

Micronutrientes e Diminuição do Estresse Oxidativo nos Espermatozoides

Micronutrient and Reduction of Oxidative Stress in Spermatozoas

¹ *Alexandre Plaza Ciattei*

¹ *Médico Pós-Graduando em Nutrologia pela ABRAN*

Não há conflitos de interesse

RESUMO

A integridade do espermatozoide no fluido seminal com seus parâmetros (motilidade, concentração, morfologia e vitalidade) é importante para a função reprodutiva. O estresse oxidativo pode afetar negativamente a qualidade do sêmen, provocando danos e disfunção dos espermatozoides. Assim, foi realizada uma revisão de literatura com base no Pubmed buscando estudos que tiveram como objetivo melhorar a qualidade dos espermatozoides com uso de antioxidantes. A utilização de algumas vitaminas e minerais parece influenciar a qualidade seminal. Dados da literatura sobre o uso oral isolado ou combinado desses micronutrientes na melhoria dos parâmetros seminais e eventual fertilidade ainda são limitados e escassos. Dessa forma, torna-se imprescindível o desenvolvimento de novos estudos, que possibilitem definições de dosagens de micronutrientes, bem como suas combinações na melhora da qualidade do esperma. Podendo assim, o uso de antioxidantes orais se revelar como uma estratégia promissora de tratamento não invasivo que reduza a necessidade da utilização de técnicas de reprodução assistida, propiciando menor custo no manejo da infertilidade masculina.

Palavras-chave: Antioxidantes, Estresse Oxidativo, Infertilidade Masculina, Micronutrientes.

ABSTRACT

The integrity of spermatozoa in the seminal fluid given its parameters (motility, concentration, morphology and vitality) is important for the reproductive function. The oxidative stress can adversely affect the quality of the semen, which causes the damage and dysfunction of the sperm. Thus, a literature review based on Pubmed was held seeking studies that aimed to improve the quality of sperm with the use of antioxidants. The use of certain vitamins and minerals seem to affect the sperm quality. Literature data on single or combined oral use of these micronutrients in improving semen parameters and fertility potential are limited and scarce. Thus, it is essential to develop new studies that enable micronutrient dosages settings, as well as their combinations in improving sperm quality. The use of oral antioxidants has proved to be a promising strategy for a non-invasive treatment that reduces the need to use assisted reproductive technologies; providing lower costs in the management of male infertility.

Keywords: Antioxidants, Oxidative Stress, Male Infertility, Micronutrients.

INTRODUÇÃO

A infertilidade é definida como falta de gestação, sem método contraceptivo, em um casal com vida sexual regular no período de pelo menos um ano.^(1,2) Sabe-se que, a infertilidade masculina pode

ser causada por diversos fatores. Segundo a OMS, os principais fatores são: oligoastenoteratozoospermia - OAT (75.1% dos casos), varicocele (12,3% dos casos), infecção urogenital (6,6% dos casos) e fatores imunológicos, como anticorpos contra o espermatozoide (3.1% dos casos).⁽³⁾ Além desses, temos

os fatores genéticos, uso de drogas ilícitas e lícitas e estresse oxidativo.⁽⁴⁾

Nos Estados Unidos, foi estimado pelo “The National Women’s Health Information Center” (NWHC) que 10 a 15% dos casais são considerados inférteis conforme definição dos critérios da OMS. Entre esses, estima-se que 30% são inférteis devido ao fator masculino.⁽⁵⁾

No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, mais de 278 mil casais têm dificuldade para gerar um filho em algum momento de seu período de vida fértil, sendo que os homens respondem por 40% dos casos de esterilidade.⁽⁶⁾ Em recente pesquisa sobre o acesso da população brasileira de baixa renda às técnicas de reprodução assistida, foi constatado que existem no país aproximadamente quatro milhões de casais inférteis.⁽⁷⁾

É indiscutível que a boa qualidade do sêmen é essencial para o sucesso reprodutivo. E essa qualidade parece estar sendo afetada diretamente nos últimos anos, sendo claro que atualmente existem tendências adversas na saúde reprodutiva do homem.⁽⁸⁾

Estudo realizado por Skakkebaek⁽⁹⁾, por exemplo, demonstrou queda dos níveis de espermatozoides humanos de 45%, de uma média de 113 milhões por mililitro de sêmen em 1940, para 66 milhões por mililitro em 1990. Esses níveis podem comprometer a fertilidade masculina.^(10,11)

Na infertilidade masculina, diferentemente das causas genéticas, causas ambientais/estilo de vida são de particular interesse devido à possibilidade de medidas curativas ou preventivas. Embora existam grandes evidências de que a infertilidade masculina tenha o estresse oxidativo como um importante mecanismo, pouco se progrediu para o desenvolvimento de terapias antioxidantes.

O estresse oxidativo (EO) é uma condição associada ao aumento de danos celulares induzidos pelo oxigênio e por suas formas oxidantes, também conhecidas como espécies reativas de oxigênio (EROs).⁽¹²⁾ A produção descontrolada de EROs, quando excede a capacidade antioxidante do plasma seminal, leva ao EO⁽¹³⁾ e pode causar infertilidade através de dois mecanismos principais: em primeiro lugar, através do dano à membrana do espermatozoide, reduzindo a motilidade e a habilidade de fusão com o ócito, e, em segundo, através dos danos diretos ao DNA espermático, podendo levar ao comprometimento da transmissão correta do genoma paterno ao embrião.⁽¹⁴⁾

Entre as medidas de proteção disponíveis temos: mudanças de estilo de vida, aumento no consumo de antioxidantes pela dieta, prevenção de danos oxidativos iatrogênicos, através da adição de suplementos no meio de cultura durante a preparação do sêmen e administração de pentoxifilina como fármaco.⁽¹⁵⁾

Alguns autores⁽¹⁶⁾ advertem que a avaliação do estado de estresse oxidativo e utilização de antioxidantes não são rotina na prática clínica. Esses autores ressaltam a importância de se estabelecer valores de referência para ERO acima dos quais antioxidantes podem ser usados no tratamento da infertilidade masculina. A dose e o tempo de exposição a esses agentes também devem ser normatizados. Com o aumento da utilização da técnica de reprodução assistida (TRA), deve haver um esforço em desenvolver combinações de antioxidantes que complementem os meios de preparação do esperma.

Um estudo realizado por cientistas do Departamento de Lawrence Berkeley National Laboratory Berreley descobriu que a ingestão de micronutrientes está fortemente associada com a melhoria da qualidade do DNA do esperma de homens mais velhos. Para os autores, homens com mais de 44 anos que consumirem as vitaminas C, E, ácido fólico e zinco terão redução de danos no DNA do esperma.⁽¹⁷⁾

Uma terapia direcionada a esses pacientes poderá evitar procedimentos de elevados custos como a reprodução assistida ou poupará tempo com o preparo preliminar do esperma, bem como reduzirá o desgaste emocional por não conseguir gerar descendentes. Este artigo pretende propor uma revisão de literatura para verificar se a ingestão de micronutrientes é capaz de reduzir danos ao DNA do esperma e melhorar quantitativa e qualitativamente a produção de espermatozoides.

MÉTODOS

Trata-se de revisão de literatura, exploratória e retrospectiva, com foco principal na busca das referências bibliográficas nas bases de dados PubMed e MedLine com as seguintes palavras-chave: Antioxidantes, Estresse Oxidativo, Infertilidade Masculina, Micronutrientes. A busca foi realizada entre os meses de setembro a novembro de 2015. Foram utilizadas neste artigo 54 referências que melhor contemplavam o tema proposto. Os critérios de inclusão foram: a) pesquisas realizadas com seres humanos;

b) uso de antioxidantes em homens inférteis; c) estudos de antioxidantes que avaliaram influência positiva ou neutra na qualidade do sêmen. O critério de exclusão para a revisão foi estudos em animais.

CONTEXTUALIZAÇÃO

Estilo de vida

Os fatores ambientais e o estilo de vida relacionados com a infertilidade são de particular interesse, porque, ao contrário das causas genéticas, podem ser alvos de medidas preventivas ou curativas.⁽¹⁸⁾

A nicotina pode agir por diversas vias, reduzindo a contagem de esperma ou aumentando a frequência de espermatozoides anormais em uma mesma amostra⁽¹⁹⁾ e parece ter uma relação estreita com a disfunção erétil.^(20,21) Este efeito é resultado da ação direta de nicotina sobre o tecido erétil, contudo, ela pode agir indiretamente, induzindo aterosclerose, causando redução do fluxo sanguíneo na artéria peniana. O álcool e seus metabólitos inibem as enzimas testiculares envolvidas na produção de testosterona,^(20,22) esta redução pode determinar alteração das glândulas acessórias do trato genital masculino.

Entre esses fatores, a nutrição é de fundamental importância, pois está envolvida na síntese de DNA.⁽¹⁸⁾ Portanto, a nutrição é importante para a formação de espermatozoides,⁽¹⁸⁾ já que a autoduplicação de DNA é uma etapa necessária para a divisão celular e principal evento da espermatogênese.⁽²³⁾ Além disso, os micronutrientes são fontes exógenas de antioxidantes que protegem o DNA e outras biomoléculas dos danos oxidativos.⁽¹⁸⁾

Dentre os micronutrientes envolvidos na qualidade seminal, podem-se destacar o selênio, o zinco, a vitamina A (β -caroteno), vitamina E (α -tocoferol), vitamina C (ácido ascórbico) e o ácido fólico.

Atuação dos micronutrientes

Selênio

O papel antioxidante do selênio está relacionado com as enzimas glutatônicas peroxidases que são selênio-dependentes, dentre elas a glutatônica peroxidase fosfolípido hidroperóxido é de maior interesse, pois atua neutralizando a ação de oxidação provocada na membrana da célula pelos hidroperóxidos de ácidos graxos que são reduzidos e esterificados para fosfolípidios.⁽²⁴⁾ A glutatônica peroxidase está localizada nos testículos, próstata, vesícula seminal, ductos deferentes, epidídimo, plasma seminal e no próprio espermatozoide.⁽²⁵⁾ O papel específico do

selênio na espermatogênese parece estar relacionado a esta enzima, que é expressa dependendo do desenvolvimento das espermátides.⁽²⁶⁾ A deficiência desse mineral como causa potencial da infertilidade não é facilmente avaliada, pois o selênio testicular não se correlaciona com níveis alimentares e o testículo tende a reter níveis normais de selênio mesmo sob circunstâncias de deficiência moderada.⁽²⁷⁾

A importância dos níveis de selênio na função reprodutora dos humanos foi comprovada num estudo realizado por Bleau e colaboradores.⁽²⁸⁾ Esses investigadores dosaram o selênio no esperma de 125 homens que frequentavam a consulta de infertilidade. Os valores obtidos situaram-se entre os 7 e 230 $\mu\text{g/ml}$, sendo o valor médio de 71,3 $\mu\text{g/ml}$. O plasma seminal continha 85% do oligoelemento. Verificaram que para valores de selênio no sêmen entre os 50 e 69 $\mu\text{g/ml}$, os espermatozoides dos indivíduos tinham motilidade máxima; enquanto para valores de selênio inferiores a 50 $\mu\text{g/ml}$ ou superiores a 69 $\mu\text{g/ml}$, os indivíduos apresentavam fraca motilidade e elevada astenospermia.⁽²⁸⁾ Essa constatação foi confirmada em outro estudo, que concluiu que tanto uma baixa como uma elevada concentração de selênio no esperma, tem efeitos negativos na motilidade dos espermatozoides.⁽²⁹⁾ Bleau e colaboradores continuaram a estudar o esperma dos 125 homens, durante 5 anos, através de recolhas periódicas. Concluíram que níveis de selênio no sêmen abaixo de 35 $\mu\text{g/ml}$ estavam associados com infertilidade masculina. Valores entre os 40 e 70 $\mu\text{g/ml}$ eram ótimos para a taxa de reprodução, e valores acima de 80 $\mu\text{g/ml}$ estavam relacionados com uma elevada taxa de abortamento nas parceiras.⁽²⁸⁾

Num estudo comparativo com homens inférteis, os autores demonstraram que a suplementação com 200 $\mu\text{g/dia}$ de selênio orgânico aumentou a concentração do oligoelemento no plasma sanguíneo e seminal, e a atividade da glutatônica peroxidase. No entanto, a quantidade não foi suficiente para a melhoria da quantidade e mobilidade do esperma.⁽³⁰⁾ Apesar de não se terem verificado melhorias no esperma, as evidências sugerem que é a concentração de selênio no sêmen que está associada com a quantidade e qualidade do esperma humano, não foi encontrada associação entre a concentração de selênio no plasma sanguíneo e a qualidade do esperma.⁽³¹⁾

Na Escócia, investigadores recrutaram sessenta e nove homens que apresentavam espermatozoides com mobilidade reduzida. Estes foram divididos em três grupos e, durante três meses, cada um

recebeu o placebo (grupo controle), um suplemento de selênio, ou um suplemento de selênio com vitamina A, C e E. No final do estudo, observaram que os dois grupos tratados com selênio obtiveram um aumento semelhante da mobilidade do esperma e da concentração do oligoelemento no plasma seminal, tendo ocorrido mesmo a resolução da infertilidade em cinco desses homens. No grupo controle não foram observadas alterações significativas. Os autores concluíram que a suplementação com selênio, em indivíduos com baixa concentração da substância, pode provocar melhorias na motilidade do esperma e no aumento da concepção.⁽³²⁾ Resultados semelhantes foram obtidos por Nikolaev e seus colaboradores⁽³³⁾, que verificaram que a suplementação de 3,5 µg/Kg/dia de selênio em homens inférteis pode ser efetiva na correção de alguns casos de infertilidade.

Zinco

O zinco tem ganhado muita atenção nos últimos tempos devido ao impacto nutricional sobre as funções reprodutivas masculinas.⁽³⁴⁾ Ele é importante no desenvolvimento normal testicular, na espermatogênese e na motilidade dos espermatozoides.^(23,34) É um cofator essencial para mais de 80 metaloenzimas, entre elas a superóxido dismutase.⁽³⁵⁾ Exerce papel importante na organização de macromoléculas como DNA e RNA, na síntese proteica, na divisão celular, na estabilidade de biomembrana,⁽³⁴⁾ logo, atua como antioxidante.⁽³⁵⁾ Participa da formação da proteína ligadora de retinol, além de influenciar a conversão do caroteno em vitamina A por meio da retinal redutase que é dependente de zinco, portanto a deficiência de zinco pode ser causa secundária da deficiência de vitamina A.⁽³⁵⁾

Vitamina A

A vitamina A age como hormônio no núcleo controlando a proliferação e diferenciação celular,^(35A) atua na espermatogênese ativando a transição de espermatogônias do tipo A para o tipo A1.⁽³⁶⁾ Na ligação com o ácido retinoico, os receptores sofrem dimerização e ativação, ligando-se aos elementos responsivos a hormônios no DNA, levando à expressão de genes, como por exemplo, o da testosterona.^(35A) Para o retinol agir no núcleo é necessário ligar-se a uma proteína ligadora de retinol (PLR), e para o funcionamento do testículo essa proteína é essencial. O β-caroteno, forma pró-ativa de vitamina A, apresenta atividade antioxidante.^(35A)

Vitamina E

A vitamina E é o principal antioxidante de membrana celular, capaz de inibir a ação de radicais livres e, dessa forma, prevenir a propagação da peroxidação lipídica na membrana plasmática⁽³⁷⁾, como a dos espermatozoides. O tocoferol age de maneira catalítica como um antioxidante na membrana, interagindo não enzimaticamente com o ascorbato na fase aquosa da superfície da membrana, retirando radicais livres nos lipídeos e enzimaticamente com a glutatona peroxidase uma enzima selênio-dependente.⁽³⁷⁾

Vitamina C

A vitamina C é um importante antioxidante que neutraliza radicais de hidroxila, superóxido e peróxido de hidrogênio,⁽³⁸⁾ previne a peroxidação lipídica, recicla a vitamina E e protege os danos do DNA induzidos pelos radicais de peróxido de hidrogênio.⁽¹⁶⁾ No plasma seminal de homens férteis, a vitamina C contribui com 65% da capacidade antioxidante total e a concentração de ascorbato no sêmen (364 µmol/l) é dez vezes maior do que no plasma sanguíneo (40 µmol/l).⁽³⁹⁾ A concentração de ácido ascórbico no plasma seminal é inversamente proporcional à atividade das espécies reativas de oxigênio em homens inférteis e a diminuição na ingestão de ácido ascórbico leva a aumento de danos oxidativos no sêmen de homens saudáveis.⁽³⁹⁾

Ácido fólico

O ácido fólico, forma sintética do folato, é eficiente na desoxidação dos radicais livres e, assim, pode ser considerado um antioxidante.⁽⁴⁰⁾ Apesar de seu caráter solúvel em água, o ácido fólico inibe a peroxidação lipídica, protege a membrana celular e/ou DNA dos danos dos radicais livres.⁽⁴⁰⁾

Efeitos colaterais e combinações de micronutrientes

Dos micronutrientes relatados acima, apenas o selênio pode provocar efeitos colaterais. Os principais sintomas de intoxicação aguda por selênio são: graves distúrbios intestinais, síndrome do estresse respiratório, distúrbios neurológicos, infarto do miocárdio e falência renal em uma dose superior a 800 µg/dia.⁽²⁴⁾ A vitamina E tem muito pouca toxicidade e ingestão habitual de suplementos de até 720 mg/dia não apresentou efeitos adversos detectáveis.⁽³⁷⁾ Não há evidência clara de que a vitamina C⁽⁴¹⁾ e o ácido fólico⁽⁴²⁾ tomados em excesso sejam tóxicos.

Em relação ao zinco não foi encontrado na literatura efeitos adversos do uso desse micronutriente.

Enquanto alguns autores encontraram melhora apenas na concentração espermática^(23,43,44) ou na motilidade^(45,46,47), outros verificaram aumento na concentração e na motilidade,^(48,49) assim como na motilidade e morfologia dos espermatozoides⁽⁵⁰⁾ de homens inférteis em uso isolado ou combinado de micronutrientes. Além disso, existem trabalhos que não observaram melhora em nenhum dos parâmetros seminais.^(51,52,53,54)

Estudos recentes⁽⁴⁾ mostraram que o uso oral diário de ácido fólico (5 mg), β -caroteno (10.000 UI), ácido ascórbico (600mg), acetato de tocoferol (200 UI), cobre (1,0 mg), selênio (100 mg) e zinco (40 mg) por um período de 90 dias não melhorou estatisticamente a concentração e motilidade e sim a morfologia dos espermatozoides, sendo compatíveis com os de Vezina⁽⁵⁰⁾ quanto a morfologia, mas diferentes em relação à motilidade. Eles encontraram um significativo aumento na motilidade espermática e nos espermatozoides com formas normais de nove oligoastenoterazoospermicos que receberam 400mg/dia de tocoferol em combinação com selênio (100 μ g/d por um mês e 200 μ g/d por aproximadamente 6 meses).

CONCLUSÃO

Este artigo avaliou os relatos da literatura sobre a ingestão de algumas vitaminas e minerais como tratamento antioxidante para homens inférteis com o intuito de reparar a ação do estresse oxidativo nos espermatozoides, melhorando sua função.

Alguns trabalhos relatam aumento na produção e motilidade dos espermatozoides. Outros autores defendem que a dose e o tempo de exposição aos antioxidantes devem ser normatizados. No entanto, a literatura sobre o uso oral isolado ou combinado desses micronutrientes na melhoria dos parâmetros seminais e eventual fertilidade ainda são limitados e escassos. Dessa forma, torna-se imprescindível o desenvolvimento de novos estudos, que possibilitem definições de dosagens de micronutrientes, bem como suas combinações na melhora da qualidade do esperma. Podendo assim o uso de antioxidantes orais se revelar como uma estratégia promissora de tratamento não invasivo que reduza a necessidade da utilização de técnicas de reprodução assistida, propiciando menor custo no manejo da infertilidade masculina.

REFERÊNCIAS

- JUUL, S.; KARMAUS, W.; OLSEN, J. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden. *Hum. Reprod.*, v.14, n.5, p.1250-1254, 1999.
- ZHU, J.L. et al. Infertility, infertility treatment and psychomotor development: the Danish National Birth Cohort. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.*, v.23, p.98-106, 2009.
- World Health Organization (WHO). Infecundity, infertility, and childlessness in developing countries. *Demographic and Health Surveys (DHS) Comparative reports n. 9*. Calverton, Maryland, USA, 2000.
- MAIA, F. A. Avaliação dos parâmetros seminais de indivíduos inférteis em uso de polivitamínico e polimeneral. 2009. 86f. Dissertação (Mestrado em Ginecologia, obstetrícia e mastologia). Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista. São Paulo.
- CHAKRABORTY, Santanu. The role of Na, K-ATPase alpha isoforms and Na/H exchangers in sperm motility. Doctor Degree, Miami University. Ohio, 2006.
- MS – Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Reprodução Humana Assistida. 2005.
- MAKUCH, M.Y. et al. Inequitable access to assisted reproductive technology for the low-income Brazilian population: a qualitative study. *Human Reproduction*. V.26, n.8, p.2054-60, 2011.
- GUILLETTE, J.R.L.J.; CRAIN, D.A. *Environmental Endocrine Disruptors: an Evolutionary Perspective*. Taylor & Francis Ed. United States of America, 2000.
- SKAKKEBAEK, N.E.; GIWERCMAN, A. The human testis – an organ at risk? *Int J Androl*. 1992; 15 (5):373-5.
- SANTAMARTA, J. Por um futuro sem contaminantes orgânicos persistentes. *Agroecologia e Desenvolvimento Rural Sustentável* 2001; 2:46-56.
- SKAKKEBAEK, N.E. et al. Testicular dysgenesis syndrome: an increasing common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; 16:972-8.
- SIKKA, S.C.; RAJASEKARAN, M.; HELLSTROM, W.J.G. Role of oxidative stress and antioxidants in male infertility. *Journal of Andrology*, 1995; 16(6), p. 464-468.
- DESAI, N.R.; MAHFOUZ, R.; SHARMA, R.; GUPTA, S.; AGARWAL, A. Reactive oxygen species levels are independent of sperm concentration, motility, and abstinence in a normal, healthy, proven fertile man: a longitudinal study. *Fertil. Steril.*, 2010; 94(4), p. 1541-1543.
- TREMELLEN, K. Oxidative stress and male infertility – a clinical perspective. *Human Reproduction Update*, 2008; 14(3), p. 243–258.
- AGARWAL, A.; PRABAKARAN, S.A.; SAID, T. M. Prevention of Oxidative Stress Injury to Sperm. *Journal of Andrology*. V.26, n.6, p.654-60, 2005.

16. AGARWAL, A; MAKKER, K; SHARMA, R. Clinical Relevance of Oxidative Stress in Male Factor Infertility: Na Update. *American Journal of Reproductive Immunology*, v.59, n.1, p.2-11, 2008.
17. SCHIMID, E.T. et al. Micronutrients intake is associated with Improved sperm DNA quality in older men. *Fertility and Sterility*, v.98, n. 5/November 2012.
18. EBISH, I.M., W. et al. The importance of folate, zinc e antioxidants in pathogenesis and prevention of subfertility. *Human Reproduction*, v. 13, n.2, p.163-74, 2007.
19. BROWN, A.E. Pesticides and the Endocrine System. *Pesticide Information Leaflet Series* 1999; 34: 1-5.
20. AITKEN, R.J. Leukocytospermia, oxidative stress and sperm function. In: Hellstrom WJG ed. *Male infertility and sexual dysfunction*. New York: Springer-Verlag;1997.
21. HAKIN, L.S.; OATES, R.D. Nonsurgical treatment of male infertility: Specific Therapy. In: *Infertility in the Male*. St. Louis: Lipshultz LI & Howards SS; 1997.
22. World Health Organization (WHO). *WHO Laboratory Manual for the examination of spermatozoa and sperm-cervical mucus interaction*. New York: Cambridge University Press; 1999.
23. WONG, W. Y. et al. Effects of folic acid and zinc sulfate on male fator subfertility: a double-blind, placebo-controlled trial. *Fertility and Seterility*, v.77, n.3, p.491-98, 2002.
24. GONZAGA, I.B.; MARTENS, A.; COZZOLINO, S.M.F. Selênio. In: COZZOLINO, S.M.F., org. *Biodisponibilidade de nutrientes*. 2. ed. Barueri: Manole,2007. Cap.28, p.575-613.
25. VERNET, P.; AIKEN, R.J.; DREVET, J.R. Antioxidant strategies in the epididymis. *Mol Cell Endocrinol*, 216, p.31-39, 2004.
26. MAIORINO, M.; WISSING, J.B.; BRIGELIUS-FLOHÉ, R.; CALABRESE, FIORELLA; ROVERI, A.; STEINERT, P.; URSINI, F.; FLOHÉ, L. Testosterone mediates expression of the selenoprotein PHGPx by induction of spermatogenesis and not by direct transcriptional gene activation. *The FASEB Journal*, 12, p. 1359-1370, 1998.
27. FORESTA, C.; FLOHÉ, L.; GAROLLA, A. et al. Male fertility is linked to the selenoprotein phospholipid hydroperoxide glutathione preoxidase. *Biology of Reproduction*, 67, p. 967-971, 2002.
28. BLEAU, G.; LEMARBRE, J.; FAUCHER, G. Semen selenium and human fertility. *Fertil Steril*. 1984; 42(6):890-94.
29. HANSEN, J.C.; DEGUCHI, Y. Selenium and fertility in animals and man – a review. *Acta Vet Scand*. 1996; 37(1):19-30.
30. IWANIER, K.; ZACHARA, B.A. Selenium supplementation enhances the element concentration in blood and seminal fluid but does not change the spermatozoal quality characteristics in subfertile men. *J Androl*. 1995; 16(5):441-47
31. XU, D.; ONG, C.; SHEN, H. The associations between concentration of selenium in semen and sperm parameters as well as oxidative DNA damage in human sperm. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2001; 35(6):394-96
32. SCOTT, R.; MACPHERSON, A.; YATES, R.W.S., HUSSAIN, B, DIXON, J. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *Br J Urol*. 1998; 82(1):7680
33. NIKOLAEV, A.L.; LOZHKINA, LV; et Al. Selenium correction of male subfertility. 1999; (4):29-32.
34. WONG, W. Y.; THOMAS, C. M. G.; MERKUS, J. M. W. M.; ZIELHUIS, G. A.; STEEGERS-THEUNISSEN, R. P. M. Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors. *Fertility and Sterility*, 73, p. 435-442, 2000.
35. YUYAMA, L.K.O.; MARINHO, H.A.; ALENCAR, F. H.; COZZOLINO, S.M.F. Vitamina A (retinol) e carotenóides. In: COZZOLINO, S.M.F. *Biodisponibilidade de nutrientes*. Barueri, SP: Manole, p.219-261, 2007.
36. YUYAMA, L.K.O.; YONEKURA, L.; AGUIAR, J.P.L.; RODRIGUES, M.L.C.F.; COZZOLINO, S.M.F. Zinco. In: COZZOLINO, S.M.F. *Biodisponibilidade de nutrientes*. Barueri, SP: Manole, p.549-574, 2007 (A).
37. CHUNG, S.S.; WOLGEMUTH, D.J. Role of retinoid signaling in the regulation of spermatogenesis. *Cytogenet Genome RES.*, 105, p. 189-202, 2004.
38. COZZOLINO, S.M.F. Vitamina E (tocoferol) e carotenóides. In: COZZOLINO, S.M.F. *Biodisponibilidade de nutrientes*. Barueri, SP: Manole, p.276-292, 2007.
39. AGARWAL, A et al. Role of antioxidants in treatment of male infertility: na overview of the literature. *Reproductive BioMedicine Online*. V. 8, n.6, p.616-27, 2004.
40. LEWIS, S. E.; STERLING, E. S.; YOUNG, I. S. et al. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertility and Sterility*, 67, p. 142147, 1997.
41. JOSHI, R.; ADHIKARI, S.; PATRO, B. S.; CHATTOPADHYAY, S.; MUKHERJEE, T. Free radical scavenging behavior of folic acid: evidence for possible antioxidant activity. *Free Radic Biol Med*, 30, p. 1390-1399, 2001.
42. BAYNES J.W.; DOMINICZAK, M. H. *Bioquímica médica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007.
43. MAFRA, D.; COZZOLINO, S.M.F. Ácido fólico. In: COZZOLINO, S.M.F. *Biodisponibilidade de nutrientes*. Barueri, SP: Manole, p.385-399, 2007.
44. KODAMA, H.; TAMAGUCHI, R.; FUKUDA, J. et al. Increased oxidative deoxiribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients. *Fertility and Sterility*, 68, p. 519-524, 1997.

45. COMHAIRE, F. H.; CHRISTOPHE, A. B.; ZALATA, A. A.; DHOOGHE, W.S.; MAHMOUD, A.M.A.; DEPUYDT, C.E. The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins Leucotrienes and essential Fatty Acids*, 63, p. 159-165, 2000.
46. SULEIMAN, S. A.; ALI, M. E.; ZAKI, Z. M. et al. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *Journal of Andrology*, 17, p. 530-537, 1996.
47. SCOTT, R.; MACPHERSON, A.; YATES, R. W. et al. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *British Journal of Urology*, 82, p. 76-80, 1998.
48. KESKES-AMMAR, L.; FEKI-CHAKROUN, N.; REBAI, T. et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Archives of Andrology*, 49, p. 83-94, 2003.
49. TIKKIWAL, M.; AJMERA, R. L.; MATHUR, N. K. Effect of zinc administration on seminal zinc and fertility of oligospermic males. *Indian J Physiol Pharmacol*, 31, p. 30-34, 1987.
50. OMU, A. E.; DASHTI, H.; AL-OTHMAN, S. Treatment of asthenozoospermia with zinc sulfate: andrological, immunological and obstetric outcome. *European Journal Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 79, p. 179-184, 1998.
51. VEZINA, D.; MAUFFETTE, F.; ROBERTS, K. D. et al. Selenium-vitamin E supplementation in infertile men. Effects on semen parameters and micronutrient levels and distribution. *Biological Trace Element Research*, 53, p. 65-83, 1996.
52. KESSOPOULOU, E.; POWERS, H. J.; SHARMA, K. K. et al. A double-blind randomized placebo controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertility and Sterility*, 64, p. 825-831, 1995.
53. MOILANEN, J.; HOVATTA, O. Excretion of alpha-tocopherol into human seminal plasma after oral administration. *Andrologia*, 27, p. 133-136, 1995.
54. IWANIER, K.; ZACHARA, B. A. Selenium supplementation enhances the element concentration in blood and seminal fluid but does not change the spermatozoal quality characteristics in subfertile men. *Journal of Andrology*, 16, p. 441-447, 1995.
55. ROLF, C.; COOPER, T. G.; YEUNG, C. H. et al. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Human Reproduction*, 14, p. 1028-1033, 1999.

Recebido em 14/01/2016
Revisado em 24/02/2016
Aceito em 08/03/2016

Autor correspondente:

Alexandre Plaza Ciattei
Endereço: Rua Doutor Paulo César, 25 - Apto 1505
Icaraí - Niterói - RJ - CEP: 24220-401
Telefones: (21) 97579-1289 / (21) 3587-3466.
Email: alexandreplaza@gmail.com