

A INFLUÊNCIA DOS ANTIOXIDANTES NA INFERTILIDADE MASCULINA *THE INFLUENCE OF ANTIOXIDANTS ON MALE INFERTILITY*

MICHELOTTO, Flávia¹; SOUZA, Giovanna Valente de¹; CALAZANS, Ana Paula Carvalho Thiers²

¹Graduandas do Curso de Nutrição – Universidade São Francisco

² Professora Mestre do Curso de Nutrição – Universidade São Francisco

ana.calazans@usf.edu.br

RESUMO. Cerca de 30 milhões de homens são inférteis em todo o mundo, sendo que este número está aumentando cada vez mais ao passar dos anos. Isso mostra a importância de verificar quais os antioxidantes que possuem maiores evidências para a melhora dos parâmetros do sêmen (morfologia, motilidade e concentração), buscando trazer resultados positivos na fertilidade masculina. Analisou-se 44 artigos que relacionam os antioxidantes (zinco associado ao folato, ômega 3, vitamina B12, vitamina C, CoQ10, vitamina E e selênio) com a infertilidade masculina. Os estudos mostraram que a maioria dos antioxidantes, quando suplementados em pacientes com baixos níveis plasmáticos, podem apresentar efeitos benéficos para os homens com infertilidade idiopática. Entretanto, também se obtiveram resultados heterogêneos em relação a alguns antioxidantes, sendo necessário o desenvolvimento de estudos mais específicos no futuro. Ao final do estudo concluiu-se que, se preservada a individualidade das necessidades nutricionais de cada homem, é possível que exista um resultado vantajoso e que auxilie no tratamento da infertilidade masculina.

Palavras-chave: fertilidade; infertilidade; masculina; antioxidantes; nutrição.

ABSTRACT. About 30 million men are infertile worldwide, and this number is still increasing over the years. It shows the importance of the verification which antioxidants have the greatest evidence for the improvement in semen parameters (morphology, motility and concentration), seeking to bring positive results in male fertility. We analyzed 44 articles that relate antioxidants (zinc associated with folate, omega 3, vitamin B12, vitamin C, CoQ10, vitamin E and selenium) with male infertility. Studies have shown that most antioxidants, when supplemented in patients with low plasma levels, may have beneficial effects for men with idiopathic infertility. However, heterogeneous results were also obtained in relation to some antioxidants, requiring the development of more specific studies in the future. At the end of the study, it was concluded that, if the individuality of the nutritional needs of each man is preserved, it can have an advantageous result that helps in the treatment of male infertility.

Keywords: fertility; infertility; male; antioxidants; nutrition.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (2009) define a infertilidade como uma condição que afeta o sistema reprodutor, levando a incapacidade de um casal engravidar, mesmo com relações sexuais frequentes e sem métodos contraceptivos pelo período de 12 meses (PASCOAL et al., 2022 apud ZEGERS-HOCHSCHILD et al., 2009).

Alguns dados apontam que aproximadamente 20 a 70% dos casos de infertilidade são causados pelo homem, sendo as maiores taxas encontradas em países industrializados e desenvolvidos. No mundo todo, tem-se que 48,5 milhões de casais sofrem de infertilidade, correspondendo a 15% dos casais atuais (BUHLIN et al., 2019 apud AGARWAL et al., 2015).

Em grande parte dos casos de infertilidade masculina, os homens apresentam vários aspectos característicos desta condição, mas que não são classificados como uma patologia, conhecidos como oligozoospermia, astenozoospermia e teratozoospermia. A oligozoospermia é uma alteração seminal

caracterizada pela baixa concentração de espermatozoides no sêmen, a astenozoospermia é uma variação referente a redução ou ausência da motilidade dos espermatozoides e a teratozoospermia é quando se tem uma grande porcentagem de espermatozoides com defeitos de morfologia e de estrutura no sêmen (SKORACKA et al., 2020). Esses distúrbios constituem mais de 90% das causas de infertilidade masculina idiopática no mundo (SKORACKA et al., 2020 apud LEAVER, 2016).

Estudos recentes demonstram que a qualidade do sêmen, caracterizada pela concentração, morfologia e motilidade dos espermatozoides, diminuiu aproximadamente 50 a 60% ao longo dos últimos 40 anos, influenciando diretamente na fertilidade do homem. As prováveis causas relatadas na literatura sobre esse declínio, estão ligadas a fatores modificáveis de estilo de vida como poluição, obesidade, exposição a xenobióticos, estresse, tabagismo, consumo de álcool, agrotóxicos nos alimentos, deficiências nutricionais, alimentação e estresse oxidativo (SALAS HUETOS et al., 2019).

Um dos fatores mais citados na literatura como causador da infertilidade masculina é o estresse oxidativo, sendo o responsável por 30 a 80% dos casos identificados. O estresse oxidativo é uma condição caracterizada pelo aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e diminuição da capacidade antioxidante natural de defesa do corpo (AHMADI et al., 2016). Desse modo, a geração excessiva de ROS resulta em danos à membrana plasmática da célula espermática e subsequente perda da quantidade, motilidade e qualidade dos espermatozoides, além de diminuir a função celular (PASCOAL et al., 2022).

Nesse contexto, como importantes atores no combate aos radicais livres, são citados os antioxidantes. Responsáveis por estabilizar a membrana plasmática da célula espermática e também por proteger essas células da ação dos ROS, os antioxidantes são capazes de inibir ou retardar a oxidação das moléculas (PASCOAL et al., 2022). A produção excessiva de ROS possui ação direta para os espermatozoides, que está ligado a danos na cromatina, peroxidação das membranas espermáticas, diminuição da motilidade, aumento da apoptose e atividade mitocondrial deficiente (SCHISTERMAN et al., 2020).

Desse modo, o consumo de antioxidantes tem sido destacado como uma estratégia em potencial de proteção contra danos oxidativos e inflamatórios no sistema reprodutor masculino e, assim, melhorar a espermatogênese, parâmetros do sêmen e a taxa de fertilidade (AHMADI et al., 2016). Alguns dos principais antioxidantes presentes nos espermatozoides e no sêmen e que parecem se relacionar à maior fertilidade são: vitamina E, vitamina C, zinco, selênio, coenzima Q10, omega-3, vitamina B12 e ácido fólico (SMITS et al., 2019; PASCOAL et al., 2022).

Segundo Pascoal et al. (2022) apud Martins et al. (2019), cerca de 30 milhões de homens são inférteis em todo o mundo, sendo que este número está aumentando cada vez mais ao passar dos anos. Diante dos fatos apresentados e sabendo que a infertilidade masculina vem se tornando um problema de saúde em proporções globais, estudar suas causas é de suma importância. Além disso, cada vez mais, podemos observar o aumento da percepção da influência da alimentação e de nutrientes específicos, como os antioxidantes, na diminuição do surgimento de desordens reprodutivas associadas ao sexo masculino. Devido a isso, o objetivo deste estudo foi evidenciar, através de uma revisão bibliográfica do tipo narrativa, quais os antioxidantes que possuem maiores evidências na melhora da composição e qualidade do sêmen, gerando impacto positivo no quadro reprodutivo como um todo.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma revisão narrativa na qual foram compiladas informações sobre os principais fatores protetores (antioxidantes) contra a infertilidade masculina, por meio do estudo de artigos científicos publicados entre 2000 e 2022.

Para tal, foram realizadas buscas eletrônicas nas bases de dados Pubmed, Google Acadêmico, Lilacs, Scielo e Cochrane Library com os seguintes descritores: fertilidade, infertilidade, masculina, antioxidantes (zinco, folato, ômega 3, vitamina B12, vitamina C, coenzima Q10, vitamina E e selênio) e nutrição (onde todos os termos foram escritos em inglês).

Os artigos foram escolhidos primeiramente pela análise do seu título e resumo e, posteriormente, analisados pela leitura na íntegra, sendo assim escolhidos os que tratavam sobre a suplementação de antioxidantes em homens com infertilidade idiopática, trazendo resultados positivos ou negativos. Ao todo foram identificados aproximadamente 80 artigos, dentre estes 44 foram selecionados para a bibliografia do estudo. Levou-se em consideração como critérios de inclusão os estudos feitos em humanos, com homens férteis e inférteis, onde os resultados foram tanto positivos quanto negativos. Também foram incluídos os homens que apresentavam condições como oligozoospermia, astenozoospermia ou teratozoospermia. Os estudos foram buscados somente no idioma inglês e português, a partir do ano 2000. Em relação aos critérios de exclusão, foram eliminados artigos onde a amostra de homens estudados apresentava algum tipo de doença (como varicocele) ou se realizados em animais ou *in vitro*. Também excluímos estudos que associaram a suplementação de um nutriente juntamente com um fármaco ou fitoterápico e os que a realização antecedem o ano de 2000.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Zinco e Folato

Dentre diversas funções, o zinco é um micronutriente que desempenha um papel importante para o desenvolvimento testicular, produção e maturação dos espermatozoides, e ação antioxidante, pois atua como cofator de enzimas relacionadas às reações de transcrição do DNA (PASCOAL et al., 2022). Os níveis de zinco encontrados no sêmen foram positivamente correlacionados com a quantidade de espermatozoides, acreditando ser esse nutriente um importante aliado no combate à infertilidade (AHMADI et al., 2016).

O folato, também conhecido como vitamina B9 ou Ácido Fólico, é um micronutriente responsável por fornecer carbonos para a síntese e metilação do DNA, reações estas essenciais para a espermatogênese, bem como para a eliminação de radicais livres (SMITS et al., 2019). Também é importante para a síntese de RNA transportador e dos aminoácidos cisteína e metionina, além de auxiliar inibindo a peroxidação lipídica (SCHISTERMAN et al., 2020). O ácido fólico depende do zinco para sua melhor biodisponibilidade e aproveitamento, além de o folato ser importante para a espermatogênese e o zinco para a produção do sêmen (SKORACKA et al., 2020 apud IRANI et al., 2017).

Raigani et al. (2013) realizaram um estudo clínico randomizado duplo-cego com uma amostra de 83 homens subférteis, divididos em dois grupos. O primeiro grupo recebeu suplementação placebo e o outro grupo recebeu a suplementação diária de 220 mg de Sulfato de Zinco, associado a 5 mg de Ácido Fólico, durante 16 semanas. Segundo o estudo, essa suplementação não demonstrou ter melhoras significativas nos parâmetros sêmen.

Outro estudo clínico desenvolvido por Omu et al. (2008), 45 homens com astenozoospermia foram randomizados em 4 grupos de intervenção: 11 homens receberam 200 mg de sulfato de zinco duas vezes ao dia, 12 homens receberam 200 mg de sulfato de zinco associado a 10 mg de vitamina E duas vezes ao dia, 14 homens receberam 200 mg de sulfato de zinco associado a 10 mg de vitamina E e 10 mg de vitamina C duas vezes ao dia durante 3 meses. O grupo placebo foi constituído por 8 homens. A terapia com zinco isoladamente, em combinação com vitamina E e em combinação com vitamina C reduziu a astenozoospermia através de diversos mecanismos, como prevenção do estresse oxidativo, e diminuição da apoptose e da taxa de fragmentação do DNA espermático. No geral, não houve diferença nos resultados dos parâmetros do sêmen analisados entre a suplementação de zinco isolada ou em associação com vitamina E ou em associação com vitamina E e C.

Em contrapartida, em um estudo clínico duplo-cego realizado com um total de 47 indivíduos férteis e 40 subférteis durante 26 semanas, foi ofertado, diariamente, 5 mg de ácido fólico e 66 mg de Sulfato de Zinco. O estudo demonstrou um aumento significativo na concentração de

espermatozoides nos homens subférteis que receberam a suplementação destes nutrientes (EBISCH et al., 2006).

Wong et al. (2002) realizou um estudo clínico randomizado, duplo-cego, realizado com 100 homens férteis e 103 homens subférteis. Da amostra total de homens estudados, dividiu-se aleatoriamente entre quatro grupos para diferentes suplementações, sendo elas: um grupo utilizou ácido fólico e placebo, o segundo utilizou sulfato de zinco e placebo, o terceiro suplementou sulfato de zinco e ácido fólico e o último somente dois placebos. Foi observada melhora na contagem total de espermatozoides naqueles que receberam suplemento contendo 66 mg de Sulfato de Zinco e 5 mg de Ácido Fólico, diariamente, durante 26 semanas quando comparado aos demais grupos.

Um ensaio clínico randomizado com 2370 homens que estavam em tratamento para infertilidade foi realizado com o intuito de avaliar se a suplementação de ácido fólico era capaz de alterar parâmetros do sêmen, como concentração, motilidade, contagem de espermatozoides, além de taxa de fragmentação do DNA. Para tal, os indivíduos foram divididos em dois grupos, contendo 1185 homens cada. Um dos grupos recebeu suplementação com 30 mg de Zinco e 5 mg de Ácido Fólico e o outro grupo recebeu placebo, diariamente, durante 6 meses. Dentre todos os aspectos analisados, destacou-se uma diminuição significativa na taxa de fragmentação do DNA pelo grupo submetido à suplementação (SCHISTERMAN et al., 2020).

Nos estudos encontrados sobre o zinco e folato, percebeu-se uma correlação positiva entre ambos para ter uma melhora nos resultados relacionados à infertilidade masculina (SKORACKA et al., 2020 apud IRANI et al., 2017). Dentre esses estudos, teve-se a comparação entre a suplementação dos ativos separados e em conjunto, e uma melhora significativa nos parâmetros do sêmen foi encontrada quando administrados em conjunto (EBISCH et al., 2006; WONG et al., 2002; SCHISTERMAN et al., 2020). Contudo, obtiveram-se mais resultados positivamente ligados à melhora da infertilidade, que indicaram um aumento na concentração espermática e uma diminuição na taxa de fragmentação do DNA. Além disso, resultados controversos foram encontrados em dois estudos que utilizaram a mesma dosagem e o mesmo número de semanas (RAIGANI et al., 2013; OMU et al., 2008). Entretanto, algumas evidências sugerem que a suplementação em conjunto de zinco e ácido fólico pode ser ideal, de modo que atualmente os resultados ainda são muito heterogêneos e mais estudos precisam ser realizados para validar a suplementação desses nutrientes.

Ômega 3

O ômega 3 é um ácido graxo poli-insaturado (PUFA) composto pelo ácido docosaenoico (DHA) e ácido eicosapentaenoico (EPA) (FALSIG; GLEERUP; KNUDSEN, 2019). É comumente encontrado em peixes de águas profundas e óleos de peixes, porém essas são fontes escassas atualmente e, devido a isso, muitas vezes precisam ser suplementadas na dieta (SMITS et al., 2019).

Dentre as funções que desempenha, o ômega-3 tem propriedade anti-inflamatória e antioxidante (NASSAN et al., 2018). Os testículos e os espermatozoides possuem uma maior concentração de ácidos graxos poli-insaturados se comparado com os outros tecidos do corpo, de modo que o bom funcionamento da membrana da célula espermática depende da sua presença na sua composição lipídica. Sendo assim, é esperado que o ômega-3 desempenhe um papel fundamental na fertilidade masculina (SKORACKA, 2020).

Em um estudo clínico randomizado duplo-cego com 60 homens inférteis, com duração de 3 meses, foi analisada a composição de 180 amostras de sêmen. Os principais critérios de análise foram que a contagem de espermatozoides deveria ser maior que 10 milhões por ml, a motilidade progressiva inferior a 60% e a morfologia normal inferior a 2%. Os indivíduos foram aleatoriamente alocados em quatro grupos com 15 homens em cada: o grupo placebo suplementou 0,5g de óleo de prímula, outro grupo suplementou 0,5g de DHA, o terceiro suplementou 1g de DHA e o último grupo suplementou 2g de DHA diariamente. O resultado obtido foi que a suplementação com DHA ocasionou aumento significativo na porcentagem da estrutura morfológica do espermatozoide e também na motilidade espermática quando comparado ao placebo (GONZÁLES-RAVINA et al., 2020).

Martínez-Soto et al. (2016) desenvolveram um estudo clínico randomizado duplo cego com 57 homens inférteis durante 10 semanas. Os participantes foram divididos aleatoriamente em um grupo placebo, que recebeu 1.500mg/dia de óleo de girassol e um grupo que realizou a suplementação de 1.500mg/dia de óleo derivado de peixe com 990 mg de DHA e 135 mg de EPA. Em relação aos parâmetros espermáticos e a composição lipídica da membrana espermática, não foram encontradas diferenças significativas. No entanto, ocorreu um aumento na proporção de ácidos graxos ômega 3 e DHA no plasma seminal, uma melhora na capacidade antioxidante e redução na taxa de fragmentação do DNA após o final do tratamento.

Em contrapartida, em um pequeno estudo clínico randomizado duplo-cego realizado por Conquer et al. (2000), 28 homens com redução da motilidade dos espermatozoides foram divididos em três grupos: o primeiro recebeu 400 mg de DHA, o segundo 800 mg de DHA e o terceiro placebo, diariamente, durante 3 meses. Ao final do estudo, os resultados demonstraram que a suplementação com DHA não teve efeito em relação a melhora dos parâmetros do sêmen, incluindo a motilidade.

Outro estudo clínico duplo-cego randomizado realizado com 211 homens inférteis observou uma melhora significativa na contagem total, concentração, morfologia e motilidade dos espermatozoides do grupo que recebeu suplementação com cápsulas contendo 1120 mg de EPA e 720 mg de DHA durante 32 semanas, em comparação ao grupo placebo, que recebeu cápsulas com óleo de milho e 1% de óleo de peixe (SAFARINEJAD, 2010).

Alguns dos estudos analisados trouxeram resultados positivos quanto aos níveis de DHA na melhora de parâmetros como morfologia e motilidade espermática (GONZÁLES-RAVINA et al., 2020; MARTÍNEZ-SOTO et al., 2016). Porém, outro estudo expôs um resultado divergente, onde o DHA não teria efeito na melhora de parâmetros do sêmen. Contudo, esse estudo teve uma amostra pequena de pessoas que se submeteram ao mesmo. Nesse caso, mais estudos detalhados e precisos seriam necessários para avaliar a eficácia do DHA em relação à melhora dos parâmetros do sêmen (CONQUER et al., 2000; SAFARINEJAD, 2010). Também se sabe da importância do ômega 3 como um fator anti-inflamatório e antioxidante, o que traz benefícios para a diminuição de ROS e, conseqüentemente, para a fertilidade masculina (SKORACKA, 2020).

Vitamina B12

A vitamina B12, também conhecida como Cobalamina, está presente naturalmente apenas em alimentos de origem animal. Com isso, ao longo do tempo, veganos e vegetarianos possuem risco aumentado de desenvolver uma deficiência dessa vitamina (VANDERHOUT et al., 2021).

Pesquisas mostraram que grande parte da população estudada no mundo possui baixos níveis ou deficiência da vitamina B12 (YAIKHOMBA, 2015; ZHANG, 2017). Estudos também apontaram que as concentrações mais baixas de B12 foram encontradas em homens inférteis, se comparado com homens férteis (BANIHANI, 2017 apud DHILLON; SHAHID; HUSAIN, 2007). Os níveis séricos da vitamina B12 possuem ligação com a concentração, motilidade, morfologia e danos ao DNA do espermatozoide. Sendo assim, baixos níveis plasmáticos da cobalamina têm sido associados a infertilidade masculina (BANIHANI, 2017).

Evidências apontam que a suplementação de B12, pode auxiliar na resposta da síndrome metabólica sistêmica que também é responsável pela infertilidade devido a inflamação. Os níveis da vitamina B12 quando reduzidos, podem diminuir a qualidade do sêmen devido a um aumento na concentração das espécies reativas de oxigênio no sêmen e nos órgãos reprodutivos. Isso ocorre pois os níveis elevados de ROS no sêmen irão aumentar a lesão oxidativa espermática, que ocasionará em uma redução da quantidade e qualidade do espermatozoide (BANIHANI, 2017).

Notou-se que baixos níveis de B12 resultam em um acúmulo de homocisteína (hiperhomocisteinemia) e que esse acúmulo pode gerar um ambiente tóxico. Esse ambiente fará com que haja uma redução na contagem e motilidade dos espermatozoides, levando a possíveis distúrbios reprodutivos (VANDERHOUT et al., 2021).

Durante a busca por artigos e estudos que correlacionam a B12 com a infertilidade masculina, pode-se perceber que seriam necessários mais estudos específicos para assegurar que a suplementação dessa vitamina seja eficiente. Porém, com os atuais e principais resultados encontrados durante a revisão narrativa, pode-se notar que a B12 tem um efeito positivo na melhora da concentração, motilidade e morfologia espermática, e ocorre uma diminuição nos danos do DNA espermático e que, quando os níveis de B12 se encontram baixos, tem-se uma redução na qualidade do sêmen (BANIHANI, 2017; VANDERHOUT et al., 2021).

Vitamina C

A vitamina C, também conhecida como ácido ascórbico, é um micronutriente encontrado em diversos alimentos, principalmente em frutas, vegetais e verduras. Por possuir ações como a redução dos danos ao DNA, que acontece devido a sua capacidade em eliminar os ROS e a peroxidação lipídica, a vitamina C é considerada uma das principais vitaminas com ação antioxidante (PASCOAL et al., 2022). É responsável por 65% da atividade antioxidante seminal, atuando na formação, crescimento e desenvolvimento dos espermatozoides, podendo afetar a integridade e estrutura dos mesmos (VANDERHOUT et al., 2021).

Segundo Colagar e Marzony (2009), encontrou-se níveis mais baixos de vitamina C no plasma seminal nos homens com infertilidade idiopática do que comparado com os níveis encontrados em homens férteis. Essa diferença pode indicar uma possível associação do ácido ascórbico à infertilidade masculina, possivelmente alterando a qualidade e os parâmetros do sêmen.

De acordo com o estudo realizado por AKMAL et al. (2006), depois de realizada uma suplementação de 2 mg por dia durante 2 meses com vitamina C em homens inférteis, houve uma melhora da contagem, motilidade e morfologia espermática. Esse resultado indicou que a suplementação da vitamina C está ligada com uma melhora nos níveis seminais de vitamina C, o que diminuiu os problemas de infertilidade nos homens estudados.

Em um estudo clínico randomizado, 20 parceiros masculinos de casais que sofrem com abortos de repetição, receberam suplementação de 250mg diários de vitamina C durante 3 meses e 20 homens férteis saudáveis participaram como grupo controle do estudo. Após o tratamento com a vitamina C, obteve-se uma melhora na concentração e na morfologia espermática no grupo dos 20 homens que sofreram a intervenção. Porém, esses níveis melhorados ainda não foram suficientes para ultrapassar os níveis encontrados no grupo controle com homens férteis (HAMIDIAN et al., 2020).

Segundo estudo realizado por Song et al. (2006), destacou-se através da análise dos parâmetros do sêmen que homens com baixos níveis seminais de ácido ascórbico apresentam maiores danos e uma maior taxa de fragmentação do DNA dos espermatozoides.

Os estudos selecionados mostraram uma relação positiva entre os baixos níveis séricos da vitamina C e a infertilidade masculina, sendo esse nutriente atuante no processo de desenvolvimento dos espermatozoides (AKMAL et al., 2006; COLAGAR; MARZONY, 2009). O ácido ascórbico possui resultados que evidenciam a sua ação antioxidante, diminuindo a concentração de ROS e podendo melhorar a fertilidade masculina. De maneira geral, pode-se observar uma melhora nos parâmetros de contagem, motilidade e morfologia espermática, além da diminuição da taxa de fragmentação do DNA (SONG et al., 2006). Contudo, um dos estudos analisados trouxe como resultado a melhora da morfologia e concentração espermática, na qual o grupo suplementado não ultrapassou os parâmetros do grupo controle. Uma das limitações desse trabalho é o tamanho da amostra de estudo, que conta com pequena quantidade de pessoas participantes, sendo necessário mais estudos abrangendo o tema para validar esse resultado (HAMIDIAN et al., 2020).

Coenzima Q10

A Coenzima Q10 é um antioxidante lipossolúvel que pode ser produzido endogenamente pelo corpo e também é encontrado na dieta, principalmente em alimentos gordurosos, como carnes, peixes

e nozes. Ela é um componente importante para o metabolismo de energia mitocondrial e o seu nível no fluido seminal é correlacionado com a contagem e motilidade espermática. Sua forma reduzida é representada pela CoQH2 (ubiquinol), a qual inibe a oxidação do DNA e a peroxidação das proteínas (SMITS et al., 2019 apud LITARRU; TIANU, 2007).

A membrana plasmática espermática possui altos níveis de ácidos graxos poli-insaturados, podendo assim ser muito suscetível ao estresse oxidativo. Devido a CoQ10 ser um antioxidante lipossolúvel e que possui papel no transporte de elétrons na fosforilação oxidativa das mitocôndrias, na proteção contra ação dos ROS e na regeneração das formas ativas do ácido ascórbico (vitamina C) e tocoferol (NADJARZADEH et al., 2011 apud ARROYO et al., 2000), temos a CoQ10 como fator influenciador nos parâmetros ligados à infertilidade masculina. Os níveis de CoQ10 nos tecidos do corpo humano tendem a diminuir progressivamente a partir dos 21 anos de idade (NADJARZADEH et al., 2011 apud CRANE, 2001).

Balercia et al. (2004) realizaram um estudo na qual administraram oralmente a CoQ10 (200 mg/dia, duas vezes ao dia durante 6 meses) para 22 pacientes masculinos, que sofriam com infertilidade há pelo menos 3 anos. Após os meses de estudo e analisando as amostras e parâmetros espermáticos, mostrou-se que os níveis plasmáticos da CoQ10 aumentaram com a suplementação e que, nas células espermáticas, também ocorreu esse aumento. Foi apontado também uma melhora na motilidade e nos parâmetros de velocidade (VCL e VSL) espermática, porém não se teve melhora na morfologia e na quantidade de concentração espermática.

No estudo controlado duplo-cego realizado por Balercia et al. (2009) foi analisado, em 60 homens com astenoteratozoospermia idiopática, o efeito da CoQ10 para a motilidade do espermatozoide nos homens inférteis durante 6 meses. Como resultado, foi observado o aumento da concentração da CoQ10 seminal no grupo suplementado e, também, melhora na motilidade espermática.

Em outro estudo controlado duplo-cego, realizado por Safarinejad et al. (2012) e feito com 228 homens inférteis, foram analisados os parâmetros de concentração, motilidade e morfologia espermática. Depois de 28 semanas suplementando um grupo de participantes com ubiquinona (forma reduzida da CoQ10), foi observada melhora significativa na densidade, motilidade e morfologia dos espermatozoides se comparado com o grupo controle.

No ensaio clínico controlado duplo-cego realizado por Nadjarzadeh et al. (2014), feito com 47 homens inférteis e com oligoastenoteratozoospermia (OAT), um grupo foi aleatoriamente escolhido para receber 200 mg/dia de CoQ10 enquanto o outro recebia placebo durante 16 semanas. Analisando os resultados, foi possível notar um aumento na capacidade antioxidante total do grupo suplementado, porém não tiveram alterações significativas quanto a densidade, motilidade ou morfologia no mesmo grupo. Em comparação com o grupo controle, o grupo que recebeu CoQ10 teve um aumento da catalase e da superóxido dismutase (SOD) no sêmen desses homens inférteis.

Segundo o estudo de Safarinejad (2012), após 12 meses de suplementação com a CoQ10, observou-se uma melhora significativa da espermatogênese através do aumento da concentração média, motilidade progressiva e taxa de morfologia normal dos espermatozoides. Além dos resultados com a CoQ10 encontrado pelos estudos, também se teve uma melhora nos parâmetros dos espermatozoides pela suplementação de ubiquinol, que é a forma reduzida da CoQ10.

Analisando os resultados dos estudos encontrados sobre a melhora nos parâmetros do sêmen através dos níveis de CoQ10, é importante destacar o que Skoracka et al. (2020) trouxe sobre a quantidade ingerida de CoQ10 através dos alimentos na dieta. Ele aponta que essa quantidade não seria suficiente para melhorar os parâmetros de qualidade do sêmen, mas que a suplementação de CoQ10 seria necessária para melhorar os níveis.

Em estudo realizado por Alahnar et al. (2021) com 60 homens inférteis (com oligoastenozoospermia) e 40 homens férteis (grupo controle) suplementou-se 200 mg de CoQ10 durante 3 meses. Como resultado, foi observado o aumento da concentração espermática, a motilidade progressiva e total, a concentração de CoQ10 no fluido seminal, a capacidade antioxidante e as concentrações da enzima glutatona peroxidase nos homens inférteis, além de mostrar também que a concentração de ROS e a taxa de fragmentação do DNA seminal diminuíram.

Os resultados obtidos nos estudos, apontam que a CoQ10 suplementada aumenta os níveis do plasma seminal e que também há melhora na capacidade antioxidante do homem, marcado pela diminuição da concentração de ROS, que em excesso prejudica a fertilidade masculina (BALERCIA et al., 2009; SAFARINEJAD et al., 2012). Porém, em relação a melhora direta dos parâmetros de morfologia e concentração espermática, obteve-se resultados divergentes entre os estudos (BALERCIA et al., 2004; NADJARZADEH et al., 2014). Dentre os artigos analisados, tivemos a maior parte dos resultados com a suplementação de CoQ10 trazendo benefícios no auxílio do tratamento da infertilidade masculina (ALAHNAR et al., 2021; BALERCIA et al., 2009; SAFARINEJAD et al., 2012). Contudo, estudos em que os resultados não foram tão positivos também foram apresentados, indicando que a realização de mais experimentos seria benéfica para a validação desse efeito (BALERCIA et al., 2004; NADJARZADEH et al., 2014). Outro fato a se considerar é que a ubiquinona também foi citada entre os estudos, podendo ter uma correlação com a melhora de alguns parâmetros ligados à infertilidade (SAFARINEJAD, 2012).

Vitamina E

A vitamina E, também conhecida como tocoferol, é um antioxidante lipossolúvel vital responsável por neutralizar o excesso de ROS, proteger a membrana celular espermática e prevenir a peroxidação lipídica (AHMADI, 2016).

A membrana celular espermática dos homens é formada por colesterol, fosfolipídios e ácidos graxos poli-insaturados, sendo que a distribuição e proporção adequada desses componentes são imprescindíveis para a função e vitalidade dos espermatozoides. Sendo assim, como antioxidante e protetor dos lipídios de membrana, a vitamina E é essencial para favorecer a morfologia e a motilidade dos espermatozoides (VANDERHOUT et al., 2021).

Em um estudo clínico realizado por Greco et al. (2005), 64 homens com infertilidade idiopática e elevada taxa de fragmentação do DNA foram divididos em um grupo com tratamento antioxidante, recebendo 1g de vitamina E e 1g de vitamina C diariamente por 2 meses e um grupo placebo. A taxa de fragmentação do DNA foi drasticamente reduzida no grupo de intervenção. Entretanto, não houveram mudanças significativas nos parâmetros do sêmen, como motilidade, morfologia e concentração.

Moslemi e Tavanbakhsh (2011) estudaram 690 homens com astenoteratozoospermia idiopática, os quais receberam diariamente 200 µg de Selênio em associação com 400 UI de vitamina E, por pelo menos 100 dias. Ao final do estudo, foi observado uma melhora significativa na motilidade e morfologia dos espermatozoides.

Em contrapartida, em um estudo clínico randomizado duplo-cego, um total de 101 homens foram divididos em dois grupos, sendo um grupo recebendo 400 mg de vitamina E diariamente e o outro grupo placebo durante 3 meses. Embora tenha ocorrido uma melhora significativa na motilidade e morfologia espermática no grupo com suplementação de vitamina E, um aumento semelhante foi observado no grupo placebo. Pesquisadores acreditam que esses resultados possam ser explicados pelo efeito de Hawthorne, baseado na concepção de que o comportamento dos indivíduos muda positivamente quando sabem que estão sendo observados (MATORRAS et al., 2020 apud FRANKE; KAUL, 1978). É possível presumir que os homens selecionados para este estudo adotaram hábitos de vida mais saudáveis, e que essas mudanças estão relacionadas com a melhora nos parâmetros do sêmen em ambos os grupos (MATORRAS et al., 2020).

Durante a busca por estudos que mostrassem a ligação da vitamina E com a infertilidade masculina, pode-se perceber uma dificuldade em encontrar artigos e estudos realizados em humanos, uma vez que a maioria foi realizada em animais. Contudo, nos principais estudos atuais encontrados, notou-se que a vitamina E possui efeito na diminuição do estresse oxidativo, ROS e de danos ao DNA, o que melhoraria a infertilidade (VANDERHOUT et al., 2021; MOSLEMI; TAVANBAKSH, 2011). Porém, não houve grandes resultados em melhorar significativamente os parâmetros do sêmen, como a motilidade, concentração e morfologia espermática (GRECO et al., 2005).

Selênio

O selênio é um mineral fundamental para a fertilidade masculina, pois ele atua na manutenção da integridade da estrutura dos espermatozoides, na formação da testosterona, espermatogênese, diminuição da peroxidação lipídica, redução da síntese de ROS nos espermatozoides e no aumento da atividade da enzima antioxidante glutathiona peroxidase (AHMADI et al., 2016; SALAS-HUETOS et al., 2019). Já a N-acetilcisteína é um composto natural originado da L-cisteína que atua como um precursor da enzima glutathiona peroxidase (AHAMADI et al., 2016 apud MISTRY et al., 2012).

Em um estudo clínico controlado realizado por Safarinejad e Safarinejad (2009), 468 homens inférteis com oligoastenoteratospermia idiopática foram randomizados para receber 200 µg de selênio, 600 mg de N-acetilcisteína, 200 µg de selênio associado com 600 mg de N-acetil-cisteína ou placebo diariamente durante 26 semanas. Ao final do estudo, todos os parâmetros do sêmen melhoraram significativamente com o tratamento com selênio ou N-acetilcisteína, e efeitos benéficos adicionais foram encontrados em homens que receberam ambos os nutrientes.

Keskes-Ahmmar et al., (2003) desenvolveram um estudo clínico randomizado com 54 homens inférteis, os quais foram divididos em um grupo com 28 indivíduos que receberam diariamente 400 mg de vitamina E associado com 225 mg de selênio durante 3 meses e outro grupo com 26 indivíduos que receberam 4,5g diariamente de vitamina B pelo mesmo período. Em contraste com a suplementação de vitamina B, os autores concluíram que a suplementação de vitamina E e selênio produziu uma melhora significativa na motilidade espermática e na peroxidação lipídica.

Em um estudo clínico randomizado cego, 11 homens saudáveis seguiram uma dieta com alimentos naturalmente baixos ou altos em selênio durante 120 dias. Nos primeiros 21 dias, a ingestão dietética diária de selênio foi de 47 µg, seguida de 13 µg por dia na dieta baixa em selênio ou 297 µg por dia na dieta alta em selênio durante os próximos 99 dias. Através da análise do sêmen, foi possível identificar um aumento nas quantidades de selênio no plasma seminal e na motilidade espermática (HAWKES; TUREK, 2001).

Analisando os resultados encontrados, temos uma relação positiva da suplementação de selênio com os parâmetros ligados à fertilidade masculina e a diminuição da peroxidação lipídica. Contudo, pode-se perceber que a maioria dos artigos e estudos encontrados, trabalhavam com outros compostos associados a suplementação de selênio (SAFARINEJAD; SAFARINEJAD, 2009; KESKES-AHMMAR et al., 2003; HAWKES; TUREK, 2001). Isso mostra uma possível necessidade de mais estudos específicos isolados do selênio e parâmetros ligados à infertilidade ou ação antioxidante para uma maior segurança dos resultados.

Suplementação de Multi-antioxidantes

Considera-se a ação em conjunto dos diferentes antioxidantes, uma opção de terapia nutricional eficiente para auxiliar o tratamento da infertilidade masculina. Isso deve-se a ação isolada de cada composto, mas também pelo benefício que podem trazer quando usados em associação a outros compostos (AHMADI et al., 2016).

Em um estudo clínico, 20 pacientes inférteis com astenoteratozoospermia receberam suplementação de 1500 mg de L-carnitina, 60 mg de vitamina C, 20 mg de CoQ10, 10 mg de vitamina E, 10 mg de zinco, 200 mg de ácido fólico, 50 mg de selênio e 1 mg de vitamina B12 durante 12 meses. Após a comparação de amostras de sêmen antes e após o término do estudo, foi observado um aumento significativo nos parâmetros do sêmen, como morfologia, motilidade, integridade e concentração, além de uma diminuição na taxa de degradação do DNA espermático (ABAD et al., 2013).

Steiner et al. (2020) desenvolveram um estudo clínico duplo-cego randomizado, no qual 174 homens foram divididos em dois grupos, um para receber uma formulação de antioxidantes contendo 500 mg de vitamina C, 400 mg de vitamina E, 0,20 mg de selênio, 1000 mg de L-carnitina, 20 mg de

zinco, 1000 µg de ácido fólico e 10 mg de licopeno diariamente, e um grupo placebo durante 3 meses. Após o período de suplementação, os resultados demonstraram que os antioxidantes não levaram a uma melhora dos parâmetros do sêmen, como morfologia, motilidade, concentração e taxa de fragmentação do DNA.

Em outro estudo, 1645 homens inférteis receberam suplementação de antioxidantes contendo 50 mg de vitamina E, 500 mg de vitamina C e 100mg de CoQ10 diariamente por 3 meses. Após comparação dos resultados encontrados nas amostras de sêmen coletadas antes da intervenção e após 3 meses, foi observado que terapia nutricional com antioxidantes diminui a taxa de fragmentação do DNA espermático e melhora os parâmetros do sêmen (SALEHI et al., 2019).

Em contrapartida, em um estudo clínico randomizado realizado por Knudtson et al. (2021) com os parceiros homens de casais que frequentam clínicas de fertilidade nos EUA, foi analisado a influência da suplementação de uma formulação de antioxidantes contendo 500 mg de vitamina C, 400 mg de vitamina E, 0.20 mg de selênio, 1000 µg de ácido fólico, 1000 mg de L-carnitina, 20 mg de zinco, 2000 IU de vitamina D, e 10 mg de licopeno. De acordo com os resultados encontrados, homens que possuem níveis plasmáticos suficientes destes nutrientes não apresentaram benefícios em relação aos parâmetros do sêmen e da fertilidade masculina.

Em estudo realizado com 169 homens, com oligoastenoteratozoospermia idiopática e presença de infertilidade a 2 anos, todos receberam suplementação de antioxidantes com 120 mg de CoQ10, 80 mg de vitamina C e 40 mg de vitamina E diariamente por 6 meses. Recolheram amostras de sangue para estudo antes da suplementação, 3 meses após e ao final dos 6 meses. Melhoras significativas puderam ser observadas nos parâmetros do sêmen, como na motilidade e concentração espermática. Esses resultados positivos possivelmente têm como causa a mediação ocorrida pela cadeia respiratória mitocondrial e pela ação antioxidante desses nutrientes (KOBORI et al., 2014).

Os resultados da suplementação com antioxidantes parecem ser conflitantes, no entanto, é importante a atenção aos níveis plasmáticos individuais de cada antioxidante nos homens estudados, pensando na suplementação específica para cada demanda individual. Isso acontece pois quando os níveis se encontram adequados e saudáveis, muitas vezes não se tem um resultado satisfatório (KNUDTSON et al., 2021). Mas, em casos em que o participante começava com níveis séricos baixos, após a suplementação, pode-se perceber uma melhora nos parâmetros ligados à infertilidade masculina (KOBORI et al., 2014; ABAD et al., 2013; SALEHI et al., 2019).

CONCLUSÃO

Essa revisão narrativa apontou para uma relação positiva da suplementação de alguns antioxidantes com a redução de ROS, ocasionando a melhora dos parâmetros seminais e, conseqüentemente, da infertilidade masculina. Porém, alguns estudos também se mostraram conflitantes, sendo necessários mais estudos específicos para garantir que a suplementação de nutrientes pode ser positiva em casos de infertilidade.

Os antioxidantes que apresentaram mais resultados benéficos para a fertilidade masculina, segundo os estudos, foram o ômega 3, a CoQ10, a vitamina C e o zinco associado ao folato. Em contrapartida, os antioxidantes que demonstraram resultados controversos e necessitam de estudos mais aprofundados, encontram-se a vitamina B12, vitamina E e o selênio. Para as suplementações em questão, deve-se destacar a importância de analisar a individualidade de cada homem e de seus níveis plasmáticos para cada antioxidante. Conforme os estudos apontaram, esses nutrientes têm efeitos positivos quando suplementados especificamente em homens que apresentaram deficiências dos mesmos.

REFERÊNCIAS

ABAD, C.; AMENGUAL, M. J.; GOSÁLVEZ, J.; COWARD, K.; HANNAOUI, N.; BENET, J.; GARCÍA-PREIRÓ, A.; PRATS, J. Effects of oral antioxidant treatment upon the dynamics of human

sperm DNA fragmentation and subpopulations of sperm with highly degraded DNA. **Andrologia**, v. 45, n. 3, p. 211-216, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22943406/>. Acesso em: 20 dez. 2022.

AHMADI, S.; BASHIRI, R.; GHADIRI-ANARI, A.; NADJARZADEH, A. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. **International Journal of Reproductive Biomedicine**, v. 14, n. 12, p. 729-736, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28066832/>. Acesso em: 10 dez. 2022.

AKMAL, M.; QADRI, J. Q.; AL-WAILI, N. S.; THANGAL, S.; HAQ, A.; SALOOM, K. Y. Improvement in human semen quality after oral supplementation of vitamin C. **Journal of medicinal food**, v. 9, n. 3, p. 440-442, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17004914/#:~:text=This%20study%20showed%20that%20vitamin,the%20semen%20quality%20towards%20conception.> Acesso em: 10 dez. 2022.

ALAHMAR, A. T.; CALOGERO, A. E.; SENGUPTA, P.; DUTTA, S. Coenzyme Q10 Improves Sperm Parameters, Oxidative Stress Markers and Sperm DNA Fragmentation in Infertile Patients with Idiopathic Oligoasthenozoospermia. **The world journal of men's health**, v. 39, n. 2, p. 346-351, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32009311/>. Acesso em: 15 dez. 2022.

BALERCIA, G.; BULDREGHINI, E.; VIGNINI, A.; TIANO, L.; PAGGI, F.; AMOROSO, S.; RICCIARDO-LAMONICA, G.; BOSCARO, M.; LENZI, A.; LITTARRU, G. Coenzyme Q10 treatment in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. **Fertility and sterility**, v. 91, n. 5, p. 1785-1792, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18395716/>. Acesso em: 15 nov. 2022.

BALERCIA, G.; MOSCA, F.; MANTERO, F.; BOSCARO, M.; MANCINI, A.; RICCIARDO-LAMONICA, G.; LITTARRU, G. Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study. **Fertility and sterility**, v. 81, n. 1, p. 93-98, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14711549/>. Acesso em: 15 nov. 2022.

BANIHANI, S. A. Vitamin B12 and Semen Quality. **Biomolecules**, v. 7, n. 2, p. 42, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28598359/>. Acesso em: 10 nov. 2022.

BUHLING, K.; SCHUMACHER, A.; EULENBURG, C. Z.; LAAKMANN, E. Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility: a meta-analysis and systematic review. **Reproductive biomedicine online**, v. 39, n. 2, p. 269-279, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31160241/>. Acesso em: 10 nov. 2022.

COLAGAR, A. H.; MARZONY, E. T. Ascorbic Acid in human seminal plasma: determination and its relationship to sperm quality. **Journal of clinical biochemistry and nutrition**, v. 45, n. 2, p. 144-149, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2735625>. Acesso em: 23 out. 2022.

CONQUER, J. A.; MARTIN, J. B.; TUMMON, I.; WATSON, L.; TEKPETEY, F. Effect of DHA supplementation on DHA status and sperm motility in asthenozoospermic males. **Lipids**, v. 35, n. 2, p. 149-154, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10757545/#:~:> Acesso em: 20 out. 2022.

EBISCH, I. M.; PIERIK, F. H.; DE JONG, F. H.; THOMAS, C. M.; STEEGERS-THEUNISSEN, R. P.; Does folic acid and zinc sulphate intervention affect endocrine parameters and sperm characteristics in men? **International journal of andrology**, v. 29, n. 2, p. 339-345, 2006.

FALSIG, A. L.; GLEERUP, C. S.; KNUDSEN, U. B.; The influence of omega-3 fatty acids on semen quality markers: a systematic PRISMA review. **Andrology**, v. 7, n. 6, p. 794-803, 2019.

Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31116515/#:~:text=Fourteen%20of%20the%20included%20studies,no%20meta%2Danalysis%20was%20performed>. Acesso em: 20 out. 2022.

GONZÁLES-RAVINA, C.; AGUIRRE-LIPPERHEIDE, M.; PINTO, F.; MARTÍN-LOZANO, D.; FERNÁNDEZ-SÁNCHEZ, M.; BLASCO, V.; SANTAMARÍA-LÓPEZ, E.; CANDENAS, L. Effect of dietary supplementation with a highly pure and concentrated docosahexaenoic acid (DHA) supplement on human sperm function. **Reproductive biology**, v. 18, n. 3, p. 282-288, 2018.

Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29934046/#:~:text=No%20differences%20were%20found%20in%20any%20molecular%20semen%20parameter%20except,was%20observed%20after%20DHA%20treatment>. Acesso em: 20 out. 2022.

GRECO, E.; IACOBELLI, M.; RIENZI, L.; UBALDI, F.; FERRERO, S.; TESARIK, J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. **Journal of andrology**, v. 26, n. 3, p. 349-353, 2005. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15867002/#:~:text=No%20difference%20in%20the%20pretreatment,a%20relatively%20short%20time%20period>. Acesso em: 20 out. 2022.

HAMIDIAN, S.; TALEBI, A. R.; FESAHAAT, F.; BAYAT, M.; MIRJALILI, A. M.; ASHRAFZADEH, H. R.; RAJABI, M.; MONTAZERI, F.; BABAEI, S. The effect of vitamin C on the gene expression profile of sperm protamines in the male partners of couples with recurrent pregnancy loss: A randomized clinical trial. **Clinical and experimental reproductive medicine**, v. 47, n. 1, p. 68-76, 2020. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127905/#:~:text=Conclusion,partners%20of%20couples%20with%20RPL>. Acesso em: 16 out. 2022.

HAWKES, W. C.; TUREK, P. J.; Effects of dietary selenium on sperm motility in healthy men.

Journal of andrology, v. 22, n. 5, p. 764-772, 2001. Disponível em:

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11545288/#:~: .](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11545288/#:~:) Acesso em: 16 nov. 2022.

KESKES-AMMAR, L.; FEKI-CHAKROUN, N.; REBAI, T.; SAHNOUN, Z.; GHOZZI, H.; HAMMAMI, S.; ZGHAL, K.; FKI, H.; DAMAK, J.; BAHLOUL, A. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. **Archives of andrology**, v. 49, n. 2, p. 83-94, 2003. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01485010390129269>. Acesso em: 20 nov. 2022.

KNUDTSON, J. F.; SUN, F.; COWARD, R. M.; HANSEN, K. R.; BARNHART, K. T.; SMITH, J.; LEGRO, R. S.; DIAMOND, M. P.; KRAWETZ, S. A.; ZHANG, H.; USADI, R.; BAKER, V. L.; SANTORO, N.; STEINER, A. Z. The relationship of plasma antioxidant levels to semen parameters: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. **Journal of assisted reproduction and genetics**, v. 38, n. 11, p. 3005-3013, 2021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34455507/>. Acesso em: 16 nov. 2022.

KOBORI, Y.; OTA, S.; SATO, R.; YAGI, H.; SOH, S.; ARAI, G.; OKADA, H. Antioxidant cosupplementation therapy with vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 in patients with

oligoasthenozoospermia. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Società italiana di ecografia urologica e nefrologica*, v. 86, n. 1, p. 1-4, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24704922/>. Acesso em: 29 nov. 2022.

MARTÍNEZ-SOTO, J. C.; DOMINGO, J. C.; CORDOBILLA, B.; NICOLÁS, M.; FERNÁNDEZ, L.; ALBERO, P.; GADEA, J.; LANDERAS, J. Dietary supplementation with docosahexaenoic acid (DHA) improves seminal antioxidant status and decreases sperm DNA fragmentation. *Systems biology in reproductive medicine*, v. 62, n. 6, p. 387-395, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27792396/>. Acesso em: 7 dez. 2022.

MARTINS, A. D., MAJZOUN, A.; AGAWAL, A. Metabolic Syndrome and Male Fertility. *The world journal of men's health*, v. 37, n. 2, p. 113-127, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6479081/>. Acesso em: 6 dez. 2022.

MATORRAS, R.; PÉREZ-SANZ, J.; CORCÓSTEGUI, B.; PÉREZ-RUIZ, I.; MALAINA, I.; QUEVEDO, S.; ASPICHUETA, F.; CRISOL, L.; MARTINEZ-INDART, L.; PRIETO, B.; EXPÓSITO, A. Effect of vitamin E administered to men in infertile couples on sperm and assisted reproduction outcomes: a double-blind randomized study. *F&S reports*, v. 1, n. 3, p. 219-226, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34223248/>. Acesso em: 6 dez. 2022.

MOSLEMI, M. K.; TAVANBAKHS, S. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate. *International journal of general medicine*, v. 4, p. 99-104, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21403799/#:~:text=Conclusions%3A%20>. Acesso em: 16 dez. 2022.

NADJARZADEH, A.; SADEGHI, M. R.; AMIRJANNATI, N.; VAFA, M. R.; MOTEVALIAN, S. A.; GOHARI, M. R.; AKHONDI, M. A.; YAVARI, P.; SHIDFAR, F. Coenzyme Q10 improves seminal oxidative defense but does not affect on semen parameters in idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: a randomized double-blind, placebo controlled trial. *Journal of endocrinological investigation*, v. 34, n. 8, p. 224-28, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21399391/>. Acesso em: 11 dez. 2022.

NADJARZADEH, A.; SHIDFAR, F.; AMIRJANNATI, N.; VAFA, M. R.; MOTEVALIAN, S. A.; GOHARI, M. R.; KAKHKI, S. A. N.; AKHONDI, M. M.; SADEGHI, M. R. Effect of Coenzyme Q10 supplementation on antioxidant enzymes activity and oxidative stress of seminal plasma: a double-blind randomised clinical trial. *Andrologia*, v. 46, n. 2, p. 177-183, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23289958/>. Acesso em: 11 dez. 2022.

NASSAN, F. L.; CHAVARRO, J. E.; TANRIKUT, C. Diet and men's fertility: does diet affect sperm quality? *Fertility and sterility*, v. 110, n. 4, p. 570-577, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30196939/>. Acesso em: 7 dez. 2022.

OMU, A. E.; AL-AZEMI, M. K.; KEHINDE, E. O.; ANIM, J. T.; ORIOWO, M. A.; MATHEW, T. C. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. *Medical principles and practice : international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, v. 17, n. 2, p. 108-116, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18287793/#:>). Acesso em: 3 dez. 2022.

PASCOAL, G.; GERALDI, M. V.; MARÓSTICA, M. R. JR.; ONG, T. P. Effect of Paternal Diet on Spermatogenesis and Offspring Health: Focus on Epigenetics and Interventions with Food Bioactive

Compounds. **Nutrients**, v. 14, n. 10, p. 2150, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35631291/>. Acesso em: 3 dez. 2022.

RAIGANI, M.; YAGHMAEI, B.; AMIRJANNTI, N.; LAKPOUR.; AKHONDI, M. M.; ZERAATI, H.; HAJIHOSSEINAL, M.; SADEGHI, M. R.; The micronutrient supplements, zinc sulphate and folic acid, did not ameliorate sperm functional parameters in oligoasthenoteratozoospermic men. **Andrologia**, v. 46, n. 9, p. 956-962, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24147895/>. Acesso em: 29 nov. 2022.

SALAS-HUETOS, A.; JAMES, E. R.; ASTON, K. I.; JENKINS, T. G.; CARRELL, D. T. Diet and sperm quality: Nutrients, foods and dietary patterns. **Reproductive biology**, v. 19, n. 3, p. 219-224, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31375368/>. Acesso em: 6 dez. 2022.

SAFARINEJAD, M. R. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomised study. **Andrologia**, v. 43, n. 1, p. 38-47, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21219381/>. Acesso em: 3 dez. 2022.

SAFARINEJAD, M, R. The effect of coenzyme Q₁₀ supplementation on partner pregnancy rate in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia: an open-label prospective study. **International urology and nephrology**, v. 44, n. 3, p. 689-700, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22081410/#:~:text=Results%3A%2>. Acesso em: 19 nov. 2022.

SAFARINEJAD, M. R.; SAFARINEJAD, S. Efficacy of selenium and/or N-acetyl-cysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. **The Journal of urology**, v. 181, n. 2, p. 741-751, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19091331/#:~:text=All%20semen%20parameters>. Acesso em: 19 nov. 2022.

SAFARINEJAD, M. R.; SAFARINEJAD, S.; SHAFIEI, N.; SAFARINEJAD, S. Effects of the reduced form of coenzyme Q₁₀ (ubiquinol) on semen parameters in men with idiopathic infertility: a double-blind, placebo controlled, randomized study. **The Journal of urology**, v. 188, n. 2, p. 526-531, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22704112/#:~:text=Conclusions%3A%20Ubiquinol%20was%20significantly%20>. Acesso em: 13 nov. 2022.

SALEHI, P.; SHAHROKHI, S. Z.; KAMRAN, T.; AJAMI, A.; TAGHIVAR, S.; DEEMEH, M. R. Effect of antioxidant therapy on the sperm DNA integrity improvement; a longitudinal cohort study. **International journal of reproductive biomedicine**, v. 12, n. 2, p. 99-106, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31435587/>. Acesso em: 17. nov. 2022.

SCHISTERMAN, E. F.; SJAARDA, L. A.; CLEMONS, T.; CARRELL, D. T.; PERKINS, N. J.; JOHNSTONE, E.; LAMB, D.; CHANEY, K.; VAN VOORHIS, B. J.; RYAN, G., SUMMERS, K.; HOTALING, J.; ROBINS, J.; MILLS, J. L.; MENDOLA, P.; CHEN, Z.; DEVILBISS, E. A.; PETERSON, C. M.; MUMFORD, S. L.; Effect of Folic Acid and Zinc Supplementation in Men on Semen Quality and Live Birth Among Couples Undergoing Infertility Treatment: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 323, n. 1, p. 35-48, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31910279/>. Acesso em: 20 dez. 2022.

SKORACKSA, K.; EDER, P.; LYKOWSKA-SZUBER, L.; DOBROWOLSKA, A.; KRELA-KAZMIERCZAK, I. Diet and Nutritional Factors in Male (In)fertility-Underestimated Factors. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 5, p. 1400, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7291266/>. Acesso em: 8 dez. 2022.

SMITS, R. M.; MACKENZIE-PROCTOR, R.; YAZDANI, A.; STANKIEWICZ, M. T.; JORDAN, V.; SHOWELL, M. G.; Antioxidants for male subfertility. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 3, n. 3, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21249690/>. Acesso em: 17 dez. 2022.

STEINER, A. Z.; HANSEN, K. R.; BARNHART, K. T.; CEDARS, M. I.; LEGRO, R. S.; DIAMOND, M. P.; KRAWETZ, S. A.; USADI, R.; BAKER, V. L.; COWARD, R. M.; HUANG, H.; WILD, R.; MASSON, P.; SMITH, J. F.; SANTORO, N.; EISENBERG, E.; ZHANG, H. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. **Fertility and sterility**, v. 113, n. 3, p. 552-560, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111479/>. Acesso em: 4 dez. 2022.

SONG, G. J.; NORKUS, E. P.; LEWIS, V. Relationship between seminal ascorbic acid and sperm DNA integrity in infertile men. **International journal of andrology**, v. 29, n. 6, p. 569-575, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32111479/>. Acesso em: 3 dez. 2022.

VANDERHOUT, S. M.; RASTEGAR PANAH, M.; GARCIA-BAILO, B.; GRACE-FARFAGLIA, P.; SAMSEL, K.; DOCKRAY, J.; JARVI, K.; EL-SOHEMY, A.; Nutrition, genetic variation and male fertility. **Translational andrology and urology**, v. 10, n. 3, p. 1410-1431, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8039611/#:~:>. Acesso em: 7 dez. 2022.

WONG, W. Y.; MERKUS, H. M.; THOMAS, C. M.; MENKVELD, R.; ZIELHUIS, G. A.; STEEGERS-THEUNISSEN, R, P.; Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Fertility and sterility**, v. 77, n. 3, p. 491-498, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11872201/>. Acesso em: 9 nov. 2022.

YAIKHOMBA, T.; POSWAL, L.; GOYAL, S. Assessment of iron, folate and vitamin B12 status in severe acute malnutrition. **Indian journal of pediatrics**, v. 82, n. 6, p. 511-514, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25338494/>. Acesso em: 11 nov. 2022.

ZHANG, D. M.; YE, J. X.; MU, J. S.; CUI, X. P. Efficacy of Vitamin B Supplementation on Cognition in Elderly Patients With Cognitive-Related Diseases. **Journal of geriatric psychiatry and neurology**, v. 30, n. 1, p. 50-59, 2017. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0891988716673466>. Acesso em: 19 nov. 2022.

Publicado em: 29/05/2023.