

**Nutrição e estilos de vida: qual o
impacto na preconceção**
***Nutrition and Lifestyle: What is the
impact in preconception***

Joana Algarinho Guedes Pinto

ORIENTADO POR: DRA. ANA RITA BARROS REBELO MOURA
COORIENTADO POR: MESTRE MARTA CECÍLIA POÇÃO PINTO ROLA

REVISÃO TEMÁTICA
I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2023



Resumo

Durante o período da preconcepção é essencial adotar hábitos saudáveis e realizar as modificações adequadas para melhorar a oportunidade de conceber uma gravidez ajustada às necessidades e eliminar o risco de complicações associadas à adoção de hábitos desadequados durante este período.

A composição corporal desempenha um papel significativo na fertilidade e, seja pelo elevado ou baixo peso, a capacidade de conceber fica notoriamente afetada. Nutrientes e alimentos específicos, como antioxidantes, ácidos gordos ômega-3, minerais e vitaminas do complexo B, desempenham um papel crucial nesta fase. Adicionalmente, é importante evitar substâncias nocivas, como a cafeína, o álcool e o tabaco, que podem dificultar a capacidade de conceber pelo impacto na secreção hormonal e distúrbios ovulatórios inerentes. Para além de uma alimentação adequada, que inclua micro e macronutrientes como ácidos gordos essenciais e compostos bioativos que potenciam a fertilidade e diminuem o risco de complicações na gravidez, é essencial incluir a prática regular de atividade física, reduzir o stresse e manter um sono adequado. Existe, assim, uma clara relação entre a nutrição, os estilos de vida e o período da preconcepção. Desta forma, quem pretende engravidar e ainda não tem enraizados hábitos de vida saudáveis, é a fase ideal para o fazer pois surtirá efeitos na melhoria do estado de saúde dos próprios, mas também na descendência.

Palavras-Chave: fertilidade, nutrição, alimentação, preconcepção

Abstract

During the preconception period, it is essential to adopt healthy habits and make appropriate modifications to improve the chances of conceiving a pregnancy that fill the needs and eliminate the risk of complications associated with adopting unhealthy habits during this period.

Body composition plays a significant role in fertility, and whether due to high or low weight, the ability to conceive is noticeably affected. Specific nutrients and foods such as antioxidants, omega-3 fatty acids, minerals, and B complex vitamins, play a crucial role in this phase. Additionally, it is important to avoid harmful substances such as caffeine, alcohol and tobacco, which can impact the ability to conceive due to their impact on hormonal secretion and ovulatory disorders. In addition to a proper diet that includes micro and macronutrients such as essential fatty acids, and bioactive compounds that enhance fertility and reduce the risk of pregnancy complications, it is essential to include regular physical activity, reduce stress, and maintain adequate sleep. There is, thus, a clear relationship between nutrition, lifestyles and the preconception period. Therefore, for those who intend to become pregnant and do not yet ingrained healthy habits, this is the ideal phase to do so as it will have effects on improving their own health status as well as that of their offspring.

Keywords: fertility, nutrition, diet, preconception

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AF - Atividade física

AG - Ácidos gordos

AGPI - Ácidos gordos polinsaturados

AGT - Ácidos gordos *trans*

B9 - Ácido fólico

B12 - Vitamina B12 ou cobalamina

DHA - Ácido docosaexaenoico

DMT2 - Diabetes mellitus tipo 2

DCNT - Doenças crónicas não transmissíveis

EPA - Ácido eicosapentaenoico

FIV - Fertilização *in vitro*

FSH - Hormona folículo-estimulante

GnRH - Hormona libertadora de gonadotropina

HC - Hidratos de carbono

HPG - Hipotálamo-hipófise-gonadas

IG - Índice glicémico

IMC - Índice de Massa Corporal

LH - Hormona luteinizante

OMS - Organização Mundial da Saúde

RI - Resistência à insulina

SHBG - Globulina transportadora das hormonas sexuais

SOP - Síndrome do ovário poliquístico

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
Sumário	iv
1. Introdução	1
2. Metodologia	1
3. Desenvolvimento	2
3.1. Definição de preconceção	2
3.2. Fatores que influenciam a fertilidade e a preconceção	3
3.3. Otimização do período de preconceção	10
4. Análise crítica	14
5. Conclusões	15
Referências	16

1. Introdução

A fertilidade é a capacidade do organismo produzir gametas morfolologicamente funcionais e capazes de originar uma nova vida. Antagonicamente, a infertilidade é a não ocorrência de fecundação e gravidez ao fim de um ano de relações sexuais sem a utilização de métodos contraceptivos ⁽¹⁾. Afeta entre 15 a 25% dos casais e quase o dobro dos casais com fecundidade prejudicada que inclui infertilidade e dificuldade em levar a gravidez a termo ⁽²⁻⁴⁾. Na preconcepção é fundamental garantir um bom estado nutricional que terá influência no crescimento e desenvolvimento fetais. Assim, deve-se promover uma alimentação equilibrada e variada em macro e micronutrientes, incluir um estilo de vida mais ativo e recorrer a suplementação para evitar carências nutricionais neste período. Para além disso, mulheres e homens em idade fértil devem garantir um peso saudável, pois tanto o baixo peso, como o excesso de peso, estão associados a problemas de fertilidade. Estudos demonstram que mulheres obesas apresentam três vezes maior risco de infertilidade do que mulheres não obesas ⁽⁵⁾, o tempo até à concepção também aumenta em mulheres com maior adiposidade visceral e apresentam maior risco de resistência à insulina (RI) ⁽⁶⁾. Adicionalmente, fatores como o stresse, o sedentarismo, o consumo de substâncias psicoativas ou a qualidade do sono não devem ser descurados pois podem comprometer o desenvolvimento fetal e a saúde materno-infantil.

2. Metodologia

O presente trabalho representa uma revisão de artigos disponíveis nas bases de dados PUBMED e SCOPUS, entre janeiro e junho de 2023, com os descritores

“nutrition”, “diet”, “diet therapy”, “fertility”, “infertility”, “fertile”, “fecundability”, “fecundity”, “preconception”, “reproduction”, “perinatal”, “obese”, “obesity”, “overweight”, no título e/ou resumo, disponíveis para leitura integral. Foram incluídos todos os artigos que se adequassem à relevância do tema, bem como artigos citados por estes, caso correspondessem ao pretendido.

3. Desenvolvimento

3.1. Definição de preconcepção

A preconcepção é o período que antecede a gravidez, sendo crucial para a promoção da saúde materno-infantil ⁽⁷⁾ e apresenta-se como uma oportunidade na redução dos fatores de risco associados a doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) na descendência ⁽⁸⁾. Portanto, é essencial a adoção de hábitos saudáveis assim como efetuar modificações para melhorar a oportunidade de conceber uma gravidez salutar e eliminar o risco de complicações relacionadas com escolhas desadequadas ⁽⁷⁾. As alterações epigenéticas são mecanismos pelos quais a saúde, durante o período da preconcepção, afeta a saúde da prole ⁽⁹⁾, seja por uma gravidez associada à sobre ou à desnutrição ⁽⁹⁾, ou por fatores ambientais e sociais ⁽¹⁰⁾. Os cuidados durante a preconcepção podem envolver a melhoria do estado nutricional, o controlo de condições crônicas, a redução da exposição a toxinas e o controlo de problemas de saúde mental. A Organização Mundial da Saúde (OMS), recomenda cuidados antes da gravidez de forma a promover a saúde e bem-estar de adolescentes, mulheres e homens adultos, melhorar a gravidez subsequente e os resultados de saúde infantil. Esses cuidados contribuem para diminuir o risco de doenças genéticas e exposição ambiental, reduzir mortalidade e melhorar a saúde materno-infantil. De salientar, igualmente, a importância da

conscientização para o impacto que os cuidados de saúde pré-concepcionais masculinos podem ter nos desfechos da saúde materno-infantil ⁽¹¹⁾.

3.2. Fatores que influenciam a fertilidade e a preconcepção

A infertilidade pode ser causada pela idade de concepção cada vez mais tardia, múltiplos parceiros sexuais, hábitos sedentários e consumo excessivo de gorduras, tabaco, álcool e drogas, algumas substâncias utilizadas nos produtos alimentares e as que são libertadas na atmosfera ⁽⁴⁾. Pode também ser causada por alterações hormonais, endometriose, síndrome do ovário poliquístico (SOP), obstrução das trompas, anomalias genéticas (homem e mulher), patologia uterina, tumores malignos (homem e mulher), malformações, gravidez ectópica, interrupção voluntária da gravidez e causa idiopática (homem e mulher) ⁽⁴⁾. Nos homens, podem surgir alterações do espermograma ⁽⁴⁾ (oligospermia, astenospermia e teratospermia ⁽¹²⁾), anomalias endócrinas, ejaculação retrograda/anejaculação, azoospermia obstrutiva e secretora e lesões do escroto. Obesidade, desnutrição, diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) ou resistência à insulina (RI), stresse crónico, envelhecimento ovariano, infeções, problemas genéticos, doenças autoimunes e gastrointestinais contribuem para o aumento desta prevalência ⁽⁴⁾.

3.2.1. Composição corporal

O Índice de Massa Corporal (IMC) é um indicador que ajuda a identificar situações de baixo peso, excesso de peso ou obesidade, de acordo com os valores de referência estabelecidos pela OMS. Os extremos de IMC afetam a fertilidade ⁽¹³⁾, podendo instigar alterações hormonais que influenciam a ovulação e a produção de espermatozoides, prejudicando a concepção e as gerações futuras ^(14, 15). A obesidade é uma doença crónica, complexa, progressiva e recidivante que

contribui para o aumento da morbidade e mortalidade ⁽¹⁶⁾ e relaciona-se com distúrbios bioquímicos ⁽¹⁷⁾ que afetam as respostas endócrinas e ovarianas ^(5, 17-19). O ganho de peso na preconcepção está associado à obesidade infantil na prole e é um preditor de obesidade na idade adulta ⁽²⁰⁻²²⁾. Para além da inflamação, coagulação e fibrinólise ⁽²³⁾ e dos problemas cardiometabólicos, a adiposidade aumenta o risco de infertilidade em homens e mulheres ^(5, 18, 24, 25).

Impacto do excesso de peso na mulher: pode levar à produção exacerbada de hormonas sexuais, como androgénios e estrogénio ^(26, 27) e exibir níveis mais altos de insulina em circulação ^(6, 28), o que reduz a fertilidade, afeta a ovulação ⁽¹³⁾ e a qualidade dos óvulos, levando a problemas ou agravando os pré-existentes, como a SOP. A RI, na associação entre SOP e obesidade, resulta no aumento de insulina que pode estimular a produção excessiva de androgénios pelos ovários ⁽²⁹⁾, resultando em hiperandrogenismo e atresia folicular prematura ⁽³⁰⁾, quantidades elevadas de triglicerídeos e ácidos gordos (AG) ⁽²⁹⁾, comprometendo a secreção das hormonas folículo-estimulante (FSH) e luteinizante (LH), causando disfunção ovulatória e irregularidades menstruais ^(6, 28). O aumento da LH reduz a probabilidade de concepção ⁽³¹⁾, aumenta a produção de androgénios e diminui a globulina transportadora das hormonas sexuais (SHBG). Desta forma, é importante manter a função normal do tecido adiposo e das suas adipocinas para preservar a função do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG) ⁽⁶⁾. Mulheres com excesso de peso ou obesidade podem ter a sua reserva ovariana afetada ⁽²³⁾ e incorrem no risco de infertilidade em cerca de 27% e 78%, respetivamente ⁽¹⁴⁾. A obesidade associa-se a taxas reduzidas de gravidez e nascidos vivos em mulheres inférteis que procuram tratamento de fertilidade ^(28, 32), indicando a perda de peso como estratégia adequada a implementar antes dos tratamentos ⁽²⁴⁾. Para além da

associação entre o IMC e os distúrbios menstruais, infertilidade e abortos recorrentes ⁽³³⁾, há prevalência de ciclos anovulatórios, oligomenorreia, hirsutismo e/ou disfunção sexual ^(25, 26, 34).

Impacto do excesso de peso no homem: taxas reduzidas de fertilidade e fecundidade ⁽³⁵⁾, efeitos negativos na qualidade e quantidade de espermatozoides ⁽³⁶⁻³⁹⁾, distúrbios endócrinos ⁽⁴⁰⁾, risco de doenças na descendência ⁽⁴¹⁾, diminuição da testosterona ^(42, 43), aumento da produção de estrogênio no tecido adiposo, desregulação do eixo HPG, redução das concentrações de SHBG ⁽¹⁷⁾, alterações da temperatura testicular, comprometimento da estrutura física, molecular e maturação do espermatozoide, disfunção erétil ^(24, 43, 44) e aumento dos mediadores inflamatórios ^(42, 43). Em homens saudáveis, a hormona libertadora de gonadotropina (GnRH) é produzida e libertada pelo hipotálamo, levando à estimulação e produção da FSH e LH, importantes na espermatogénese e a esteroidogénese. Homens com obesidade podem apresentar níveis de LH e SHBG diminuídos ⁽⁴²⁾, que influenciam os níveis de testosterona ⁽¹⁹⁾. A produção de adipocinas pode prejudicar o epidídimo e os tecidos testiculares, induzindo inflamação grave e stresse oxidativo no sistema reprodutor. Podem surgir ainda distúrbios como síndrome metabólica, dislipidemia, doença cardiovascular e estado pró-inflamatório que afetam a subfertilidade masculina ⁽⁴⁵⁾, provocam alterações na função espermática, impactando o desenvolvimento fetal e diminuindo as taxas de nascimentos vivos ⁽⁴⁵⁾.

Se a gravidez for alcançada, a obesidade pode incitar ao surgimento de complicações ⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾, pelo que uma perda ponderal de 10% na preconcepção ajuda a

reduzir o risco de pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, parto prematuro, macrosomia e natimorto ⁽⁵⁰⁾.

O **baixo peso** na preconcepção apresenta, igualmente, um efeito negativo na saúde e no desenvolvimento fetais, onde a privação de energia impacta negativamente o eixo HPG, podendo levar à infertilidade ⁽⁵¹⁾. Mulheres com baixo peso podem apresentar disfunção ovulatória ^(4, 13) e amenorreia ^(4, 51, 52), maior risco de aborto ⁽⁵³⁾, parto prematuro e de conceberem bebés com baixo peso ao nascer ⁽⁵³⁾, o que aumenta o risco de complicações neonatais. Nos homens, o baixo peso influencia a qualidade do sémen (contagem total de espermatozoides e volume do sémen) ^(54, 55). A oligospermia pode dever-se à desnutrição associada a uma diminuição dos níveis de testosterona ⁽⁵⁴⁾. Um IMC abaixo de 20 kg/m² exibe associação em J entre o IMC e a fertilidade, onde o baixo IMC pode aumentar o risco de subfertilidade, em ambos os sexos ⁽¹⁵⁾. Portanto, é crucial manter um peso saudável antes da concepção por meio de uma alimentação adequada e da prática regular de atividade física que ajudam a minimizar os impactos negativos dos extremos de IMC na fertilidade e na saúde reprodutiva em homens e mulheres ⁽¹³⁾.

3.2.2. Nutrientes e escolhas alimentares com impacto na fertilidade

Uma alimentação adequada e equilibrada é essencial para a saúde reprodutiva e a fertilidade ⁽⁴⁾. Vitaminas do complexo B, como ácido fólico (B9), B12 e B6 ^(56, 57) e minerais como cálcio, ferro, zinco, magnésio, iodo e selénio ⁽⁵⁷⁾ têm benefícios na fertilidade. A seguir serão especificados alguns dos nutrientes com impacto.

→ **Proteína:** a ingestão adequada beneficia a produção de hormonas sexuais e a saúde geral dos órgãos reprodutores. Regula a saciedade e a massa muscular ⁽⁵⁸⁾. Os aminoácidos (essenciais e não essenciais) participam na divisão celular, expressão genética e contribuem para o bom funcionamento do sistema endócrino ⁽⁵⁹⁾.

→ **HC complexos e índice glicémico (IG):** HC com efeito no metabolismo glicídico e insulínico, podendo provocar distúrbios na fertilidade, na ovulação pela influência na sensibilidade à insulina e na homeostasia da glicose ⁽⁶⁰⁾, pelo impacto nos níveis de androgénios como exposto anteriormente neste trabalho ^(57, 60-62). O IG dos alimentos afeta o perfil metabólico, pode aumentar a RI e o risco de dislipidemia e stresse oxidativo, afetando a fertilidade e a função ovariana ^(57, 63). Um padrão alimentar de baixa carga glicémica e o seu efeito observado na sensibilidade à insulina podem ter benefícios na fertilidade ⁽⁶⁴⁾;

→ **Lípidos:** os AG insaturados, especialmente polinsaturados (AGPI), melhoram a qualidade do oócito e a implantação do embrião ⁽⁶⁵⁻⁶⁷⁾, estando os AG envolvidos na síntese de prostaglandinas e esteroides que regulam várias funções reprodutivas ⁽⁶⁾. Os AG *trans* (AGT) podem implicar maior RI ⁽⁶⁸⁾, afetando a função ovulatória ⁽⁶⁹⁾. Uma maior ingestão de AG ómega-3, e menor de AGT, associa-se a melhoria da fertilidade em mulheres ⁽⁵⁶⁾, devendo estas privilegiar uma alimentação mais rica em ómega-3, como o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosaexaenoico (DHA), pois aumenta a fecundidade e diminui o risco de anovulação e endometriose. Até à formação do espermatozoide maduro, é essencial o aprovisionamento nutricional adequado, especialmente rico em AGPI ómega-3, como o ácido linolénico (em frutos oleaginosos), sendo que o EPA e o DHA ajudam na motilidade, morfologia e concentração dos espermatozoides. Os ácidos gordos saturados e AGT apresentam efeito contrário ao dos AGPI na espermatogénese ⁽⁶⁴⁾;

→ **Vitaminas. Ácido fólico e vitamina B12:** importantes para o sistema reprodutor feminino, ajudando a reduzir defeitos do tubo neural ⁽⁶⁴⁾ e anemia ⁽⁷⁰⁾. Melhoram

a qualidade do esperma e a contagem de espermatozoides, nos homens ⁽⁵⁹⁾, ajudando também na proteção contra radicais livres ⁽⁵⁹⁾; **Vitamina D:** ajuda na absorção de cálcio, saúde óssea e imunológica, ao nível dos processos endócrinos e das hormonas sexuais ⁽⁵⁷⁾ estimulando a produção de progesterona e a regulação de recetores de FSH para o ciclo menstrual ⁽⁵⁹⁾, participando também no metabolismo da glicose por meio da síntese e secreção de insulina ⁽⁵⁷⁾. Tem sido associada a efeitos positivos na fertilidade pois o seu recetor é expresso no ovário ^(71, 72), endométrio ⁽⁷¹⁾ e placenta ⁽⁷³⁾. A sua deficiência pode impactar o balanço de cálcio, aumentar a produção e secreção de citocinas pró-inflamatórias, podendo associar-se à endometriose ⁽⁵⁷⁾, RI e à SOP ⁽¹³⁾. Nos homens, a sua deficiência associa-se a menor concentração de testosterona ⁽¹³⁾; **Vitamina C:** essencial para a absorção do ferro, função imunológica e com ação neutralizadora de espécies reativas de oxigénio ⁽⁶⁴⁾ que aumenta a viabilidade das células germinativas pelo seu poder antioxidante. Melhora a morfologia e motilidade dos espermatozoides e melhora a resposta da FSH e LH na espermatogénese ⁽⁵⁹⁾;

→ **Minerais.** **Ferro:** importante para a produção de glóbulos vermelhos e transporte de oxigénio. A sua deficiência é comum em mulheres em idade reprodutiva e pode afetar a ovulação e a motilidade dos espermatozoides, afetando a fertilidade ⁽⁷⁴⁾. No estudo coorte NHS II, o ferro não-heme e suplementos de ferro diminuem o risco de distúrbios de ovulação ⁽⁷⁵⁾; **Zinco:** importante para o desenvolvimento fetal, fertilidade e função imunológica, com relevância na produção de hormonas reprodutivas, ovulação e saúde dos órgãos reprodutivos. Atua como cofator enzimático na espermatogénese, incluindo a síntese de testosterona ⁽⁵⁹⁾; **Selénio:** afeta a tiroide e é um antioxidante que participa na redução do stresse oxidativo ⁽⁵⁷⁾. A deficiência na fase lútea aumenta

o risco de infertilidade pela falta de secreção de progesterona, tornando o endométrio menos receptivo à implantação ⁽⁷⁶⁾. Pode também afetar o crescimento e maturação dos oócitos ⁽⁵⁷⁾;

→ **Antioxidantes**: o stresse oxidativo associa-se à diminuição da espermatogénese ⁽¹³⁾. O seu consumo melhora a função mitocondrial e aumenta a produção energética celular ⁽⁵⁹⁾. **Vitaminas C e E**: protegem as células de danos causados por radicais livres e podem prevenir problemas que afetam a fertilidade, melhorando a qualidade dos espermatozoides e a ovulação. A suplementação em mulheres não parece oferecer benefícios no tratamento da infertilidade, embora no sexo oposto pareça existir benefício ^(56, 57) na qualidade do esperma ⁽⁵⁹⁾; **Coenzima Q10**: protege as células de danos causados pelos radicais livres e pode melhorar a qualidade do esperma em homens com baixa contagem de espermatozoides ⁽⁵⁹⁾ e o funcionamento mitocondrial ⁽⁵⁹⁾;

→ **Padrão alimentar**: o padrão alimentar mediterrânico tem sido associado a mudanças favoráveis na RI, distúrbios metabólicos e obesidade, tendo importância no contexto da fertilidade ^(57, 61). Assim, quem adota este padrão, verifica-se menor dificuldade em engravidar ⁽⁷⁷⁾ e melhorias dos parâmetros do sémen ^(78, 79). Este padrão alimentar privilegia o consumo de vegetais, leguminosas, cereais integrais, frutas, azeite, laticínios, aves, peixes gordos e AG insaturados. Em contrapartida, um padrão alimentar rico em carnes vermelhas e processadas, bebidas alcoólicas e cereais refinados ^(57, 64) associou-se a problemas na fertilidade masculina e na qualidade do sémen ⁽⁸⁰⁻⁸³⁾, com os AGT a afetar a função testicular ⁽⁸⁴⁾. Adicionalmente, apesar dos benefícios do consumo de peixe, alerta-se para o grau de contaminação ambiental, como o teor de metilmercúrio e outros

contaminantes ⁽⁵⁶⁾. No entanto, não se deve deixar de consumir pescado, mas evitar as espécies com maior teor de contaminantes (atum fresco, cação, maruca, espadarte e peixe-espada) que podem provocar efeitos neurológicos adversos.

3.3. Otimização do período de preconcepção

Apesar da evolução médica e tecnológica, as DCNT têm vindo a aumentar e, muitas delas, podem ter origem na vida intrauterina. A história nutricional inicia-se muito antes da fecundação, sendo necessário que a mulher e o homem estejam bioquímica e fisiologicamente preparados para este novo ciclo, modulando as disfunções hormonais e nutrindo as células germinativas ⁽⁵⁹⁾. Torna-se, assim, urgente consciencializar para a importância da adoção de estilos de vida saudáveis antes de engravidar e fazer o planeamento da gravidez para melhorar a saúde ⁽⁷⁾.

3.3.1. Alimentos e nutrientes necessários na preconcepção

Na preconcepção é essencial manter um bom acompanhamento médico e nutricional e investigar deficiências nutricionais através da avaliação analítica. Segundo a OMS, cerca de 2000 milhões de pessoas sofrem de deficiência de alguns nutrientes, em particular o sexo feminino, pelas perdas menstruais e necessidades aumentadas durante a gravidez ⁽⁸⁵⁾. Assim, deve-se adotar uma alimentação de qualidade nutricional adequada, que inclua micro e macronutrientes, AG essenciais e compostos bioativos que maximizam a fertilidade e reduzem o risco de complicações na gravidez ⁽⁸⁶⁾. Estudos observacionais verificam associação positiva entre a ingestão de micronutrientes na preconcepção e os resultados de nascimento, crescimento e desenvolvimento da prole ^(87, 88).

- **Ácido fólico (B9) e Vitamina B12:** suplementar antes e durante a gravidez reduz o risco de defeitos do tubo neural ^(70, 89), sendo a dose diária recomendada de 400-800 µg, pelo menos um mês antes da concepção e até ao

final do 1º trimestre de gravidez. Verifica-se que 71,3% das mulheres suplementadas com um multivitamínico com 800 µg de B9 conseguiram engravidar ⁽⁹⁰⁾, a suplementação multivitamínica de ≥6 comprimidos por semana diminuiu a incidência de infertilidade ovulatória e 20% dos casos de infertilidade ovulatória podiam ser evitados se houvesse, pelo menos, um consumo semanal de 3 comprimidos ⁽⁹¹⁾. A suplementação na preconcepção pode aumentar a probabilidade de engravidar e levar a gravidez a termo ⁽⁵⁶⁾. Num estudo sobre FIV, a suplementação antes do tratamento melhorou a qualidade dos oócitos e o grau dos oócitos maduros, em comparação com quem não recebeu a suplementação ⁽⁹²⁾. Similarmente, em mulheres sem indicação de déficit de B9 e B12, submetidas à FIV que foram suplementadas com dose >800 µg/dia, a probabilidade de nascidos vivos foi 20% superior à daquelas onde a suplementação foi <400µg/dia ^(93, 94);

- **Ferro:** essencial para evitar anemia e promover a saúde reprodutiva. A suplementação simultânea de ferro e ácido fólico (FAF), aumentou as reservas de ferro materno-infantil, o que diminui o risco de anemia materna ⁽⁹⁵⁾;
- **AG Ômega-3:** importantes para o desenvolvimento do cérebro e retina ⁽⁹⁶⁾. Mulheres com baixos níveis de ômega-3 EPA e DHA podem beneficiar da suplementação, sendo recomendada a ingestão de, pelo menos, 200-250 mg por dia de DHA ⁽⁹⁷⁾ e de cerca de uma porção de peixe gordo por semana ⁽⁸⁹⁾;
- **Vitamina D:** a exposição solar é a principal fonte de vitamina D, mas pode ser necessária a sua suplementação. Na preconcepção tem relevância garantir um adequado aporte de vitamina D para evitar problemas durante a gravidez (pré-eclampsia ⁽⁹⁸⁾ e diabetes gestacional ⁽⁹⁹⁾), bem como baixo peso ao nascer ⁽¹⁰⁰⁾,

crescimento ósseo afetado ⁽¹⁰¹⁾, o risco aumentado de asma e pieira ^(102, 103). A dose recomendada na preconcepção é de 10 µg/dia ⁽¹⁰⁴⁾, no entanto, é importante avaliar os níveis séricos e ajustar a dose de suplementação de acordo com os resultados obtidos nas análises.

Resultados indicam que a suplementação melhora os resultados de saúde materno-infantil, como anemia materna, baixo peso ao nascer, parto prematuro, natimortos, deficiências em micronutrientes e problemas como pré-eclâmpsia e diarreia em crianças. A suplementação multivitamínica com mais de 4 nutrientes parece ter efeitos benéficos superiores do que apenas com 3 nutrientes ⁽⁹⁵⁾.

3.3.2. Efeito dos estilos de vida na preconcepção

Escolhas ao nível do estilo de vida podem afetar a saúde e a capacidade reprodutiva ^(31, 105-108). A alimentação, o sedentarismo, as substâncias psicoativas, o stresse e o padrão do sono são essenciais para a saúde materno-infantil ⁽⁷⁾.

- **Sedentarismo e atividade física (AF):** o sedentarismo favorece o excesso de peso, afeta de forma negativa a temperatura escrotal e a qualidade do sémen ⁽⁴⁾. Na preconcepção, praticar AF ⁽⁴⁹⁾ e caminhar a um ritmo acelerado por ≥4h por semana ⁽¹⁰⁹⁾ ajuda na função ovariana e fertilidade. As recomendações norteiam-se em AF aeróbica regular para uma pequena perda de peso e gordura (3 a 5%), melhorando os parâmetros cardiometabólicos e a manutenção do peso após a perda ponderal ⁽¹⁶⁾;
- **Álcool, tabaco e cafeína:** substâncias psicoativas com impacto negativo na fertilidade ⁽⁶⁾ que podem diminuir os níveis de GnRH no sistema neuronal ^(110, 111) o que representa um risco para o feto durante o 1º mês de gravidez, momento em que ocorre o desenvolvimento neuronal ⁽⁶⁾. O excesso de álcool pode causar distúrbios endócrinos, comprometer a função renal e hepática,

desregular a produção de hormonas sexuais ⁽⁴⁾, afetar a qualidade do sémen (oligospermia e astenospermia)^(4, 13), a ereção e a ovulação, perda da libido, aumento das infeções genitais ⁽⁴⁾, alteração da concentração de testosterona e SHBG ⁽¹³⁾ e pode provocar problemas no feto ⁽⁴⁾. Os níveis de estrogénios aumentam ^(6, 112), diminui a FSH ^(6, 113, 114) e ocorre a desregulação do ciclo circadiano, que interfere na secreção hormonal ⁽¹¹⁵⁾. O **tabaco** pode provocar distúrbios ovulatórios, estando as mulheres fumadoras mais suscetíveis à redução da reserva ovariana e, consequentemente, da taxa de gravidez ^(6, 116). A nicotina parece diminuir a biodisponibilidade de estrogénio ao inibir a aromatase nas células responsáveis pela produção de estrogénio ⁽¹¹⁷⁾ e aumenta a FSH, que parece diminuir os níveis e a biodisponibilidade de estrogénios ⁽¹¹⁸⁾. A qualidade do esperma fica comprometida, diminui a libido, prejudica a ereção, diminuem os níveis de antioxidantes no plasma seminal, aumentando o stresse oxidativo. A **cafeína** em excesso pode afetar a ovulação, inibir a aromatase ^(6, 119), a maturação do oócito e a produção de hormonas esteroides ⁽¹¹⁹⁾, aumentar o tempo necessário para engravidar ⁽⁶⁾ e os níveis de SHBG ⁽¹⁰⁸⁾. As recomendações do consumo até 200 mg/dia parecem necessitar de nova revisão, mas existe conflito dos dados para doses superiores ^(13, 119);

- **Stresse:** O stresse crónico afeta a conceção espontânea, a qualidade do sémen e a implantação ⁽⁴⁾, podendo causar desregulação menstrual, anovulação, amenorreia hipotalâmica funcional ⁽¹²⁰⁾, redução da GnRH, LH e FSH ^(120, 121). Aumentam as hormonas do stresse, como cortisol e adrenalina, e reduz a produção hormonal de testosterona e estrogénio ⁽¹²²⁾. Interfere também nos estilos de vida, com associação a escolhas desadequadas;

- **Sono:** os ritmos circadianos e o ciclo de sono-vigília são controlados pela melatonina no hipotálamo anterior ⁽¹²³⁾ e podem afetar o eixo HPG ⁽¹²⁴⁾. A melatonina modula este ciclo e alivia os distúrbios do sono ⁽¹²⁵⁾, atua como antioxidante no desenvolvimento pubertário e na reprodução através da regulação do eixo HPG ⁽¹²⁴⁾. Distúrbios do sono afetam a fertilidade e gravidez, associado à disforia pré-menstrual, menopausa e complicações da gravidez. A privação do sono pode reduzir a testosterona e os estrogénios, em homens e mulheres. O stresse crónico pode dever-se à contínua privação de sono. Por outro lado, a qualidade do sono melhora a fertilidade e reduz o stresse e a ansiedade, com benefícios para a saúde durante a gravidez ⁽¹²⁶⁾.

4. Análise crítica

Na preconcepção é essencial adotar hábitos de vida saudáveis e fazer modificações para melhorar a oportunidade de conceber uma gravidez salutar e eliminar o risco de complicações associadas a maus hábitos ⁽⁷⁾. A alimentação é um dos fatores com impacto no desenvolvimento embrionário, na qualidade do óvulo e do espermatozoide e, por isso, deve ter uma distribuição adequada em macro e micronutrientes para melhorar a capacidade reprodutiva. De forma a reduzir o impacto negativo do peso no potencial fértil e nas complicações gestacionais, homens e mulheres devem manter-se normoponderais, pois o baixo peso e o excesso de peso podem afetar negativamente a fertilidade ⁽¹³⁾, para além de contribuir para um ciclo vicioso na descendência, com probabilidade de desenvolver obesidade na vida adulta ou aumento do risco de mortalidade. Assim, os casais devem ser encorajados a modificar o estilo de vida e nutrição na preconcepção, devendo os profissionais de saúde estarem atentos para esta questão. Embora as recomendações de saúde pública promovam a suplementação

em B9 na preconcepção, que diminui o risco de infertilidade ⁽⁹¹⁾ e dificuldades em engravidar ⁽⁹⁰⁾, a avaliação da ingestão alimentar e dos níveis séricos de outros nutrientes devem ser promovidos ⁽¹³⁾. Assim, a intervenção na preconcepção tem o intuito de melhorar os parâmetros relacionados com a fertilidade e o impacto na programação metabólica. Contudo, infelizmente acaba por ser negligenciada, pois nem sempre as gestações são planeadas, o que dificulta o processo de otimização preconcepcional. As considerações apresentadas neste trabalho podem facilmente ser transpostas para o senso comum, sobretudo para quem pretende engravidar, homens e mulheres que estejam interessados em otimizar o período da preconcepção, proporcionando um melhor futuro na sua descendência no que concerne à saúde.

5. Conclusões

A nutrição desempenha um papel essencial na fertilidade do homem e da mulher, sendo um dos fatores modificáveis mais promissores na preservação desta condição. Medidas preventivas e de tratamento, como uma alimentação saudável, avaliação e correção de défices nutricionais através da suplementação, a prática regular de atividade física, a abstinência de álcool e drogas ilícitas, e o acompanhamento médico e nutricional na fase da preconcepção podem contribuir para o sucesso da concepção e posterior saúde materna e fetal.

Referências

1. Félis KC, de Almeida RJ. Perspectiva de casais em relação à infertilidade e reprodução assistida: uma revisão sistemática. *Reprodução & Climatério*. 2016; 31(2):105-11, DOI:10.1016/j.recli.2016.01.004.
2. Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, et al. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertility and sterility*. 2013; 99(5):1324-31. e1, DOI:10.1016/j.fertnstert.2012.11.037.
3. Slama R, Hansen OKH, Ducot B, Bohet A, Sorensen D, Giorgis Allemand L, et al. Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. *Human reproduction*. 2012; 27(5):1489-98, DOI:10.1093/humrep/des070.
4. Associação Portuguesa de Fertilidade. Infertilidade. 2020. Disponível em: <https://apfertilidade.org/infertilidade/-causes>.
5. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018; 16:1-13, DOI:10.1186/s12958-018-0336-z.
6. Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. Environment, lifestyle, and female infertility. *Reproductive sciences*. 2021; 28:617-38, DOI:10.1007/s43032-020-00279-3.
7. Stephenson J, Heslehurst N, Hall J, Schoenaker DA, Hutchinson J, Cade JE, et al. Before the beginning: nutrition and lifestyle in the preconception period and its importance for future health. *The Lancet*. 2018; 391(10132):1830-41, DOI:10.1016/S0140-6736(18)30311-8.
8. Hanson M, Bhutta ZA, Dain K, Fuchtner C, Hod M. Intergenerational burden and risks of NCDs: need to promote maternal and child health. *Lancet (London, England)*. 2018; 392(10163):2422-23, DOI:10.1016/S0140-6736(18)33053-8.
9. Reichetzeder C, Putra SED, Li J, Hoher B. Developmental origins of disease-crisis precipitates change. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016; 39(3):919-38, DOI:10.1159/000447801.
10. Lindsay AC, Greaney ML, Wallington SF, Mesa T, Salas CF. A review of early influences on physical activity and sedentary behaviors of preschool-age children in high-income countries. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*. 2017; 22(3):e12182, DOI:10.1111/jspn.12182.
11. World Health Organization. Meeting to develop a global consensus on preconception care to reduce maternal and childhood mortality and morbidity: World Health Organization Headquarters, Geneva, 6-7 February 2012: meeting report. 2013.
12. Giahi L, Mohammadmoradi S, Javidan A, Sadeghi MR. Nutritional modifications in male infertility: a systematic review covering 2 decades. *Nutrition reviews*. 2016; 74(2):118-30, DOI:10.3390/jcm9051400.
13. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond JL, Krause MV. *Krause's food & nutrition therapy*. Elsevier/Saunders; 2012.
14. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr E, Bonde JP, Sørensen T, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Human reproduction*. 2007; 22(6):1634-37, DOI:10.1093/humrep/dem035.
15. Hernáez Á, Rogne T, Skåra KH, Håberg SE, Page CM, Fraser A, et al. Body mass index and subfertility: multivariable regression and Mendelian randomization analyses in the Norwegian Mother, Father and Child Cohort Study. *Human Reproduction*. 2021; 36(12):3141-51, DOI:10.1093/humrep/deab224.

16. Wharton S, Lau DC, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *Cmaj*. 2020; 192(31):E875-E91, DOI:10.1503/cmaj.191707.
17. Amiri M, Tehrani FR. Potential adverse effects of female and male obesity on fertility: a narrative review. *International journal of endocrinology and metabolism*. 2020; 18(3):e101776, DOI:10.5812/ijem.101776.
18. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and sterility*. 2017; 107(4):840-47, DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
19. Salas-Huetos A, Maghsoumi-Norouzabad L, James ER, Carrell DT, Aston KI, Jenkins TG, et al. Male adiposity, sperm parameters and reproductive hormones: An updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2021; 22(1):e13082, DOI:10.1111/obr.13082.
20. Ward ZJ, Long MW, Resch SC, Giles CM, Cradock AL, Gortmaker SL. Simulation of growth trajectories of childhood obesity into adulthood. *N Engl J Med*. 2017; 377:2145-53, DOI:10.1056/NEJMoa1703860.
21. Leonard SA, Rasmussen KM, King JC, Abrams B. Trajectories of maternal weight from before pregnancy through postpartum and associations with childhood obesity. *The American journal of clinical nutrition*. 2017; 106(5):1295-301, DOI:10.3945/ajcn.117.158683.
22. Josey MJ, McCullough LE, Hoyo C, Williams-DeVane C. Overall gestational weight gain mediates the relationship between maternal and child obesity. *BMC public health*. 2019; 19(1):1-9, DOI:10.1186/s12889-019-7349-1.
23. Talmor A, Dunphy B. Female obesity and infertility. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2015; 29(4):498-506, DOI:10.1016/j.bpobgyn.2014.10.014.
24. Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Human reproduction update*. 2017; 23(6):681-705, DOI:10.1093/humupd/dmx027.
25. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. *Human reproduction update*. 2003; 9(4):359-72, DOI:10.1093/humupd/dmg024.
26. Slopian R, Horst N, Jaremek JD, Chinniah D, Spaczynski R. The impact of surgical treatment of obesity on the female fertility. *Gynecological Endocrinology*. 2019; 35(2):100-02, DOI:10.1080/09513590.2018.1500536.
27. Gaskins AJ. Recent advances in understanding the relationship between long-and short-term weight change and fertility. *F1000Research*. 2018; 710.12688/f1000research.15278.1.
28. Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard C, Andersen AN, Andersen P, Boivin J, et al. Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples. *Reproductive biomedicine online*. 2011; 23(4):490-99, DOI:10.1016/j.rbmo.2011.06.010.
29. Belan M, Harnois-Leblanc S, Laferrère B, Baillargeon J-P. Optimizing reproductive health in women with obesity and infertility. *Cmaj*. 2018; 190(24):E742-E45, DOI:10.1503/cmaj.171233.

30. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocrine reviews*. 1999; 20(4):535-82, DOI:10.1210/edrv.20.4.0374.
31. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *The Lancet*. 1990; 336(8724):1141-44, DOI:10.1016/0140-6736(90)92765-A.
32. Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R, et al. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Human Reproduction*. 2011; 26(1):245-52, DOI:10.1093/humrep/deq306.
33. Rogers J, Mitchell Jr GW. The relation of obesity to menstrual disturbances. *New England Journal of Medicine*. 1952; 247(2):53-55, DOI:10.1056/NEJM195207102470204.
34. Hartz A, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *International journal of obesity*. 1979; 3(1):57-73, DOI.
35. Sundaram R, Mumford SL, Buck Louis GM. Couples' body composition and time-to-pregnancy. *Human reproduction*. 2017; 32(3):662-68, DOI:10.1093/humrep/dex001.
36. Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, et al. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *Journal of andrology*. 2006; 27(3):450-52, DOI:10.2164/jandrol.05124.
37. Luque EM, Tissera A, Gaggino M, Molina RI, Mangeaud A, Vincenti LM, et al. Body mass index and human sperm quality: neither one extreme nor the other. *Reproduction, Fertility and Development*. 2017; 29(4):731-39, DOI:10.1071/RD15351.
38. Ramaraju G, Teppala S, Prathigudupu K, Kalagara M, Thota S, Kota M, et al. Association between obesity and sperm quality. *Andrologia*. 2018; 50(3):e12888, DOI.
39. Tsao C-W, Liu C-Y, Chou Y-C, Cha T-L, Chen S-C, Hsu C-Y. Exploration of the association between obesity and semen quality in a 7630 male population. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0119458, DOI:10.1371/journal.pone.0119458.
40. Sanchez-Garrido MA, Ruiz-Pino F, Velasco I, Barroso A, Fernandois D, Heras V, et al. Intergenerational influence of paternal obesity on metabolic and reproductive health parameters of the offspring: male-preferential impact and involvement of Kiss1-mediated pathways. *Endocrinology*. 2018; 159(2):1005-18, DOI:10.1210/en.2017-00705.
41. Kaati G, Bygren LO, Edvinsson S. Cardiovascular and diabetes mortality determined by nutrition during parents' and grandparents' slow growth period. *European journal of human genetics*. 2002; 10(11):682-88, DOI:10.1038/sj.ejhg.5200859.
42. Liu Y, Ding Z. Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction*. 2017; 154(4):R123-R31, DOI:10.1530/REP-17-0161.
43. Katib A. Mechanisms linking obesity to male infertility. *Central European journal of urology*. 2015; 68(1):79, DOI:10.5173/cej.2015.01.435.
44. Craig JR, Jenkins TG, Carrell DT, Hotelling JM. Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertility and sterility*. 2017; 107(4):848-59, DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.02.115.

45. McPherson NO, Lane M. Male obesity and subfertility, is it really about increased adiposity? *Asian journal of andrology*. 2015; 17(3):450, DOI:10.4103/1008-682X.148076.
46. Poorolajal J, Jenabi E. The association between body mass index and preeclampsia: a meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016; 29(22):3670-76, DOI:10.3109/14767058.2016.1140738.
47. Godfrey KM, Reynolds RM, Prescott SL, Nyirenda M, Jaddoe VW, Eriksson JG, et al. Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017; 5(1):53-64, DOI:10.1016/S2213-8587(16)30107-3.
48. Dai R-x, He X-J, Hu C-L. Maternal pre-pregnancy obesity and the risk of macrosomia: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2018; 297(1):139-45, DOI:10.1007/s00404-017-4573-8.
49. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Physical activity and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2014; 25(3):331-43, DOI:10.1097/EDE.000000000000036.
50. Schummers L, Hutcheon JA, Bodnar LM, Lieberman E, Himes KP. Risk of adverse pregnancy outcomes by prepregnancy body mass index: a population-based study to inform prepregnancy weight loss counseling. *Obstetrics and gynecology*. 2015; 125(1):133, DOI:10.1097/AOG.0000000000000591.
51. Boutari C, Pappas PD, Mintziori G, Nigdelis MP, Athanasiadis L, Goulis DG, et al. The effect of underweight on female and male reproduction. *Metabolism*. 2020; 107:154229, DOI:10.1016/j.metabol.2020.154229.
52. Chan JL, Mantzoros CS. Role of leptin in energy-deprivation states: normal human physiology and clinical implications for hypothalamic amenorrhoea and anorexia nervosa. *The lancet*. 2005; 366(9479):74-85, DOI:10.1016/S0140-6736(05)66830-4.
53. Tang S, Huang J, Lin J, Kuang Y. Adverse effects of pre-pregnancy maternal underweight on pregnancy and perinatal outcomes in a freeze-all policy. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2021; 21(1):1-9, DOI:10.1186/s12884-020-03509-3.
54. Ma J, Wu L, Zhou Y, Zhang H, Xiong C, Peng Z, et al. Association between BMI and semen quality: an observational study of 3966 sperm donors. *Human Reproduction*. 2019; 34(1):155-62, DOI:10.1093/humrep/dey328.
55. Guo D, Xu M, Zhou Q, Wu C, Ju R, Dai J. Is low body mass index a risk factor for semen quality? A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(32)10.1097/MD.00000000000016677.
56. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and fertility: a review. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2018; 218(4):379-89, DOI:10.1016/j.ajog.2017.08.010.
57. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Female fertility and the nutritional approach: the most essential aspects. *Advances in nutrition*. 2021; 12(6):2372-86, DOI:10.1093/advances/nmab068.
58. Farshchi H, Rane A, Love A, Kennedy R. Diet and nutrition in polycystic ovary syndrome (PCOS): pointers for nutritional management. *Journal of obstetrics and gynaecology*. 2007; 27(8):762-73, DOI:10.1080/01443610701667338.
59. Natália Marques, Fernanda Serpa, Teixeira M. *Nutrição Funcional: da fertilidade à gestação*. 1st ed.; 2018.

60. Jurczewska J, Szostak-Węgierek D. The Influence of Diet on Ovulation Disorders in Women—A Narrative Review. *Nutrients*. 2022; 14(8):1556, DOI:10.3390/nu14081556.
61. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and female fertility: an interdependent correlation. *Frontiers in endocrinology*. 2019;346, DOI:10.3389/fendo.2019.00346.
62. Noli SA, Ricci E, Cipriani S, Ferrari S, Castiglioni M, La Vecchia I, et al. Dietary carbohydrate intake, dietary glycemic load and outcomes of in vitro fertilization: findings from an observational Italian cohort study. *Nutrients*. 2020; 12(6):1568, DOI:10.3390/nu12061568.
63. Willis SK, Wise LA, Laursen ASD, Wesselink AK, Mikkelsen EM, Tucker KL, et al. Glycemic Load, Dietary Fiber, Added Sugar, and Spontaneous Abortion in Two Preconception Cohorts. *The Journal of Nutrition*. 2022; 152(12):2818-26, DOI:10.1093/jn/nxac202.
64. Pedro Moreira. Alimentação e Fertilidade: Alguns destaques na mulher e no homem. *Fertilidade magazine*. 2nd ed. *Fertilidade Magazine: Associação Portuguesa de Fertilidade*; 2019. p. 38-43. Disponível em: <https://apfertilidade.org/revista-edicao-2-mar-2019/>.
65. Nehra D, Le HD, Fallon EM, Carlson SJ, Woods D, White YA, et al. Prolonging the female reproductive lifespan and improving egg quality with dietary omega-3 fatty acids. *Aging cell*. 2012; 11(6):1046-54, DOI:10.1111/accel.12006.
66. Hammiche F, Vujkovic M, Wijburg W, de Vries JH, Macklon NS, Laven JS, et al. Increased preconception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology. *Fertility and Sterility*. 2011; 95(5):1820-23, DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.11.021.
67. Norwitz ER, Schust DJ, Fisher SJ. Implantation and the survival of early pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2001; 345(19):1400-08, DOI:10.1056/NEJMra000763.
68. Lefevre M, Lovejoy JC, Smith SR, DeLany JP, Champagne C, Most MM, et al. Comparison of the acute response to meals enriched with cis-or trans-fatty acids on glucose and lipids in overweight individuals with differing FABP2 genotypes. *Metabolism*. 2005; 54(12):1652-58, DOI:10.1016/j.metabol.2005.06.015.
69. Kaipia A, Chun S-Y, Eisenhauer K, Hsueh A. Tumor necrosis factor-alpha and its second messenger, ceramide, stimulate apoptosis in cultured ovarian follicles. *Endocrinology*. 1996; 137(11):4864-70, DOI:10.1210/endo.137.11.8895358.
70. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization; 2016.
71. Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfler MM, Diedrich K, et al. Relative expression of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 α -hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reproductive Sciences*. 2007; 14(5):486-97, DOI:10.1177/1933719107304565.
72. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L, et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Hormone and metabolic research*. 2010; 42(10):754-57, DOI:10.1055/s-0030-1262837.
73. Tanamura A, Nomura S, Kurauchi O, Furui T, Mizutani S, Tomoda Y. Purification and characterization of 1, 25 (OH) 2D3 receptor from human placenta. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1995; 21(6):631-39, DOI:10.1111/j.1447-0756.1995.tb00923.x.

74. Haram K, Hervig T, Ulvik R. Hemoglobin, iron deficiency and anemia in pregnant women. Diagnostic aspects. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, ny Raekke*. 1997; 117(7):962-66, DOI.
75. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Iron intake and risk of ovulatory infertility. *Obstetrics and Gynecology*. 2006; 108(1):1145-52, DOI:10.1097/01.AOG.0000238333.37423.ab.
76. Schaefer E, Nock D. The impact of preconceptional multiple-micronutrient supplementation on female fertility. *Clinical Medicine Insights: Women's Health*. 2019; 12:1179562X19843868, DOI:10.1177/1179562X19843868.
77. Vujković M, de Vries JH, Lindemans J, Macklon NS. The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing IVF/ICSI treatment increases the chance of pregnancy. *Dietary Patterns and Human Reproduction*. 2010;31, DOI:10.1016/j.fertnstert.2009.12.079.
78. 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*. 2017; 23(4):371-89, DOI:10.1093/humupd/dmx006.
79. Liu C-Y, Chou Y-C, Chao JC-J, Hsu C-Y, Cha T-L, Tsao C-W. The association between dietary patterns and semen quality in a general Asian population of 7282 males. *PloS one*. 2015; 10(7):e0134224, DOI:10.1371/journal.pone.0134224.
80. Jensen TK, Heitmann BL, Jensen MB, Halldorsson TI, Andersson A-M, Skakkebaek NE, et al. High dietary intake of saturated fat is associated with reduced semen quality among 701 young Danish men from the general population. *The American journal of clinical nutrition*. 2013; 97(2):411-18, DOI:10.3945/ajcn.112.042432.
81. Attaman JA, Toth TL, Furtado J, Campos H, Hauser R, Chavarro JE. Dietary fat and semen quality among men attending a fertility clinic. *Human reproduction*. 2012; 27(5):1466-74, DOI:10.1093/humrep/des065.
82. Chavarro JE, Mínguez-Alarcón L, Mendiola J, Cutillas-Tolín A, López-Espín JJ, Torres-Cantero AM. Trans fatty acid intake is inversely related to total sperm count in young healthy men. *Human reproduction*. 2014; 29(3):429-40, DOI:10.1093/humrep/det464.
83. Chavarro JE, Furtado J, Toth TL, Ford J, Keller M, Campos H, et al. Trans-fatty acid levels in sperm are associated with sperm concentration among men from an infertility clinic. *Fertility and sterility*. 2011; 95(5):1794-97, DOI:10.1016/j.fertnstert.2010.10.039.
84. Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, Mendiola J, Roca M, Tanrikut C, Vioque J, et al. Fatty acid intake in relation to reproductive hormones and testicular volume among young healthy men. *Asian journal of andrology*. 2017; 19(2):184, DOI:10.4103/1008-682X.190323.
85. World Health Organization. Guidelines on food fortification with micronutrients. World Health Organization; 2006.
86. Twigt J, Bolhuis M, Steegers E, Hammiche F, Van Inzen W, Laven J, et al. The preconception diet is associated with the chance of ongoing pregnancy in women undergoing IVF/ICSI treatment. *Human reproduction*. 2012; 27(8):2526-31, DOI:10.1093/humrep/des157.
87. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, Zongrone A, Martorell R. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant

outcomes: a systematic review. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2012; 26:285-301, DOI:10.1111/j.1365-3016.2012.01281.x.

88. Nguyen PH, Gonzalez-Casanova I, Young MF, Truong TV, Hoang H, Nguyen H, et al. Preconception micronutrient supplementation with iron and folic acid compared with folic acid alone affects linear growth and fine motor development at 2 years of age: a randomized controlled trial in Vietnam. *The Journal of nutrition*. 2017; 147(8):1593-601, DOI:10.3945/jn.117.250597.

89. Looman M, Van den Berg C, Geelen A, Samlal RA, Heijligenberg R, Klein Gunnewiek JM, et al. Supplement use and dietary sources of folate, vitamin D, and n-3 fatty acids during preconception: The GLIMP2 study. *Nutrients*. 2018; 10(8):962, DOI:10.3390/nu10080962.

90. Czeizel AE, Métneki J, Dudás I. The effect of preconceptional multivitamin supplementation on fertility. *International Journal for Vitamin and Nutrition research Internationale Zeitschrift fur Vitamin-und Ernährungsforschung Journal International de Vitaminologie et de Nutrition*. 1996; 66(1):55-58, DOI.

91. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. *Fertility and sterility*. 2008; 89(3):668-76, DOI:10.1016/j.fertnstert.2007.03.089.

92. Szymański W, Kazdepka-Ziemińska A. Effect of homocysteine concentration in follicular fluid on a degree of oocyte maturity. *Ginekologia polska*. 2003; 74(10):1392-96, DOI.

93. Gaskins AJ, Chiu Y-H, Williams PL, Ford JB, Toth TL, Hauser R, et al. Association between serum folate and vitamin B-12 and outcomes of assisted reproductive technologies. *The American journal of clinical nutrition*. 2015; 102(4):943-50, DOI:10.3945/ajcn.115.112185.

94. Walker CG, Mitchell MD. Reproductive technologies for the future: a role for epigenetics. *Animal production science*. 2013; 53(9):954-64, DOI:10.1071/AN12267.

95. Keats EC, Oh C, Chau T, Khalifa DS, Imdad A, Bhutta ZA. Effects of vitamin and mineral supplementation during pregnancy on maternal, birth, child health and development outcomes in low-and middle-income countries: A systematic review. *Campbell Systematic Reviews*. 2021; 17(2):e1127, DOI:10.1002/cl2.1127.

96. Uauy R, Dangour AD. Nutrition in brain development and aging: role of essential fatty acids. *Nutrition reviews*. 2006; 64(suppl_2):S24-S33, DOI:10.1111/j.1753-4887.2006.tb00242.x.

97. Koletzko B, Cetin I, Brenna JT, Group PLIW. Dietary fat intakes for pregnant and lactating women. *British Journal of Nutrition*. 2007; 98(5):873-77, DOI:10.1017/S0007114507764747.

98. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 92(9):3517-22, DOI:10.1210/jc.2007-0718.

99. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PloS one*. 2008; 3(11):e3753, DOI:10.1371/journal.pone.0003753.

100. Morley R, Carlin J, Pasco J, Wark J, Ponsonby A. Maternal 25-hydroxyvitamin D concentration and offspring birth size: effect modification by infant VDR genotype. *European journal of clinical nutrition*. 2009; 63(6):802-04, DOI.

101. Javaid M, Crozier S, Harvey N, Gale CR, Dennison E, Boucher B, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *The Lancet*. 2006; 367(9504):36-43, DOI:10.1016/S0140-6736(06)67922-1.
102. Camargo Jr CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *The American journal of clinical nutrition*. 2007; 85(3):788-95, DOI:10.1093/ajcn/85.3.788.
103. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *The American journal of clinical nutrition*. 2007; 85(3):853-59, DOI:10.1093/ajcn/85.3.853.
104. Netherlands H. Evaluation of the dietary reference values for vitamin D. The Hague, The Netherlands. 2012.
105. Dees L, Skelley CW. Effects of ethanol during the onset of female puberty. *Neuroendocrinology*. 1990; 51(1):64-69, DOI:10.1159/000125317.
106. Fuxe K, Andersson K, Eneroth P, Härfstrand A, Agnati LF. Neuroendocrine actions of nicotine and of exposure to cigarette smoke: medical implications. *Psychoneuroendocrinology*. 1989; 14(1-2):19-41, DOI:10.1016/0306-4530(89)90054-1.
107. Painter RC, Roseboom TJ, de Rooij SR. Long-term effects of prenatal stress and glucocorticoid exposure. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*. 2012; 96(4):315-24, DOI:10.1002/bdrc.21021.
108. Nagata C, Kabuto M, Shimizu H. Association of coffee, green tea, and caffeine intakes with serum concentrations of estradiol and sex hormone-binding globulin in premenopausal Japanese women. 199810.1080/01635589809514635.
109. Zhang C, Solomon CG, Manson JE, Hu FB. A prospective study of pregravid physical activity and sedentary behaviors in relation to the risk for gestational diabetes mellitus. *Archives of internal medicine*. 2006; 166(5):543-48, DOI:10.1001/archinte.166.5.543.
110. Park B, McPartland JM, Glass M. Cannabis, cannabinoids and reproduction. Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids. 2004; 70(2):189-97, DOI:10.1016/j.plefa.2003.04.007.
111. Brents LK. Focus: sex and gender health: Marijuana, the Endocannabinoid System and the female reproductive system. *The Yale journal of biology and medicine*. 2016; 89(2):175, DOI.
112. Sarkola T, Mäkisalo H, Fukunaga T, Eriksson CP. Acute effect of alcohol on estradiol, estrone, progesterone, prolactin, cortisol, and luteinizing hormone in premenopausal women. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1999; 23(6):976-82, DOI:10.1111/j.1530-0277.1999.tb04215.x.
113. Albertsen K, Andersen A-MN, Olsen J, Grønbaek M. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. *American journal of epidemiology*. 2004; 159(2):155-61, DOI:10.1093/aje/kwh034.
114. Sarkar DK. Hyperprolactinemia following chronic alcohol administration. *Pituitary Today II*. 2010; 38:32-41, DOI:10.1159/000318492.
115. Perreau-Lenz S, Zghoul T, Spanagel R. Clock genes running amok: Clock genes and their role in drug addiction and depression. *EMBO reports*. 2007; 8(S1):S20-S23, DOI:10.1038/sj.embor.7401016.

116. Sharara FI, Beatse SN, Leonardi MR, Navot D, Scott Jr RT. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by the clomiphene citrate challenge test. *Fertility and sterility*. 1994; 62(2):257-62, DOI:10.1016/S0015-0282(16)56875-7.
117. Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, Bradlow HL, Fishman J. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *New England Journal of Medicine*. 1986; 315(21):1305-09, DOI:10.1056/NEJM198611203152101.
118. Cramer DW, Barbieri RL, Xu H, Reichardt J. Determinants of basal follicle-stimulating hormone levels in premenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1994; 79(4):1105-09, DOI:10.1210/jcem.79.4.7962282.
119. Purdue-Smithe AC, Kim K, Schliep KC, DeVilbiss EA, Hinkle SN, Ye A, et al. Preconception caffeine metabolites, caffeinated beverage intake, and fecundability. *The American journal of clinical nutrition*. 2022; 115(4):1227-36, DOI:10.1093/ajcn/nqab435.
120. Berga S. Functional hypothalamic chronic anovulation. *Reproductive endocrinology, surgery and technology*. 1996; 1:1061-76, DOI.
121. Marcus MD, Loucks TL, Berga SL. Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertility and sterility*. 2001; 76(2):310-16, DOI:10.1016/S0015-0282(01)01921-5.
122. Bao A-M, Meynen G, Swaab D. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain research reviews*. 2008; 57(2):531-53, DOI:10.1016/j.brainresrev.2007.04.005.
123. Haus E, Smolensky M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer causes & control*. 2006; 17:489-500, DOI:10.1007/s10552-005-9015-4.
124. Waldhauser F, Weiszenbacher G, Tatzer E, Gisinger B, Waldhauser M, Schemper M, et al. Alterations in nocturnal serum melatonin levels in humans with growth and aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1988; 66(3):648-52, DOI:10.1210/jcem-66-3-648.
125. Al-Aama T, Brymer C, Gutmanis I, Woolmore-Goodwin SM, Esbaugh J, Dasgupta M. Erratum: Melatonin decreases delirium in elderly patients: A randomized, placebo-controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2014; 29(5):550-50, DOI:10.1002/gps.4097.
126. Kloss J, Nash C. *Women's sleep through the lifespan*. *Women's Health Psychology* New York, NY: Wiley. 2013.

