

**APLICABILIDADES DA N-ACETILCISTEÍNA NA SAÚDE REPRODUTIVA  
FEMININA: UMA REVISÃO NARRATIVA**

**APPLICATIONS OF N-ACETYLCYSTEINE IN WOMEN'S REPRODUCTIVE  
HEALTH: AN NARRATIVE REVIEW**

**APLICACIONES DE LA N-ACETILCISTEÍNA EN LA SALUD REPRODUCTIVA  
FEMENINA: UNA REVISIÓN NARRATIVA**

**Clara Oliveira de Vasconcelos**

Mestranda, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil

E-mail: [claraovasconcelos@gmail.com](mailto:claraovasconcelos@gmail.com)

**Beatriz Pardal de Matas**

Doutoranda, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil

E-mail: [beatriz.pardal@estudante.ufjf.br](mailto:beatriz.pardal@estudante.ufjf.br)

**Marcela Gemeliano Valverde**

Mestranda, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil

E-mail: [marcelagvalverde@gmail.com](mailto:marcelagvalverde@gmail.com)

**Arthur Venâncio da Silva**

Mestrando, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil

Email: [artvensilva@gmail.com](mailto:artvensilva@gmail.com)

**Larissa Cristina Ramos Laurentino**

Doutoranda, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil

E-mail: [larissaramosef@gmail.com](mailto:larissaramosef@gmail.com)

**Natália Christinne Ferreira de Oliveira**

Doutoranda, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil

E-mail: [natalia.fdo@hotmail.com](mailto:natalia.fdo@hotmail.com)

**Clara Mockdece Neves**

Doutor, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil

E-mail: [claramockdece.neves@ufjf.br](mailto:claramockdece.neves@ufjf.br)

**Ana Paula Boroni Moreira**

Doutora, Universidade Federal de Juiz de Fora, Brasil

E-mail: [ana.boroni@uff.br](mailto:ana.boroni@uff.br)

## RESUMO

A N-acetilcisteína é um composto conhecido por suas propriedades antioxidantes, com crescente interesse em seu potencial terapêutico em condições que afetam a saúde reprodutiva feminina. O presente estudo teve como objetivo revisar as aplicabilidades da NAC na saúde reprodutiva feminina, com foco na síndrome dos ovários policísticos (SOP), na endometriose e na infertilidade. Para a realização desta revisão narrativa da literatura, foram analisados artigos nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período de 2014 a 2024, totalizando 28 estudos selecionados, incluindo ensaios clínicos randomizados, revisões sistemáticas, meta-análises e estudos experimentais. No âmbito clínico, os estudos relataram desfechos favoráveis associados ao uso da NAC, como aumento das taxas de ovulação e de gravidez, redução da dor pélvica e do tamanho de lesões endometriais e melhora do perfil hormonal em mulheres com SOP e endometriose. No âmbito experimental, estudos em modelos animais e sistemas in vitro forneceram evidências mecanísticas sobre a ação antioxidante e anti-inflamatória da NAC na saúde ovariana, que não devem ser extrapoladas diretamente para recomendações clínicas. Conclui-se que a NAC se apresenta como uma possível intervenção adjuvante no manejo das condições estudadas, cuja aplicabilidade clínica requer avaliação individualizada e abordagem multiprofissional, sendo necessários ensaios clínicos com maior rigor metodológico para consolidar seu uso na prática clínica e subsidiar a atuação do nutricionista.

**Palavras-chave:** N-acetilcisteína; saúde feminina; endometriose; síndrome do ovário policístico; infertilidade.

## ABSTRACT

N-acetylcysteine is a compound known for its antioxidant, with growing interest in its therapeutic potential in conditions affecting women's reproductive health. This study aimed to review the applicability of NAC in women's reproductive health, focusing on polycystic ovary syndrome (PCOS), endometriosis, and infertility. To conduct this narrative literature review, articles were analyzed from the Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), and Virtual Health Library (VHL) databases, covering the period from 2014 to 2024, totaling 28 selected studies, including randomized clinical trials, systematic reviews, meta-analyses, and experimental studies. At the clinical level, studies reported favorable outcomes associated with NAC use, such as increased ovulation and pregnancy rates, reduction in pelvic pain and the size of endometrial lesions, and improvement in hormonal profile in women with PCOS and endometriosis. At the experimental level, studies in animal models and in vitro systems provided mechanistic evidence on the antioxidant and anti-inflammatory action of NAC in ovarian health, which should not be directly extrapolated to clinical recommendations. It is concluded that NAC presents itself as a possible adjuvant intervention in the management of the studied conditions, whose clinical applicability requires individualized assessment and a multiprofessional approach, with clinical trials of greater methodological rigor being necessary to consolidate its use in clinical practice and support the nutritionist's role.

**Keywords:** N-acetylcysteine; women's health; endometriosis; polycystic ovary syndrome; infertility.

## RESUMEN

La N-acetilcisteína (NAC) es un compuesto conocido por sus propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas, con creciente interés en su potencial terapéutico en condiciones que afectan la salud reproductiva femenina. El presente estudio tuvo como objetivo revisar las aplicabilidades de la NAC en la salud reproductiva femenina, con enfoque en el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), la endometriosis y la infertilidad. Para la realización de esta revisión narrativa de la literatura, se analizaron artículos en las bases de datos Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) y Biblioteca Virtual en Salud (BVS), en el período de 2014 a

2024, totalizando 28 estudios seleccionados, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios experimentales. En el ámbito clínico, los estudios reportaron desenlaces favorables asociados al uso de la NAC, como aumento de las tasas de ovulación y de embarazo, reducción del dolor pélvico y del tamaño de las lesiones endometriales y mejora del perfil hormonal en mujeres con SOP y endometriosis. En el ámbito experimental, estudios en modelos animales y sistemas in vitro aportaron evidencias mecanísticas sobre la acción antioxidante y antiinflamatoria de la NAC en la salud ovárica, que no deben extrapolarse directamente a recomendaciones clínicas. Se concluye que la NAC se presenta como una posible intervención adyuvante en el manejo de las condiciones estudiadas, cuya aplicabilidad clínica requiere evaluación individualizada y un abordaje multiprofesional, siendo necesarios ensayos clínicos con mayor rigor metodológico para consolidar su uso en la práctica clínica y subsidiar la actuación del nutricionista.

**Palabras clave:** N-acetilcisteína; salud femenina; endometriosis; síndrome de ovario poliquístico; infertilidad.

## 1. INTRODUÇÃO

A saúde reprodutiva feminina é um campo de estudo abrangente e complexo que engloba uma variedade de condições que afetam a qualidade de vida e a fertilidade das mulheres. Entre essas condições, a infertilidade, a síndrome dos ovários policísticos (SOP) e a endometriose se destacam como desafios relevantes. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), no mundo todo, 1 em cada 6 pessoas já sofreu de infertilidade em algum momento da vida. Isso representa uma taxa de cerca de 17,5% da população adulta (Organização Mundial de Saúde, 2023).

Nesse sentido, algumas explicações a respeito da causa da infertilidade sugerem a influência de distúrbios tubários, distúrbios uterinos, como a endometriose, fatores hormonais, qualidade oocitária e distúrbios dos ovários (Organização Mundial de Saúde, 2024). A SOP é considerada uma das causas mais comuns, caracterizada por desregulações hormonais, resistência à insulina e aumento do estresse oxidativo, fatores que podem impactar significativamente a saúde reprodutiva (Collée *et al.*, 2021). Assim como a endometriose, caracterizada por uma condição de inflamação crônica, que também é associada a um ambiente pró-oxidante potencialmente prejudicial à qualidade dos óvulos e à fertilidade (Giudice, 2010). A infertilidade anovulatória está fortemente associada ao estresse oxidativo, e, por isso, um padrão de dieta rico em antioxidantes desempenha um papel relevante para o funcionamento adequado da ovulação (Lakoma *et al.*, 2023).

Diante desse cenário, a N-acetilcisteína (NAC) tem ganhado cada vez mais destaque como uma intervenção promissora. Adotado, inicialmente, como mucolítico

há cerca de 60 anos, o pró-fármaco cisteína NAC é o padrão de cuidado para tratar a intoxicação por paracetamol, estando presente na lista de medicamentos essenciais da OMS (Silva *et al.*, 2022). Reconhecida por suas propriedades antioxidantes, a NAC atualmente tem sido utilizada como suplemento, ao atuar como um precursor da glutathiona, um dos principais antioxidantes endógenos do organismo, tendo demonstrado potencial na melhoria da qualidade oocitária e na redução dos efeitos adversos do estresse oxidativo, além de redução da dor e à diminuição do tamanho de endometriomas, sugerindo potencial papel terapêutico em contextos específicos, embora as evidências ainda sejam heterogêneas (Anastasi *et al.*, 2023). De acordo com o Conselho Federal de Nutrição, nutricionistas podem suplementar, via oral, a N-acetil-L-cisteína, por se tratar de uma forma química de nutriente precursor de aminoácido (Guia Prescrição e Dispensação - CFN, 2023).

## 1.1 Objetivos Gerais

O objetivo do presente estudo foi revisar a literatura existente sobre a administração da NAC em condições que afetam a saúde reprodutiva feminina, a fim de analisar sua eficácia e aplicabilidade em condições como infertilidade, SOP e endometriose. Além disso, discutir seu potencial como uma terapia adjuvante no manejo dessas condições.

## 2. MÉTODOS

O estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura, método que permite a síntese de múltiplos estudos publicados e conclusões gerais a respeito de uma área particular de estudo. Para a elaboração desta revisão, foram realizadas as seguintes etapas metodológicas: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; identificação dos estudos nas bases de dados; avaliação dos estudos incluídos; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão.

A questão norteadora foi elaborada com base na estratégia PICO (População, Intervenção, Comparação, Outcome/Desfecho), buscando responder: "Quais são as

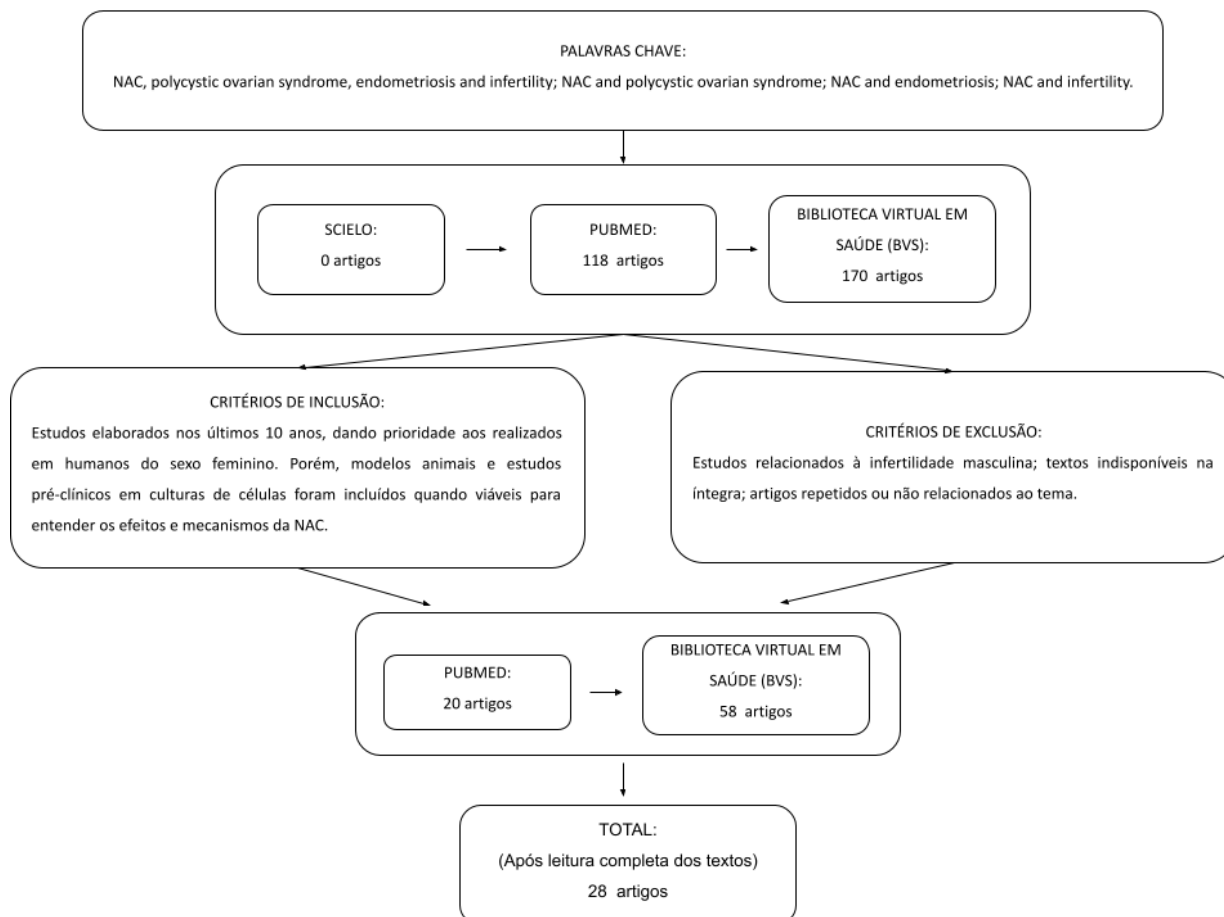
aplicabilidades e os efeitos da suplementação de N-acetilcisteína na saúde reprodutiva feminina, especificamente na endometriose, Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP) e infertilidade?".

O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed) e *Bibeca* Virtual em Saúde (BVS). A estratégia de busca utilizou a combinação dos descritores em língua inglesa: "NAC", "polycystic ovarian syndrome", "endometriosis" e "infertility", associados entre si de três formas diferentes: "NAC, polycystic ovarian syndrome, endometriosis AND infertility", "NAC AND polycystic ovarian syndrome", "NAC AND endometriosis" e "NAC AND infertility".

Como critérios de elegibilidade, foram incluídos: (I) artigos originais publicados, revisões de literatura, revisões sistemáticas e meta-análises entre os anos de 2014 e 2024; (II) estudos realizados em humanos (mulheres), modelos animais ou estudos pré-clínicos (in vitro) que elucidassem mecanismos de ação; e (III) textos disponíveis na íntegra. Foram excluídos: duplicatas, teses, dissertações, estudos focados exclusivamente em infertilidade masculina e artigos que não abordassem diretamente a temática proposta.

A seleção dos estudos seguiu um fluxo de triagem em duas fases: leitura inicial de títulos e resumos, seguida pela leitura completa dos artigos pré-selecionados para verificação da elegibilidade. De um total inicial de 288 publicações recuperadas, 78 foram selecionadas para leitura na íntegra. Ao final, 28 artigos compuseram a amostra final desta revisão (Figura 1).

**Figura 1** - Fluxograma do processo de seleção de artigos



Fonte: elaborada pelos autores (2024)

### 3. RESULTADOS

No que concerne à SOP, a Tabela 1 resume os estudos que investigaram os efeitos da N-acetilcisteína sobre os parâmetros metabólicos, hormonais e reprodutivos desta condição.

**Tabela 1 — Efeitos da N-Acetilcisteína na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP)**

Autor e Ano	Nível de Evidência	Amostra	Dose	Duração	Principais Resultados	Principais Limitações do Estudo
<b>Ensaio Clínico e Estudos Prospectivos em Humanos</b>						
<b>El Sharkwy et al., 2019</b>	<b>ECR</b>	Mulheres com SOP resistentes ao citrato de clomifeno	<i>NI</i>	<i>NI</i>	Melhora em marcadores de resistência à insulina e no perfil hormonal; redução significativa da testosterona livre	Amostra não especificada no artigo; ausência de grupo controle placebo descrita no texto; dose e duração não relatados pelos autores
<b>Chandil et al., 2019</b>	<b>Prospectivo</b>	Mulheres com SOP (estudo comparativo vs. metformina)	<i>NI</i>	3 meses	Redução significativa no IMC, circunferência abdominal e testosterona total; menos efeitos adversos que a metformina	Desenho não randomizado; ausência de cegamento; tamanho amostral não especificado no artigo
<b>Mostajeran et al., 2018</b>	<b>ECR</b>	Mulheres com SOP inférteis — NAC como adjuvante ao letrozol	<i>NI</i>	5 semanas	Aumento do número de folículos maduros e das taxas de gravidez; efeitos anti-	Curta duração (5 semanas); não permite avaliar desfechos reprodutivos a longo prazo;

					apoptóticos, anti-inflamatórios e antioxidantes observados	NAC usada em combinação, dificultando isolar seu efeito isolado
<b>Cheraghi et al., 2018</b>	<b>ECR</b>	Mulheres com SOP submetidas à FIV	<i>NI</i>	12 semanas	Reduziu oócitos imaturos/anormais em comparação à metformina; possível melhora na qualidade oocitária	Comparação apenas com metformina, sem grupo placebo; ausência de dados sobre taxas de gravidez clínica ou nascidos vivos
<b>Cheraghi et al., 2014</b>	<b>ECR</b>	Mulheres com SOP submetidas à ICSI — NAC + metformina vs. compostos isolados	<i>NI</i>	3 meses	Reduziu homocisteína sérica; co-administração com metformina não superou o uso isolado de nenhum dos dois compostos	Resultado negativo para combinação NAC + metformina; sem grupo placebo; não avalia desfechos de longo prazo
<b>Fang et al., 2024</b>	<b>Misto Clínico</b>	Mulheres com SOP (ensaio clínico) + modelo animal	<i>NI</i>	<i>NI</i>	Reverteu alterações endócrinas/metabólicas; proteção contra estresse oxidativo; melhoria	Estudo misto (humanos + animal): evidências clínicas e pré-clínicas não devem ser

na gravidez clínica; proposta como alternativa à metformina interpretadas com o mesmo peso; dose e duração não especificados

---

**Revisões de Literatura, Revisões Sistemáticas e Meta-análises**

---

<b>Shahveghar Asl et al., 2023</b>	<b>RS + MA</b>	Mulheres com SOP	<i>VEE</i>	<i>VEE</i>	Redução de testosterona total e aumento de FSH; benefício na função reprodutiva	Heterogeneidade metodológica entre estudos incluídos; variação nas doses e populações avaliadas limita a generalização
<b>Schwalfenberg, 2021</b>	<b>RS</b>	Mulheres com SOP	<i>VEE</i>	<i>VEE</i>	Melhora na sensibilidade à insulina, fertilidade e ovulação; aumento das chances de nascidos vivos; redução de perdas gestacionais	Revisão sem meta-análise quantitativa; heterogeneidade dos estudos incluídos; ausência de avaliação formal de risco de viés
<b>Sandhu et al., 2021</b>	<b>RL</b>	Mulheres com SOP (NAC + indutores de ovulação)	<i>VEE</i>	<i>VEE</i>	NAC + citrato de clomifeno ou letrozol aumentou taxas de ovulação e gravidez; efeito positivo na qualidade oocitária	Revisão narrativa; não permite isolar o efeito da NAC dos co-tratamentos (clomifeno/letrozol)

l); ausência de avaliação de risco de viés

Yifu, 2024	RL	Mulheres com SOP	VEE	VEE	Reduziu hiperandrogenemia e melhorou resistência à insulina; mediada pela diminuição do estresse oxidativo	Revisão narrativa sem ação protocolo sistemático; risco de viés de seleção dos estudos incluídos
------------	----	------------------	-----	-----	--	--

### Estudos Pré-Clínicos (Modelos Animais e In Vitro)

Zhou <i>et al.</i> , 2023	In Vivo + In Vitro	Modelo animal (SOP) + células da granulosa ovariana in vitro	NI	NI	NAC atuou como scavenger de ROS; papel na redução do estresse oxidativo e modulação da inflamação	Modelo pré-clínico; resultados não validados em humanos; dose e duração não especificados no artigo
Yao <i>et al.</i> , 2022	In Vivo + In Vitro	Modelo animal (SOP) + células tratadas com testosterona in vitro	NI	NI	Reduziu ROS; melhorou função mitocondrial e sensibilidade à insulina em células tratadas com testosterona	Modelo pré-clínico; transposição clínica direta limitada; ausência de dados em mulheres com SOP

<b>Zhang et al., 2019</b>	<b>In Vivo</b>	Ratas gestantes com hiperandrogenismo e resistência à insulina	<i>NI</i>	<i>NI</i>	Maior número de fetos viáveis; redução de ROS e aumento de glutatona/ piruvato desidrogenase; melhora do metabolismo energético placentário	Modelo animal; resultados placentários não diretamente extrapoláveis para humanos; dose e duração não relatados
<b>Hu et al., 2021</b>	<b>In Vivo</b>	Modelo animal de SOP (útero e placenta de ratas)	<i>NI</i>	<i>NI</i>	Reduziu ferroptose no útero/placenta; normalizou genes de receptividade uterina; possível adjuvante na fertilidade	Modelo animal; mecanismo de ferroptose ainda pouco estudado em humanos; ausência de dados clínicos
<b>Rafiee et al., 2022</b>	<b>In Vivo</b>	Modelo animal de SOP (útero e ovário de ratas)	<i>NI</i>	<i>NI</i>	Aumentou estradiol e reduziu andrógenos; eficaz na redução da atividade neoplásica; efeitos complementares à metformina	Modelo animal; efeitos antineoplásicos não confirmados em humanos; dose e duração não especificados

Fonte: elaborada pelos autores (2024). ECR = Ensaio Clínico Randomizado. MA = Meta-análise. RS = Revisão Sistemática. RS = Revisão de Literatura. VEE = Variável entre os estudos. NI = Não informado.

A Tabela 2 apresenta os principais achados relacionados com a utilização da NAC na endometriose, com destaque para a sua influência na redução de lesões, modulação da dor e controle de processos inflamatórios. Esta tabela agrupa os estudos que investigaram a capacidade da NAC em reduzir lesões, dor e inflamação associadas à endometriose.

**Tabela 2 — Efeitos da N-Acetilcisteína na Endometriose**

Autor e Ano	Nível de Evidência	Amostra	Dose	Duração	Principais Resultados	Principais Limitações do Estudo
<b>Estudos Clínicos em Humanos</b>						
<b>Anastasi et al., 2023</b>	<b>Coorte</b>	Mulheres com endometriose	<i>NI</i>	<i>NI</i>	Reduziu dor, tamanho dos endometriomas e uso de analgésicos; melhora da fertilidade e das taxas de gravidez	Desenho de coorte sem randomização nem grupo controle; ausência de cegamento; dose e duração não especificados no artigo
<b>Revisões Sistemáticas</b>						
<b>Dymanowska-Dyjak et al., 2024</b>	<b>Revisão Sist.</b>	Mulheres com endometriose e infertilidade associada	<i>VEE</i>	<i>VEE</i>	Diminuição do tamanho/número de lesões; redução de marcadores inflamatórios (COX-2, TNF- $\alpha$ ); melhora da fertilidade	Heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos; doses e durações variáveis dificultam definição de protocolo clínico
<b>Estudos Experimentais (In Vitro e Modelos Animais)</b>						
<b>Agostinis et al., 2015</b>	<b>In Vivo + In Vitro</b>	Modelo experimental (NAC + ALA + BR)	Combinação de doses	<i>NI</i>	Diminuição do número e tamanho de cistos; efeito anti-inflamatório com redução de VCAM1; potencialização dos efeitos com a combinação	Uso de NAC em combinação impede isolamento do efeito específico da NAC; modelo experimental sem validação clínica direta

---

<b>Giorgi et al., 2021</b>	<b>In Vitro</b>	Oócitos bovinos expostos à fluido folicular	NI	NI	Aumento das taxas de eclosão dos oócitos; sem diferença significativa na clivagem ou na formação de blastocistos	Modelo bovino in vitro; resultados parcialmente positivos (sem efeito na clivagem/blastocisto); transposição clínica direta muito limitada
<b>Lu et al., 2020</b>	<b>In Vivo + In Vitro</b>	Células endometriais ectópicas	NI	NI	Diminuição de marcadores de autofagia e de ROS; modulação da sinalização celular envolvida na progressão da doença	Modelo experimental; resultados mecanísticos não confirmados em ensaios clínicos; dose e duração não relatados

---

Fonte: elaborada pelos autores (2024). ALA = Ácido alfa-lipoico. BR = Bromelina. VEE = Variável entre os estudos. NI = Não informado.

Por fim, a Tabela 3 organiza as evidências sobre o impacto da NAC na infertilidade geral e em demais disfunções ovarianas.

## 4. DISCUSSÃO

### 4.1 A N-Acetilcisteína

A NAC é um antioxidante, derivado da cisteína e dentre os seus mecanismos de ação, o mais descrito pela literatura, é o de ser o precursor da glutathiona (GSH), um dos principais antioxidantes ativos no corpo humano com a função de eliminar as espécies reativas de oxigênio e manter o equilíbrio redox da célula (Giorgi *et al.*, 2021). Esse composto pode ser encontrada em pequenas quantidades em certas frutas e vegetais, sendo amplamente utilizada em contextos clínicos para tratar condições relacionadas ao estresse oxidativo, podendo também ser encontrada na forma de suplementos orais ou intravenosos (Schwalfenberg, 2021).

### 4.2 Saúde reprodutiva feminina

A SOP, a endometriose e a infertilidade são condições que impactam de maneira crescente a saúde reprodutiva feminina. A partir disso, a SOP é classificada como uma doença de origem endócrina que afeta a produção hormonal, o que gera um aumento nos níveis de andrógenos, resistência à insulina, irregularidades menstruais, além de ser uma condição que pode dificultar a concepção (Shahveghar Asl *et al.*, 2023; Sandhu *et al.*, 2021). Por sua vez, a endometriose é uma condição em que há excesso de tecido endometrial na região externa do útero, fato esse que gera dor, inflamação e muitas vezes leva, também, à infertilidade (Dymanowska-Dyjak *et al.*, 2024). Compreendendo isso, a infertilidade consiste na incapacidade de conceber após um ano de relações sexuais regulares desprotegidas e sem o uso de contraceptivos. No que diz respeito à infertilidade feminina, também está relacionada à incapacidade de levar uma gravidez a termo. Diversos fatores podem causar à

infertilidade, incluindo distúrbios hormonais, obstruções nas trompas de Falópio, endometriose e problemas relacionados à qualidade dos óvulos (Fan *et al.*, 2022).

**Tabela 3 - Efeitos da N-Acetilcisteína na Infertilidade e Disfunções Ovarianas Gerais**

Autor e Ano	Nível de Evidência	Amostra	Dose	Duração	Principais Resultados	Principais Limitações do Estudo
<b>Estudos com Componente Clínico (Ensaio Misto e Coortes)</b>						
Zhang <i>et al.</i> , 2023	Misto Clínico	Mulheres submetidas à quimioterapia + modelo animal	NI	NI	Reduziu ROS; melhorou volume ovariano e contagem de folículos antrais; proteção contra ferroptose ovariana induzida por quimioterapia	Estudo misto; componente clínico com amostra pequena; evidência pré-clínica não pode ser equiparada à evidência clínica; dose não relatada
<b>Revisões de Literatura</b>						
Yahia <i>et al.</i> , 2024	RL	Mulheres com infertilidade	VEE	VEE	NAC + citrato de clomifeno restaurou função gonadal em pacientes resistentes; descrita como segura e bem tolerada	Revisão narrativa sem protocolo sistemático; risco de viés de seleção; não isola efeito da NAC dos co-tratamentos
<b>Estudos Experimentais (Modelos Animais e In Vitro)</b>						
Fan <i>et al.</i> , 2022	In Vivo	Ratas submetidas à hiperestimulação ovariana controlada repetida (COH)	NI	NI	Aumentou qualidade de oócitos e embriões; protegeu função mitocondrial; reduziu estresse oxidativo via ativação da via Nrf2	Modelo animal de COH repetida; resultados não diretamente aplicáveis a mulheres em protocolo de FIV padrão; dose não especificada

<b>Palomar et al., 2023</b>	<b>In Vitro</b>	Células endometriais humanas primárias expostas ao mercúrio in vitro	<i>NI</i>	<i>NI</i>	Proteção contra citotoxicidade do mercúrio; restauração de funções celulares ligadas à implantação embrionária	Modelo in vitro de exposição tóxica artificial; relevância clínica incerta para mulheres sem exposição ao mercúrio; dose não relatada
<b>Wang et al., 2019</b>	<b>In Vivo</b>	Modelo animal com deficiência do gene BMI1	<i>NI</i>	<i>NI</i>	Reduziu danos ao DNA e ROS; melhorou tamanho/peso dos folículos ovarianos e número de oócitos viáveis	Modelo animal com condição genética específica (deficiência de BMI1); generalização limitada para infertilidade humana multifatorial
<b>Gao et al., 2015</b>	<b>In Vitro</b>	Células endometriais irradiadas por raios-X	<i>NI</i>	<i>NI</i>	Protegeu integridade celular e do DNA neutralizando ROS; resgatou adesão de células embrionárias ao endométrio	Modelo in vitro de dano por irradiação; contexto clínico muito específico; transposição para infertilidade geral é limitada
<b>Cai et al., 2024</b>	<b>In Vivo + In Vitro</b>	Células da granulosa ovariana de coelhas expostas à D-galactose	<i>NI</i>	<i>NI</i>	Proteção contra estresse oxidativo e apoptose; modulação da via PI3K/Akt/mTOR; recuperação da função ovariana em modelo de envelhecimento celular acelerado	Modelo animal (coelha); D-galactose induz envelhecimento acelerado, que pode não reproduzir fielmente a fisiopatologia clínica; necessidade de validação em humanos

<b>Lim et al., 2020</b>	<b>In Vivo Animal</b>	Camundongos com deficiência genética de glutathiona	NI	NI	*RESULTADO NEGATIVO — Não demonstrou efeito significativo na ovulação, no desen- volvimento embrionário ou nos níveis de glutathiona ovariana	Resultado não confirma benefício da suplementação antioxidante em contexto de deficiência genética grave de glutathiona; modelo pode não representar deficiência oxidativa clínica típica. Importância: indica que a eficácia da NAC pode depender do perfil oxidativo basal da paciente
-----------------------------	---------------------------	---	----	----	--	--

---

Fonte: elaborada pelos autores (2024). VEE= Variável entre os estudos. NI = Não informado. \* Lim et al. (2020): único estudo com resultado negativo.

### **4.3 Estresse oxidativo**

Um fator importante associado às condições que afetam a saúde reprodutiva é o desequilíbrio entre espécies reativas de oxigênio e os antioxidantes no organismo. O declínio da capacidade antioxidante pelo corpo, resulta em um desequilíbrio no sistema redox, levando ao acúmulo de radicais livres, o que pode desencadear danos celulares, comprometer a qualidade dos oócitos, e, afetar negativamente a morfologia ovariana, a taxa de ovulação e os níveis de estrogênio (Wang *et al.*, 2019).

Estudos demonstram que, na SOP, a superprodução de espécies reativas de oxigênio está atrelada a disfunção mitocondrial e a diminuição da qualidade dos oócitos, o que pode levar a um desfecho negativo quando se trata de fertilidade (Yao, 2022; Fang, 2024; Sandhu, 2021). Em mulheres com SOP e endometriose, o aumento do estresse oxidativo tem implicado na deterioração da qualidade dos oócitos e na redução das taxas de fertilização e implantação (Dymanowska-Dyjak *et al.*, 2024, Giorgi *et al.*, 2021). Ainda nesse cenário, a hiperestimulação ovariana controlada (COH) também pode induzir o estresse oxidativo, e, conseqüentemente, causar danos nas células ovarianas e na função mitocondrial. Diante desse contexto, os benefícios da N-acetilcisteína foram avaliados em condições que são alvos dessa revisão: SOP, endometriose e infertilidade.

### **4.4 Síntese dos desfechos**

#### **4.4.1 Desfechos clínicos**

Os desfechos clínicos mais relatados nos estudos desta revisão incluem aumento das taxas de ovulação e de gravidez clínica em mulheres com SOP, redução da dor pélvica e do tamanho de lesões endometriais, e melhora de parâmetros hormonais como a redução da testosterona total e o aumento do FSH. Entre os ensaios clínicos randomizados analisados, destacam-se os achados de 3 artigos: de

Mostajeran *et al.* (2018), que observaram aumento no número de folículos maduros e nas taxas de gravidez em mulheres com SOP tratadas com NAC como adjuvante ao letrozol; de El Sharkwy *et al.* (2019), que identificaram melhora em marcadores de resistência à insulina e no perfil hormonal; e de Anastasi *et al.* (2023), que verificaram redução da dor, do tamanho de endometriomas e melhora da fertilidade em mulheres com endometriose. A revisão sistemática e meta-análise de Shahveghar Asl *et al.* (2023) corrobora tais achados, associando a NAC à redução de testosterona total e ao benefício na função reprodutiva.

Contudo, é importante ressaltar que parte dos ensaios clínicos apresenta limitações metodológicas relevantes, como tamanho amostral reduzido, ausência de cegamento, heterogeneidade nas doses e durações das intervenções, e variabilidade nas características das participantes. Tais limitações restringem a generalização dos resultados e indicam a necessidade de cautela na interpretação dos achados.

#### 4.4.2 Desfechos metabólicos

No âmbito metabólico, a NAC demonstrou potencial na melhora da sensibilidade à insulina, na redução do índice de massa corporal (IMC) e da circunferência abdominal, e na modulação do perfil androgênico. Chandil *et al.* (2019) observaram redução significativa no IMC e na testosterona total, com menos efeitos adversos em comparação à metformina. Assim como, Schwalfenberg (2021), em revisão sistemática, consolidou evidências favoráveis à NAC na melhora da sensibilidade à insulina e das chances de gravidez em mulheres com SOP.

Um aspecto relevante é que, em diversos estudos, a NAC foi utilizada em associação com outros agentes como letrozol (Mostajeran *et al.*, 2018), metformina (Cheraghi *et al.*, 2014; Rafiee *et al.*, 2022) e citrato de clomifeno (Sandhu *et al.*, 2021). Dessa forma, torna necessário distinguir o efeito isolado da NAC do efeito sinérgico das intervenções combinadas. Cheraghi *et al.* (2014) verificaram, inclusive, que a coadministração de NAC e metformina não superou o uso isolado de nenhum dos dois compostos, sugerindo que a combinação pode não resultar em benefícios aditivos em todos os contextos clínicos.

#### 4.4.3 Desfechos laboratoriais e moleculares

Em nível laboratorial e molecular, os estudos revisados demonstraram redução de marcadores de estresse oxidativo e aumento da atividade de enzimas antioxidantes endógenas, incluindo glutathiona (GSH), superóxido dismutase (SOD) e catalase. Esses achados foram observados tanto em modelos experimentais quanto em alguns estudos clínicos, conferindo sustentação biológica ao potencial antioxidante da NAC.

A modulação de vias moleculares específicas, como a via PI3K/Akt/mTOR identificada por Cai *et al.* (2024) em células da granulosa ovariana, e a supressão de marcadores inflamatórios como COX-2, TNF- $\alpha$  e VCAM1 observada por Dymanowska-Dyjak *et al.* (2024) e Agostinis *et al.* (2015), reforça a plausibilidade biológica da ação da NAC em condições reprodutivas. No entanto, é fundamental reconhecer que desfechos laboratoriais e moleculares não equivalem, necessariamente, a desfechos clínicos relevantes, como nascimento vivo, remissão sustentada da dor ou restauração funcional da fertilidade.

#### 4.4.4 Desfechos experimentais

Parte significativa dos estudos desta revisão foi conduzida em modelos animais ou sistemas *in vitro*. Estudos como os de Zhang *et al.* (2019), Hu *et al.* (2021), Yao *et al.* (2022), Wang *et al.* (2019), Fan *et al.* (2022) e Gao *et al.* (2015) forneceram evidências relevantes sobre o mecanismo de ação da NAC na proteção celular ovariana, na melhora da qualidade oocitária e na redução do dano oxidativo. Esses achados são biologicamente plausíveis e justificam investigações translacionais mais aprofundadas, porém não devem ser extrapolados diretamente para recomendações clínicas em mulheres sem respaldo de estudos controlados em populações humanas.

#### 4.5 Resultados divergentes e limitações da evidência

A análise dos estudos incluídos nesta revisão não deve ser conduzida de forma seletiva, ignorando resultados que não confirmam os efeitos favoráveis da NAC. O

estudo de Lim *et al.* (2020), conduzido em modelo animal com deficiência de glutathiona, não demonstrou efeito significativo da suplementação antioxidante sobre a ovulação, o desenvolvimento embrionário ou os níveis de glutathiona ovariana. Esse achado indica que o contexto metabólico e genético das participantes pode modular substancialmente a resposta à NAC, e que a ausência de deficiência oxidativa prévia pode limitar os benefícios da suplementação.

Além disso, o estudo de Cheraghi *et al.* (2014) não observou superioridade da combinação NAC + metformina em relação ao uso isolado de cada composto em mulheres com SOP submetidas à Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides, o que questiona a hipótese de que a associação produz necessariamente efeitos aditivos ou sinérgicos. A heterogeneidade metodológica entre os estudos inclui diferenças em doses (variando de 1,2 g/dia a 1,8 g/dia), duração das intervenções (de semanas a meses), populações estudadas (mulheres com SOP, endometriose, infertilidade por diversas causas, modelos animais e culturas celulares) e desfechos avaliados. Essas diferenças dificultam a consolidação de conclusões robustas e comparações diretas entre estudos.

#### **4.6 Dose, duração, segurança e aplicabilidade clínica**

Os estudos incluídos utilizaram doses de NAC variando entre 1,2 g/dia e 1,8 g/dia, com durações de intervenção que oscilaram entre 5 semanas e 6 meses. A via de administração predominante foi a oral. De maneira geral, a NAC foi descrita como bem tolerada, com perfil de segurança favorável e poucos eventos adversos relatados, principalmente gastrointestinais mesmo em doses mais elevadas. No entanto, a ausência de padronização nas dosagens e a heterogeneidade dos desfechos avaliados dificultam a definição de uma dose terapêutica de referência para condições reprodutivas.

No que se refere à prática clínica do nutricionista, a atuação com NAC deve ser individualizada e contextualizada. Antes da suplementação, recomenda-se avaliação do estado nutricional, do perfil oxidativo e metabólico da paciente, do padrão alimentar e das possíveis interações com outros tratamentos em uso, como metformina, letrozol ou citrato de clomifeno. A NAC pode ser indicada como intervenção adjuvante em um

contexto multiprofissional que inclua ginecologistas e especialistas em reprodução, não devendo ser utilizada de forma isolada como protocolo terapêutico universal. A suplementação deve ser baseada em evidências disponíveis para cada condição específica, com reconhecimento explícito das lacunas ainda existentes e das limitações para generalizações.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo teve como objetivo revisar as aplicabilidades da N-acetilcisteína na saúde reprodutiva feminina, com foco em condições como SOP, endometriose e infertilidade. Com base nos estudos analisados, observou-se que a NAC apresenta potencial terapêutico promissor, embora o nível de evidência varie substancialmente conforme o tipo de estudo e a condição investigada. No âmbito clínico, alguns ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte em mulheres com SOP e endometriose relataram desfechos favoráveis, como aumento das taxas de ovulação e de gravidez, redução da dor pélvica, melhora do perfil hormonal e diminuição do tamanho de lesões endometriais, com perfil de segurança favorável e poucos eventos adversos relatados. No âmbito experimental, estudos conduzidos em modelos animais e sistemas *in vitro* forneceram evidências mecanísticas relevantes sobre a ação antioxidante, anti-inflamatória e anti-apoptótica da NAC, contribuindo para a compreensão dos mecanismos pelos quais o composto pode atuar na saúde ovariana e reprodutiva, sem que tais achados possam ser extrapolados diretamente para recomendações clínicas. Diante do exposto, a NAC se apresenta como uma possível intervenção adjuvante no manejo das condições estudadas, cuja aplicabilidade clínica deve ser contextualizada em avaliação individualizada, considerando o perfil metabólico e oxidativo da paciente, e integrada a uma abordagem multiprofissional. Ensaios clínicos com maior rigor metodológico, padronização de doses e avaliação de desfechos clínicos relevantes são necessários para consolidar seu uso na prática clínica e ampliar a atuação segura e fundamentada do nutricionista nesse contexto.

## 6. LIMITAÇÕES DA REVISÃO E PESQUISAS FUTURAS

Embora este estudo tenha buscado sistematizar a literatura disponível sobre as aplicabilidades da N-acetilcisteína na saúde reprodutiva feminina, a natureza da revisão pode constituir uma limitação. Por tratar-se de uma revisão narrativa, existe o risco inerente de viés de seleção e de interpretação subjetiva dos dados pelos autores, ao contrário de uma revisão sistemática com metanálise. Adicionalmente, a estratégia de busca foi conduzida em três bases de dados com descritores em língua inglesa, sem a utilização de termos MeSH/DeCS estruturados, o que pode ter restringido a recuperação de estudos relevantes. A heterogeneidade metodológica entre os estudos incluídos também limita comparações diretas e a definição de protocolos clínicos baseados nos achados desta revisão. Com base nas lacunas identificadas, sugerem-se ensaios clínicos randomizados com maior número de participantes, padronização de doses e durações de intervenção, avaliação de desfechos clínicos relevantes e estudos que investiguem a eficácia da suplementação de NAC em diferentes perfis metabólicos e oxidativos de mulheres com SOP, endometriose e infertilidade, visando subsidiar protocolos clínicos mais robustos e individualizados para a atuação do nutricionista.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

**ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE.** Estimativas de prevalência de infertilidade, 1990–2021. Geneva: World Health Organization; 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>. Acesso em: 12 jan. 2025.

**ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE.** Infertility. Geneva: WHO, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>. Acesso em: 12 jan. 2025.

COLLÉE, J. *et al.* Polycystic ovarian syndrome and infertility: overview and insights of the putative treatments. **Gynecological Endocrinology**, v. 37, n. 10, p. 869–874, 2 ago. 2021. DOI: 10.1080/09513590.2021.1958310

GIUDICE, L. C. Endometriosis. **New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 25, p. 2389–2398, 24 jun. 2010. DOI: 10.1056/NEJMcp1000274

ŁAKOMA, K.; KUKHARUK, O.; ŚLIŹ, D. The influence of metabolic factors and diet on fertility. **Nutrients**, v. 15, n. 5, p. 1180, 27 fev. 2023. DOI: 10.3390/nu15051180

DA SILVA, M. P.; DA SILVA, B. P.; CANDIDO, G. M.; ZOCOLI, G. R.; FERREIRA, M. V.; FRANCO, D. C. Z. N - acetilcisteína: múltiplos papéis na terapêutica. **Europub Journal of Health Research**, v. 3, n. 4 Edição Especial, p. 306–313, 2022.

Disponível em:

<https://ojs.europublications.com/ojs/index.php/ejhr/article/view/214>. Acesso em: 9 jan. 2025.

ANASTASI, E. *et al.* Efficacy of N-Acetylcysteine on Endometriosis-Related Pain, Size Reduction of Ovarian Endometriomas, and Fertility Outcomes. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 20, n. 6, p. 4686, 1 jan. 2023. DOI: 10.3390/ijerph20064686.

**CONSELHO FEDERAL DE NUTRIÇÃO.** Guia de prescrição e dispensação de suplementos alimentares pelo nutricionista. Brasília: CFN, 2024. Disponível em: <https://www.cfn.org.br/index.php/destaques/https-www-cfn-org-br-wp-content-uploads-2024-08-documento-em-pdf-sem-sangria-pdf/>. Acesso em: 21 jan. 2025.

SHAHVEGHAR ASL, Z.; PARASTOUEI, K.; ESKANDARI, E. The effects of N-acetylcysteine on ovulation and sex hormones profile in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. **British Journal of Nutrition**, v. 130, p. 202-210, 2023. DOI: 10.1017/S0007114522003270

SANDHU, A.; KALRA, S.; KALRA, B. Oxidative Stress in Polycystic Ovarian Syndrome and the Effect of Antioxidant N-Acetylcysteine on Ovulation and Pregnancy Rate. **Cureus**, v. 13, n. 9, e17887, 2021. DOI: 10.7759/cureus.17887.

DYMANOWSKA-DYJAK, I.; FRANKOWSKA, K.; ABRAMIUK, M.; POLAK, G. Oxidative imbalance in endometriosis-related infertility: the therapeutic role of antioxidants. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 12, p. 6298, 7 jun. 2024. DOI: 10.3390/ijms25126298.

FAN, L. *et al.* N-Acetylcysteine improves oocyte quality through modulating the Nrf2 signaling pathway to ameliorate oxidative stress caused by repeated controlled ovarian hyperstimulation. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 34, n. 10, p. 736–750, 6 maio 2022. DOI: 10.1071/RD22020.

WANG, R. *et al.* BMI1 deficiency results in female infertility by activating p16/p19 signaling and increasing oxidative stress. **International Journal of Biological Sciences**, v. 15, n. 4, p. 870–881, 1 jan. 2019. DOI: 10.7150/ijbs.30488.

FANG, Y. *et al.* N-acetylcysteine supplementation improves endocrine-metabolism profiles and ovulation induction efficacy in polycystic ovary syndrome. **Journal of Ovarian Research**, v. 17, n. 1, 16 out. 2024. DOI:10.1186/s13048-024-01528-8.

GIORGI, V. S. I.; FERRIANI, R. A.; NAVARRO, P. A. Follicular fluid from infertile women with mild endometriosis impairs in vitro bovine embryo development: potential

role of oxidative stress. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 43, n. 2, p. 119–125, 2021. DOI: 10.1055/s-0040-1718443.

SCHWALFENBERG, G. K. N-acetylcysteine: a review of clinical usefulness (an old drug with new tricks). **Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 2021, p. 1-13, 2021. DOI: 10.1155/2021/9949453.

YIFU, Pu. A review of antioxidant N-acetylcysteine in addressing polycystic ovary syndrome. **Gynecological Endocrinology**, v. 40, n. 1, p. 2381498, 2024. DOI: 10.1080/09513590.2024.2381498.

CAI, J. *et al.* N-acetylcysteine alleviates D-galactose-induced injury of ovarian granulosa cells in female rabbits by regulating the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. **Antioxidants**, v. 13, n. 384, 2024. DOI: 10.3390/antiox13040384.

AGOSTINIS, C. *et al.* The combination of N-acetylcysteine, alpha-lipoic acid, and bromelain shows high anti-inflammatory properties in novel in vivo and in vitro models of endometriosis. **Mediators of Inflammation**, v. 2015, p. 918089, 2015. DOI: 10.1155/2015/918089.

YAHIA, Z.; YAHIA, A.; ABDELAZIZ, T. N-acetylcysteine clinical applications. **Cureus**, v. 16, n. 10, e72252, out. 2024. DOI: 10.7759/cureus.72252.

LU, H. *et al.* The inhibition of reactive oxygen species (ROS) by antioxidants inhibits the release of an autophagy marker in ectopic endometrial cells. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 59, n. 2, p. 256–261, 2020. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.01.014.

ZHOU, L.-H. *et al.* Metformin inhibits ovarian granular cell pyroptosis through the miR-670-3p/NOX2/ROS pathway. **Aging**, v. 15, n. 10, p. 4429–4443, 2023. DOI: 10.18632/aging.204745

YAO, Q. *et al.* Oxidative stress as a contributor to insulin resistance in the skeletal muscles of mice with polycystic ovary syndrome. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 19, p. 11384–11384, 27 set. 2022. DOI: 10.3390/ijms231911384.

ZHANG, Y. *et al.* Hyperandrogenism and insulin resistance- induced fetal loss: evidence for placental mitochondrial abnormalities and elevated reactive oxygen species production in pregnant rats that mimic the clinical features of polycystic ovary syndrome. **The Journal of Physiology**, v. 597, n. 15, p. 3927–3950, 3 jul. 2019. DOI: 10.1113/JP277879.

HU, M. *et al.* Suppression of uterine and placental ferroptosis by N-acetylcysteine in a rat model of polycystic ovary syndrome. **Molecular Human Reproduction**, v. 27, n. 12, gaab067, 24 nov. 2021. DOI: 10.1093/molehr/gaab067.

RAFIEE, B. *et al.* Effects of N-acetylcysteine and metformin treatment on the stereopathological characteristics of uterus and ovary. **European Journal of Translational Myology**, v. 32, n. 2, 9 maio 2022. DOI: 10.4081/ejtm.2022.10409

EL SHARKWY, I. A.; ABD EL AZIZ, W. M. Randomized controlled trial of N-acetylcysteine versus L-carnitine among women with clomiphene-citrate-resistant polycystic ovary syndrome. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 147, n. 2, p. 161–166, nov. 2019. DOI: 10.1002/ijgo.12902.

CHANDIL, N. *et al.* Comparison of metformin and n acetylcysteine on clinical, metabolic parameter and hormonal profile in women with polycystic ovarian syndrome. **Journal of obstetrics and gynaecology of India**, v. 69, n. 1, p. 77–81, 2019. DOI: 10.1007/s13224-018-1135-3.

MOSTAJERAN, F.; GHASEMI TEHRANI, H.; RAHBARY, B. N-acetylcysteine as an adjuvant to letrozole for induction of ovulation in infertile patients with polycystic ovary syndrome. **Advanced Biomedical Research**, v. 7, n. 1, p. 100, 2018. DOI: 10.4103/abr.abr\_157\_17.

CHERAGHI, E. *et al.* N-acetylcysteine compared to metformin, improves the expression profile of growth differentiation factor-9 and receptor tyrosine kinase c-kit in the oocytes of patients with polycystic ovarian syndrome. **International Journal of Fertility & Sterility**, v. 11, n. 4, p. 270–278, 2018. DOI: 10.22074/ijfs.2018.5142.

CHERAGHI, E. *et al.* Co-administration of metformin and N-acetyl cysteine fails to improve clinical manifestations in PCOS individual undergoing ICSI. **International Journal of Fertility & Sterility**, v. 8, n. 2, p. 119, 8 jul. 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4107684/>. Acesso em: 28 nov. 2024.

PALOMAR, A. *et al.* Antioxidant supplementation alleviates mercury-induced cytotoxicity and restores the implantation-related functions of primary human endometrial cells. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 10, p. 8799, 2023. DOI: 10.3390/ijms24108799.

ZHANG, S. *et al.* Chemotherapy impairs ovarian function through excessive ROS-induced ferroptosis. **Cell Death and Disease**, v. 14, n. 5, p. 338, 2023. DOI: 10.1038/s41419-023-05859-0.

GAO, W. *et al.* Oxidative damage of DNA induced by X-irradiation decreases the uterine endometrial receptivity which involves mitochondrial and lysosomal dysfunction. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 8, n. 3, p. 3401–3410, 2015. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4443064/>. Acesso em: 21 nov. 2024.

LIM, J. *et al.* Antioxidant supplementation partially rescues accelerated ovarian follicle loss, but not oocyte quality, of glutathione-deficient mice. **Biology of Reproduction**, v. 102, n. 5, p. 1065–1079, 2020. DOI: 10.1093/biolre/iaaa009.

