effects of Resveratrol on Polycystic Ovary Syndrome: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. **Journal of Clinic Endocrinology and Metabolism**. V. 101, n.11, p. 4322-4328. doi: 10.1210/jc.2016-1858. PMID: 27754722. 2016.

BARBOZA, C. A. G.; MOTA, M. T. S. **Reprodução humana**. 2. ed. Natal: EDUFRRN, 2010.

BARREA, L et al. Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). **Nutrients**. v. 6, p. 1–21, 2019.

BENDALL, C. L. et al. Central obesity and the Mediterranean diet: A systematic review of intervention trials. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 58, n. 18, p. 3070-3084, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2017.1351917>. Acesso em: 26 jun 2020.

BISHT, S. et al. Oxidative stress and male infertility. **Nature Reviews Urology**, v. 14, n. 8, p. 470–485, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2017.69>>. Acesso em: 17 fev 2021.

BONACCIO, M. et al. Mediterranean diet, dietary polyphenols and low-grade inflammation: results from the MOLI-SANI study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 1, p. 107–113, 2017.

BROUGHTON, D. E.; MOLEY, K. H. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 4, p. 840–847, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.017>>. Acesso em: 07 jul 2020.

CHAMBERS, T. J.; ANDERSON, R. A. The impact of obesity on male fertility. **Hormones**. v. 14, n. 4, p. 563–568, 2015.

CHIU, Y. H.; CHAVARRO, J. E.; SOUTER, I. Diet and female fertility: doctor, what should I eat? **Fertility and Sterility**, v. 110, n. 4, p. 560–569, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.05.027>>. Acesso em: 26 jun 2020.

CONQUER, J. A.; MARTIN, J. B., TUMMON, I.; WATSON, L.; TEKPETEY, F. Fatty acid analysis of blood serum, seminal plasma, and spermatozoa of normozoospermic vs. Asthernozoospermic males. **Lipids**. v. 34, n. 8, p.793–799. -0425-1. 1999. Disponível em: <https://aocs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1007/s11745-999-0425-1>. Acesso em 3 mar 2021.

COSTANZO, L. S. **Fisiologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018.

COSTELLO, M. F. et al. A brief update on the evidence supporting the treatment of infertility in polycystic ovary syndrome. **Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology**, (s.l.), p. 1–7, 2019.

CRAIG, J. R. et al. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 4, p. 848–859, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.115>. Acesso em: 07 jul 2020.

DANIELEWICZ, A.; PRZYBYŁOWICZ, K. E.; PRZYBYŁOWICZ, M. Dietary patterns and poor semen quality risk in men: A cross-sectional study. **Nutrients**, v. 10, n. 9, p. 1–13, 2018.

DEL GIUDICE, F. et al. Association between male infertility and male-specific malignancies: systematic review and meta-analysis of population-based retrospective cohort studies. **Fertility and Sterility**, v. 114, n. 5, p. 984–996, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.042>>. Acesso em: 07.set.2020.

DINU, M. et al. Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 1, p. 30–43, 2018.

DITANO-VÁZQUEZ, P. et al. The fluid aspect of the mediterranean diet in the prevention and management of cardiovascular disease and diabetes: The role of polyphenol content in moderate consumption of wine and olive oil. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 1-7, 2019.

DUNSON, D.B., et al. Increased Infertility With Age in Men and Women. **Obstetrics & Gynecology**. v. 103, n. 1, p. 51-56 doi: 10.1097/01.AOG.0000100153.24061.45.

EFRAT, M. et al. Dietary patterns are positively associated with semen quality. **Fertility and Sterility**, v. 109, n. 5, p. 809–816, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.010>>. Acesso em: 04.jun.2020.

ESPINÓS, J. J. et al. The Effect of Lifestyle Intervention on Pregnancy and Birth Outcomes on Obese Infertile Women: A Systematic Review and Meta-analyses. **International Journal of Fertility and Sterility** v. 14, n. 1, p. 1–9, 2020.

ESTRUCH, R. et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. **The New England Journal of Medicine**. v. 34, n. 1, p. 1–14, 2018.

FRITZ, M. A., SPEROFF, L. **Endocrinologia Ginecologia Clínica e Infertilidade**. Rio de Janeiro. Revinter. 8 ed. 2015.

GAMBINERI, A. et al. Female infertility: which role for obesity? **International Journal of Obesity Supplements**, v. 9, n. 1, p. 65–72, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41367-019-0009-1>>. Acesso em: 05 jun 2020.

GARDNER, D. K. et al. Prospective randomized multicentre comparison on sibling oocytes comparing G-Series media system with antioxidants versus standard G-Series media system. **Reproductive BioMedicine Online**, [s. l.], v. 40, n. 5, p. 637–644, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.01.026>>. Acesso em 03.06.2020.

GASKINS, A. J.; CHAVARRO, J. E. Diet and fertility: a review. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 218, n. 4, p. 379–389, 2019. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.08.010>>. Acesso em: 04 jun 2020.

GASKINS, A. J. et al. Dietary patterns and outcomes of assisted reproduction. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 220, n. 6, p. 567.e1-567.e18, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.004>>. Acesso em: 04 jun 2020.

GERBER, M.; HOFFMAN, R. The Mediterranean diet: Health, science and society. **British Journal of Nutrition**, v. 113, n. S2, p. S4–S10, 2015.

GORE, A.C. et al. EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocrine Reviews*, v. 36, n. 6, p. E1-E150, 2015. doi: 10.1210/er.2015-1010. Acesso em: 05 jan 2020.

GUNES, S. et al. **Smoking - induced genetic and epigenetic alterations in infertile men**. [s. l.]: [s.n.], 2018.

GUYTON, A.C.; HALL J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 13.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HAJISHAFIEE, M. et al. Dietary patterns and Ovulatory infertility: A case-control study. **Journal of Nutritional Sciences and Dietetics**, 2017.

HAKIMI, O.; CAMERON, L. Effect of Exercise on Ovulation: A Systematic Review. **Sports Medicine**, 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28035585/>>. Acesso em: 09 jul 2020.

HAYDEN, J. A.; CÔTÉ, P.; BOMBARDIER, C. Evaluation of the quality of prognosis studies in systematic reviews. **Annals of Internal Medicine**, v. 144, n. 6, p. 427–437, 2006.

- JAHANGIRIFAR, M. et al. Dietary patterns and the outcomes of assisted reproductive techniques in women with primary infertility: a prospective cohort study. **International Journal of Fertility and Sterility**, v. 12, n. 4, p. 316–323, 2019.
- JIA, Y. F. et al. Obesity impairs male fertility through long-term effects on spermatogenesis. **BMC Urology**, v. 18, n. 1, p. 1–8, 2018.
- KARAYIANNIS, D. et al. Association between adherence to the Mediterranean diet and semen quality parameters in male partners of couples attempting fertility. **Human Reproduction**, v. 32, n. 1, p. 215–222, 2017.
- KARAYIANNIS, D. I. et al. Adherence to the Mediterranean diet and IVF success rate among non-obese women attempting fertility. **Human Reproduction**, v. 33, n. 3, p. 494–502, 2018.
- KERMACK, A. J. et al. Effect of a 6-week “Mediterranean” dietary intervention on in vitro human embryo development: the Preconception Dietary Supplements. **Fertility and Sterility**, [s. l.], 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.09.041>. Acesso em: 05.06.2020.
- KLUGE, L. et al. Cumulative live birth rates after weight reduction in obese women scheduled for IVF: follow-up of a randomized controlled trial. p. 1–8. 2019.
- LĂCĂTUȘU, C. M. et al. The mediterranean diet: From an environment-driven food culture to an emerging medical prescription. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 16, n. 6, p. 1–16, 2019.
- LAW, D. C. G.; MACLEHOSE, R. F.; LONGNECKER, M. P. Obesity and time to pregnancy. **Human Reproduction**, v. 22, n. 2, p. 414–420, 2006.
- LI, M. C. et al. Intake of Antioxidants in Relation to Infertility Treatment Outcomes with Assisted Reproductive Technologies. **Epidemiology**, v. 30, n. 3, p. 427–434, 2006.
- LI, M. C. et al. Men’s Intake of Vitamin C and β -Carotene Is Positively Related to Fertilization Rate but Not to Live Birth Rate in Couples Undergoing Infertility Treatment. **The Journal of Nutrition**, n. 7, p. 1–8, 2019.

LIN, Y. et al. **Chronic Niche inflammation in endometriosis-associated infertility: current understanding and future therapeutic strategies.** [s. l.]: [s.n.], 2018.

LOSILLA, J-M et al. Three risk of bias tools lead to opposite conclusions in observational research synthesis. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 101, p. 61-72, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0895435618300398>. Acesso em: 17 nov 2020.

LUK, B. H. K.; LOKE, A. Y. The impact of infertility on the psychological well-being, marital relationships, sexual relationships, and quality of life of couples: a systematic review. **Journal of Sex and Marital Therapy**, v. 41, n. 6, p. 610–625, 2015.

MALVEZZI, H. et al. **Interleukin in endometriosis-associated infertility-pelvic pain: systematic review and meta-analysis.** 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/REP-18-0618>. Acesso em: 15 nov 2020.

MASCARENHAS M. N., et al. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. **PLoS Med.** v. 9 n. 1001359, 2012.

MATTEI, J. et al. The Mediterranean diet and 2-year change in cognitive function by status of type 2 diabetes and glycemic control. **Diabetes Care**, v. 42, n. 8, p. 1372–1379, 2019.

MCPHERSON, N. O.; LANE, M. Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity? **Asian Journal of Andrology**, v. 17, n. 3, p. 450–458, 2015.

MEIER, R. K. Polycystic Ovary Syndrome. **Nursing Clinics of NA**, v. 53, n. 3, p. 1–14, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.04.008>. Acesso em: 08 ago 2020.

MENEZO, Y. J. R. et al. Oxidative stress and alterations in DNA methylation: two sides of the same coin in reproduction. **Reproductive BioMedicine Online**, v. 33, n. 6, p. 668–683, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2016.09.006>. Acesso em: 07 dez 2020.

MENTELLA, M. C. et al. Cancer and mediterranean diet: a review. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 1–26, 2019.

MINGUEZ-ALÁRCÓN, L. et al. Reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. **Fertility and Sterility**. v. 110, n. 4 p. 587–592. 2018.

MIRZAEI et al. Infertility and physical activity: A cross-sectional study of women living in Yazd aged 20–49 yr, 2014–2015. **International Journal of Reproductive BioMedicine**, v. 18, n. 9, p. 795–803, 2020.

MURAD, M. H. et al. How to read a systematic review and meta-analysis and apply the results to patient care: users' guides to the medical literature. **JAMA**. v. 12, n. 2, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25005654/>>. Acesso em: 12.jan.2021.

NASSAN, F. L.; CHAVARRO, J. E.; TANRIKUT, C. (Diet and men's fertility: does diet affect sperm quality? **Fertility and Sterility**. v. 110, n. 4, p. 570–577.2018. Disponível em: doi:10.1016/j.fertnstert.2018.05.025. Acesso em: 22.06.2020.

OOSTINGH, E. C. et al. Strong adherence to a healthy dietary pattern is associated with better semen quality, especially in men with poor semen quality. **Fertility and Sterility**, v. 107, n. 4, p. 916- 923.e2, 2019.

PAGE, M. J. et al. The PRISMA 2021 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **British Medical Journal**. 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

RICCI, E. et al. Mediterranean diet and outcomes of assisted reproduction: an Italian cohort study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 221, n. 6, p. 627-e1, 627-e14, 2019a. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.07.011>. Acesso em: 07.jun.2020

RICCI, E. et al. Mediterranean diet and the risk of poor semen quality: cross-sectional analysis of men referring to an Italian Fertility Clinic. **Andrology**. v. 7, n. 2, p. 156–162, 2019b.

ROONEY, K.L.; DOMAR, A.D. The relationship between stress and infertility. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v 20, n 1, p. 41–47, 2018.

RUTSTEIN, S.O.; SHAH, I. H. **Infecundity infertility and childlessness in developing countries**. Geneva: World Health Organization, 2004.

SAFARINEJAD, M. R. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomised study. **Andrologia**. v. 43, n. 1, p.38-47.2011.

SALAS-HUETOS, A.; BULLÓ, M.; SALAS-SALVADÓ, J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: A systematic review of observational studies. **Human Reproduction Update**, v. 23, n. 4, p. 371–389, 2017.

SANSONE, A. et al. Smoke, alcohol and drug addiction and male fertility. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 16, n. 3, 2018.

SCHÜNEMANN, H.J.; OXMAN, A.D.; BROZEK J, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. **British Medical Journal**, v. 17, n. 336(7653), p.1106-1110. 2008.

SONG, Y.; WAN, H.; HUANG, H.; ZHU, Z. Comparison of the efficacy between NAC and metformin in treating PCOS patients: a meta-analysis. **Gynecology Endocrinology**. v. 36, n.3, p. 204-210. doi: 10.1080/09513590.2019.1689553. 2020.

SHOWELL, M. et al. Antioxidants for male subfertility (Review). **The Cochrane Library**, n. 3, p. 1–145, 2012.

SHOWELL, M. G. et al. Antioxidants for female subfertility. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2017, n. 7, p. 1–154, 2017.

STROUP, D. F. et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. **JAMA**, v. 283, n. 15, p. 2008-2012, 2000.

SUGAWA, M. et al. Lack of a meaningful association between dietary patterns and in vitro fertilization outcome among Japanese women. **Reproductive Medicine and Biology**, v. 17, n. 4, p. 466–473, 2018.

SULIGA E, GŁUSZEK S. The relationship between diet, energy balance and fertility in men. **International Journal of Vitamin and Nutrition Research**. 2020 Oct;90(5-6):514-526. doi: 10.1024/0300-9831/a000577. Epub 2019 Apr 10. PMID: 30967104.

SUN, H. et al. Mediterranean diet improves embryo yield in IVF: a prospective cohort study. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v. 17, n. 1, p. 1–7, 2019.

TANBO, T., FEDORCSAK, P. Endometriosis-associated infertility: aspects of pathophysiological mechanisms and treatment options. **AOGS**. v. 96, n. 6, p. 659-667. 2016.

TOLEDO, E. et al. Dietary patterns and difficulty conceiving: A nested case-control study. **Fertility and Sterility**, v. 96, n. 5, p. 1149–1153, 2011.

TORRES-PEÑA, J. D. et al. Mediterranean diet improves endothelial function in patients with diabetes and prediabetes: A report from the CORDIOPREV study. **Atherosclerosis**, v. 269, p. 50–56, 2018.

TOSTI, V.; BERTOZZI, B.; FONTANA, L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 73, n. 3, p. 318–326, 2018.

TWIGT, J. Preconception nutrition and the microenvironment of the human oocyte: Proteomic and epidemiologic studies on IVF/ICSI treatment outcomes. **Noruega. Erasmus Universiteit of Rotterdam**. 2013.

VANDER BORGHT, M.; WYNS, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. **Clinical Biochemistry**, v. 62, n. 2, p. 2–10, 2018.

VITALE, M. et al. Impact of a mediterranean dietary pattern and its components on cardiovascular risk factors, glucose control, and body weight in people with type 2 diabetes: A real-life study. **Nutrients**. v. 10, n. 8, 2018.

VUJKOVIC, M. et al. The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. **Fertility and Sterility**, v. 94, n. 6, p. 2096–2101, 2010.

WALLACE, B. C. et al. Closing the Gap between Methodologists and End-Users: R as a Computational Back-End. **Journal of Statistical Software**. v. 49 , n. 5. 2012.

WANG, X. M.; MA, Z. Y.; SONG, N. Inflammatory cytokines IL-6, IL-10, IL-13, TNF- α and peritoneal fluid flora were associated with infertility in patients with endometriosis. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 22, n. 9, p. 2513–2518, 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11)**, Geneva: WHO, 2018.

YOUSSEF, M. A. F. M. et al. Oral antioxidants supplementation for women with unexplained infertility undergoing ICSI/IVF: Randomized controlled trial. January, p. 1–5, 2014.

ZARAGOZA-MARTÍ, A. et al. Evaluation of Mediterranean diet adherence scores: A systematic review. **BMJ Open**. v. 8, n. 2, p. 1–8, 2018.

ANEXO 1 – REGISTRO NO PROSPERO

Mediterranean Diet and Fertility: a systematic review

ANNA ROBERTA DA MOTTA CABRAL MUFFONE, Estela Iraci Rabito, Paola Dantas de Oliveira

To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.

Citation

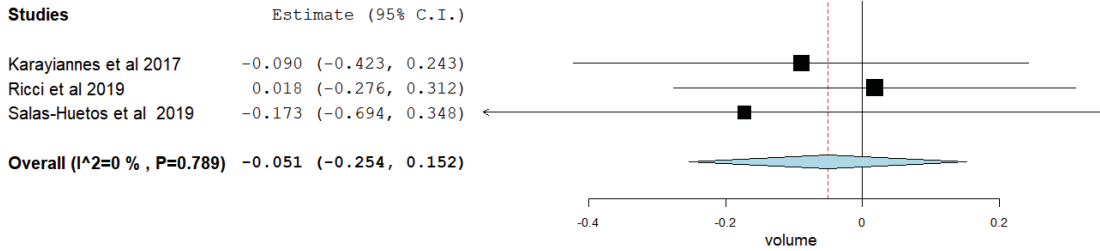
ANNA ROBERTA DA MOTTA CABRAL MUFFONE, Estela Iraci Rabito, Paola Dantas de Oliveira. Mediterranean Diet and Fertility: a systematic review. PROSPERO 2020 CRD42020169396 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020169396

Review question

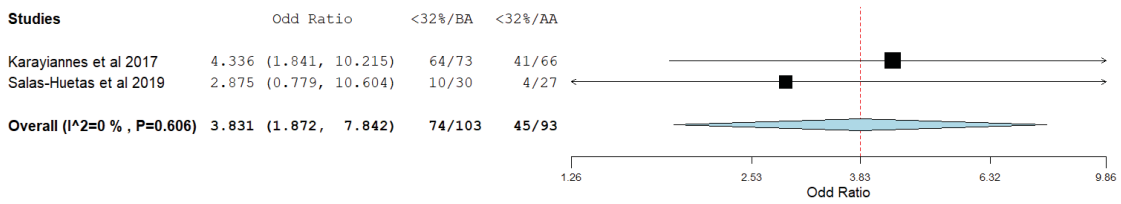
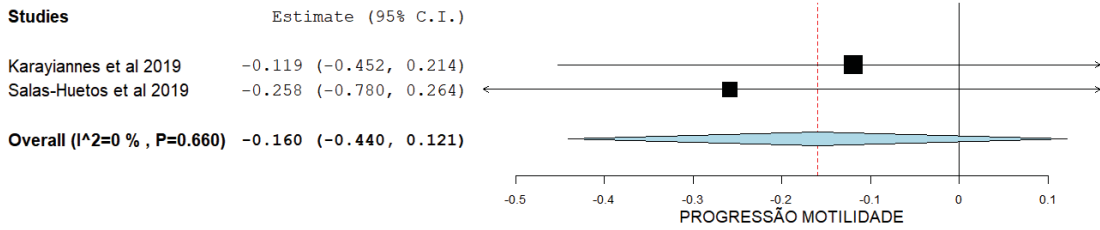
Does a greater adherence to Mediterranean Diet improves fertility in individuals undergoing Artificial Reproductive Techniques?

ANEXO 2 – GRÁFICOS DE META-ANÁLISES RESTANTES

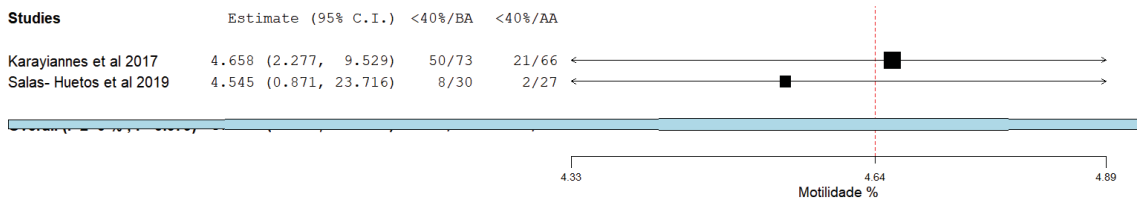
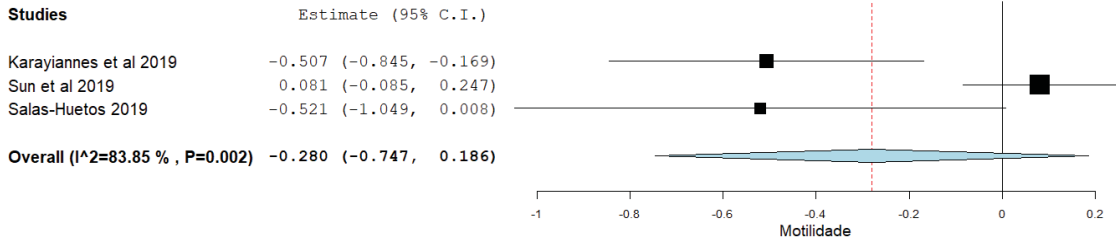
Volume (SMD)



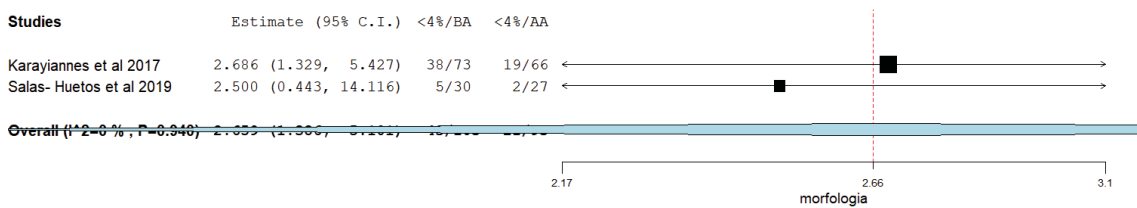
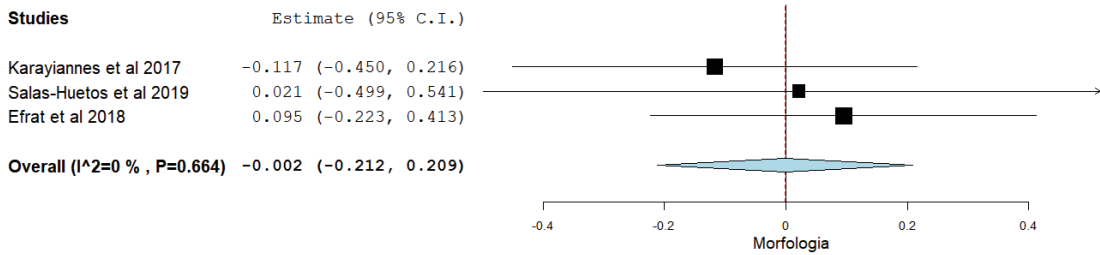
Progressão da Motilidade (RR e SMD)



Motilidade (SMD e RR)

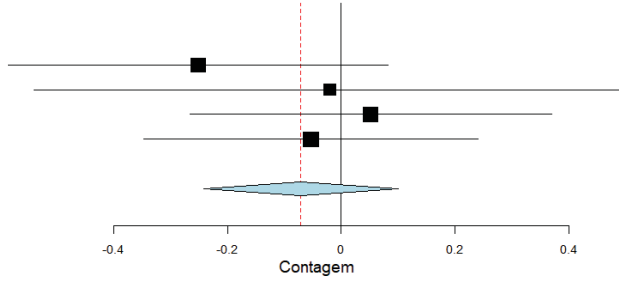


Morfologia (SMD e RR)

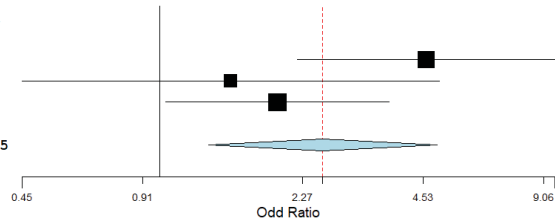


Contagem (SMD e RR)

Studies	Estimate (95% C.I.)
Karayiannes et al 2017	-0.252 (-0.586, 0.082)
Salas-Huetos et al 2019	-0.020 (-0.540, 0.500)
Efrat et al 2018	0.052 (-0.266, 0.370)
Ricci et al 2019	-0.053 (-0.347, 0.241)
Overall (I²=0 % , P=0.626)	-0.071 (-0.243, 0.100)

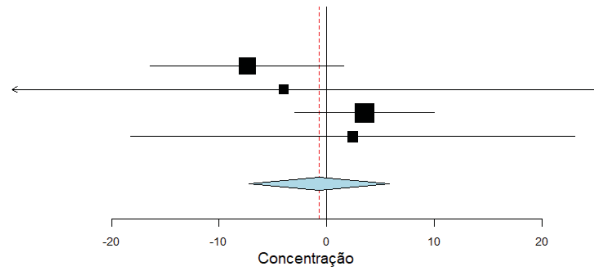


Studies	Estimate (95% C.I.)	<39/BA	<39/AA
Karayiannes et al 2017	4.606 (2.199, 9.650)	42/73	15/66
Salas-Huetos et al 2019	1.500 (0.453, 4.965)	9/30	6/27
Ricci et al 2019	1.962 (1.034, 3.720)	34/86	23/92
Overall (I²=48.1 % , P=0.146)	2.543 (1.319, 4.904)	85/189	44/185

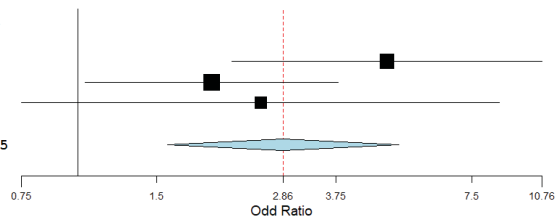


Concentração (RR e SMD)

Studies	Estimate (95% C.I.)
Karayiannes et al 2017	-7.400 (-16.383, 1.583)
Ricci et al 2019	-4.000 (-35.704, 27.704)
Sun et al 2019	3.520 (-2.955, 9.995)
Salas-Huetos et al 2019	2.400 (-18.217, 23.017)
Overall (I²=22.11 % , P=0.278)	-0.723 (-7.239, 5.794)

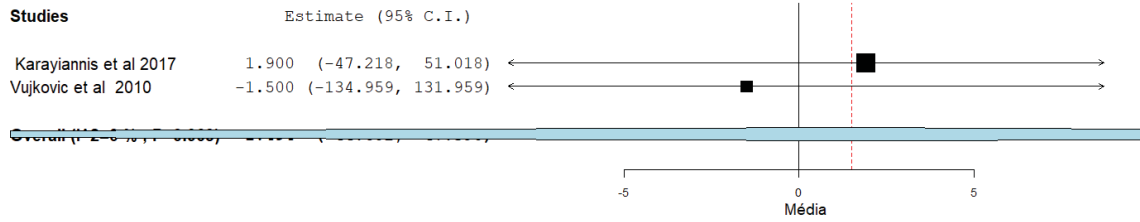


Studies	Odd Ratio	<15 /BA	<15/AA
Karayiannes et al 2017	4.865 (2.200, 10.757)	36/73	11/66
Ricci et al 2019	1.981 (1.038, 3.783)	33/86	22/92
Salas-Huetos 2019	2.547 (0.750, 8.649)	11/30	5/27
Overall (I²=32.97 % , P=0.225)	2.862 (1.583, 5.174)	80/189	38/185



HORMÔNIOS

Estradiol (SMD)



ANEXO 3 – CHECK LIST PRISMA

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	Page 1
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	Page 3
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	Page 9
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	Page 10
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	Page 29
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	Page 31
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	Page 31
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 32
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 32
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	Page 30
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	Page 30
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	Page 32
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	Page 33
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	Page 33
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	Page 33
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	Page 33

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Reporting bias assessment	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	Page 33
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	Page 33
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	Page 33
	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	Page 31
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	Page 31
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	Page 35
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	Page 37
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	Page 37
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	Page 59
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	Page 38-58
	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	Page 38-58
Results of syntheses	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	Page 38-58
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	Page 38-58
Reporting biases	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	Page 38-58
	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	Page 59
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	Page 60-61
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	Page 62
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	Page 62-63
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	Page 67

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	Page 68-69
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	Page 79
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	Page 79
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	-
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	Incluso somente no artigo
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	Incluso somente no artigo
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	Incluso somente no artigo

