

**Antioxidantes e fertilidade masculina:
papel do stresse oxidativo e
implicações para a prática clínica**
***Antioxidants and male fertility: the role
of oxidative stress and implications for
clinical practice***

Victor Augusto Couto Queiroz de Almeida

ORIENTADO POR: Dra. Diana Piçarra Fernandes

REVISÃO TEMÁTICA

I.º CICLO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO | UNIDADE CURRICULAR ESTÁGIO

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA UNIVERSIDADE DO PORTO

TC

PORTO, 2026



Resumo

A infertilidade masculina constitui uma condição multifatorial, na qual o stresse oxidativo tem sido reconhecido como um dos mecanismos relevantes na disfunção espermática. O desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio e a capacidade antioxidante do organismo pode comprometer a fertilidade através de processos como peroxidação lipídica, disfunção mitocondrial e fragmentação do DNA espermático. Neste contexto, a suplementação antioxidante tem sido estudada como estratégia adjuvante na infertilidade masculina, com o objetivo de reduzir o dano oxidativo e melhorar a qualidade funcional dos espermatozoides. Entre os compostos mais investigados encontram-se as vitaminas C e E, o zinco, o selénio, a coenzima Q10, a N-acetilcisteína e as carnitinas, utilizados isoladamente ou em formulações combinadas. A evidência disponível sugere efeitos favoráveis sobre parâmetros seminais, nomeadamente concentração, motilidade, morfologia e integridade do DNA espermático. Contudo, estes benefícios laboratoriais não se traduzem de forma consistente em desfechos clínicos finais, como gravidez clínica e nascimento vivo. A heterogeneidade dos estudos, a variabilidade das formulações, a ausência frequente de estratificação pelo estado oxidativo e o risco de stresse redutivo limitam a definição de recomendações padronizadas. Conclui-se que a suplementação antioxidante pode integrar a abordagem da saúde reprodutiva masculina em contextos selecionados, como complemento à avaliação clínica e nutricional, sem substituir a identificação das causas subjacentes, a correção de fatores modificáveis ou o tratamento de condições associadas à infertilidade.

Palavras-Chave: fertilidade masculina; infertilidade masculina; stresse oxidativo; antioxidantes; suplementação antioxidante.

Abstract

Male infertility is a multifactorial condition in which oxidative stress has been recognized as one of the relevant mechanisms involved in sperm dysfunction. An imbalance between the production of reactive oxygen species and the body's antioxidant capacity may impair fertility through processes such as lipid peroxidation, mitochondrial dysfunction, and sperm DNA fragmentation. In this context, antioxidant supplementation has been investigated as an adjuvant strategy in male infertility, aiming to reduce oxidative damage and improve the functional quality of spermatozoa. Among the most extensively studied compounds are vitamins C and E, zinc, selenium, coenzyme Q10, N-acetylcysteine, and carnitines, used either individually or in combined formulations. The available evidence suggests favorable effects on seminal parameters, namely sperm concentration, motility, morphology, and sperm DNA integrity. However, these laboratory benefits do not consistently translate into final clinical outcomes, such as clinical pregnancy and live birth. The heterogeneity of studies, the variability of formulations, the frequent lack of stratification according to oxidative status, and the risk of reductive stress limit the establishment of standardized recommendations. It is therefore concluded that antioxidant supplementation may be integrated into the approach to male reproductive health in selected contexts, as a complement to clinical and nutritional assessment, without replacing the identification of underlying causes, the correction of modifiable factors, or the treatment of conditions associated with infertility.

Keywords: male fertility; male infertility; oxidative stress; antioxidants; antioxidant supplementation.

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

DNA — Ácido desoxirribonucleico

MOSI — Male Oxidative Stress Infertility

OMS — Organização Mundial da Saúde

ROS — Espécies reativas de oxigénio (Reactive Oxygen Species)

SO — Stresse oxidativo

Sumário

Resumo	i
Abstract	ii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	iii
1. Introdução	1
2. Metodologia	2
3. Desenvolvimento	3
3.1. Papel do stresse oxidativo na fisiopatologia da infertilidade masculina ...	3
3.2 Suplementação antioxidante na infertilidade masculina: mecanismos de ação e evidência clínica.....	4
3.3 Segurança e efeitos adversos	10
4. Análise Crítica	11
5. Conclusões.....	14
Agradecimentos	16
Referências	17
Declaração de Integridade Científica - Uso de Inteligência Artificial.....	20
Parecer do orientador do Trabalho Complementar.....	21

1. Introdução

A infertilidade constitui um importante problema de saúde pública, afetando milhões de casais em idade reprodutiva em todo o mundo. Estima-se que o fator masculino esteja envolvido, isoladamente ou em associação com fatores femininos, em cerca de metade dos casos de infertilidade, representando um desafio clínico com impacto significativo a nível individual, conjugal e social ^(1, 2). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a infertilidade define-se como a incapacidade de alcançar uma gravidez após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares sem utilização de métodos contraceptivos ⁽³⁾.

A infertilidade masculina apresenta etiologia multifatorial. Entre as causas reconhecidas incluem-se alterações genéticas e cromossómicas, perturbações endócrinas, varicocele, infeções do trato reprodutor, fatores imunológicos, exposição a tóxicos ambientais e determinados fatores relacionados com o estilo de vida ⁽⁴⁾. Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, uma proporção substancial dos casos permanece classificada como idiopática, refletindo limitações na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ⁽⁴⁻⁶⁾.

Nos últimos anos, o stresse oxidativo tem emergido como um dos principais mecanismos envolvidos na infertilidade masculina ⁽⁵⁻⁸⁾. Este fenómeno resulta do desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e a capacidade antioxidante do organismo, originando um ambiente pró-oxidante capaz de comprometer a função espermática ^(7, 9, 10). Embora as ROS desempenhem funções fisiológicas no processo reprodutivo masculino, a sua produção excessiva associa-se a peroxidação lipídica, disfunção mitocondrial e fragmentação do DNA espermático, com potencial impacto negativo sobre a fertilidade ^(5, 9-11).

Neste contexto, a modulação do estado redox através de antioxidantes tem despertado crescente interesse científico e clínico. A suplementação antioxidante tem sido amplamente estudada pela sua potencial capacidade de reduzir o dano oxidativo e melhorar parâmetros relacionados com a função espermática ⁽¹²⁻¹⁴⁾. Contudo, apesar dos resultados promissores descritos em alguns estudos, persistem dúvidas quanto à magnitude do benefício clínico e à sua tradução em desfechos reprodutivos relevantes, como gravidez clínica e nascimento vivo ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Face à crescente utilização destes suplementos, torna-se pertinente compreender o seu papel na saúde reprodutiva masculina. Assim, este trabalho tem como objetivo analisar criticamente a evidência científica atual sobre a suplementação antioxidante em contextos de infertilidade masculina, enquadrando-a no stresse oxidativo e discutindo as suas implicações para a prática clínica pré-concepcional.

2. Metodologia

Foi realizada uma revisão temática da literatura, com análise crítica da evidência científica disponível. A pesquisa bibliográfica decorreu entre fevereiro e junho de 2026 na base de dados PubMed, complementada por documentos institucionais relevantes, incluindo publicações da OMS. Foram utilizados os seguintes termos de pesquisa, aplicados aos campos de título e resumo, de forma isolada ou combinada: “oxidative stress”, “antioxidant*”, “supplement*”, “male infertile*”, “male subfertile*”, “infertile male*”, “infertile men”, “male fertility”, “semen”, “seminal” e “sperm*”. Privilegiaram-se publicações de 2015 a 2026, especialmente revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos randomizados, revisões de referência e documentos institucionais, pela sua relevância, qualidade metodológica e adequação ao objetivo do trabalho. Foram excluídas publicações cujo conteúdo não se enquadrava no âmbito da revisão.

3. Desenvolvimento

3.1. Papel do stresse oxidativo na fisiopatologia da infertilidade masculina

A infertilidade masculina resulta de uma interação complexa entre fatores genéticos, ambientais, clínicos e comportamentais. Entre os mecanismos atualmente mais estudados destaca-se o stresse oxidativo (SO), reconhecido como um dos principais fatores envolvidos na disfunção espermática, particularmente nos casos de infertilidade idiopática, nos quais não se identifica uma causa específica através da avaliação clínica convencional ⁽⁵⁻⁸⁾.

No contexto da fertilidade masculina, o equilíbrio redox é essencial para a manutenção da função espermática. As espécies reativas de oxigénio (ROS) participam em fenómenos fisiológicos como a capacitação espermática, a hiperativação e a reação acrossómica. Contudo, quando a sua produção excede a capacidade antioxidante disponível, instala-se um estado pró-oxidante capaz de comprometer a integridade celular e a função espermática ^(5, 9-11).

Os espermatozoides são particularmente vulneráveis ao SO devido à elevada concentração de ácidos gordos poli-insaturados na membrana plasmática e à sua reduzida capacidade de reparação celular. Quando expostos a níveis excessivos de ROS, podem desenvolver alterações estruturais e funcionais relevantes, incluindo peroxidação lipídica, disfunção mitocondrial e danos no DNA espermático ^(5, 8, 9). Estas alterações estão associadas à redução da motilidade, da viabilidade e do potencial fertilizante ^(6, 7, 10). Entre os marcadores de dano oxidativo, destaca-se a fragmentação do DNA espermático, relacionada com menor potencial de fertilização e piores desfechos reprodutivos, o que justifica o interesse crescente por testes complementares ao espermograma convencional na avaliação da infertilidade masculina ^(5, 18-21).

Diversos elementos podem contribuir para o desequilíbrio oxidativo no sistema reprodutor masculino. Entre estes incluem-se a varicocele, infecções e processos inflamatórios, bem como fatores ambientais e comportamentais, como tabagismo, consumo excessivo de álcool, obesidade, exposição a poluentes e hábitos alimentares inadequados ^(22, 23). A natureza potencialmente modificável de muitos destes fatores reforça a relevância de abordagens dirigidas à redução do desequilíbrio redox. Neste contexto, foi proposto o conceito de *Male Oxidative Stress Infertility* (MOSI), aplicado a situações em que o SO assume um papel central na infertilidade masculina ⁽²⁴⁾.

Assim, considerando o papel central do SO na fisiopatologia da infertilidade masculina, a utilização de antioxidantes tem sido proposta como intervenção destinada a modular o equilíbrio redox e proteger a função espermática. A evidência relativa a esta abordagem será analisada na secção seguinte.

3.2 Suplementação antioxidante na infertilidade masculina: mecanismos de ação e evidência clínica

A utilização de suplementos antioxidantes como estratégia terapêutica na infertilidade masculina tem vindo a ganhar destaque nas últimas décadas, acompanhando o reconhecimento do stresse oxidativo como um dos principais mecanismos envolvidos na disfunção espermática ^(5-7, 24). A base conceptual desta abordagem assenta na hipótese de que a redução do excesso de ROS poderá limitar o dano oxidativo, preservar a integridade celular e melhorar a qualidade funcional dos espermatozoides ^(12, 13, 25-27).

De forma geral, os antioxidantes podem ser definidos como substâncias capazes de prevenir ou retardar a oxidação de moléculas biologicamente relevantes, quer por neutralização direta de radicais livres, quer por mecanismos indiretos, como

a quelação de metais redox, a regeneração de outros antioxidantes ou a modulação de sistemas antioxidantes endógenos (6, 13, 28). No contexto da fertilidade masculina, a ação destes compostos é particularmente relevante quando contribui para reduzir o excesso de ROS no plasma seminal, proteger a membrana espermática, preservar a função mitocondrial e diminuir o dano oxidativo sobre o DNA espermático (6, 11, 13, 15).

Os antioxidantes podem ser classificados em endógenos e exógenos. Os primeiros são produzidos pelo próprio organismo e incluem sistemas enzimáticos, como a superóxido dismutase, a catalase e a glutathione peroxidase, bem como compostos não enzimáticos. Os antioxidantes exógenos, obtidos através da alimentação ou da suplementação, incluem vitaminas, minerais e outros compostos bioativos (28). Na prática clínica e na investigação em infertilidade masculina, a suplementação com antioxidantes exógenos tem sido explorada pela sua disponibilidade, facilidade de utilização e potencial aplicabilidade terapêutica (13, 15, 21, 29).

Apesar da diversidade de formulações descritas na literatura, os compostos mais frequentemente avaliados nos estudos incluem as vitaminas C e E, o zinco, o selénio, a coenzima Q10, a N-acetilcisteína e as carnitinas. Estes nutrientes são utilizados isoladamente ou, frequentemente, em formulações multicomponentes, procurando potenciar efeitos complementares sobre diferentes aspetos da função espermática (13, 15, 16, 21, 29-32). As vitaminas C e E atuam sobretudo na neutralização de ROS e na proteção contra a peroxidação lipídica, enquanto o zinco e o selénio exercem funções antioxidantes indiretas, associadas à estabilidade da cromatina espermática e à atividade de enzimas antioxidantes (11, 13, 26, 33). A coenzima Q10 e as carnitinas estão particularmente relacionadas com a função mitocondrial e o metabolismo energético espermático, justificando o seu interesse em situações

de redução da motilidade ^(34, 35). A N-acetilcisteína, por sua vez, atua como precursor da glutathione, reforçando sistemas antioxidantes endógenos e contribuindo para a redução do dano oxidativo ^(21, 32).

Para sistematizar a evidência disponível, apresenta-se na Tabela 1 uma síntese dos principais antioxidantes estudados neste contexto.

Tabela 1. Síntese dos principais antioxidantes estudados na infertilidade masculina, respectivos mecanismos de ação, intervalos de doses avaliados e efeitos reportados nos parâmetros seminais.

Antioxidante	Intervalo de doses estudadas	Principais mecanismos de ação	Efeitos reportados nos parâmetros seminais	Principais referências
Vitamina C	500-1000 mg/dia	Antioxidante hidrossolúvel; neutralização de ROS no plasma seminal e proteção contra dano oxidativo do DNA	Resultados variáveis; possível melhoria da motilidade e redução da fragmentação do DNA em alguns estudos	(13, 26, 29, 30, 33)
Vitamina E	200-400 IU/dia	Antioxidante lipossolúvel; proteção da membrana espermática contra peroxidação lipídica	Potencial melhoria da motilidade e morfologia; evidência inconsistente em algumas meta-análises	(13, 26, 29, 30, 33)
Zinco	15-60 mg/dia	Cofator enzimático; participação na estabilidade da cromatina e na função antioxidante	Possível melhoria da concentração, motilidade e integridade do DNA; resultados heterogêneos	(13, 26, 31, 33)
Selênio	50-200 µg/dia	Participação na atividade da glutathione peroxidase e função testicular	Potencial melhoria da motilidade, sobretudo em formulações combinadas	(13, 26, 33)
Coenzima Q10	100-300 mg/dia	Participação na cadeia respiratória mitocondrial; ação antioxidante direta	Evidência relativamente consistente para melhoria da motilidade; possível melhoria da concentração	(13, 16, 31, 34, 36)
L-carnitina / acetil-L-carnitina	1-3 g/dia	Transporte de ácidos gordos para a mitocôndria; suporte ao metabolismo energético espermático	Melhoria sobretudo da motilidade espermática	(13, 16, 31, 35, 36)
N-acetilcisteína	600-1800 mg/dia	Precursor da glutathione; reforço da capacidade antioxidante endógena	Melhoria de parâmetros seminais e possível redução da fragmentação do DNA	(13, 21, 29, 32)
Formulações combinadas	Variável	Associação de vitaminas, minerais e compostos mitocondriais com potencial ação complementar	Melhoria de múltiplos parâmetros seminais; interpretação limitada pela dificuldade em isolar o efeito de cada composto	(13-17, 31, 32, 37)

As doses apresentadas na Tabela 1 correspondem aos intervalos avaliados nos estudos e não constituem recomendações universais. Quanto à duração da suplementação, deve considerar-se o ciclo da espermatogênese, sendo muitos

protocolos avaliados por períodos aproximados de 3 a 6 meses, com posterior reavaliação clínica, laboratorial e seminal ^(15-17, 19).

Os antioxidantes estudados atuam por mecanismos distintos e potencialmente complementares. A coenzima Q10 e as carnitinas apresentam resultados relativamente consistentes na melhoria da motilidade espermática, enquanto as vitaminas C e E, a N-acetilcisteína, o zinco e o selênio parecem exercer maior impacto na proteção contra o dano oxidativo e na preservação da integridade celular e do DNA espermático. Ainda assim, a magnitude dos efeitos varia consideravelmente entre estudos, refletindo diferenças nas populações avaliadas, nas formulações utilizadas, nas doses e na duração dos protocolos ^(13, 15-19, 21, 31-36).

A suplementação antioxidante tem sido amplamente explorada em revisões sistemáticas e meta-análises. A revisão Cochrane de 2022, uma das mais robustas nesta área, incluiu cerca de 90 ensaios clínicos randomizados e mais de 10.000 participantes, sugerindo que esta intervenção pode estar associada ao aumento das taxas de gravidez clínica e nascimento vivo. No entanto, a certeza da evidência foi classificada como baixa a muito baixa, devido à heterogeneidade dos estudos, ao risco de viés e à imprecisão dos resultados, o que limita a confiança nas conclusões ⁽¹⁵⁾.

Outras revisões sistemáticas e meta-análises têm procurado aprofundar o impacto da suplementação antioxidante em diferentes desfechos. Majzoub e Agarwal (2018) analisaram parâmetros seminais, função espermática avançada, resultados de técnicas de reprodução assistida e taxas de nascimento vivo, sugerindo um efeito globalmente favorável, embora condicionado por limitações metodológicas importantes ⁽¹³⁾. De forma complementar, Agarwal *et al.* (2021) destacaram a necessidade de uma abordagem individualizada, considerando o perfil clínico, o

tipo de antioxidante, a dose e o risco de stresse redutivo associado ao uso excessivo ⁽³²⁾. Meta-análises posteriores observaram melhorias em alguns desfechos intermédios e, em certos casos, nas taxas de gravidez, mas mantiveram reservas quanto à evidência relativa ao nascimento vivo, ainda limitada e insuficiente para validar de forma definitiva estas intervenções na saúde reprodutiva masculina ^(14, 16, 17).

No que diz respeito aos parâmetros seminais, a evidência tende a ser mais favorável. Diversas revisões sistemáticas e meta-análises reportaram melhorias na concentração, motilidade e morfologia espermática, bem como reduções na fragmentação do DNA espermático após suplementação antioxidante ^(21, 26, 30, 36). Em particular, Noegroho *et al.* (2022) evidenciaram redução do índice de fragmentação do DNA espermático e melhoria de parâmetros clássicos do espermograma, sugerindo um potencial efeito protetor sobre a integridade genética dos espermatozoides ⁽²¹⁾.

Nem todos os antioxidantes ou formulações demonstraram benefício consistente. A variabilidade dos resultados limita a extrapolação dos achados e exige distinguir plausibilidade biológica, melhoria laboratorial e benefício clínico efetivo ^(13, 15-17, 32). Esta distinção é particularmente importante porque a melhoria da concentração, motilidade e morfologia, bem como a redução da fragmentação do DNA espermático, podem indicar efeitos favoráveis sobre a função espermática, mas não garantem aumento proporcional das taxas de gravidez clínica ou nascimento vivo. Meta-análises recentes indicam que, apesar de possíveis benefícios em alguns desfechos intermédios, a evidência relativa ao nascimento vivo — o desfecho mais relevante do ponto de vista clínico — continua limitada e inconsistente ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Esta discrepância evidencia a complexidade do processo

reprodutivo, dependente de múltiplos fatores masculinos, femininos, embrionários e clínicos.

Outro aspeto crítico prende-se com a elevada heterogeneidade dos estudos disponíveis. Diferenças nos compostos utilizados, doses, duração da intervenção, formulações combinadas e características das populações avaliadas dificultam a comparação entre resultados e a definição de recomendações clínicas claras ^(13, 14, 16, 17). Além disso, a ausência frequente de estratificação dos participantes com base no estado oxidativo constitui uma limitação relevante, uma vez que nem todos os casos de infertilidade masculina são mediados por SO. Assim, a inclusão indiferenciada de indivíduos pode diluir o efeito da intervenção e contribuir para a inconsistência dos resultados observados ^(24, 32).

A análise da suplementação antioxidante deve ainda considerar o chamado “paradoxo dos antioxidantes”. Embora o excesso de ROS seja prejudicial, níveis basais destas moléculas são necessários para processos fisiológicos essenciais à fertilização, como a capacitação espermática, a hiperativação e a reação acrossómica. Assim, a redução excessiva das ROS pode comprometer a função espermática e induzir stresse redutivo, sobretudo quando a suplementação é utilizada em doses elevadas, por períodos superiores aos habitualmente avaliados nos estudos ou sem indicação clínica adequada ^(11, 32, 38). Este conceito reforça a necessidade de uma abordagem equilibrada, individualizada e orientada pela identificação dos indivíduos com maior probabilidade de benefício.

Em síntese, a suplementação antioxidante representa uma intervenção biologicamente plausível e potencialmente útil em homens com infertilidade associada ao SO. No entanto, a evidência disponível é mais consistente para a melhoria de parâmetros seminais do que para desfechos reprodutivos clinicamente

relevantes, como gravidez clínica e nascimento vivo. Assim, a sua utilização deve considerar eficácia, segurança, dose, duração, perfil clínico, estado nutricional e risco de desequilíbrio redox.

3.3 Segurança e efeitos adversos

A discussão sobre suplementação antioxidante exige também uma avaliação prudente do seu perfil de segurança. Embora estes compostos sejam frequentemente percebidos como seguros, por serem amplamente disponíveis e, em muitos casos, derivados de nutrientes presentes na alimentação, a sua utilização não é isenta de riscos, sobretudo quando ocorre em doses elevadas, por períodos superiores aos habitualmente avaliados nos estudos ou sem supervisão adequada ^(13, 31, 32).

De forma geral, os estudos reportam baixa incidência de efeitos adversos, sendo os mais frequentemente descritos de natureza ligeira e transitória, como desconforto gastrointestinal, náuseas ou cefaleias ^(14, 15). Contudo, estes dados devem ser interpretados com cautela, uma vez que muitos ensaios têm curta duração, amostras reduzidas e elevada variabilidade nos compostos e doses utilizados, limitando a avaliação da segurança a longo prazo ^(13, 15, 17).

Um aspeto particularmente relevante é o risco de stresse redutivo, fenómeno já mencionado, que pode comprometer processos fisiológicos dependentes de ROS e reforça a necessidade de evitar a suplementação indiscriminada ^(32, 38). Assim, a utilização de antioxidantes deve ser individualizada, com definição adequada de dose e duração, consideração do estado nutricional e, sempre que possível, supervisão por profissionais de saúde, de modo a maximizar potenciais benefícios e minimizar riscos ^(24, 32).

4. Análise Crítica

A análise da evidência disponível sobre a suplementação antioxidante na infertilidade masculina revela um cenário simultaneamente promissor e inconclusivo. Existe uma base fisiopatológica consistente que sustenta a sua utilização, centrada no papel do stresse oxidativo na disfunção espermática. No entanto, a tradução destes fundamentos biológicos em benefícios clínicos robustos permanece limitada pela heterogeneidade dos estudos, variabilidade das intervenções e qualidade metodológica desigual da literatura disponível ^(13, 15-17). De forma geral, os estudos analisados demonstram uma tendência favorável para a melhoria de parâmetros seminais, nomeadamente concentração, motilidade, morfologia e integridade do DNA espermático ^(21, 26, 30, 36). Estes achados são coerentes com os mecanismos de ação dos antioxidantes e reforçam a plausibilidade biológica da intervenção. Contudo, estes parâmetros constituem marcadores intermédios, cuja melhoria não se traduz necessariamente num aumento proporcional das taxas de gravidez clínica e de nascimento vivo. Algumas revisões sistemáticas sugerem aumento das taxas de gravidez, mas os dados relativos ao nascimento vivo permanecem limitados, inconsistentes e, em muitos casos, baseados em poucos eventos ⁽¹⁴⁻¹⁷⁾. Assim, embora a suplementação antioxidante possa ser considerada uma estratégia promissora, a evidência atual não permite sustentar a sua utilização generalizada como intervenção isolada na infertilidade masculina.

Importa também reconhecer que a evidência não é homogénea entre os diferentes antioxidantes. Compostos como a coenzima Q10 e as carnitinas apresentam resultados relativamente consistentes na melhoria da motilidade espermática, enquanto a N-acetilcisteína, o zinco, o selénio e as vitaminas antioxidantes

parecem exercer maior impacto sobre a proteção contra o dano oxidativo e preservação da integridade celular e do DNA espermático (13, 21, 32, 34, 35). Esta variabilidade sugere que a escolha do suplemento não deve ser aleatória, mas orientada pelo perfil clínico, nutricional e seminal do indivíduo.

Neste contexto, a atuação do profissional de saúde deve partir de uma avaliação individualizada, na qual a alimentação ocupa um lugar central e deve ser otimizada antes da suplementação. A anamnese alimentar permite identificar possíveis inadequações na ingestão de vitaminas, minerais, compostos antioxidantes e padrões alimentares associados a maior carga oxidativa, orientando a otimização alimentar, idealmente próxima de modelos como o padrão mediterrâneo. Quando pertinente, exames laboratoriais podem complementar esta avaliação, ajudando a confirmar défices nutricionais, alterações metabólicas ou condições clínicas que possam interferir no estado redox. O espermograma, associado sempre que indicado a testes complementares, como a avaliação da fragmentação do DNA espermático ou de marcadores de SO, pode orientar a seleção de abordagens mais direcionadas. Além disso, fatores como obesidade, tabagismo, consumo excessivo de álcool, exposição a poluentes, inflamação, infecções, varicocele e uso de medicação devem ser considerados, uma vez que podem contribuir para o desequilíbrio oxidativo ou modificar a resposta à intervenção (18-20, 22-24, 32).

A ausência frequente de estratificação dos participantes com base no estado oxidativo é uma limitação particularmente relevante dos estudos disponíveis. Considerando que nem todos os casos de infertilidade masculina são mediados por SO, a inclusão indiferenciada de indivíduos pode diluir os efeitos da intervenção e contribuir para resultados inconsistentes. Neste sentido, o conceito de MOSI

representa uma proposta importante, ao sugerir que a identificação de homens com SO aumentado poderá permitir uma abordagem mais direcionada, eficaz e segura ^(20, 24, 32).

Outro aspecto crítico prende-se com a facilidade de acesso aos suplementos antioxidantes. A sua utilização sem indicação clínica adequada pode favorecer intervenções pouco direcionadas, sem avaliação prévia do estado oxidativo, do padrão alimentar ou de fatores clínico-nutricionais relevantes ^(15, 31, 32). A suplementação deve, portanto, ser entendida como intervenção adjuvante, integrada numa abordagem que inclua a identificação das causas subjacentes, a correção de fatores modificáveis e o tratamento de condições associadas à infertilidade masculina ^(4, 32).

O paradoxo dos antioxidantes introduz ainda uma dimensão essencial na interpretação da evidência. A noção de que as ROS desempenham funções fisiológicas no processo reprodutivo implica que a sua supressão excessiva pode ser contraproducente. Este fenómeno, associado ao risco de stresse redutivo, reforça a cautela na utilização de antioxidantes, particularmente em doses elevadas, em combinações complexas ou sem indicação clínica clara ^(11, 32, 38).

Do ponto de vista da prática nutricional, os dados atuais sugerem que a suplementação antioxidante poderá ter maior utilidade em homens com infertilidade idiopática, alterações seminais, fragmentação aumentada do DNA espermático, evidência de SO aumentado ou défices nutricionais identificados. Contudo, a decisão deve integrar a avaliação do casal, a análise do padrão alimentar, a identificação de inadequações nutricionais, a modificação de fatores de estilo de vida e a exclusão ou tratamento de condições clínicas potencialmente tratáveis. Assim, deve ser evitada a suplementação indiscriminada, sobretudo sem

avaliação prévia do estado nutricional, da exposição a outros suplementos ou de fatores associados ao desequilíbrio redox. Quando utilizada, deve ter dose e duração definidas, habitualmente por períodos compatíveis com a espermatogénese, e ser acompanhada por reavaliação clínica, laboratorial e seminal (4, 22, 24, 32).

Por fim, torna-se evidente a necessidade de investigação futura mais robusta, com ensaios clínicos randomizados, duplamente cegos e controlados por placebo, amostras maiores, maior padronização das intervenções e foco em desfechos clinicamente relevantes, como gravidez clínica e nascimento vivo. A integração de marcadores de SO na seleção dos participantes poderá contribuir para uma compreensão mais precisa do papel dos antioxidantes e para uma aplicação mais direcionada desta intervenção (15-17, 32).

5. Conclusões

A infertilidade masculina constitui uma condição multifatorial, na qual o stresse oxidativo assume um papel relevante, sobretudo em situações de disfunção espermática e infertilidade idiopática. O desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigénio e a capacidade antioxidante do organismo pode comprometer a função espermática através de mecanismos como a peroxidação lipídica, a disfunção mitocondrial e a fragmentação do DNA espermático.

Neste contexto, a suplementação antioxidante representa uma intervenção biologicamente plausível e potencialmente útil como abordagem adjuvante. A evidência disponível sugere efeitos favoráveis sobre parâmetros seminais, nomeadamente motilidade, concentração, morfologia e redução da fragmentação do DNA espermático. No entanto, estes benefícios laboratoriais não se traduzem

de forma consistente em desfechos clínicos finais, como gravidez clínica e nascimento vivo, o que limita a sua recomendação generalizada.

A interpretação da literatura exige, por isso, uma abordagem prudente. A heterogeneidade dos estudos, a variabilidade das formulações, a ausência frequente de estratificação pelo estado oxidativo e o risco de stresse redutivo dificultam a definição de protocolos padronizados. Assim, a utilização de antioxidantes deve ser individualizada, considerando o perfil clínico, alimentar e seminal do indivíduo, bem como a presença de fatores modificáveis que possam contribuir para o desequilíbrio oxidativo.

Conclui-se que a suplementação antioxidante pode integrar a abordagem da saúde reprodutiva masculina em contextos selecionados, particularmente em situações de infertilidade, após avaliação clínica e nutricional e otimização do padrão alimentar. Contudo, não deve substituir a identificação das causas subjacentes, a correção de fatores de estilo de vida ou o tratamento de condições associadas à infertilidade. Estudos futuros mais robustos e padronizados, focados em desfechos clinicamente relevantes, são necessários para clarificar o seu verdadeiro impacto na fertilidade masculina.

Agradecimentos

À Dra. Diana Piçarra Fernandes, minha orientadora neste Trabalho Complementar, expresso o meu sincero agradecimento pela disponibilidade, orientação e acompanhamento ao longo deste percurso. Agradeço a confiança depositada no tema, as sugestões criteriosas e o rigor científico transmitido, que foram fundamentais para a construção e aperfeiçoamento deste trabalho. O seu apoio permitiu-me desenvolver uma reflexão mais crítica e consolidar conhecimentos numa área pela qual tenho particular interesse.

Agradeço também à Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto e aos docentes que contribuíram para a minha formação académica, científica e humana ao longo da licenciatura.

À minha esposa, minha companheira de jornada desde a decisão de mudar a minha trajetória profissional, agradeço por ser presença, apoio e base fundamental em cada etapa deste percurso. Este trabalho representa também a construção de um projeto de vida que é nosso.

À minha família, que mesmo distante fisicamente nessa fase da vida, sempre se fizeram presentes, me apoiaram e motivaram nesse projeto.

A todos os meus amigos, colegas de faculdade e a todos aqueles que contribuíram, de forma direta ou indireta, para o meu desenvolvimento ao longo destes anos.

Referências

1. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 13:37.
2. Zeng G, Liu L, Wang Y, Yu J, Wang H, Li F. Global, regional, and national burden and trends of reproductive-aged male and female infertility from 1990-2021. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025; 16:1506229.
3. Organization WH. Guideline for the prevention, diagnosis and treatment of infertility. World Health Organization; 2025.
4. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho C-L, Henkel R, Vij S, et al. Male infertility. *The Lancet*. 2021; 397(10271):319-33.
5. Aitken RJ, Drevet JR, Moazamian A, Gharagozloo P. Male Infertility and Oxidative Stress: A Focus on the Underlying Mechanisms. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(2)
6. Barati E, Nikzad H, Karimian M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. *Cell Mol Life Sci*. 2020; 77(1):93-113.
7. Ritchie C, Ko EY. Oxidative stress in the pathophysiology of male infertility. *Andrologia*. 2021; 53(1):e13581.
8. Takalani NB, Monageng EM, Mohlala K, Monsees TK, Henkel R, Opuwari CS. Role of oxidative stress in male infertility. *Reprod Fertil*. 2023; 4(3)
9. Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, Dada R. Oxidative stress and male infertility. *Nat Rev Urol*. 2017; 14(8):470-85.
10. Takeshima T, Usui K, Mori K, Asai T, Yasuda K, Kuroda S, et al. Oxidative stress and male infertility. *Reprod Med Biol*. 2021; 20(1):41-52.
11. Martin-Hidalgo D, Bragado MJ, Batista AR, Oliveira PF, Alves MG. Antioxidants and Male Fertility: from Molecular Studies to Clinical Evidence. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8(4)
12. Cardoso JP, Cocuzza M, Elterman D. Optimizing male fertility: oxidative stress and the use of antioxidants. *World J Urol*. 2019; 37(6):1029-34.
13. Majzoub A, Agarwal A. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: Benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate. *Arab J Urol*. 2018; 16(1):113-24.
14. Agarwal A, Cannarella R, Saleh R, Harraz AM, Kandil H, Salvio G, et al. Impact of Antioxidant Therapy on Natural Pregnancy Outcomes and Semen Parameters in Infertile Men: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *World J Mens Health*. 2023; 41(1):14-48.
15. de Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Fleischer K, de Bruin JP, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 5(5):CD007411.
16. Zafar MI, Mills KE, Baird CD, Jiang H, Li H. Effectiveness of Nutritional Therapies in Male Factor Infertility Treatment: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Drugs*. 2023; 83(6):531-46.
17. Michaelsen MP, Poulsen M, Bjerregaard AA, Borgstrom M, Poulsen LK, Chortsen MB, et al. The Effect of Dietary Supplements on Male Infertility in Terms of Pregnancy, Live Birth, and Sperm Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2025; 17(10)
18. Organization WH. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization; 2021.

19. Chung E, Atmoko W, Saleh R, Shah R, Agarwal A. Sixth edition of the World Health Organization laboratory manual of semen analysis: Updates and essential take away for busy clinicians. *Arab J Urol*. 2024; 22(2):71-74.
20. Pavuluri H, Bakhtiary Z, Panner Selvam MK, Hellstrom WJG. Oxidative Stress-Associated Male Infertility: Current Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Medicina (Kaunas)*. 2024; 60(6)
21. Noegroho BS, Siregar S, Tampubolon KAG. Antioxidant Supplementation on Sperm DNA Fragmentation and Sperm Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Turk J Urol*. 2022; 48(5):375-84.
22. Skoracka K, Eder P, Lykowska-Szuber L, Dobrowolska A, Krela-Kazmierczak I. Diet and Nutritional Factors in Male (In)fertility-Underestimated Factors. *J Clin Med*. 2020; 9(5)
23. Sabeti P, Pourmasumi S, Rahiminia T, Akyash F, Talebi AR. Etiologies of sperm oxidative stress. *Int J Reprod Biomed*. 2016; 14(4):231-40.
24. Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK, Henkel R, Shah R, Homa ST, et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health*. 2019; 37(3):296-312.
25. Ahmadi S, Bashiri R, Ghadiri-Anari A, Nadjarzadeh A. Antioxidant supplements and semen parameters: An evidence based review. *Int J Reprod Biomed*. 2016; 14(12):729-36.
26. Salas-Huetos A, Rosique-Esteban N, Becerra-Tomas N, Vizmanos B, Bullo M, Salas-Salvado J. The Effect of Nutrients and Dietary Supplements on Sperm Quality Parameters: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Adv Nutr*. 2018; 9(6):833-48.
27. Ali M, Martinez M, Parekh N. Are antioxidants a viable treatment option for male infertility? *Andrologia*. 2021; 53(1):e13644.
28. Mironczuk-Chodakowska I, Witkowska AM, Zujko ME. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. *Adv Med Sci*. 2018; 63(1):68-78.
29. Dimitriadis F, Borgmann H, Struck JP, Salem J, Kuru TH. Antioxidant Supplementation on Male Fertility-A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12(4)
30. Abouelgreed TA, Amer MA, Mamdouh H, El-Sherbiny AF, Aboelwafa H, Fahmy SF, et al. The influence of oral antioxidants on men with infertility: a systemic review. *Arch Ital Urol Androl*. 2024; 96(2):12323.
31. Kuchakulla M, Soni Y, Patel P, Parekh N, Ramasamy R. A Systematic Review and Evidence-based Analysis of Ingredients in Popular Male Fertility Supplements. *Urology*. 2020; 136:133-41.
32. Agarwal A, Leisegang K, Majzoub A, Henkel R, Finelli R, Panner Selvam MK, et al. Utility of Antioxidants in the Treatment of Male Infertility: Clinical Guidelines Based on a Systematic Review and Analysis of Evidence. *World J Mens Health*. 2021; 39(2):233-90.
33. Buhling K, Schumacher A, Eulenburg CZ, Laakmann E. Influence of oral vitamin and mineral supplementation on male infertility: a meta-analysis and systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2019; 39(2):269-79.
34. Salvio G, Cutini M, Ciarloni A, Giovannini L, Perrone M, Balercia G. Coenzyme Q10 and Male Infertility: A Systematic Review. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(6)

35. Khaw SC, Wong ZZ, Anderson R, Martins da Silva S. l-carnitine and l-acetylcarnitine supplementation for idiopathic male infertility. *Reprod Fertil.* 2020; 1(1):67-81.
36. Su L, Qu H, Cao Y, Zhu J, Zhang SZ, Wu J, et al. Effect of Antioxidants on Sperm Quality Parameters in Subfertile Men: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr.* 2022; 13(2):586-94.
37. Arafa M, Agarwal A, Majzoub A, Panner Selvam MK, Baskaran S, Henkel R, et al. Efficacy of Antioxidant Supplementation on Conventional and Advanced Sperm Function Tests in Patients with Idiopathic Male Infertility. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9(3)
38. Dutta S, Sengupta P, Roychoudhury S, Chakravarthi S, Wang CW, Slama P. Antioxidant Paradox in Male Infertility: 'A Blind Eye' on Inflammation. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(1)

Declaração de Integridade Científica - Uso de Inteligência Artificial

Eu, Victor Augusto Couto Queiroz de Almeida, autor do presente trabalho, declaro que utilizei a ferramenta de inteligência artificial ChatGPT, da OpenAI, como apoio auxiliar ao processo de escrita e revisão textual.

A utilização desta ferramenta teve como finalidades a correção ortográfica, gramatical e estilística do texto, a sugestão de alternativas de redação, a simplificação de frases ou parágrafos específicos e a melhoria da clareza e fluidez textual. Foi também utilizada como apoio à organização de ideias e à formulação de versões alternativas de determinados excertos.

Declaro que a inteligência artificial não foi utilizada para substituir a pesquisa bibliográfica, a análise crítica da literatura, a interpretação científica da evidência, a seleção final das referências ou a definição das conclusões. Todas as sugestões geradas foram analisadas criticamente, revistas, adaptadas ou rejeitadas por mim.

Confirmo que todo o conteúdo submetido reflete a minha autoria, análise e responsabilidade científica. Assumo integral responsabilidade pela integridade académica, rigor científico, originalidade, referências utilizadas e versão final deste trabalho.

Parecer do orientador do Trabalho Complementar

Parecer

Para os devidos efeitos, declaro que o estudante Victor Augusto Couto Queiroz de Almeida, da Licenciatura em Ciências da Nutrição da Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, desenvolveu o seu Trabalho Complementar no âmbito do estágio curricular, sob a minha orientação.

O Trabalho Complementar incidiu sobre o tema “Antioxidantes e fertilidade masculina: papel do stresse oxidativo e implicações para a prática clínica”, abordando uma temática atual e de reconhecida relevância na área da Nutrição Clínica e da Saúde Reprodutiva.

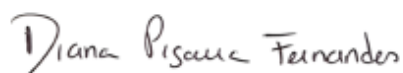
Ao longo do processo de orientação, o estudante demonstrou empenho, responsabilidade e interesse em aprofundar os conhecimentos científicos relacionados com o tema, revelando capacidade de pesquisa, seleção e análise crítica da literatura científica disponível.

Evidenciou ainda autonomia progressiva no desenvolvimento do trabalho, bem como disponibilidade para acolher as sugestões apresentadas. O trabalho final reflete uma estrutura coerente, linguagem científica adequada e uma análise crítica fundamentada, com boa articulação entre a evidência científica e a sua aplicabilidade clínica.

Face ao exposto, considero que o Trabalho Complementar reúne qualidade científica e metodológica, estando o estudante apto para a sua apresentação e discussão em provas públicas.

A Orientadora,

Vila do Conde, 26 de Junho de 2026



Diana Sofia Piçarra Fernandes

Nutricionista | Cédula Profissional n.º 2871N

