

## Nutracêuticos na reprodução de padreadores caninos e felinos

*Nutraceuticals in the reproduction of canine and feline stud dogs*

Marcelo Carvalho dos Santos<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Médico Veterinário autônomo CEO do VET SERVICES

### Resumo

Falha da fertilidade nas espécies canina e felina é uma das principais preocupações entre criadores e a busca por tratamentos específicos é uma constante. Assim, o uso de substâncias com poder antioxidante como vitaminas, minerais, flavonoides, ácidos graxos, etc. são requeridos em tratamentos para melhorar índices reprodutivos, tais substâncias são classificadas como nutraceuticos. Ação antioxidante se faz pertinente ao combate do estresse oxidativo proveniente dos radicais livre e peroxidação lipídica produzidos durante a espermatogênese e em casos de sub ou infertilidade. O desequilíbrio entre as ações oxidativas e antioxidativas acarreta diminuição dos parâmetros seminais.

**Palavras-chave:** suplementação, reprodução, estresse oxidativo, radicais livres, espermatogênese.

### Abstract

*Fertility failure in canine and feline species is one of the main concerns among breeders and the search for specific treatments is a constant. Thus, the use of substances with antioxidant power such as vitamins, flavonoids, fatty minerals, etc. are necessary in treatments to improve reproductive indices, such substances are classified as nutraceuticals. The antioxidant action is relevant to combat oxidative stress from free radicals and lipid peroxidide during spermatogenesis and in cases of sub or infertility and antioxidative as oxidative activities in seminal tissues.*

**Keywords:** supplementation, reproduction, oxidative stress, free radicals, spermatogenesis.

### Introdução

Com o intuito de melhorar o desempenho reprodutivo de cães ou gatos, muitos proprietários utilizam nutraceuticos para obter tal resultado. Diferentes nutraceuticos, incluindo ervas, frutas, vegetais, suplementos nutricionais e vitaminas têm sido promovidos para melhorar muitos aspectos da fertilidade masculina. Estes incluem a função espermática e parâmetros de análise do sêmen, função erétil e libido (Ko e Sabanegh, 2014). Problemas reprodutivos podem ser classificados em causas infecciosas e não infecciosas (Schäfer-somi, 2015). Em ambas as situações, e também no envelhecimento animal, a produção de radicais livres aumenta, acarretando em um estresse oxidativo e resultando em danos na espermatogênese, sobretudo em injúria no DNA espermático (Bisht *et al.*, 2017).

O objetivo deste artigo é revisar os nutraceuticos e seus efeitos sobre a fertilidade de padreadores de cães e gatos. A discussão começa com uma revisão do efeito do estresse oxidativo na produção e função espermática, porque o caminho comum para a maioria dos nutraceuticos depende das propriedades antioxidantes dessas terapias.

### Estresse oxidativo na espermatogênese

Estudos recentes mostraram que o estresse oxidativo pode estar envolvido na fisiopatologia da infertilidade masculina, podendo acarretar perda da motilidade espermática, diminuição da fusão oócito-espermatozoide e queda da fertilidade (Agarwal *et al.*, 2014). Os espermatozoides são particularmente suscetíveis ao estresse oxidativo devido ao reduzido conteúdo citoplasmático com a conseqüente quantidade limitada de antioxidante enzimático e à composição da membrana plasmática, rica em ácidos graxos poliinsaturados, que são mais facilmente oxidados (Aitken e Iuliiis, 2010). Foi evidenciado que o plasma seminal de homens inférteis é mais propenso a conter altos níveis de espécies reativas de oxigênio (EROS) e menores concentrações de antioxidantes (Huang *et al.*, 2018; Pasqualotto *et al.*, 2006). As

\*Correspondência: mcs.vet@gmail.com

Recebido: 16 de maio de 2022

Aceito: 17 de maio de 2022

EROs (como o ânion superóxido, peróxido de hidrogênio e óxido nítrico) são produzidas durante o metabolismo do oxigênio e podem ser derivadas de certas reações químicas (Khan e Wilson, 1995). As fontes primárias de EROs no sêmen são: metabolismo mitocondrial, L-aminoácido oxidases e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidases (NOXs) da membrana plasmática de leucócitos e espermatozoides (Gibb, Ann e Aitken, 2020). Em baixas concentrações, as EROs estão envolvidas em processos celulares, como capacitação espermática (Jin e Yang, 2017), mas um aumento em sua produção ou um defeito em sua eliminação pode ter um efeito prejudicial no metabolismo celular (Aitken, 2017). O estresse oxidativo é então caracterizado por um desequilíbrio entre a produção de EROs e a capacidade da célula de eliminá-los. Tal desequilíbrio pode levar à peroxidação lipídica, dano ao DNA e apoptose (Agarwal *et al.*, 2014; Aitken, Iuliis, De e Drevet, 2019; Bisht *et al.*, 2017).

### O que são antioxidantes?

Se investigarmos as propriedades químicas de um antioxidante, identificaremos que essas moléculas são simplesmente substâncias químicas que podem participar de reações redox, normalmente atuando como doadores de elétrons ou agentes redutores e/ou quebrando moléculas reativas em produtos relativamente inertes. A capacidade antioxidante pode ser alcançada através da doação de um elétron para o reativo oxidante (por exemplo, um EROs) portanto, suprimindo outros processos oxidativos (Jedrzejowska, Wolski e Hilczer, 2012).

Os antioxidantes podem ser categorizados em dois grupos principais, enzimas e pequenas moléculas. Enzimas que funcionam para prevenir ou tamponar a produção de espécies de ROS, incluindo várias que estão presentes no trato reprodutivo masculino, como catalase, peroxirredoxinas, superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidases, claramente têm papéis importantes na manutenção da qualidade e função espermática (Aitken, Iuliis, De e Drevet, 2019). A investigação dessas entidades como suplementos terapêuticos é amplamente restrita a meios de cultura ou armazenamento de células, particularmente no contexto de criopreservação (Len *et al.*, 2019; Yáñez-Ortiz *et al.*, 2021). Os antioxidantes de pequenas moléculas também têm papéis importantes no fornecimento de um tampão contra o estresse oxidativo no trato reprodutor masculino e a suplementação oral de terapêuticas antioxidantes é mais adequada para esse papel. As pequenas moléculas antioxidantes mais conhecidas incluem vitaminas A, C, E e do complexo B, glutathione, ácido pantotênico, coenzima Q10 e derivados de carnitina, bem como cofatores ou micronutrientes, como zinco e selênio (Aitken, Iuliis, De e Drevet, 2019). Alguns são antioxidantes que quebram a cadeia (vitamina E), extinguindo os radicais gerados durante o processo de peroxidação lipídica, enquanto alguns fornecem recursos para proteínas antioxidantes endógenas (Se, complexo vitamínico B). Esses antioxidantes de pequena massa molecular também podem ser subdivididos em compostos solúveis em água e solúveis em gordura. Essa propriedade física determina em parte o tempo de retenção no corpo; por exemplo, antioxidantes solúveis em gordura, como a vitamina E (a-tocoferol), irão particionar para sistemas ricos em lipídios e têm o potencial de se acumular em depósitos de gordura ou bicamadas lipídicas. Por outro lado, compostos solúveis em água, como a vitamina C (ácido ascórbico), são rapidamente excretados pela urina após a ingestão (Aitken, Iuliis, De e Drevet, 2019). Embora as propriedades físicas dos fatores antioxidantes nos ajudem a entender seu papel no corpo ou na célula, um antioxidante deve, em última análise, ter a capacidade de reduzir as concentrações de ROS ou limitar o dano da biomolécula que EROs infligiria (Agarwal e Prabakaran, 2005).

### Antioxidantes como tratamento

Os principais processos biomoleculares que ditam a função espermática, desde a motilidade normal até um genoma paterno intacto, são suscetíveis a danos oxidativos (Agarwal, Bragais e Sabanegh, 2008). Se os espermatozoides são expostos a fontes exógenas de EROs, ou mesmo induzidos a produzir níveis endógenos elevados, os danos bioquímicos resultantes, incluindo peroxidação lipídica, proteínas e danos no DNA, são atribuídos à perda da função do sêmen. Dado o nível de importância científica e clínica agora atribuída à função espermática defeituosa, há uma necessidade urgente de entender melhor a fisiopatologia subjacente dessa condição e desenvolver formas adequadas de tratamento. A busca pelo equilíbrio entre antioxidantes e espécies reativas de oxigênio se faz pertinente para evitar danos a célula espermática e consequentemente acarretando em melhora da fertilidade (Jedrzejowska, Wolski e Hilczer, 2012). Como tal, a proposta de usar antioxidantes para combater a produção de EROs ou para interceptar essas espécies antes que danos nas biomoléculas possam ocorrer é objeto de estudo de vários autores (Agarwal, Gupta e Sikka, 2006; Ross *et al.*, 2010; Vernet, Aitken e Drevet, 2004).

## Nutracêuticos

Os nutracêuticos são alimentos ou ingredientes alimentícios “que fornecem benefícios médicos ou de saúde, incluindo a prevenção e/ou tratamento de uma doença”(Ko e Sabanegh, 2014). Os benefícios medicinais das plantas são conhecidos há muitos milênios em muitas civilizações históricas. Hipócrates (460–377 AC) afirmou “que o alimento seja o seu remédio e o remédio seja o seu alimento” referindo-se ao uso de plantas e seus subprodutos para prevenção e tratamento de doenças (Bagchi, 2006). Nutracêuticos é uma combinação das palavras nutrição e farmacêutica cunhada por Stephen DeFelice em 1989 (Kalra, 2003). É um termo inclusivo que descreve substâncias derivadas dos alimentos que podem fornecer benefícios extras à saúde além do valor nutricional básico encontrado nos alimentos (Dudeja e Gupta, 2017). Os nutracêuticos são usados em combinação com uma terapia aprovada como tratamento alternativo. Muitos antioxidantes, vitaminas e suplementos alimentares são conhecidos por fornecer benefícios especiais na reprodução para muitas condições subjacentes associadas à infertilidade masculina (tabela 1) e feminina.

Tabela 1. Nutracêuticos e seus efeitos na reprodução.

<b>NUTRACÊUTICO</b>	<b>EFEITOS</b>
Arginina	Efeito protetor contra o dano oxidativo, melhora a produção e qualidade espermática
Astaxantina	Melhora parâmetros espermáticos e fertilidade
Carnitina	Aumenta concentração espermática e motilidade. Mantém os espermatozoides em quiescência no epidídimo.
Coenzima Q10	Melhora concentração espermática, motilidade e morfologia.
Ácido Fólico	Aumento da concentração espermática
Glutationa	Efeito protetor contra danos oxidativos/EROs.
Licopeno	Efeito protetor contra danos oxidativos. Melhora da morfologia, concentração e motilidade espermática.
Ácidos graxos ômega 3	Aumento da concentração e motilidade espermática. Melhora da morfologia espermática. Aumento dos níveis séricos de testosterona.
Selênio	Melhora dos parâmetros espermáticos e fertilidade.
Vitamina A	Auxilia espermatogênese.
Vitamina C	Melhora da concentração, motilidade e morfologia espermática.
Vitamina E	Melhora da concentração, motilidade e morfologia espermática.
Zinco	Participação na esteroidogênese. Estabilização da cromatina espermática.

Fonte: Adaptado de Singh (2016).

### Nutracêuticos utilizados na reprodução masculina

#### Zinco

O Zinco (Zn) é um fator antioxidante reconhecido que, além de ser um constituinte central de enzimas sequestrantes de radicais livres, como SOD e um protetor reconhecido de grupos sulfidril, também é um dificultador da peroxidação lipídica, pois desloca metais de transição, como ferro e cobre, de sítios catalíticos (Allouche-fitoussi e Breitbart, 2020). O Zn é agregado no testículo durante o início da espermatogênese e pode desempenhar um papel principal no ajuste da reprodução espermatogonial e na meiose das células germinativas (Fallah, Mohammad-Hasani e Colagar, 2018). Alguns pesquisadores testemunharam que o Zn é necessário para o funcionamento normal do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Níveis baixos de Zn têm um efeito negativo na concentração sérica de testosterona (Fallah, Mohammad-Hasani e Colagar, 2018).

A concentração de zinco seminal está associada à contagem de espermatozoides (Liu *et al.*, 2009; Mankad *et al.*, 2006) e a nutrição deficiente em zinco causa baixa qualidade espermática e infertilidade masculina (Colagar, 2009). Ratos tratados com zinco mostraram um aumento na contagem de espermatozoides, motilidade espermática e níveis de testosterona e melhora na estrutura testicular e anormalidades na espermatogênese causadas pela obesidade (Ma *et al.*, 2020).

Cães suplementados 60 dias com Zinco associado ao selênio, ácido fólico, vitamina E e ômega 3 resultou em aumento da contagem espermática total, melhora da motilidade progressiva e da integridade de membrana e decréscimo da mortalidade de espermatozoides (Alonge *et al.*, 2019a).

## Selênio

O selênio é um oligoelemento essencial com um importante papel nas reações antioxidantes. É um componente da glutathiona peroxidase e serve como cofator na redução de enzimas antioxidantes (Brown e Arthur, 2001). Também tem papéis importantes na manutenção do desenvolvimento testicular, espermatogênese e funções espermáticas, como motilidade e capacitação (Flohé, 2007). Os efeitos prejudiciais da deficiência de selênio incluem diminuição da motilidade espermática, diminuição da estabilidade da peça intermediária e desenvolvimento anormal dos espermatozoides, resultando em aumento de patologias (Watanabe e Endo, 1991).

O selênio ocorre no organismo mamífero na forma de selenoproteínas, que contêm selênio como selenocisteína. A selenoproteína P é necessária para o fornecimento de selênio aos testículos (Qazi *et al.*, 2019). Uma enzima antioxidante – glutathiona peroxidase (GPx) – é a principal selenoproteína nos testículos, que representa a ligação entre o selênio, a qualidade espermática e a fertilidade (Schwarz *et al.*, 2018). A microbiota intestinal parece ter efeito positivo sobre a disponibilidade de selenoproteínas testiculares (Acosta, Royo e Collado, 2022).

Coelhos machos submetidos ao estresse térmico e suplementados com selênio orgânico na dose de 0,3 mg /kg de matéria seca (MS), reduziram em 0,5 ° C a temperatura corporal, diminuição da frequência respiratória e apresentaram elevação de níveis séricos de glutathiona peroxidase e melhora na integridade do DNA espermático. O mesmo estudo ainda demonstrou que as taxas de nascimento, tamanho da ninhada e peso ao nascimento de fêmeas acasaladas com machos alimentados com a dieta de selênio orgânico foram significativamente maiores do que as de fêmeas acasaladas com machos alimentados com a dieta controle (Hosny *et al.*, 2020). Contudo, Tsuneda *et al.* (2019), utilizaram a dosagem de 0,1mg de Se/kg de MS de dieta e não obtiveram melhorias nos parâmetros espermáticos de touros Brangus.

Como a maioria das pesquisas sobre o metabolismo do selênio está focada em humanos e animais de produção, há uma quantidade muito limitada de informações sobre o Se no metabolismo canino. Geralmente, a diferença mais significativa é que cães como carnívoros retêm mais Se do que espécies herbívoras e onívoras, pois mantêm níveis séricos mais elevados de selênio (Zentrichová, Pechová e Kovaříková, 2021).

Vários estudos realizados em cães utilizaram Se associado a outros antioxidantes, principalmente a vitamina E (Alonge *et al.*, 2019; Domośławska *et al.*, 2019; Domośławska *et al.*, 2018; Domośławska, Zduńczyk, Niżański, *et al.*, 2015; Kirchhoff, Failing e Goericke-pesch, 2017). A suplementação com selênio e vitamina E melhorou a qualidade do sêmen em cães com fertilidade reduzida (Domośławska *et al.*, 2018) e ajudou quatro cães inférteis a copularem com sucesso (Domośławska, Zduńczyk e Janowski, 2019). Além disso, em cães normospermicos de diferentes raças, a suplementação com selênio, zinco, vitamina E e ácido fólico melhorou vários parâmetros espermáticos (Alonge *et al.*, 2019). Por outro lado, Kirchhoff *et al.* (2017) não encontraram melhora em Cairn Terriers normospermicos após a suplementação com selênio e vitamina E. Isso pode ter sido causado pelas doses suplementadas de ambos os nutrientes – no último estudo mencionado, as doses por peso corporal dos cães eram muito mais altas e em vez de ter um efeito benéfico, poderia ter atingido níveis tóxicos subclínicos e, portanto, não melhorar nenhum parâmetro reprodutivo.

## Vitamina E

Desde a década de 1940, é reconhecido que a vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) é um poderoso antioxidante lipofílico que é absolutamente vital para a manutenção da espermatogênese dos mamíferos (Aitken e Roman, 2008). Possui potente ação antioxidante, inibindo danos provocados pelos radicais livre, prevenindo a peroxidação lipídica e potencializando a ação de outros antioxidantes (Ko e Sabanegh, 2014). É eficiente na remoção de radicais peroxil sendo, portanto, capaz de interromper a cadeia de reações que envolva esse radical livre.

Com intuito de avaliar os efeitos da vitamina E na prevenção da toxicidade do bisfenol, Malmir e colaboradores (2021) verificaram que esta vitamina foi capaz de melhorar a espermatogênese de ratos tratados com bisfenol, reduzindo a peroxidação e o estresse oxidativo, estabilizando as membranas celulares e modulando os níveis séricos de testosterona.

A administração via oral de vitamina E e selênio influenciou de forma benéfica a qualidade do sêmen com aumento da concentração espermática no sêmen fresco e redução dos defeitos do acrossomo no sêmen congelado em cães (Chacur *et al.*, 2017). Quando a vitamina E é associada com o Selênio a resposta antioxidativa é potencializada (Agarwal, Gupta e Sikka, 2006), portanto muitos estudos são

conduzidos com esta combinação. Suplementação de vitamina E e Se nas dosagens de 5mg/kg e 0,6 mg/kg respectivamente, foram capazes de melhorar a qualidade de sêmen em cães com baixa fertilidade (Domoslawska, Zduńczyk, Nizański, *et al.*, 2015), entretanto Goericke-Pesch *et al.* (2017) utilizando dosagens de 0,1 mg de Se animal/dia e de 100 mg de Vitamina E animal/dia, não foram capazes de verificar melhora nos parâmetros seminais de cães normospermicos. Também utilizando cães com baixa fertilidade, Kawakami *et al.* (2015) obteve aumento de níveis séricos de testosterona e da enzima superóxido dismutase, além da melhora dos parâmetros seminais avaliados.

A hipovitaminose provoca uma diminuição do volume testicular, altera a função da espermatogênese no testículo, por surgimento do processo de vacuolização das células de Sertoli, acarretando a liberação de espermatozoides incompletos (Saito *et al.*, 2020).

### Coenzima Q10

A coenzima Q10 (CoQ10) é um componente da cadeia respiratória mitocondrial que está envolvida na produção de energia, que fornece energia para a maturação e motilidade do sêmen (Balercia *et al.*, 2009). Estudos anteriores mostraram que a CoQ10, em comparação com um placebo, melhorou significativamente a concentração e a motilidade espermática (Lafuente *et al.*, 2013), embora a eficácia da CoQ10 nos resultados de fecundidade não seja validada. Além disso, há um debate sobre se suplementos e medicamentos alcançam melhores benefícios do que suplementos ou medicamentos sozinhos (Li *et al.*, 2021). Sendo assim, a CoQ10 teria efeito sinérgico com L-carnitina, pois esta atua no transporte de ácidos graxos de cadeia longa, para no interior da mitocôndria sofrerem  $\beta$ -oxidação, enquanto que a CoQ10 atuaria como cofator na produção de ATP (Salvio *et al.*, 2021).

Vishvkarma *et al.* (2020), recomendam tratamento de pelo menos 3 meses e não mais que 6 meses, na dose de 200 a 400 mg/dia para casos de astenozoospermia com resultado de melhora na motilidade espermática, mas sem aumento da concentração de espermatozoides. Na espécie canina, os efeitos do uso do Ubiquinol (forma reduzida da CoQ10) em cães com baixa fertilidade, foram conduzidos por Kobayashi *et al.* (2021) que observaram melhora da motilidade espermática, redução de espermatozoides defeituosos e aumento da atividade da SOD no plasma seminal; no entanto, não teve efeito sobre o nível de testosterona, volume de sêmen e número de espermatozoides.

### Ômega 3

Mais recentemente, o aumento no desempenho reprodutivo tem se relacionado com as propriedades de alimento funcional que possuem os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) (Gaskins e Chavarro, 2018). O teor de PUFAs da dieta tem influência na fertilidade provendo compostos específicos requeridos para o desenvolvimento dos espermatozoides e ovócitos. Também podem influenciar diretamente, pelo impacto sobre as concentrações de hormônios e sinais metabólicos circulantes que são requeridos para o êxito de processos tais como ovulação, fecundação e sobrevivência do embrião (Robinson *et al.*, 2006). Desta forma, alterações nas concentrações de PUFAs na dieta têm sido relacionadas com mudanças na concentração de ômega-6 e ômega-3 das membranas dos espermatozoides de cachorros (Maldjian *et al.*, 2005) e igualmente associados a eventos relacionados com a fusão espermatozoide-oócito e sucesso da fecundação (Gaskins e Chavarro, 2018).

Em garanhões, espécie extremamente sensível a crioinjúria seminal, inclusões de PUFAs na dieta de machos tem mostrado resultados positivos na congelabilidade de sêmen (Rodrigues *et al.*, 2017). Entretanto, em carneiros a suplementação com óleos virgens de oliva teve um efeito negativo sobre a motilidade espermática, viabilidade e integridade acrossomal (Graaf, de *et al.*, 2007). Estes resultados negativos podem ser atribuídos à dificuldade da transferência da dieta à membrana celular dos ruminantes, devido à ação dos microrganismos do rúmen sobre os ácidos graxos (Buccioni *et al.*, 2012).

Trabalhos realizados para testar a influência de diferentes tipos de fontes, níveis e períodos de suplementação com ácidos graxos, sobre o metabolismo e secreção de andrógenos em camundongos, mostraram que níveis de andrógenos no plasma e a atividade de 17 $\beta$ -hidroxiesteroide desidrogenase (17 $\beta$ -HSD) no testículo foram afetadas no grupo de camundongos submetidos à dieta com nível normal ou alto de PUFA por diferentes períodos. Os autores concluíram que dietas ricas em PUFA estimulam a função esteroideogênica testicular em camundongos (Gromadzka-ostrowska *et al.*, 2002).

De acordo com Rooke *et al.* (2001), o ácido graxo DHA  $\omega$ 3 desempenha uma função essencial promovendo ótima fertilidade, principalmente em humanos e que reduções significativas deste ácido graxo na fração lipídica dos espermatozoides têm correlação não só com reduções na concentração espermática, mas também na motilidade progressiva e morfologia normal dos espermatozoides, fato

também observado em cães por Rocha et al. (2009) e Santos et al. (2019).

### Nutracêuticos na reprodução de gatos machos

Praticamente inexistem estudos utilizando nutracêuticos para avaliação da fertilidade felina. De modo geral, a reprodução pode ser afetada pelos baixos níveis de taurina, ácido araquidônico e cobre, já que estes elementos não são sintetizados pelo organismo do animal e portanto sendo considerados nutrientes essenciais (Fontbonne, Prochowska e Niewiadomska, 2020).

Filhotes de gatos nascidos de mães deficientes em taurina, tiveram ganho de peso comprometido e apresentaram menor peso cerebral (Sturman, 1991).

Um estudo realizado com onças machos, que foram suplementados com uma mistura de vitaminas e minerais, resultou em diminuição de defeitos primários de espermatozoides, mas sem alterações nos demais parâmetros seminais (Paz, Da et al., 2006).

### Conclusão

O uso de nutracêuticos, sobretudo os de função antioxidante, acarretam melhorias da fertilidade em machos. A atuação conjunta de outros nutracêuticos parece potencializar os efeitos de combate ao estresse oxidativo e neutralizar as espécies reativas de oxigênio.

### Referências

- Acosta SR, Royo MS, Collado MC.** Selenium Supplementation Influences Mice Testicular Selenoproteins Driven By Gut Microbiota. *Scientific Reports*, v.12, n.1, p.1–11, 2022.
- Agarwal A, Bragais F M, Sabanegh E.** Assessing Sperm Function. *Urologic Clinics Of North America*, v.35, n.2, p.157–171, 2008.
- Agarwal A, Durairajanayagam D, Halabi J, Peng J, Vazquez-Levin M.** Proteomics, Oxidative Stress And Male Infertility. *Reproductive Biomedicine Online*, v.29, n.1, p.32–58, 2014.
- Agarwal A, Gupta S, Sikka S.** The role of free radicals and antioxidants in reproduction. *Current Opinion In Obstetrics And Gynecology*, v.18, n.3, p.325–332, 2006.
- Agarwal A, Prabakaran SA.** Mechanism, Measurement, And Prevention Of Oxidative Stress In Male Reproductive Physiology. *Indian Journal Of Experimental Biology*, v.43, n. November, p.963–974, 2005.
- Aitken RJ.** Reactive Oxygen Species As Mediators Of Sperm Capacitation And Pathological Damage. *Mol Reprod Dev*, v.10, n. May, p.1039–1052, 2017.
- Aitken RJ, Iuliis GN.** De. On The Possible Origins Of Dna Damage In Human Spermatozoa. *Molecular Human Reproduction*, v.16, n.1, p.3–13, 2010.
- Aitken RJ, Iuliis GN, Drevet JR.** Role Of Oxidative Stress In The Etiology Of Male Infertility And The Potential Therapeutic Value Of Antioxidants. [S.L.] Elsevier Inc., 2019.
- Aitken RJ, Roman SD.** Antioxidant Systems And Oxidative Stress In The Testes. In: *Molecular Mechanisms In Spermatogenesis*. [S.L: S.N.]. p.155–171.
- Allouche-Fitoussi D, Breitbart H.** The Role Of Zinc In Male Fertility. *Molecular Sciences*, v.21, n.20, p.1–15, 2020.
- Alonge S, Melandri M, Leoci R, Lacalandra GM, Caira M, Aiudi GG.** The Effect Of Dietary Supplementation Of Vitamin E, Selenium, Zinc, Folic Acid, And N-3 Polyunsaturated Fatty Acids On Sperm Motility And Membrane Properties In Dogs. *Animals*, v.9, n.2, 2019a.
- \_\_\_\_\_. The Effect Of Dietary Supplementation Of Vitamin E, Selenium, Zinc, Folic Acid, And N-3 Polyunsaturated Fatty Acids On Sperm Motility And Membrane Properties In Dogs. *Animals*, v.9, n.2, p. 1–16, 1 Fev. 2019b.
- Bagchi D.** Nutraceuticals And Functional Foods Regulations In The United States And Around The World. *Toxicology*, v.221, p.1–3, 2006.
- Balercia G, Mancini A, Paggi F, Tiano L, Pontecorvi A, Boscaro M, Lenzi A, Littarru GP.** Coenzyme Q10 And Male Infertility. *Journal Of Endocrinological Investigation*, v.32, n.7, p.626–632, Jul. 2009.
- Bisht S, Faiq M, Tolahunase M, Dada R.** Oxidative Stress And Male Infertility. *Nature Reviews Urology*, v.14, n.8, p.470–485, 2017.
- Brown KM, Arthur JR.** Selenium , Selenoproteins And Human Health: A Review. *Public Health Nutrition*, v.4, n.2b, p.593–599, 2001.
- Buccioni A, Decandia M, Minieri S, Molle G, Cabiddu A.** Lipid Metabolism In The Rumen: New

- Insights On Lipolysis And Biohydrogenation With An Emphasis On The Role Of Endogenous Plant Factors. *Animal Feed Science And Technology*, v.174, n.1–2, p.1–25, 2012.
- Chacur MGM, Souza MGRDe, Souza CD, Cremasco CP.** Efeito Da Administração Via Oral De Selênio E Vitamina E Na Qualidade Do Sêmen Fresco , Refrigerado E Congelado Em Cães Da Raça Bulldog Francês. *Acta Scientiae Veterinariae*, v.55, n. May, p.1–7, 2017.
- Colagar AH.** Zinc Levels In Seminal Plasma Are Associated With Sperm Quality In Fertile And Infertile Men. *Nutrition Research*, v.29, n.2, p.82–88, 2009.
- Domoslawska A, Zdunczyk S, Franczyk M, Kankofer M, Janowski T.** Total Antioxidant Capacity And Protein Peroxidation Intensity In Seminal Plasma Of Infertile And Fertile Dogs. *Reproduction In Domestic Animals*, v.54, n.2, p.252–257, 2019.
- Domoslawska A, Zdunczyk S, Franczyk M, Kankofer M, Janowski T.** Selenium And Vitamin E Supplementation Enhances The Antioxidant Status Of Spermatozoa And Improves Semen Quality In Male Dogs With Lowered Fertility. *Andrologia*, v.50, n.6, p. e 13023, 1 Ago. 2018.
- Domoslawska A, Zduńczyk S, Janowski T.** Improvement Of Sperm Motility Within One Month Under Selenium And Vitamin E Supplementation In Four Infertile Dogs With Low Selenium Status. *Journal Of Veterinary Research (Poland)*, v.63, n.2, p.293–297, 2019.
- Domoslawska A, Zduńczyk S, Nizański W, Jurczak A, Janowski T.** Effect Of Selenium And Vitamin E Supplementation On Semen Quality In Dogs With Lowered Fertility. *Bulletin Of The Veterinary Institute In Pulawy*, v.59, n.1, p.85–90, 1 Mar. 2015.
- Domoslawska A, Zduńczyk S, Nizański W, Jurczak A, Janowski T.** Effect Of Selenium And Vitamin E Supplementation On Semen Quality In Dogs With Lowered Fertility. *Bull Vet Inst Pulawy*, v.59, n.11, p.85–90, 2015.
- Dudeja P, Gupta RK.** Nutraceuticals. In: *Food Safety In The 21st Century: Public Health Perspective*. [S.L.] Elsevier Inc., 2017. p.491–496.
- Fallah A, Mohammad-Hasani A, Colagar AH.** Zinc Is An Essential Element For Male Fertility: A Review Of Zn Roles In Men’s Health, Germination, Sperm Quality, And Fertilization. *Journal Of Reproduction & Fertility*, v.19, n.2, p.69–81, 2018.
- Flohé L.** Selenium In Mammalian Spermiogenesis. *Biological Chemistry*, v.388, n.10, p.987–995, 1 Out. 2007.
- Fontbonne A, Prochowska S, Niewiadomska Z.** Infertility In Purebred Cats – A Review Of The Potential Causes. *Theriogenology*, v.158, n. January, p.339–345, 2020.
- Gaskins AJ, Chavarro JE.** Diet And Fertility: A Review. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, v.218, n.4, p.379–389, 2018.
- Gibb Z, Ann R, Aitken RJ.** Functions And Effects Of Reactive Oxygen Species In Male Fertility. *Animal Reproduction Science*, v.220, n. March, p.106456, 2020.
- Graaf SPDe, Peake K, Maxwell WMC, O’Brien JK, Evans G.** Influence Of Supplementing Diet With Oleic And Linoleic Acid On The Freezing Ability And Sex-Sorting Parameters Of Ram Semen. *Livestock Science*, v.110, n.1–2, p.166–173, 2007.
- Gromadzka-Ostrowska J, Romanowicz K, Foods F, Sciences C, Polish N.** Influence Of Dietary Fatty Acids Composition , Level Of Dietary Fat And Feed Intake Period On Some Parameters Of Androgen Metabolism In Male Rats. *Reproductive Biology*, v.2, n.3, 2002.
- Hosny NS, Hashem NM, Morsy AS, Abo-Elezz ZR.** Effects Of Organic Selenium On The Physiological Response, Blood Metabolites, Redox Status, Semen Quality, And Fertility Of Rabbit Bucks Kept Under Natural Heat Stress Conditions. *Frontiers In Veterinary Science*, v.7, n. June, p.1–14, 2020.
- Huang C, Cao X, Pang D, Li C, Luo Q.** Is Male Infertility Associated With Increased Oxidative Stress In Seminal Plasma? A- Meta Analysis. *Oncotarget*, v.9, n.36, p.24494–24513, 2018.
- Jedrzejska RW, Wolski JK, Hilczer JS.** The Role Of Oxidative Stress And Antioxidants In Male Fertility. *Central European Journal Of Urology*, v.66, n.1, p.60–67, 2012.
- Jin S, Yang W.** Factors And Pathways Involved In Capacitation: How Are They Regulated? *Oncotarget*, v.8, n.2, p.3600–3627, 2017.
- Kalra EK.** Nutraceutical - Definition And Introduction. *Aaps Pharmsci*, v.5, n.3, p.1–2, 2003.
- Kawakami E, Kobayashi M, Hori T, Kaneda T.** Therapeutic Effects Of Vitamin E Supplementation In 4 Dogs With Poor Semen Quality And Low Superoxide Dismutase Activity In Seminal Plasma. *J Vet Med Sci*, v.77, n.12, p.1711–1714, 2015.
- Khan AU, Wilson T.** Reactive Oxygen Species As Cellular Messengers. *Chemistry & Biology*, v.2, p.437–445, 1995.
- Kirchhoff K, Failing K, Goericke-Pesch S.** Effect Of Dietary Vitamin E And Selenium Supplementation On Semen Quality In Cairn Terriers With Normospermia. *Reproduction In Domestic*

*Animals*, v.52, n.6, p.1–8, 2017.

**Ko EY, Sabanegh ES.** The Role Of Nutraceuticals In Male Fertility. *Urologic Clinics Of Na*, v.41, n.1, p.181–193, 2014.

**Kobayashi Masanori, Tsuzuki C, Kobayashi Marika, Tsuchiya H, Yamashita Y, Ueno K, Onozawa M, Kobayashi Masat, Kawakami E, Hori T.** Effect Of Supplementation With The Reduced Form Of Coenzyme Q10 On Semen Quality And Antioxidant Status In Dogs With Poor Semen Quality: Three Case Studies. *Journal Of Veterinary Medical Science*, v.83, n.7, p.1044–1049, 2021.

**Lafuente R, González- M, Solà I, López G, Brassesco M, Carreras R, Checa MA.** Coenzyme Q10 And Male Infertility: A Meta-Analysis. *Journal Of Assisted Reproduction And Genetics*, v.30, p.1147–1156, 2013.

**Len JS, Shuo W, Koh D, Tan S.** The Roles Of Reactive Oxygen Species And Antioxidants In Cryopreservation. *Bioscience Reports*, v.39, n.8, p.1–25, 2019.

**Li J, Wu Q, Hung E, Ng Y, Willem B, Mol J, Ke X, Chiu C.** Effects Of Medicines And Supplements On Spontaneous Pregnancy And Semen Parameters In Male Infertility: A Systematic Review Update And Network Meta-Analysis. *Engineering*, 2021.

**Liu D-Y, Sie B-S, Agresca F, Baker HG.** Relationship Between Seminal Plasma Zinc Concentration And Spermatozoa – Zona Pellucida Binding And The Zp-Induced Acrosome Reaction In Subfertile Men. *Asian Journal Of Andrology*, v.11, n.4, p.499–507, 2009.

**Ma J, Han R, Li Y, Cui T, Wang S.** The Mechanism Of Zinc Sulfate In Improving Fertility In Obese Rats Analyzed By Sperm Proteomic Analysis. *Biomed Research International*, v.2020, p.1–10, 2020.

**Maldjian A, Pizzi F, Gliozzi T, Cerolini S, Penny P, Noble R.** Changes In Sperm Quality And Lipid Composition During Cryopreservation Of Boar Semen. *Theriogenology*, v.63, n.2 Spec. Iss., p.411–421, 2005.

**Malmir M, Mehranjani MS, Faraji T, Noreini SN.** Antioxidant Effect Of Vitamin E On The Male Rat Reproductive System By A High Oral Dose Of Bisphenol-A. *Toxicology Research And Application*, v.5, p.1–11, 2021.

**Mankad M, Athawara NG, Doshi H, Saiyed HN, Kumar S.** Seminal Plasma Zinc Concentration And A -Glucosidase Activity With Respect To Semen Quality. *Biol Trace Elem Res* ., v.110, n.2, p.97–106, 2006.

**Pasqualotto FF, Pasqualotto,EB, Umezu FDeM, Salvador M.** Atividades Da Superóxido-Dismutase E Catalase No Sêmen De Homens Fértéis E Inférteis. *Revista Da Amrigs*, v.50, n.5, p.130–134, 2006.

**Paz RCRDa, Gonçalves RM, Carciofi AC, Guimarães MABV, Pessuti C, Santos EF, Ferreira F, Barnabe RC.** Influence Of Nutrition On The Quality Of Semen In Jaguars In Brazilian Zoos. *International Zoo Yearbook*, v.40, n.1, p.351–359, 2006.

**Qazi IH, Angel C, Yang H, Zoidis E, Pan B, Wu Z, Ming Z, Zeng CJ, Meng Q, Han H, Zhou G.** Role Of Selenium And Selenoproteins In Male Reproductive Function: A Review Of Past And Present Evidences. *Antioxidants*, v.8, n.8, p.1–36, 1 Ago. 2019.

**Robinson JJ, Mcevoy TG, Ashworth CJ, Rooke JA, Mitchell LM.** Nutrition And Fertility In Ruminant Livestock. *Animal Feed Science And Technology*, v.126, n.3–4, p.259–276, 2006.

**Rodrigues AC, Ruiz CM, Nardo CDDDe, Mothé GB, Rossi F, Sousa DBDe, Netto HA, Souza FFDe.** Effect Of Dietary Supplementation With Omega-3 And -6 On Fresh And Frozen/Thawed Sperm Quality Of Dogs. *Semina: Ciências Agrárias*, v.38, n.5, p.3069–3076, 2017.

**Rooke JA, Shao CC, Speake BK.** Effects Of Feeding Tuna Oil On The Lipid Composition Of Pig Spermatozoa And In Vitro Characteristics Of Semen. *Reproduction*, v.121, n.2, p.315–322, 2001.

**Ross C, Morriss A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomasamy A, El-Toukhy T.** Review A Systematic Review Of The Effect Of Oral Antioxidants On Male Infertility. *Reproductive Biomedicine Online*, v.20, n.6, p.711–723, 2010.

**Saito H, Hara K, Kitajima S, Tanemura K.** Effect Of Vitamin E Deficiency On Spermatogenesis In Mice And Its Similarity To Aging. *Reproductive Toxicology*, v.98, p.225–232, 1 Dez. 2020.

**Salvio G, Cutini M, Ciarloni A, Giovannini L, Perrone M, Balercia G.** Coenzyme Q10 And Male Infertility: A Systematic Review. *Antioxidants*, v.10, n.6, p.1–16, 2021.

**Santos MC, Milani C, Zucchini P, Quirino CR, Romagnoli S, Cunha ICN.** Residual Effect After Salmon Oil Supplementation On Semen Quality And Serum Levels Of Testosterone In Dogs. *Reproduction In Domestic Animals*, v.54, n.10, p.1–7, 2019.

**Schäfer-Somi S.** New Approaches To Semen Improvement In Dogs. *Revista Brasileira De Reprodução Animal*, v.39, n.1, p.141–145, 2015.

**Schwarz C, Wirth M, Gerischer L, Grittner U, Witte AV, Köbe T, Flöel A.** Effects Of Omega-3 Fatty Acids On Resting Cerebral Perfusion In Patients With Mild Cognitive Impairment: A Randomized

- Controlled Trial. *The Journal Of Prevention Of Alzheimer's Disease*, v.5, n.1, p.26–30, 2018.
- Singh RK.** Nutraceuticals In Reproductive And Developmental Disorders. In: *Nutraceuticals: Efficacy, Safety And Toxicity*. [S.L.] Elsevier Inc., 2016. p.123–134.
- Sturman JA.** Taurine Dietary Taurine And Feline Reproduction And Development. *The Journal Of Nutrition*, v.121, n.11, p.166–170, 1991.
- Tsuneda PP, Tsuneda BH, Hatamoto-Zervoudakis LK, Zervoudakis JT, Santos Marinho WADos, Duarte MF, Araújo EB, Motheo TF, Senra ESilva LE.** Dietary Selenium Supplementation And Sperm Quality In Brangus Bulls Semen. *Ciencia Animal Brasileira*, v.20, p.1–9, 2019.
- Vernet P, Aitken RJ, Drevet JR.** Antioxidant Strategies In The Epididymis. *Molecular And Cellular Endocrinology*, v.216, n.1, p.31–39, 2004.
- Vishvkarma R, Alahmar AT, Gupta G, Rajender S.** Coenzyme Q10 Effect On Semen Parameters : Profound Or Meagre ? *Andrologia*, v.52, n.6, p.1–8, 2020.
- Watanabe T, Endo A.** Effects Of Selenium Deficiency On Sperm Morphology And Spermatocyte Chromosomes In Mice. *Mutation Research*, v.262, n.2, p.93–99, 1991.
- Yáñez-Ortiz I, Catalán J, Delgado-Bermúdez, Carluccio A, Miró J, Yeste M.** Veterinary Sciences Addition Of Reduced Glutathione ( Gsh ) To Freezing Medium Reduces Intracellular Ros Levels In Donkey Sperm. *Veterinary Sciences*, v.8, n.12, p.1–17, 2021.
- Zentrichová V, Pechová A, Kovaříková S.** Selenium And Dogs: A Systematic Review. *Animals*, v.11, n.2, p.1–11, 1 Feb. 2021.
-