

**Pró-Reitoria Acadêmica
Escola de Saúde e Medicina
Curso de Nutrição
Trabalho de Conclusão de Curso**

**A ASSOCIAÇÃO DA AÇÃO ANTIOXIDANTE DA VITAMINA E,
VITAMINA C E VITAMINA A NA MELHORIA DA
INFERTILIDADE MASCULINA.**

**Autor: Aryani Pires Heringer.
Orientador: MSc. Fernanda Bassan Lopes da Silva.**

**Brasília - DF
2017**

ARYANI PIRES HERINGER

**A ASSOCIAÇÃO DA AÇÃO ANTIOXIDANTE DA VITAMINA E, VITAMINA C E
VITAMINA A NA MELHORIA DA INFERTILIDADE MASCULINA.**

Artigo apresentado ao curso de graduação em nutrição, da Universidade Católica de Brasília, como requisito parcial para obtenção do Título de Bacharel em nutrição.

Orientador: MSc. Fernanda Bassan Lopes da Silva.

Brasília
2017



Artigo de autoria de Aryani Pires Heringer, intitulado “A ASSOCIAÇÃO DA AÇÃO ANTIOXIDANTE DA VITAMINA E, VITAMINA C E VITAMINA A NA MELHORIA DA INFERTILIDADE MASCULINA”, apresentado como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Nutrição da Universidade Católica de Brasília, em 07/06/2017, defendido e aprovado pela banca examinadora abaixo assinada:

Prof^a. MSc. Fernanda Bassan Lopes da Silva
Orientadora
Nutrição – UCB

Prof^a. MSc. Maria Fernanda Castioni Gomes de Souza
Nutrição – UCB

Brasília
2017

AGRADECIMENTO

Primeiramente a Deus, pelas realizações ao longo de minha vida, e não somente nestes anos como universitária, mas que em todos os momentos é o maior mestre que alguém pode ter.

A minha orientadora, pela paciência, empenho, dedicação e pelo suporte que foi essencial à elaboração deste trabalho. Agradeço a todos os meus professores por me proporcionarem não apenas conhecimento científico, mas por me auxiliarem na descoberta de novos horizontes no processo da minha formação profissional.

Aos meus pais Vânia e Célio, que mesmo longe, me auxiliaram com apoio incondicional, incentivo nas horas difíceis de desânimo e cansaço. Obrigada por me fazerem entender que o futuro é feito a partir da imensa dedicação no presente.

Ao meu noivo Renato, pelo amor, incentivo, apoio incondicional e que apesar de todas as dificuldades sempre me fortaleceu.

A minha querida prima Carolina pela contribuição valiosa, que sempre esteve presente durante a minha formação me auxiliando nas noites de estudo.

Meus agradecimentos mais que sinceros as minhas amigas Edite e Tatiane, companheiras de trabalhos e irmãs de amizade.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha jornada academia, o meu muito obrigada.

RESUMO

Referência: HERINGER, Aryani Pires. **A Associação Da Ação Antioxidante Da Vitamina E, Vitamina C E Vitamina A Na Melhoria Da Infertilidade Masculina**. 2017, pgs 26. Trabalho de Conclusão de Curso (Nutrição). Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2017.

A infertilidade masculina é um problema que vem crescendo atualmente, podendo ser causada por inúmeros fatores dentre eles o ambiental, é caracterizada como uma alteração nos parâmetros de concentração, motilidade ou morfologia do espermatozoide. A exposição a drogas e toxinas podem alterar a espermatogênese contribuindo para o aumento do estresse oxidativo e como consequência os radicais livres. A maior parte dos casos de infertilidade masculina pode ser causado pelo aumento do estresse oxidativo. Os espermatozoides contam com uma membrana plasmática formada por ácidos graxos poli-insaturados altamente susceptível ao efeito dos radicais livres, que geram inúmeros danos como a peroxidação lipídica. O aumento da ingestão de vitaminas antioxidantes como a vitamina A, vitamina C e vitamina E pode proporcionar a diminuição dos níveis de radicais livres contribuindo para o tratamento da infertilidade masculina. Contudo, ainda não é claro a contribuição de terapias com base antioxidantes na fertilidade masculina. A presente revisão tem como objetivo avaliar o efeito de suplementos de vitamina A, vitamina C e vitamina E na qualidade do sêmen e fertilidade masculina.

Palavras-chave: Vitamina A. Vitamina C. Vitamina E. Fertilidade. Infertilidade. Antioxidantes.

RESUMO EM LÍNGUA ESTRANGEIRA

Reference: HERINGER, Aryani Pires. **The Association Of Antioxidant Action Of Vitamin E, Vitamin C And Vitamin A In Improving Male Infertility**. 2017, pgs.26. Course Completion Work (Nutrition). Catholic University of Brasília, Brasília, 2017.

Male infertility is a problem that is currently growing, and can be caused by numerous factors including environmental, is characterized as a change in the parameters of concentration, motility or morphology of the sperm. Exposure to drugs and toxins can alter spermatogenesis contributing to increased oxidative stress and as a consequence free radicals. Most cases of male infertility can be caused by increased oxidative stress. Spermatozoa have a plasma membrane formed by polyunsaturated fatty acids highly susceptible to the effect of free radicals, which generate numerous damages such as lipid peroxidation. Increased intake of antioxidant vitamins such as vitamin A, vitamin C and vitamin E can provide the decrease in free radical levels contributing to the treatment of male infertility. However, the contribution of antioxidant-based therapies to male fertility is not yet clear. The present review aims to evaluate the effect of vitamin A, vitamin C and vitamin E supplements on semen quality and male fertility.

Keywords: Vitamin A. Vitamin C. Vitamin E. Fertility. Infertility. Antioxidants.

SUMÁRIO

Introdução.....	08
Materiais e Métodos.....	09
Referencial Teórico.....	10
Quadro de resultados.....	12
Discussão.....	20
Conclusão.....	24
Referências.....	25

INTRODUÇÃO:

A infertilidade é um problema que vem crescendo em todo o mundo, na qual cerca de 15% dos casais são acometidos, sendo que a metade dos casos pode estar associada a problemas com o indivíduo do sexo masculino. A infertilidade masculina é definida como uma alteração nos parâmetros de concentração, motilidade ou morfologia do sêmen e é considerada multifatorial, podendo ocorrer devido a fatores genéticos, hormonais e ambientais. (TOGNOTTI, 2014).

A exposição a drogas e toxinas ambientais altera a espermatogênese por meio direto ou indireto através do sistema endócrino, contribuindo para a infertilidade masculina. Esse tipo de exposição e a deficiência de nutrientes antioxidantes contribui para o aumento do estresse oxidativo que ocorre quando a produção de espécies reativas de oxigênio (EROS) ultrapassa a quantidade natural do organismo a diminuir as defesas antioxidantes. (SEDIGHEH AHMADIP et. al, 2016). Segundo Showell (2011) os efeitos do estresse oxidativo nos espermatozoides podem ser responsáveis por até 80% dos casos de infertilidade em homens.

Os espermatozoides possuem uma membrana plasmática com composição de alto grau de especificidade e determinados níveis de ácidos graxos poli-insaturados que conferem a flexibilidade. Entretanto essa membrana lipídica é altamente susceptível ao efeito oxidativo das EROS em excesso, por causarem danos como a peroxidação lipídica. A peroxidação em membranas biológicas pode levar a danos severos na membrana como perda da função, da fluidez e alteração da motilidade do espermatozoide e até danos ao DNA, que tem como consequência a diminuição do potencial de fertilização. O aumento da concentração de antioxidantes, como por exemplo, as vitaminas, pode proporcionar uma diminuição nos níveis de EROS, gerando efeitos positivos na regulação de genes, sinalização intracelular e levando ao aumento da capacidade de ligação do espermatozoide à zona pelúcida. (LAFUENTE R, 2013.)

Além das terapias médicas tradicionais, abordagens alternativas têm sido usadas para o tratamento da infertilidade masculina, incluindo fitoterápicos e suplementos nutricionais, sendo que muitas delas dependem das suas propriedades antioxidantes. (ARCANILOLO, 2014). No entanto, ainda não está claro o impacto de terapias com base em antioxidantes na fertilidade masculina. Nesse sentido, a presente revisão da literatura tem como objetivo avaliar o efeito de suplementos de vitaminas A, vitamina C e vitamina E na qualidade do sêmen e fertilidade masculina.

MATERIAIS E MÉTODOS:

Foi realizada uma pesquisa eletrônica na base de dados MEDLINE, SciELO e PubMed entre os dias 08/03/2017 e 13/05/2017, com as palavras chave e combinações: “infertilidade masculina”, “vitamina c”, “antioxidantes e infertilidade”, “vitamina E”, “vitamina A”, “suplementação oral e infertilidade” em português e inglês. Foram selecionados os artigos originais que se adequavam ao tema, publicado nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, publicados entre os anos 2005 e 2017 para atender os requisitos de formar uma revisão completa e atualizada do assunto.

REFERENCIAL TEÓRICO:

Nos últimos anos a dieta da população vem sofrendo inúmeras mudanças, tais como a menor ingestão de nutrientes antioxidantes, dentre eles as vitaminas C, vitamina A e a vitamina E. A diminuição da ingestão desses compostos pode levar ao estresse oxidativo que é caracterizado pelo aumento de espécies reativas de oxigênio (EROS) como superóxido benzoico ($\bullet\text{O}_2$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila ($\bullet\text{H}$) e substâncias nitrogenadas reativas (NRS) como o $\bullet\text{NO}$. São esses radicais livres que estão envolvidos em numerosos processos de dano ao espermatozoide que podem levar a infertilidade masculina, e essa pode ser observada em alguns parâmetros do sêmen. (SILBERSTEIN et al., 2016).

Pequenas quantidades de radicais livres, produzidos pelas próprias células, são necessárias para a produção e maturação das células reprodutoras masculinas. No entanto quando há um aumento nesses compostos, o processo fisiológico de formação dos espermatozoides está sujeito a sofrer danos, levando a alterações nos parâmetros normais. Atualmente o estresse oxidativo é bem reconhecido como uma causa para infertilidade masculina devido à ação das EROS na produção, motilidade e integridade da membrana celular e DNA do espermatozoide. (GOSALVEZ; TVRDA; AGARWAL, 2017).

O plasma seminal normalmente possui boas concentrações de antioxidantes enzimáticos como a catalase, superóxido dismutase e os não enzimáticos como a vitamina C e a vitamina E. Segundo Mancini (2009) indivíduos férteis tem maior capacidade antioxidante seminal devido a maior concentração desses compostos. Portanto em homens inférteis pode haver uma diminuição dos antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, que pode estar relacionado com a diminuição da fertilidade. Dessa maneira, sugere-se que a suplementação de antioxidantes pode melhorar as chances de fecundação.

A nutrição é de extrema importância para a fertilidade masculina, visto que os micronutrientes antioxidantes são provenientes de fontes exógenas e podem auxiliar diretamente na qualidade do sêmen. Entre as vitaminas antioxidantes envolvidas no processo de formação do sêmen pode se destacar o papel da vitamina A, vitamina C e vitamina E, sendo que o consumo desses micronutrientes parece estar relacionado à pior qualidade do espermatozoide (CIATTEI, 2016). No estudo de Mendiola et al., (2010), foi possível observar que os homens normoespermicos apresentaram significativamente um maior consumo vitamina C e licopeno em relação aos portadores de oligozoospermia ou teratozoospermia. Os homens normoespermicos apresentaram também menor frequência de exposição a toxinas. Já o

consumo de vitamina E e β -caroteno foi insuficiente em indivíduos com alterações seminais em relação ao grupo normoespermico, porém a associação não permaneceu significativa após ajuste para exposição tóxica. Pode haver então uma possível relação do baixo consumo de antioxidantes (como a vitamina C) com a má qualidade do sêmen e o aparecimento de espermatozoides danificados.

A vitamina A tem um papel significativo na espermatogênese, pois atua como hormônio no núcleo celular no controle da proliferação e diferenciação celular, auxiliando a transição das espermatogônias de tipo A para tipo A1, na qual na fase tipo A as espermatogônias entram em multiplicação na puberdade dando origem a muitas espermatogônias por mitoses sucessivas (ARAÚJO et al., 2007). Para o retinol agir no núcleo celular é necessário estar ligado à proteína ligadora de retinol (PLR), sendo que o bom funcionamento dos testículos está relacionado com essa proteína. Além disso, o β - caroteno apresenta boa atividade antioxidante. (CIATTEI, 2016).

A vitamina E tem um excelente papel antioxidante de membrana celular, sendo capaz de neutralizar a ação de radicais livres, prevenindo então a ação dos EROS na membrana lipídica, diminuindo as chances de propagação da peroxidação nos espermatozoides. Essa vitamina tem ainda ação catalítica e interage por meio não enzimático com o ácido ascórbico na neutralização dos radicais livres. (CIATTEI, 2016).

Já a vitamina C, também conhecida como ácido ascórbico, tem ação antioxidante, faz parte de vários processos de hidroxilação e amidação, neutraliza os radicais hidroxila, superóxido e peróxido de hidrogênio e dessa forma auxilia na diminuição da peroxidação lipídica. Seu papel envolve também a “reciclagem” da vitamina E em sua ação antioxidante. A concentração plasmática de vitamina C no sêmen é 10 vezes maior do que a concentração no plasma sanguíneo e sua presença está diretamente relacionada a capacidade de antioxidante total do sêmen. Estudos indicam que quanto maior a incidência de infertilidade menor a concentração de vitamina C no plasma seminal. (CIATTEI, 2016 e AHMADIP et. al, 2016).

Tabela 01: Resultado dos estudos que avaliaram o efeito das vitaminas antioxidantes na infertilidade masculina.

Referência	Tipo de estudo	População	Intervenção	Principais resultados
Yousef, 2009.	Randomizado controlado.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Animais. ➤ 24 Coelhos brancos machos com 7 meses de idade ➤ 4 grupos iguais. ➤ 1 grupo controle. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Alojados individualmente, com água e alimento a vontade. ➤ Grupo 1: grupo controle ➤ Grupo 2: água suplementada com vitamina E (2mg/kg de peso). ➤ Grupo 3: O Grupo 3 foi administrado oralmente Lambda-cialotrina (LCT) (20 mg / kg de peso corporal). ➤ Grupo 4: combinação de LCT e vitamina E. ➤ Durante 16 semanas. ➤ A coleta de sêmen ocorreu semanalmente. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ A vitamina E sozinha causou um aumento de peso corporal, peso relativo de testículos e epidídimo. ➤ Aliviou a toxicidade do lambda-cialotrina em relação a todos os grupos. ➤ Neutralizou os efeitos adversos de lambda-cialotrina sobre as características do sêmen. ➤ Diminuiu os níveis de plasma seminal e aumentou as atividades de GST (glutaciona-S-transferase), AST (Aspartato transaminase), ALT (alanina transaminase) e AcP (ácido Fosfatase). ➤ Reduziu o nível de tiobarbitúricos e substancia reativas ao ácido, ➤ Manteve as atividades enzimáticas para os valores normais.
Tang et al.2015.	Randomizado controlado.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Animais. ➤ 18 ratos machos com 8 semanas de idade. ➤ 3 grupos iguais. ➤ 1 grupo controle. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Divididos aleatoriamente, com alimento e água a vontade. ➤ O grupo 1: controle, tratado com água destilada dos dias 1 a 5. ➤ Grupo 2: com metanossulfonato de metilo (MMS) 40 mg · kg-1 a partir do dia 1 a 5. ➤ Grupo 3: vitamina E (VE) 150mg + metanossulfonato de metilo (MMS), MMS numa dose de 40 mg · kg dos dias 1 a 5 e VE 150 mg Kg ao 6ºdia. ➤ 6 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Metanossulfonato de metilo e Vitamina E, melhorou a contagem de espermatozóides e motilidade. ➤ Diminuição significativa na porcentagem de espermatozóides anormais em ratos do grupo VE + grupo MMS em comparação com o grupo MMS. ➤ Grupo VE e VE+MMS Melhores níveis de antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e glutaciona-peroxidase (GSH-Px). ➤ Grupo MMS + VE: melhoria na espermatogênese.

<p>Greco et al. 2005.</p>	<p>Estudo clinico não controlado</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Humanos. ➤ 38 Homens alta taxa de ejaculado com DNA fragmentado. ➤ Oligoastenoteratozoospermia (n=26). ➤ Oligoteratozoospermia (n=6). ➤ Sem diagnostico (n=6). ➤ Divididos em 2 grupos. ➤ Grupo 1: com antioxidante. ➤ Grupo 2: não responsivo. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 2 meses. ➤ Após uma tentativa de ICSI com falha. ➤ Tratados com antioxidantes 500mg 2x ao dia (1 g de vitamina C e 1 g de vitamina E). ➤ Nenhuma patologia feminina foi detectada em 31 casais. A idade feminina variou entre 25 e 35 anos. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antes e após o tratamento antioxidante oral não mostrou qualquer diferença no número de oócitos injetados, fecundação, taxa de clivagem e proporção de morfologia dos embriões. ➤ Melhora na gravidez clínica (48,2% versus 6,9%) e nas taxas de implantação (19,6% versus 2,2%) após o tratamento antioxidante em comparação com os resultados ICSI pré-tratamento. ➤ 29 tentativas ICSI realizadas após o tratamento com antioxidante oral resultou em 14 gravidezes clínicas. ➤ Resultados de ICSI são marcadamente melhorados após o tratamento antioxidante. ➤ Levou a uma diminuição da percentagem de DNA fragmentados. ➤ Dez destas gestações obtidas foram de apenas um feto e quatro foram gemelares.
---------------------------	--------------------------------------	--	--	--

Al-Damegh, 2012.	Randomizado controlado.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Animais. ➤ 110 Ratos albinos. ➤ 1 grupo controle (n=10). ➤ 1 Grupo exposição. ➤ Grupo exposição 1 (n=10) ➤ Grupo exposição 2 (n=10) ➤ Grupo exposição 3 (n=30) ➤ Grupo exposição 4 (n=30) ➤ Grupo exposição 5 (n=30) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Divididos aleatoriamente em dois grupos principais: controle e exposição. ➤ Água e comida a vontade. ➤ Grupo controle: sem stress e com o dispositivo de radiação eletromagnética (EMR) desligado. ➤ Grupo exposição 1: vitamina C (40 mg / kg / dia) ➤ Grupo exposição 2: vitamina E (2,7 mg / kg / dia) ➤ Grupo exposição 3: EMR-exposto. ➤ Grupo exposição 4: EMR + vitamina C (40 mg / kg / dia). ➤ Grupo exposição 5: EMR-exposto + vitamina E (2,7 mg / kg / dia) ➤ 14 dias de exposição. ➤ Amostras de sangue foram retiradas 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vitamina C ou E para duas semanas tiveram um efeito regenerativo acentuado nas características dos túbulos seminíferos. ➤ Vitamina C e E: Níveis menores (inferiores) de glutatona reduzida (GSH), Glutaciona peroxidase (c-GPx), dienos conjugados (CD), hidroperóxido (LIP Di), e catalase (CAT) em relação ao grupo EMR exposto. ➤ Vitaminas C e E fornece proteção significativa contra o estresse oxidativo induzido pela exposição dos ratos a EMR. ➤ Aumento das atividades de GSH e c-GPx nas células testiculares irradiadas tecido, que atingiu níveis normais. ➤ Vitaminas C e E: aumento da atividade de GSH e c-GPx e diminuição dos níveis de CD, LIP Di e CAT para valores normais no tecido testicular.
------------------	-------------------------	--	---	---

Mendiola, et al. 2010.	Caso controle	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Humanos. ➤ 61 homens. ➤ Aplicação de questionário. ➤ 2 grupos. ➤ 1 grupo controle (n=31) normoespermicos. ➤ Grupo 2: olizoospermia severa ou moderada e teratozoospermia grave. (n=30) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Questionário de frequência alimentar de 93 itens alimentares para avaliar a ingestão dietética usual. ➤ O intervalo entre as duas coletas foi entre 7 dias e 3 semanas. ➤ Em média, consumiram cada tipo de item durante o ano anterior. ➤ O questionário tinha nove possíveis respostas de "nunca ou menos de uma vez por mês" a "seis ou mais vezes por dia". ➤ Nenhum dos pacientes tinha suplementos dietéticos ou vitamínicos durante a duração total do estudo. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Idade, IMC e níveis hormonais foi semelhante entre os indivíduos com e sem controle. ➤ Indivíduos do grupo controle tiveram uma ingestão significativamente maior de carboidratos, fibras, folato, vitamina C e licopeno e menor ingestão de proteínas e gordura total e foram expostos menos frequentemente a tóxicos ocupacionais. ➤ A associação entre vitamina E e b-caroteno não foi significativa quando ajustada por exposições tóxicas ocupacionais anteriores. ➤ Sem associação entre a ingestão de selênio e a qualidade do sêmen.
Cyrus, et al. 2015.	Duplo-cego controlado randomizado	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Humanos. ➤ Homens inférteis com varicocele palpável. ➤ 115 homens com média de idade de 27, 6 anos. ➤ Grupo 1: vitamina C (n=46) ➤ Grupo 2: placebo (n=69) 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 14 meses. ➤ 115 pacientes alocados aleatoriamente. ➤ Grupo 1: vitamina C (250 mg 2x/dia) 3 meses. ➤ Grupo 2: placebo (amido) 3 meses. ➤ Após a cirurgia de varicocele foi dada a intervenção ou placebo. ➤ Comparados o número médio de espermatozoides, motilidade e índice de morfologia de duas análises de sêmen (antes e após a cirurgia). 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vitamina C apresentou melhor motilidade e morfologia normal. ➤ Vitamina C não foi efetiva na contagem de espermatozoides. ➤ Papel como tratamento adjuvante após varicocelectomia em homens inférteis. ➤ O grau de varicocele não foi estatisticamente diferente entre os grupos de vitamina C e placebo.

<p>Gil-Villa, et al. 2009.</p>	<p>Estudo descritivo</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Humanos. ➤ 17 Homens elegíveis. ➤ 9 homens com índice de fragmentação de DNA aumentado (% DFI) ou ácido reativo de ácido tiobarbitúrico elevado (TBARS). 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 17 casais em suas esposas tiveram perdas de embriões antes de 12 semanas ➤ 9 homens apresentaram aumento de DFI ou TBARS. Eles foram iniciados em um antioxidante. ➤ Os homens consumiram uma dieta rica em antioxidantes ou multivitaminas com B-caroteno (5000 UI), vitamina C (60 mg), vitamina E (30 UI) e zinco (15 mg). 3 meses. ➤ Após 1 ano colheu os resultados. ➤ Resultados medidos por gravidez registrada. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Destes nove homens, seis de seus cônjuges ficaram grávidas. ➤ Todos os casais cujo parceiros aceitos antioxidante suplementação alcançaram uma gravidez bem-sucedida. ➤ O paciente 15 não seguiu a dieta antioxidante, sua esposa teve um aborto espontâneo, mas quando o paciente seguiu essa recomendação, eles tiveram um bebê. ➤ Uma esposa foi tratada com aspirina e hormônio, porém somente quando o parceiro aderiu a terapia antioxidante a gravidez se concretizou.
--------------------------------	--------------------------	--	---	--

<p>Moslemi e Zargar, 2011.</p>	<p>Intervenção não controlado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Humanos. ➤ 690 homens inférteis de astenoteratospermia idiopática a pelo menos 1 anos. ➤ Idade de 20 a 45 anos. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Qualquer homem infértil com astenoteratospermia foi incluído. ➤ Terapia Oral. ➤ Selenio (200 µg) em combinação com vitamina E (400 unidades). ➤ 100 dias. ➤ Uma análise de sêmen antes do tratamento e outra análise de sêmen no final. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 75 casos de gestação espontânea em comparação com nenhum tratamento. ➤ Nenhuma resposta ao tratamento ocorreu em 253 casos após 14 semanas de terapia combinada. ➤ Vitamina E foi eficaz para o tratamento da astenospermia ou astenoteratospermia ou indução de gravidez espontânea. ➤ Gravidez normal ocorreu em 75 casos. ➤ Em 382 casos houve melhora dos parâmetros de análise do sêmen. ➤ Melhoria em motilidade de pelo menos ocorreu em 144 casos. ➤ Melhora da motilidade de mais de 10% ocorreu em 155 casos. ➤ Melhora na morfologia espermática de pelo menos 5% em 21 casos. ➤ Melhora da morfologia e motilidade em 42 pacientes. ➤ Após 14 semanas de tratamento em 690 casos, a motilidade média aumentou significativamente.
<p>Kobori, et al. 2013.</p>	<p>Intervenção não controlado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Humanos. ➤ 169 Homens inférteis com oligoasthenozoospermia. ➤ Idade média 36 anos. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vitamina C (80mg /dia); Vitamina E (40mg/dia); Coenzima Q10 (120mg/dia) dois comprimidos ao dia. ➤ 6 meses. ➤ Avaliados os parâmetros espermográficos no início e aos 3 e 6 meses de seguimento. ➤ O resultado da gravidez e a utilização da tecnologia de reprodução assistida foram avaliados após 3 e 6 meses de tratamento. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ O tratamento resultou em 48 (28,4%) gestações parceiras, das quais 16 (9,5%) foram espontâneas. ➤ Foram observadas melhorias significativas na concentração de espermatozoides e na motilidade espermática. ➤ Foram realizadas 48 gestações, incluindo gestações espontâneas. ➤ No total, 32 gestações foram obtidas usando tecnologia de reprodução assistida.

<p>Alagbonsi, Olayaki e Salman, 2016.</p>	<p>Duplo-cego randomizado.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Animais. ➤ 55 ratos albinos machos com 250 a 300 gramas de peso. ➤ 5 grupos ➤ Grupo 1 controle (n=5). ➤ Exposição A: 20 dias; B: 30 dias; C: 40 dias. ➤ Grupo 2 (n= 5 cada): 2 a; 2b; 2c. ➤ Grupo 3 (n= 5 cada): 3 a; 3b; 3c. ➤ Grupo 4 (n= 5 cada): 4 a; 4b; 4c. ➤ Grupo 5 (n= 5 cada): 5 a; 5b; 5c. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tratamento oral. ➤ Divididos aleatoriamente de forma cega em cinco grupos de tratamento oral. ➤ Com água e alimento a vontade. ➤ Grupo 1: recebeu 1 mL / kg de etanol a 10% Durante 30 dias. ➤ Grupo 2: 2 mg / kg de C. sativa durante 20, 30 e 40 dias. ➤ Grupo 3: combinação de 2 mg / kg de C. sativa e 4 mg / kg de melatonina durante 20, 30 e 40 dias ➤ Grupo 4: combinação de 2 mg / kg de C. sativa e 1,25 g / kg de vitamina C durante 20, 30 e 40 dias. ➤ Grupo 5: combinação de 2 mg / kg de C. sativa, 4 mg / kg de melatonina e 1,25 g / kg de vitamina C durante 30 dias. ➤ A pontuação de Johnsen oferece um método conveniente e rápido para a análise quantitativa da espermatogênese. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 20 dias de cannabis com e sem melatonina ou vitamina C: redução não significativa na pontuação de Johnsen. ➤ Com 30 dias de tratamento a cannabis com melatonina ou vitamina C: reduções adicionais no escore de Johnsen ➤ Cannabis com vitamina C durante 40 dias: aumento significativo na pontuação de Johnsen. ➤ Em 30 dias de tratamento, cannabis com melatonina ou vitamina C: reduções na contagem de espermatozóides. ➤ 40 dias cannabis com vitamina C: redução significativa na contagem de espermatozóides. ➤ Cannabis com melatonina e vitamina C: aboliu a redução induzida pela cannabis na contagem de espermatozóides. ➤ 30 dias: a cannabis com e sem melatonina ou vitamina C: redução significativa na motilidade espermática. ➤ 40 dias de vitamina C: redução significativa na motilidade. ➤ Cannabis com melatonina e vitamina C aboliu a redução induzida pela cannabis na motilidade espermática. ➤ Vitamina C acima de 30 dias: melhorou a morfologia espermática. ➤ Cannabis com melatonina e vitamina C aboliu a redução na PTWR causada pelo tratamento com cannabis sozinho e cannabis com melatonina ou vitamina C apenas.
---	--------------------------------	---	---	---

Legenda: n: número de pacientes estudados. PTWR: relação testicular por peso corporal. ICSI: injeção intracitoplasmática de espermatozoides.

DISCUSSÃO:

A literatura atual contempla estudos que avaliaram o uso das vitaminas C e E, isoladas, associadas entre si ou a outros antioxidantes como selênio, melatonina e Coenzima Q10 em animais e humanos. Foi identificado também um estudo observacional que verificou a influência do uso de multivitamínicos na função do espermatozoide. Não foram encontrados estudos de intervenção que utilizaram a suplementação de vitamina A ou carotenoides. Dessa maneira, a presente revisão inclui 10 estudos, sendo 04 em animais e 06 em humanos. Desses, 05 foram randomizados controlados e 05 intervenções não controladas.

A exposição á toxinas que estimulam a formação de radicais livres é frequente na sociedade atual. Compostos como pesticidas, resíduos plásticos e radiação ionizante podem afetar o desenvolvimento e função dos espermatozoides, causando a infertilidade. Dessa maneira, estudos recentes em animais têm avaliado o efeito da suplementação de vitaminas antioxidantes no controle dos efeitos danosos de toxinas.

A suplementação de vitamina E foi testada em um estudo randomizado controlado feito em coelhos machos que sofreram a ação do pesticida Lambda-Cialotrina, muito utilizado hoje em dia para o controle de vetores e pragas. Os autores demonstraram que o uso do pesticida levou a prejuízos na concentração, volume e motilidade do esperma. Com o tratamento com vitamina E isolado houve uma significativa diminuição do peso corporal, peso relativo dos testículos e do epidídimo. Já o tratamento da suplementação de vitamina E concomitante a Lambda-Cialotrina gerou uma supressão nos danos causados pelo pesticida como a formação de radicais livres, aumentando assim a qualidade do sêmen. O efeito positivo da vitamina E sobre a toxicidade da Lambda-cialotrina deve-se ao seu papel antioxidante gerado por meio da extinção de O₂ e neutralização de radicais hidroxila, atuando significativamente nos níveis seminais de glutathione-S-transferase (GST), aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT) e ácidos fosfatase (AcP). Dessa forma, há melhora dos parâmetros espermáticos e redução da concentração de radicais livres. (YOUSEF, 2010).

Achados positivos com suplementação de vitamina E também foram encontrados por Tang et al., (2015). No estudo foram incluídos animais que apresentaram danos no espermatozoide por metanossulfonato de metilo, um composto químico carcinógeno que podem causar danos graves ao DNA da célula germinal levando a alterações significativas ao conteúdo espermático e gerando a teratozoospermia. Os resultados mostraram que o uso da vitamina E em conjunto ao metanossulfonato de metila levou a melhoras significativas como a diminuição

de espermatozoides anormais, melhora na motilidade e contagem de espermatozoide, mostrando que a vitamina E reduziu os danos causados pelo metanossulfato. Em relação ao estresse oxidativo sérico, o grupo tratado com a vitamina E apresentou uma redução nos níveis de hidroxila e de radicais livres superóxido em comparação com o grupo controle. Além disso, o nível de enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e glutathiona-peroxidase (GSH-Px) foi superior no grupo que recebeu o metanossulfonato de metila associado à vitamina E.

A associação da suplementação de vitamina E com a vitamina C em ratos com insuficiência testicular induzida por radiação de um celular convencional mostrou os possíveis efeitos protetores. Tais efeitos foram avaliados por meio do estado oxidante e antioxidante no sangue e nos tecidos testiculares. Os ratos expostos à radiação apresentaram alterações histopatológicas testiculares como ausência total de espermatozoides e alteração no diâmetro do túbulo seminífero, além de altos níveis de divisão mitótica. Após a suplementação, foi demonstrado um efeito regenerativo acentuado nos túbulos seminíferos, trazendo características protetoras para os testículos. A suplementação levou à redução de enzimas antioxidantes como a GPx e CAT, além de redução na concentração do antioxidante endógeno glutathiona reduzida em relação ao grupo sem suplementação exposto à radiação. No entanto, apesar de menores níveis de antioxidantes endógenos, os marcadores de estresse oxidativo como hidroperóxidos foram reduzidos com a suplementação. A hipótese é de que tais antioxidantes exógenos parecem neutralizar e proteger do estresse oxidativo causado pela exposição a de radiação, sendo necessário menor atividade das enzimas antioxidantes. (AL-DAMEGH, 2012).

Outro antioxidante, a melatonina, também foi avaliado em conjunto com a vitamina C no estudo de Alagboni, Olayaki e Salman (2016). Os autores investigaram seu efeito na espermatoxidade causada pela *Cannabis sativa* em ratos. Os resultados indicaram que a suplementação de vitamina C isolada durante 20 ou até 30 dias levou a uma piora na gonodotoxicidade causada pela *C. sativa* causando maior dano às células espermatogênicas e com isso uma espermatogênese incompleta. Os resultados foram semelhantes com o uso da melatonina isolada nos 40 dias de suplementação. Já a suplementação de vitamina C durante 40 dias ou melatonina associada à vitamina C diminuiu significativamente os efeitos nocivos aos espermatozoides induzidos pelo uso da cannabis, sendo que esse resultado foi demonstrado pela presença de espermatogênese completa e aumento de espermatozoides quando comparado ao grupo controle. Os autores justificam a piora da espermatogênese com os suplementos isolados devido aos efeitos pró-oxidativos dos mesmos em condições específicas, como por

exemplo, na presença de cátions como Ferro e Cobre. A associação de antioxidantes, no entanto gera uma ação sinérgica e benéfica na neutralização de radicais livres.

Estudos em humanos com a suplementação de vitaminas antioxidantes também foram desenvolvidos, e indicam a melhora do perfil do espermatozoide e da taxa de fecundação. No trabalho observacional de Gil-villa et al. (2009), a suplementação de micronutrientes antioxidantes foi testada em casais com história recorrente de perda de embriões. Homens com índice de fragmentação de DNA e marcadores de estresse oxidativo (TBARS) elevados que consumiram uma dieta rica em antioxidantes e/ou multivitamínicos que continham a presença de β -caroteno, vitamina C, vitamina E e Zinco tiveram um resultado positivo em relação a taxa de fecundação em relação ao grupo que não utilizou a suplementação. Mais de 50% dos homens suplementados obtiveram sucesso na fecundação, confirmando a gravidez da parceira. Entre os pacientes que não seguiram a suplementação recomendada, o aborto foi mais prevalente, porém ao aderir ao tratamento antioxidante, houve boa evolução da gestação. Dessa forma, os autores defendem que o aumento da ingestão de alimentos ou suplementos ricos em antioxidantes por homens que apresentam problemas nos espermatozoides por danos ao DNA ou aumento do estresse oxidativo parece melhorar os resultados gestacionais em suas parceiras. O estudo, no entanto, apresenta limitações como o número pequeno de pacientes, ausência de amostra randomizada e controlada, além da falta de monitoramento da ingestão dos micronutrientes, se definição da dosagem ou tratamento específico.

Resultados positivos na taxa de fecundação e no nível de dano ao sêmen também foram demonstrados com o uso de antioxidantes em homens que realizaram o tratamento de fertilidade com injeção intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI). A ICSI é uma técnica utilizada no tratamento da infertilidade masculina, na qual uma injeção de um único espermatozoide vivo é feita no citoplasma do ovócito, o que pode solucionar alguns problemas de infertilidade nos casos em que a motilidade ou a quantidade de espermatozoide está reduzida. (SANTOS, 2010). A administração de antioxidantes (vitamina C e vitamina E) durante 2 meses em homens com danos no DNA dos espermatozoides antes do procedimento com ICSI levou a redução de espermatozoides com danos ao DNA em 76% dos casos. Os autores observaram ainda aumento significativo da taxa de gravidez, em relação à tratamentos prévios com ICSI, sugerindo que o tratamento com esses antioxidantes orais pode melhorar os resultados de ICSI. No entanto, os autores não utilizaram métodos controlados por meio de grupo placebo, não sendo possível afirmar que o desfecho se deve apenas à suplementação de micronutrientes (GRECO et al., 2005).

Outro estudo em humanos que avaliou o efeito da Vitamina C foi conduzido por Cyrus et al. (2015). No trabalho, a suplementação de vitamina C após a varicocelectomia foi relacionada à melhora da qualidade morfológica e na motilidade do sêmen, superior ao grupo que recebeu placebo. No entanto, a melhora foi apenas qualitativa e não quantitativa, sem aumento significativo na contagem de espermatozoides. Antes do processo de intervenção cirúrgica os espermatozoides apresentavam baixa mobilidade na maioria dos casos, sendo que mais da metade apresentava contagem normal de espermatozoide. Como os achados foram depois da cirurgia, é natural que haja melhora em todos os aspectos no conteúdo espermático analisado, porém com os resultados é possível perceber que o ácido ascórbico pode ter papel adicional na melhora dos parâmetros da qualidade do sêmen.

Moslemi e Zargar (2011) demonstraram que a combinação de Selênio com vitamina E melhorou os parâmetros e a qualidade do sêmen em homens inférteis com astenozoospermia. Em mais de cinquenta por cento dos casos houve melhora na motilidade dos espermatozoides, morfologia ou ambos e uma significativa porcentagem (10,8%) de geração espontânea se comparado ao período prévio à suplementação. No entanto, 36,6% não teve nenhuma resposta ao tratamento, mesmo após 14 semanas de terapia combinada. No estudo de Kobori et al. (2014) a suplementação combinada (Vitamina C, E e Conenzima Q10) também foi testada em homens com oligoastenozoospermia. Os autores observaram melhoras significativas na concentração de espermatozoides e na motilidade espermática e, á partir de 3 meses de tratamento, houve gestações, na qual ao final do tratamento foram contabilizadas 48 gestações (28% dos casos), seja espontânea ou após tratamento de fertilização. Esses trabalhos, porém, possuem limitações metodológicas como a ausência de grupo placebo-controlado. Além disso, não é possível afirmar se os efeitos são desencadeados por um nutriente ou pela ação sinérgica dos mesmos.

CONCLUSÃO

Os estudos incluídos na presente literatura indicam uma boa resposta das vitaminas C e E, especialmente associadas entre si ou a outros antioxidantes, na melhora dos parâmetros espermáticos, qualidade do sêmen e concentração de radicais livres. Além disso, alguns achados indicam a possibilidade de melhora na taxa de gestação em casais com histórico de infertilidade. No entanto, a literatura ainda é escassa e os estudos em humanos apresentam limitações metodológicas. De tal maneira, é imprescindível o desenvolvimento de mais estudos na área, especialmente os ensaios randomizados, controlados e cegos. Além disso, não está bem definida a dosagem do suplemento e o tempo de uso necessário para trazer benefícios e ter impacto na taxa de gestações. Contudo, a utilização de antioxidantes orais na melhoria da infertilidade masculina parece ser um tratamento promissor não invasivo, que possa aumentar as chances de fertilidade e atuar como adjacente às técnicas de reprodução assistida.

REFERÊNCIAS:

AHMADIP, Sedigheh et al. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. **Int J Reprod Biomed**, Yazd, Irã, v. 12, n. 14, p.729-736, dez. 2016.

ALAGBONSI, Isiaka A.; OLAYAKI, Luqman A.; SALMAN, Toyin M.. Melatonin and vitamin C exacerbate Cannabis sativa-induced testicular damage when administered separately but ameliorate it when combined in rats. **Journal Of Basic And Clinical Physiology And Pharmacology**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.277-287, 1 jan. 2016. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/jbcpp-2015-0061>.

AL-DAMEGH, Ma. Rat testicular impairment induced by electromagnetic radiation from a conventional cellular telephone and the protective effects of the antioxidants vitamins C and E. **Clinics**, [s.l.], v. 67, n. 7, p.785-792, 23 jul. 2012. Fundacao Faculdade de Medicina. [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012\(07\)14](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2012(07)14).

ARAÚJO, Carlos Henrique Medeiros de et al. **Gametogênese: Estágio Fundamental Do Desenvolvimento Para Reprodução Humana**. Medicina (Ribeirão Preto) 2007; 40 (4): 551-8, out./dez.

ARCANILOLO, Davide et al. Is there a place for nutritional supplements in the treatment of idiopathic male infertility? **Archivio Italiano di Urologia e Andrologia**, [s.l.], v. 86, n. 3, p.164-170, 30 set. 2014. PAGEPress Publications. <http://dx.doi.org/10.4081/aiua.2014.3.164>.

CIATTEI, Alexandre Plaza: Micronutrientes e Diminuição do Estresse Oxidativo nos Espermatozoides. **International Journal of Nutrology**, v.9, n.1, p. 153-159, Jan / Abr 2016.

CYRUS, Ali et al. 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**, [s.l.], v. 41, n. 2, p.230-238, abr. 2015. Fap UNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2015.02.07>.

GIL-VILLA, Aura María et al. Role of male factor in early recurrent embryo loss: do antioxidants have any effect?. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 92, n. 2, p.565-571, ago. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1715>.

GOSALVEZ, Jaime; TVRDA, Eva; AGARWAL, Ashok. Free radical and superoxide reactivity detection in semen quality assessment: past, present, and future. **Journal Of Assisted Reproduction And Genetics**, [s.l.], p.1-11, 25 mar. 2017. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-017-0912-8>.

GRECO, Ermanno et al. ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment. **Human Reproduction**, Granada, v. 9, n. 20, p.2590-2594, jun. 2005.

KOBORI, Yoshitomo et al. Antioxidant cosupplementation therapy with vitamin C, vitamin E, and coenzyme Q10 in patients with oligoasthenozoospermia. **Archivio Italiano di Urologia e Andrologia**, [s.l.], v. 86, n. 1, p.1-4, 28 mar. 2014. PAGEPress Publications. <http://dx.doi.org/10.4081/aiua.2014.1.1>

LAFUENTE R, González-Comadrán M, Solà I, López G, Brassesco M, Carreras R, et al. **Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis**. *J Assis Reprod Gen* 2013; 30: 1147-1156.

MANCINI A, Festa R, Silvestrini A, Nicolotti N, Di Donna V, La Torre G, Pontecorvi A, Meucci E: **Hormonal regulation of total antioxidant capacity in seminal plasma**. *J Androl* 2009, 30:534–540.

MENDIOLA, Jaime et al. A low intake of antioxidant nutrients is associated with poor semen quality in patients attending fertility clinics. **Fertility And Sterility**, [s.l.], v. 93, n. 4, p.1128-1133, mar. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.10.075>.

MOSLEMI, Mohammad Kazem; ZARGAR, Seiied Ali. Selenium–vitamin E supplementation in infertile men: effects on semen parameters and pregnancy rate. **International Journal Of General Medicine**, [s.l.], p.99-104, jan. 2011. Dove Medical Press Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2147/ijgm.s16275>.

SANTOS, Maria de Fátima Oliveira dos. Injeção intracitoplasmática de espermatozoides: questões éticas e legais. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 10, n. 2, p.289-296, dez. 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v10s2/05.pdf>>. Acesso em: 10 maio 2017.

SHOWELL MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. **Cochrane Database Syst Rev** 2011, Issue 1. Art. No.: CD007411. DOI: 10.1002/14651858. CD007411.pub2.

SILBERSTEIN, Tali et al. **Antioxidants and Polyphenols: Concentrations and Relation to Male Infertility and Treatment Success**. Israel: Creative Commons Attribution, 2016.

TANG, Zhian et al. Protective effect of vitamin E on methyl methanesulfonate-induced teratozoospermia in adult Sprague-Dawley rats. **Molecular Medicine Reports**, [s.l.], v. 12, p.4422-4426, 11 jun. 2015. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.3916>.

TOGNOTTI, Elvio. **Infertilidade da Prática Clínica à Laboratorial**. Barueri, SP: Manole, 2014.

YOUSEF, Mokhtar I. Vitamin E modulates reproductive toxicity of pyrethroid lambda-cyhalothrin in male rabbits. **Elservier**, Alexandria, p.1152-1159, fev. 2010.