REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

FISIOPATOLOGIA DA INFERTILIDADE MASCULINA DEVIDO AO ESTRESSE OXIDATIVO

Tamires Neves Césa[1]; Regiane Lorejan Ferreira[2,4]; Catarina Akiko Miyamoto[3,4]*

[1] Graduada em Biomedicina, Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS; [2] Biomédica – UNIMAR, Esp. em Saúde Pública e Vigilância Sanitária – FAVENI, Esp. em Biomedicina Estética – UNYLEYA; [3] Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP; Pós-doutorado – Weill Medical College of Cornell University; [4] Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS
* autor correspondente: catarinanyny@gmail.com

RESUMO
A infertilidade é consequência da disfunção na produção de gametas (masculinos, femininos ou ambos) ou na capacidade dos mesmos de se alcançarem ou se fundirem. Mesmo que ocorra a fusão, o embrião gerado pode crescer e se desenvolver inadequadamente. Em todo o mundo, a infertilidade afeta diversos casais, sendo que o fator masculino é responsável por metade dos casos. As causas subjacentes da infertilidade masculina têm em comum o excesso de espécies reativas de oxigênio (ROS) devido à falha na capacidade antioxidante celular, por insuficiência ou ineficácia em neutralizá-los. O termo infertilidade por estresse oxidativo masculino (MOSI) tem se consolidado pelo fato de que aproximadamente 30-80% dos pacientes inférteis produzem ROS em excesso durante a ejaculação com geração de estresse oxidativo (EO). Este, quando associado aos espermatozoides, pode causar perda da motilidade, diminuição da capacidade em realizar a reação acrossômica e de se fundir com a membrana vitelina do oócito, além de danos no DNA. O EO leva à geração excessiva de ROS mitocondrial que pode acarretar a oxidação lipídica, diminuição da motilidade dos espermatozoides e subsequente incapacidade de fusão com a membrana vitelina do oócito. Além disso, podem danificar o DNA e o RNA e desencadear o início do processo de apoptose pela ativação das vias das caspases (proteases aspárticas de cisteína). Estas envolvem a liberação de citocromo c, aumento dos níveis de ROS que causam cada vez mais danos ao DNA e mais apoptose, ou seja, se torna um ciclo contínuo.

PALAVRAS-CHAVE: motilidade espermatozoide; reação acrossômica; apoptose; dano DNA espermático.

1 INTRODUÇÃO

A infertilidade é consequência da disfunção na produção de gametas (masculinos, femininos ou ambos) ou na capacidade dos mesmos de se alcançarem ou se fundirem. Mesmo que ocorra a fusão, o embrião gerado pode crescer e se desenvolver inadequadamente (AITKEN; BAKER, 2020).

Em todo o mundo, a infertilidade afeta diversos casais, sendo que o fator masculino é responsável por metade dos casos (SHARLIP et al., 2002 apud MANNUCCI et al., 2022). Muitas vezes, a abordagem diagnóstica e terapêutica da infertilidade masculina é negligenciada, principalmente para casais com perdas recorrentes de gravidez (RPL), pois ainda existe a concepção de que a contribuição geral do gameta masculino para a embriogênese é restrita ao DNA

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

do espermatozoide (CANNARELLA et al., 2020).

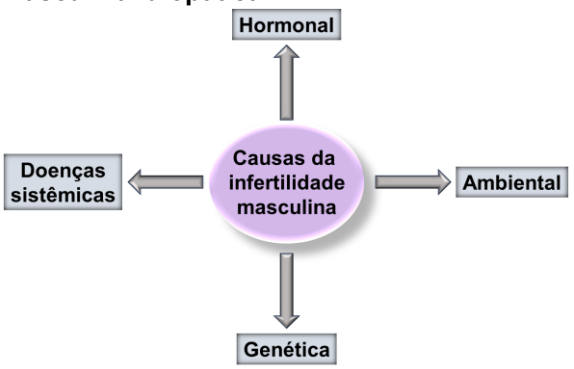
Homens com danos no DNA espermático apresentam parâmetros seminais de rotina como motilidade, concentração e morfologia normais, porém o DNA não está integro. Eles não são considerados totalmente inférteis e utiliza-se o termo infertilidade idiopática (COCUZZA et al., 2007). Nestes casos, tem-se utilizada a técnica de reprodução assistida (ART) em que o material genético é injetado diretamente no oócito (CANNARELLA et al., 2020). No entanto, esse "tratamento" pode ter implicações clínicas significativas, pois se a fertilização *in vitro* for realizada com espermatozoides com DNA danificado pode ocorrer transmissão paterna de material genético defeituoso com consequências adversas para o desenvolvimento do embrião, além de abortos espontâneos ou até mesmo a morte do feto ao nascer (COCUZZA et al., 2007).

As investigações de causas da infertilidade masculina, realizadas por análises qualitativas e quantitativas do sêmen, ainda são limitadas. As anormalidades observadas são caracterizadas por baixo número ou ausência de espermatozoides, além de pouca motilidade (BIENIEK; DRABOVICH; LO, 2016).

Atualmente, tem-se conhecimento de algumas causas ligadas à infertilidade masculina, dentre as quais, destacam-se disfunções (congênitas ou adquiridas), infecções do trato urogenital (uretra, próstata, ductos deferentes, vesículas seminais, epidídimo e testículos), desregulação hormonal (andrógenos podem gerar distúrbios patológicos, como o câncer de próstata (SHIOTA; YOKOMIZO; NAITO, 2011), hiperglicemia, mutações genéticas, vascularização, distúrbios da gametogênese, qualidade anormal dos gametas ou implantação anormal do embrião (BARBU et al., 2021; CANNARELLA et al., 2020). Além disso, há fatores ambientais como hipertermia escrotal (varicocele) por condução prolongada de veículos ou uso de computadores portáteis nas coxas por longos períodos, tabagismo, ingestão de álcool, exposição à radiação e metais pesados industriais geram elevados níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) e estresse oxidativo (EO) (ALAHMAR, 2019). A Figura 1 sumariza as principais causas da infertilidade masculina idiopática.

As causas subjacentes da infertilidade têm em comum o excesso de ROS devido à falha na capacidade antioxidante celular, por insuficiência ou ineficácia em neutralizá-los (SILVA; ALMEIDA; CASTRO, 2020). O termo infertilidade por estresse oxidativo masculino (MOSI) tem se consolidado pelo fato de que aproximadamente 30-80% dos pacientes inférteis produzem ROS em excesso durante a ejaculação com geração de EO (TAKESHIMA et al., 2021).

Figura 1. Principais causas da infertilidade masculina idiopática.



Fonte: Elaborado pelos autores.

A fertilização efetiva do óvulo necessita que o espermatozoide, após a ejaculação, passe por várias etapas, como capacitação, hiperativação, reação acrossômica, ligação à zona pelúcida (ZP), penetração da ZP, fusão à membrana plasmática do oócito e ativação do oócito (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2018).

O EO, quando associado aos espermatozoides, pode causar perda da motilidade, diminuição da capacidade em realizar a reação acrossômica e de se fundir com a membrana vitelina do oócito, além de danos no DNA (AITKEN;

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

BAKER, 2020).

A motilidade é de extrema importância para que ocorra a penetração do esperma na ZP e sucesso na fertilização (GRIVEAU, 1997 apud DUTTA; MAJZOUB; AGARWAL, 2019). O EO leva à geração excessiva de ROS mitocondrial que pode acarretar a oxidação lipídica, diminuição da motilidade dos espermatozoides e subsequente incapacidade de fusão com a membrana vitelina do oócito. Além disso, podem danificar o DNA e o RNA e desencadear o início do processo de apoptose pela ativação das vias das caspases (proteases aspárticas de cisteína) (BISHT; DADÁ, 2017; AITKEN; BAKER; NIXON, 2015). Estas envolvem a liberação de citocromo c, aumento dos níveis de ROS que causam cada vez mais danos ao DNA e mais apoptose, ou seja, se torna um ciclo contínuo (ALHMAR, 2019).

Os danos no DNA devido ao EO têm relações extremamente importantes com o aborto espontâneo (RSA), pois sabe-se que os espermatozoides têm mecanismos de defesa limitados contra esses agravos (ALHMAR, 2019).

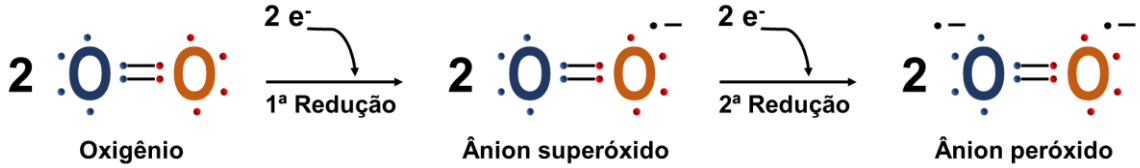
O objetivo deste trabalho é descrever os mecanismos pelos quais as ROS (i) afetam os espermatozoides durante o processo da fecundação nas etapas de capacitação, hiperativação, reação acrossômica, ligação à zona pelúcida (ZP), penetração da ZP, fusão à membrana plasmática do oócito e ativação do oócito e (ii) causam danos no DNA.

Este trabalho baseou-se em pesquisa bibliográfica em artigos internacionais indexados em plataformas especializadas, como PubMed e Google Acadêmico. As palavras chaves utilizadas para a pesquisa foram espécies reativas de oxigênio, infertilidade masculina estresse oxidativo, antioxidantes preventivos, antioxidantes depuradores, entre outras. Priorizaram-se artigos recentes (2013-2023), porém sem descartar os mais antigos de relevância.

2 ESTRESSE OXIDATIVO E FUNÇÃO ESPERMÁTICA

O estado fundamental do oxigênio molecular (O_2) apresenta dois elétrons individuais desemparelhados com *spins* opostos (giros em direções opostas) na camada de valência, logo com os mesmos níveis de energia. A redução de O_2 resulta na produção de uma espécie reativa de oxigênio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*), o ânion superóxido (O_2^{-}), capaz de interferir nos processos biológicos. O superóxido, por sua vez, pode se reduzir e formar o ânion peróxido (O_2^{2-}), não considerado radical livre, gerado em diversas reações metabólicas (FORD, 2004) (Figura 2).

Figura 2. Reação de redução de O_2 para produção do ânion superóxido. A molécula de O_2 pode sofrer duas reduções; na primeira produz o ânion superóxido e na segunda, o ânion peróxido.



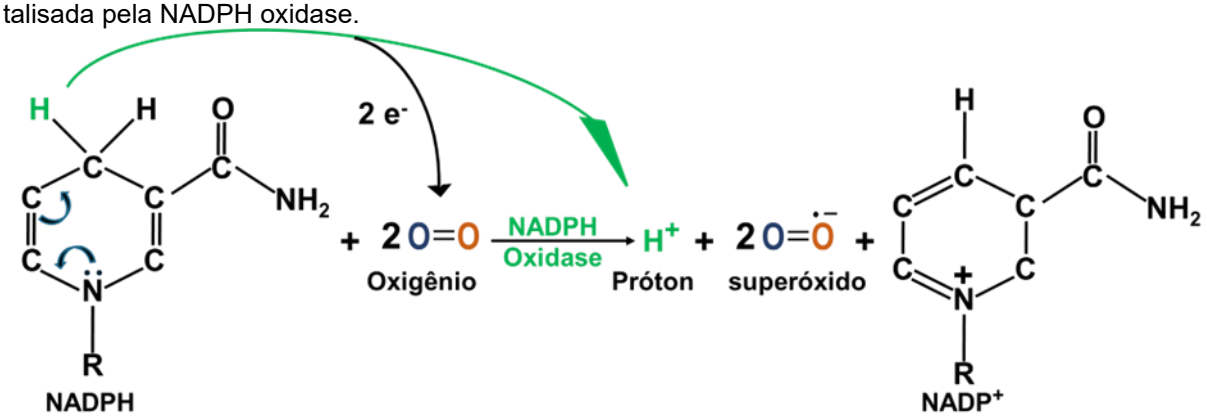
Fonte: Elaborado pelos autores.

ROS, em níveis fisiológicos, atuam nas respostas imunes e mitogênicas, nas diversas vias de sinalização e na conservação da homeostase celular (KRUK et al., 2019 apud MANNUCCI et al., 2022). Além disso, são muito importantes na regulação das funções espermáticas durante o processo da fecundação, como na capacitação, reação acrossômica e fusão espermatozóide-oócito (COCUZZA et al., 2007). No entanto, níveis elevados de ROS levam ao

estresse oxidativo o qual gera lesão tecidual (inflamação, envelhecimento, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas, distúrbios autoimunes, câncer e alterações do sistema reprodutivo) até morte celular (BURTON; JAUNIAUX, 2010 apud MANNUCCI et al., 2022).

As ROS podem ser geradas pelo espermatozoide por duas vias principais, (i) na membrana plasmática, pelo sistema NADPH oxidase (oxidação da nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH)) (Figura 3) e (ii) a nível mitocondrial, pelas reações de oxido-redução dependentes de NAD^+ (o mecanismo mais predominante). Os espermatozoides são ricos em mitocôndrias devido à necessidade constante de energia para a motilidade (HENKEL, 2011).

Figura 3. Produção de ROS na membrana plasmática na cauda do espermatozoide. Reação catalisada pela NADPH oxidase.



Fonte: Elaborado pelos autores.

A principal ROS no espermatozoide humano é o $O_2^{\bullet-}$ (superóxido), este pode sofrer dismutação de forma não enzimática ou catalisada pela superóxido dismutase (SOD) e produzir peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O radical $O_2^{\bullet-}$ e H_2O_2 podem sofrer transformações celulares e gerar o radical hidroxila ($HO^{\bullet}$) extremamente reativo e mais destrutivo, pela reação de Fenton e Haber-Weiss. Inicialmente, o íon férrico (Fe^{3+}) é reduzido ao íon ferroso (Fe^{2+}) na presença de $O_2^{\bullet-}$. A seguir, a oxidação de Fe^{2+} a Fe^{3+}, na presença de H_2O_2, leva à produção do radical hidroxila ($HO^{\bullet}$) e do ânion hidroxila (OH^-) (reação de Fenton, Figura 4). O radical $O_2^{\bullet-}$ e H_2O_2 podem também reagir entre si, na presença de Fe^{2+}, e gerar radical hidroxila ($HO^{\bullet}$) e ânion hidroxila (OH^-) (reação de Haber-Weiss, Figura 4) (CHEN et al., 2013; BAKER; KRUTSKIKH; AITKEN, 2003). O radical $HO^{\bullet}$ é extremamente reativo e pode iniciar a cascata de peroxidação lipídica (LPO, do inglês *lipid peroxidation*) que pode interromper a fluidez da membrana e prejudicar a função espermática (BAKER; KRUTSKIKH; AITKEN, 2003).

Figura 4. Produção do radical hidroxila pelarReação de Fenton e Haber-Weiss.

$$Fe^{3+} + O_2^{\bullet-} \longrightarrow Fe^{2+} + O_2$$

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \longrightarrow HO^{\bullet} + OH^- + Fe^{3+} \quad \text{Reação de Fenton}$$

$$O_2^{\bullet-} + H_2O_2 \longrightarrow O_2 + HO^{\bullet} + OH^- \quad \text{Reação de Haber-Weiss}$$

Fonte: Adaptado de Singh et al., 2014.

Baixos níveis e regulados de ROS, produzidas fisiologicamente, são consi-

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

deradas subprodutos naturais das vias metabólicas oxidativas (oxidases citosólicas e da membrana plasmática). As mesmas estão presentes em diversos processos da reprodução masculina, como capacitação, hiperativação, reação acrossômica e fusão espermatozoide-oócito (PLESSIS et al., 2015). No entanto, ao serem produzidas em grandes quantidades, se tornam patológicas e o organismo utiliza antioxidantes produzidos endogenamente com o intuito de gerar a homeostase (ALAHMAR, 2019; AGARWAL et al., 2019).

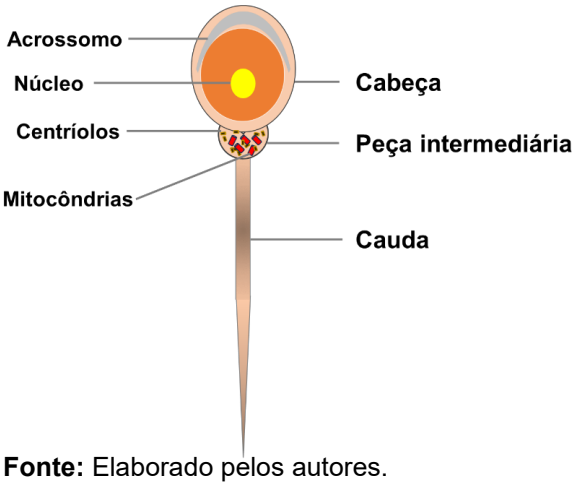
O desequilíbrio entre ROS e antioxidantes ([ROS] >>>> [antioxidantes]) resulta em EO que está associada negativamente à fertilidade masculina devido a danos na fluidez da membrana espermática, à perda da motilidade, diminuição da capacidade dos espermatozoides de sofrer reação acrossômica e fusão com a membrana vitelina do oócito com subsequente diminuição da fertilização do óvulo. Além disso, podem desencadear a produção de subprodutos genotóxicos e mutagênicos no espermatozoide que podem acarretar danos ao DNA com aumento de risco de doenças na prole (MANNUCCI et al., 2022; AITKEN; BAKER, 2020; AGARWAL et al., 2019).

3 PROCESSO DA FERTILIZAÇÃO

O sistema reprodutor masculino é composto por testículos, genitália externa (pênis e escroto), vias reprodutoras (rede de ductos que conduz os espermatozoides dos testículos até o pênis) e diversas glândulas acessórias (vesículas seminais, glândulas bulbouretrais e próstata). O objetivo primário desse sistema é a produção e transmissão de espermatozoides para a realização da fertilização (STANFIELD, 2013).

O termo espermatozoide tem origem grega (*sperma*, que significa semente). Estruturalmente, o espermatozoide é constituído por três partes, cabeça (DNA e enzimas proteolíticas para a penetração do oócito (acrossomo)), uma peça intermediária (elementos celulares, centríolos, microtúbulos e mitocôndrias) e uma cauda que permite seu movimento (Figura 5; GUYTON; HALL, 2006).

Figura 5. Estrutura anatômica do espermatozoide.



Fonte: Elaborado pelos autores.

A fertilização corresponde à fusão do gameta masculino com o feminino, ou seja, a associação do espermatozoide com o ovócito, e geração de um ou mais zigotos. No decorrer da ejaculação, são depositados milhões de espermatozoides no canal vaginal, alguns se tornam inviáveis e outros se movimentam através do muco cervical em direção ao útero e às trompas de falópio com o objetivo de alcançar o óvulo (GEORGADAKI et al., 2016).

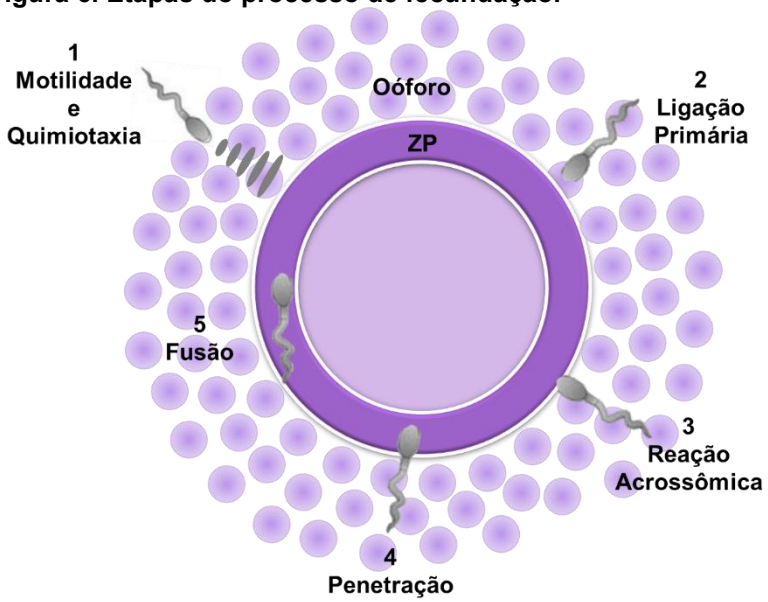
Após a ejaculação, os espermatozoides (capazes de sobreviver de 3-5 dias dentro da vagina) devem passar por várias etapas, como capacitação, hiperativação, reação acrossômica, ligação à zona pelúcida (ZP), penetração da ZP, fusão à membrana plasmática do oócito e ativação do oócito para que ocorra a fecundação efetiva do óvulo (Figura 6; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2018).

O estágio de capacitação ocorre no oviduto e é constituído de mudanças morfológicas e metabólicas necessárias para que o espermatozoide seja capaz de fertilizar o óvulo (AUSTIN, 1952;

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

CHANG, 1951 apud Siu et al., 2021). Durante o estágio da capacitação, os fatores de descapacitação ou de estabilização, adsorvidos na membrana plasmática do espermatozoide, são removidos por eletrólitos, substratos energéticos e proteínas do plasma seminal ou albuminas (BEDFORD; CHANG, 1962). Isso permite o aumento da fluidez da membrana plasmática e aumento da permeabilidade dos íons cálcio (Ca^{2+}), cloreto ($C\ell^{-}$) e bicarbonato (HCO_3^{-}) (GANGWAR; ATREJA, 2015).

Figura 6. Etapas do processo de fecundação.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Inicialmente, ocorre influxo de Ca^{2+} e HCO_3^{-}, possivelmente pela inativação do canal regulador de Ca^{2+} dependente de ATP (Ca^{2+}-ATPase) e alcalinização de citosol. Os íons de Ca^{2+} e ROS (O_2^{-}) ativam as adenilato ciclases solúveis (sACs) para geração de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), que por sua vez, ativa a proteína quinase A (PKA). Esta induz a NDPH oxidase a gerar maior produção de ROS e uma cascata de fosforilação de resíduos de serina (Ser) e tirosina (Tyr) que em conjunto com outras vias interconectadas, levam à ativação da proteína tirosina quinase (PTK) na bainha fibrosa ao redor do axonema e do citoesqueleto do flagelo espermático. ROS, em específico, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), alavanca a atividade de PTK e resulta em um aumento da quantidade de fosforilação de resíduos de Tyr e inibição da função da fosfotirosina fosfatase (PTPase), responsável pela desfosforilação de resíduos de Tyr. Isto resulta em capacitação e hiperativação espermática (SIU et al., 2021; DUTTA; MAJZOUB; AGARWAL, 2019; DU PLESSIS et al., 2015).

A capacitação leva à hiperativação do movimento espermático e início da reação acrossômica (FLORMAN; FIRST, 1988; SALING et al., 1979). O estado de hiperativação é caracterizado por movimento de alta amplitude com motilidade não linear do espermatozoide devido ao aumentado movimento flagelar assimétrico e deslocamento lateral elevado da cabeça (SUAREZ, 2008). A hiperativação é necessária para a penetração eficaz do espermatozoide na zona pelúcida e fertilização (GRIVEAU; Le, 1997).

A fosforilação dos resíduos de Tyr no flagelo é essencial para a reação acrossômica, na qual tem como principal e mais importante função, a indução das alterações na membrana espermática

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

(SIU et al., 2021; DUTTA; MAJZOUB; AGARWAL, 2019). O espermatozoide hiperativado permeia o cúmulo oóforo (Figura 6, etapa 1), liga-se à ZP do oócito (Figura 6, etapa 2) e cria um poro em sua matriz extracelular pela exocitose de enzimas proteolíticas. Ou seja, a reação acrossômica é mediada pela fosforilação dos resíduos de Tyr nas proteínas do axonema flagelar; o influxo de Ca^{2+} resulta em um aumento intracelular de cAMP e PKA, o que permite a penetração e fusão do espermatozoide penetre com o oócito (DUTTA; MAJZOUB; AGARWAL, 2019).

4 INFERTILIDADE MASCULINA

Casais que não alcançam a capacidade de engravidar após um ano de relação sexual regular desprotegida são considerados inférteis. Esta anomalia é multifatorial e o homem é o agente causador de metade dos casos (MANNUCCI et al., 2022). A infertilidade masculina pode ser determinada devido a um ou mais parâmetros anormais do sêmen detectáveis em análise seminal ou no ato sexual e ejaculatório (RUMBOLD et al., 2019).

As anormalidades comuns do sêmen são classificadas como oligospermia (baixo volume < 1,5 ml); oligozoospermia (baixa concentração de espermatozoides < 15 milhões de espermatozoide/ml); astenozoospermia (diminuição da motilidade espermática, motilidade total < 40% ou < 32% de espermatozoides móveis progressivos) e teratozoospermia (morfologia anormal do esperma, <4% de formas anormais) (RUMBOLD et al., 2019).

Atualmente, tem-se conhecimento de algumas causas ligadas à infertilidade masculina, dentre as quais, destacam-se disfunções (congênitas ou adquiridas) e infecções do trato urogenital (uretra, próstata, ductos deferentes, vesículas seminais, epidídimo e testículos), desregulação hormonal (andrógenos podem gerar distúrbios patológicos, como o câncer de próstata (SHIOTA; YOKOMIZO; NAITO, 2011)), hiperglicemia, mutações genéticas, vascularização, distúrbios da gametogênese, qualidade anormal dos gametas ou implantação anormal do embrião (BARBU et al., 2021; CANNARELLA et al., 2020). Além disso, há fatores ambientais como hipertermia escrotal (varicocele) por condução prolongada de veículos ou uso de computadores portáteis nas coxas por longos períodos, tabagismo, ingestão de álcool, exposição à radiação e metais pesados industriais geram elevados níveis de ROS e estresse oxidativo (EO) (ALAHMAR, 2019).

5 INFERTILIDADE MASCULINA POR ESTRESSE OXIDATIVO

Atualmente, a infertilidade masculina por estresse oxidativo (MOSI) está se tornando mais conhecida, no entanto o diagnóstico laboratorial desta patologia ainda é pouco utilizado e muitas vezes desconhecido. A análise convencional (espermograma) mesmo sendo antiga ainda é utilizada nos exames de rotina, porém tem-se comprovado que este método não é suficiente para o diagnóstico definitivo pela sua limitação (AGARWAL et al., 2019).

O diagnóstico da MOSI necessita da utilização da análise convencional juntamente com os níveis de biomarcadores de potencial de oxidação-redução (ORP) (oxidantes e antioxidantes) em vários fluidos biológicos. Esses podem ser analisados por ensaios de quimiluminescência e capacidade antioxidante total do malondialdeído, no entanto não são acessíveis devido ao preço; complexibilidade e sensibilidade, além de exigirem grandes volumes de amostras e longos treinamentos técnicos (AGARWAL et al., 2019).

O estresse oxidativo está diretamente associado à exposição industrial a metais pesados (chumbo, cádmio,

ferro, cobre); ftalatos; pesticidas; poluição e malignidades que necessitam de tratamentos de radioterapia e quimioterapia (ALAHMAR, 2019).

A geração de estresse oxidativo faz com que ocorram danos em biomoléculas vitais (proteínas, ácidos nucléicos, lipídios e açúcares) que, basicamente podem se resumir em três, LPO, danos ao DNA e apoptose (DUTTA; MAJZOUB; AGARWAL, 2019).

Espermatozoides normais apresentam elevados níveis de lipídios em sua membrana plasmática, principalmente na forma de ácidos graxos polinsaturados (PUFAs) com ligações duplas não conjugadas entre seus grupos metileno. Isto faz com que haja uma redução da força da ligação metil carbono-hidrogênio que resulta na vulnerabilidade do hidrogênio em relação aos danos oxidativos (NELSON; COX, 2014). Conforme os níveis de ROS aumentam descontroladamente, é iniciada uma cascata de reações químicas de auto propagação catalítica, a LPO, constituída pelas etapas de iniciação, propagação e término. Isto resulta na perda de quase 60% dos ácidos graxos da membrana plasmática, diminuição da fluidez, aumento da permeabilidade inespecífica de íons e inibição da ação de receptores e enzimas de membrana. Além disso, as ROS rompem as membranas mitocondriais internas e externas, o que resulta na liberação do citocromo C, que ativa as caspases apoptóticas. Em homens inférteis este dano é explicito, pois ao analisar o plasma seminal é possível observar altos níveis de citocromo C, um indicador de dano mitocondrial grave (TAKESHIMA et al., 2021).

As ROS geram também aumento da fragmentação do DNA espermático, reticulação da cromatina, modificação de pares de bases (pb) e microdeleções cromossômicas. Além disso, as ROS induzem mutações importantes no DNA mitocondrial, via LPO, que levam à geração de danos a pelo menos treze genes que codificam o sistema de transporte de elétrons da cadeia respiratória com subsequente redução da produção de ATP, indução da produção intracelular de ROS e motilidade reduzida do espermatozoide. Os danos ao DNA podem ou não levar à infertilidade idiopática, no entanto mesmo se não afetar a fertilidade masculina, as consequências causadas não estão anuladas e se apresentam como abortos espontâneos recorrentes; doenças infantis (distúrbios autossômicos dominantes, neuropsiquiátricos, cânceres); disfunção dos telômeros; instabilidade cromossômica e apoptose (ALAHMAR, 2019).

7 TERAPIAS ANTIOXIDANTES

As terapias antioxidantes podem ser aplicadas de duas maneiras, anterior ou início da superprodução de ROS e quando seus níveis estão superelevados. O primeiro método a ser utilizado é a eliminação de fatores ambientais, como tabagismo, abuso de álcool, dietas com alto teor de gordura, sedentarismo e obesidade, calor nas regiões intimas. Além disso, deve-se ingerir antioxidantes, como carotenoides e vitaminas C e E, na dieta para melhores resultados. A mudança do estilo de vida com hábitos e dietas saudáveis, pode-se evitar que os níveis de ROS se alterem ou se diminuem de maneira significativa (KAMINSKI et al., 2020).

Em níveis elevados de ROS, o uso do antihiperglicemiante metformina faz com que haja aumento da sinalização das vias Pi3K/Akt e Nrf2/HO-1, mediadas por ROS, e elevação dos níveis de antioxidantes (WANG et al., 2022).

Alguns metais como zinco (Zn) e selênio (Se) são excelentes elementos químicos com propriedades antioxidantes na reprodução. O Zn protege as células espermáticas contra ROS e auxilia na formação do sêmen, além de estabilizar os níveis de hormônios reprodutivos, como a testosterona. É

REVISTA CONEXÃO ELETRÔNICA

importante para manter o equilíbrio redox celular, regula a produção de oxidantes, auxilia na reparação de danos celulares, regula o metabolismo da glutationa e as condições de sinalização redox, ademais atua como mediador na indução da proteína metalotioneína e evita a superprodução de ROS. O Se, por sua vez, aumenta a qualidade do sêmen e favorece a eficiência funcional das células espermáticas (KAMINSKI et al., 2020).

No DNA, os antioxidantes auxiliam na prevenção da perda de telômeros e promovem estabilidade genômica em células com disfunções mitocondriais (ALAHMAR, 2019).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As espécies reativas de oxigênio (ROS), ocasionadas pela redução de O_2 estão presentes no corpo humano, em níveis fisiológicos são benéficas e atuam em respostas imunes e mitogênicas, diversas vias de sinalização e na regulação de funções espermáticas no processo de fecundação.

A dificuldade ou incapacidade de um casal conceber um filho, em muitos casos é uma consequência do fator masculino, atualmente sabe-se que a medicina tem avançado todos os dias, no entanto a infertilidade masculina continua sendo muito negligenciada e por muitas vezes não é levada em consideração. Logo, criou-se o conceito errôneo de que a infertilidade é sempre relacionada ao fator feminino ou fatores desconhecidos. Por outro lado, tem-se o conhecimento de que o EO causado pelo excesso de ROS devido à falha na capacidade antioxidante celular é um fator crucial na etiologia da infertilidade masculina que afeta diversos fatores da fertilização, tendo como enfoque e sendo considerado uma grave consequência o dano ao DNA espermático, levando a modificações nas bases, quebra de fitas e reticulação de cromatina, o que prejudica toda a linha germinativa, isso ocorre, pois as ROS rompem as membranas mitocondriais e levam à ativação da caspase, resultando em apoptose, que implicam na liberação de citocromo C e aumenta os níveis de ROS e danos ao DNA.

As terapias antioxidantes são necessárias e podem ser utilizadas no início da superprodução de ROS, eliminando fatores e mudando o estilo de vida ou quando os níveis de ROS apresentam-se superelevados, podem ser adicionados o uso de metformina para aumentar a sinalização das vias Pi3K/Akt e Nrf2/HO-1 e alguns metais como zinco ou selênio para aumento da produção de antioxidantes e melhora na qualidade seminal.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, A. et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. The World Journal of Men´s Health, v. 37, n. 3, p. 296-312, maio 2019.

AITKEN, R. J.; BAKER, M. A. The Role of Geneticss and Oxidative Stress in the Etiology of Male Infertility – A Unifying Hypothesis?. Frotiers in Endocrinology, v. 11, p. 1-22, set. 2020.

AITKEN, R. J.; BAKER, M. A.; NIXON, B. Are sperm capacitation and apoptosis the opposite ends of a continuum driven by oxidative stress?. Asian Journal of Andrology, v. 17, p. 633-639, maio 2015

ALAHMAR, A. T. Role of Oxidative Stress in Male Infertility: An Updated Review. Journal of Human reproductive Sciences, v. 12, n. 1, p. 4-18, mar. 2019.

AUSTIN, C. The ‘Capacitation’ of the Mammalian Sperm. Nature, V. 170, p. 326, 1952. doi: 10.1038/170326a0.

BAKER, M. A.; KRUTSKIKH, A.; AITKEN, R. J. Biochemical entities involved in reactive oxygen species generation by human spermatozoa. Protoplasma, v. 221, p. 145-151, 2003.

BARBU, M. G. et al. The Roles of MicroRNAs in Male Infertility. International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 6, p. 1-18, mar. 2021.

BIENIEK, J. M.; DRABOVICH, A. P.; LO, K. C. Seminal biomarkers for the evaluation of male Infertility. Asian Journal of Andrology, v. 18, n. 3, p. 426 - 433, mar. 2016.

BISHT, S.; DADÁ, R. Oxidative stress: Major executioner in disease pathology, role in sperm DNA damage and preventive strategies. Frontiers in Bioscience, v. 9, n. 3, p. 420-447, jun. 2017.

CANNARELLA, R. et al. Molecular Biology of Spermatogenesis: Novel Targets of Apparently Idiopathic Male Infertily. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 5, p. 1-19, mar. 2020.

CHEN, S. J. et al. Influence of reactive oxygen species on human sperm functions and fertilizing capacity including therapeutical approaches. Arch Gynecol Obstet., v. 288, p. 191-199, 2013.

CHEN, Y. et al. Soluble adenylyl cyclase as an evolutionarily conserved bicarbonate sensor. Science. 289, p. 625-628, 2000. doi: 10.1126/science.289.5479.625.

COCUZZA, M. et al. Clinical Relevance of Oxidative Stress and Spem Chromatin Damage in Male Infertility: Na Evidence Based Analysis. International Braz J Urol, v. 33, n. 5, p. 603-621, out. 2007.

DU PLESSIS, S. S. D. et al. Contemporary evidence on the physiological role of reactive oxygen species in human sperm function. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, v. 32, n. 4, p. 509-520, 2015.

DUTTA, S.; MAJZOUB, A.; AGARWAL, A. Oxidative stress and sperm function: A systematic review on evaluation and managemente. Arab Journal of Urology, v. 17, n. 2, p. 87-97, abr. 2019.

FLAHERTY, C. O. Redox regulation of mammalian sperm capacitation. Asian Journal of Andrology, v. 17, n. 4, p. 583-590, 2015.

FORD, W. C. Regulation of spermfunction by reactive oxygen species. Hum Reprod Update, v. 10, n. 5, p. 387-399, 2004.

GEORGADAKI, K. et al. The molecular basis of fertilization (Review). International Journal of Molecular Medicine, v. 38, n. 4, p. 979-986, ago. 2016.

GRIVEAU, J. F.; LE, L. Reactive oxygen species and human spermatozoa: physiology and pathology. Int J Androl., v. 20, p. 61-69, 1997.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. Tratado de Fisiologia Médica (Tradução da 11ª ed. de Text Book of Medical Physiology), Elsevier Ltda., 1115 p., 2006.

HENKEL, R. R. Leukocytes and oxidative stress: dilema for sperm function and male fertility. Asian J Androl. V. 13, p. 43-52, 2011.

KAMINSKI, P. et al. External and Genetic Conditions Determining Male Infertility. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 15, p. 1-34, jul. 2020.

MANNUCCI, A. et al. The Impact of Oxidative Stress in Male Infertility. Frontiers in Molecular Biosciences, v. 8, p. 1-8, jan. 2022.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. The Developing Human. 10. ed. Amsterdã: ELSEVIER, 2015.

NELSON, D. L.; COX, M. M. Princípios de bioquímica de Lehninger. (recurso eletrônico) 6a ed. Porto Alegre. Artmed Editora Ltda. 2014.

RUMBOLD, A. R. et al. Impact of male fator Infertility on Offspring health and development. Fertility and Sterility, v. 111, n. 6, p. 1047-1053, jun. 2019.

SHIOTA, M.; YOKOMIZO, A.; NAITO, S. Oxidative stress and androgen receptor signaling in the development and progression of castratuon-resistante prostate câncer. Free Radical Biology and Medicine, v. 51, n. 7, p. 1320-1328, out. 2011.

SILVA, E.; ALMEIDA, H.; CASTRO, J. P. (In) Fertility and oxidative stress: New insights into Novel Redox Mechanisms Controlling Fundamental Reproductive Processes. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, p. 1-3, jan. 2020.

SIU, K. K. et al. The cell Biology of fertilization: gamete attachment and fusion. Journal of Cell Biology, v. 220, n. 10, p. 1-15, ago. 2021.

STANFIELD, C. L. Fisiologia Humana. 5. ed. São Paulo: Pearson, 2013.

SUAREZ, S. S. Control of hyperactivation in sperm. Hum Reprod Update. v. 14, p. 647-657, 2008.

TAKESHIMA, T. et al. Oxidative stress and male Infertility. Reproductive Medicine and Biology, v. 20, n. 1, p. 41-52, out. 2020. doi: 10.1002/rmb2.12353.

TURRENS, J. F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species. The Journal of Physiology, v. 522, n. 2, p. 335-344, out. 2003.

WANG, M. et al. Autophagy: a multifaceted player in the face of sperm. Human reproduction update, v. 28, n. 2, p. 200-231, 2022.