**Suplementação oral de zinco e infertilidade masculina idiopática: uma revisão sistemática**

*Oral zinc supplementation and idiopathic male infertility: a sistematic review*

**Resumo**

Estudos sugerem que a utilização de antioxidantes pode favorecer o prognóstico de homens com infertilidade. O objetivo dessa pesquisa foi revisar ensaios clínicos randomizados em humanos que investigaram a relação entre a suplementação oral de zinco e a infertilidade masculina idiopática. A construção da revisão se deu de acordo com critérios estabelecidos pela ferramenta PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis)* e a busca dos artigos foi realizada na base de dados científica *Medline-PubMed.* A escala *Jadad* foi utilizada para avaliar a qualidade dos artigos encontrados. No total 32 artigos foram encontrados e apenas 02 alcançaram os critérios de elegibilidade. Os resultados indicaram que a suplementação oral de zinco isolado ou em associação com ácido fólico altera positivamente parâmetros espermáticos como quantidade, morfologia ou índice de dano ao DNA. O papel do zinco na terapia da infertilidade idiopática ainda requer maiores investigações visto a escassez de estudos com delineamento robusto disponíveis na literatura.

**Palavras-chave:** Infertilidade. Oligospermia. Teratozoospermia. Astenozoospermia.

***Abstract***

*Studies suggest that antioxidants can improve the prognostic of infertile men. The purpose of this study was to review the human randomized clinical trials that investigated the relation between oral zinc supplementation and idiopathic male infertility. The review was carried out in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis and by searching Medline-Pubmed scientific database. The Jadad scale was also used for quality assessment. A total of 32 articles were identified, of wich only 02 studies met the inclusion criteria. Results indicated that oral zinc supplementation, isolated or in association with folic acid improves measures of semen quality. The role of zinc in male idiopathic infertility therapy needs to be highlighted due to the scarce studies with a robust design avaiable in the literature.*

***Keywords****: Infertility. Oligospermia. Teratozoospermia. Asthenozoospermia.*

# INTRODUÇÃO

A infertilidade é uma doença do sistema reprodutivo masculino ou feminino caracterizada pela incapacidade do casal engravidar espontaneamente após 12 meses de vida sexual ativa sem métodos contraceptivos. Estima-se que 168 milhões de indivíduos em idade fértil no mundo têm diagnóstico de infertilidade(1). Desses, 30% estão associados exclusivamente a fatores masculinos.(2)

Homens inférteis apresentam anormalidades urogenitais dentre elas disfunções hormonais, vasculares, tumorais, genéticas, congênitas, imunológicas e/ou morfológicas associadas a alterações nos parâmetros da análise seminal.(3,4) Apesar de grande parte dos diagnósticos de infertilidade masculina terem sua etiologia bem estabelecida, cerca de 30-40% dos casos são de natureza idiopática, ou seja o indivíduo apresenta achados normais na avaliação física, em exames laboratoriais endócrinos, genéticos e bioquímicos ou na ultrassonografia, porém há registros de alterações na análise seminal. (3,5) As anormalidades são observadas a partir de critérios tais como quantidade (oligozospermia), morfologia (teratozospermia) e motilidade (astenozospermia) e em alguns casos, dano ao material genético (ácido desoxirribonucleico – DNA) espermático.(4)

A infertilidade masculina é uma condição multifatorial, portanto exige uma abordagem multidisciplinar. Nesse sentido, de acordo com o último Consenso de Saúde Sexual e Reprodutiva da Associação Europeia de Urologia (*European Association of Urology -* *EAU*), o tratamento desta patologia envolve três vertentes: aconselhamento sobre estilo de vida, intervenção clínica e intervenção cirúrgica. Em se tratando da infertilidade idiopática modificações no estilo de vida é o fator que deve ser considerado.(3)

Consensos internacionais relatam que a infertilidade masculina idiopática pode ter relação com diversos fatores tais como a disrrupção endócrina resultante de poluição ambiental, espécies reativas de oxigênio, ou ainda, anormalidades genéticas e epigenéticas(3). Tal fato reforça a importância da adoção de um estilo de vida saudável e a possibilidade da nutrição ter papel decisivo na terapêutica desses pacientes.(3)

Revisões sistemáticas demonstraram que a terapia antioxidante oral em homens adultos com diagnóstico de infertilidade idiopática tem associação positiva quanto à qualidade dos parâmetros espermáticos(6,7) e aumento nas taxas de gravidez.(7)

Dentre os manejos passíveis de serem utilizados para infertilidade idiopática, sugere-se a suplementação com zinco, micronutriente esse deficiente em cerca de 1/3 da população mundial.(8) O zinco é um mineral com características antioxidantes e essencial na espermatogênese, considerando sua função de cofator das metaloenzimas envolvidas na transcrição do DNA, expressão de receptores esteroides e síntese proteica.(9–13)

Tendo em vista que o corpo humano conta com diversos mecanismos antioxidantes dependentes do zinco, mineral este que pode estar em deficiência em grande parte da população, o objetivo desta revisão é avaliar o efeito da suplementação oral de zinco em homens adultos com diagnóstico de infertilidade idiopática em parâmetros espermáticos específicos (quantidade, morfologia, motilidade e dano ao DNA) e/ou taxas de gravidez da parceira e/ou taxas de crianças nascidas vivas.

# MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo se trata de uma revisão sistemática de literatura, desenvolvida após definir o problema clínico, sua relevância e utilidade na prática clínica de profissionais. Para tanto, foram preestabelecidos e delimitados: tema de interesse, critérios de inclusão, estratégias de busca e seleção, avaliação da qualidade, formulário para obtenção dos dados colhidos, análise e apresentação dos resultados e interpretação dos resultados dos estudos.

O protocolo de revisão foi desenvolvido de acordo com critérios estabelecidos pela ferramenta PRISMA – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis.*(14)

## Estratégia de busca

A base de dados bibliográfica eletrônica consultada foi a *MEDLINE-PubMed.* Foram utilizados descritores oficiais da *National Library of Medicine* (NLM), os *Medical Subject Headings* (MeSH) – segundo estratégia PICO (*Population, Intervention, Control, Outcome*) – conforme listados no Quadro 01.

|  |
| --- |
| (((((men[mh] OR men[tiab] OR boys[tiab]) AND (Infertility[mh] OR Infertility[tiab] OR "Sterility, Reproductive"[tiab] OR "Sterility, Reproductive"[tiab] OR Sterility[tiab] OR "Reproductive Sterility"[tiab] OR Subfertility[tiab] OR "Sub-Fertility"[tiab])) AND ((Asthenozoospermia[mh] OR Asthenozoospermia[tiab] OR "Astheno Teratozoospermia"[tiab] OR "Astheno Teratozoospermias"[tiab] OR "Teratozoospermia, Astheno"[tiab] OR "Teratozoospermias, Astheno"[tiab] OR "Asthenoteratozoospermia"[tiab] OR Asthenoteratozoospermias[tiab]) OR (Oligospermia[mh] OR Oligospermia[tiab] OR Hypospermatogenesis[tiab] OR Hypospermatogeneses[tiab] OR "Low Sperm Count"[tiab] OR "Low Sperm Counts"[tiab] OR "Sperm Count, Low"[tiab] OR "Sperm Counts, Low"[tiab] OR Oligoasthenoteratozoospermia[tiab] OR Oligoasthenoteratozoospermias[tiab] OR Oligozoospermia[tiab]) OR (Teratozoospermia[mh] OR Teratozoospermia[tiab] OR Teratozoospermias[tiab] OR "Abnormal Spermatozoa"[tiab] OR "Abnormal Spermatozoas"[tiab] OR "Spermatozoa, Abnormal"[tiab] OR "Spermatozoas, Abnormal"[tiab] OR Teratospermia[tiab] OR Teratospermias[tiab] OR Globozoospermia[tiab] OR Globozoospermias[tiab]))) AND (Zinc[mh] OR Zinc[tiab])) AND ((Pregnancy[mh] OR Pregnancy[tiab] OR Pregnancies[tiab] OR Gestation[tiab]) OR (Parturition[mh] OR Parturition[tiab] OR Parturitions[tiab] OR Birth[tiab] OR Births[tiab] OR Childbirth[tiab] OR Childbirths[tiab]) OR ("Semen Analysis"[mh] OR "Semen Analysis"[tiab] OR "Semen Analyses"[tiab] OR "Semen Quality Analysis"[tiab] OR "Analyses, Semen Quality"[tiab] OR "Analysis, Semen Quality"[tiab] OR "Quality Analyses, Semen"[tiab] OR "Semen Quality Analyses"[tiab] OR "Semen Quality"[tiab] OR "Qualities, Semen"[tiab] OR "Quality, Semen"[tiab] OR "Semen Qualities"[tiab]))) |
| Quadro 01: Descritores utilizados na busca. |

A população selecionada foi composta de indivíduos do sexo masculino com diagnóstico de infertilidade idiopática. A intervenção avaliada foi a suplementação oral de zinco, independente de dose, quando utilizado apenas zinco ou quando utilizado zinco e outros compostos. Os desfechos de interesse: melhora dos parâmetros espermáticos específicos (morfologia, quantidade, motilidade e dano ao DNA), e/ou gravidez da parceira e/ou nascimento de criança após a intervenção.

Os filtros adicionais aplicados foram: data da publicação (2001-2021), espécies (*“humans”*) e idade (“*adult: 19+ years*”).

## Seleção de estudos

Títulos e resumos de todos os estudos localizados pela busca foram avaliados por dois avaliadores independentes. Estudos de revisão, comunicações, artigos em idioma diferente do inglês e/ou com fuga ao tema foram excluídos.

## Extração de dados

As seguintes informações foram retiradas de cada estudo pré-selecionado: autor, ano de publicação, revista, título, local do estudo, idade, população, tamanho da amostra, tipo do estudo, intervenções, desfechos e conclusões principais.

## Análise da qualidade metodológica

Os artigos pré-selecionados foram avaliados quanto à elegibilidade e classificação de qualidade de acordo com a escala proposta por Jadad e colaboradores (1996). Os artigos com pontuação < 3 foram excluídos da análise.(15)

# RESULTADOS

Trinta e dois artigos foram selecionados na etapa inicial da pesquisa e após a aplicação dos critérios de exclusão bem como a análise da qualidade metodológica, 02 (dois) ensaios clínicos randomizados foram selecionados para a extração de dados. O fluxograma para a seleção dos artigos desta revisão está ilustrado na Figura 1.

|  |
| --- |
|  |
| Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos para extração de dados |

As informações extraídas dos estudos elegíveis pelos critérios de qualidade são apresentadas a seguir e estão sintetizadas nos Quadros 2 e 3. O tempo de estudo das pesquisas encontradas variou de 16(16) a 26(17) semanas, ambos maiores do que o tempo necessário para espermatogênese. Em relação ao tipo de estudo, ambos se caracterizaram com ensaio clínico randomizado duplo cego. A proposta de intervenção envolveu quatro grupos: placebo; zinco; ácido fólico e, zinco com ácido fólico, dessa forma a suplementação isolada com zinco foi testada contra placebo, ácido fólico e zinco concomitante ao uso de ácido fólico.(16,17) Wong e colaboradores (2002) avaliaram doses diárias de 66mg de zinco e 5mg de ácido fólico além das mesmas doses de seus respectivos placebos enquanto Raigani e colaboradores (2014) utilizaram 220mg de zinco e 5mg de ácido fólico diariamente, além das mesmas doses de seus respectivos placebos.

Raigani e colaboradores (2014) estudaram uma população composta de 83 homens inférteis enquanto Wong e colaboradores (2002) investigaram 107 homens férteis (resultados não apresentados nessa revisão) e 103 homens inférteis. Destaca-se que os desfechos “taxa de gravidez” e “taxa de nascimento” não foram avaliados em nenhum dos estudos selecionados.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autor, ano, local e revista** | **Metodologia e tempo de acompanhamento** | **População****(N/idade)**  | **Intervenção** | **Desfechos de interesse** | **Escala de Jadad** |
| Wong *et al*., 2002(17),Holanda,*Fertility and Sterility* | Ensaio clínico randomizado duplo cego26 semanas | Homens férteis(34,2 ±4,2 anos)N = 107 Homens com infertilidade idiopática(34,3±3,9 anos)N = 103 | **- ZnSO4** 66mg + placebo- Placebo + placebo **-** Ácido fólico 5mg + placebo**- ZnSO4** 66mg + ácido fólico 5mg | - Parâmetros espermáticos: MotilidadeMorfologiaConcentração | 05 |
| Raigani *et al.*, 2014(16), Irã, *Andrologia* | Ensaio clínico randomizado duplo cego16 semanas | Homens com infertilidade idiopáticaN = 83 | **- ZnSO4** 220 mg + placebo**-** Placebo + Placebo**-** Ácido fólico 5mg + placebo**- ZnSO4** 220 mg + ácido fólico 5mg | - Parâmetros espermáticos: MotilidadeMorfologiaConcentraçãoDano ao DNA | 03 |
| Quadro 2: Resultados dos ensaios clínicos randomizados com intervenção nutricional sobre parâmetros espermáticos.N: Número; ZnSO4: sulfato de zinco |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Autor** | **Morfologia** | **Quantidade (cél/ml)** | **Motilidade** | **Dano ao DNA** |
| Wong *et al.* 2002(17)\* | **ZnSO4** 66mg + ácido fólico 5mgHomens com infertilidade idiopáticaantes: 80%depois: 84%AUMENTOUp=0,01 | **- ZnSO4** 66mg + ácido fólico 5mgHomens com infertilidade idiopática antes: 7,5x106depois: 12x106 AUMENTOU p=0,002**- ZnSO4** 66mg + placebo Homens com infertilidade idiopática antes: 11,5x106depois: 16x106 AUMENTOUp=0,02 | NS | NA |
| Raigani *et al.* 2014(16)\* | NS | NS | NS | **ZnSO4** 220 mg + placebo antes: 45,5%depois: 40,2%DIMINUIUp=0,048 |
| Quadro 3: Resultados extraídos dos estudos elegíveis para a revisão sistemática. \*Ambos os estudos não avaliaram os desfechos taxas de gravidez e/ou nascimento de criança. NS: Não significativo; S: significativo; NA: Não avaliado |

# DISCUSSÃO

Os resultados obtidos por essa revisão sistemática destacam a escassez de estudos de qualidade satisfatória que investigam o efeito da suplementação oral de zinco na infertilidade idiopática, o que corrobora achados de outras revisões sistemáticas e/ou metanálises prévias acerca do tema infertilidade masculina e alimentação e/ou suplementação nutricional.(18–20) Não foram encontradas na literatura outras revisões que abordassem especificamente o efeito do zinco em infertilidade exclusivamente idiopática e que incluíssem apenas ensaios clínicos randomizados, assim, este artigo contribui significativamente para aprimorar a qualidade de informações disponíveis acerca dessa temática tão específica.

Conforme o fluxograma apresentado na Figura 1, quatro ensaios clínicos apresentaram score para escala de Jadad menor que três, assim não alcançaram critérios de elegibilidade suficientes para compor o quadro de análise dessa revisão sistemática. (21–24) O tempo de intervenção desses estudos variou de três a quatro meses e a dose de zinco ofertada de 10 a 440mg em associação ou não com outros suplementos. Apesar desses estudos terem utilizado metodologias semelhantes de análises das amostras e apresentarem desfechos satisfatórios e significantes (*p<0.05*) tais como aumento da motilidade espermática(21,22,24), diminuição do dano ao DNA espermático(21), morfologia adequada(24) ou ainda ocorrência de gravidez(22), tais achados não podem ser considerados como fonte de informações clinicamente relevantes, visto que vieses não foram considerados tais como randomização e/ou descrição do cegamento. Ainda, um desses artigos apesar de considerar que a suplementação de zinco trouxe resultados significativos em todos parâmetros espermáticos avaliados (quantidade, motilidade e morfologia) não apresentou o nível descritivo do teste estatístico avaliado (“valor de p”).(23)

Os dados finais encontrados nos dois artigos(16,17) que alcançaram os critérios de elegibilidade para extração de dados para essa revisão sistemática apresentaram notável disparidade entre si, conforme exposto no Quadro 3. Enquanto um autor(16) relata melhora significante apenas no parâmetro dano ao DNA (45,5% para 40,2%, p<0.05) e apenas na população tratada com sulfato de zinco + placebo, o outro autor(17) encontrou melhoras significantes nos parâmetros morfologia e quantidade quando associou-se 66mg de zinco com 5mg de ácido fólico, quantidade quando utilizou zinco 66mg sem associação, e não citou influência significante em relação ao parâmetro motilidade em nenhum grupo avaliado. Esses resultados demonstram que o zinco tem potencial para contribuir com a melhora nos parâmetros de avaliação da qualidade do sêmen seja isolado ou em sinergia com o ácido fólico o que sugere seu papel importante na terapia da infertilidade masculina idiopática.

O uso do ácido fólico em associação justifica-se pelo seu importante papel na qualidade dos espermatozoides o que sugere contribuição direta no tratamento da infertilidade idiopática. O ácido fólico evita a ocorrência de aneuploidia (alteração no número de cromossomos) e assim futuros erros de divisão celular após a fecundação de um óvulo normal.(25)

Apesar dos dois estudos encontrados utilizarem-se de intervenções semelhantes (zinco associado ao ácido fólico), metodologias semelhantes de coleta e análise das amostras de sêmen (conforme padrão estabelecido pela OMS(26)) além de tempo de intervenção maior que o necessário para espermatogênese (≅72 dias), vários outros pontos podem ser levados em conta para justificar a diferença dos resultados obtidos, conforme é apresentado a seguir.

A infertilidade masculina idiopática tem caráter multifatorial e pode ser influenciada pela genética e, também, por fatores externos tais como aqueles relacionados ao estilo de vida,(3) o que não foi considerado para a seleção da população.

De acordo com a abordagem da Medicina do Estilo de Vida, seis pilares fundamentam o uso terapêutico do estilo de vida: alimentação adequada, prática regular de atividade física, qualidade de sono, evitar exposição a tóxicos, controle do estresse e relações pessoais positivas.(27,28) A maioria desses pilares apresentam correlação com o aumento do estresse oxidativo o que por sua vez influencia diretamente a espermatogênese – processo pelo qual há a formação dos espermatozoides.

A presença de ácidos graxos e substâncias que promovam a geração desequilibrada de espécies reativas de oxigênio no corpo influencia diretamente a espermatogênese visto que tal fato contribui negativamente para o equilíbrio oxidativo no ambiente celular testicular.(29) Assim, vale investigar o padrão alimentar bem como a composição corporal dos indivíduos com diagnóstico de infertilidade idiopática.

Ensaios clínicos prévios avaliaram a relação do padrão alimentar e a infertilidade masculina. Um estudo(30) com 161 indivíduos com infertilidade idiopática e em tratamento para reprodução assistida demonstrou que a adoção do “padrão prudente”, ou seja, com alto consumo de frutas, vegetais, peixes e grãos integrais resultou em menor índice de fragmentação ao DNA espermático e que a adoção do padrão “dieta holandesa tradicional”, ou seja, alto consumo de batatas, carne e grãos integrais associado ao baixo consumo de bebidas alcóolicas e doces trouxe efeitos positivos sobre a concentração espermática. Percebe-se que ambos os padrões avaliados possuem alimentos com características antioxidantes. Outro estudo(31) com 336 indivíduos com diagnóstico de infertilidade comparou a influência de um padrão alimentar rico em antioxidantes (“prudente”) com um padrão alimentar rico em ácidos graxos saturados e hipercalórico (“ocidental”) sobre a concentração espermática, níveis de testosterona e índice de fragmentação do DNA: resultados positivos foram relatados com a adoção do padrão alimentar “prudente” e o inverso foi registrado para os indivíduos com padrão “ocidental”.

Conforme anteriormente relatado, outro fator que pode ser levado em conta e está diretamente relacionado com o estilo de vida é o perfil da composição corporal dos pacientes, informação que não disponível em nenhum dos estudos. Indivíduos obesos apresentam alta taxa de conversão de hormônios andrógenos em estrógenos, o que influencia diretamente na espermatogênese e consequentemente na fertilidade masculina. Isso acontece porque a maior concentração de tecido adiposo branco no corpo humano contribui para o aumento da atividade da enzima citocromo P450 aromatase que tem um importante papel na biossíntese de estrógeno.(32)

Adicionalmente, vale destacar que dentre outros parâmetros que compõem o protocolo de avaliação da qualidade do sêmen, além dos que foram abordados nessa revisão sistemática, está a concentração de zinco seminal.(4) Apesar de diversos estudos(19) sobre a infertilidade masculina investigarem o nível de zinco seminal ainda não foi possível estabelecer uma correlação entre ambos já que esse quantitativo não necessariamente reflete a quantidade de zinco intracelular nos espermatozoides.

# conclusão

A presente revisão sistemática confirma que o papel do zinco sobre a terapia da infertilidade idiopática ainda é obscuro e exige estudos futuros com delineamento de maior rigor metodológico. Apesar dos resultados escassos, pode-se concluir que a suplementação oral de zinco em indivíduos do sexo masculino com diagnóstico de infertilidade idiopática apresenta efeitos significantes sobre a quantidade de espermatozoides independente se isolado ou em associação com outro suplemento nutricional quando a intervenção se dá em um período de 26 semanas. Ainda com esse mesmo tempo de intervenção se percebeu um efeito positivo do sinergismo entre zinco e ácido fólico sobre o parâmetro morfologia. A intervenção de 16 semanas com a dose de 220mg de zinco isolado foi suficiente para diminuir o dano causado ao DNA. Em relação aos efeitos positivos sobre os parâmetros motilidade não foi encontrada correlação com a suplementação de zinco independente do tempo, dose ou associação do zinco com outro suplemento nutricional.

# REFERêNCIAS

1. World Health Organization. Infertility [Internet]. Geneva; 2020. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility

2. Kumar N, Singh A. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: A review of literature. J Hum Reprod Sci [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2021 Jun 1];8(4):191–6. Available from: /pmc/articles/PMC4691969/

3. European Association of Urology. EAU Guidelines on Male Infertility. 2019;48.

4. PNCQ. Manual de Laboratório da OMS Para o Exame e Processamento do Sêmen Humano [Internet]. 2018. Available from: https://www.pncq.org.br/uploads/pdfs/manual\_laboratorio\_oms\_A5\_web.pdf

5. Pierik FH, Van Ginneken AM, Dohle GR, Vreeburg JTM, Weber RFA. The advantages of strandardized evaluation of male infertility. Int J Androl [Internet]. 2000 Dec 1 [cited 2021 Jun 2];23(6):340–6. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1365-2605.2000.00250.x

6. Imamovic Kumalic S, Pinter B. Review of clinical trials on effects of oral antioxidants on basic semen and other parameters in idiopathic Oligoasthenoteratozoospermia. Biomed Res Int [Internet]. 2014 [cited 2021 Jun 2];2014. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24800224/

7. Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, et al. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. Reprod Biomed Online [Internet]. 2010 [cited 2021 Jun 2];20(6):711–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20378409/

8. Caulfield LE, Black RE. Zinc deficiency. In: Childhood and maternal undernutrition [Internet]. World Health Organization; 2018 [cited 2021 Jun 1]. p. 280. Available from: https://www.who.int/publications/cra/chapters/volume1/0257-0280.pdf

9. Alahmar A. Role of oxidative stress in male infertility: An updated review. J Hum Reprod Sci [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Jun 1];12(1):4–18. Available from: /pmc/articles/PMC6472207/

10. Alahmar AT. The effects of oral antioxidants on the semen of men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. Clin Exp Reprod Med. 2018 Jun 1;45(2):57–66.

11. Favier AE. The role of zinc in reproduction - Hormonal mechanisms. Biol Trace Elem Res [Internet]. 1992 Jan [cited 2021 Jun 1];32(1–3):363–82. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1375078/

12. Khan M, Sajjad M, Gilani G, Zaman S, Shoaib M. Assessment of the level of trace element zinc in seminal plasma of males and evaluation of its role in male infertility. Int J Appl Basic Med Res [Internet]. 2011 [cited 2021 Jun 1];1(2):93. Available from: /pmc/articles/PMC3657968/

13. Freedman LP. Anatomy of the steroid receptor zinc finger region. Endocr Rev [Internet]. 1992 [cited 2021 Jun 1];13(2):129–45. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1618160/

14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. PLoS Med [Internet]. 2009 Jul [cited 2021 Jun 1];6(7):e1000097. Available from: http://www.prisma-statement.

15. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Control Clin Trials [Internet]. 1996 [cited 2021 Jun 1];17(1):1–12. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8721797/

16. Raigani M, Yaghmaei B, Amirjannti N, Lakpour N, Akhondi MM, Zeraati H, et al. The micronutrient supplements, zinc sulphate and folic acid, did not ameliorate sperm functional parameters in oligoasthenoteratozoospermic men. Andrologia. 2014 Nov 1;46(9):956–62.

17. Wong WY, Merkus HMWM, Thomas CMG, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RPM. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Fertil Steril. 2002;77(3):491–8.

18. Giahi L, Mohammadmoradi S, Javidan A, Sadeghi MR. Nutritional modifications in male infertility: A systematic review covering 2 decades. Nutr Rev [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Jun 1];74(2):118–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26705308/

19. Zhao J, Dong X, Hu X, Long Z, Wang L, Liu Q, et al. Zinc levels in seminal plasma and their correlation with male infertility: A systematic review and meta-analysis. 2016 [cited 2021 Jun 1]; Available from: www.nature.com/scientificreports

20. Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, Stankiewicz MT, Jordan V, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 Mar 14 [cited 2021 Jun 2];2019(3). Available from: https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007411.pub4/full

21. Omu AE, Al-Azemi MK, Kehinde EO, Anim JT, Oriowo MA, Mathew TC. Indications of the mechanisms involved in improved sperm parameters by zinc therapy. Med Princ Pract. 2008 Feb;17(2):108–16.

22. Busetto GM, Koverech A, Messano M, Antonini G, De Berardinis E, Gentile V. Prospective open-label study on the efficacy and tolerability of a combination of nutritional supplements in primary infertile patients with idiopathic astenoteratozoospermia. Arch Ital di Urol e Androl. 2012 Sep;84(3):137–40.

23. Hadwan MH, Almashhedy LA, Razzaq A, Alsalman S. Oral zinc supplementation restore high molecular weight seminal zinc binding protein to normal value in Iraqi infertile men. 2012; Available from: http://www.biomedcentral.com/1471-2490/12/32

24. Hadwan MH, Almashhedy LA, Alsalman ARS. Study of the effects of oral zinc supplementation on peroxynitrite levels, arginase activity and NO synthase activity in seminal plasma of Iraqi asthenospermic patients. Reprod Biol Endocrinol. 2014 Jan 3;12(1).

25. Young SS, Eskenazi B, Marchetti FM, Block G, Wyrobek AJ. The association of folate, zinc and antioxidant intake with sperm aneuploidy in healthy non-smoking men. Hum Reprod. 2008;23(5):1014–22.

26. Organização Mundial de Saúde. Manual de laboratório da OMS Exame e processamento do sêmen humano [Internet]. Rio de Janeiro; 2018 [cited 2021 Jun 2]. Available from: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/9789241547789/pt/

27. Rippe JM. Lifestyle Medicine: The Health Promoting Power of Daily Habits and Practices. Am J Lifestyle Med [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2021 Jun 2];12(6):499–512. Available from: /pmc/articles/PMC6367881/

28. American College of Lifestyle Medicine. Lifestyle Medicine Standards [Internet]. 2012 [cited 2021 Jun 2]. Available from: https://www.lifestylemedicine.org/

29. Benatta M, Kettache R, Buchholz N, Trinchieri A. The impact of nutrition and lifestyle on male fertility. Arch Ital di Urol e Androl [Internet]. 2020 Jun 23 [cited 2021 Jun 2];92(2):121–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32597116/

30. Vujkovic M, De Vries JH, Dohle GR, Bonsel GJ, Lindemans J, MacKlon NS, et al. Associations between dietary patterns and semen quality in men undergoing IVF/ICSI treatment. Hum Reprod [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2021 Jun 1];24(6):1304–12. Available from: https://academic.oup.com/humrep/article/24/6/1304/2915606

31. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Radwan P, Bochenek M, Hanke W. Dietary Patterns and Their Relationship With Semen Quality. Am J Mens Health [Internet]. 2018 May 1 [cited 2021 Jun 1];12(3):575–83. Available from: /pmc/articles/PMC5987950/

32. Braga C. Hormônios do tecido adiposo [Internet]. Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014 [cited 2021 Jun 2]. Available from: https://www.ufrgs.br/lacvet/site/wp-content/uploads/2014/08/horm\_tec\_adiposo.pdf