

Infertilidade masculina: principais causas e terapêuticas emergentes, uma revisão

Male infertility: main causes and emerging therapies, a review

Infertilidad masculina: causas principales y terapias emergentes, una revisión

Recebido: 19/07/2022 | Revisado: 26/07/2022 | Aceito: 27/07/2022 | Publicado: 05/08/2022

Tauana Caroline Marconato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2524-5480>
Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil
E-mail: marconatatauana@gmail.com

Ricardo Ditzel Delle Donne

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1373-6813>
Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil
E-mail: ricardoditzel@gmail.com

Renata Marino Romano

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5578-4226>
Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil
E-mail: romano@unicentro.br

Marco Aurelio Romano

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1419-6185>
Universidade Estadual do Centro Oeste, Brasil
E-mail: mromano@unicentro.br

Resumo

O conceito de infertilidade e seus fatores predisponentes estão ainda em processo de descobrimento. Nos dias atuais, sabe-se que a maior parte dos casos de infertilidade está ligado ao homem e que sua rotina e hábitos de vida tem relevante importância nesse aspecto. O enfoque central foi para o estresse oxidativo, que decorre de atividades como consumo de álcool, tabaco e outras exposições ambientais, afetando diretamente a fertilidade por interferir, por exemplo, na produção hormonal e no próprio processo de espermatogênese. Foram analisados, após aplicação dos critérios de seleção, 48 artigos relacionados à infertilidade masculina, seus desencadeantes, entre eles o estresse oxidativo, bem como mecanismos terapêuticos sendo desenvolvidos para tal, tendo como base as plataformas SciELO e PubMed. Foi evidenciada a influência de fatores como hábitos de vida, alimentação e obesidade, além do fator genético, na etiologia da infertilidade. Dentre as medidas curativas, particularizam-se discussões sobre os estudos genéticos em células tronco como também no âmbito da medicina natural, ainda em desenvolvimento e por vezes negligenciada, juntamente com suplementos antioxidantes. Após um maior conhecimento sobre a efetividade de tais intervenções, conclui-se a relevância e necessidade de investimentos em tais estratégias, visando uma melhor qualidade de vida aos casais que desejam constituir um núcleo familiar e também diretamente aos homens que são, não raramente, estigmatizados pela condição de infertilidade. A presente revisão tem por finalidade descrever as principais causas de infertilidade masculina, com ênfase no estresse oxidativo, bem como das intervenções sendo desenvolvidas e que apresentam eficácia no seu tratamento.

Palavras-chave: Infertilidade masculina; Estresse oxidativo; Reprodução.

Abstract

The concept of infertility and its predisposing factors are still in the process of being discovered. Nowadays, it is known that most cases of infertility are linked to men and that their routine and life habits are relevant in this regard. The central one was oxidative stress, which stems from alcohol activities like other environmental consumption activities, directly affecting by interference, for example, in the production of spermatogenic substances and not environmentally suitable. After applying the selection criteria, 48 related to male infertility, triggers, among oxidative stress, as therapeutic mechanisms were analyzed, being articles developed for this, using SciELO and PubMed as tools. The influence of factors such as lifestyle, diet and obesity, in addition to the genetic factor, on the etiology of infertility was evidenced. Among the measures, curative measures on cells of genetic studies as well as in the field of natural medicine, still in development and sometimes ignored, together with antioxidant supplements are particularized. After a study of excellence for the construction of a project of better quality, it is necessary to develop a project of excellence of quality for family members, it is necessary to develop a project of excellence for family members in pairs, which offers an education work that is also in family quality studies, directly to employees due to their infertility condition. The present review aims to describe the main causes of male infertility, with emphasis on oxidative stress, as well as the interventions being developed and working on its treatment.

Keywords: Male infertility; Oxidative stress; Reproduction.

Resumen

El concepto de infertilidad y sus factores predisponentes aún están en proceso de ser descubiertos. Hoy en día se sabe que la mayoría de los casos de infertilidad están ligados a los hombres y que su rutina y hábitos de vida son relevantes en este sentido. El central fue el estrés oxidativo, que se deriva de las actividades del alcohol como otras actividades de consumo ambiental, afectando directamente por la interferencia, por ejemplo, en la producción de sustancias espermatogénicas y no ambientalmente adecuadas. Infertilidad masculina, desencadenantes, entre estrés oxidativo, como mecanismos terapéuticos siendo artículos desarrollados para ello, teniendo como herramientas SciELO y PubMed. Se evidenció la influencia de factores como el estilo de vida, la dieta y la obesidad, además del factor genético, en la etiología de la infertilidad. Entre las medidas, se particularizan medidas curativas sobre células de estudios genéticos así como en el campo de la medicina natural, aún en desarrollo y en ocasiones ignoradas, junto a suplementos antioxidantes. La construcción de un proyecto de mejor calidad, desarrollando un proyecto de excelente calidad para los familiares, desarrollando un proyecto de excelencia para los familiares y compañeros, ofreciendo un trabajo educativo que sea, también en estudios de calidad familiar, directamente a los empleados por la condición de infertilidad. La presente revisión tiene como objetivo describir las principales causas de la infertilidad masculina, con énfasis en el estrés oxidativo, así como las intervenciones que se están desarrollando y trabajando en su tratamiento.

Palabras clave: Infertilidad masculina; Estrés oxidativo; Reproducción.

1. Introdução

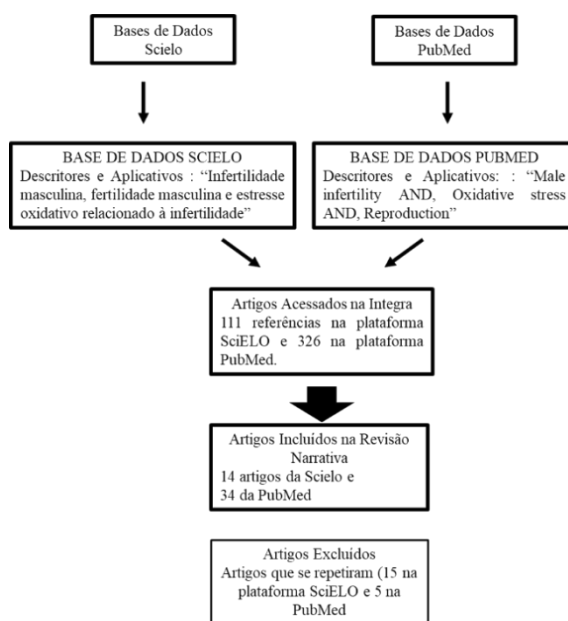
Ao considerarmos um panorama geral da população atual é evidente a maneira como os hábitos de vida e a qualidade desta sofreram modificações ao longo dos anos. Como reflexo disso, observamos um crescimento significativo da exposição a fatores contribuintes ao surgimento do estresse oxidativo, como exemplificado pelo aumento do consumo de álcool, que compromete as defesas antioxidantes e favorece a formação de espécies reativas de oxigênio pela cadeia de transporte de elétrons mitocondrial (Wu & Cederbaum, 2003), sendo um hábito muito mais comum em homens (*Drinking Too Much Alcohol Can Harm Your Health. Learn the Facts | CDC*, n.d.); ou ainda pela exposição à poluição do ar, cujo crescimento foi significativamente observado com o crescimento populacional e industrial, diretamente relacionada a problemas de fertilidade, pelo maior risco de disfunção imunológica, neuroinflamação e outros (Singh Sarla & Singh Sarla -, n.d.). O estresse oxidativo resulta de um desequilíbrio na produção das chamadas espécies reativas de oxigênio (ROS), cuja função abrange a regulação de processos celulares como secreção de insulina, produção de hormônios e, nos espermatozoides, estão envolvidas na transdução de sinais e reação acrossomal. Se em excesso, as ROS são prejudiciais a todas as células do organismo e, especialmente aos espermatozoides, por conterem grande quantidade de ácidos graxos insaturados em sua membrana e, graças a isso, grande sensibilidade à peroxidação lipídica (Saldarriaga Monsalve et al., 2020), bem como devido à sua capacidade antioxidante limitada (Cicek et al., 2021). O estresse oxidativo, associado a fatores como exposição ao sedentarismo, tabagismo, má nutrição, pesticidas e substâncias químicas estão entre possíveis influenciadores da infertilidade masculina, além dos fatores fisiológicos e genéticos do próprio indivíduo (Dissanayake et al., 2019). A infertilidade é observada comumente na clínica, com uma prevalência em 13 a 15% dos casais em todo o mundo, sendo maior em países subdesenvolvidos ou com recursos diagnósticos limitados, o homem pode ser responsável por 40-60% dos casos de infertilidade entre casais (Esteves et al., 2011). A presente revisão tem por finalidade descrever as principais causas de infertilidade masculina, com ênfase no estresse oxidativo, bem como das intervenções sendo desenvolvidas e que apresentam eficácia no seu tratamento. Além disso, identificar, a partir de análise sistemática, os fatores influenciadores no desenvolvimento de infertilidade, o estresse oxidativo e seus desencadeantes, bem como relacionar os tratamentos que atualmente vem sendo desenvolvidos e sua eficácia.

2. Metodologia

Trata-se de um estudo realizado através de uma revisão narrativa da literatura, não sistemática e de caráter exploratório qualitativa (Cordeiro et al., 2007). Na busca por artigos científicos foram utilizados os descritores infertilidade masculina, fertilidade masculina e estresse oxidativo relacionado à infertilidade, pesquisadas em português e inglês. Foram consultadas as

bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão para seleção: relação com o descritor, artigos inclusos nas respectivas bases de dados, publicação nos idiomas português e inglês; período de publicação do artigo compreendido nos últimos 5 anos (2015-2020), considerando apenas artigos e estudos randomizados controlados. Foram encontradas, dentro das especificações, 111 referências na plataforma SciELO e 326 na plataforma PubMed (Tabela 1). Na primeira fase da pesquisa foram aplicados os descritores e foi feita a leitura dos títulos dos artigos e de seus resumos. Após essa fase inicial, foram retirados os artigos que se repetiram (15 na plataforma SciELO e 5 na PubMed), totalizando 96 e 321, respectivamente. Foram, então, classificados com base nos critérios de relação com o tema e selecionados 14 artigos da SciELO e 34 da PubMed. Restaram, assim, 48 publicações selecionadas para leitura integral dos textos (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma demonstrativo dos critérios de seleção e quantidade de artigos para filtragem.



Fonte: Autores.

Tabela 1: Publicações utilizadas para elaboração e fundamentação deste trabalho de revisão.

Título	Objetivo	Autores	Ano
Curcumin nanomicelle improves semen parameters, oxidative stress, inflammatory biomarkers, and reproductive hormones in infertile men: A randomized clinical trial.	Investigar a oligoastenospermia em homens inférteis que procuraram remédio para infertilidade.	Alizadeh, F., Javadi, M., Karami, A. A., Gholaminejad, F., Kavianpour, M., & Haghigian, H. K	2018
Male partners of subfertile couples in which the spouse is obese display adverse weight and lifestyle associated with reduced sperm quality.	Avaliar a concordância conjugal de estilo de vida e características antropométricas entre parceiros de casais inférteis em que a mulher é obesa; e em homens, a influência dessas características em seus parâmetros seminais convencionais	Belan, M., Carranza-Mamane, B., Pesant, M. H., AinMelk, Y., Duval, K., Jean-Denis, F., Langlois, M. F., & Baillargeon, J. P.	2019
Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligo-astheno-teratozoospermia, with and without varicocele: A double-blind placebo-controlled study.	Este estudo monocêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo investigou o efeito de 6 meses de suplementação com l-carnitina, acetil-l-carnitina e outros micronutrientes na qualidade do esperma em 104 indivíduos com oligo e/ou asteno e/ ou teratozoospermia com ou sem varicocele.	Busetto, G. M., Agarwal, A., Virmani, A., Antonini, G., Ragonesi, G., Del Giudice, F., Micic, S., Gentile, V., & De Berardinis, E.	2018

Body mass index and age correlate with antioxidant supplementation effects on sperm quality: Post hoc analyses from a double-blind placebo-controlled trial.	Este estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo investigou o efeito da suplementação de 6 meses com carnitinas e outros micronutrientes na qualidade do esperma em 104 indivíduos com oligo e/ou asteno e/ou teratozoospermia com ou sem varicocele.	Busetto, G. M., Del Giudice, F., Virmani, A., Sciarra, A., Maggi, M., Ferro, M., Porreca, A., Chung, B. I., Agarwal, A., & De Berardinis, E.	2020
A phytotherapeutic approach to reduce sperm DNA fragmentation in patients with male infertility.	Estudou os efeitos na análise do sêmen e na fragmentação do DNA da administração in vivo de Myo-Inositol e Tribulus Terrestris mais Alga Ecklonia mais Biovis (Tradafertil; Tradapharma Sagl, Swizerland) em homens com infertilidade masculina previamente diagnosticada.	Capece, M., Romeo, G., Ruffo, A., Romis, L., Mordente, S., & Di Lauro, G.	2017
L-carnitine combined with coenzyme Q10 for idiopathic oligoasthenozoospermia: A double-blind randomized controlled trial	Avaliar o efeito terapêutico clínico da L-carnitina (LC) em combinação com a coenzima Q10 (CoQ10) na oligoasthenozoospermia idiopática (iOAT).	Cheng, J.-B., Zhu, J., Ni, F., & Jiang, H.	2018
Identification of polymorphisms in the Hrb, GOPC, and Csnk2a2 genes in two men with globozoospermia.	Rastrear a sequência de codificação e a sequência intrônica flanqueadora desses 3 genes em 2 indivíduos com globozoospermia, para mutações que poderiam levar a uma condição globozoospermica.	Christensen, G. L., Ivanov, I. P., Atkins, J. F., Campbell, B., & Carrell, D. T.	2006
Screening the SPO11 and EIF5A2 genes in a population of infertile men.	Investigar populações de homens inférteis e férteis para mutações em SPO11 e EIF5A2, e dois genes candidatos à infertilidade. Além de três alterações de aminoácidos heterozigotos que podem contribuir para a infertilidade.	Christensen, G. L., Ivanov, I. P., Atkins, J. F., Mielnik, A., Schlegel, P. N., & Carrell, D. T.	2005
The association of seminal oxidation reduction potential with sperm parameters in patients with unexplained and male factor infertility.	Compreender os efeitos dos altos níveis de potencial de redução de oxidação (ORP) nos parâmetros do esperma e ajudar a identificar pacientes com infertilidade inexplicada e de fator masculino que podem ter estresse oxidativo seminal e determinar se o teste de ORP é necessário. Este estudo teve como objetivo avaliar a associação entre ORP seminal e parâmetros espermáticos convencionais.	Cicek, O. S. Y., Kaya, G., Alyuruk, B., Doger, E., Girisen, T., & Filiz, S.	2021
Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios.	Revisar os principais mecanismos de geração de radicais livres, bem como a ação dos agentes mais relevantes do sistema de defesa antioxidante, ressaltando suas implicações sobre os marcadores do estresse oxidativo. Também serão abordados os principais fatores exógenos moduladores do estresse oxidativo.	Communication, C. J., Barra, K., Barbosa, F., Maria, N., Costa, B., De Cássia, R., Alfenas, G., Oliveira, S., Paula, D. E., Paula, V., Minim, R., & Bressan, J.	2010
The effect of adjuvant vitamin C after varicocele surgery on sperm quality and quantity in infertile men: a double blind placebo controlled clinical trial.	Avaliar os efeitos da terapia medicamentosa suplementar com vitamina C após varicocelectomia para sua provável melhora da infertilidade.	Cyrus, A., Kabir, A., Goodarzi, D., & Moghimi, M.	2015
Male Infertility Problem: A Contemporary Review on Present Status and Future Perspective.	Este artigo resume os mecanismos de proteção de espermatogênese, causas, diagnóstico e abordagens modernas e tradicionais de tratamento da infertilidade masculina. Além disso, este artigo destaca questões atuais e direção para exploração futura do problema da infertilidade masculina.	Dissanayake, D. M. I. H., Keerthirathna, W. L. R., & Peiris, L. D. C.	2019
<i>Drinking too much alcohol can harm your health. Learn the facts CDC.</i>	Beber muito álcool pode prejudicar sua saúde. Conheça os fatos CDC.	CDC	2022
Effects of coadministration of DHA and vitamin E on spermatogram, seminal oxidative stress, and sperm phospholipids in	O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos do DHA (22:6n-3), vitamina E e suas prováveis interações em homens com astenozoospermia.	Eslamian, G., Amirjannati, N., Noori, N., Sadeghi, M. R., & Hekmatdoost, A.	2020

asthenozoospermic men: a randomized controlled trial.			
Exercise improved semen quality and reproductive hormone levels in sedentary obese adults.	Investigar a relação entre obesidade e infertilidade, fica claro que a obesidade masculina impacta negativamente na qualidade do sêmen. Assim, este estudo foi realizado para determinar se o exercício regular pode melhorar a qualidade do sêmen em adultos obesos sedentários.	Rosety, S., Ángel, M., María, J., Teresa, M., Javier, F., Hosp, N., Rosety Rodríguez, M., Ángel Rosety, M., Díaz, A., María Rosety, J., Teresa Pery, M., Brenes-Martín, F., Bernardi, M., García, N., Rosety-Rodríguez, M., Javier Ordóñez, F., & Rosety, I.	2017
An update on the clinical assessment of the infertile male.	Descreveu os principais aspectos da avaliação da infertilidade masculina de forma prática para fornecer informações sobre o uso criterioso das ferramentas de diagnóstico disponíveis e para melhor determinar a etiologia do tratamento mais adequado para a condição existente.	Esteves, S. C., Miyaoaka, R., & Agarwal, A.	2011
Adjuvant antioxidant therapy in varicocele infertility	Investigar a eficácia e segurança de um complexo de acetil-L-carnitina, fumarato de L-carnitina e ácido alfa-lipóico (SpermActin-forte) (SA) para terapia antioxidante adjuvante.	Gamidov, S. I., Ovchinnikov, R. I., Popova, A. Y., Avakyan, A. Y., & Sukhikh, G. T.	2017
Nutrición y fertilidad.	Analisar os fatores nutricionais que podem influenciar a fertilidade em mulheres e homens.	González Rodríguez, L. G., López Sobaler, A. M., Perea Sánchez, J. M., Ortega, R. M., González Rodríguez, L. G., López Sobaler, A. M., Perea Sánchez, J. M., & Ortega, R. M.	2018
Improvement of fertility parameters with Tribulus Terrestris and Anacyclus Pyrethrum treatment in male rats.	Anacyclus Pyrethrum (AP) e Tribulus Terrestris (TT) foram relatados como tratamento de infertilidade masculina em vários estudos; no entanto, na medicina tradicional iraniana, essas duas plantas são prescritas simultaneamente. Neste estudo, nosso objetivo foi determinar os efeitos dos extratos de AP e TT separadamente e simultaneamente nos parâmetros de fertilidade de ratos Wistar machos.	Haghighi, P., Alidadiani, P., Shahvazian, E., Tavasolian, P., Hosseini, M., Mahmoudi, M. B., Haghighi, P., Alidadiani, P., Shahvazian, E., Tavasolian, P., Hosseini, M., & Mahmoudi, M.	2019
Inductive Role of Sustentacular Cells (Sertoli Cells) Conditioned Medium on Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells.	Marcadores específicos de células germinativas foram avaliados por reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) e imunocitoquímica. Os resultados mostraram que as BMMSCs cultivadas com SCCM por 48 h exibiram transcritos específicos da linhagem germinativa (Mvh, Id4, piwil2) ($p < 0,05$) e marcadores (Mvh, Scp3).	Hajian Monfared, M., Akbari, M., kashani, I. R., Solhjoo, S., Tooli, H., Omid, A., Aliakbari, F., Ijaz, S., Mokhtari, T., Rastegar, T., Hajian Monfared, M., Akbari, M., kashani, I. R., Solhjoo, S., Tooli, H., Omid, A., Aliakbari, F., Ijaz, S., Mokhtari, T., & Rastegar, T.	2017
Resistance exercise modulates male factor infertility through anti-inflammatory and antioxidative mechanisms in infertile men: A RCT.	Investigar os efeitos do treinamento físico resistido sobre marcadores de reprodução masculina e desempenho reprodutivo em pacientes inférteis.	Hajizadeh Maleki, B., & Tartibian, B.	2018
Efecto Protector de Momordica cochinchinensis (L.) Extracto de Aril en Marcadores Testiculares Esenciales en Ratas Inducidas con Ácido Valproico.	Investigar as alterações das proteínas testiculares em ratos tratados com VPA.	Iamsaard, S., Sukhorum, W., Sampannang, A., & Sripanidkulchai, B.	2017
Effects of N-acetyl-cysteine supplementation on sperm quality, chromatin integrity and level of oxidative stress in infertile men.	Investigar os efeitos da suplementação com N-acetilcisteína (NAC) sobre a qualidade espermática, a integridade da cromatina e os níveis de estresse oxidativo em homens inférteis.	Jannatifar, R., Parivar, K., Roodbari, N. H., & Nasr-Esfahani, M. H.	2019a
Effects of N-acetyl-cysteine supplementation on sperm quality, chromatin integrity and level of oxidative stress in infertile men.	Investigaram os efeitos da suplementação com N-acetilcisteína (NAC) sobre a qualidade espermática, a integridade da cromatina e os níveis de estresse oxidativo em homens inférteis.	Jannatifar, R., Parivar, K., Roodbari, N. H., & Nasr-Esfahani, M. H.	2019b

Effect of <i>Alpinia officinarum</i> Hance rhizome extract on spermogram factors in men with idiopathic infertility: A prospective double-blinded randomised clinical trial.	Determinar os efeitos de <i>Alpinia officinarum</i> nos resultados da análise do sêmen em homens com infertilidade idiopática.	Kolangi, F., Shafi, H., Memariani, Z., Kamalinejad, M., Bioos, S., Jorsaraei, S. G. A., Bijani, A., Shirafkan, H., & Mozaffarpur, S. A.	2019
The effectiveness of the Speroton complex in the management of male factor infertility	Investigar o efeito do complexo de Speroton nas características funcionais do esperma e na fertilidade de homens com patozoospermia.	Kuzmenko, A. V., Kuzmenko, V. V., & Gyaurgiev, T. A.	2018
Combined aerobic and resistance exercise training for improving reproductive function in infertile men: a randomized controlled trial.	Examinar os efeitos de 24 semanas de treinamento combinado de exercícios aeróbicos e de resistência em marcadores seminais de inflamação e estresse oxidativo, bem como marcadores de função reprodutiva masculina e desempenho reprodutivo em pacientes inférteis.	Maleki, B. H., & Tartibian, B.	2017a
High-Intensity Exercise Training for Improving Reproductive Function in Infertile Patients: A Randomized Controlled Trial.	O objetivo deste RCT foi investigar se um programa de 24 semanas de exercícios de alta intensidade foi benéfico para melhorar a função reprodutiva em pacientes do sexo masculino inférteis.	Maleki, B. H., & Tartibian, B.	2017b
The association of a probiotic with a prebiotic (Flortec, Bracco) to improve the quality/quantity of spermatozoa in infertile patients with oligoasthenoteratospermia: a pilot study.	A hipótese de que a suposição de um probiótico associado a um prebiótico (Flortec, Bracco; um sachê contém: <i>Lactobacillus paracasei</i> B21060 5 × 10 ⁹ células + arabinogalctano 1243 mg + oligofrutossacarídeos 700 mg + l-glutamina 500 mg) poderia melhorar a qualidade e quantidade de espermatozoides em pacientes com oligoasthenoteratospermia idiopática (iAOT) em uma extensão maior do que uma substância de controle (amido).	Maretti, C., & Cavallini, G.	2017
Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia.	Avaliamos os efeitos de uma formulação terapêutica, Proxeed Plus, nos parâmetros espermáticos em homens oligoastenozoospermicos.	Micic, S., Lalic, N., Djordjevic, D., Bojanic, N., Bogavac-Stanojevic, N., Busetto, G. M., Virmani, A., & Agarwal, A.	2019
Comparative evaluation of the effects of <i>Withania somnifera</i> with pentoxifylline on the sperm parameters in idiopathic male infertility: A triple-blind randomised clinical trial.	Avaliar os efeitos de <i>Withania somnifera</i> e pentoxifilina nos parâmetros espermáticos na infertilidade masculina idiopática. Cem pacientes do sexo masculino inférteis foram alocados aleatoriamente em grupos W. <i>somnifera</i> ou pentoxifilina.	Nasimi Doost Azgomi, R., Nazemiyeh, H., Sadeghi Bazargani, H., Fazljou, S. M. B., Nejatbakhsh, F., Moini Jazani, A., Ahmadi AsrBadr, Y., & Zomorodi, A.	2018
Fertility Enhancing Potency of Omega-3 Fatty Acids in Male Rats.	Avaliou o potencial de aumento da fertilidade dos ácidos graxos ômega-3 (O3FA) em ratos machos.	Nnamonu, E. I., Mgbenka, B. O., & Mbegbu, E. C.	2019
The effects of lycopene supplement on the spermogram and seminal oxidative stress in infertile men: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.	Avaliar o efeito da suplementação de licopeno no espermograma e no estresse oxidativo seminal.	Nouri, M., Amani, R., Nasr-Esfahani, M., & Tarrahi, M. J.	2019
Effects of Korean red ginseng on semen parameters in male infertility patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study.	Investigar os efeitos do ginseng vermelho coreano (KRG) nos parâmetros do sêmen em pacientes com infertilidade masculina em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.	Park, H. J., Choe, S., & Park, N. C.	2016
Comparing the Effectiveness of Dietary Vitamin C and Exercise Interventions on Fertility Parameters in Normal Obese Men.	Comparar a eficácia das intervenções dietéticas de vitamina C e exercícios de perda de peso para perda de peso nas características do sêmen em homens obesos normais.	Rafiee, B., Morowvat, M. H., & Rahimi-Ghalati, N.	2016

Efecto del zumo de sandía (Citrullus lanatus) en el estrés oxidativo en espermatozoides humanos.	Avaliar o efeito do zumo de areia sobre os parâmetros seminais convencionais e funcionais in vitro e in vivo.	Saldarriaga Monsalve, L. J., Cardona Maya, W. D., Saldarriaga Monsalve, L. J., & Cardona Maya, W. D.	2020
A Randomized Trial to Evaluate the Effects of Folic Acid and Zinc Supplementation on Male Fertility and Livebirth: Design and Baseline Characteristics.	Determinar se a suplementação de ácido fólico e zinco em homens melhora a qualidade do sêmen e aumenta a taxa de nascidos vivos entre casais que procuram tratamento de infertilidade.	Schisterman, E. F., Clemons, T., Peterson, C. M., Johnstone, E., Hammoud, A. O., Lamb, D., Carrell, D. T., Perkins, N. J., Sjaarda, L. A., Van Voorhis, B. J., Ryan, G., Summers, K., Campbell, B., Robins, J., Chaney, K., Mills, J. L., Mendola, P., Chen, Z., DeVilbiss, E. A., & Mumford, S. L.	2020
Effect of Folic Acid and Zinc Supplementation in Men on Semen Quality and Live Birth Among Couples Undergoing Infertility Treatment: A Randomized Clinical Trial.	Determinar o efeito da suplementação diária de ácido fólico e zinco na qualidade do sêmen e nascidos vivos.	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.	2020
Air pollution: Health effects Contaminación del aire: efectos sobre la salud.	Este artigo de revisão define a poluição do ar, descreve os tipos de poluentes, enumera os vários fatores causadores, enumera as formas como afeta a saúde humana e sugere medidas preventivas para reduzir o impacto da poluição do ar na saúde humana.	Singh Sarla, G., & Singh Sarla -, G.	2020
he effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial.	Determinar se os antioxidantes melhoram a fertilidade masculina, conforme medido por parâmetros de sêmen e fragmentação de DNA aos 3 meses e gravidez resultando em nascimento vivo após até 6 meses de tratamento, entre casais com infertilidade por fator masculino.	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.	2020
L-carnitine improves sperm acrosin activity in male infertility patients	Avaliar o efeito da L-carnitina (LC) na baixa atividade da acrosina espermática em homem infértil.	Sun, L.-L., Wan, X.-X., Zhang, Y., Zhang, Y.-H., Zhao, W.-J., Wang, D., Wang, J.-G., Xie, J.-L., & Ma, H.-G.	2018
Proliferation and Differentiation of Mouse Spermatogonial Stem Cells on a Three-Dimensional Surface Composed of PCL/Gel Nanofibers Proliferación y Diferenciación de Células Madre Espermatogónicas de Ratón en una Superficie Tridimensional Compuesta de Nanofibras PCL / Gel.	Investigar os efeitos do andaime nanofibroso PCL/Gel na propagação e diferenciação de SSCs de camundongos neonatos (mSSCs).	Talebi, A., Ali Sadighi Gilani, M., Koruji, M., Ai, J., Navid, S., Jafar Rezaie, M., Jabari, A., Ashouri Movassagh, S., Khadivi, F., Salehi, M., Hoshino, Y., & Abbasi, M.	2019
Effects of a micronutrient supplementation combined with a phosphodiesterase type 5 inhibitor on sperm quantitative and qualitative parameters, percentage of mature spermatozoa and sperm capacity to undergo hyperactivation: A randomised controlled trial.	Avaliar os efeitos de uma suplementação de micronutrientes (MS) combinada com avanafil na função espermática.	Tsounapi, P., Honda, M., Dimitriadis, F., Koukos, S., Hikita, K., Zachariou, A., Sofikitis, N., & Takenaka, A.	2018
Medical ozone therapy reduces oxidative stress and testicular damage in an experimental model of testicular torsion in rats.	A torção testicular (TT) refere-se à rotação do testículo e torção do cordão espermático. O TT resulta em lesão de isquemia-reperusão (I/R) envolvendo aumento do estresse oxidativo, inflamação e apoptose, podendo até levar à infertilidade. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito da terapia com ozônio no dano testicular devido à lesão de I/R em um modelo experimental de torção.	Tusat, M., Mentese, A., Demir, S., Alver, A., & Imamoglu, M.	2017

Docosahexaenoic acid in the treatment of idiopathic male infertility	Avaliar o efeito do suplemento dietético ácido docosahexaenóico (Brudi PLUS) em marcadores de fertilidade masculina como a integridade do DNA espermático, indicadores padrão de análise de sêmen e crioterolância em homens inférteis.	Vinogradov, I. V., Gamidov, S. I., Gabliya, M. Y., Zhukov, O. B., Ovchinnikov, R. I., Malinina, O. Y., Popova, A. Y., Chalyi, M. E., Bragina, E. E., & Zhivulko, A. R.	2019
Alcohol, Oxidative Stress, and Free Radical Damage.	Avaliar o efeito do álcool em promover a geração de EROs e/ou interferir nos mecanismos normais de defesa do organismo contra esses compostos por meio de inúmeros processos, principalmente no fígado.	Wu, D., & Cederbaum, A. I.	2003
Huanshao Capsules combined with levocarnitine for the treatment of asthenospermia, oligospermia and teratozoospermia	Observar os efeitos clínicos das Cápsulas Huanshao (HSC) combinadas com levocarnitina (LC) na astenospermia, oligospermia, teratozoospermia e nos parâmetros do sêmen dos pacientes.	Zhang, H.-Y., Li, J., Zhao, Y., Zhang, H.-J., Bi, X.-F., Wang, C.-H., Yang, Y., Xiong, J., Shi, Y.-Q., Zhong, Y.-M., & Zhang, C.-H.	2018
Compound amino acid combined with vitamin E for idiopathic asthenospermia	Estudar a eficácia terapêutica do composto aminoácido combinado com vitamina E no tratamento da astenospermia idiopática.	Zhou, Q. song, Zeng, F. chun, Zhang, Z. xue, Zhou, B., & Sun, Z. yi.	2016

Fonte: Dados levantados pelos autores.

3. Resultados e Discussão

Fatores genéticos

Os avanços na área de genética vêm proporcionando descobertas que podem auxiliar na identificação da etiologia e possivelmente em terapias futuras. Existe, por exemplo, uma relação da família da antizima no processo de espermatogênese, a qual representa um subgrupo de proteínas relacionadas com a síntese de poliaminas, entre elas a espermina. A regulação se dá pela ligação com a ornitina descarboxilase (ODC), cujo subtipo antizima 3 da ornitina descarboxilase (OAZ3) representa a única antizima expressa nas etapas finais da espermatogênese. A relação das mutações no gene OAZ3 e alguns casos de infertilidade masculina foram avaliados através do sequenciamento do DNA genômico de sub amostras inférteis, controle e africana. Mutações no gene OAZ3 não são uma causa comum de infertilidade masculina, mas a presença de 2 haplótipos nas amostras sugere que esta permanência esteja associada a seleção natural e, por isso, deve haver associação deles com outras características que não só a infertilidade (Christensen et al., 2006).

Mutações genéticas (genes SPO11 e EIF5A2) podem contribuir para a infertilidade por três alterações de aminoácidos heterozigotos. As triagens em homens inférteis também evidenciaram que as proteínas nucleares específicas do testículo, as proteínas de transição e as protaminas — responsáveis pela compactação da cromatina durante a espermiogênese— podem estar envolvidas na etiologia da infertilidade. A protamina 1 (P1) é traduzida como estrutura proteica madura, enquanto a protamina 2 (P2) sofre modificações pós traducionais. A proporção de P1 para P2 é mantida em um para um, e aberrações na proporção P1 / P2 (fora de 0,8 a 1,2) estão associadas à infertilidade humana masculina (Christensen et al., 2005).

A globozoospermia representa uma forma de infertilidade na qual os espermatozoides têm cabeça redonda, ausência de acrossoma e alterações na peça intermediária e cauda. A ausência de enzimas acrossomais pode afetar o processo de fertilização. Vários estudos investigaram fatores genéticos em pacientes globozoospermicos e, com relação a estrutura da cromatina, os resultados são conflitantes. Baixos níveis de fragmentação de DNA, ou taxas significativamente aumentadas de fragmentação ocorrem nos homens subférteis em comparação com homens férteis. Três genes: Hrb, Csnk2a2 e GOPC são alvos pois em estudos prévios em camundongos evidenciam fenótipos semelhantes a globozoospermia, mas ainda sem confirmação de correlação direta (Christensen et al., 2006).

Foram testadas, ainda, hipóteses relacionadas ao modulador do elemento responsivo ao AMPc (CREM), regulado pelo ativador do CREM no testículo (ACT) e que representa um fator de transcrição essencial à espermiogênese. A partir da triagem, todas as alterações de nucleotídeos identificadas no gene ACT estavam presentes tanto na população de pacientes inférteis quanto

nos controles férteis, sugerindo ausência de contribuição para a infertilidade. Entretanto, a frequência das alterações de nucleotídeos e a distribuição de haplótipos associados mostraram diferenças significativas entre as amostras (Christensen et al., 2006).

Dieta e alimentação

A influência da dieta na fertilidade se relaciona com a composição corporal e o peso, representada nos dois extremos: tanto no excesso quanto na deficiência. A elevada quantidade de tecido adiposo influencia a secreção hormonal nos eixos hipotálamo-hipofisário-gonadal em ambos os sexos, com aumento da testosterona nos homens e diminuição da progesterona nas mulheres, sendo a leptina uma potente influenciadora. A resistência à insulina secundária ao sobrepeso, tem, nos homens, efeitos negativos sobre a qualidade seminal, principalmente pela diminuição da globulina de transporte do hormônio sexual (González Rodríguez et al., 2018).

A dieta composta por alimentos com baixa carga glicêmica pode favorecer a fertilidade por melhora na qualidade do sêmen, enquanto que a ingestão elevada de gorduras saturadas está associada à redução do número de espermatozoides. Um suprimento adequado de vitaminas é essencial para a fertilidade, também há a necessidade de suplementação com ácido fólico e folato não apenas nas mulheres, pois estão associados a maior quantidade e qualidade de espermatozoides. A vitamina B12 também é capaz de promover melhorias na qualidade seminal. O cálcio é essencial na espermatogênese, motilidade, na hiperativação e na reação do acrossoma espermático. O zinco e selênio têm a capacidade de proteger os espermatozoides dos danos oxidativos (González Rodríguez et al., 2018).

As intervenções relacionadas a suplementação de macro e micronutrientes, vitaminas, minerais e compostos antioxidantes estão sendo desenvolvidos como estratégia de melhora do quadro de infertilidade (ver “Perspectivas Futuras- Terapias e Intervenções”).

Obesidade e hábitos de vida

A obesidade provoca danos ao funcionamento de diversos sistemas corporais, dentre eles o reprodutor. A relação potencial entre infertilidade masculina e obesidade pode se dar pela diminuição na secreção de andrógenos, resultando em pior qualidade do sêmen e deterioração da atividade mitocondrial. Essa influência já foi evidenciada em algumas análises onde, a partir da circunferência da cintura e questionários sobre hábitos de vida, foi feita a comparação de parâmetros seminais, de acordo com as diretrizes da OMS, onde essas características nos homens foram associadas à redução da qualidade do sêmen. Isso sugere que parceiros masculinos poderiam se beneficiar da prática de exercícios físicos (Belan et al., 2019).

A síndrome metabólica e o estado pró-inflamatório decorrentes da obesidade podem desencadear inflamação e estresse oxidativo, com subsequentes alterações no DNA e danos testiculares. O excesso de peso está diretamente associado a um índice de fragmentação de DNA (DFI) mais alto, além da relação com a diminuição da capacidade de ligação da globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG), aumento dos estrogênios e diminuição da testosterona (Espanola de Nutrición Parenteral Enteral España Rosety et al., 2017).

Em estudo desenvolvido com uma amostra de 200 homens, a perda de peso aumentou o volume de sêmen em participantes com 25-30 e >30 índice de massa corporal (IMC). Houve também aumento da concentração de espermatozoides por ml de sêmen e melhora da motilidade espermática após duas horas no grupo de intervenção (Rafiee et al., 2016).

A obesidade pode ainda influenciar nas medidas terapêuticas relacionadas à infertilidade. Em estudo que incluiu homens com idade entre 18 e 50 anos, com oligo e/ou asteno e/ou teratozoospermia, com ou sem varicocele, suplementados com antioxidantes (L-carnitina, fumarato, acetil-L-carnitina, frutose, ácido cítrico, selênio, coenzima Q10, vitamina C, zinco, ácido

fólico e vitamina B12), foi demonstrado que a suplementação com antioxidantes parece ser mais eficaz na melhoria dos parâmetros espermáticos em indivíduos com IMC abaixo de 25 (Busetto et al., 2020).

O estresse oxidativo

As espécies reativas de oxigênio (ROS) são normalmente geradas durante processos fisiológicos do organismo, com funções importantes no metabolismo, reações bioquímicas e também na reprodução. A partir da redução do oxigênio, temos a geração de energia armazenada na forma de ATP, por meio da cadeia transportadora de elétrons. Sendo um processo imperfeito, ocorre a geração das ROS que, em excesso, podem interferir em processos genéticos, imunes e na fertilidade, sendo importantes fatores de dano sobre os quais atuam diferentes fatores antioxidantes protetores, como as enzimas Superóxido Desmutase, Catalase e Glutathione Peroxidase, além de vitaminas, minerais e compostos fenólicos vindos da alimentação (Communication et al., 2010).

O estresse oxidativo é um parâmetro muito importante na etiologia da infertilidade. A 5ª edição do manual da OMS classifica a qualidade do sêmen com base em três parâmetros do sêmen: concentração; motilidade; e morfologia, todos podendo sofrer modificações pelas ROS. (*Manual Da OMS Para o Exame Do Sêmen : PNCQ – Programa Nacional de Controle de Qualidade*, n.d.). Entretanto, o rastreamento das espécies reativas de oxigênio não é comumente realizado durante a avaliação diagnóstica, em parte por seu alto custo e também pela ausência de um método padronizado para tal. A lesão aos espermatozoides ocorre por processos patológicos que envolvem a peroxidação lipídica da membrana dessas células, o que pode causar diminuição da fluidez e conseqüentemente da motilidade (Steiner et al., 2020).

Com origem multifatorial, o dano oxidativo pode estar relacionado à má alimentação, sedentarismo, exposição à poluição e lesões de isquemia-reperfusão, como em lesões por torção testicular que comprometem o fluxo sanguíneo local e conseqüentemente os processos dependentes de oxigênio, como a fosforilação oxidativa. Um estudo sugere que a terapia com ozônio reduz a gravidade da lesão nesses casos por inibir o estresse oxidativo (Tusat et al., 2017). O dano oxidativo está relacionado a 30-80% dos casos de infertilidade masculina, e por isso novas tecnologias estão sendo testadas para sua identificação, entre eles o Sistema Oxidativo de Infertilidade Masculina (MiOXSYS, Aytu BioScience Inc., Englewood, CO, EUA). Níveis elevados de potencial de redução de oxidação foram encontrados em 22% dos homens com infertilidade inexplicada (Cicek et al., 2021).

Neste sentido, métodos antioxidantes e micronutrientes têm sido escolhidos para o tratamento da infertilidade masculina, levando em consideração seu papel na formação e maturação de espermatozoides, bem como o status oxidante gerado por sua deficiência. Paralelo a isso existem números conflitantes, onde homens foram aleatoriamente designados para receber uma formulação antioxidante contendo vitamina C e E, selênio, l-carnitina, zinco, ácido fólico e licopeno por dia ou placebo. Concluiu-se que os antioxidantes não melhoram os parâmetros do sêmen ou a integridade do DNA entre homens com infertilidade. O experimento foi limitado pelo tamanho da amostra (n=174), mas sugere que o tratamento antioxidante do parceiro masculino não melhora as taxas de gravidez in vivo ou de nascidos vivos (Steiner et al., 2020).

Os resultados ainda discordantes poderiam limitar sua utilização como foco terapêutico, mas sequências de estudos vêm se mostrando promissoras. Uma ingestão adequada de antioxidantes ou suplementação equivalente têm sido eficazes na prevenção e no tratamento desta condição, a melhora da taxa de gravidez após a terapia antioxidante variou em diversos estudos de 11% a 41%. Os benefícios podem ser limitados por problemas na escolha da dose correta ou na escolha de suas combinações a serem consumidas. Em um ensaio monocêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi investigado, durante 6 meses, o efeito de suplementação com l-carnitina, acetil-l-carnitina e outros micronutrientes na qualidade espermática, com n=104, sendo estes indivíduos portadores de oligo e / ou asteno ou teratozoospermia com ou sem varicocele. Em 94 pacientes

que completaram o estudo, a concentração de espermatozoides aumentou significativamente em pacientes suplementados em comparação com o placebo, bem como a contagem total de espermatozoides e a motilidade (Busetto et al., 2018).

Perspectivas futuras: terapias e intervenções

IN VITRO

Terapia com células tronco

As células-tronco espermatogoniais (SSCs) têm capacidade de renovação e diferenciação essenciais para a espermatogênese. A quimioterapia e radioterapia, comumente utilizadas na terapia do câncer, podem levar a perda dessas células germinativas e subsequente infertilidade. O arcabouço nanofibroso de policaprolactona / gelatina eletrofiado (PCL/Gel) mimetiza características da matriz extracelular, o que pode fornecer uma técnica promissora para a proliferação e diferenciação de SSCs *in vitro*. Estudos em modelos animais demonstraram que a restauração da fertilidade pode ser alcançada pelo autotransplante de SSCs criopreservados, auto ou xenoenxerto de tecido testicular e/ou diferenciação de SSCs *in vitro* (Talebi et al., 2019).

A eficácia da espermatogênese após o transplante de SSCs em condições de cultura de tecido testicular foi também analisada, onde amostras de tecido testicular de pacientes azoospermicos foram obtidas, congeladas e descongeladas. As células-tronco espermatogoniais foram isoladas, marcadas e transplantadas em modelo de camundongo com azoospermia. Os testículos do hospedeiro foram colocados em gel de agarose como sistema de cultura de tecidos. Após 8 semanas, estudos histomorfométricos, imunohistoquímicos e moleculares foram realizados. Os resultados mostraram que o número médio de células espermatogoniais, espermatócitos e espermátides no grupo experimental foi significativamente maior do que no grupo controle, sem transplante (Jannatifar et al., 2019a).

As células tronco mesenquimais adultas podem se diferenciar em células germinativas masculinas e, por isso, foram investigadas como candidatas para o uso em terapêutica baseada em células. As células tronco mesenquimais derivadas da medula óssea possuem capacidade de diferenciação em diferentes tipos de tecidos, como osso e gorduroso. As técnicas de cultura de SSCs sendo desenvolvidas abrem perspectivas para a preservação da fertilidade em casos de, por exemplo, câncer pré-púbere. Ainda devem ser aprimoradas técnicas para eliminar o risco de reintrodução de células malignas durante o transplante de células-tronco espermatogoniais. Estas células possuem, inclusive, vantagens sob as células tronco embrionárias, como menor risco de rejeição e menores preocupações éticas (Hajian Monfared et al., 2017).

Medicina Natural

Anacyclus Pyrethrum e Tribulus Terrestris

Anacyclus Pyrethrum (AP) e *Tribulus Terrestris* (TT) foram relatados como tratamento da infertilidade masculina em vários estudos e, na medicina tradicional iraniana, essas duas plantas são utilizadas concomitantemente. Parâmetros espermáticos medidos em estudo realizado com ratos, contagem de espermatozoides, mobilidade e viabilidade, no grupo de tratamento AT e AP em comparação com os controles foram significativamente influenciados. O tratamento com TT sozinho mostrou efeitos na contagem espermática. Diâmetro do túbulo seminífero, espessura do epitélio seminífero, número de células de Sertoli, de Leydig, espermátides e espermatogônias foram significativamente aumentados no grupo AT em comparação com os controles (Haghmorad et al., 2019).

Momordica cochinchinensis

O ácido valpróico (VPA), um medicamento antiepiléptico, foi relacionado com infertilidade masculina. Na busca por tratamentos alternativos, foram investigados os efeitos protetores do extrato de arilo de *Momordica cochinchinensis* (MC) contendo capacidade antioxidante sobre os parâmetros reprodutivos adversos causados pelo VPA. Os grupos de intervenção em

ratos MC + VPA mostraram declínio significativo de histopatologias testiculares em comparação com o grupo VPA. Também diminuiu o nível de malondialdeído e as alterações das expressões testiculares de StAR, AR e da proteína fosforilada em tirosina. Foi concluído que o extrato de *M. cochinchinensis* pode prevenir parâmetros reprodutivos masculinos adversos e danos às proteínas testiculares essenciais induzidos com VPA (Iamsaard et al., 2017).

Citrullus lanatus

Em um recente estudo in vitro, foram observados os padrões de motricidade espermática após a incubação com extrato de melancia, o que levou a conclusão de que este pode proteger os espermatozoides contra o efeito deletério do peróxido de hidrogênio (H₂O₂), tendo efeitos de diminuição da lipoperoxidação da membrana espermática, produção intracelular de espécies reativas de oxigênio, e índice de fragmentação do DNA a longo prazo (Saldarriaga Monsalve et al., 2020).

***Withania somnifera* e pentoxifilina**

O ensaio comparou os efeitos da *Withania somnifera* e pentoxifilina em relação a parâmetros espermáticos. Os 100 pacientes incluídos na amostra foram alocados aleatoriamente e, no grupo que recebeu a *w. somnifera* houve aumento na contagem do espermática, motilidade e morfologia espermática. Já a pentoxifilina aumentou o volume médio do sêmen, motilidade e houve também melhora na morfologia. Não houve diferenças entre os dois grupos em relação ao volume seminal, concentração de espermatozoides, morfologia e motilidade progressiva pós intervenção, porém, pelo fato de que a *W. somnifera* melhora os parâmetros espermáticos sem causar efeitos adversos ela é considerada uma alternativa à pentoxifilina (Nasimi Doost Azgomi et al., 2018).

Associação Myo-Inositol e Tribulus Terrestris +Alga Ecklonia

O tratamento com Myo-Inositol e Tribulus Terrestris mais Alga Ecklonia Myo-Inositol e Tribulus Terrestris mais Alga Ecklonia mais Biovis (Tradafertil; Tradapharma Sagl, Swizerland) em homens com infertilidade foi realizado em estudo randomizado, no qual um dos grupos recebeu Myo-inositol, Tribulus Terrestris, Alga Ecklonia Bicyclis e Biovis em um comprimido por dia durante 90 dias, e o outro recebeu placebo pelo mesmo período. Como resultado foi obtida uma melhora das características seminais após 3 meses, além da redução na fragmentação do DNA (Capece et al., 2017).

Ginseng vermelho coreano (KRG)

O mecanismo de ação desta planta ainda não está bem esclarecido e é evidente a necessidade de estudos adicionais para verificação de relações de dose/duração do tratamento. Em estudo com 80 pacientes com varicocele, houve a divisão em quatro grupos: grupo não varicocelectomia + placebo, grupo varicocelectomia + placebo, grupo não varicocelectomia + KRG e grupo varicocelectomia + KGR. Em todos os grupos, exceto o grupo não varicocele + placebo, mostraram melhorias nas concentrações de espermatozoides, motilidade, morfologia e viabilidade. Não foram evidenciadas diferenças significativas no hormônio folículo-estimulante sérico, hormônio luteinizante e testosterona entre os grupos (Park et al., 2016).

Alpinia officinarum

Neste ensaio, 76 participantes foram divididos em dois grupos e apenas 31 deles receberam o tratamento com plantas. Após 12 semanas, a contagem e o número total de espermatozoides com morfologia normal aumentaram nos participantes tratados com o extrato de *officinarum* em comparação com o grupo placebo, concluindo que a *Alpinia officinarum* pode ser eficaz na melhora de parâmetros seminais na infertilidade idiopática sem demais efeitos adversos (Kolangi et al., 2019).

Nanomicela de curcumina

Neste estudo, os pacientes ingeriram 80mg de nanomicela de curcumina diariamente. Foram feitas análises seminais, antropométricas, de atividade física, capacidade antioxidante, malondialdeído, fatores inflamatórios e hormônios reprodutivos e, ao final do estudo, houve diferenças positivas na contagem, concentração e motilidade espermática. A suplementação também demonstrou melhora nos níveis plasmáticos de capacidade antioxidante total, malondialdeído, proteína C reativa e fator de necrose tumoral a em comparação com o placebo (Alizadeh et al., 2018).

Modelos Animais

Ômega 3

Os ácidos graxos ômega-3 (O3FA) são um grupo de gorduras poli insaturadas presentes em vários grupos de alimentos e essenciais para diversos processos fisiológicos como o desenvolvimento cerebral, reprodução e desenvolvimento fetal. Em um estudo desenvolvido em 2019 houve um aumento significativo nas contagens de espermatozoides testiculares e epididimários de ratos tratados com O3FA em comparação com o controle. As descobertas deste estudo revelam que o O3FA possui a potência de aumentar vários índices de fertilidade em ratos machos com relação ao peso total e relativo dos testículos e contagem de espermática. Ele também pode melhorar a histoarquitetura e a função testicular (Nnamonu et al., 2019).

Exercícios Físicos

Existem discussões sobre a relação entre a obesidade e sedentarismo e a qualidade do sêmen. É conhecido que o treinamento físico fortalece as defesas antioxidantes e atenua a inflamação nos fluidos, órgãos e tecidos corporais. Uma intervenção como exercícios aeróbicos (n=45 intervenção, n=45 controle) com duração de 16 semanas objetivando melhora da qualidade seminal em pacientes obesos demonstrou que o treinamento aeróbio melhorou a qualidade do sêmen em adultos obesos sedentários, em parte por uma melhora no perfil do hormônio reprodutivo após a conclusão do programa de intervenção (Espanola de Nutrición Parenteral Enteral España Rosety et al., 2017).

As intervenções aeróbicas de carga moderada também mostraram influências sobre marcadores seminais de inflamação, estado de estresse oxidativo, parâmetros do sêmen, integridade do DNA do espermatozóide e taxa de gravidez. Um total de 1.026 homens sedentários foram selecionados e, no grupo de intervenção, foram evidenciadas melhorias favoráveis nos parâmetros do sêmen, o que sustenta a eficácia do exercício aeróbio moderado como uma opção de tratamento para a infertilidade por fator masculino. Além disso, após período de destreinamento de 4 semanas, não houve reversão dos benefícios promovidos pela intervenção. Em intervenções com amostras maiores (n= 1.296 pacientes inférteis, com idades entre 25-40 anos) a beneficiação foi também comprovada (Maleki & Tartibian, 2017a).

Com os exercícios de alta intensidade, as respostas também são favoráveis. O grupo de 218 homens inférteis designados para grupos de exercícios relataram biomarcadores inflamatórios reduzidos (interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α), juntamente com o estresse oxidativo (espécies reativas de oxigênio e malondialdeído), além de melhora antioxidante (Maleki & Tartibian, 2017b).

Em outra demonstração, 1.228 pacientes inférteis sedentários foram recrutados e divididos em grupos com e sem exercícios. As amostras de sêmen foram coletadas antes, na 12ª e 24ª semanas e 7 e 30 dias durante a recuperação. A prática de exercícios atenuou a inflamação, o que foi representado pelos níveis de citocinas seminais (IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α), estresse oxidativo (SOD, MDA e 8-isoprostano) e intensificou agentes antioxidantes (SOD e catalase), o que é favorável à qualidade do sêmen e taxa de gravidez (Hajizadeh Maleki & Tartibian, 2018).

Suplementações Nutricionais

Ácido fólico e zinco

A suplementação de ácido fólico e zinco foi avaliada em um ensaio clínico multicêntrico randomizado (n=2.370), onde 1185 homens foram designados para receber 5 mg de ácido fólico e 30 mg de zinco elementar ou placebo diariamente durante 6 meses. Entre uma população geral de casais que procuram tratamento para infertilidade, o uso de ácido fólico e suplementação de zinco por parceiros masculinos, em comparação com o placebo, não melhorou significativamente a qualidade do sêmen ou as taxas de nascidos vivos dos casais. Esses achados não apoiam o uso de suplementos de ácido fólico e zinco no tratamento da infertilidade (Schisterman, Clemons, et al., 2020). Em contraste, um estudo desenvolvido com homens inférteis que sofrem de oligozoospermia com polimorfismos do gene MTHFR, divididos aleatoriamente em grupos de tratamento somente com ácido fólico durante 3 meses mostrou efeito benéfico sobre a oligozoospermia com o genótipo MTHFR 677 TT em termos de parâmetros seminais e fragmentação do DNA do espermático (Schisterman, Sjaarda, et al., 2020).

Vitamina C

Em um ensaio clínico duplo cego randomizado controlado, 115 homens com infertilidade e varicocele foram recrutados. Após varicocelectomia, o grupo intervenção recebeu vitamina C e o grupo controle recebeu placebo por três meses. A contagem média espermática, motilidade e índice morfológico de duas análises de sêmen (antes e após a cirurgia) foram comparados entre os dois grupos. A vitamina C não foi eficaz na contagem de espermática, mas melhorou a motilidade dos espermatozoides e morfologia (Cyrus et al., 2015).

Vitamina E

Em uma amostra com 120 pacientes com astenospermia idiopática foi feita uma divisão em dois grupos, o primeiro sendo tratado com aminoácido composto + vitamina E, o segundo apenas com vitamina E. Após 90 dias de medicação, foram analisadas a porcentagem de espermatozoides com mobilidade progressiva e a taxa de gravidez entre os dois grupos. O primeiro aumentou em ambos os grupos, significativamente mais no tratamento do que no grupo de controle. Em relação a taxa de gravidez, quatro gravidezes foram alcançadas no primeiro grupo, mas apenas 1 no último. Com isso, foi evidenciada a importância do composto combinado com a vitamina E na motilidade espermáticas em condições de astenospermia idiopática (Zhou et al., 2016).

A vitamina E, ainda, associada ao ácido docosahexaenóico (DHA- ver abaixo) pode ter interações favoráveis em homens com astenozoospermia. Em estudo utilizou 180 homens astenozoospermicos, aleatoriamente designados de 1 a 4 grupos, os quais tomaram diariamente 465 mg de DHA+ 600 UI de vitamina E (DE), 465 mg de DHA+ placebo (DP), 600 UI de vitamina E + placebo (EP) ou ambas as cápsulas de placebo (PP) por 12 semanas. A motilidade progressiva dos espermatozoides foi maior no grupo DE do que nos grupos DP, EP e PP. A contagem e concentração espermática também aumentaram no grupo DE em comparação com os outros grupos, sem mudança significativa na morfologia e vitalidade dos espermatozoides (Eslamian et al., 2020).

Ácido docosahexaenóico

O ácido docosahexaenóico é um ácido graxo de ocorrência comum nas membranas celulares dos espermatozoides, conferindo plasticidade e fluidez a membrana, essenciais à capacitação e reação acrossômica, além de propriedades antioxidantes. Um estudo randomizado (n=109) com a terapia de suplementação do ácido docosahexaenóico em pacientes com infertilidade masculina permitiu aumentar a criotolerância dos espermatozoides, bem como diminuir o número de defeitos da ultraestrutura espermática (Vinogradov et al., 2019).

Carnitina

A L-carnitina é um composto antioxidante e essencial para o metabolismo energético e a maturação dos espermatozoides (Micic et al., 2019). Sua eficiência no tratamento da infertilidade é relatada em vários experimentos. Em um exemplo, 240 homens foram selecionados para o tratamento com L-carnitina, todos sendo identificados como tendo baixa atividade da acrosina. Após o período de 3 meses a porcentagem de espermatozoides com mobilidade progressiva (PMS) aumentou significativamente no grupo de intervenção, assim como a concentração espermática e atividade da acrosina, porém nesse caso sem diferença estatisticamente significativa (Sun et al., 2018).

A associação de L-carnitina com outros compostos também teve significância terapêutica em várias ponderações. A formulação terapêutica Proxeed Plus, composta por L-carnitina e L-acetilcarnitina com micronutrientes foi investigada como um tratamento para a infertilidade masculina. O ensaio randomizado controlado por placebo com n=175, sendo estes portadores de oligoastenozoospermia idiopática, evidenciou melhoria no volume seminal, a motilidade progressiva e a vitalidade espermática no grupo de intervenção. Houve também diminuição do índice de fragmentação do DNA espermático (Micic et al., 2019).

Da mesma maneira, o complexo acetil-L-carnitina, L-carnitina fumarato e ácido alfa-lipóico tem efeito sobre o estresse oxidativo. Em um estudo foram incluídos 80 homens que tomaram o complexo, cujo uso promoveu melhorias na análise espermática, principalmente a partir do terceiro mês. A estimulação da espermatogênese usando o complexo antioxidante é um método considerado eficaz e seguro de tratamento da infertilidade masculina (Micic et al., 2019). O complexo de acetil-L-carnitina, fumarato de L-carnitina e ácido alfa-lipóico (SpermActin-forte) (SA) pode também ser utilizado na terapia antioxidante adjuvante após varicocelectomia em homens com varicocele. **Em** ensaio aberto e randomizado que envolveu 114 homens, nos pacientes que receberam SA houve aumento da motilidade progressiva dos espermatozoides, além de diminuição de 22,3% no nível de fragmentação do DNA espermático em 3 meses. Quando usado no pós-operatório, SA e associado a um complexo vitamínico resultaram em aumento de 27% na concentração espermática (Gamidov et al., 2017).

A L-carnitina e acetil-L-carnitina, vitaminas A, E, C, selênio, zinco e outros antioxidantes associadas ao citrato de clomifeno mostraram ações positivas em pacientes com oligo- e/ou asteno- e/ou teratozoospermia idiopática em relação a concentração de espermatozoides, porém sem interferência na morfologia, a motilidade espermática e as taxas de gravidez. Já com relação à oligoastenozoospermia idiopática, a L-carnitina em combinação com a coenzima Q10 (CoQ10) evidenciaram melhorias nos parâmetros seminais, como no aumento da motilidade espermática e porcentagem de espermatozoides progressivamente móveis. Além disso, a porcentagem de fragmentos de DNA de espermatozoides foi significativamente menor pós interferência (Cheng et al., 2018).

Os efeitos clínicos das cápsulas de Huanshao (HSC) combinadas com L-carnitina evidenciaram, nos 60 pacientes tratados com o complexo, melhora nos parâmetros de volume do sêmen, concentração espermática, motilidade e porcentagem de espermatozoides. Além disso, 61 pacientes foram tratados apenas com HSC e 59 com L-carnitina (N=180), os quais não evidenciaram melhorias tão significativas do que quando usados concomitantemente (Sun et al., 2018), (Zhang et al., 2018).

Speroton

O Speroton é um dos complexos amplamente utilizados para redução do estresse oxidativo associado a infertilidade, além de promover a reposição de vitaminas, microelementos e peptídeos de baixo peso molecular. Em um experimento com 60 homens (25 e 40 anos) com infertilidade, o grupo de intervenção recebeu uma combinação de terapia geral e Speroton e foi evidenciado um aumento de 10% no volume de ejaculação, um aumento de 15,6% na concentração espermática e uma redução de 32% no tempo de liquefação. A proporção de espermatozoides progressivamente móveis aumentou (Kuzmenko et al., 2018).

N-acetil-cisteína

O estudo realizado na ACECR Infertility Research Center, Qom, Iran, incluiu 50 homens inférteis com astenoteratozoospermia que receberam N-acetil-cisteína durante 3 meses e foram avaliados parâmetros de conteúdo de protamina, integridade do DNA, marcadores de estresse oxidativo (capacidade antioxidante total e malondialdeído) e perfil hormonal. Após a intervenção, a contagem e motilidade espermáticas aumentaram, bem como a quantidade de testosterona, enquanto a morfologia anormal, a fragmentação do DNA e a deficiência de protamina mostraram diminuições. A suplementação pode, portanto, melhorar os parâmetros espermáticos e o status oxidativo/antioxidante (Jannatifar et al., 2019a), (Jannatifar et al., 2019b).

Licopeno

O estudo clínico randomizado e controlado por placebo, com N=44 homens inférteis com oligozoospermia e um grupo experimental suplementado com licopeno evidenciou, pós avaliação antropométrica, de atividade física e dietética, análise de sêmen, capacidade antioxidante total, malondialdeído e glutathione peroxidase, um aumento na contagem e concentração total de espermatozoides no grupo do licopeno, além de aumento no volume ejaculado e motilidade. Entretanto, mais estudos com maior tamanho de amostra e duração ainda são necessários (Nouri et al., 2019).

Micronutrientes + inibidor da fosfodiesterase tipo5 (avanafil)

Duzentos e dezessete homens oligoastenospérmicos, durante 90 dias com uma suplementação de micronutrientes (Grupo A), L-carnitina (Grupo B), micronutrientes+ avanafil (Grupo C) ou avanafil (Grupo D), além de um grupo E controle. Nos grupos A, C ou D, a porcentagem total de espermatozoides móveis, o resultado do teste de inchaço hiposmótico (HOST) e a porcentagem de espermatozoides hiperativados após a incubação foram maiores. A administração combinada de micronutrientes ou micronutrientes+ avanafil ou avanafil sozinho melhoram a permeabilidade da membrana, motilidade e promove aumento na porcentagem de espermatozóides hiperativados (Tsounapi et al., 2018).

Probiótico+ prebiótico

A associação de um probiótico a um prebiótico (Flortec, Bracco) teve sua eficácia em relação a melhoria na qualidade e quantidade de espermatozoides em pacientes com oligoastenoteratospermia idiopática testada em um experimento com N=41 onde, durante 6 meses, 20 pacientes receberam Flortec e 21 receberam a substância de controle (amido). O grupo Flortec teve melhora na contagem de espermatozoides, volume do ejaculado, concentração de espermatozoides e motilidade progressiva, além disso, seus níveis de FSH, LH e testosterona melhoraram. O Flortec representa, portanto, uma terapia segura para melhorar o volume da ejaculação e a qualidade / quantidade dos espermatozoides em pacientes com oligoastenoteratospermia idiopática (Maretti & Cavallini, 2017).

O quadro de infertilidade é um problema comum entre muitos casais, que gera repercussões do ponto de vista social, financeiro e, principalmente, emocional. Em sua maioria, o fator causal está diretamente relacionado ao homem, abrangendo aspectos genéticos, fisiológicos, hábitos de vida, prática de exercícios e o estresse oxidativo. Dentro das possíveis medidas terapêuticas, ainda em investigação, a redução das ROS é tema de destaque, pelo conhecimento das implicações de seu excesso no processo de espermatogênese e demais processos fisiológicos do corpo.

Os avanços na área de pesquisa e desenvolvimento têm permitido vislumbrar, por meio dos estudos in vitro, modelos animais e humanos, bioquímicos e genéticos, os mecanismos etiológicos e contribuintes para o dano oxidativo e medidas de correção para tal. As células tronco, que permitem o desenrolar de todos os demais estágios da formação dos espermatozoides,

têm sido amplamente estudadas como medida terapêutica, dada sua ampla capacidade de replicação e diferenciação, aplicada a inúmeras patologias que não apenas a infertilidade.

Em outro espectro temos a medicina natural, que tem se mostrado promissora como medida principal, mas também auxiliar a vários outros tratamentos já estabelecidos, mas que ainda necessitam de maior investimento e pesquisa a longo prazo para avaliação de dosagem e medidas padronizadas de análise, demonstrando potente efetividade contra o dano oxidativo. Paralelo a isso, as suplementações com elementos antioxidantes e formulações compostas que estão sendo desenvolvidas e testadas evidenciam melhoras em padrões de motilidade, concentração espermática, aumento no número de espermatozoides viáveis e diminuição de dano ao DNA em diversas experimentações.

4. Conclusão

A infertilidade possui inúmeros fatores desencadeantes e contribuintes, muitos deles ainda sub identificados, mas com grande relevância no desenrolar do quadro e em terapias futuras. Dada a importância destes diferentes fatores causais na etiologia da infertilidade, ressaltando-se o estresse oxidativo, se mostram relevantes medidas de rastreamento e investigação direcionadas para tal que possam, de maneira acessível e padronizada, contribuir para a redução das taxas de infertilidade masculina e suas implicações nos diferentes espectros sociais e científicos. Sendo assim, a experiência da paternidade, tão almejada por muitos homens, poderá ser vivenciada por cada vez mais indivíduos, dando ao casal a oportunidade de uma gravidez com custos e riscos reduzidos. Medidas terapêuticas comprovadamente eficazes devem ser avaliadas continuamente para melhoria na qualidade espermática e seminal dos pacientes. Novos estudos propondo medidas terapêuticas avançadas, incluindo farmacogenômica devem ser realizados visando medidas mais eficazes, efetivas e eficientes.

Agradecimentos

Agradecemos a Fundação Araucária pela concessão de Bolsa de Iniciação Científica a Acadêmica Tauana Caroline Marconato.

Referências

- Alizadeh, F., Javadi, M., Karami, A. A., Gholaminejad, F., Kavianpour, M., & Haghighian, H. K. (2018). Curcumin nanomicelle improves semen parameters, oxidative stress, inflammatory biomarkers, and reproductive hormones in infertile men: A randomized clinical trial. *Phytotherapy Research : PTR*, 32(3), 514–521. <https://doi.org/10.1002/PTR.5998>
- Belan, M., Carranza-Mamane, B., Pesant, M. H., AinMelk, Y., Duval, K., Jean-Denis, F., Langlois, M. F., & Baillargeon, J. P. (2019). Male partners of subfertile couples in which the spouse is obese display adverse weight and lifestyle associated with reduced sperm quality. *Obesity Research & Clinical Practice*, 13(3), 226–232. <https://doi.org/10.1016/J.ORCP.2019.03.001>
- Busetto, G. M., Agarwal, A., Virmani, A., Antonini, G., Ragonesi, G., Del Giudice, F., Míicic, S., Gentile, V., & De Berardinis, E. (2018). Effect of metabolic and antioxidant supplementation on sperm parameters in oligo-astheno-teratozoospermia, with and without varicocele: A double-blind placebo-controlled study. *Andrologia*, 50(3). <https://doi.org/10.1111/AND.12927>
- Busetto, G. M., Del Giudice, F., Virmani, A., Sciarra, A., Maggi, M., Ferro, M., Porreca, A., Chung, B. I., Agarwal, A., & De Berardinis, E. (2020). Body mass index and age correlate with antioxidant supplementation effects on sperm quality: Post hoc analyses from a double-blind placebo-controlled trial. *Andrologia*, 52(3). <https://doi.org/10.1111/AND.13523>
- Capece, M., Romeo, G., Ruffo, A., Romis, L., Mordente, S., & Di Lauro, G. (2017). A phytotherapeutic approach to reduce sperm DNA fragmentation in patients with male infertility. *Urologia*, 84(2), 79–82. <https://doi.org/10.5301/uro.5000210>
- Cheng, J.-B., Zhu, J., Ni, F., & Jiang, H. (2018). [L-carnitine combined with coenzyme Q10 for idiopathic oligoastheno-teratozoospermia: A double-blind randomized controlled trial]. *Zhonghua Nan Ke Xue = National Journal of Andrology*, 24(1), 33–38. <https://europepmc.org/article/med/30157357>
- Christensen, G. L., Ivanov, I. P., Atkins, J. F., Campbell, B., & Carrell, D. T. (2006). Identification of polymorphisms in the Hrb, GOPC, and Csnk2a2 genes in two men with globozoospermia. *Journal of Andrology*, 27(1), 11–15. <https://doi.org/10.2164/JANDROL.05087>
- Christensen, G. L., Ivanov, I. P., Atkins, J. F., Mielnik, A., Schlegel, P. N., & Carrell, D. T. (2005). Screening the SPO11 and EIF5A2 genes in a population of infertile men. *Fertility and Sterility*, 84(3), 758–760. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2005.03.053>
- Cicek, O. S. Y., Kaya, G., Alyuruk, B., Doger, E., Girisen, T., & Filiz, S. (2021). The association of seminal oxidation reduction potential with sperm parameters

in patients with unexplained and male factor infertility. *International Braz J Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology*, 47(1), 112–119. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0751>

Communication, C. J., Barra, K., Barbosa, F., Maria, N., Costa, B., De Cássia, R., Alfenas, G., Oliveira, S., Paula, D. E., Paula, V., Minim, R., & Bressan, J. (2010). Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Revista de Nutrição*, 23(4), 629–643. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732010000400013>

Cordeiro, A. M., de Oliveira, G. M., Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista Do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 34(6), 428–431. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912007000600012>

Cyrus, A., Kabir, A., Goodarzi, D., & Moghimi, M. (2015). The effect of adjuvant vitamin C after varicocele surgery on sperm quality and quantity in infertile men: a double blind placebo controlled clinical trial. *International Braz J Urol*, 41(2), 230–238. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2015.02.07>

Dissanayake, D. M. I. H., Keerthirathna, W. L. R., & Peiris, L. D. C. (2019). Male Infertility Problem: A Contemporary Review on Present Status and Future Perspective. *Gender and the Genome*, 3, 247028971986824. <https://doi.org/10.1177/2470289719868240>

Drinking too much alcohol can harm your health. Learn the facts | CDC. (n.d.). Retrieved July 19, 2022, from <https://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/alcohol-use.htm>

Eslamian, G., Amirjannati, N., Noori, N., Sadeghi, M. R., & Hekmatdoost, A. (2020). Effects of coadministration of DHA and vitamin E on spermatogram, seminal oxidative stress, and sperm phospholipids in asthenozoospermic men: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 112(3), 707–719. <https://doi.org/10.1093/AJCN/NQAA124>

Española de Nutrición Parenteral Enteral España Rosety, S., Ángel, M., María, J., Teresa, M., Javier, F., Hosp, N., Rosety Rodríguez, M., Ángel Rosety, M., Díaz, A., María Rosety, J., Teresa Pery, M., Brenes-Martín, F., Bernardi, M., García, N., Rosety-Rodríguez, M., Javier Ordóñez, F., & Rosety, I. (2017). Nutrición Hospitalaria Trabajo Original Obesidad y síndrome metabólico Exercise improved semen quality and reproductive hormone levels in sedentary obese adults. *Nutrición Hospitalaria*, 34, 608–612. <https://doi.org/10.20960/nh.549>

Esteves, S. C., Miyaoka, R., & Agarwal, A. (2011). An update on the clinical assessment of the infertile male. [corrected]. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 66(4), 691–700. <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011000400026>

Gamidov, S. I., Ovchinnikov, R. I., Popova, A. Y., Avakyan, A. Y., & Sukhikh, G. T. (2017). [Adjuvant antioxidant therapy in varicocele infertility]. *Urologiia (Moscow, Russia : 1999)*, 2 (supplement), 64–72. <https://doi.org/10.18565/UROL.2017.2-SUPPLEMENT.64-72>

González Rodríguez, L. G., López Sobaler, A. M., Perea Sánchez, J. M., Ortega, R. M., González Rodríguez, L. G., López Sobaler, A. M., Perea Sánchez, J. M., & Ortega, R. M. (2018). Nutrición y fertilidad. *Nutrición Hospitalaria*, 35(SPE6), 7–10. <https://doi.org/10.20960/NH.2279>

Haghmorad, D., Mahmoudi, M. B., Haghghi, P., Alidadiani, P., Shahvazian, E., Tavasolian, P., Hosseini, M., Mahmoudi, M. B., Haghghi, P., Alidadiani, P., Shahvazian, E., Tavasolian, P., Hosseini, M., & Mahmoudi, M. (2019). Improvement of fertility parameters with Tribulus Terrestris and Anacyclus Pyrethrum treatment in male rats. *International Braz J Urol*, 45(5), 1043–1054. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0843>

Hajian Monfared, M., Akbari, M., kashani, I. R., Solhjoo, S., Tooli, H., Omidi, A., Aliakbari, F., Ijaz, S., Mokhtari, T., Rastegar, T., Hajian Monfared, M., Akbari, M., kashani, I. R., Solhjoo, S., Tooli, H., Omidi, A., Aliakbari, F., Ijaz, S., Mokhtari, T., & Rastegar, T. (2017). Inductive Role of Sustentacular Cells (Sertoli Cells) Conditioned Medium on Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells. *International Journal of Morphology*, 35(4), 1597–1606. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022017000401597>

Hajizadeh Maleki, B., & Tartibian, B. (2018). Resistance exercise modulates male factor infertility through anti-inflammatory and antioxidative mechanisms in infertile men: A RCT. *Life Sciences*, 203, 150–160. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2018.04.039>

Jamsaard, S., Sukhorum, W., Sampanang, A., & Sripanidkulchai, B. (2017). Efecto Protector de Momordica cochinchinensis (L.) Extracto de Aril en Marcadores Testiculares Esenciales en Ratas Inducidas con Ácido Valproico. *International Journal of Morphology*, 35(3), 992–999. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022017000300030>

Jannatifar, R., Parivar, K., Roodbari, N. H., & Nasr-Esfahani, M. H. (2019a). Effects of N-acetyl-cysteine supplementation on sperm quality, chromatin integrity and level of oxidative stress in infertile men. *Reproductive Biology and Endocrinology : RB&E*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S12958-019-0468-9>

Jannatifar, R., Parivar, K., Roodbari, N. H., & Nasr-Esfahani, M. H. (2019b). Effects of N-acetyl-cysteine supplementation on sperm quality, chromatin integrity and level of oxidative stress in infertile men. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 17(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S12958-019-0468-9/TABLES/4>

Kolangi, F., Shafi, H., Memariani, Z., Kamalinejad, M., Bioos, S., Jorsaraei, S. G. A., Bijani, A., Shirafkan, H., & Mozaffarpur, S. A. (2019). Effect of *Alpinia officinarum* Hance rhizome extract on spermatogram factors in men with idiopathic infertility: A prospective double-blinded randomised clinical trial. *Andrologia*, 51(1). <https://doi.org/10.1111/AND.13172>

Kuzmenko, A. V., Kuzmenko, V. V., & Gyaurgiev, T. A. (2018). [The effectiveness of the Speroton complex in the management of male factor infertility]. *Urologiia (Moscow, Russia : 1999)*, 3, 78–82. <https://doi.org/10.18565/urology.2018.3.78-82>

Maleki, B. H., & Tartibian, B. (2017a). Combined aerobic and resistance exercise training for improving reproductive function in infertile men: a randomized controlled trial. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme*, 42(12), 1293–1306. <https://doi.org/10.1139/APNM-2017-0249>

Maleki, B. H., & Tartibian, B. (2017b). High-Intensity Exercise Training for Improving Reproductive Function in Infertile Patients: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 39(7), 545–558. <https://doi.org/10.1016/J.JOGC.2017.03.097>

Manual da OMS para o exame do sêmen: PNCQ – Programa Nacional de Controle de Qualidade. (n.d.). Retrieved July 19, 2022, from <https://pncq.org.br/pt/manual-da-oms-para-o-exame-do-semenenwho-laboratory-manual-for-the-examination-of-semenesmanual-de-la-oms-para-examen-del-semen-humano/>

- Maretti, C., & Cavallini, G. (2017). The association of a probiotic with a prebiotic (Flortec, Bracco) to improve the quality/quantity of spermatozoa in infertile patients with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a pilot study. *Andrology*, 5(3), 439–444. <https://doi.org/10.1111/ANDR.12336>
- Micic, S., Lalic, N., Djordjevic, D., Bojanic, N., Bogavac-Stanojevic, N., Busetto, G. M., Virmani, A., & Agarwal, A. (2019). Double-blind, randomised, placebo-controlled trial on the effect of L-carnitine and L-acetylcarnitine on sperm parameters in men with idiopathic oligoasthenozoospermia. *Andrologia*, 51(6), e13267. <https://doi.org/10.1111/AND.13267>
- Nasimi Doost Azgomi, R., Nazemiyeh, H., Sadeghi Bazargani, H., Fazljou, S. M. B., Nejatbakhsh, F., Moini Jazani, A., Ahmadi AsrBadr, Y., & Zomorodi, A. (2018). Comparative evaluation of the effects of *Withania somnifera* with pentoxifylline on the sperm parameters in idiopathic male infertility: A triple-blind randomised clinical trial. *Andrologia*, 50(7), e13041. <https://doi.org/10.1111/AND.13041>
- Nnamonu, E. I., Mgbenka, B. O., & Mbegbu, E. C. (2019). Fertility Enhancing Potency of Omega-3 Fatty Acids in Male Rats. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 62, 19180374. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2019180374>
- Nouri, M., Amani, R., Nasr-Esfahani, M., & Tarrahi, M. J. (2019). The effects of lycopene supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research*, 33(12), 3203–3211. <https://doi.org/10.1002/PTR.6493>
- Park, H. J., Choe, S., & Park, N. C. (2016). Effects of Korean red ginseng on semen parameters in male infertility patients: A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 22(7), 490–495. <https://doi.org/10.1007/S11655-015-2139-9>
- Rafiee, B., Morowvat, M. H., & Rahimi-Ghalati, N. (2016). Comparing the Effectiveness of Dietary Vitamin C and Exercise Interventions on Fertility Parameters in Normal Obese Men. *Urology Journal*, 13(2), 2635–2639. <https://doi.org/10.22037/UJ.V13I2.3279>
- Saldarriaga Monsalve, L. J., Cardona Maya, W. D., Saldarriaga Monsalve, L. J., & Cardona Maya, W. D. (2020). Efecto del zumo de sandía (*Citrullus lanatus*) en el estrés oxidativo en espermatozoides humanos. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 85(5), 423–432. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262020000500423>
- Schisterman, E. F., Clemons, T., Peterson, C. M., Johnstone, E., Hammoud, A. O., Lamb, D., Carrell, D. T., Perkins, N. J., Sjaarda, L. A., Van Voorhis, B. J., Ryan, G., Summers, K., Campbell, B., Robins, J., Chaney, K., Mills, J. L., Mendola, P., Chen, Z., DeVilbiss, E. A., & Mumford, S. L. (2020). A Randomized Trial to Evaluate the Effects of Folic Acid and Zinc Supplementation on Male Fertility and Livebirth: Design and Baseline Characteristics. *American Journal of Epidemiology*, 189(1), 8–26. <https://doi.org/10.1093/AJE/KWZ217>
- 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. (2020). 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*, 323(1), 35–48. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2019.18714>
- Singh Sarla, G., & Singh Sarla -, G. (n.d.). *Air pollution: Health effects Contaminación del aire: efectos sobre la salud*. 37(1), 2020.
- 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. (2020). The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. *Fertility and Sterility*, 113(3), 552-560.e3. <https://doi.org/10.1016/J.FERTNSTERT.2019.11.008>
- Sun, L.-L., Wan, X.-X., Zhang, Y., Zhang, Y.-H., Zhao, W.-J., Wang, D., Wang, J.-G., Xie, J.-L., & Ma, H.-G. (2018). [L-carnitine improves sperm acrosin activity in male infertility patients]. *Zhonghua Nan Ke Xue = National Journal of Andrology*, 24(12), 1064–1068. <https://europepmc.org/article/med/32212483>
- Talebi, A., Ali Sadighi Gilani, M., Koruji, M., Ai, J., Navid, S., Jafar Rezaie, M., Jabari, A., Ashouri Movassagh, S., Khadivi, F., Salehi, M., Hoshino, Y., & Abbasi, M. (2019). Proliferation and Differentiation of Mouse Spermatogonial Stem Cells on a Three-Dimensional Surface Composed of PCL/Gel Nanofibers Proliferación y Diferenciación de Células Madre Espermatogónicas de Ratón en una Superficie Tridimensional Compuesta de Nanofibras PCL / Gel. *Int. J. Morphol*, 37(3), 1132–1141.
- Tsounapi, P., Honda, M., Dimitriadis, F., Koukos, S., Hikita, K., Zachariou, A., Sofikitis, N., & Takenaka, A. (2018). Effects of a micronutrient supplementation combined with a phosphodiesterase type 5 inhibitor on sperm quantitative and qualitative parameters, percentage of mature spermatozoa and sperm capacity to undergo hyperactivation: A randomised controlled trial. *Andrologia*, 50(8). <https://doi.org/10.1111/AND.13071>
- Tusat, M., Mentese, A., Demir, S., Alver, A., & Imamoglu, M. (2017). Medical ozone therapy reduces oxidative stress and testicular damage in an experimental model of testicular torsion in rats. *International Braz j Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology*, 43(6), 1160–1166. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2016.0546>
- Vinogradov, I. V., Gamidov, S. I., Gabliya, M. Y., Zhukov, O. B., Ovchinnikov, R. I., Malinina, O. Y., Popova, A. Y., Chalyi, M. E., Bragina, E. E., & Zhivulko, A. R. (2019). [Docosahexaenoic acid in the treatment of idiopathic male infertility]. *Urologiia (Moscow, Russia: 1999)*, 2019(1), 78–83. <https://doi.org/10.18565/urology.2019.16.78-83>
- Wu, D., & Cederbaum, A. I. (2003). Alcohol, Oxidative Stress, and Free Radical Damage. *Alcohol Research & Health*, 27(4), 277. <https://doi.org/10.1079/pns2006496>
- Zhang, H.-Y., Li, J., Zhao, Y., Zhang, H.-J., Bi, X.-F., Wang, C.-H., Yang, Y., Xiong, J., Shi, Y.-Q., Zhong, Y.-M., & Zhang, C.-H. (2018). [Huanshao Capsules combined with levocarnitine for the treatment of asthenospermia, oligospermia and teratozoospermia]. *Zhonghua Nan Ke Xue = National Journal of Andrology*, 24(1), 67–71. <https://europepmc.org/article/med/30157364>
- Zhou, Q. song, Zeng, F. chun, Zhang, Z. xue, Zhou, B., & Sun, Z. yi. (2016). [Compound amino acid combined with vitamin E for idiopathic asthenospermia]. *Zhonghua Nan Ke Xue = National Journal of Andrology*, 22(4), 343–346. <https://europepmc.org/article/med/30088707>