



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Estilos de vida e (in)fertilidade masculina

Marta Rodrigues Amaral

JUNHO'2019



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia

Estilos de vida e (in)fertilidade masculina

Marta Rodrigues Amaral

Orientado por:

Dr. José Joaquim Domingues Nunes

Junho'2019

RESUMO

A infertilidade é cada vez mais um problema que afeta muitos casais, sendo a infertilidade masculina responsável por cerca de metade dos casos registados. Os estilos de vida são fatores modificáveis que poderão estar na base deste problema de saúde. Esses fatores são, entre outros, a dieta, a obesidade, a cafeína, o álcool e o tabaco.

Esta revisão seletiva de trabalhos realizados acerca deste tópico tem como objetivos a identificação de alguns estilos de vida que podem, potencialmente, afetar a fertilidade masculina e perceber os mecanismos pelos quais isso acontece. Os fatores de estilo de vida estão entre as principais causas de produção de espécies reativas de oxigénio (EROs). Grandes quantidades de EROs podem aumentar a possibilidade de infertilidade não só por originarem diretamente stress oxidativo (SO), mas também indiretamente ao interferir no eixo hipotálamo-hipófise-testículo. Dada a prevalência e o impacto deste problema, é importante perceber quais as suas causas reversíveis e evitáveis de modo a potenciar uma melhor fertilidade.

Embora nem todos os estudos realizados sejam concordantes quanto à relação entre cada fator de risco e a (in)fertilidade, a grande maioria apresenta um impacto negativo entre esses comportamentos e a saúde reprodutiva.

Palavras-chave: Infertilidade masculina, Hábitos nutricionais, Álcool, Tabaco, Cafeína

ABSTRACT

Infertility is increasingly a problem that affects many couples, with male infertility accounting for about half of all the cases. Lifestyle factors are modifiable habits which could underpin this health problem. These factors are, amongst others, diet, obesity, caffeine, alcohol and tobacco.

This selective review of studies carried out on this topic aims to identify the different lifestyles that can potentially affect male fertility and understand the mechanisms by which this happens. Lifestyle modifications are among the prime exogenous causes of reactive oxygen species (ROS) production. High ROS levels can increase the possibility of infertility not only directly by inducing oxidative stress (OS), but also indirectly by acting through the hypothalamus-hypophysis-testis axis. Given the prevalence and impact of this problem, it is important to perceive its reversible and preventable causes in order to promote better fertility.

Even though not all studies carried out are consistent about the relation of each risk factor on (in)fertility, the great majority shows a negative impact between these behaviors and reproductive health.

Keywords: Male infertility, Dietary patterns, Alcohol, Tobacco, Caffeine

O Trabalho de Final exprime a opinião do autor e não da FML

ÍNDICE

1. Introdução.....	6
2. Métodos.....	8
3. Resultados da Pesquisa.....	9
4. Desenvolvimento.....	10
4.1 Hábitos Nutricionais.....	10
4.2 Obesidade.....	13
4.3 Cafeína.....	15
4.4 Tabaco.....	18
4.5 Álcool.....	23
5. Conclusão.....	26
6. Agradecimentos.....	29
7. Bibliografia.....	30

1. INTRODUÇÃO

A infertilidade é considerada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) um problema de saúde pública.

Considera-se infertilidade a incapacidade de alcançar uma gravidez após doze meses ou mais de relações sexuais regulares sem uso de qualquer método contraceptivo.⁽¹⁾

Diminuir o número de pessoas afetadas pela infertilidade tornou-se uma prioridade para muitas organizações de saúde, incluindo para a Healthy People 2020.⁽¹⁾

A infertilidade, enquanto problema de saúde pública, não pode ser vista como um problema isolado, uma vez que interfere com a qualidade de vida geral do progenitor afetado e do casal. A qualidade de vida ressent-se em vários domínios, incluindo a saúde geral e mental, funcionamento social e desempenho pessoal.⁽²⁾

Estima-se que, à escala mundial, o problema da infertilidade seja a realidade de 48,5 milhões de casais, embora a sua ocorrência e etiologia varie consoante o país de referência.⁽³⁾ Este problema afeta cerca de 15% de casais sendo o fator masculino responsável, individualmente, por 20 a 30% dos casos e, no geral, pode atingir 50% dos casos. A maior taxa de infertilidade causada por um fator masculino foi encontrada na Europa Central e Oriental, onde se estima que 8-12% dos homens são inférteis.⁽³⁾

A problemática da infertilidade masculina encontra-se inevitavelmente associada à qualidade seminal. Num estudo recente, o grupo de Levine et al.⁽⁴⁾ realizou uma análise sistemática e análise de meta-regressão das tendências atuais na contagem de espermatozoides. O estudo envolveu 42 935 homens com amostras ao longo de 40 anos e permitiu verificar que a qualidade do esperma diminuiu nos países industrializados. Houve um declínio significativo de 50-60% na contagem de espermatozoides entre homens da América do Norte, Europa, Austrália e Nova Zelândia. A contagem baixa e a morfologia anormal do esperma são indicados como as causas mais prováveis de quase metade dos casos diagnosticados de infertilidade.⁽⁴⁾

A Organização Mundial de Saúde reduziu os valores aceites para os parâmetros normais de sémen (contagem, motilidade e morfologia), uma vez que, nas últimas décadas, esses parâmetros têm diminuído consistentemente, mesmo em homens saudáveis.⁽⁴⁾ Tem sido sugerido que esta diminuição na qualidade do sémen está associada à diminuição observada na fertilidade.

O declínio na qualidade do sêmen é provavelmente multifatorial e uma variedade de fatores de estilo de vida têm sido propostos como influenciadores, positivos ou negativos, da função espermática e reprodutiva.⁽⁵⁾ Esta tendência de queda na qualidade do esperma coincidiu com inúmeras mudanças nos fatores ambientais e de estilo de vida que podem contribuir diretamente para a diminuição da função testicular.⁽⁶⁾

O estilo de vida e a sua influência na fertilidade masculina será a temática sobre a qual vai incidir este trabalho.

Entende-se por estilo de vida o conjunto de hábitos e comportamentos de resposta às situações do dia-a-dia, apreendidos através dos agentes socializadores, com grande influência cultural e que podem ser constantemente reinterpretados e modificados.

Há muitos fatores associados a formas e estilos de vida característicos das sociedades atuais. Este trabalho incide sobre alguns desses possíveis potenciadores: os hábitos nutricionais, a obesidade, a cafeína, o álcool, e o tabaco, que podem influenciar positiva ou negativamente a saúde e o bem-estar, incluindo a fertilidade. No entanto, ao contrário de outros fatores (genéticos, congénitos, cancro...) estes estão, em última instância, sob o nosso controlo.⁽¹⁾

Embora a etiologia da infertilidade masculina muitas vezes não possa ser prontamente identificada, há uma preocupação crescente em modificar estilos de vida que afetem a saúde e a doença, e nesse sentido, os doentes procuram recomendações para a otimização do estilo de vida e para evitar o prejuízo dos fatores ambientais.

2. MÉTODOS

Para esta revisão recorreu-se à recolha de informação científica, incluída em artigos de estudos primários, revisões sistemáticas e meta análises, utilizando como motor de busca o PubMed.

As palavras-chaves utilizadas na pesquisa foram: “diet”, “dietary patterns”, “body weight”, “obesity”, “smoking”, “alcohol”, “caffeine”. Estes fatores de risco foram combinados com os seguintes termos: “male fertility”, “male infertility”, “reproduction”, “sperm quality”, “semen parameters”, “DNA fragmentation”. Como critérios de inclusão foram considerados estudos escritos em língua inglesa, publicados a partir de 2000 (à exceção de dois artigos anteriores a este ano, uma vez que não existiam estudos mais recentes sobre o item em análise). Os artigos foram, na sua maioria, publicados entre 2015 e 2018.

Foram ainda incluídos artigos que constavam nas referências bibliográficas dos artigos pesquisados originalmente: quando eram informações adicionais e relevantes, para suportar conclusões que tiveram como base esses estudos ou quando eram extensamente citados em publicações mais recentes.

3. RESULTADOS DA PESQUISA

Após vasta pesquisa e obtenção de um número elevado de informação em relação ao tema, foram inicialmente selecionados, com base nos títulos e abstract, 62 artigos. Após leitura breve dos abstracts, foram excluídos todos aqueles que eram repetidos, artigos que não eram escritos em língua inglesa, artigos cujo texto completo não podia ser obtido e artigos que não tivessem como base um estudo relacional entre determinado fator de risco e a infertilidade masculina. Com estes critérios de exclusão, foram lidos, inicialmente, e incluídos na tese de revisão 29 artigos.

De referir, que alguns artigos referenciados na bibliografia, embora não constassem nos artigos inicialmente selecionados durante o trabalho de pesquisa, foram incluídos, aquando da leitura dos artigos selecionados, como atrás referido, quando eram pertinentes para a interpretação e clarificação dos resultados obtidos.

4. DESENVOLVIMENTO

Os hábitos de vida da população mundial alteraram-se, substancialmente, ao longo das últimas décadas, o que resultou em mudanças nos hábitos alimentares e um estilo de vida essencialmente sedentário, o que terá repercussões na sua qualidade de vida, saúde e bem-estar.

4.1 – Hábitos nutricionais

A preocupação com a dieta tem sido uma constante das últimas décadas em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Segundo pesquisa realizada pela ASRM – American Society for Reproductive Medicine⁽⁷⁾, o consumo regular de uma dieta com as mesmas características da Dieta Mediterrânea garante as concentrações de nutrientes importantes para o funcionamento do sistema reprodutor, mais especificamente de vitaminas do complexo B e nutrientes antioxidantes. Padrões dietéticos não saudáveis ricos em gorduras, carnes vermelhas e processadas, grãos refinados, doces e bebidas açucaradas estão associados a pior qualidade do sémen. Segundo Mahsa Darbandi et al.⁽⁸⁾, existem estudos que mostram que homens que consomem peixe, frutas, legumes, leguminosas, cereais integrais, alimentos com ómega-3 e ómega-6 têm melhores parâmetros de sémen em comparação com homens que consomem alto teor de gordura, carne vermelha, carne processada, pizza, bebidas açucaradas e doces. Uma dieta nutricionalmente pouco adequada, com baixa ingestão de vitaminas e minerais antioxidantes, está fortemente associada a resultados indesejados para a fertilidade. Dietas crónicas com alto teor de gordura e ricas em proteínas levam a um aumento na produção de EROs (espécies reativas de oxigénio) e, subsequentemente, SO (stress oxidativo) ao interromper a defesa antioxidante e o metabolismo mitocondrial.⁽⁸⁾ Este facto provoca alteração dos níveis hormonais diminuindo a biossíntese de testosterona, a secreção de LH (hormona luteínica) e o perfil andrógeno o que conduz a alterações na qualidade do sémen.⁽⁹⁾

O estudo realizado por Lúcia Alarcon et al.,⁽⁶⁾ sobre a relação entre a ingestão de gordura e os níveis de hormona reprodutiva e volume testicular, numa população de jovens espanhóis saudáveis, permitiu-lhe verificar associações inversas da ingestão de gordura monoinsaturada com o CFT (cálculo da testosterona livre), TT (testosterona total) e de inibina B. A ingestão de ácidos gordos polinsaturados-ómega-6 foi

positivamente associada às concentrações de LH e inversamente relacionada com o volume testicular. A ingestão de ácidos gordos transaturados foi inversamente relacionada com os níveis de CFT, TT e volume testicular. Por outro lado, verificou-se uma associação positiva entre a ingestão de ácidos gordos polinsaturados - ómega-3 e o volume testicular. Ora, de acordo com o grupo de trabalho de Feiby et al.,⁽¹⁰⁾ os PUFAs (ácidos gordos polinsaturados) não podem ser endogenamente sintetizados por seres humanos e devem, portanto, ser obtidos do consumo nozes, sementes e óleos vegetais no caso dos ácidos linoléico (ALA) e linolénico de 18 carbonos (LA), ou frutos do mar no caso dos PUFAs ómega-3 de cadeia mais longa. Os ácidos gordos transaturados e gorduras saturadas parecem ter um efeito sobre a espermatogénese oposto à dos PUFAs. As gorduras transaturadas, encontradas principalmente nos alimentos fritos e comercialmente cozidos, acumulam-se nos testículos, mas diferentemente dos PUFAs, a ingestão desses ácidos gordos tem sido consistentemente relacionada com a baixa qualidade do sémen, particularmente por diminuir as contagens. Dietas com suplemento de óleo de peixe, que é rico em EPA (ácido eicosapentaenóico) e DHA (ácido docosahexaenóico), aumentaram as concentrações de DHA da membrana espermática em humanos. O conteúdo de DHA na membrana espermática, por sua vez, foi associado a maior motilidade e concentração espermática e morfologia normal.⁽¹¹⁾ A ingestão de peixe por parte dos homens pode ainda potenciar um menor tempo para a gravidez e menor risco de infertilidade.⁽¹²⁾

Parece também ser possível melhorar a qualidade do sémen, nomeadamente, a motilidade, através da suplementação antioxidante. Alguns desses efeitos positivos, provavelmente, serão explicados pela eliminação direta de EROs por alguns antioxidantes, incluindo a vitamina C, que é considerada o antioxidante principal no plasma seminal, reduzindo as EROs de uma variedade de fontes, bem como reciclando vitamina E oxidada. Por outro lado, a vitamina E neutraliza diretamente as EROs nas membranas plasmáticas dos espermatozoides.⁽¹³⁾ O stress oxidativo é uma área que tem despertado o interesse dos investigadores, devido ao facto de as espécies reativas de oxigénio e os seus metabolitos poderem atacar o DNA (ácido desoxirribonucleico), lípidos e proteínas, alterar sistemas enzimáticos, causar morte celular e, por fim, provocar alterações no espermograma associadas à infertilidade masculina. Tudo indica que os antioxidantes têm a capacidade de prevenir a oxidação e, para além disso,

estudos observacionais, indicam que a ingestão de b-caroteno foi também associada a uma menor prevalência de dissomia do cromossomo X do espermatozoide.⁽¹⁴⁾

Ainda no âmbito da investigação realizada sobre o impacto da dieta na qualidade do sémen, importa referir que muitos estudos abordaram os fatores dietéticos como veículos potenciais de produtos químicos ambientais. Uma hipótese particularmente popular tem sido considerar alguns fatores dietéticos como fontes exógenas antiandrogénicas ou pro-estrogénicas (laticínios, carne e derivados de soja) que podem afetar a espermatogénese.⁽¹⁵⁾ Em modelos não humanos, as isoflavonas foram associadas a testículos menores em ratos e induziram efeitos adversos não genómicos na capacitação espermática e na reação acrossómica.⁽¹⁶⁾ No entanto, em humanos, a literatura sobre produtos derivados de soja ou soja e fertilidade masculina ainda é escassa e inconsistente. Relativamente aos laticínios, estima-se que os mesmos respondam por 60% a 80% da ingestão de estrogénio na dieta, nos países ocidentais. A literatura sobre a relação entre a ingestão de produtos lácteos e a qualidade do sémen é inconclusiva. Embora alguns estudos tenham sugerido que os laticínios são um possível fator de risco para os parâmetros de sémen mais pobres, outros estudos não apoiaram essa teoria.⁽¹⁰⁾ Por outro lado, embora se refira a importância do consumo de peixe na dieta ideal, o certo é que o peixe e o marisco contaminados são a principal fonte de exposição do metilmercúrio, o composto de mercúrio orgânico mais comum encontrado no meio ambiente.⁽¹⁷⁾ Estudos em animais mostraram um efeito prejudicial do metilmercúrio na saúde reprodutiva masculina, como espermatogénese prejudicada, (diminuição da contagem de espermatozoides e menor peso testicular, diminuição da motilidade dos espermatozoides e aumento da morfologia anormal da cauda).⁽¹⁸⁾ Tal como o peixe é importante na dieta alimentar equilibrada, as frutas e os vegetais são universalmente recomendados como um componente essencial de uma dieta saudável. No entanto, estes também são a principal fonte de resíduos de pesticidas na dieta para a maioria das pessoas na população em geral.⁽¹⁰⁾ Num estudo realizado em homens que frequentavam uma clínica de fertilidade verificou-se que, embora a ingestão total de frutas e vegetais não estivesse relacionada com os parâmetros do sémen, a ingestão de frutas e vegetais com alto teor de pesticidas, como morangos, espinafre e maçãs, estava associada a pior qualidade do sémen. Contudo, a ingestão de frutas e hortaliças de baixo a moderado resíduo de pesticida foi associada a uma maior percentagem de esperma morfológicamente normal.⁽¹⁹⁾

4.2 - Obesidade

Considera-se obesidade um distúrbio metabólico no qual a gordura excessiva se acumula no corpo do indivíduo. Indivíduos são considerados com excesso de peso quando o índice de massa corporal (IMC) é superior a $25\text{Kg}/\text{m}^2$ e obesos quando o IMC é superior a $30\text{Kg}/\text{m}^2$.⁽²⁰⁾ Sabe-se hoje que 2 bilhões da população mundial estão acima do peso e que 1/3 desses indivíduos são obesos, muito em parte, devido aos seus hábitos nutricionais.⁽²¹⁾ Esta situação é preocupante, sobretudo nos países industrializados, uma vez que a obesidade e o excesso de peso contribuem fortemente para desenvolvimento de diversas patologias, embora nos foquemos apenas na sua ligação à função reprodutiva.

O impacto da obesidade na qualidade do sémen é muitas vezes atribuído aos mecanismos endócrinos.⁽⁸⁾ Alegadamente, todas as hormonas metabólicas, quando alteradas por processos de obesidade, afetam direta ou indiretamente, as funções reprodutivas masculinas. A preocupação com a relação entre o IMC elevado e a subfertilidade masculina baseia-se na alteração e descontrolo hormonal que acompanha o aumento da adiposidade.⁽²²⁾

A obesidade enquanto distúrbio de saúde afeta gravemente o equilíbrio hormonal, altera os níveis séricos de leptina, grelina, adiponectina, orexina, obestatina e outros perfis de hormonas.⁽⁸⁾ Esta está associada a níveis mais baixos de testosterona sérica e LH, taxas elevadas de oligospermia ou azoospermia e diminuição do volume ejaculado, concentração espermática e contagem total de espermatozoides.⁽²³⁾ A presença de excesso de tecido adiposo aumenta a conversão de testosterona em estrogénio pelo aumento da atividade da aromatase e afeta, deste modo, o eixo HPG (hipotálamo-hipófise-gónada) levando a uma redução na libertação de gonadotrofina. A obesidade pode também aumentar as endorfinas que atenuam o pulso da GnRH (hormona libertadora de gonadotrofinas). Esses efeitos resultam em hipogonadismo secundário e comprometimento da espermatogénese.⁽²⁴⁾ O aumento da produção de leptina pelo tecido adiposo diminui a produção de testosterona. A resistência à insulina e a dislipidémia podem induzir inflamação sistémica, levando ao stress oxidativo.⁽²⁵⁾ Por outro lado, o aumento da adiposidade escrotal leva ao stress térmico testicular e causa igualmente stress oxidativo, o que prejudica a espermatogénese. O aumento do stress oxidativo prejudica a motilidade dos espermatozoides, a integridade do DNA e a interação espermatozoide-oócito.⁽²⁶⁾ Alguns estudos demonstraram, ainda, que

alterações epigenéticas em homens obesos podem ter um papel na qualidade do esperma.⁽²⁷⁾ A relação entre obesidade e infertilidade masculina é provavelmente multifatorial.

De acordo com a revisão sistemática de Damayanthi Durairajanayagam⁽²⁸⁾, que envolveu 30 estudos com cerca de 115 158 homens, a obesidade estava associada a um menor potencial reprodutivo masculino. Homens obesos tinham uma percentagem mais elevada de espermatozoides com fragmentação de DNA, morfologia anormal e baixo potencial de membrana mitocondrial (MMP), tendo maior probabilidade de serem inférteis. Espermatozoides com alta fragmentação de DNA e baixo MMP estão associados a altos níveis de EROs.⁽²⁹⁾

De acordo com o grupo de Jianzhong Zhang et al.⁽²⁰⁾, diversos estudos clínicos demonstraram redução da motilidade, concentração e morfologia espermática em homens obesos (Bieniek et al., 2016; Oliveira et al., 2018; Ramaraju et al., 2018; Taha et al., 2016; Wang et al., 2017). No entanto, resultados contraditórios ou não significativos também foram relatados noutros estudos (Bandel et al., 2015; Shayeb et al., 2011; Thomsen et al., 2014). Também uma meta-análise realizada em 2015, agrupando todas as análises qualificadas de sémen, não indicou diferenças significativas em nenhum dos parâmetros convencionais de sémen, exceto a presença de morfologia anormal.⁽³⁰⁾

Por outro lado, não existe um estudo aleatorizado controlado para avaliar o efeito da perda de peso em homens obesos na infertilidade masculina. Contudo, os dados atuais mostram que a obesidade pode diminuir os parâmetros espermáticos e a testosterona.⁽³¹⁾ Em duas séries de casos de homens obesos submetidos a cirurgia bariátrica, os resultados foram, ao contrário do que se esperava, de agravamento. Um doente apresentou aumento da aneuploidia espermática com declínio na concentração espermática, motilidade e morfologia, enquanto outro tornou-se azoospermico, numa das séries.⁽³²⁾ Na outra série, os três doentes estudados desenvolveram extrema oligoastenoteratospermia.⁽³³⁾ Estes resultados podem ser explicados por uma interrupção da normal secreção de GnHR pulsátil devido aos défices nutricionais causados pela perda súbita de peso.⁽³⁴⁾ Em contrapartida, um estudo realizado em 43 indivíduos obesos submetidos a um programa baseado num estilo de vida, com perda gradual de peso através de exercício físico e diminuição de ingestão calórica, durante 14 semanas, levou a uma melhoria generalizada dos parâmetros espermáticos.⁽³⁵⁾ Assim, homens com

menor volume de sémen e menor motilidade espermática podem beneficiar com a perda de peso. No entanto, a perda de peso deve ser controlada, uma vez que, a redução abrupta com restrição de nutrientes importantes pode piorar a qualidade seminal.

4.3 - Cafeína

A cafeína (1,3,7-trimetilxantina) é encontrada no café, chá, refrigerantes (particularmente bebidas energéticas e bebidas contendo cola) e chocolate. Atualmente, é de particular preocupação o aumento de consumo de bebidas energéticas, que são ricas em cafeína e o seu consumo é mais comum nas camadas jovens, e por conseguinte, na fase reprodutiva.⁽³⁶⁾

Embora o mecanismo por detrás do efeito nocivo da cafeína ainda não esteja perfeitamente esclarecido, crê-se que a cafeína possa alterar o perfil glicolítico e oxidativo das células de Sertoli e afetar o potencial reprodutivo. Tanto na vida fetal como na vida adulta, a cafeína pode agir indiretamente por afetar o sistema hipotalâmico-hipofisário-gonadal ou através do efeito tóxico direto no epitélio germinativo. Para além disso, o consumo masculino de cafeína tem sido associado a altos níveis de testosterona e da globulina de ligação a hormonas sexuais (SHBG).⁽³⁷⁾

O grupo de Dias et al.⁽³⁷⁾ procurou caracterizar os efeitos fisiológicos dentro do trato reprodutivo masculino, cultivando células de Sertoli humanas com diversas concentrações de cafeína. Os resultados demonstraram diferentes respostas metabólicas baseadas na dosagem de cafeína. Em concentrações baixas a moderadas, as células de Sertoli foram estimuladas para produzir lactato, substrato energético preferencial das células germinativas que contribuiu para a sua sobrevivência. No entanto, em altas concentrações de cafeína, a capacidade antioxidante das células de Sertoli diminuiu drasticamente, o que pode resultar em stress oxidativo excessivo.⁽²²⁾ Contudo, o mecanismo por detrás do efeito da cafeína não foi, até então, bem clarificado.

Elena Ricci et al.,⁽³⁸⁾ no seu trabalho de revisão que envolveu vários estudos, com 19967 homens no total, avaliou estudos observacionais com o intuito de estudar a relação entre o consumo de cafeína e os resultados reprodutivos incluindo os parâmetros do sémen, características do DNA do esperma e fecundação.

Relativamente aos parâmetros do sémen, começando pelo volume, nenhum estudo revelou relação significativa entre este e o consumo de cafeína. No estudo de Jensen et al.⁽³⁹⁾, embora estatisticamente pouco significativo, foi sugerido que os

homens com o maior consumo de café/cola tinham menor volume de sémen em comparação com aqueles com menor ou nenhum consumo. No estudo de Yang et al.⁽⁴⁰⁾, o único resultado estatisticamente significativo foi encontrado entre os consumidores de cola, onde se verificou que quanto maior o consumo semanal, menor era o volume registado. Quanto à contagem total de espermatozoides, não houve, em outros estudos, demonstração de efeito negativo com a ingestão de cafeína. Contudo, nos estudos de Yang et al.⁽⁴⁰⁾ e Jensen et al.⁽³⁹⁾, a ingestão de doses elevadas de cola foi associada a uma menor contagem de espermatozoides. No que diz respeito à concentração, apenas o estudo de Jensen et al.⁽³⁹⁾ registou uma diminuição ligada ao consumo de cola. Quanto à motilidade, a maioria dos estudos não demonstrou qualquer diferença significativa, ao contrário dos estudos conduzidos por Yang et al.⁽⁴⁰⁾ e Sobreiro et al.⁽⁴¹⁾ onde se observou um aumento percentual de espermatozoides móveis nos homens com a ingestão mais elevada de cafeína. Em relação à morfologia, Yang et al.⁽⁴⁰⁾ e Jensen et al.⁽³⁹⁾ referem uma percentagem menor de formas normais de espermatozoides associada ao consumo elevado de cola. (Tabela 1)

Tabela 1. A ingestão de cafeína e os parâmetros de sêmen.⁽³⁸⁾

Author	Number	Volume (mL)	Count (millions)	Concentration (millions/mL)	Motility (% motile forms)	Morphology (%)
Jensen, 2010 [38]		Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR) ^b
Daily caffeine consumption (mg) ^a						
0-100	1164	3.2 (2.3-4.3)	146 (65-257)	46 (22-80)	66 (57-74)	6.5 (3.3-8.5)
101-200	521	3.2 (2.4-4.1)	133 (62-242)	42 (20-78)	67 (58-74)	7.0 (4.3-9.5)
201-800	657	3.2 (2.4-4.1)	149 (70-260)	47 (23-84)	68 (57-74)	6.5 (3.5-9.5)
>800	63	3.0 (2.1-4.1)	133 (68-192)	41 (26-64)	66 (57-74)	5.5 (3.3-9.3)
Marshburn, 1989 [22]		Mean (SE)		Mean (SE)	Mean (SE)	Mean (SE) ^c
Coffee cups per day						
0	166	3.0 (0.1)		76.7 (3.7)	59.0 (1.5)	28.0 (0.8)
1-3	198	3.1 (0.1)		89.1 (3.8)	62.0 (1.2)	28.0 (0.7)
≥4	82	2.7 (0.8)		81.4 (5.8)	57.0 (2.5)	31.0 (1.4)
Oldereid, 1992 [23]				Mean (SE)	Mean (SE) ^d	Mean (SE) ^e
Coffee cups per day						
0	45			69.5 (9.6)	20.1 (2.1)	58.5 (3.0)
1-5	133			87.8 (7.1)	22.7 (1.4)	54.2 (1.8)
≥6	60			82.1 (9.9)	22.1 (2.1)	56.8 (2.7)
Ramlau-Hansen, 2008 [37]		Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR) ^b
Daily caffeine consumption (mg) ^a						
0-25	139	2.8 (2.3-3.8)	118 (50-206)	34 (18-78)	69 (60-76)	5.5 (3.0-8.5)
50-125	143	3.3 (2.1-4.1)	113 (39-288)	44 (22-90)	69 (63-77)	5.0 (3.0-8.0)
175-1075	62	2.5 (2.2-3.7)	145 (74-351)	44 (21-96)	71 (60-77)	6.8 (4.0-10.0)
Sobreiro, 2005 [33]		Mean (SE)		Mean (SE)	Mean (SE)	Mean (SE) ^b
Coffee cups per day						
0	Nd	2.7 (1.5)		110.8 (79.7)	57.1 (16.2)	17.3 (8.2)
1-3	Nd	2.6 (1.4)		113.6 (82.0)	60.7 (14.6)	17.5 (10.0)
4-6	Nd	2.7 (1.3)		111.0 (94.8)	61.2 (15.5)	17.9 (8.3)
≥6	Nd	2.7 (1.7)		127.2 (82.3)	62.4 (16.0)	18.0 (9.2)
Wogatzky, 2012 [39]		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD) ^e	
Coffee cups per day						
<3	1479	2.7 (1.5)	58.0 (91.2)	23.1 (28.9)	4.9 (7.9)	
≥3	204	2.6 (1.5)	63.5 (66.9)	25.8 (31.5)	4.3 (8.1)	
Yang, 2015 [41]		Median (5 th and 95 th percentile)	Median (5 th and 95 th percentile)	Median (5 th and 95 th percentile)	Median (5 th and 95 th percentile)	Median (5 th and 95 th percentile) ^b
Coffee cups per day						
0	605	3.4 (1.6-6.8)	187 (37-626)	54 (13-200)	55 (29-81)	8.3 (4.0-13.9)
1-2	154	3.1 (1.4-5.9)	170 (39-628)	55 (14-183)	59 (28-85)	8.7 (4.5-14.8)
≥3	35	3.6 (1.5-7.4)	190 (49-781)	52 (21-226)	60 (27-92)	7.7 (3.9-13.0)
Cola						
Jensen, 2010 [38] Weekly cola consumption (0.5 L bottles)		Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR)	Median (IQR) ^b
0	379	3.3 (2.4-4.5)	171 (75-295)	50 (25-89)	66 (57-73)	8.0 (5.0-10.5)
1-7	1759	3.2 (2.3-4.2)	143 (65-254)	45 (22-80)	67 (55-74)	6.0 (3.5-9.5)
-14	262	3.1 (2.4-4.1)	138 (71-241)	47 (23-76)	69 (58-76)	6.0 (3.5-9.0)
>14	93	3.0 (2.2-4.0)	102 (42-197)	35 (17-66)	66 (58-73)	7.0 (5.0-10.0)
Yang, 2015 [41] Weekly cola consumption (0.55 L bottles)		Median (5 th and 95 th percentile)	Median (5 th and 95 th percentile)	Median (5 th and 95 th percentile)	Median (5 th and 95 th percentile)	Median (5 th and 95 th percentile) ^b
0	273	3.6 (1.7-6.6)	209 (40-761)	57 (15-211)	54 (28-80)	8.5 (4.4-13.5)
<3	404	3.4 (1.5-6.9)	175 (37-593)	52 (14-184)	57 (30-84)	8.4 (3.9-15.0)
≥3	117	3.1 (1.4-5.9)	154 (35-505)	56 (11-158)	71 (28-91)	7.9 (4.3-13.9)

IQR interquartile range, *SE* standard error, *SD* standard deviation
Bold results are statistically significant
a: coffee, tea, chocolates
b: morphologically normal forms
c: abnormal forms
d: progressive motile
e: grade A motility

Relativamente ao dano de DNA, o estudo de Jurewicz et al.⁽⁴²⁾ focou especificamente a relação entre a cafeína e aneuploidia espermática num grupo de homens saudáveis. Foi encontrada uma relação positiva entre o consumo diário de café e a falta de cromossomo X ou Y, bem como o consumo de café de 1 a 6 vezes por semana e a trissomia 18. Essa associação persistiu após a contabilização de fatores conhecidos ou suspeitos de afetar a aneuploidia (idade, consumo de álcool e tabagismo). Relativamente à integridade do DNA, são controversos os resultados dos diferentes estudos. Se por um lado, o grupo de Schmid et al.⁽⁴³⁾ alega uma possível fragmentação associada a quebra de cadeia dupla, no estudo de Belloc et al.⁽⁴⁴⁾ descobriram que a ingestão de cafeína estava associada a um menor risco de fragmentação do DNA. Mais recentemente, num estudo realizado por Radwan et al.⁽⁴⁵⁾ não se encontraram evidências de uma relação entre a fragmentação do DNA e o consumo de cafeína em 286 homens saudáveis.

Alguns estudos relataram que o consumo de cafeína no sexo masculino estava associado a um tempo mais prolongado para atingir a gravidez.⁽³⁸⁾ A ingestão de cafeína por parte dos homens foi associada a uma menor probabilidade de atingir uma gravidez clínica e um nado-vivo por ciclo de TRA (técnica de reprodução assistida), particularmente em homens que consomem 272 mg de cafeína / dia.⁽⁴⁶⁾ O consumo masculino de cafeína teve uma relação negativa com a taxa de fertilização por ICSI (injeção intracitoplasmática de espermatozoides), mas não parece afetar as taxas de implantação, gravidez e aborto.⁽⁴⁷⁾ O grupo de Wesselink et al.⁽⁴⁸⁾ estudou mais recentemente esta possível associação num estudo de coorte prospetivo norte-americano com 2135 homens. Nesse estudo, a ingestão de soda cafeïnada masculina mostrou uma relação inversa dose-dependente com a fecundabilidade. A evidência publicada sugere que a ingestão de cafeína, possivelmente através do dano no DNA do espermatozóide, pode afetar negativamente a função reprodutiva masculina. Ao passo que, em relação aos parâmetros do sêmen e ao tempo prolongado para a gravidez, os estudos são, até ao momento, inconsistentes e inconclusivos.

4.4 – Tabaco

Apesar dos efeitos negativos que o tabagismo exerce sobre a saúde em geral, aproximadamente 37% dos adultos do sexo masculino no mundo consomem tabaco. A Europa tem a maior taxa de consumo de tabaco entre todas as regiões da Organização

Mundial da Saúde (OMS) na idade reprodutiva (20–39 anos) representando quase 46% de todos os fumadores. ⁽⁴⁹⁾ O fumo do cigarro contém > 7000 substâncias químicas, incluindo nitrosaminas específicas do tabaco altamente carcinogénicas, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e compostos orgânicos voláteis. Os fumadores aumentam a exposição a substâncias perigosas, como alcatrão, nicotina, monóxido de carbono e metais pesados. ⁽⁵⁰⁾ De acordo com Iya Eze Bassey et al. ⁽⁵⁰⁾, o tabagismo ativo, no sexo masculino, tem sido associado com diminuição da libido, impotência, disfunção erétil e ejaculação precoce e uma redução na qualidade do sêmen, resultando em infertilidade relativa.

Damayanthi Durairajanayagam ⁽²⁸⁾ refere que a concentração de espermatozoides em homens fumadores foi relatada como sendo 13 a 17% menor do que a encontrada em não-fumadores. O declínio na qualidade do sêmen foi mais marcado nos grandes fumadores (>20 cigarros/dia) e fumadores moderados (10-20 cigarros/dia) em comparação com os fumadores leves (1 a 10 cigarros/dia). Além disso, o fumo do tabaco mantém as EROs em níveis que podem sobrecarregar as defesas antioxidantes endógenos. O aumento dos níveis seminais de EROs em fumadores expõe os espermatozoides ao stress oxidativo prejudicando a função espermática e, em última instância, comprometendo a fertilidade masculina. ⁽⁵¹⁾

Iya Eze Bassey et al. ⁽⁵⁰⁾ realizaram um estudo tendo por base 180 homens (60-fumadores ativos; 60-fumadores passivos; 60-não fumadores) para verificar os níveis de cotinina, testosterona, FSH (hormona folículo-estimulante), LH, e vitamina E, nos diferentes grupos. Em relação à cotinina, usada como biomarcador para a exposição ao fumo do tabaco, os seus níveis foram significativamente mais altos em fumadores ativos do que em fumadores passivos e não fumadores. A testosterona e a vitamina E foram significativamente menores nos fumadores ativos e nos fumadores passivos quando comparados aos não fumadores. Os fumadores ativos apresentaram os menores valores médios de vitamina E. A FSH dos fumadores ativos foi significativamente maior do que o do grupo dos não fumadores, enquanto que os fumadores passivos apresentaram os valores mais elevados de LH. (Tabela 2)

A correlação positiva entre FSH e cotinina e LH e cotinina nos fumadores ativos, observada neste estudo, indica uma relação dose-resposta entre a exposição ao fumo do cigarro e a disfunção testicular.

Tabela 2. Níveis de cotinina, hormonas de fertilidade masculina e vitamina E em fumadores ativos e passivos e não fumadores.⁽⁵⁰⁾

Parameter	Groups		Mean Difference	Std Error	p-value
	Active smokers n = 60	Controls n = 60			
Cotinine (ng/ml)	41.0 ± 50.28	0.86±1.11	40.141	5.304	0.0001*
Testosterone (ng/ml)	8.4 ± 3.79	10.3 ± 6.98	-1.995	0.662	0.003*
Follicle stimulating hormone (mIU/ml)	9.4 ± 0.52	6.4 ± 5.94	2.978	1.391	0.034*
LH(ng/ml)	19.2 ± 10.03	17.7 ± 9.72	1.502	1.689	0.375
Vitamin E (mg/ml)	30.9 ± 13.17	55.4±8.70	-24.501	1.926	0.0001*
	Passive smokers n = 60	Controls n = 60			
Cotinine (ng/ml)	2.5 ± 1.92	0.86±1.11	1.630	5.304	0.759
Testosterone (ng/ml)	7.8 ± 2.87	10.3 ± 6.98	-2.665	0.662	0.0001*
Follicle stimulating hormone (mIU/ml)	7.2 ± 3.47	6.4 ± 5.94	0.778	1.391	0.576
LH(ng/ml)	26.2 ± 7.86	17.7 ± 9.72	8.572	1.689	0.0001*
Vitamin E (mg/ml)	37.1±9.20	55.4±8.70	-18.381	1.926	0.0001*
	Active smokers n = 60	Passive smokers n = 60			
Cotinine (ng/ml)	41.0 ± 50.28	2.5 ± 1.92	38.512	5.304	0.0001*
Testosterone (ng/ml)	8.4 ± 3.79	7.8 ± 2.87	0.670	0.662	0.313
Follicle stimulating hormone (mIU/ml)	9.4 ± 0.52	7.2 ± 3.47	2.200	1.391	0.115
LH(ng/ml)	19.2 ± 10.03	26.2 ± 7.86	-7.070	1.689	0.0001*
Vitamin E (mg/ml)	30.9 ± 13.17	37.1±9.20	-6.120	1.926	0.002

O fumo do cigarro contém altas concentrações de moléculas geradoras de radicais livres, como óxido nítrico (NO) e quinonas, que conseqüentemente resultam na produção de altos níveis de metabólitos tóxicos, como espécies reativas de nitrogénio e oxigénio.⁽⁵²⁾ A conseqüência de tudo isso é o stress oxidativo e a depleção resultante de Vitamina E que se associa a uma diminuição da fertilidade masculina.

Devido à controvérsia sobre o impacto do tabagismo na fertilidade masculina e características espermáticas, o grupo de Mostafa et al.⁽⁵³⁾ realizou um estudo que teve como objetivo explorar o efeito do tabagismo na infertilidade masculina, através da avaliação dos parâmetros seminais e da integridade da cromatina, comparando um grupo de fumadores com um grupo de não fumadores, num total de 95 homens. O grupo de fumadores foi ainda dividido quanto à dose tabágica, em leves, moderados e grandes fumadores. Não houve relação estatisticamente significativa entre fumadores e não fumadores em relação ao exame macroscópico do sémen no que diz respeito ao volume, cor, viscosidade, PH e tempo de liquefação. Estes resultados foram concordantes com outros estudos anteriores. (Jain et al., 2015; Kumosani et al., 2008; Kunzle et al., 2003; Phatale & Boramma, 2014). Contudo, na contagem total, motilidade progressiva e total, viabilidade e formas normais foram registados valores menores, estatisticamente

significativos, nos fumadores. Por outro lado, quando os valores foram observados de acordo com o nível de tabagismo, os valores mais baixos nos parâmetros de sémen foram registados nos grandes fumadores e os valores mais elevados nos fumadores leves. (Tabela 3)

Tabela 3. Distribuição dos parâmetros do sémen de acordo com o grau de tabagismo.⁽⁵³⁾

	Smoking degree								p-Value
	Light (n = 15)		Moderate (n = 15)		Heavy (n = 20)		Total (N = 50)		
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Agglutination									
None	12	80.0%	11	73.3%	14	70.0%	37	74.0%	1.00 ^a
+	2	13.3%	3	20.0%	3	15.0%	8	16.0%	
++	1	6.7%	1	6.7%	2	10.0%	4	8.0%	
+++	0	0.0%	0	0.0%	1	5.0%	1	2.0%	
Count (×10⁶/ml)									
Mean ± SED	49.7 ± 11.63		40.4 ± 10.29		44.1 ± 11.48		44.68 ± 6.43		.857 ^b
Median	33.4		21.4		25.2		29.0		
Progressive motility %									
Mean ± SED	43.8 ± 2.10		35.5 ± 2.66		28.0 ± 3.14		34.96 ± 1.84		.001 ^{**b}
Median	40.0		37.5		23.8		35.0		
Total motility %									
Mean ± SED	68.6 ± 2.31		59.5 ± 2.33		48.7 ± 3.66		57.94 ± 2.1		<.001 ^{**b}
Median	66.0		58.2		51.8		58.8		
Viability %									
Mean ± SED	77 ± 2.46		67 ± 2.70		58 ± 3.62		66.32 ± 2.12		<.001 ^{**b}
Median	73.0		66.0		59.0		67.5		
Normal forms %									
Mean ± SED	16 ± 1.20		11 ± 0.74		8 ± 0.34		11.40 ± 0.65		<.001 ^{**b}
Median	15.0		10.0		8.0		10.0		

*Statistically significant at $p \leq .05$.
**Highly statistically significant at $p \leq .01$.
^aFisher's exact test.
^bOne-way ANOVA.

É de referir que alguns estudos anteriores a este, (Aghamohammadi & Zafari, 2011; Hassa et al., 2006; Trummer et al., 2002) não encontraram relação significativa entre fumadores e não fumadores em relação aos valores convencionais do sémen. Da mesma forma Ozgur et al.⁽⁵⁴⁾ reportou, no seu estudo, que grandes fumadores tinham maior mobilidade espermática que fumadores leves.

Em relação à integridade da cromatina espermática, uma percentagem maior de condensação anormal da cromatina foi encontrada em fumadores comparando com os não fumadores (Figura 1). Para além disso, observou-se uma relação direta entre a percentagem média de condensação anormal da cromatina espermática e a extensão e duração do tabagismo (Figuras 2 e 3).

Figura 1. Distribuição da condensação anormal de cromatina espermática de acordo com o status de tabagismo de todos os participantes.⁽⁵³⁾

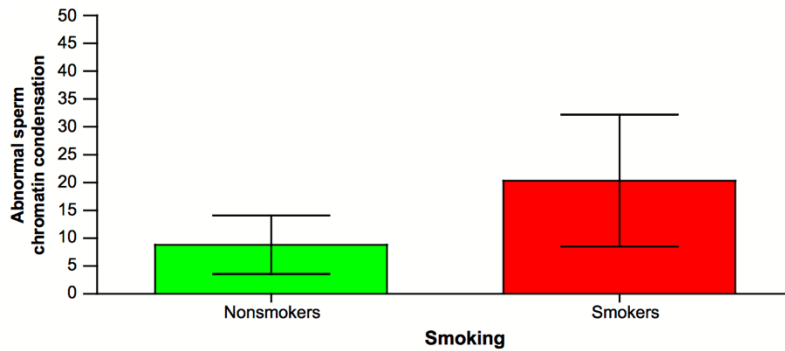


Figura 2. Condensação anormal da cromatina espermática em diferentes grupos de fumadores.⁽⁵³⁾

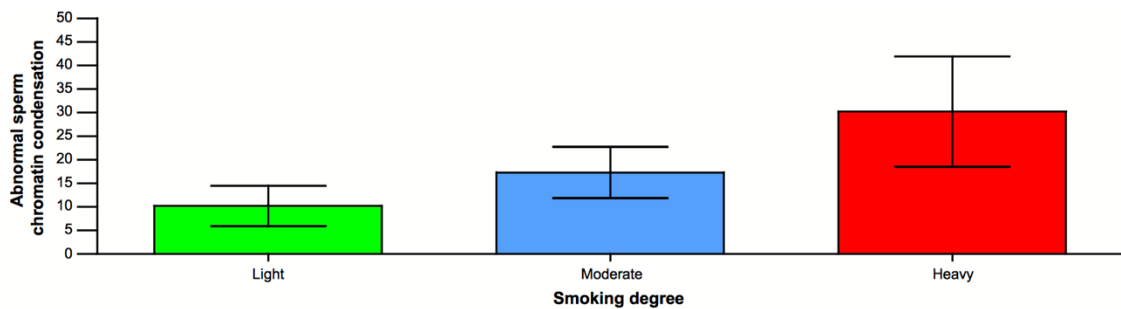
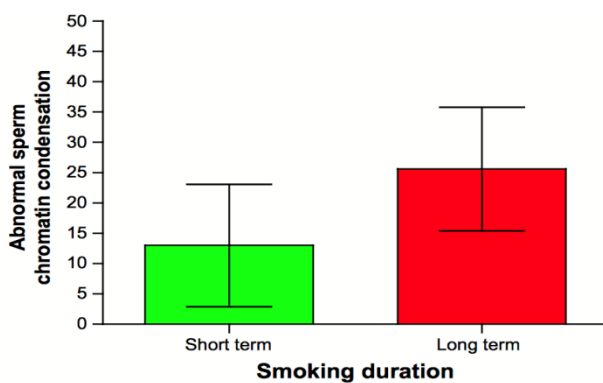


Figura 3. Condensação anormal da cromatina espermática de acordo com a duração do hábito tabágico.⁽⁵³⁾



Da mesma forma, Hammadeh et al. (55) mostraram que os espermatozoides dos fumadores têm níveis mais altos de histona H2B, menos cromatina condensada e maior fragmentação de DNA do que os não fumadores, sugerindo que os espermatozoides dos fumadores retêm níveis mais altos de H2B, tornando-os mais vulneráveis a danos no DNA por stress oxidativo e por outros fatores como o tabagismo. Outros, no entanto, não conseguiram reproduzir resultados semelhantes.

Apesar da aceitação geral do efeito nefasto das substâncias tóxicas do tabaco sobre a saúde e o bem-estar, os estudos realizados sobre sua relação com a fertilidade masculina são ainda alvo de discussão e controvérsia.

4.5 – Álcool

O consumo de álcool tem atingido níveis cada vez mais elevados, sobretudo, nas camadas mais jovens da população. Kristin Heertum et al.⁽⁵⁶⁾ referem que alguns estudos sobre o consumo elevado de álcool, a longo prazo, relataram redução da libertação de gonadotrofinas, atrofia testicular e diminuição da produção de testosterona, afetando as interações entre os sistemas neural e endócrino o que, eventualmente, altera os parâmetros do sémen.⁽⁵⁷⁾ O alcoolismo também está associado à disfunção hepática, que pode resultar em distúrbios hormonais devido à incapacidade de metabolizar os estrogénios.⁽⁵⁸⁾ Por outro lado, o consumo de álcool promove a geração de ROS através do seu metabolismo no fígado, estimulando a atividade das enzimas do citocromo P450, a alteração de certos níveis de metais (especialmente ferro ou cobre livres) no corpo e a redução dos níveis antioxidantes.⁽⁵⁹⁾ Tem sido relatado que o álcool aumenta os níveis de ferro no corpo não apenas por bebidas alcoólicas ricas em ferro, como o vinho tinto, mas também aumentando a absorção de ferro dos alimentos.⁽⁶⁰⁾

Entre as células testiculares, as células de Sertoli são as mais afetadas pelo consumo crónico de álcool. Como as células de Sertoli contribuem mais para o tamanho testicular, o consumo crónico de álcool provoca, eventualmente, atrofia testicular, degeneração das células germinativas e diminuição do tamanho do lúmen dos túbulos seminíferos.⁽⁶¹⁾

De acordo com Damayanthi Durairajanayagam⁽²⁸⁾, uma meta-análise envolvendo 29.914 homens relatou uma associação significativa entre a ingestão de álcool e o menor volume de sémen, mas não nos parâmetros espermáticos.⁽⁶²⁾ No entanto, uma

meta-análise recente envolvendo 16.395 homens relatou que a ingestão de álcool tem um efeito prejudicial no volume de sémen e na morfologia espermática.⁽⁶³⁾ A exposição direta de espermatozoides ao álcool (em concentrações correspondentes ao soro após toma moderada e alta) foi considerada prejudicial à motilidade e morfologia espermática de maneira dose-dependente.⁽⁶⁴⁾

Num estudo realizado pelo grupo de Luca Boeri et al.⁽⁴⁹⁾ foi avaliado o consumo de álcool em 189 homens inférteis, e a sua relação com os parâmetros de sémen, hormonas séricas e a fragmentação do DNA espermático. Os homens do estudo foram divididos em três grupos: abstémicos; consumidores moderados (+CM) e grandes consumidores (+GC). Os níveis de FSH foram maiores nos consumidores (+ CM/ + GC) do que nos abstémicos. Da mesma forma, a concentração de espermatozoides e motilidade espermática foram menores em consumidores do que em abstémicos. A análise de comparação múltipla revelou que a concentração de espermatozoides foi menor em ambos os grupos (+ GC + CM) em comparação com abstémicos. Por outro lado, apenas o grupo (+ GC) apresentou menor motilidade espermática do que o grupo de referência. Os grandes consumidores apresentaram valores de fragmentação do DNA mais elevados do que os abstémicos, mas não diferiram do grupo (+ CM). (Tabela 4)

Tabela 4. Características clínicas, hormonais e seminais nos 3 grupos do estudo.⁽⁴⁹⁾

Clinical, hormonal and seminal characteristics	Abstainers (n=67)	Drinkers (+MD/+HD) (n=122)	P ^a	Moderate drinkers (n=77)	P ^b	Heavy drinkers (n=45)	P ^c
Age (year)	37.6 (5.5)	38.3 (5.7)	0.45	38.5 (6.1)	0.58	37.8 (5.1)	0.98
BMI (kg m ⁻²)	25.0 (2.6)	25.5 (2.7)	0.25	25.7 (2.6)	0.28	25.1 (2.8)	0.96
CCI score	0.16 (0.5)	0.1 (0.4)	0.31	0.1 (0.4)	0.65	0.1 (0.4)	0.64
Left testis volume (Prader estimation, cm ³)	14.8 (4.3)	14.7 (5.0)	0.90	14.4 (4.5)	0.83	15.3 (5.6)	0.84
FSH (mUI ml ⁻¹)	5.9 (4.4)	8.1 (7.1)	0.03	7.7 (7.4)	0.28	8.5 (7.2)	0.06
LH (mUI ml ⁻¹)	4.2 (1.8)	4.3 (2.1)	0.47	4.4 (2.7)	0.81	4.7 (2.1)	0.59
InhB (pg ml ⁻¹)	134.5 (76.4)	128.7 (77.7)	0.59	129.3 (77.3)	0.94	141.7 (87.2)	0.92
tT (ng ml ⁻¹)	4.6 (1.7)	4.5 (1.6)	0.65	4.6 (1.6)	0.99	3.9 (1.3)	0.11
E2 (pg ml ⁻¹)	28.1 (13.7)	26.6 (8.8)	0.24	27.2 (9.9)	0.92	25.8 (7.8)	0.68
SHBG (nmol l ⁻¹)	37.1 (14.9)	43.0 (16.3)	0.54	43.6 (11.4)	0.45	34.6 (15.3)	0.98
Semen volume (ml)	3.2 (1.4)	3.4 (1.6)	0.28	3.4 (1.7)	0.67	3.7 (1.6)	0.25
Sperm concentration (x10 ⁶ ml ⁻¹)	29.1 (34.8)	15.5 (23.1)	<0.01	16.1 (27.3)	0.02	14.6 (15.8)	0.02
Sperm concentration ≤15 x 10 ⁶ ml ⁻¹ , n (%)	33 (49.3)	82 (67.2)	<0.01	44 (57.1)	0.02	31 (68.9)	0.01
Progressive motility (%)	23.7 (16.5)	18.2 (16.9)	<0.01	19.5 (17.2)	0.31	16.1 (16.2)	0.04
Progressive motility ≤32%, n (%)	47 (70.1)	95 (77.9)	0.23	56 (72.7)	0.27	34 (75.6)	0.03
Normal morphology (%)	8.4 (14.4)	8.6 (16.5)	0.93	8.4 (16.0)	0.99	9.0 (17.5)	0.97
Normal morphology ≤4%, n (%)	41 (61.2)	72 (59.0)	0.83	44 (57.1)	0.70	28 (62.2)	0.94
SDF (%)	32.3 (21.6)	42.1 (24.6)	<0.01	39.8 (22.3)	0.19	44.7 (30.0)	0.04
SDF ≥30%, n (%)	29 (43.3)	77 (63.1)	<0.01	44 (57.1)	0.09	28 (62.2)	0.02

Data presented as mean (s.d.) if not indicated. Moderate drinkers: up to 2 drinks per day; heavy drinkers: >2 drinks per day. P values were calculated according to Chi-squared test or ANOVA or the Kruskal-Wallis test, as appropriate; ^aP: drinkers (moderate + heavy) versus abstainers; ^bP: moderate alcohol users versus abstainers; ^cP: heavy alcohol users versus abstainers. s.d.: standard deviation; BMI: body mass index; CCI: Charlson Comorbidity Index; tT: total testosterone; SDF: sperm DNA fragmentation; E2: 17-β-estradiol; SHBG: sex hormone-binding globulin; +MD: moderate drinker; +HD: heavy drinker; ANOVA: analysis of variance

Segundo Edson Borges Jr et al.,⁽⁵⁾ este estudo veio a corroborar outros estudos anteriores que sugeriram uma associação negativa entre consumo de álcool e a qualidade do sémen (Gaur, Talekar, & Pathak, 2010; Joo et al., 2012; Silva et al., 2017; Stutz et al., 2004), embora outros não confirmaram esses resultados (Jong, Menkveld, Lens, Nienhuis e Rhemrev, 2014; Hansen et al., 2012).

Em relação à ingestão moderada, continua a grande discussão sobre o seu possível impacto negativo na fertilidade masculina. Ao contrário do resultado apresentado anteriormente, um estudo transversal de Jensen et al.⁽⁶⁵⁾ em 8344 homens saudáveis sugere que a ingestão moderada de álcool (8 unidades/semana) não está adversamente associada à qualidade do sémen em homens saudáveis, ao passo que foi associada a níveis mais altos de testosterona sérica. Uma outra questão também muito debatida diz respeito à importância dada ao tempo/duração do consumo de álcool.

O grupo de Condorelli et al.⁽⁶⁶⁾ avaliou, retrospectivamente, o sémen e os parâmetros hormonais de consumidores moderados de álcool, comparando consumidores ocasionais com consumidores diários. Os resultados mostraram que os homens inférteis pertencentes ao grupo de "consumidores diários" tinham uma qualidade de sémen e características hormonais significativamente piores em comparação com o outro grupo.

A literatura sobre os efeitos do consumo de álcool na fertilidade masculina apresenta resultados pouco sólidos e é severamente insuficiente em relação ao consumo mais moderado de bebidas alcoólicas.

5. CONCLUSÃO

Um estilo de vida menos saudável pode ser um dos fatores associados negativamente à fertilidade masculina. Uma dieta rica em ácidos gordos saturados, a obesidade, o consumo de tabaco, álcool e bebidas cafeinadas estão associados a padrões alimentares ou a hábitos de estilo de vida, característicos da época contemporânea, e que são fatores potencialmente causais da diminuição da fertilidade masculina.

A análise convencional de sémen é um preditor de resultado reprodutivo. É a qualidade do material genético dos espermatozoides que possibilita ou não a existência de uma gravidez, pelo que, de acordo com os estudos realizados, as possibilidades de gravidez são mais diminuídas se detetadas alterações na qualidade do esperma, nomeadamente no volume, concentração, motilidade e morfologia. Por outro lado, no que diz respeito à integridade do DNA espermático, a origem mais comum da sua fragmentação é o dano oxidativo. O stress oxidativo (SO) desenvolve-se a partir de um desequilíbrio entre as EROs e as defesas antioxidantes naturais. Tal desequilíbrio pode ser resultado de uma elevação nas EROs, uma diminuição na capacidade antioxidante total ou ambos.⁽⁵¹⁾

Nos homens obesos a qualidade espermática poderá ser prejudicada, já que está associada à inflamação crónica e ao stress oxidativo no trato reprodutivo masculino.

Apesar dos estudos acerca da relação entre o IMC e os parâmetros do esperma não serem concordantes, parece existir uma correlação negativa entre o excesso de peso e a taxa de fertilidade. De acordo com o grupo de trabalho de J.B.A. Oliveira et al.⁽⁶⁷⁾ ao avaliar estas discrepâncias entre os estudos sobre a relação entre IMC/qualidade do sémen, diversas questões devem ser consideradas, nomeadamente, o tamanho da amostra e as variáveis tidas em consideração bem como, a aplicação de critérios morfológicos diferentes (por exemplo, morfologia pelos critérios da OMS ou critérios estritos de Kruger) e diferenças nos métodos usados para avaliar a qualidade do esperma entre laboratórios.

Na prática clínica, os benefícios da redução de peso devem ser analisados/indicados quando se acompanha homens com problemas de fertilidade.

As evidências que avaliam o impacto dos hábitos alimentares na fertilidade masculina são baseadas em observações, com múltiplos grupos fornecendo resultados, por vezes discordantes. Nas últimas revisões sobre a temática em causa, um padrão alimentar saudável, como o padrão mediterrâneo ou padrões com altas ingestões de

frutos do mar, aves, grãos integrais, legumes, frutas e vegetais, tem sido consistentemente associado a melhores parâmetros de sêmen. No entanto, a ingestão de frutas e vegetais deve ter em conta os efeitos adversos que possam estar associados a doses inadequadas de pesticidas. O mesmo tipo de alerta é dado em relação ao consumo de peixe e marisco contaminados enquanto principal fonte de exposição ao metilmercúrio. Embora o padrão alimentar saudável apareça sempre ligado a uma melhor qualidade do sêmen, ainda não há elucidações precisas sobre o efeito das categorias de alimentos individuais na qualidade reprodutiva dos homens.

Terapias antioxidantes podem, possivelmente, ter um impacto benéfico sobre os parâmetros do sêmen, nomeadamente, protegendo-o das EROs, reduzindo o stress oxidativo e melhorando os parâmetros básicos dos espermatozoides. No entanto, serão necessárias mais pesquisas para determinar qual o composto antioxidante adequado, bem como, as doses adequadas a utilizar.

Relativamente ao consumo de álcool, tabaco e cafeína os estudos realizados sobre o seu efeito na fertilidade masculina apontam para os papéis combinados de elevado stress oxidativo, dano no DNA e apoptose celular, o que pode explicar a redução da qualidade do sêmen e a espermatogénese prejudicada. No entanto, os impactos individuais destas substâncias nos parâmetros espermáticos, apesar de extensivamente investigados, são alvo de conclusões conflitantes.

Apesar de ainda não existir uma relação concreta potencial entre tabagismo e infertilidade masculina, os malefícios das substâncias inerentes ao tabaco são comprovadamente prejudiciais para a saúde em geral. Alguns estudos correlacionam o número de cigarros fumados e a duração do tabagismo com o nível de impacto que o mesmo pode ter na fertilidade masculina. Assim, as evidências disponíveis sustentam a recomendação de deixar de fumar e minimizar a exposição ao fumo do tabaco entre casais que estão a tentar engravidar.

Tudo indica que os efeitos do álcool na função reprodutiva masculina dependem da quantidade e frequência da sua ingestão, embora uma quantidade limite de álcool além da qual o risco de infertilidade masculina aumenta, ainda não tenha sido determinada. Note-se também que as associações negativas encontradas para consumidores de elevada quantidade de bebidas com cafeína não podem ser exclusivamente atribuídas ao teor de cafeína, uma vez que, estas bebidas têm, muitas

vezes, doses elevadas de açúcar que podem potenciar a subfertilidade por meio do aumento do risco de resistência à insulina, síndrome metabólica e obesidade.

Esta revisão bibliográfica não pode deixar de referir as limitações encontradas nos vários estudos analisados (amostra, métodos adotados, relações testadas, variáveis utilizadas, etc.) e que podem, de alguma forma, fundamentar a heterogeneidade dos resultados observados. Por outro lado, os critérios adequados para a avaliação dos estudos da qualidade do sémen foram desenvolvidos apenas recentemente.⁽⁶⁸⁾ Portanto, até então, não existiam padrões específicos estabelecidos, o que possivelmente justifica resultados enviesados decorrentes de estudos mais antigos e que podem levar a conclusões erróneas ou diversas. Contudo, apesar de algumas discordâncias encontradas, na prática clínica, os médicos devem sensibilizar para os benefícios de uma alimentação equilibrada, da cessação tabágica e da moderação do consumo do álcool e bebidas cafeinadas.

6. AGRADECIMENTOS

Ao Doutor José Joaquim Domingues Nunes, pela sua disponibilidade, incentivo e apoio na realização deste trabalho. Acima de tudo, obrigado por ter confiado em mim e com as suas orientações me ter ajudado a esclarecer dúvidas e ultrapassar obstáculos na procura do conhecimento.

Aos meus pais e irmão, pelo seu exemplo de humildade e persistência e por nos momentos menos fáceis me terem incutido a coragem e a força necessária para seguir em frente.

A todos os meus amigos que direta ou indiretamente, contribuíram com as suas sugestões, carinho e apoio incondicional para tornar o meu trabalho mais aprazível e gratificante.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013;11(1):66.
2. Chachamovich JR, Chachamovich E, Ezer H, Fleck MP, Knauth D, Passos EP. Investigating quality of life and health-related quality of life in infertility: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynecol*. Junho de 2010;31(2):101–10.
3. Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, Chyatte MR. A unique view on male infertility around the globe. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. Dezembro de 2015 [citado 18 de Abril de 2019];13(1). Disponível em: <http://www.rbj.com/content/13/1/37>
4. Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 1 de Novembro de 2017;23(6):646–59.
5. Borges E, Braga DP de AF, Provenza RR, Figueira R de CS, Iaconelli A, Setti AS. Paternal lifestyle factors in relation to semen quality and in vitro reproductive outcomes. *Andrologia*. Novembro de 2018;50(9):e13090.
6. Mínguez-Alarcón L, Chavarro J, Mendiola J, Roca M, Tanrikut C, Vioque J, et al. Fatty acid intake in relation to reproductive hormones and testicular volume among young healthy men. *Asian J Androl*. 2017;19(2):184.
7. Highlights from Fertility and Sterility | ASRM [Internet]. [citado 23 de Abril de 2019]. Disponível em: <https://www.asrm.org/news-and-publications/news-and-research/press-releases-and-bulletins/highlights-from-fertility-and-sterility/>
8. Darbandi M, Darbandi S, Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D, Henkel R, et al. Reactive oxygen species and male reproductive hormones. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. Dezembro de 2018 [citado 18 de Abril de 2019];16(1). Disponível em: <https://rbej.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12958-018-0406-2>
9. Kołodziej U, Maciejczyk M, Niklińska W, Waszkiel D, Żendzian-Piotrowska M, Żukowski P, et al. Chronic high-protein diet induces oxidative stress and alters the salivary gland function in rats. *Arch Oral Biol*. Dezembro de 2017;84:6–12.
10. Nassan FL, Chavarro JE, Tanrikut C. Diet and men’s fertility: does diet affect sperm quality? *Fertil Steril*. Setembro de 2018;110(4):570–7.

11. Safarinejad MR. Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on semen profile and enzymatic anti-oxidant capacity of seminal plasma in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratospermia: a double-blind, placebo-controlled, randomised study: Effect of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation. *Andrologia*. Fevereiro de 2011;43(1):38–47.
12. Gaskins AJ, Sundaram R, Buck Louis GM, Chavarro JE. Seafood Intake, Sexual Activity, and Time to Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de Julho de 2018;103(7):2680–8.
13. Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SSR, Said TM. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reprod Biomed Online*. Junho de 2004;8(6):616–27.
14. Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of Oxidative Stress on Male Reproduction. *World J Mens Health*. 2014;32(1):1.
15. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod Oxf Engl*. Maio de 2001;16(5):972–8.
16. Fraser LR, Beyret E, Milligan SR, Adeoya-Osiguwa SA. Effects of estrogenic xenobiotics on human and mouse spermatozoa. *Hum Reprod*. 1 de Maio de 2006;21(5):1184–93.
17. US EPA O. 2017 EPA-FDA Advice about Eating Fish and Shellfish [Internet]. US EPA. 2015 [citado 23 de Abril de 2019]. Disponível em: <https://www.epa.gov/fish-tech/2017-epa-fda-advice-about-eating-fish-and-shellfish>
18. Homma-Takeda S, Kugenuma Y, Iwamuro T, Kumagai Y, Shimojo N. Impairment of spermatogenesis in rats by methylmercury: involvement of stage- and cell- specific germ cell apoptosis. *Toxicology*. 1 de Dezembro de 2001;169(1):25–35.
19. Chiu Y-H, Gaskins AJ, Williams PL, Mendiola J, Jørgensen N, Levine H, et al. Intake of Fruits and Vegetables with Low-to-Moderate Pesticide Residues Is Positively Associated with Semen-Quality Parameters among Young Healthy Men. *J Nutr*. 1 de Maio de 2016;146(5):1084–92.
20. Zhang J, Yang B, Cai Z, Li H, Han T, Wang Y. The Negative Impact of Higher Body Mass Index on Sperm Quality and Erectile Function: A Cross-Sectional Study Among Chinese Males of Infertile Couples. *Am J Mens Health*. Janeiro de 2019;13(1):155798831882257.

21. Oliveira PF, Sousa M, Silva BM, Monteiro MP, Alves MG. Obesity, energy balance and spermatogenesis. *Reproduction*. Junho de 2017;153(6):R173–85.
22. Hayden RP, Flannigan R, Schlegel PN. The Role of Lifestyle in Male Infertility: Diet, Physical Activity, and Body Habitus. *Curr Urol Rep [Internet]*. Julho de 2018 [citado 18 de Abril de 2019];19(7). Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11934-018-0805-0>
23. M. Al-Ali B, Gutschi T, Pummer K, Zigeuner R, Brookman-May S, Wieland WF, et al. Body mass index has no impact on sperm quality but on reproductive hormones levels. *Andrologia*. Março de 2014;46(2):106–11.
24. Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis*. Outubro de 2012;2(4):253–63.
25. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M, Esquivel-Soto J, Morales-González Á, Esquivel-Chirino C, et al. Inflammation, Oxidative Stress, and Obesity. *Int J Mol Sci*. 13 de Maio de 2011;12(5):3117–32.
26. Durairajanayagam D, Agarwal A, Ong C. Causes, effects and molecular mechanisms of testicular heat stress. *Reprod Biomed Online*. Janeiro de 2015;30(1):14–27.
27. Mendelson MM, Marioni RE, Joehanes R, Liu C, Hedman ÅK, Aslibekyan S, et al. Association of Body Mass Index with DNA Methylation and Gene Expression in Blood Cells and Relations to Cardiometabolic Disease: A Mendelian Randomization Approach. Lewis C, editor. *PLOS Med*. 17 de Janeiro de 2017;14(1):e1002215.
28. Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab J Urol*. Março de 2018;16(1):10–20.
29. Lobascio AM, De Felici M, Anibaldi M, Greco P, Minasi MG, Greco E. Involvement of seminal leukocytes, reactive oxygen species, and sperm mitochondrial membrane potential in the DNA damage of the human spermatozoa. *Andrology*. Março de 2015;3(2):265–70.
30. Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. Novembro de 2015;31(5):593–604.
31. Yao D, Mills J. Male infertility: lifestyle factors and holistic, complementary, and alternative therapies. *Asian J Androl*. 2016;18(3):410.
32. Lazaros L, Hatzi E, Markoula S, Takenaka A, Sofikitis N, Zikopoulos K, et al. Dramatic

reduction in sperm parameters following bariatric surgery: report of two cases. *Andrologia*. Dezembro de 2012;44(6):428–32.

33. Sermondade N, Massin N, Boitrelle F, Pfeffer J, Eustache F, Sifer C, et al. Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery: three case series. *Reprod Biomed Online*. Fevereiro de 2012;24(2):206–10.

34. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A, Tarlatzis BC, Goulis DG. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: A narrative review. *Metabolism*. Abril de 2013;62(4):457–78.

35. Håkonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health* [Internet]. Dezembro de 2011 [citado 20 de Abril de 2019];8(1). Disponível em: <https://reproductive-health-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-4755-8-24>

36. Monteiro J, Alves M, Oliveira P, Silva B. Structure-Bioactivity Relationships of Methylxanthines: Trying to Make Sense of All the Promises and the Drawbacks. *Molecules*. 27 de Julho de 2016;21(8):974.

37. Dias TR, Alves MG, Bernardino RL, Martins AD, Moreira AC, Silva J, et al. Dose-dependent effects of caffeine in human Sertoli cells metabolism and oxidative profile: Relevance for male fertility. *Toxicology*. Fevereiro de 2015;328:12–20.

38. Ricci E, Viganò P, Cipriani S, Somigliana E, Chiaffarino F, Bulfoni A, et al. Coffee and caffeine intake and male infertility: a systematic review. *Nutr J* [Internet]. Dezembro de 2017 [citado 20 de Abril de 2019];16(1). Disponível em: <http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-017-0257-2>

39. Jensen TK, Swan SH, Skakkebaek NE, Rasmussen S, Jorgensen N. Caffeine Intake and Semen Quality in a Population of 2,554 Young Danish Men. *Am J Epidemiol*. 15 de Abril de 2010;171(8):883–91.

40. Yang H, Chen Q, Zhou N, Sun L, Bao H, Tan L, et al. Lifestyles Associated With Human Semen Quality: Results From MARHCS Cohort Study in Chongqing, China. *Medicine (Baltimore)*. Julho de 2015;94(28):e1166.

41. Sobreiro BP, Lucon AM, Pasqualotto FF, Hallak J, Athayde KS, Arap S. Semen analysis in fertile patients undergoing vasectomy: reference values and variations according to age, length of sexual abstinence, seasonality, smoking habits and caffeine intake. *Sao Paulo*

Med J Rev Paul Med. 7 de Julho de 2005;123(4):161–6.

42. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Radwan P, Jakubowski L, Hawuła W, et al. Lifestyle factors and sperm aneuploidy. *Reprod Biol*. Setembro de 2014;14(3):190–9.

43. Schmid TE, Eskenazi B, Baumgartner A, Marchetti F, Young S, Weldon R, et al. The effects of male age on sperm DNA damage in healthy non-smokers. *Hum Reprod*. Janeiro de 2007;22(1):180–7.

44. Belloc S, Cohen-Bacrie M, Dalleac A, Amar E, Hazout A, de Mouzon J. Caffeine intake and sperm parameters. Analysis of a cohort of 4474 consecutive semen samples. *Fertil Steril*. Setembro de 2013;100(3):S212.

45. Radwan M, Jurewicz J, Merez-Kot D, Sobala W, Radwan P, Bochenek M, et al. Sperm DNA damage—the effect of stress and everyday life factors. *Int J Impot Res*. Julho de 2016;28(4):148–54.

46. Karmon AE, Toth TL, Chiu Y-H, Gaskins AJ, Tanrikut C, Wright DL, et al. Male caffeine and alcohol intake in relation to semen parameters and in vitro fertilization outcomes among fertility patients. *Andrology*. Março de 2017;5(2):354–61.

47. Braga DP de AF, Halpern G, Figueira R de CS, Setti AS, Iaconelli A, Borges E. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril*. Janeiro de 2012;97(1):53–9.

48. Wesselink AK, Wise LA, Rothman KJ, Hahn KA, Mikkelsen EM, Mahalingaiah S, et al. Caffeine and caffeinated beverage consumption and fecundability in a preconception cohort. *Reprod Toxicol*. Julho de 2016;62:39–45.

49. Boeri L, Capogrosso P, Ventimiglia E, Pederzoli F, Cazzaniga W, Chierigo F, et al. Heavy cigarette smoking and alcohol consumption are associated with impaired sperm parameters in primary infertile men. *Asian J Androl*. 2019;0(0):0.

50. Bassey IE, Gali RM, Udoh AE. Fertility hormones and vitamin E in active and passive adult male smokers in Calabar, Nigeria. Guo X, editor. *PLOS ONE*. 6 de Novembro de 2018;13(11):e0206504.

51. Harlev A, Agarwal A, Gunes SO, Shetty A, du Plessis SS. Smoking and Male Infertility: An Evidence-Based Review. *World J Mens Health*. 2015;33(3):143.

52. Kinnula VL. Focus on antioxidant enzymes and antioxidant strategies in smoking

related airway diseases. *Thorax*. 1 de Agosto de 2005;60(8):693–700.

53. Mostafa RM, Nasrallah YS, Hassan MM, Farrag AF, Majzoub A, Agarwal A. The effect of cigarette smoking on human seminal parameters, sperm chromatin structure and condensation. *Andrologia*. Abril de 2018;50(3):e12910.
54. Ozgur K, Isikoglu M, Seleker M, Donmez L. Semen quality of smoking and non-smoking men in infertile couples in a Turkish population. *Arch Gynecol Obstet*. Fevereiro de 2005;271(2):109–12.
55. Hammadeh M, Hamad M, Montenarh M, Fischer-Hammadeh C. Protamine contents and P1/P2 ratio in human spermatozoa from smokers and non-smokers. *Hum Reprod*. 1 de Novembro de 2010;25(11):2708–20.
56. Van Heertum K, Rossi B. Alcohol and fertility: how much is too much? *Fertil Res Pract* [Internet]. Dezembro de 2017 [citado 21 de Abril de 2019];3(1). Disponível em: <http://fertilityresearchandpractice.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40738-017-0037-x>
57. Maneesh M, Dutta S, Chakrabarti A, Vasudevan DM. Alcohol abuse-duration dependent decrease in plasma testosterone and antioxidants in males. *Indian J Physiol Pharmacol*. Setembro de 2006;50(3):291–6.
58. Grover S, Mattoo S, Pendharkar S, Kandappan V. Sexual dysfunction in patients with alcohol and opioid dependence. *Indian J Psychol Med*. 2014;36(4):355.
59. Wu D, Cederbaum AI. Alcohol, oxidative stress, and free radical damage. *Alcohol Res Health J Natl Inst Alcohol Abuse Alcohol*. 2003;27(4):277–84.
60. Whitfield JB, Zhu G, Heath AC, Powell LW, Martin NG. Effects of alcohol consumption on indices of iron stores and of iron stores on alcohol intake markers. *Alcohol Clin Exp Res*. Julho de 2001;25(7):1037–45.
61. Zhu Q, Van Thiel DH, Gavaler JS. Effects of ethanol on rat Sertoli cell function: studies in vitro and in vivo. *Alcohol Clin Exp Res*. Novembro de 1997;21(8):1409–17.
62. Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril*. Janeiro de 2011;95(1):116–23.
63. Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, Candiani M, Chiaffarino F, Viganò P, et al. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*.

Janeiro de 2017;34(1):38–47.

64. Donnelly GP, McClure N, Kennedy MS, Lewis SE. Direct effect of alcohol on the motility and morphology of human spermatozoa. *Andrologia*. Janeiro de 1999;31(1):43–7.

65. Jensen TK, Gottschau M, Madsen JOB, Andersson A-M, Lassen TH, Skakkebaek NE, et al. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open*. 2 de Outubro de 2014;4(9):e005462–e005462.

66. Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E, La Vignera S. Chronic consumption of alcohol and sperm parameters: our experience and the main evidences. *Andrologia*. Maio de 2015;47(4):368–79.

67. Oliveira JBA, Petersen CG, Mauri AL, Vagnini LD, Renzi A, Petersen B, et al. Association between body mass index and sperm quality and sperm DNA integrity. A large population study. *Andrologia*. Abril de 2018;50(3):e12889.

68. Sanchez-Pozo MC, Mendiola J, Serrano M, Mozas J, Bjorndahl L, Menkveld R, et al. Proposal of guidelines for the appraisal of SEMen QUALity studies (SEMQUA). *Hum Reprod*. 1 de Janeiro de 2013;28(1):10–21.