

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 2020/03/05.



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



EFEITOS DA EXPOSIÇÃO DE RATOS MACHOS *WISTAR*
ADULTOS A ESTATINAS E INIBIDORES DE RECAPTURA DE
NEUROTRANSMISSORES SOBRE PARÂMETROS
REPRODUTIVOS E A FERTILIDADE

PATRÍCIA VILLELA E SILVA

Tese apresentada ao Instituto de Biociências,
Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do
título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em
Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração
Biologia Celular Estrutural e Funcional.

Orientadora: Prof.^a Dra. Wilma De Grava Kempinas

**BOTUCATU – SP
2018**

Instituto de Biociências - Seção Técnica de Pós-Graduação
Distrito de Rubião Júnior s/n CEP 18618-970 Cx Postal 510 Botucatu-SP Brasil
Tel (14) 3880-0780 posgraduacao@ibb.unesp.br



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"Julio de Mesquita Filho"

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

EFEITOS DA EXPOSIÇÃO DE RATOS MACHOS *WISTAR*
ADULTOS A ESTATINAS E INIBIDORES DE RECAPTURA DE
NEUROTRANSMISSORES SOBRE PARÂMETROS
REPRODUTIVOS E A FERTILIDADE

PATRÍCIA VILLELA E SILVA

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. WILMA DE GRAVA KEMPINAS

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração Biologia Celular Estrutural e Funcional.

Orientadora: Prof.^a Dra. Wilma De Grava Kempinas

**BOTUCATU – SP
2018**

Instituto de Biociências - Seção Técnica de Pós-Graduação
Distrito de Rubião Júnior s/n CEP 18618-970 Cx Postal 510 Botucatu-SP Brasil
Tel (14) 3880-0780 posgraduacao@ibb.unesp.br

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Silva, Patricia Villela e.

Efeitos da exposição de ratos machos wistar adultos a estatinas e inibidores de recaptura de neurotransmissores sobre parâmetros reprodutivos e a fertilidade / Patricia Villela e Silva. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Wilma De Grava Kempinas
Capes: 20600003

1. Rosuvastatina cálcica. 2. Sinvastatina. 3. Sibutramina. 4. Bupropiona. 5. Reprodução. 6. Fecundidade.

Palavras-chave: Bupropiona; Reprodução; Rosuvastatina; Sibutramina; Sinvastatina.

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, José Renato da Silva e Leila Maria Villela e Silva e ao meu irmão, Daniel Villela e Silva, que sempre estiveram presentes, apoiando e incentivando a lutar pelos meus sonhos mesmo à distância, e ao meu namorado Luiz Augusto Bovolenta, pelo companheirismo e carinho.

Agradecimentos

Agradeço a Deus pelas conquistas, pela proteção, pela fé nos momentos difíceis e por colocar verdadeiros anjos no meu caminho e manter as pessoas que amo sempre ao meu lado.

Aos meus pais, por estarem sempre ao meu lado me motivando, apoiando e seguindo os meus passos mesmo que longe. Pelo amor incondicional que me dá forças na caminhada da vida, e por tornarem meus sonhos os deles.

Ao meu irmão, Daniel Villela e Silva, pelo carinho imenso que sempre me deu, pelos conselhos e apoio às minhas decisões. Por compartilhar alegrias e tristezas, comemorando cada vitória alcançada.

Ao meu namorado, Luiz Augusto Bovolenta (Chokito), pelos momentos de felicidade compartilhados, por tornar a vida mais simples e leve. Pelas risadas de todos os dias, pela companhia nas madrugadas e finais de semana da Unesp e por ser o aluno mais questionador durante meus ensaios antes de dar aula. Não posso esquecer a paciência e carinho incondicional nas épocas de TPM.

À minha orientadora, Dra. Wilma De Grava Kempinas, pelos seis anos em minha vida, ensinando, incentivando e demonstrando confiança. Pelos conselhos e inúmeras oportunidades, e pela contribuição para meu crescimento profissional, principalmente por me ajudar a descobrir o verdadeiro amor pelo ensino. Por compartilhar experiências e me conduzir nos caminhos da ciência. Agradeço também pela paciência, empenho e dedicação para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Gary R. Klinefelter, por me receber em seu laboratório e fornecer oportunidade de adquirir novos conhecimentos. Pela empolgação com os resultados positivos e estímulo pela busca da solução dos erros nos resultados negativos. Pelas risadas e piadas que, mesmo quando algo dava errado, me estimulavam a tentar novamente. Gostaria que soubesse o quanto sou grata por ter trabalhado esses seis meses juntos.

Ao Juan Soarez, pelo auxílio com as “burocracias” na minha ida e estadia fora do Brasil. Pelas experiências compartilhadas e pelos ensinamentos na execução de novas técnicas durante esta etapa importante da minha formação como pesquisadora.

À Lillian F. Strader, minha amiga e mãe norte-americana, pelo companheirismo e preocupação em fazer com que eu me sentisse em casa. Pela troca de experiências e conhecimento, importantes para a minha carreira acadêmica. E pelos maravilhosos cookies de cada dia acompanhados a bilhetinhos.

Aos meus sogros Délcio Bovolenta e Antônia Clélia, pelos bons momentos em Botucatu e por me acolherem como parte da família quando mais precisei.

Aos meus familiares, pelo carinho, amor e incentivo. Pelo exemplo de união, e por manterem-se sempre “antenados” dando conselhos e apoio.

À Dra. Arielle Cristina Arena, pela contribuição no meu crescimento acadêmico e pelos conselhos na preparação das aulas, compartilhando seu conhecimento.

À Bárbara Campos Jorge e Paola Balin, vizinhas de laboratório, companheiras de monitoria e amigas de quarto.

À Isabela, Danielle, Rafael e Emilia, pela amizade, carinho e companhia durante os seis meses de experiência acadêmica longe do Brasil. Por dividirem momentos de saudades e alegrias, e por terem sido minha família provisória durante o intercâmbio.

Às meninas do “Predinho 481”, Jaqueline Rinaldi, Ketlin Tassiani Colombelli, Priscila Santos, Talita Mello, Maëla Péron Gomide, Jéssica Komuro e Marina Passos, por transformarem Botucatu em minha casa, e pelas inúmeras comemorações e conselhos.

A todos os meus amigos, especialmente à Mirian Matsumoto, Paula Zaghetto, Débora Barbeta Grinnet, Sarah Soares e Danielle Lima, pela amizade mesmo à distância, e por fazerem parte da minha vida.

Aos colegas de laboratório, antigos e novos, que juntos vivenciaram e compartilharam momentos de correria, aprendizagem e comemorações. Pelo trabalho em equipe, pelas experiências compartilhadas e momentos de risadas. Nada como umas pipocas doces para enganar a fome (Cibele dos Santos Borges), uma carona “com emoção” para as aulas de inglês (Josiane de Lima Rosa) ou até mesmo um “passeio” com a cadeira pelo corredor para descontrair (Gabriela Missassi).

À Thamiris Figueiredo e Tainá Louise Pacheco, pessoas que foram essenciais para a realização deste trabalho, e que me acompanharam desde o início, estando presentes mesmo na correria com suas obrigações com a graduação.

Ao Prof. Dr. André Sampaio Pupo e seus alunos, André Muller e Dr. Luiz Ricardo de Almeida Kiguti, pela oportunidade de desenvolver ensaios farmacológicos em colaboração e pelos ensinamentos e discussões científicas.

À Luciana, secretária do departamento de morfologia, e Davi, secretário da pós-graduação, pelo suporte de sempre.

Ao técnico de laboratório José Eduardo Bozano, pelo suporte, por ser sempre prestativo e pela alegria contagiante de todo dia.

À Profa. Dra. Janete A. A. Franci e ao Dr. Ruither O. G. Carolino, pela colaboração com as dosagens hormonais.

À Dona Terezinha, pelo carinho, pelas risadas, e pelos chazinhos e cafés que “apareciam” no laboratório.

À Dra. Amy M. Pastva e Dra. Laura Sutherland, amigas que me acolheram em Durham, pela troca de experiências, cultura, conhecimento compartilhados e pela estadia.

À Dra. Adriana Lúcia Mendes, pela colaboração com a prescrição da sibutramina, se dispondo a ajudar sempre que necessário, mesmo com seu tempo corrido com ambulatório e aulas. Pela curiosidade sobre os resultados deste trabalho e a valorização da sua importância na área da saúde.

À banca, por disponibilizar seu tempo para contribuir com o aperfeiçoamento deste trabalho e uma melhor divulgação dos resultados obtidos.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, pelo apoio financeiro para realização deste trabalho (Processos n.º. 2014/15566-2 e 2016/20722-9).

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pela bolsa de doutorado.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo suporte financeiro (Processo n.º. 308842/2013-8).

Ao Departamento de Morfologia do Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP.

Epígrafe

*“A vida só pode ser compreendida olhando-se para
trás; mas só pode ser vivida olhando-se para frente”*

Soren Kierkegaard

Sumário

| | |
|---|----|
| Resumo | 11 |
| Abstract | 12 |
| Introdução | 13 |
| 1. Obesidade e dislipidemias | 13 |
| 2. Trato genital masculino | 14 |
| 2.1. Testículos | 15 |
| 2.2. Epidídimos | 17 |
| 2.3. Glândulas sexuais acessórias | 19 |
| 2.4. Pênis | 19 |
| 3. Lipídios, colesterol e os andrógenos | 20 |
| 3.1. Biossíntese do colesterol | 20 |
| 3.2. Transporte e excreção do colesterol | 21 |
| 3.3. Biossíntese dos andrógenos | 22 |
| 3.4. Mecanismo de ação dos andrógenos | 25 |
| 4. Estatinas | 25 |
| 4.1. Mecanismo de ação das estatinas | 27 |
| 4.2. Efeitos pleiotrópicos das estatinas | 28 |
| 4.3. Farmacocinética das estatinas | 28 |
| 4.4. Efeitos adversos das estatinas | 29 |
| 4.5. Efeitos das estatinas sobre o sistema genital | 30 |
| 5. Fármacos utilizados no tratamento da obesidade | 33 |
| 5.1. Sibutramina | 33 |
| 5.1.1. Farmacocinética da sibutramina | 35 |
| 5.1.2. Efeitos adversos da sibutramina | 35 |
| 5.1.3. Efeitos da sibutramina sobre o sistema genital | 36 |
| 5.1.4. Comercialização da sibutramina no âmbito nacional e internacional | 38 |
| 5.2. Bupropiona | 40 |
| 5.2.1. Efeitos da bupropiona sobre o sistema genital | 41 |
| Justificativa e Relevância do Tema | 44 |
| Objetivos | 45 |
| Capítulo I: Effects of the exposure to sibutramine and/or rosuvastatin on reproductive parameters of adult male rats | 46 |

| | |
|--|------------|
| Highlights | 48 |
| Abstract | 49 |
| Introduction | 50 |
| Materials and methods | 52 |
| Results | 60 |
| Discussion | 62 |
| Conclusions | 68 |
| Acknowledgements | 69 |
| References | 69 |
| Conflict of interest statement | 72 |
| Legends of figures | 73 |
| Tables | 74 |
| Figures | 80 |
| Capítulo II. Androgen depletion and alterations in the reproductive tract of adult male rats exposed to bupropion and simvastatin | 84 |
| Abstract | 86 |
| Introduction | 87 |
| Materials and methods | 90 |
| Results | 101 |
| Discussion | 103 |
| Acknowledgements | 106 |
| References | 107 |
| Conflict of interest statement | 110 |
| Legends of figures | 111 |
| Tables | 113 |
| Figures | 115 |
| Conclusões | 122 |
| Referências Bibliográficas da Introdução | 123 |
| Apêndices | 140 |
| Apêndice 1 | 141 |
| Apêndice 2 | 147 |
| Apêndice 3 | 154 |
| Anexo | 162 |

Resumo

A obesidade é um problema mundial de saúde pública associada ao aumento do risco de síndrome metabólica, dislipidemia, entre outras comorbidades. Entre os fármacos utilizados no tratamento de pacientes obesos estão as estatinas, como a rosuvastatina e sinvastatina, as quais reduzem os níveis séricos de colesterol, precursor de testosterona, e os agentes inibidores de recaptura de neurotransmissores, como a sibutramina e a bupropiona, utilizados na redução do peso corpóreo. Estudos anteriores relataram efeitos adversos da exposição isolada a estes fármacos sobre parâmetros reprodutivos masculinos. Considerando a exposição de pacientes obesos a estatinas e inibidores da recaptura de neurotransmissores, o presente estudo objetivou investigar os efeitos da co-exposição à rosuvastatina e sibutramina, bem como a co-exposição à sinvastatina e bupropiona, sobre os parâmetros reprodutivos em ratos adultos. Para isso, foram realizados dois experimentos. No primeiro experimento, ratos adultos (90 dias) alocados nos grupos controle (salina e dimetilsulfóxido), rosuvastatina (5 mg/kg de rosuvastatina), sibutramina (10 mg/kg de sibutramina) e rosuvastatina associada à sibutramina (n = 26-28/grupo) foram tratados via oral por 70 dias. No segundo experimento, ratos adultos (70 dias) alocados nos grupos controle (água destilada), sinvastatina (50 mg/kg de sinvastatina), bupropiona (30 mg/kg de bupropiona) e sinvastatina associada à bupropiona (n = 20/grupo) foram tratados via oral por 52 dias. No primeiro experimento, o tratamento com rosuvastatina, isolado ou associado à sibutramina, resultou em hiperplasia nas células claras do epidídimo. A exposição à sibutramina, isolada ou associada à rosuvastatina, resultou em redução do consumo alimentar, do peso corpóreo e de órgãos reprodutores, dos níveis séricos de testosterona e aumento do índice de espermatozoides com gota citoplasmática, comparado aos grupos controle e rosuvastatina. As reservas e o tempo de trânsito espermático pelo epidídimo também foram reduzidos nesses grupos, sendo potencializados pela co-exposição aos fármacos. Não foi observado alteração na morfologia testicular, na morfologia e motilidade espermática, bem como na expressão da enzima 3 β -HSD, porém, a co-exposição resultou em atraso na ejaculação e redução do potencial fértil após acasalamento natural, comparado aos grupos controle e rosuvastatina, sugerindo possível sinergismo entre os fármacos. No segundo experimento, todos os grupos experimentais apresentaram redução nos níveis de testosterona sérica e intratesticular, comparado ao grupo controle. Alteração na motilidade espermática e redução da síntese de testosterona pelas células de Leydig foram observadas no grupo tratado com sinvastatina. A exposição à sinvastatina, isolada ou associada à bupropiona, resultou em hiperplasia de células claras no epidídimo e aumento no índice de espermatozoides com gota citoplasmática. Não foi observado alteração no peso dos órgãos reprodutores, na morfologia espermática, na morfologia e morfometria testicular, bem como na expressão da enzima 3 β -HSD, porém, a co-exposição resultou em redução do potencial fértil, sugerindo possível sinergismo entre os fármacos. Considerando que ratos apresentam maior eficiência reprodutiva comparada a humanos, os resultados obtidos nos dois experimentos podem indicar riscos reprodutivos em homens co-expostos a estatinas e inibidores de recaptura de neurotransmissores.

Palavras-chave: rosuvastatina, sinvastatina, sibutramina, bupropiona, reprodução.

Abstract

Obesity is a global public health problem associated with an increased risk of metabolic syndrome, dyslipidemia, and other comorbidities. The drugs used to treat obese patients include statins, as rosuvastatin and simvastatin, which reduce serum levels of cholesterol, a precursor of testosterone, and neurotransmitter reuptake inhibitors, such as sibutramine and bupropion, used to reduce body weight. Previous studies reported adverse effects of the isolated exposure to these drugs on male reproductive parameters. Considering the exposure of obese patients to statins and neurotransmitter reuptake inhibitors, the present study aimed to investigate the effects of the co-exposure to rosuvastatin and sibutramine, as well as the co-exposure to simvastatin and bupropion, on reproductive parameters in adult male rats. For this, two experiments were conducted. In the first experiment, adult male rats (90 days) allocated into control (saline and dimethylsulfoxide), rosuvastatin (5 mg/kg rosuvastatin), sibutramine (10 mg/kg sibutramine) and rosuvastatin combined with sibutramine (n = 26-28 / group) were treated orally for 70 days. In the second experiment, adult male rats (70 days) allocated into control (distilled water), simvastatin (50 mg/kg simvastatin), bupropion (30 mg/kg bupropion) and simvastatin combined with bupropion (n = 20 / group) were treated for 52 days. In the first experiment, treatment with rosuvastatin, alone or in combination with sibutramine, resulted in hyperplasia in the clear cells of epididymis. Exposure to sibutramine, alone or in combination with rosuvastatin, resulted in reduced food intake, body and reproductive organ weights, serum testosterone levels, and increased index of spermatozoa with cytoplasmic droplets compared to the control and rosuvastatin groups. Sperm reserves and transit time through the epididymis were also reduced in these groups and potentiated by co-exposure to the drugs. No alterations in the testicular morphology, sperm morphology and motility, as well as expression of 3 β -HSD enzyme were observed, however, the co-exposure resulted in delayed ejaculation and reduction of fertile potential after natural mating, compared to the control and rosuvastatin groups, suggesting possible synergism between the drugs. In the second experiment, all the experimental groups presented reduction in serum and intratesticular testosterone levels, compared to the control group. Alteration in sperm motility and reduction of testosterone synthesis by Leydig cells were observed in the simvastatin-treated group. Exposure to simvastatin, isolated or associated with bupropion, resulted in hyperplasia of clear cells from the epididymis and increased index of sperm with cytoplasmic droplet. No alterations in the reproductive organ weights, sperm morphology, testicular morphology and morphometry, and expression of 3 β -HSD enzyme were observed, however, the co-exposure resulted in reduced fertility potential, suggesting synergism between the drugs. Considering that rats have a higher reproductive efficiency compared to humans, the results obtained in these two experiments may indicate reproductive risks in men co-exposed to statins and neurotransmitter reuptake inhibitors.

Keywords: rosuvastatin, simvastatin, sibutramine, bupropion, reproduction.

1. Obesidade e dislipidemias

O sobrepeso e a obesidade estão entre os maiores problemas de saúde pública que vem crescendo a nível mundial nos últimos 30 anos (Ananthapavan *et al.*, 2014). De acordo com a *World Health Organization* (WHO), a prevalência mundial de obesidade dobrou entre 1980 e 2014, sendo as taxas de 1,9 bilhões de adultos (39%) com sobrepeso e 600 milhões (13%) de adultos obesos em 2014 (WHO, 2016). Nos Estados Unidos, mais de dois terços da população adulta (70,2%) encontra-se em condições de sobrepeso ou obesidade e, entre os indivíduos obesos (37,7%), 7,7% encontra-se em situação de obesidade mórbida (NIDDK, 2017).

Pode-se definir o sobrepeso e a obesidade como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura no tecido adiposo decorrente do desequilíbrio entre calorias ingeridas e gastas (Nammi *et al.*, 2004), sendo mensurados pelo índice de massa corporal (IMC), o qual é obtido através da divisão da massa corporal (quilogramas, Kg) pelo quadrado da estatura (metros ao quadrado, m²) (Antipatis & Grill, 2001). Em adultos, índices entre 25 a 29,9 são categorizados como sobrepeso, enquanto índices maiores ou iguais a 30 são considerados obesidade (Antipatis & Grill, 2001), e valores maiores ou iguais a 40 classificam-se como obesidade severa (NIDDK, 2017).

Considerada uma pandemia global (Ng, 2014), a obesidade é uma doença crônica multifatorial, de origem genética, metabólica, hormonal, psicológica, sociocultural e funcional (Hillegass & Sadowsky, 2001; Ananthapavan *et al.*, 2014; NHLBI, 2017), e está associada a diversas morbidades, como câncer, hipertensão pulmonar, problemas gastrointestinais e pulmonares, osteoartrites, diabetes, síndrome metabólica, doenças cardíacas e depressão (Hillegass & Sadowsky, 2001; Withrow & Alter, 2011; Bray, 2013; NHLBI, 2017), levando à redução da expectativa de vida (Whitlock *et al.*, 2009). Uma análise de 57 estudos realizados em uma população de 894.576 adultos revelou que a obesidade reduz a expectativa de vida em 2 a 4 anos, enquanto a obesidade mórbida leva à redução em até 10 anos (Whitlock *et al.*, 2009).

Além de representar um alto custo para a sociedade, a obesidade pode levar ao aumento do risco de doenças cardiovasculares devido a vários fatores, incluindo a elevação da pressão arterial, dos níveis séricos de glicose e insulina, da superprodução hepática de apolipoproteína B e dislipidemias (Klop *et al.*, 2013).

As dislipidemias consistem em alterações nos níveis séricos de lipídios (colesterol, triglicerídeos ou ambos), sendo a hiperlipidemia caracterizada pela elevação dos níveis de colesterol total, triglicerídeos, lipoproteínas de baixa densidade (*Low Density Lipoproteins*;

LDL, bem como redução dos níveis de lipoproteínas de alta densidade (*High Density Lipoproteins*); HDL (Hillegass & Sadowsky, 2001; Klop *et al.*, 2013). O tratamento da dislipidemia é recomendado quando os níveis de LDL e colesterol total apresentam-se maiores que 190 mg/dL e 240 mg/dL, respectivamente (Hillegass & Sadowsky, 2001).

A hiperlipidemia, evento extremamente comum na população obesa, é considerada um fator de risco para doenças cardiovasculares, devido aos elevados níveis de colesterol, sendo responsável por mais de 25% dos casos de mortes no mundo (Grover *et al*, 2017). Altos níveis de colesterol podem resultar em acúmulo de gordura na parede arterial, levando à aterosclerose e a várias patologias cardiovasculares, como trombose, infarto, entre outras (Ciccone, 2011).

Segundo a WHO (2017), um terço da doença isquêmica do coração é resultado dos altos níveis de colesterol. Estudos relatam que a redução em 10% do colesterol em homens adultos com 40 anos de idade pode resultar em 50% da redução de doenças cardíacas em até cinco anos, sendo que a mesma taxa de redução dos níveis de colesterol em homens com 70 anos pode levar à redução de 20% de doenças cardíacas (WHO, 2017).

Várias intervenções podem ser utilizadas no controle do peso corpóreo e dos níveis lipídicos de pacientes obesos, como a dieta, exercício físico, cirurgia e medicamentos. Entretanto, alguns pacientes apresentam dificuldade no controle desses parâmetros através de métodos não farmacológicos, sendo necessária a intervenção com medicamentos (Ciccone, 2011). Entre os fármacos que promovem redução dos níveis lipídicos e do peso corpóreo estão, respectivamente, as estatinas (ex: rosuvastatina e sinvastatina e os inibidores de recaptura de neurotransmissores (ex: sibutramina e bupropiona (Svacina *et al.*, 2007; Nylén *et al*, 2013; Benaiges *et al.*, 2017; Golden, 2017).

Conclusões

Nossos resultados indicam que, nessas condições experimentais, a exposição isolada ou combinada a estatinas e inibidores de recaptura de neurotransmissores promoveu efeitos adversos sobre parâmetros reprodutivos em ratos adultos, tais como redução do peso corpóreo e de órgãos reprodutores, da concentração sérica e intratesticular de testosterona, da síntese de testosterona pelas células de Leydig, da motilidade espermática, do comportamento sexual e da morfologia epididimária, bem como aumento do índice de espermatozoides com gota citoplasmática. Não foi observado alteração na morfologia testicular e espermática, bem como na expressão da enzima 3β -HSD, porém, a co-exposição resultou na redução do potencial fértil, indicando possível sinergismo entre os fármacos.

Sabendo-se que roedores apresentam maior eficiência reprodutiva comparada à espécie humana, os resultados obtidos no presente trabalho indicam potencial risco reprodutivo em homens expostos a estatinas e inibidores de recaptura de neurotransmissores durante a idade adulta. Novos estudos são necessários para investigar a atividade de enzimas esteroidogênicas, a contratilidade e reserva endógena de neurotransmissores nos órgãos reprodutores, bem como possíveis efeitos da combinação desses fármacos sobre a prole.

Referências Bibliográficas da Introdução

- ABBOTT DE, PRITCHARD C, CLEGG NJ, FERGUSON C, DUMPIT R, SIKES RA, et al. Expressed sequence tag profiling identifies developmental and anatomic partitioning of gene expression in the mouse prostate. *Genome Biol*, v.4, n.12, p.R79, 2003.
- ADAMS, S.P.; SEKHON, S.S.; WRIGHT, J.M. Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev*, (11):CD010254, 2014.
- ALLEGRI, P. R. Synopsis of the Organ Anatomy. In: KRINKE, G. J. *The Laboratory Rat*. 1.ed. San Diego: Academic Press, p.283-319, 2000.
- AL-ASMARI, A.K.; ULLAH, Z.A.L.; MASOUDI, A.S.; AHMAD, I. Simultaneous administration of fluoxetine and simvastatin ameliorates lipid profile, improves brain level of neurotransmitters, and increases bioavailability of simvastatin. *J Exp Pharmacol*, v.9, p.47-57, 2017.
- ANANTHAPAVAN, J; SACKS, G.; MOODIE, M.; CARTER, R.. Economics of Obesity- Learning from the Past to Contribute to a Better Future. *Int J Environ Res*, v.11, p.4007-4025, 2014.
- ANDERSSON, K.E. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev*, v.63, p.811-859, 2011.
- ANTIPATIS, V.J.; GRILL, T.P. Obesity as a Global Problem. In: *International Textbook of obesity*. Bjorntorp. (Ed.) John Wiley & Sons Ltd., Chichester, Inglaterra, 2001. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0470846739.ch1/summary>>. Acesso: 10 ago., 2017.
- ANVISA, AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017. Inibidores de Apetite. Sibutramina e remédios para emagrecer: entenda. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/rss/-/asset_publisher/Zk4q6UQCj9Pn/content/id/3423550>. Acesso em: 15 jul., 2017.
- ARCA, M. & GASPARDONE, A. Atorvastatin efficacy in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Drugs*. v.67, n.1, p.29-42. 2007.
- AZZARITO, C.; BOIARDI, L.; VERGONI, W.; ZINI, M.; PORTIOLI, I. Testicular function in hypercholesterolemic male patients during prolonged simvastatin treatment. *Horm Metab Res*, v.28, p.193-8, 1996.
- BAHIE M. A. & KLINEFELTER, G.R. Capítulo 21: Male Reproductive Toxicology: Environmental Exposures versus Reproductive Competence. In. *Mammalian Toxicology*, (ED) John Wiley & Sons, Ltd, 2015. DOI: 10.1002/9781118683484.ch21.
- BALLANTYNE, C.M. Clinical trial endpoints: angiograms, events, and plaque instability. *Am J Cardiol*. v.82, n.6A, p.5M-11M, 1998.

- BARCELING, B.; ELFHAG, K.; ROOTH, P.; RÖSSNER, S. Short-term effects of sibutramine (Reductil) on appetite and eating behavior and the long-term therapeutic outcome. *Int J Obes Relat Metab Disord.*, v.27, n.6, p.693-700, 2003.
- BELLENTANI, F.F.; FERNANDES, G.S.A.; PEROBELLI, J.E.; PACINI, E.S.A.; KIGUTI, L.R.A.; PUPO, A.S.; KEMPINAS, W.G. Acceleration of Sperm Transit Time and Reduction of Sperm Reserves in the Epididymis of Rats Exposed to Sibutramine. *Jandrol.*, v.32, n.6, p.718-724, 2011.
- BENAIGES, D.; PEDRO-BOTET, J.; FLORES-LE ROUX, J.A.; CLIMENT, E.; GODAY, A. Past, present and future of pharmacotherapy for obesity. *Clin Investig Arterioscler*, 2017. doi: 10.1016/j.arteri.2017.06.002. [Epub ahead of print]
- BEVERLY, B.E.; LAMBRIGHT, C.S.; FURR, J.R.; SAMPSON, H.; WILSON, V.S.; MCINTYRE, B.S.; FOSTER, P.M.; TRAVLOS, G.; GRAY, L.E. JR. Simvastatin and dipentyl phthalate lower ex vivo testicular testosterone production and exhibit additive effects on testicular testosterone and gene expression via distinct mechanistic pathways in the fetal rat. *Toxicol Sci.*, v.141, n.2, p.524-37, 2014.
- BINKLEY, K.; KNOWLES, S.R. Sibutramine and panic attacks. *Am J Psychiatry*, v.159, p.1793-4, 2002.
- BORGES, C.S.; MISSASSI, G.; PACINI, E.S.A.; KIGUTI, L.R.A.; SANABRIA, M.; SILVA, R.F.; BANZATO, T.P.; PEROBELLI, J.E.; PUPO, A.S.; KEMPINAS, W.G. Slimmer or Fertile? Pharmacological Mechanisms Involved in Reduced Sperm Quality and Fertility in Rats Exposed to the Anorexigen Sibutramine. *PLoS ONE*, v.8, n.6, p.1-10, 2013.
- BOS, S.; YAYHA, R.; VAN LENNEP, J.E. Latest developments in the treatment of lipoprotein (a). *Curr Opin Lipidol*, v.25, n.6, p.452-60, 2014.
- BRASIL. Lei nº 13.454, de 23 de junho de 2017. Autoriza a produção, a comercialização e o consumo, sob prescrição médica, dos anorexígenos sibutramina, anfepramona, femproporex e mazindol. *Diário Oficial da União, Brasília, DF*, 26 jun. 2017. Seção 1, p. 1.
- BRAY, G.A. Why Do We Need Drugs to Treat the Patient with Obesity? *Obesity*, v.21, p.893-899, 2013.
- CADWALLADER, A.B.; LIM, C.S.; ROLLINS, D.E.; BOTRÈ, F. The androgen receptor and its use in biological assays: looking toward effect-based testing and its applications. *J Anal Toxicol*, v.35, n.9, p.594-607, 2011.
- CAREY, M.A.; CARD, J.W.; VOLTZ, J.W.; GERMOLEC, D.R.; KORACH, K.S.; ZELDIN, D.C. The impact of sex and sex hormones on lung physiology and disease: lessons from animal studies. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, v.293, n.2, p.L272-8, 2007.

- CARREAU, S.; LAMBARD, S.; DELALANDE, C.; DENIS-GALERAUD, I.; BILINSKA, B.; BOURGUIBA, S. Aromatase expression and role of estrogens in male gonad: A review. *Reprod. Biol. Endocrinol*, v.1, p.35, 2003.
- CATAPANO, A.L.; PIRILLO, A.; NORATA, G.D. Vascular inflammation and low density lipoproteins: is cholesterol the link? A lesson from the clinical trials. *Br J Pharmacol.*, 2017, doi. 10.1111/bph.13805 [Epub ahead of print].
- CAVARIANI, M. M.; KIGUTI, L. R. A.; ROSA, J. L.; LEITE, G. A. A.; SILVA, P. V.; PUPO, A. S.; KEMPINAS, W. G. Bupropion treatment increases epididymal contractility and impairs sperm quality with no effects on epididymal sperm transit time of male rat. *J Appl Toxicol*, v.35, p.1007-1016, 2015.
- CHAKRABARTI, M.; GHOSH, I.; JANA, A.; GHOSH, M.; MUKHERJEE, A. Genotoxicity of antiobesity drug orlistat and effect of caffeine intervention: an in vitro study. *Drug Chem Toxicol.*, v.40, n.3, p.339-343, 2017.
- CHENG, C. Y.; MRUK, D. D. A local autocrine axis in the testes that regulates spermatogenesis. *Nat Rev Endocrinol*, v.6, p.380-395, 2010.
- CICCONE, C.D. Physical Therapy Associated with Obesity. In: DeTURK, W.E. & CAHALIN, L.P. *Cardiovascular and Pulmonary Physical Therapy: An Evidence-Based Approach*. 2 ed. McGraw-Hill Companies, Inc., China, 2011.
- CIURLEO, R.; BRAMANTI, P.; MARINO, S. Role of statins in the treatment of multiple sclerosis. *Pharmacol Res*, v.87, p.133-143, 2014.
- CLAYTON, A.H.; PRADKO, J.F.; CROFT, H.A.; MONTANO, C.B.; LEADBETTER, R.A.; BOLDEN-WATSON, C.; BASS, K.I.; DONAHUE, R.M.; JAMERSON, B.D.; METZ, A. Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants. *J Clin Psychiatry*, v.63, n.4, p.357-366, 2002.
- CONNOLLY, I.P.; LIU, Y.L.; FROST, I.; RECKLESS, I.P.; HEAL, D.J.; STOCK, M.J. Thermogenic effect of sibutramine and its metabolites. *Br J Pharmacol.*, v.126, p.1487–1495, 1999.
- CORDEIRO, Q. & VALLADA, H. Sibutramine-induced mania episode in a bipolar patient. *Int J Neuropsychopharmacol.*, v.5, p.283- 4, 2002.
- CORNWALL, G.A. New insights into epididymal biology and function. *Human Reprod Update*, v.15, n.2, p.213–227, 2009.
- CORSINI, A.; BELLOSTA, S.; BAETTA, R.; FUMAGALLI, R.; PAOLETTI, R.; BERNINI, F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther.*, v.84, n.3, p.413-428, 1999.
- CROFT, H.A. Understanding the Role of Serotonin in Female Hypoactive Sexual Desire Disorder and Treatment Options. *J Sex Med.*, v.14, n.12, p.1575-1584, 2017.

- CYR, D.G.; GREGORY, M.; DUBÉ, E.; DUFRESNE, J.; CHAN, P.T.; HERMO, L.; GAIL, A. Cornwall New insights into epididymal biology and function *Human Reprod Update*, v.15, n.2, p.213-227, 2009.
- DAVIDSON, M. H. Rosuvastatin: a highly efficacious statin for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opin Investig Drugs*, v. 11, n. 3, p.125-141, 2002.
- DE LONG, N.; HYSLOP, J.R.; NICHOLSON, C.J.; MORRISON, K.M.; GERSTEIN, H.C.; HOLLOWAY, A.C. Postnatal metabolic and reproductive consequences of fetal and neonatal exposure to the smoking cessation drug bupropion. *Reprod Sci.*, v.20, n.10, p.1156-1161, 2013.
- De OLIVEIRA, D.M.; De OLIVEIRA, E.M.; FERRARI, M. De F.; SEMEDO, P.; HIYANE, M.I.; CENEDEZE, M.A.; PACHECO-SILVA, A.; CÂMARA, N.O.; PERON, J.P. Simvastatin ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibiting Th1/Th17 response and cellular infiltration. *Inflammopharmacology*, v.23, n.6, p.343-54, 2015.
- DING, J.; JIANG, D.; KURCZY, M.; NALEPKA, J.; DUDLEY, B.; MERKEL, E. I.; PORTER, F. D.; EWING, A. G.; WINOGRAD, N.; BURGESS, J.; MOLYNEAUX, K. Inhibition of HMG CoA reductase levels an unexpected role for cholesterol during PGC migration in the mouse. *BMC Developmental Biology*, v.8, n.120, p.1-14, 2008.
- DOSTAL, L.A.; SCHARDEIN, J.L.; ANDERSON, J.A. Developmental toxicity of the HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin, in rats and rabbits. *Teratology*, v.50, n.6, p.387-394, 1994.
- EDISON, R.J. & MUENKE, M. Central nervous system and limb anomalies in case reports of first trimester statin exposure. *New England Journal of Medicine*, v. 350, n. 15, p. 1579-1582, 2004.
- EL-HAJJAJI, F.Z.; OUMEDDOUR, A.; POMMIER, A.J.; OUVRIER, A.; VIENNOIS, E.; DUFOUR, J.; CAIRA, F.; DREVET, J.R.; VOLLE, D.H.; BARON, S.; SAEZ, F.; LOBACCARO, J.M. Liver X receptors, lipids and their reproductive secrets in the male. *Biochim Biophys Acta*, v.1812, n.8, p.974-81, 2011.
- EMA, EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2010. Questions and answers on the suspension of medicines containing sibutramine. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Sibutramine_107/WC500094238.pdf>. Acesso em: 3 mai., 2017.
- ENDO, A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res*, v.33, n.11, p.1569-82, 1992.
- ESFANDIARI, N.; KHAZAEI, M.; AI, J.; BIELECKI, R.; GOTLIEB, L.; RYAN, E.; CASPER, R.F. Effect of a statin on an in vitro model of endometriosis. *Fertil Steril.*, v.87, n.2, p.257-62, 2007.

- FDA, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2003. Crestor. Advisory Committee Briefing Document/ Pharmacology/Toxicology. Disponível em: <https://www.fda.gov/ohrms/DOCKETS/ac/03/briefing/3968B1_02_F-FDA-PharmTox%20Review.pdf>. Acesso em: 8 mai., 2017.
- FDA, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2005. MERIDIA® (sibutramine hydrochloride monohydrate) Capsules. Disponível em: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4210b_04_05_sibutramineFDALabel.pdf>. Acesso em: 10 jun., 2017.
- FDA, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2010. FDA Drug Safety Communication: FDA Recommends Against the Continued Use of Meridia (sibutramine). Disponível em: <<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm228746.htm>>. Acesso em 4 de jun., 2017.
- FDA, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2011. WELLBUTRIN® (bupropion hydrochloride) Tablets. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/018644s043lbl.pdf>. Acesso em: 4 jan, 2018.
- FDA, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2012. ZOCOR (simvastatin) Tablets – FDA. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/019766s085lbl.pdf>. Acesso em: 23 dez, 2017.
- FDA, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2013. Center for Drug Evaluation and Research: Medical Review(s). Clinical Reviews. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/200153orig1s000medr.pdf>. Acesso em: 5 jul., 2017.
- FDA, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014. ZYBAN (bupropion hydrochloride) Sustained-Release Tablets. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/020711s042lbl.pdf>. Acesso em: 14 dez, 2017.
- FDA, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017a. Controlling Cholesterol with Statins. Disponível em: <<https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm293330.htm>>. Acesso em: 1 ago., 2017.
- FDA, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2017b. Tainted Weight Loss Products. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/resourcesforyou/consumers/buyingusingmedicinesafely/medicationhealthfraud/ucm234592.htm>>. Acesso em: 20 abr., 2017.
- FEINGOLD, K.R. & GRUNFELD, C. Cholesterol Lowering Drugs. In: de Groot, L.J.; Chrousos, G.; Dungan, K.; Feingold, K.R.; Grossman, A.; Hershman, J.M.; Koch, C.; Korbonits, M.; McLachlan, R.; New, M.; Purnell, J.; Rebar, R.; Singer, F.; Vinik, A., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-2016 Aug 10.
- FERNANDEZ, C.D.; PORTO, E.M.; ARENA, A.C.; KEMPINAS, W.G. Effects of altered epididymal sperm transit time on sperm quality. *Int J Androl.*, v., p.427-437, 2008.

- FIGUEIREDO, A.F.; FRANÇA, L.R.; HESS, R.A.; COSTA, G.M. Sertoli cells are capable of proliferation into adulthood in the transition region between the seminiferous tubules and the rete testis in Wistar rats. *Cell Cycle.*, v.15, n.18, p.2486-2496, 2016.
- FIGUEROA, R. Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention deficit/hyperactivity disorder in the offspring. *J Dev Behav Pediatr.*, v.31, n.8, p.641-648, 2010.
- FINER, N.; BLOOM, S.R.; FROST, G.S.; BANKS, L.M.; GRIFFITHS, J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.*, v.2, n.2, p.105-12, 2000.
- FLETCHER, P.C.; NAPOLITANO, A.; SKEGGS, A.; MILLER, S.R.; DELAFONT, B.; CAMBRIDGE, V.C.; De WIT, S.; NATHAN, P.J.; BROOKE, A.; O'RAHILLY, S.; FAROOQI, I.S.; BULLMORE, E.T. Distinct modulatory effects of satiety and sibutramine on brain responses to food images in humans: a double dissociation across hypothalamus, amygdala, and ventral striatum. *J.Neurosci.*, v.30, p.14346–14355, 2010.
- FOLEY, G.L. Overview of male reproductive pathology. *Toxicol Pathol*, v.29, n.1, p.49-63, 2001.
- FRANÇA, L. R.; OGAWA, T.; AVARBOCK, M. R.; BRINSTER, R L.; RUSSELL, L. D. Germ Cell Genotype Controls Cell Cycle during Spermatogenesis in the Rat. *Biol Reprod*, v.59, p.1371-1377, 1998.
- FRANÇA, L. R.; AVELAR, G. F.; ALMEIDA, F. F. L. Spermatogenesis and sperm transit through the epididymis in mammals with emphasis on pigs. *Theriogenology*, v.63, p.300-318, 2005.
- FRANCIA-FARJE, L.A.D.; SILVA, D.S.; VOLPATO, G.T.; FERNANDES, G.S.A.; CARNIETTO, N.; CICOGNA, A.C.; KEMPINAS, W.G. Sibutramine Effects on the Reproductive Performance of Pregnant Overweight and Non-Overweight rats. *J Toxicol Environ Health*, v.73, p. 985–990, 2010.
- GADDE, K.M.; PARKER, C.B.; MANER, L.G.; WAGNER, H.R.2nd.; LOGUE, E.J.; DREZNER, M.K.; KRISHNAN, K.R. Bupropion for weight loss: an investigation of efficacy and tolerability in overweight and obese women. *Obes Res.*, v.9, n.9, p.544-551, 2001.
- GAO, K.; SHEN, Z.; YUAN, Y., HAN, D.; SONG, C.; GUO, Y.; MEI, X. Simvastatin inhibits neural cell apoptosis and promotes locomotor recovery via activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway after spinal cord injury. *J Neurochem*, v.138, n.1, p.139-49, 2016.
- GAO, K.; WANG, G.; WANG, Y.; HAN, D.; BI, J.; YUAN, Y.; YAO, T.; WAN, Z.; LI, H.; MEI, X. Neuroprotective Effect of Simvastatin via Inducing the Autophagy on Spinal Cord Injury in the Rat Model. *Biomed Res Int.* 2015;2015:260161.

- GHANBARI, R.; EL MANSARI, M.; BLIER, P. Enhancement of serotonergic and noradrenergic neurotransmission in the rat hippocampus by sustained administration of bupropion. *Psychopharmacology*, v.217, p.61-73, 2001.
- GHASAMI, K.; FARAJI, F.; FAZELI, M.; GHAZAVI, A.; MOSAYEBI, G. Interferon β -1a and Atorvastatin in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Iran J Immunol*, v.13, n.1, p.16-26, 2016.
- GOLDEN, A. Current pharmacotherapies for obesity: A practical perspective. *J Am Assoc Nurse Pract*, v.29, S1:S43-S52, 2017.
- GOODMAN, L.S.; HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAN, A.G. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10 ed. Hardman JG, Limbird LE. (eds.). New York: The McGraw Hill Company, 2001.
- GOPALAKRISHNAN, K.; MORE, A.S.; HANKINS, G.D.; NANOVSKEYA, T.N. Postnatal Cardiovascular Consequences in the Offspring of Pregnant Rats Exposed to Smoking and Smoking Cessation Pharmacotherapies. *Reprod Sci.*, v.24, n.6, p.919-933, 2017.
- GOTTO, A.M. Jr. Interrelationship of triglycerides with lipoproteins and high-density lipoproteins. *Am J Cardiol.*, v.66, n.6, p.20A-23A, 1990.
- GREGG, D. *et al.* Rac regulates cardiovascular superoxide through diverse molecular interactions: more than a binary GTP switch. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, v.285, p.C723-C734, 2003.
- GROVER, A.; REHAN, H.S.; GUPTA, L.K.; YADAV, M. Correlation of compliance to statin therapy with lipid profile and serum HMGCoA reductase levels in dyslipidemic patients. *Indian Heart J*, v.69, p.6-10, 2017.
- GU, Q.; PAULOSE-RAM, R.; BURT, V.L.; KIT, B.K. Prescription cholesterol lowering medication use in adults aged 40 and over: United States, 2003-2012. *NCHS Data Brief*. 2014 Dec;(177):1-8.
- HALSETH, A.; SHAN, K.; WALSH, B.; GILDER, K.; FUJIOKA, K. Method of use study of naltrexone sustained release (SR)/bupropion SR on body weight in individuals with obesity. *Obesity (Silver Spring)*, v.25, n.2, p.338-345, 2017.
- HASCHEK, W.; ROUSSEAU, C. G.; WALLIG, M. A. Male reproductive system. In: *Fundamentals of toxicologic pathology*. San Diego: Academic Press, 2010, p.553-597.
- HEEBA, G.H. & HAMZA, A.A. Rosuvastatin ameliorates diabetes-induced reproductive damage via suppression of oxidative stress, inflammatory and apoptotic pathways in male rats. *Life Sci*, v.141, p.13-9, 2015.
- HEMERYCK, A.; BELPAIRE, F.M. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interactions: an update. *Curr Drug Metab.*, v.3, n.1, p.13-37, 2002.
- HENCK, J.W.; CRAFT, W.R.; BLACK, A.; COLGIN, J.; ANDERSON, A. Pre- and Postnatal Toxicity of the HMG-CoA Reductase Inhibitor Atorvastatin in Rats. *Toxicol Sci*, v. 41, p. 88-99, 1998.

- HIGGINS, A.; NASH, M.; LYNCH, A.M. Antidepressant-associated sexual dysfunction: impact, effects, and treatment. *Drug Healthc Patient Saf.*, v.2, p.141-150, 2010.
- HILLEGASS, E. & SADOWSKY, H.S. Chapter 7: Cardiopulmonary implications of specific diseases. In. *Cardiovascular and Pulmonary Therapy*, 2 ed., Filadélfia: Saunders, 2001.
- HINTON, B.T.; DOTT, H.M.; SETCHELL, B.P. Measurement of the motility of rat spermatozoa collected by micropuncture from the testis and from different regions along the epididymis. *J Reprod Fertility*, v.55, p.167-172, 1979.
- HPSCG, HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP. The effects of cholesterol lowering with simvastatin on cause-specific mortality and on cancer incidence in 20,536 high-risk people: a randomised placebo-controlled trial. *BMC Med.*, v.3, p.6, 2005.
- HSIEH, C.J. & HUANG, B. Rosuvastatin decreases testosterone levels but not sexual function in men with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, v.120, p.81-8, 2016.
- HUXLEY, R.; LEWINGTON, S.; CLARKE R. Cholesterol, coronary heart disease and stroke: a review of published evidence from observational studies and randomized controlled trials. , v.2, n.3, p.315-23, 2002.
- ICHIKI, T.; TAKEDA, K.; TOKUNOU, T.; IINO, N. EGASHIRA, K.; SHIMOKAWA, H.; HIRANO, K.; KANAIDE, H.; TAKESHITA, A. Downregulation of angiotensin II type 1 receptor by hydrophobic 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibitors in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, v.21, n.12, p.1896-901, 2001.
- JACKSON, H.C.; BEARHAM, M.C.; HUTCHINS, L.J.; MAZURKIEWICZ, S.E.; NEEDHAM, A.M.; HEAL, D.J. Investigation of the mechanisms underlying the hypophagic effects of the 5-HT and noradrenaline reuptake inhibitor, sibutramine, in the rat. *Br J Pharmacol*, v.121, p.1613-1618, 1997.
- JACOBSON, R.H.; WANG, P.; GLUECK, C. J. Myositis and rhabdomyolysis associated with concurrent use of simvastatin and nefazodone, v.277, n.4, p. 296-7, 1997.
- JADHAVAR, P.S. *et al.* Targeting prostate cancer with compounds possessing dual activity as androgen receptor antagonists and HDAC6 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, v.26, n.21, p.5222, 2016.
- JAIN, A.K.; KAPLAN, R.A.; GADDE, K.M.; WADDEN, T.A.; ALLISON, D.B.; BREWER, E.R. *et al.* Bupropion SR vs. placebo for weight loss in obese patients with depressive symptoms. *Obes Res.*, v. 10, n.10, p.1049-1056, 2002.
- JIN, R.; LI, L.; GUO, L.; LI, W.; SHEN, Q. A grapheme tip coupled with liquid chromatography tandem mass spectrometry for the determination of four synthetic adulterants in slimming supplements. *Food Chem.*, v.224, p.329-334, 2017.
- JONES, P.H.; DAVIDSON, M.H.; STEIN, E.A.; BAYS, H.E.; MCKENNEY, J.M.; MILLER, E.; CAIN, V.A.; BLASETTO, J.W. STELLAR Study Group Comparison of the efficacy and

- safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*, v.92, n.2, p.152-60, 2003.
- JORDAN, M.A. Chapter 4: Interactions with drugs and dietary supplements used for weight loss. In: El-Shemy, H. A. (Ed.): *Drug discovery*. Rijeka InTech, p.107–155, 2013.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. Aparelho Reprodutor Masculino. In: JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. *Histologia Básica*. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. p. 415-431.
- JURKIEWICZ, N.H.; GARCIA, A.G.; JURKIEWICZ, A. In vitro denervation of the rat vas deferens through hypothermic storage. *Br J Pharmacol*, v.107, p.610-615, 1992.
- KÄLLÉN, B.A. Antiobesity drugs in early pregnancy and congenital malformations in the offspring. *Obes Res Clin Pract.*, v.8, n.6, p.e571-6, 2014.
- KANG, S.Y.; LEE, S.B.; KIM, H.J.; KIM, H.T.; YANG, H.O.; JANG, W. Autophagic modulation by rosuvastatin prevents rotenone-induced neurotoxicity in an in vitro model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, v.6, n642, p.20-26, 2017.
- KAVOUSSI, R.; SEGRAVES, R.; HUGHES, A.; ASCHER, J.; JOHNSTON, J. Double-blind comparison of bupropion sustained release and sertraline in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry.*, v.58, p.532–537, 1997.
- KEMPINAS, W.D.G. & KLINEFELTER, G.R. The epididymis as a target for toxicants. In: McQueen CA, ed. *Comprehensive Toxicology*. Oxford, United Kingdom: Elsevier; 2018:112-127.
- KEMPINAS, W.G. & KLINEFELTER, G.R. Interpreting histopathology in the epididymis. *Spermatogenesis*, v.4, n.2, 2014, p.e979114.
- KEMPINAS, W.G.; SUAREZ, J.D.; ROBERTS, N.L.; STRADER, L.F.; FERREL, J.; GOLDMAN, J.M.; NAROTSKY, M.G.; PERREAULT, S.D.; EVENSON, D.P.; RICKER, D.D.; KLINEFELTER, G.R. Fertility of rat epididymal sperm after chemically and surgically induced sympathectomy. *Biol Reprod.*, v.59, p. 897-904, 1998.
- KENIS, I.; TARTAKOVER-MATALON, S.; CHEREPNIN, N.; DRUCKER, L.; FISHMAN, A.; POMERANZ, M.; LISHNER, M. Simvastatin has deleterious effects on human first trimester placental explants. *Human Reproduction*, v. 20, n.10, p.2866–2872, 2005.
- KEYSER, C.E.; DE LIMA, F.V.; DE JONG, F.H.; HOFMAN, A.; DE RIJKE, Y.B.; UITTERLINDEN, A.G.; VISSER, L.E.; STRICKER, B.H. Use of statins is associated with lower serum total and non-sex hormone-binding globulin-bound testosterone levels in male participants of the Rotterdam Study. *Eur J Endocrinol*, v.173, n.2, p.155-65, 2015.
- KLINEFELTER, G.R.; LASKEY, J.W.; AMANN, R.P. Statin drugs markedly inhibit testosterone production by rat Leydig cells in vitro: Implications for men. *Reprod Toxicol*, v.45, p.52-58, 2014.

- KLOP, B.; ELTE, J.W.; CABEZAS, M.C. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*, v.5, p.1218-1240, 2013.
- KOKKINOS, P.F.; FASELIS, C.; MYERS, J.; PANAGIOTAKOS, D.; DOUMAS, M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet*, v.381, n.9864, p.394-9, 2013.
- KRENTZ, A.J.; FUJIOKA, K.; HOMPESCH, M. Evolution of pharmacological obesity treatments: focus on adverse side-effect profiles. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, v.18, p.558–570, 2016.
- KRIVOHLAVEK, A.; ZUNTAR, I.; IVESIC, M.; ANDACIC, I.M.; SIKIC, S.; VREBCEVIC, M. Sibutramine in slimming food supplements on the Croatian market determined by validated high-pressure liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry method. *J Food Nutr Res*, v.55, n.3, p.222-228, 2016.
- KUJALA, M.; HIHNALA, S.; TIENARI, J.; KAUNISTO, K.; HASTBACKA, J.; HOLMBERG, C.; KERE, J.; HOGLUND, P. Expression of ion transport-associated proteins in human efferent and epididymal ducts. *Reproduction*, v.133, p.775-784, 2007.
- LAN, N.; VOGL, A. W.; WEINBERG, J. Prenatal Ethanol Exposure Delays the Onset of spermatogenesis in the Rat. *Alcohol Clin Exp Res*, v.37, n.7, p.1074-1081, 2013.
- LaROSA, J.C. Prevention and treatment of coronary heart disease: who benefits? *Circulation*, v.4, n.14, p.1688-92, 2001.
- LEAN, M.E. Sibutramine - a review of clinical efficacy. *Int J Obes Relat Metab Disord.*, v.21, s.1, p.S30-6, 1997.
- LEE, L.H.; ANDRASKI, A.B.; PIEPER, B.; HIGASHI, H.; SACKS, F.M.; AIKAWA, M.; SINGH, S.A. Automation of PRM-dependent D3-Leu tracer enrichment in HDL to study the metabolism of apoA-I, LCAT and other apolipoproteins. *Proteomics*, v.17, 1–2, 2017.
- LEITE, G.A.A.; FIGUEIREDO, T.M.; SANABRIA, M.; DIAS, A.F.M.G.; SILVA, P.V.E.; MARTINS Jr., A.D.C.; BARBOSA Jr., F.; KEMPINAS, W.G. Ascorbic acid supplementation partially prevents the delayed reproductive development in juvenile male rats exposed to rosuvastatin since prepuberty. *Reprod Toxicol*, 2017, doi: 10.1016/j.reprotox.2017.07.006.
- LUCCIO-CAMELO, D. C.; PRINS, G. S. Disruptor of androgen receptor signaling in males by environmental chemicals. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, v.127, p.74-82, 2011.
- LUPPINO, F.S.; DE WIT, L.M.; BOUVY, P.F.; STIJNEN, T.; CUIJPERS, P.; PENNINX, B.W.; ZITMAN, F.G. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*, v.67, n.3, p.220-229, 2010.

- MARIOTTI, K.C.; ORTIZ, R.S.; SOUZA, D.Z.; MILESKI, T.C.; FRÖEHLICH, P.E.; LIMBERGER, R.P. Trends in counterfeit amphetamine-type stimulants after its prohibition in Brazil. *Forensic Sci. Int.*, v.229, p.23–26, 2013.
- MARON, D.J.; FAZIO S.; LINTON M.F. Current perspectives on statins. *Circulation*, v.101, p.207–213, 2000.
- McTAGGART, F.; BUCKETT, L.; DAVIDSON, R.; HOLDGATE, G.; McCORMICK, A.; SCHNECK, D.; SMITH, G.; WARWICK, M. Preclinical and Clinical Pharmacology of Rosuvastatin, a New 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor. *Am J Cardiol*, v.87, p.28B–32B, 2001.
- MERONI, P.L.; RASCHI, E.; TESTONI, C.; TINCANIA, A.; BALESTRIERI, G.; MOLTENI, R.; KHAMASHTA, M.A.; TREMOLI, E.M.; CAMERA, A. Statins prevent endothelial cell activation induced by antiphospholipid (anti-beta2-glycoprotein I) antibodies: effect on the proadhesive and proinflammatory phenotype. *Arthritis Rheum*, v.44, n.12, 2001.
- MILLER, M.; DOBS, A.; YUAN, Z.; BATTISTI, W.P.; PALMISANO, J. The effect of simvastatin on triglyceride-rich lipoproteins in patients with type 2 diabetic dyslipidemia: a SILHOUETTE trial sub-study. *Curr Med Res Opin.*, v.22, n.2, p.343-350, 2016.
- MILLER, W. L. Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr. Rev*, v.9, p.295–318, 1988.
- MILLER, W.L. & BOSE, H.S. Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking. *J Lipid Res.*, v.52, p.2111-35, 2011.
- MINDNICH, R.; MOLLER, G.; ADAMSKI, J. The role of 17 betahydroxysteroid dehydrogenases. *Mol. Cell. Endocrinol*, v.218, p.7–20, 2004.
- MINSKER, D.H.; MacDONALD, J.S.; ROBERTSON, R.T.; BOKELMAN, D.L. Mevalonate supplementation in pregnant rats suppresses the teratogenicity of mevinolinic acid, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase. *Teratology*, v.28, n.3, p.449-456, 1983.
- NAMMI, S.; KOKA, S.; CHINNALA, K.M.; BOINI, K.M. Obesity: An overview on its current perspectives and treatment options. *Nutr J*, 3:3, 2004.
- NASU, K.; YUGE, A.; TSUNO, A.; NARAHARA, H. Simvastatin inhibits the proliferation and the contractility of human endometriotic stromal cells: a promising agent for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril.*, v.92, n.6, p.2097-2099, 2009.
- NELSON, D.L. & COX, M.M. Chapter 10: Lipids. In: Lehninger. Principles of biochemistry. Freeman H.W. & Company, 2013.
- NEVES, D.B.D.J.; CALDAS, E.D. Determination of caffeine and identification of undeclared substances in dietary supplements and caffeine dietary exposure assessment. *Food Chem Toxicol.*, v.105, p.194-202, 2017.

- NG, M *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, v.384, p.766-81, 2014.
- NHLBI, NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE, 2017. Overweight and Obesity. Disponível em: <<https://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/obe>>. Acesso em: 5 de ago., 2017.
- NIDDK, NATIONAL INSTITUTE OF DIABETES AND DIGESTIVE AND KIDNEY DISEASES, 2017. Overweight & Obesity Statistics. Disponível em: <<https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-statistics/overweight-obesity>>. Acesso em: 10 ago., 2017.
- NISOLI, E. & CARRUBA, M.O. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obesity Reviews*, v.1, p.127-139, 2000.
- NOJIMOTO, F.D.; PIFFER, R.C.; KIGUTI, L.R.A.; LAMEU, C.; CAMARGO, A.C.M.; PEREIRA, O.C.M.; PUPO, A.S. Multiple effects of sibutramine on ejaculation and on vas deferens and seminal vesicle contractility. *Toxicol Appl Pharmacol*, v.239, p.233–240, 2009.
- NYLÉN, E.S.; FASELIS, C.; KHEIRBEK, R.; MYERS, J.; PANAGIOTAKOS, D.; KOKKINOS, P. Statins modulate the mortality risk associated with obesity and cardiorespiratory fitness in diabetics. *J Clin Endocrinol Metab.* v.98, n.8, p.3394-401, 2013.
- O'DONNELL, L.; STANTON, P.; DE KRETZER, D.M. Endocrinology of the Male Reproductive System and Spermatogenesis. In: De Groot, L.J.; Chrousos, G.; Dungan, K.; Feingold, K.R.; Grossman, A.; Hershman, J.M.; Koch, C.; Korbonits, M.; McLachlan, R.; New, M.; Purnell, J.; Rebar, R.; Singer, F.; Vinik, A, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. 2017.
- OESTERLE, A.; LAUFS, U.; LIAO, J.K. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System., v.120, n.1, p.229-243, 2017.
- O'KEEFE, J.H.; DINICOLANTONIO, J.J.; LAVIE, C.J. STATINS, Ezetimibe, and Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9 Inhibitors to Reduce Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Events. *Am J Cardiol*, v.119, n.4, p.565-571, 2017.
- OLSON, G.E.; NAGDAS, S.K.; WINFREY, V.P. Structural differentiation of spermatozoa during post-testicular maturation. In: Robaire B, Hinton BT (eds). *The Epididymis: From Molecules to Clinical Practice*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2002, 371–387.
- ONYIKE, C.U.; CRUM, R.M.; LEE, H.B.; LYKETSOS, C.G.; EATON, W.W. Is obesity associated with major depression? Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*, v.158, n.12, p.1139-1147, 2003.
- ORGBIN-CRIST, M.C. Studies on the function of the epididymis. *Biol Reprod*, v.1, p.155–175, 1969.

- PADWAL, R.S. & MAJUMDAR, S.R. Drug treatments for obesity: orlistat sibutramine and rimonabant. *Lancet*, v.369, p.71-7, 2007.
- PARKER, K. L. & SCHIMMER, B. P. Transcriptional regulation of the genes encoding the cytochrome P-450 steroid hydroxylases. *Vitam. Horm*, v.51, p.339–370, 1995.
- PARKER, L.N. Control of adrenal androgen secretion. *Endocrinol Metab Clin North Am*, v.20, n.2, p.401-21, 1991.
- PIETREMENT, C.; SUN-WADA, G.H.; SILVA, N.D.; MCKEE, M.; MARSHANSKY, V.; BROWN, D.; FUTAI, M.; BRETON, S. Distinct expression patterns of different subunit isoforms of the V-ATPase in the rat epididymis. *Biol Reprod.*, v.74, p.185-194, 2006.
- PIOTROWSKI, P.C.; KWINTKIEWICZ, J.; RZEPCHYNSKA, I.J.; SEVAL, Y.; CAKMAK, H.; ARICI, A.; DULEBA, A.J. Statins inhibit growth of human endometrial stromal cells independently of cholesterol availability. *Biol Reprod.*, v.75, n.1, p.107-11, 2006.
- PONS-REJRAJI, H.; BRUGNON, F.; SION, B.; MAQDASY, S.; GOUBY, G.; PEREIRA, B.; MARCEAU, G. et al. Evaluation of atorvastatin efficacy and toxicity on spermatozoa, accessory glands and gonadal hormones of healthy men: a pilot prospective clinical trial. *Reprod Biol Endocrinol*, v.12, p.65, 2014.
- PRATT, L.A.; BRODY, D.J. Depression and obesity in the U.S. adult household population, 2005-2010. *NCHS Data Brief.*, v.167, p.1-8, 2014
- PUGLIELLI, L.;TANZI, R.E.;KOVACS, D.M. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. *Nature Neuroscience*, v.6, p.345-351, 2003.
- RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. *Farmacologia*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997.
- RICHELSON, E. Pharmacokinetic interactions of antidepressants. *J Clin Psychiatry*, v.59, n.10, p.22-6, 1998.
- RICKER, D.D. The autonomic innervation of the epididymis: its effects on epididymal 16 function and fertility. *J Androl.*, v.19, p.1-4, 1998.
- RIDKER, P.M.; MORA, S.; ROSE, L.; GROUP, J.T.S. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*, v.37, n.17, p.1373–9, 2016.
- ROBAIRE, B.; HINTON, B.; ORGEBIN-CRIST, M.C. The Epididymis. In: Knobil E, Neil JD (Eds.). *The physiology of reproduction*, New York: Elsevier; 2006, p.1071-1148.
- RONE, M.B.; FAN, J.; PAPADOPOULOS, V. Cholesterol transport in steroid biosynthesis: role of protein-protein interactions and implications in disease states. *Biochim Biophys Acta*, v.1791, n.7, p.646-58, 2009.
- ROSENSON, R.S. Rosuvastatin: a new inhibitor of HMG-coA reductase for the treatment of dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, v.1, n.4, p.495-505, 2003.

- RUSSEL, D.W. Fifty years of advances in bile acid synthesis and metabolism. *J Lipid Res.*, S.120-5, 2009.
- RUSSEL, D.W. Cholesterol biosynthesis and metabolism. *Cardiovasc Drugs Ther*, v.6, n.2, p.103-10, 1992.
- SÁNCHEZ-REYES, L.; FANGHÄNEL, G.; YAMAMOTO, J.; MARTÍNEZ-RIVAS, L.; CAMPOS-FRANCO, E.; BERBER, A. Use of sibutramine in overweight adult hispanic patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-month, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther.*, v.26, n.9, p.1427-35, 2004.
- SANDERSON, J.T. The steroid hormone biosynthesis pathway as a target for endocrine-disrupting chemicals. *Toxicol Sci.*, v.94, n.1, p.3-21, 2006.
- SANIN, V.; PFETSCH, V.; KOENIG, W. Dyslipidemias and Cardiovascular Prevention: Tailoring Treatment According to Lipid Phenotype. *Curr Cardiol Rep*, v.19, n.7, p.61, 2017.
- SAUNDERS, K.H.; UMASHANKER, D.; IGEL, L.I.; KUMAR, R.B.; ARONNE, L.J. Obesity Pharmacotherapy. *Med Clin North Am.*, v.102, n.1, p.135-148, 2018.
- SCHACHTER, M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fund Clin Pharmacol.* v.19, p.117–25, 2004.
- SCHOOLING, C.M.; AU YEUNG, S.L.; FREEMAN, G.; COWLING, B.J. The effect of statins on testosterone in men and women, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med*, 11:57, 2013.
- SCICCHITANO, F.; COSTANTI, A.; CITRARO, R.; De SARRO, G.; RUSSO, E. Statins and epilepsy: preclinical studies, clinical trials and statin-anticonvulsant drug interactions. *Curr Drug Targets*, v.16, n.7, p.747-56, 2015.
- SEGRAVES R, KAVOUSSI R, HUGHES A, et al. Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained release bupropion and sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol.*, v.20, p.122-128, 2000.
- SEILER, P.; COOPER, T.G.; YEUNG, C.H.; NIESCHLAG, E. Regional variation in macrophage antigen expression by murine epididymal basal cells and their regulation by testicular factors. *J Androl.*, v.20, p.738-746, 1999.
- SERAJUDDIN, A.T.; RANADIVE, S.A.; MAHONEY, E.M. Relative lipophilicities, solubilities, and structure-pharmacological considerations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors pravastatin, lovastatin, mevastatin, and simvastatin. *J Pharm Sci*, v.80, n.9, p.830-4, 1991.
- SHEPHERD, J. Who should receive a statin these days? Lessons from recent clinical trials. *J Intern Med*, v.260, n.4, p.305-19, 2006.

- SHUM, W.W.; DA SILVA, N.; BROWN, D.; BRETON, S. Regulation of luminal acidification in the male reproductive tract via cell-cell crosstalk. *J Exp Biol*, v. 212, n.Pt 11, p.1753-1761, 2009.
- SILVA, C.; SANTOS, J.; TAKAHASHI, C. An evaluation of the genotoxic and cytotoxic effects of the anti-obesity drugs sibutramine and fenproporex. *Hum. Exp. Toxicol.*, v.29, p.187-197, 2010.
- SINGH, P.; SAXENA, R.; SRINIVAS, G.; PANDE, G.; CHATTOPADHYAY, A. Cholesterol biosynthesis and homeostasis in regulation of the cell cycle. *PLoS One*, v.8, n.3, e58833, 2013.
- SIRTORI, C.R. The pharmacology of statins. *Pharmacological Research*, v.88, p.3-11, 2014.
- SOKALSKA, A.; WONG, D.H.; CRESS, A. *et al.* Simvastatin induces apoptosis and alters cytoskeleton in endometrial stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.95, n.7, p.3453-3459, 2010.
- SUKOFF RIZZO, S.J.; SCHECHTER, L.E.; ROSENZWEIG-LIPSON, S. A novel approach for predicting antidepressant induced sexual dysfunction in rats. *Psychopharmacology (Berl)*, v.195, n.4, p.459-67, 2008.
- SVACINA, S.; OWEN, K.; HENDL, J.; MATOULEK, M.; BRYCHTA, T. Comparison of lipid lowering effect of sibutramine in patients treated or not treated with statin 3 month follow-up. *Prague Medical Report*, v. 108, n. 4, p. 333-338, 2007.
- T AFLINSKI, T.; CHOJNACKA, J. Sibutramine-associated psychotic episode. *Am J Psychiatry*, v.157, p.2057-8, 2000.
- TAGUCHI, N.; RUBIN, E.T.; HOSOKAWA, A.; CHOI, J.; YING, A.Y.; MORETTI, M.E.; KOREN, G.; ITO, S. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: Effects on fetal and neonatal outcomes. *Reproductive Toxicology*, v.26, p.175-177, 2008.
- TEK, C. Naltrexone HCl/bupropion HCl for chronic weight management in obese adults: patient selection and perspectives. *Patient Prefer Adherence*, v.10, p.751-759, 2016.
- VAUGHAN, C.J. & GOTTO, A.M. Update on statins: 2003. *Circulation*, v.110, n.7, p.886-92, 2004.
- VENTURA, S.; PENNEFATHER, J.N. Sympathetic co-transmission to the cauda epididymis of 18 the rat: characterization of postjunctional adrenoceptors and purinoceptors. *Br J Pharmacol.*, v.102, p.540-544, 1991.
- VERDOIA, M.; PERGOLINI, P.; ROLLA, R.; NARDIN, M.; SCHAFFER, A.; BARBIERI, L.; DAFFARA, V. *et al.* Impact of high-dose statins on vitamin D levels and platelet function in patients with coronary artery disease. *Thromb Res*, v.150, p.90-95, 2017.

- VERI, J.P.; HERMO, L.; ROBAIRE, B. Immunocytochemical localization of the Yf subunit of glutathione S-transferase P shows regional variation in the staining of epithelial cells of the testis, efferent ducts, and epididymis of the male rat. *J Androl.*, v.14, p.23-44, 1993.
- VIOLI, F.; CALVIERI, C.; FERRO, D.; PIGNATELLI, P. Statins as antithrombotic drugs. *Circulation*, v.127, n.2, p.251-7, 2013.
- VITAGLIANO, A.; NOVENTA, M.; QUARANTA, M.; GIZZO, S. Statins as Targeted "Magical Pills" for the Conservative Treatment of Endometriosis: May Potential Adverse Effects on Female Fertility Represent the "Dark Side of the Same Coin"? A Systematic Review of Literature. *Reprod Sci.*, v.23, n.4, p.415-28, 2016.
- WALKER JR, W. F.; HOMBERGER, D. G. Urogenital System. In: *Anatomy & Dissection of the Rat*. 3.ed. Inglaterra: W.H. Freeman And Company, 1997, p.65-78.
- WANG, L.; PENG, J.; HUANG, H.; WANG, Q.; YU, M.; TAO, L. Simvastatin protects Sertoli cells against cisplatin cytotoxicity through enhanced gap junction intercellular communication. *Oncol Rep.*, v.34, n.4, p.2133-41, 2015.
- WASSMANN, S.; LAUFS, U.; BAUMER, A.T.; MULLER, K.; AHLBORY, K. *et al.* HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension*, v.37, p.1450–1457, 2001.
- WEEKE, P.; ANDERSSON, C.; FOSBOL, E.L.; BRENDORP, B.; KOBER, L.; SHARMA, A.M.; FINER, N.; JAMES, P.T.; CATERSON, I.D.; RODE, R.A.; TORP-PEDERSEN, C. The weight lowering effect of sibutramine and its impact on serum lipids in cardiovascular high risk patients with and without type 2 diabetes mellitus - an analysis from the SCOUT lead-in period. *BMC Endocr Disord.*, 10:3, 2010.
- WEISLER, R.H.; JOHNSTON, J.A.; LINEBERRY, C.G.; SAMARA, B.; BRANCONNIER, R.J.; BILLOW, A.A. Comparison of bupropion and trazodone for the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol.*, v.14, n.3, p.170-179, 1994.
- WHITLOCK, G. *et al.* Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*, v.373, p.1083–96, 2009.
- WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016. Obesity and overweight. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>>. Acesso em: 10 ago., 2017.
- WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017. Global Health Observatory (GHO) data: Raised cholesterol. Disponível em: <http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/cholesterol_text/en/>. Acesso em: 2 ago., 2017.
- WITHROW, D. & ALTER, D.A. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obesity reviews*, v.12, p.131-141, 2011.

- YUSUF, S.; BOSCH, J.; DAGENAIS, G.; ZHU, J.; XAVIER, D.; LIU, L.; PAIS, P. *et al.*
Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*, v.374, n.21, p.2021–31, 2016.
- ZHANG, X.; LI, J.; ZHOU, X.; GUAN, Q.; ZHAO, J.; GAO, L.; YU, C.; WANG, Y.; ZUO, C.
Simvastatin decreases sex hormone levels in male rats. *Endocr Pract.*, v.23, n.2, p.175-181, 2017.