

Gisela Alessandra Daroz

**INFLUÊNCIA DO USO DE
DROGAS ILÍCITAS NA
ANÁLISE SEMINAL E HORMONAL**

Botucatu - SP

2008

Gisela Alessandra Daroz

**INFLUÊNCIA DO USO DE
DROGAS ILÍCITAS NA
ANÁLISE SEMINAL E HORMONAL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor.

Orientadora Prof.^a Assist. Dr.^a Anagloria Pontes

Botucatu - SP

2008

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Daroz, Gisela Alessandra.

Influência do uso de drogas ilícitas na análise seminal e hormonal / Gisela Alessandra Daroz. – Botucatu [s.n.], 2008.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2008.

Orientador: Anagloria Pontes

Assunto CAPES: 40101150

1. Reprodução humana - Efeito das drogas 2. Sêmen 3. Fertilidade masculina

CDD 618.1

Palavras-chave: Cocaína; Drogas ilícitas; Hormônios; Maconha; Parâmetros seminais

Dedicatória

A Deus, a Jesus e a minha mãe Maria

“Eu pedi forças
E recebi dificuldades
Para me tornar forte.
Eu pedi sabedoria
E recebi cérebro e músculos
Para trabalhar.
Eu pedi coragem
E recebi perigo
Para superar.
Eu pedi amor
E recebi pessoas com problemas
Para ajudar.
Eu pedi favores
E recebi oportunidades.
Eu não recebi nada do que pedi,
Mas recebi tudo quanto precisava.”
(Relato de alguns discípulos)

**Aos meus pais, Agostinho e Rosária
aos meus irmãos – Taísa, Leonan e Leandro
e ao meu grande amor Rodrigo Rodrigues (Palhinha)**

Ainda que eu fale a língua dos homens e dos anjos,
Se não tiver amor,
Serei como o bronze que soa,
Ou como o sino que retine.
I Coríntios 13:1

Agradecimentos Especiais

À Dr^a Anagloria Pontes

Não existem palavras que possam exprimir a gratidão e o reconhecimento.
Por me acolher e acreditar neste projeto e que sem a sua participação não seria possível.
Pelos ensinamentos, dedicação e por compartilhar suas experiências e sabedorias.
Obrigada, por tudo!

À Dr^a Eliana Milanesi Rúbio

Pelo incentivo, pelos ensinamentos e apoio para enfrentar mais uma etapa de minha vida.

Aos indivíduos participantes deste projeto

A realização deste projeto só foi possível graças à colaboração direta de vocês.

Agradecimentos

Agradeço a todos que contribuíram para a realização deste trabalho, em especial:

Ao Grupo de Apoio à Pesquisa (GAP), Maria Aparecida Mourão Brasil, Juliana Cristina Interdonato, Adriano Dias e principalmente ao estatístico Hélio Rubens de Carvalho Nunes, pela análise estatística dos resultados obtidos.

Aos funcionários do Laboratório Clínico, Denise Ramirez de Almeida, Rosa Maria Palombarini, Carlos Roberto Corrêa, Márcia Tenório Delneri, Silvaninha, Dr^a Adriana Polachini do Valle, Nádia dos Reis Carvalho, Neomara Camargo, Carlos Eduardo Jorge e Luciléia Stocco Gothardi, pelo apoio e incentivo para a concretização deste trabalho.

Ao grupo Restauração da Vida e seus administradores André e Carla, pelo carinho com que me receberam e confiança depositada neste trabalho.

Ao grupo do Centro de Atenção Psicossocial (CAPS – AD), pela confiança depositada em meu trabalho.

À Ana Cláudia Garcia Mira, secretária do Curso de pós-graduação em Ginecologia e Obstetrícia, por sempre orientar com presteza e dedicação.

Às funcionárias da Secretaria do departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia, Aparecida Benedita Vasques, Regina Célia Gamito, Sandra Aparecida de Carvalho Cruz, pelo incentivo durante a realização deste projeto.

Às funcionárias da Secretaria do departamento da Urologia, Andréa Garcia Chiamente e Gláucia Luzia Garcia Chiamente, pelo incentivo em minha formação profissional.

Aos funcionários da Seção de pós-graduação, Regina Célia Spadin, Lílian Cristina Nadal Bianchi Nunes, Andréa Paula Longo Devidé, Nathanael Pinheiro

Salles e Janete Aparecida H. Nunes Silva, pela disponibilidade, atenção e prontidão no atendimento.

Ao secretário do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, Alberto Santos Capelluppi, pela gentileza do atendimento prestado.

Às bibliotecárias Selma Maria de Jesus pela confecção da ficha catalográfica e **Rosemary Cristina da Silva**, pela amizade e revisão das referências bibliográficas.

Ao meu sogro Sr. Ozias Rodrigues, minha sogra Dona Maria Helena Rodrigues, minhas cunhadas Patrícia e Carolina, meus cunhados Danilo e Ricardo, e a minha sobrinha Luíza, pelo carinho e amor transmitidos pelos meus caminhos.

Aos meus amigos Eneida Maria Boteon, Patrícia Carvalho Garcia, Daniela Moris, Elisandra Garcia Tavian, Maila, Shadia, Carla Maria de Lara Campos D. Angelici, Keila Siqueira Zaniboni, Luciana Giatti, Paulo Daniel Leite, Lucilene D. dos Santos, Leandro Dionísio, Daniela Fioretto, Aline Pagnin, Conrado Stein, Antonio Carlos Stein Júnior, Joyce Antoni, Márcio Simões, Flávia Simoneti, Gustavo Valim, Rogério Catarino, Jair Roberto de Barros, Amanda T. F. de Moraes (Dinha), Joseane Della Coletta, Rodrigo Juliano Oliveira, Rodrigo Quiezi, Mariana Nascimento Gomes e aos Peregrinos do Amor em geral, que sempre me apoiaram e participaram de momentos agradáveis e também difíceis de minha vida.

“Cada um que passa em nossa vida passa sozinho,
pois cada pessoa é única, e nenhuma substitui a outra.
Cada um que passa em nossa vida passa sozinho,
Mas não vai só, nem nos deixa só,
Leva um pouco de nós mesmos, deixa um pouco de si mesmo.
Há os que levam muito, mas há os que não levam nada.
Há os que deixam muito, mas há os que não deixam nada.
Essa é a maior responsabilidade da nossa vida e a prova evidente
Que duas almas não se encontram ao acaso”.

Resumo

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi o de avaliar parâmetros seminais e hormonais de homens usuários de drogas ilícitas e compará-los a indivíduos comprovadamente férteis, não usuários destas drogas. No período de outubro de 2006 a dezembro de 2007, 20 homens usuários de drogas ilícitas (maconha e/ou cocaína e/ou crack) e 20 indivíduos férteis não usuários destas drogas foram comparados por meio de análises seminais de acordo com critérios da Organização Mundial de Saúde (1999), e morfologia de Kruger (1986). Foram realizadas dosagens de estradiol, hormônio folículo estimulante, hormônio luteinizante, prolactina, globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG) e testosterona total por quimioluminescência e calculados os valores do índice androgênico livre (IAL). Os testes t de Student e Mann-Whitney foram utilizados na análise estatística ($p < 0,05$). A média da idade dos usuários de drogas ilícitas foi semelhante ao grupo controle ($29 \pm 7,78$ versus $30 \pm 6,2$ anos) ($p > 0,05$). A mediana do tempo de uso da drogas foi de 11 anos variando de um a 24 anos. Os usuários de drogas ilícitas comparados aos indivíduos férteis apresentaram uma redução significativa ($p < 0,05$) na concentração/ml: $34,35 \pm 29,36 \times 10^6$ versus $115,57 \pm 90,35 \times 10^6$ espermatozóides/ml, na motilidade A+B: $44,85 \pm 21,65\%$ versus $64,20 \pm 19,30\%$, na morfologia da OMS: $11,75 \pm 8,22\%$ versus $23,10 \pm 11,91\%$, na morfologia de Kruger: $5,30 \pm 3,67\%$ versus $9,1 \pm 5,88\%$ e um aumento de espermatozóides imóveis: $44,15 \pm 21,73\%$ versus $23,35 \pm 18,32\%$. Entre os usuários e não usuários de drogas ilícitas verificamos que houve uma redução significativa no IAL: $77,99 \pm 28,21$ versus $98,64 \pm 32,11$; e aumento nos valores de testosterona total: $694,95 \pm 181,83$ versus $546,15 \pm 145,00$ ng/dl e SHBG: $32,29 \pm 6,16$ versus $22,89 \pm 14,76$ nmol/l. Nos demais parâmetros hormonais LH, FSH, prolactina e estradiol não observamos diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos estudados. O uso de drogas ilícitas (maconha e/ou cocaína e/ou crack) no presente estudo alterou os parâmetros seminais e o índice androgênico livre quando comparado a homens férteis, o que pode comprometer a espermatogênese e interferir na fertilidade.

Palavras-chave: Drogas ilícitas. Maconha. Cocaína. Crack. Parâmetros seminais. Hormônios.

Abstract

Abstract

The objective of this study was to evaluate the seminal and hormonal parameters of male users of illicit drugs and compare them to another group, proved fertile and nonusers of those drugs. From October, 2006 to December, 2007, 20 male users of illicit drugs (cannabis and/or cocaine and/or crack) and 20 fertile men nonusers of those drugs were compared using seminal analysis, according to the World Health Organization (WHO) standards (1999) and the Kruger morphology (1986). The doses of estradiol, luteinizing hormone, prolactin, sex hormone-binding globulin (SHBG) and total testosterone were measured by quimioluminescence and the free androgen index (FAI) levels were calculated. The Student's t-test and Mann Whitney were used in the statistics analysis ($p < 0.05$). The average age of illicit drugs users was similar to the control group [29 ± 7.78 versus 30 ± 6.2 years old ($p < 0.05$)]. The time of drug utilization ranged from 11 to 24 years (median value). The illicit drug users compared to the nonusers showed a significant decrease ($p < 0.05$) in concentration/ml: 34.35 ± 29.36 versus $115.57 \pm 90.35 \times 10^6$ spermatozoids/ml, motility A+B: 44.85 ± 21.65 versus $64.20 \pm 19.30\%$, WHO morphology: 11.75 ± 8.22 versus $23.10 \pm 11.91\%$, Kruger's morphology: 5.30 ± 3.367 versus $9.1 \pm 5.88\%$ and an increase in mobile spermatozoids: $44.14 \pm 21.73\%$ versus $23.32 \pm 18.32\%$. In both groups it was possible to verify a significant reduction of the FAI: 77.99 ± 28.21 versus 98.64 ± 32.11 and an increase in total testosterone values: 694.95 ± 181.83 versus 546.15 ± 145.00 ng/dl and SHBG: 32.29 ± 6.16 versus 22.89 ± 14.76 nmol/l. Significant statistic differences were not observed in further hormonal parameters such as LH, follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin and estradiol in both groups. The study shows that the use of illicit drugs (cannabis and/or cocaine and/or crack) changed the seminal parameters and the FAI (when compared to a control group) which can compromise the spermatogenesis and interfere with fertility.

Keywords: Illicit Drugs. Cannabis. Cocaine. Crack. Seminal Parameters. Hormones.

Lista de Tabelas

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Análise dos parâmetros seminais entre os 20 indivíduos usuários das drogas maconha e/ou cocaína e/ou crack e os 20 indivíduos não usuários de drogas ilícitas férteis (controle).....22

Tabela 2 – Dosagens hormonais dos indivíduos dos grupos usuários das drogas maconha e/ou cocaína e/ou crack e indivíduos não usuários de drogas ilícitas férteis (controle).....23

Lista de Abreviaturas e Símbolos

Lista de Abreviaturas e Símbolos

10⁶/ml = Milhões por mililitros

°C = graus Celsius

CAPS – AD = Centro de Atenção Psicossocial – álcool e drogas

CB = Canabinóides

CEP = Comitê de ética e pesquisa

et al. = colaboradores

E₂ = Estradiol

FSH = Hormônio folículo estimulante

g = gramas

GnRH = Hormônio liberador de gonadotrofinas

HC = Hospital Clínico

IAL = Índice Androgênico livre

IC = Intervalo de confiança

LH = Hormônio Luteinizante

ml = Mililitro

µl = Microlitro

mUI/ml = micro unidades internacionais por mililitro

ng/dl = nanograma por decilitro

ng/ml = Nanogramas por mililitro

OMS = Organização Mundial da Saúde

pg/ml = picograma por mililitro

pH = Potencial hidrogeniônico

PRL = Prolactina

SHBG = Globulina carreadora dos hormônios sexuais

SNC = Sistema Nervoso Central

THC =Tetrahydrocannabinol

UNESP = Universidade Estadual Paulista

Sumário

Sumário

Resumo	
Abstract	
Lista de Tabelas	
Lista de Abreviaturas e Símbolos	
Introdução.....	11
Objetivo.....	15
Casuística e Métodos.....	16
Resultados.....	21
Discussão.....	25
Conclusão.....	28
Referências.....	29
Anexos.....	34
Trabalho a ser enviado para publicação com normas da Revista de Saúde Pública.....	41

Introdução

INTRODUÇÃO

O sêmen é caracterizado pela mistura de espermatozóides, de secreções das células de Sertoli, dos fluidos das vesículas seminais, da próstata e das glândulas bulbo-uretrais. A secreção das vesículas seminais contribui com cerca de 60% do volume total do sêmen, além de adicionar frutose ao mesmo, que é a fonte principal de energia dos espermatozóides. Este serve na nutrição dos espermatozóides, estimulando a sua mobilidade. O sêmen é levemente alcalino (pH 7,2 – 7,7) devido aos líquidos prostáticos e, desta forma, os espermatozóides são protegidos contra a acidez do canal vaginal (Tortora e Grabowski, 2004).

Entre os eventos responsáveis pela formação do sêmen destaca-se a espermatogênese que nada mais é do que o processo de diferenciação e maturação da espermatogônia em espermatozóide. O funcionamento adequado do eixo hipotálamo-hipófise-testicular é fundamental para que ocorra uma espermatogênese normal. O hipotálamo sintetiza o hormônio liberador das gonadotrofinas (GnRH) que estimula a hipófise na produção dos hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH). O LH atua nos testículos, nas células de Leydig, influenciando na síntese e secreção da testosterona, e o FSH nas células de Sertoli que estão situadas nos túbulos seminíferos do testículo e que são responsáveis pela nutrição e sustentação das células germinativas (Russel et al., 1990; Zirkin, 1995). Nos túbulos seminíferos, a espermatogênese se inicia com a proliferação das células-tronco ou espermatogônias (Bernstein e Siegel, 1991), as quais se dividem dando origem as espermatídes que se transformarão em espermatozóides maduros. Este processo é denominado de espermiogênese, no qual acontecem transformações no tamanho e na forma das espermatídes que incluem perda do citoplasma, formação e desenvolvimento de flagelo e migração das organelas intracelulares para a posição característica dos espermatozóides (Clermont, 1972). Estes espermatozóides se dirigem para a luz do túbulo seminífero e deixam o testículo através dos ductos deferentes, até atingirem o epidídimo. Neste local, que corresponde a um enovelamento de ductos e que podem atingir até quatro metros, os espermatozóides se tornam funcionais, ou seja, adquirem maturação e motilidade progressiva (Jenkins et al., 1978). O ciclo completo da espermatogênese é de aproximadamente 69 a 79 dias em seres humanos e a produção diária de espermatozóides pelo testículo é de cerca de 120 milhões (Russel et al., 1990).

A análise do sêmen é utilizada na rotina com o objetivo de fornecer dados sobre a espermatogênese a fim de inferirmos uma possível fertilidade (Pasqualotto e Pasqualotto, 2006). Vários relatos na literatura têm sugerido um declínio na qualidade seminal durante os últimos 50 a 60 anos (Carlsen et al., 1992; Jorgensen et al., 2001). A vida moderna, com introdução de novas tecnologias, exposições ocupacionais ou acidentais, agentes farmacológicos, físicos e outras substâncias químicas lícitas e ilícitas podem causar esta diminuição (Queiroz, 2006). Tem-se aumentado em todo o mundo o consumo de drogas ilícitas. E de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2001), cerca de 10% das populações dos centros urbanos de todo o mundo consomem abusivamente substâncias psicoativas independentemente de idade, sexo, nível de instrução e poder aquisitivo.

As drogas ilícitas podem provocar efeitos deletérios sobre o sistema reprodutor comprometendo a fertilidade (Pasqualotto et al., 2004). Basicamente, existem quatro mecanismos pelos quais estas drogas podem prejudicar a fertilidade masculina: ação direta sobre os testículos, no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, na função ejacutória e/ou erétil e na libido (Nudell et al., 2002).

Entre as drogas ilícitas, a maconha é uma mistura complexa de alcalóides de mais de 400 compostos derivados da planta *Cannabis sativa* (Hall e Solowij, 1998; Hirst et al., 1998). É uma droga psicotrópica do tipo dos perturbadores da atividade do Sistema Nervoso Central – SNC – (Sharpe e Smith, 2000). A maconha contém pelo menos 20 canabinóides ativos, dos quais o principal é o delta-9-tetrahydrocannabinol – THC – (Sharpe e Smith, 2000). Cada cigarro com 1g de maconha contém de 1,8 a 2,3 % de THC (Mendelson et al., 1974) que agem em receptores específicos das substâncias canabinóides no SNC, denominados receptores canabinóides CB (Sharpe e Smith, 2000; Di Marzo et al., 2004). Entretanto, a importância desses endocannabinóides na fisiologia da reprodução masculina não está bem estabelecida. Rossato et al. (2005) demonstraram que o receptor para canabinóide CB1 está expresso no espermatozoide e sua ativação diminui a motilidade espermática e inibe a reação acrossômica.

O estudo de Kolodny et al. (1974), com 20 homens usuários crônicos de maconha consumindo a droga quatro vezes por semana, por no mínimo seis meses de uso, demonstraram uma redução significativa da concentração dos espermatozoides e nos níveis de testosterona total quando comparados ao grupo controle. Hembree et al. (1978) também observaram uma diminuição significativa na

concentração de espermatozóides em usuários de no mínimo dez cigarros de maconha (cada cigarro contendo 20 mg de THC) por dia, num período de quatro semanas. Entretanto, Mendelson et al. (1974) em um estudo com 27 indivíduos usuários ocasionais de maconha, não observaram diminuição nos valores de testosterona entre os usuários casuais (2,7 cigarros maconha/dia) e usuários pesados (5,7 cigarros de maconha/dia) antes, durante e após 21 dias do uso de maconha.

A cocaína é uma droga psicotrópica do tipo estimulante da atividade do SNC (Yelian et al., 1994). É uma substância extraída das folhas de uma planta cientificamente chamada de *Erythroxylon coca*. A cocaína pode chegar até o consumidor sob a forma de um sal, o cloridrato de cocaína, que pode ser aspirado ou dissolvido em água. Duas outras formas de cocaína na forma base, isto é, não refinada, são vulgarmente designadas “merla” (mela, mel ou melado) e “crack”, e são fumadas em “cachimbos” (Nappo, 1996).

O crack é uma pasta básica da cocaína (folha de coca associada ao ácido sulfúrico) misturada a bicarbonato de sódio utilizando-se água como veículo para mistura. Esta é aquecida deixando-se evaporar a água, restando uma espécie de sabão de cor bege, que endurece em forma de pedras. Estas pedras quando aquecidas produzem fumaça inalável na qual, durante o processo de queima, caracteristicamente estalam ou crepitam, dando origem ao nome “crack” (Volpe, 1992).

Em um trabalho realizado por Bracken et al. (1990) em uma clínica de infertilidade verificaram que a contagem de espermatozóides abaixo de 20 milhões/ml era duas vezes mais comum em usuários de cocaína até dois anos. Se a duração do uso da cocaína fosse maior ou igual a cinco anos, além da redução da concentração de espermatozóides, era encontrado também uma baixa motilidade espermática e uma grande proporção de formas anormais no ejaculado destes indivíduos.

Em primatas – macacos *Rhesus* – pequenas doses de cocaína podem aumentar a liberação do LH, porém, em altas doses, pode inibir sua secreção (Scher et al., 1982), o que poderia levar a um aumento ou diminuição dos níveis de testosterona, respectivamente (Smith e Gilbeau, 1985). Esta baixa liberação do hormônio testosterona pode comprometer a espermatogênese e é possível que a cocaína, ou seus metabólitos, possam afetar diretamente o desenvolvimento inicial

dos espermatozoides (Sever et al., 1985). Além disso, parece que o uso crônico de cocaína causa temporariamente depleção nos neurotransmissores hipotalâmicos, inibição da secreção de gonadotrofinas e elevação da prolactina (Smith e Asch, 1987).

Recentemente, foi feito um estudo em animais de laboratório dos efeitos da inalação crônica de crack na espermatogênese de camundongos machos jovens e adultos da linhagem Balb/c. Os animais foram expostos à fumaça de 5g de crack, cinco dias por semana, durante dois meses. O número de túbulos seminíferos em fase VII (local do túbulo seminífero onde encontramos todas as fases de maturação dos gametas) por testículo mostrou significativa redução nos animais jovens expostos. Houve também redução significativa observada do número de células de Sertoli e espermátides alongadas destes animais. A degeneração celular mostrou-se aumentada nos dois grupos expostos, porém, com maior severidade no grupo jovem demonstrando que a inalação da fumaça de crack induz à alteração na espermatogênese, sendo sua toxicidade maior em animais jovens (Zorzetto, 2007).

Devido à falta de estudos sobre o uso de drogas ilícitas relacionadas a parâmetros seminais e hormonais na população brasileira e dada à importância do tema em aspectos sociais e biológicos, a proposta deste estudo foi verificar a influência destas drogas no sistema reprodutor masculino.

Objetivo

OBJETIVO

Avaliar os parâmetros seminais e hormonais de homens usuários de drogas ilícitas e compará-los a um grupo de indivíduos normais, comprovadamente férteis, não usuários de drogas ilícitas.

Casuística e Métodos

CASUÍSTICA E MÉTODOS

O grupo de estudo foi constituído de 20 homens com idades variando de 15 a 45 anos, usuários de drogas ilícitas e estabelecido através do convite à participação no projeto. Os participantes do estudo eram internos do Grupo Restauração da Vida – Botucatu/SP, estudantes de graduação e pós-graduação da Unesp – *Campus* de Botucatu/SP e pacientes do Centro de Atenção Psicossocial – álcool e drogas (CAPS-AD) - Hospital Professor Cantídio de Moura Campos – Botucatu/SP.

O grupo controle foi constituído de 20 homens de 20 a 41, anos não usuários de drogas ilícitas, com fertilidade comprovada e estabelecida com o casal, possuindo filho de até dois anos de idade ou com gestação superior a 28 semanas. Neste grupo, os voluntários eram funcionários da Unesp – *Campus* de Botucatu/SP e homens que iriam passar pela cirurgia de vasectomia no HC da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp/SP.

O critério de inclusão para o grupo de usuários de drogas ilícitas foi, apresentar o teste de detecção de uso de drogas ilícitas positivo e para o grupo controle apresentar este resultado negativo.

Os critérios de exclusão para ambos foram idade superior a 50 anos, febre ou uso de medicamentos e/ou doenças nos últimos três meses que interferissem nos parâmetros seminais e/ou hormonais.

Após esclarecimentos, os integrantes do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme resolução nº 196/outubro/1996 - Conselho Nacional de Saúde e segundo as normas do Comitê de Ética em Pesquisa (Anexo 1 e 2). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Medicina de Botucatu, ofício 466/2005 – CEP (Anexo 3).

O presente estudo foi realizado no período de outubro de 2006 a dezembro de 2007, na Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (UNESP).

Para avaliação dos indivíduos usuários e não usuários de drogas ilícitas foi realizado um questionário com a finalidade de obter informações gerais de identificação, saúde, história sexual, situação ocupacional, número de filhos e uso de

substâncias psicoativas (qual o tipo de droga, freqüência e duração do uso) (Anexo 4).

Em todos os indivíduos, usuários e não usuários de drogas ilícitas, foram realizados os testes para detecção do uso de drogas ilícitas na urina, utilizando-se o teste de membrana reativa para detecção qualitativa de drogas de abuso, conhecido como Multi-drogas “One Step”. Este é um ensaio imunocromatográfico rápido para detectar de forma qualitativa seis tipos de drogas ilícitas e seus principais metabólitos: Metanfetaminas, opiáceos / morfina, maconha / Tetrahydrocannabinol, anfetaminas, cocaína / Benzoilecgonina e Benzodiazepina (Baselt, 1995).

As amostras de sêmen foram obtidas pelos usuários e não usuários de drogas ilícitas seguindo as orientações do Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (Anexo 5). Estas amostras foram coletadas em frascos estéreis, por masturbação auto-erótica, devidamente identificadas com nome e horário da coleta e mantidas na estufa a 37°C para total liquefação.

Os parâmetros seminais foram analisados por um único observador e classificados de acordo com os critérios de normalidade da Organização Mundial de Saúde (OMS, 1999), com adicional morfologia pelo critério de Kruger (1986).

Após a liquefação do sêmen, iniciaram-se as análises macroscópicas, verificando-se o aspecto e a cor da amostra. O volume foi medido com o auxílio de uma seringa graduada e, por esta aspiração, foi possível estimar a viscosidade do sêmen classificada como normal quando gotas eram formadas, e anormal quando se verificava a formação de um filamento de mais de dois cm de sêmen.

O pH foi medido pela fita indicadora de pH com escala 6,4 – 8,0 (Merck), sobre a qual uma alíquota de sêmen era depositada e a cor obtida comparada com a fita de calibração colorimétrica de pH.

Para a análise da concentração de espermatozóides/ml e motilidade espermática, um volume de 10 µl de sêmen liquefeito era depositado no centro da câmara de Makler com auxílio de uma micropipeta, adaptava-se a lamínula, realizando a análise em microscopia de fase, com aumento de 200 vezes (ocular de 20 x objetiva de 10). A motilidade foi o primeiro parâmetro a ser executado, pois os espermatozóides tendem a parar com o tempo e com a temperatura abaixo de 37°C. Foram analisados 400 espermatozóides em quatro amostras e obtida a média.

Em cada amostra, foi determinada a concentração de espermatozóides/ml através da contagem do número de gametas em dez quadrados da câmara de Makler. Esse processo era repetido quatro vezes em cada amostra e obtida a média.

A avaliação da morfologia espermática foi realizada por meio da coloração de Shorr, em esfregaços de alíquotas de 10µL de sêmen fresco em lâminas com extremidade fosca (identificadas com nome do indivíduo e data). A metodologia era constituída de passagens nos seguintes reagentes: álcool 70° por 15 minutos, água corrente, corante de hematoxilina por um minuto, água corrente, álcool 90° (três passagens sucessivas), corante de Shorr por cinco minutos, álcool 95° (três passagens sucessivas) álcool absoluto (três passagens sucessivas), álcool – xilol (1:1), xilol (duas passagens sucessivas e na segunda passagem permaneceu por 20 minutos). Foi feita a leitura através da objetiva de imersão (ocular 100 x objetiva de 10) e foram classificados pelo menos 400 espermatozóides quanto à morfologia, segundo os critérios da OMS (1999) e de Kruger (1986). O valor de normalidade da morfologia espermática pela OMS é de pelo menos 30% de espermatozóides morfologicamente normais e pelo critério de Kruger é de 14%.

A vitalidade foi avaliada utilizando-se o método colorimétrico da Eosina amarela (Certistain 25g - Merck) na concentração de 3% em solução fisiológica, e nigrosina hidrossolúvel (Certistain 25g - Merck) na concentração de 8% em solução fisiológica, filtradas e estocadas à temperatura ambiente. Com uma alíquota de 50 µl do sêmen, adicionava-se uma gota de eosina e duas gotas de nigrosina com homogeneização. À partir desta mistura, fez-se um esfregaço que, após sua secagem, foi imediatamente submetido a cinco contagens de 100 espermatozóides cada, no microscópio (em aumento de 400 vezes) e obtida a média. O resultado era apresentado em porcentagem total de espermatozóides vivos (não corados) quando comparados a espermatozóides mortos (corados).

O teste de Leucocitospermia (Teste de Endtz) (Endtz, 1972) foi realizado em células suspensas de sêmen liquefeito, e quantificadas em uma câmara de Makler. Granulócitos positivos para reação de peroxidase (leucócitos polimorfonucleares) foram identificados por coloração de imunohistoquímica e seu valor foi considerado anormal, com contagem leucocitária > 1 milhão/ml (OMS, 1999).

No mesmo dia da coleta da amostra seminal, pela manhã, foram realizadas coletas de 6 ml de sangue por punção venosa em cada indivíduo, para realização das dosagens hormonais. Os hormônios dosados foram: estradiol (E₂ – pg/ml),

hormônio folículo-estimulante (FSH – mUI/ml), hormônio luteinizante (LH – mUI/ml), prolactina (PRL – ng/ml), globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG – nmol/l) e testosterona total (ng/dl). Para calcular o índice androgênico livre (IAL), os valores de testosterona total obtidos em ng/dl foram transformados em nmol/l pelo fator de conversão 0,0347 e aplicado a seguinte fórmula (Vankrieken, 1997):

$$\text{IAL} = \frac{\text{Testosterona total (nmol/l)}}{\text{SHBG (nmol/l)}} \times 100$$

As dosagens hormonais foram realizadas utilizando-se kits comerciais e equipamento de quimioluminescência IMMULITE 2000, da marca DPC Medlab, no Laboratório de Sorologia e Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Análise Estatística

O cálculo do tamanho mínimo amostral baseou-se no teste t de *Student* para comparação de duas médias. Levou-se em consideração a diferença de 10% de importância clínica da média da vitalidade espermática (que dentro dos parâmetros seminais analisados foi o que apresentou o maior número mínimo para tamanho amostral) entre usuários e não usuários de drogas e, fundamentando-se nos dados obtidos nos artigos publicados por BRACKEN et al., 1990, DE CELIS et al., 2000 e RUBIO et al., 2002 e valores de normalidade da Organização Mundial de Saúde (OMS, 1999), concluiu-se que a amostra mínima seria de 18 indivíduos por grupo, com poder do teste de 80% e nível de significância de $\alpha = 0,05$, desvio-padrão de 20%.

Entre os grupos, para a comparação estatística de idade, tempo de uso da maconha, da cocaína, do crack, pH seminal, volume seminal, concentração de espermatozóides/ml, motilidade espermática, vitalidade espermática, presença de leucócitos no sêmen, morfologia pelo critério da OMS e de Kruger, estradiol, FSH, LH, prolactina, SHBG, índice androgênico livre e testosterona total utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes.

O tempo de abstinência sexual, o tempo de uso das três drogas concomitantemente e o teste de peroxidase foram analisados utilizando-se o teste

de Mann-Whitney (não paramétrico) e os resultados expressos em mediana com valores mínimo e máximo.

Para todas as análises estatísticas utilizadas considerou-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Resultados

A idade dos indivíduos usuários das drogas ilícitas foi de $29 \pm 7,78$ (média \pm desvio-padrão) anos e dos não usuários férteis foi de $30 \pm 6,2$ anos, demonstrando similaridade estatística entre os grupos quanto à idade ($p=0,577$).

Verificamos que entre os usuários de drogas ilícitas ocorreu ampla variabilidade no consumo destas drogas. A maconha foi a primeira droga ilícita a ser consumida, seguida da cocaína e crack pelos indivíduos do estudo. A mediana do tempo de uso das três drogas foi de 11 anos variando de um a 24 anos. A média de uso da maconha foi de $10,75 \pm 6,22$ anos, da cocaína foi de $2,65 \pm 3,81$ anos e do crack foi de $3,45 \pm 5,9$ anos. No grupo de usuários de drogas ilícitas, dez indivíduos faziam uso somente da maconha, um usuário somente de cocaína, um usuário de maconha e cocaína e oito usuários de maconha, cocaína e crack concomitantemente. Os usuários de maconha usavam de um a três cigarros (1g de maconha – 1,8 a 2,3% de THC) compartilhado entre três a cinco indivíduos, com uma frequência de duas a sete vezes/semana. Os usuários de cocaína aspiravam de cinco miligramas a quatro gramas, com uma frequência de uma a três vezes/semana e os usuários de crack fumavam de uma a cinco pedras (cada cm cúbico equivale a 1g da droga), com frequência de um a três dias/semana.

Nos indivíduos usuários das drogas ilícitas 40% (8/20) tinham filhos, enquanto no grupo controle, todos eram sabidamente férteis (critério de inclusão).

A abstinência sexual no grupo de usuários de drogas ilícitas foi de dois dias (mediana), com mínimo de um dia e máximo de 60 dias e, no grupo de homens férteis não usuários de drogas ilícitas, foi de três dias (mediana), com mínimo de um e máximo de 15 dias, não apresentando diferença estatística significativa ($p=0,577$) pelo teste de Mann-Whitney.

As análises seminais dos usuários das drogas maconha e/ou cocaína e/ou crack e dos indivíduos férteis não usuários de drogas ilícitas (controle) estão dispostas na tabela 1.

Tabela 1 – Análise dos parâmetros seminais entre os 20 indivíduos usuários das drogas maconha e/ou cocaína e/ou crack e os 20 indivíduos não usuários de drogas ilícitas férteis (controle)

Variáveis	USUÁRIOS DE DROGAS	NÃO USUÁRIOS DE DROGAS FÉRTEIS	p
PH	7,61 ± 0,25	7,50 ± 0,21	0,139 ⁽¹⁾
Volume (mL)	2,12 ± 1,58	2,19 ± 0,68	0,856 ⁽¹⁾
Concentração/ml (x10⁶)	34,35 ± 29,36 *	115,57 ± 90,35	0,000 ⁽¹⁾
Motilidade A+B (%)	44,85 ± 21,65*	64,20 ± 19,30	0,005 ⁽¹⁾
Motilidade C (%)	11 ± 3,49	12,45 ± 5,11	0,301 ⁽¹⁾
Motilidade D (%)	44,15 ± 21,73	23,35 ± 18,32	0,002 ⁽¹⁾
Morfologia da OMS (%)	11,75 ± 8,22*	23,10 ± 11,91	0,001 ⁽¹⁾
Morfologia de Kruger (%)	5,30 ± 3,67*	9,1 ± 5,88	0,019 ⁽¹⁾
Vitalidade (%)	80,85 ± 14,66	88,40 ± 8,92	0,056 ⁽¹⁾
Leucócitos (x10 ⁶)	0,89 ± 0,85	0,60 ± 0,38	0,174 ⁽¹⁾
Peroxidase (x10 ⁶)	0,006 (0 – 1,06)	0,02 (0 – 0,10)	0,934 ⁽²⁾

⁽¹⁾ Teste t de Student – valores expressos como média ± desvio-padrão

⁽²⁾ Teste de Mann-Whitney – valores expressos como mediana (IQ_{25%}-IQ_{75%})

* p<0.05 teste t de Student ou teste de Mann-Whitney

Entre os parâmetros seminais analisados observou-se uma redução significativa nas médias dos parâmetros: concentração de espermatozoides, motilidade dos tipos A + B, morfologia pelos critérios da OMS e de Kruger; e um aumento de espermatozoides imóveis (tipo D) dos usuários de drogas ilícitas quando comparados ao grupo controle. Apesar de a vitalidade espermática não ter apresentado uma diminuição estatística significativa, os usuários apresentaram médias levemente inferiores quando comparadas às médias do grupo controle. Nos indivíduos férteis e nos usuários de drogas, os valores médios dos parâmetros seminais se encontraram dentro dos critérios de normalidade preconizados pela

OMS, com exceção da morfologia para os férteis e motilidade e morfologias para os usuários de drogas.

As dosagens hormonais dos indivíduos usuários das drogas maconha e/ou cocaína e/ou crack e dos não usuários de drogas ilícitas estão dispostas na tabela 2.

Tabela 2 – Dosagens hormonais dos indivíduos dos grupos usuários das drogas maconha e/ou cocaína e/ou crack e indivíduos não usuários de drogas ilícitas férteis (controle)

Variáveis	USUÁRIOS DE DROGAS	NÃO USUÁRIOS DE DROGAS FÉRTEIS	p
LH (mUI/ml)	4,74 ± 2,27	4,00 ± 1,94	0,274 ⁽¹⁾
FSH (mUI/ml)	5,37 ± 3,08	3,95 ± 2,97	0,146 ⁽¹⁾
PRL (ng/ml)	9,69 ± 3,68	9,80 ± 6,75	0,949 ⁽¹⁾
Testosterona total (ng/dl)	694,95 ± 181,83*	546,15 ± 145,00	0,006 ⁽¹⁾
SHBG (nmol/l)	32,29 ± 6,16*	22,89 ± 14,76	0,012 ⁽¹⁾
IAL	77,99 ± 28,21*	98,64 ± 32,11	0,037 ⁽¹⁾
Estradiol (pg/ml)	58,55 ± 40,73	44,11 ± 21,38	0,168 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Valores expressos como média ± desvio-padrão com 20 indivíduos por grupo

* $p < 0.05$ teste t de Student

Valores de normalidade para o sexo masculino para: LH: 0,8 – 7,6 mUI/ml; FSH: 0,7 – 11,1 mUI/ml; prolactina: 2,5 – 17,0 ng/ml; testosterona total (20 a 49 anos): 262 a 1000 ng/dl; SHBG: 13 a 71 nmol/l; índice androgênico livre: 14,8 – 95; estradiol: 00 – 56 pg/ml.

A comparação das dosagens hormonais entre usuários e não usuários mostraram em termos de média um aumento estatístico significativo nas concentrações plasmáticas de testosterona total e SHBG e uma redução significativa no IAL. Nos demais parâmetros hormonais LH, FSH, prolactina e estradiol não observamos diferenças estatísticas significativas entre os grupos.

Comparando-se os usuários somente de maconha (10/20) com os usuários de maconha e/ou cocaína e/ou crack concomitantemente (8/20), não observamos diferenças estatísticas significativas em todos os parâmetros seminais e hormonais analisados.

Dentre os indivíduos usuários das drogas ilícitas verificamos que 60% (12/20) eram tabagistas crônicos, variando de 10 a 50 cigarros/dia. Enquanto que no grupo não usuários de drogas ilícitas 20% (4/20) eram tabagistas, variando de três a 20 cigarros/dia. Nos indivíduos usuários de drogas não encontramos diferenças estatísticas significativas nos parâmetros seminais entre os tabagistas e não tabagistas. Entretanto, os valores médios da testosterona total e IAL foram significativamente mais baixos nos tabagistas ($597,75 \pm 144,16$ ng/dl) e ($62,97 \pm 18,77$) do que nos não tabagistas ($840,75 \pm 128,43$ ng/dl) e ($100,52 \pm 25,29$), respectivamente, com $p=0,001$. Assim como os níveis médios do FSH eram maiores entre os tabagistas ($6,57 \pm 3,28$ mUI/ml) do que nos não tabagistas ($3,58 \pm 1,65$ mUI/ml), com $p=0,029$. No grupo controle não foi possível fazer essa análise estatística, pois tínhamos um número reduzido de homens fumantes ($n=4$).

Discussão

DISCUSSÃO

Os estudos dos efeitos de drogas ilícitas nos parâmetros seminais e hormonais são escassos e em geral, realizados com indivíduos usuários de uma única droga. A falta de dados e a grande disseminação do uso de drogas ilícitas e seus efeitos sobre os parâmetros seminais e hormonais motivou o delineamento deste trabalho.

Os nossos resultados demonstraram que em indivíduos usuários das drogas maconha e/ou cocaína e/ou crack houve uma redução significativa na concentração de espermatozóides/ml, na concentração de espermatozóides no ejaculado, na motilidade dos tipos A + B, do tipo B e um aumento de espermatozóides imóveis e de formas anormais pelos critérios da OMS e de Kruger quando comparados a indivíduos férteis não usuários destas drogas. Apesar de os indivíduos deste estudo terem utilizado múltiplas drogas com consumo variáveis, os dados em relação aos parâmetros seminais estão de acordo aos de Kolodny et al. (1974) e Hembree et al. (1978) que observaram uma diminuição significativa na concentração dos espermatozóides em indivíduos com uso isolado de dez ou mais cigarros de maconha por semana, durante seis meses, ou mais de dez cigarros por dia por quatro semanas, respectivamente. Nossos resultados são comparáveis aos de Bracken et al. (1990) que em um grupo de casais inférteis verificaram que a contagem de espermatozóides abaixo de 20 milhões/ml era mais freqüente em usuários de cocaína até dois anos e se o uso da cocaína fosse maior que cinco anos, além da redução na concentração também ocorreria diminuição na motilidade e de formas normais. Entretanto os dados do nosso estudo diferem dos de Close et al. (1990) que não encontraram diferença na concentração, motilidade e morfologia dos espermatozóides entre 164 homens de casais inférteis usuários e não usuários de maconha, cigarro ou álcool.

Em relação às dosagens de LH e testosterona total, nossos dados diferem dos de Kolodny et al. (1974) que observaram uma diminuição significativa nestas dosagens de indivíduos usuários exclusivamente de maconha quando comparados a não usuários. Todavia diferem dos achados de Cushman, 1975, que não observaram diferença estatística significativa na dosagem de testosterona total entre 25 estudantes universitários usuários de maconha comparados a 13 controles não

usuários, mas em relação às dosagens de LH e FSH os resultados são similares aos nossos.

A discrepância dos nossos resultados com os da literatura pode ser decorrente dos indivíduos deste trabalho serem usuários de múltiplas drogas com frequência e duração variadas.

Os indivíduos usuários das drogas maconha e/ou cocaína e/ou crack apresentaram um aumento da testosterona total e do SHBG e uma diminuição do IAL, o que explicaria o efeito deletério destas drogas na espermatogênese (redução da concentração, motilidade e morfologia). Já que o IAL é o que melhor avalia a atividade biológica da testosterona (Vankrieken, 1997).

Não é fácil o estudo da toxicologia humana e o estabelecimento de relações causa-efeito, em virtude dos dados disponíveis serem provenientes de estudos observacionais retrospectivos e caso-controle (Parada et al., 2004). Experimentos em humanos nesta área são proibidos devido a considerações éticas (Smith e Asch, 1987). E, apesar de demonstrada uma ação tóxica de várias substâncias em modelos animais, a extrapolação para os humanos é limitada e, freqüentemente incorreta, devido às diferenças da função reprodutiva e do metabolismo das diversas espécies (Parada et al., 2004).

Apesar do pequeno número de nossa casuística, o tamanho mínimo amostral dos grupos usuários e não usuários de drogas ilícitas foi atingido, mas foram encontradas dificuldades para estabelecê-lo. Pode-se relacionar essas dificuldades pelo pudor ou constrangimento da coleta do sêmen e de sangue ou mesmo pelo medo de os indivíduos serem identificados como usuários de drogas ilícitas; e o desinteresse por parte dos não usuários de drogas ilícitas, uma vez que já tinham sua fertilidade comprovada.

Em relação à seqüência do uso de drogas ilícitas, o grupo estudado seguiu o mesmo padrão de seqüência do uso de drogas maconha, cocaína e crack descrito por Sanchez e Nappo (2002), em São Paulo.

Houve dificuldades em manter o tempo de abstinência sexual de três a cinco dias estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que nem sempre foi observado devido às características próprias dos usuários de drogas ilícitas e à dificuldade de participação do grupo controle. Porém, estas recomendações não são baseadas em evidências sólidas da literatura para comprovar sua relevância estatística (Pasqualotto et al., 2006). Levitas et al. (2005) demonstraram que a

deterioração dos parâmetros seminais está inversamente relacionada ao período de abstinência sexual e recomendaram que a coleta de sêmen em indivíduos férteis não deveria ser realizada por um período maior que dez dias e em indivíduos inférteis não deveria exceder quatro dias de abstinência sexual. Nestes homens, a melhor amostra poderia ser a coletada após um dia de abstinência sexual.

A avaliação dos parâmetros seminais utilizados em nosso estudo foi a análise clássica de rotina por meio de avaliações microscópicas padronizadas pela OMS e analisadas por um único observador. O conceito de que uma boa análise do sêmen é de fundamental importância para a avaliação da fertilidade masculina ainda permanece, apesar das limitações e subjetividade do espermograma que continua sendo o indicador de que os parâmetros hormonais e a espermatogênese estão dentro da normalidade (Lara et al., 2007).

Além disso, as dosagens hormonais de rotina são suscetíveis a interferências que podem ser decorrentes de variações fisiológicas, até limitações do próprio kit comercial utilizado.

O presente estudo demonstrou que o uso de drogas ilícitas múltiplas como a maconha e/ou cocaína e/ou crack alteram os parâmetros seminais e reduzem o IAL, comprometendo a espermatogênese. Estes dados fornecem subsídios para que a exposição a drogas ilícitas devam ser averiguadas em todos os indivíduos que irão submeter à análise seminal.

Estudos adicionais de grupos homogêneos com relação ao tipo de drogas ilícitas usadas, aliadas às técnicas avançadas poderiam esclarecer os mecanismos de atuação de cada uma destas drogas levando a uma melhor compreensão de efeitos prejudiciais ao sistema reprodutor.

Conclusão

Conclusão

O uso de drogas ilícitas (maconha e/ou cocaína e/ou crack) no presente estudo alterou os parâmetros seminais com redução da concentração, motilidade, morfologia, como também diminuiu o índice androgênico livre quando comparado a homens férteis. Estes resultados demonstram que o uso de drogas ilícitas pode comprometer a espermatogênese e interferir na fertilidade.

Referências Bibliográficas

REFERÊNCIAS*

BASELT, R.C. **Disposition of toxic drugs and chemicals in man**. Foster City: Biomedical Publications, 1995. p.713-715.

BERNSTEIN, G.S.; SIEGEL, M.S. Male factor in infertility. In: MISHELL, Jr D.R.; DAVAJAN, V.; LOBO, R.A. (Eds.). **Infertility, contraception & reproductive endocrinology**. 3.ed. Boston: Blackwell Scientific, 1991. cap. 29, p.612-641.

BRACKEN, M.B. et al. Association of cocaine use with sperm concentration, motility and morphology. **Fertil. Steril.**, v.53, p.315-322, 1990.

CARLSEN, E. et al. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. **Br. Med. J.**, v.305, p.609-613, 1992.

CLERMONT, Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. **Physiol. Rev.**, v.52, p.198-232, 1972.

CLOSE, C.E.; ROBERTS, P.L.; BERGER, R.E. Cigarettes, alcohol and marijuana are related to pyospermia in infertile men. **J. Urol.**, v.144, p.900-903, 1990.

CUSHMAN Jr, P. Plasma testosterone levels in healthy male marijuana smokers. **Am. J. Drug. Alcohol Abuse**, v.2, p.269-275, 1975.

De CELIS, R. et al. Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. **Fertil. Steril.**, v.73, p.221-228, 2000.

Di MARZO, V.; BIFULCO, M.; PETROCELLIS, L. The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation. **Nat. Rev. Drug. Disc.**, v.3, p.771-784, 2004.

ENDTZ, A.W. A direct staining method for moist urinary sediment and moist human sperm. **Ned. Tijdschr Geneeskd**, v.116, p.681-685, 1972.

HALL, W.; SOLOWIJ, N. Adverse effects cannabis. **Lancet**, v.352, p.1611-1616, 1998.

HEMBREE, W.C. et al. Changes in human spermatozoa associated with high dose marihuana smoking. **Adv. Biosci.**, v.22-23, p.429-439, 1978.

HIRST, R.A.; LAMBERT, D.G.; NOTCUTT, W.G. Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis. **Br. J. Anaesth.**, v.81, p.77-84, 1998.

JENKINS, A.D.; TURNER, T.T.; HOWARDS, S.S. Physiology of the male reproductive system. **Urol. Clin. North Am.**, v.5, p.437-450, 1978.

JORGENSEN, N. et al. Regional differences in semen quality in Europe. **Human Reprod.**, v.16, p.1012-1019, 2001.

KOLODNY, R.C. et al. Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use. **N. Engl. J. Med.**, v.18, p.872-874, 1974.

KRUGER, T.F. et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in vitro fertilization. **Fertil. Steril.**, v.46, p.203-210, 1986.

LARA, L.V. et al. O laboratório de andrologia como ajuda diagnóstica para casais pesquisando infertilidade. **Reprod. Clim.**, v.22, p.20-24, 2007.

LEVITAS, E. et al. Relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality: analysis of 9489 semen samples. **Fertil. Steril.**, v.83, p. 1680-1686, 2005.

MENDELSON, J.H. et al. Plasma testosterone levels before, during and after chronic marihuana smoking. **N. Engl. J. Med.**, v.291, p.1051-1055, 1974.

NAPPO, S.; GALDURÓZ, J.C.F.; MATTEI, A.R. Crack use in São Paulo. **Subst. Use Misuse**, v.31, p.556-579, 1996.

NUDELL, D.M.; MONOSKI, M.M.; LIPSHULTZ, L.I. Common medications and drugs: how they affect male fertility. **Urol. Clin. North. Am.**, v.29, p.965-973, 2002.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Relatório sobre a saúde no mundo 2001 - saúde mental: nova concepção, nova esperança**. Genebra: OMS, 2001.

PARADA, B. et al. Infertilidade masculina e factores ambientais. **Acta Urológica**, v.21, p.9-15, 2004.

PASQUALOTTO, F.F. et al. Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo**, v.59, p.375-382, 2004.

PASQUALOTTO, E.B.; PASQUALOTTO, F.F. Espermograma e testes de função espermática. **Femina**, v.34, p.91-98, 2006.

PASQUALOTTO, F.F. et al. High percentage of abnormal semen parameters in a pre-vasectomy population. **Fertil. Steril.**, 2006. In press.

QUEIROZ, E.K.R.; WAISSMANN, W. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, p.485-493, 2006.

ROSSATO, M. et al. Human sperm express cannabinoid receptor CB1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction and mitochondrial function. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v.90, p.984-991, 2005.

RUBIO, E.M. et al. Efeitos do tabagismo nos parâmetros seminais. **J. Bras. Reprod. Assist.**, v.6, p.64-66, 2002.

RUSSEL, L.D. et al. **Histopathology of the testis**. Clearwater: Cache River Press, 1990. Cap. 6, p.64-212.

SANCHEZ, Z.V.D.M.; NAPPO, S.A. Progression on drug use and its intervening factors among crack users. **Rev. Saúde Pública**, v.36, p.420-430, 2002.

SCHER, P.M.; ALMIREZ, R.G.; SMITH, C.G. The effects of cocaine on reproductive hormones in the primate. **Pharmacologist**, v.24, p.185, 1982.

SEVER, L.E.; HESSOL, N.A. toxic effects of occupational and environmental chemicals on the testes. In: THOMAZ, J.A.; KORACH, K.S.; MCLACHLAN, J.A., (Eds). **Endocrine Toxicology**. New York: Raven Press, 1985. p.211.

SHARPE, P.; SMITH, G. Cannabis: time for scientific evaluation of this ancient remedy? **Anesth. Analg.**, v.90, p.237-240, 2000.

SMITH, C.G.; ASCH, R.H. Drug abuse and reproduction. **Fertil. Steril.**, v.48, p.355-373, 1987.

SMITH, C.G.; GILBEAU, P.M. Drug abuse effects on reproductive hormones. In: THOMAS, J.A.; KORACH, K.S.; MCLACHLAN, J.A. (Eds). **Endocrine Toxicology**. New York: Raven Press, 1985. p. 249.

TORTORA, G.J.; GRABOWSKI, S.R. **Corpo Humano**: fundamento de anatomia e fisiologia. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2004. cap. 23.

VANKRIEKEN, L. Testosterone and the free androgen index. Los Angeles: Diagnostic Products Corporation, 1997. (Technical Report, ZB158-A).

VOLPE, J.J. Effect of cocaine use on the fetus. **N. Engl. J. Med.**, v.327, p.399-407, 1982.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. **Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction**. 4.ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1999.

YELIAN, F.D. et al. The effects of in vitro cocaine exposure on human sperm motility, intracellular calcium, and oocyte penetration. **Fertil. Steril.**, v.61, p.915-921, 1994.

ZIRKIN, B.R. What is the relationship between the various endocrine components of the male reproductive system? In: ROBAIRE, B.; PRYOR, J.L.; TRASLER, J.M. (Eds.) **Handbook of andrology**. São Francisco: American Society of Andrology, 1995.

ZORZETTO, J.C. **Avaliação dos efeitos da inalação crônica de cocaína crack na espermatogênese de camundongos**. 2007. 89f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Anexos

Anexo 1

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA CAMPUS DE BOTUCATU

FACULDADE DE MEDICINA

Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia
Botucatu, SP – Rubião Júnior – CEP 18618-970 - ☎ (14) 3811-6227/3811-6090 – FAX (14) 6822-1933 – E-mail: gineco@fmb.unesp.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIO EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 196/96 –CNS-MS)

Grupo de Pesquisa (Grupo 1) (Indivíduos masculinos expostos ao fator de risco – drogas de abuso)

Estamos convidando você a colaborar com o trabalho intitulado “Influência do uso de drogas ilícitas na análise seminal e hormonal”, cujo objetivo é analisar os efeitos dessas drogas ilícitas na fertilidade do homem através da análise do sêmen e dos resultados de exames de sangue específicos. Os resultados deste estudo talvez não seja de benefício imediato para você ou para sua família, mas você estará colaborando para avaliarmos se o uso de drogas de abuso pode provocar ou não algum dano na fertilidade. Participar desse projeto é uma opção pessoal, tendo liberdade de recusa e de se retirar, sem qualquer penalização. Para participar da pesquisa, analisaremos sua história clínica e será necessária a coleta de material biológico (esperma e sangue periférico). A coleta do esperma se dará por auto-masturbação pelo paciente em local apropriado no laboratório de Reprodução Humana do HC da Unesp, no qual você terá total privacidade. Quanto à coleta de sangue, serão coletados 6 ml de sangue, a coleta pode causar algum desconforto físico e existe possibilidade de formação de uma mancha roxa na região da coleta. A sua identidade não será revelada, pois utilizaremos um número. Os resultados serão entregues apenas ao participante, permitindo que você saiba de sua situação em termos de fertilidade. Você não terá nenhum gasto ou remuneração por participar. Após o término da pesquisa, existe a possibilidade desse estudo ser publicado em revistas de saúde para ajudar a conhecer os efeitos do uso de drogas ilícitas na fertilidade.

Eu, _____, portador do R.G. nº _____ concordo em participar do projeto de pesquisa “**Influência do uso de drogas ilícitas na análise seminal e hormonal**”. Declaro haver recebido as devidas explicações sobre o referido projeto, estar ciente sobre os itens mencionados e minha participação é voluntária.

Data: ____/____/____

Paciente

Pesquisador(a)

Nome do pesquisador(a): Gisela Alessandra Daroz
Endereço: Rua Coronel Fonseca, nº1919 Cep.18.603-495 Cidade:Botucatu – S.P.
Fone: (14) 9671-8282 E-mail: gidaroz@yahoo.com.br

Nome do orientador(a): Anagloria Pontes

Endereço: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, Rubião Júnior, s/n – Botucatu – S.P.

Telefone: (14) 3811-6227 ou (14) 3811-6090

Obs.: Este termo apresenta-se em duas vias, sendo, uma destinada ao paciente e outra aos pesquisadores.

Anexo 2

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA CAMPUS DE BOTUCATU

FACULDADE DE MEDICINA

Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia

Botucatu, SP – Rubião Júnior – CEP 18618-970 - ☎ (14) 3811-6227/3811-6090 – FAX (14) 6822-1933 – E-mail: gineco@fmb.unesp.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(TERMINOLOGIA OBRIGATÓRIO EM ATENDIMENTO A RESOLUÇÃO 196/96 –CNS-MS)

Grupo Controle (Grupo 2)

(Indivíduos masculinos não expostos ao fator de risco – drogas de abuso)

Estamos convidando você a colaborar com o trabalho intitulado “Influência do uso de drogas ilícitas na análise seminal e hormonal”, cujo objetivo é analisar os efeitos dessas drogas ilícitas na fertilidade do homem através da análise do sêmen e dos resultados de exames de sangue específicos. Você fará parte do grupo Controle deste trabalho, grupo este em que os indivíduos não estão expostos ao fator de risco – drogas de abuso. Os resultados deste estudo talvez não seja de benefício imediato para você ou para sua família, mas você estará colaborando para avaliarmos se indivíduos que fazem uso de drogas pode provocar ou não algum dano na fertilidade. Participar desse projeto é uma opção pessoal, tendo liberdade de recusa e de se retirar, sem qualquer penalização. Para participar da pesquisa, analisaremos sua história clínica e será necessária a coleta de material biológico (esperma e sangue periférico). A coleta do esperma se dará por auto-masturbação pelo paciente em local apropriado no laboratório de Reprodução Humana do HC da Unesp, no qual você terá total privacidade. Quanto à coleta de sangue, serão coletados 6 ml de sangue, a coleta pode causar algum desconforto físico e existe possibilidade de formação de uma mancha roxa na região da coleta. A sua identidade não será revelada, pois utilizaremos um número. Os resultados serão entregues apenas ao participante, permitindo que você saiba de sua situação em termos de fertilidade. Você não terá nenhum gasto ou remuneração por participar. Após o término da pesquisa, existe a possibilidade desse estudo ser publicado em revistas de saúde para ajudar a conhecer os efeitos do uso de drogas ilícitas na fertilidade.

Eu, _____, portador do R.G. nº _____ concordo em participar do grupo controle do projeto de pesquisa “**Influência do uso de drogas ilícitas na análise seminal e hormonal**”. Declaro haver recebido as devidas explicações sobre o referido projeto, estar ciente sobre os itens mencionados e minha participação é voluntária.

Data: _____/_____/_____

Paciente

Pesquisador(a): Gisela Alessandra Daroz

Endereço: Rua Coronel Fonseca, nº1919 Cep.18.603-495 Cidade:Botucatu – S.P.

Fone: (14) 9671-8282 E-mail: gidaroz@yahoo.com.br

Orientador(a): Anagloria Pontes

Endereço: Departamento de Ginecologia e Obstetrícia – Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp, Rubião Júnior, s/n – Botucatu – S.P.

Fone: (14) 3811-6227 ou (14) 3811-6090

Pesquisador(a)

Obs.: Este termo apresenta-se em duas vias, sendo, uma destinada ao paciente e outra aos pesquisadores.

Anexo 3



Universidade Estadual Paulista
Faculdade de Medicina de Botucatu



Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu - S.P.
CEP: 18 618-970
Fone/Fax: (0xx14) 3811-6143
e-mail: secretaria@capellup@fmb.unesp.br



Registrado no Ministério da Saúde em 30 de
abril de 1997

Botucatu, 05 de dezembro de 2005

CEP. 466-2005-CEP

*Ilustríssima Senhora
Profª Drª Anaglória Pontes
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia
Faculdade de Medicina de Botucatu*

Prezada Drª Anaglória,

De ordem da Coordenadora deste CEP, informo que o Projeto: "Influência do uso de drogas ilícitas na análise seminal e hormonal", de autoria de Gisela Alessandra Daroz, orientada por Vossa Senhoria, recebeu do relator parecer favorável com recomendação, aprovada em reunião de 05/12/2005.

Situação do Projeto: APROVADO COM RECOMENDAÇÃO:

- Solicitar anuência da UROLOGIA (Laboratório de Infertilidade) - enviar cópia ao CEP.*

Atenciosamente,

*Alberto Santos Capellupi
Secretário do CEP*

*As recomendações contidas neste ofício foram
satisfatoriamente atendidas em 26/01/2006, estando o
projeto em condições de ser iniciado.*

*Alberto Santos Capellupi
Secretário do CEP*

Anexo 4

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA CAMPUS DE BOTUCATU

FACULDADE DE MEDICINA

Departamento de Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia

Botucatu, SP – Rubião Júnior – CEP 18618-970 - ☎ (14) 3811-6227/3811-6090 – FAX (14) 6822-1933 – E-mail: gineco@fmb.unesp.br

QUESTIONÁRIO

Data: ___/___/___

Horário de coleta: ___ h ___ min

DADOS PESSOAIS

Nome: _____

Idade: _____ Tipagem sanguínea: _____ RG.: _____

Condição Marital: () Solteiro () Casado () Divorciado () Separado () Amasiado

Nome do cônjuge: _____

Idade: _____ Tipagem sanguínea: _____ RG.: _____

Endereço: _____

Cidade: _____ Estado: _____ Telefone: (____) _____

DADOS GERAIS

Paternidade progressiva () Não () Sim Quantos filhos? _____

() com a mesma companheira () com outra(s) companheira(s)

Pessoas na família com casos de infertilidade () Não () Sim

Consangüinidade () Não () Sim

Duração da Infertilidade: _____

Casos de abortos () Não () Sim Quantos? _____

Observações (Abortos) : _____

ANTECEDENTES CLÍNICOS E CIRÚRGICOS

Varicocele () Não () Sim Cirurgia () Não () Sim Data: ___/___/___

DST () Não () Sim Qual? _____

Criptorquidia () Não () Sim Cirurgia () Não () Sim

Parotidite () Não () Sim () sem orquite () com orquite

Diabetes () Não () Sim

Hipertensão () Não () Sim

Tuberculose () Não () Sim

Traumatismo de testículo () Não () Sim

Vasectomia () Não () Sim Data: ___/___/___

Outra cirurgia: _____

Outro distúrbio: _____

ANTECEDENTES OCUPACIONAIS

Profissão: _____

Quanto tempo trabalha neste ramo? _____

Metais pesados () Não () Sim Qual? _____

Tempo de exposição: _____ Quando: _____

Agrotóxicos () Não () Sim Qual? _____

Tempo de exposição: _____ Quando: _____

Agentes químicos () Não () Sim

() Solventes () Tintas () Combustíveis () Fenol Outro: _____

Tempo de exposição: _____ Quando: _____

Agentes físicos () Não () Sim

() Radiação () Ruídos () Vibração () Calor Outro: _____

Tempo de exposição: _____ Quando: _____

Exercícios Físicos (baixo/moderado – entre 65-80% da sua frequência cardíaca máxima)

() Não () Sim _____ dias/semana. Tempo _____

Exercícios Físicos Exaustivos (acima de 65-80% da sua frequência cardíaca máxima)

() Não () Sim _____ dias/semana. Tempo _____

Febre () Não () Sim Quando: _____

Medicamentos () Não () Sim

Tratamento anterior: Medicamento _____

Tempo de tratamento: _____ Término do tratamento ___/___/___

Tratamento atual: Medicamento _____

Tempo de tratamento: _____ Previsão de término ___/___/___

HÁBITOS PESSOAIS E EXPOSIÇÃO

Tabagismo () Não () Sim _____cigarros/dia

Tabagismo Passivo () Não () Sim

Masca fumo () Não () Sim

Alcoolismo () Não () Sim

() Diariamente () Finais de semana () Ocasionalmente

Dependência química: rapé () sim () não

Cocaína () sim () não

Maconha () sim () não

Crack () sim () não

Outra ()sim ()não Qual? _____

Início do uso: _____

Freqüência de uso: () Nenhuma () Uma ou menos de uma vez por mês () 2 a 4 vezes por mês () 2 a 3 vezes por semana () 4 ou mais vezes por semana

Doses: _____

Evento: () Intoxicação () Exposição () Reações adversas () Diagnóstico diferencial () Síndrome de abstinência

Tipo de exposição: () Aguda-única () Aguda repetida () Crônica () Aguda sobre crônica () Ignorada

Tempo decorrido da exposição: _____(min, h, d(dias), m(meses), a(anos))

Observações: _____

HISTÓRIA SEXUAL

Impotência () Não () Sim Ritmo _____vezes/semana

Alterações da libido () Não () Sim

Uso de lubrificantes () Não () Sim

Observações: _____

Anexo 5

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE BOTUCATU
FACULDADE DE MEDICINA
LABORATÓRIO DE REPRODUÇÃO HUMANA ASSISTIDA

Botucatu, SP – Rubião Júnior – CEP 18618-970 - ☎ (14) 3811-6227/3811-6090 – FAX (14) 6822-1933 – E-mail: gineco@fmb.unesp.br

ORIENTAÇÕES PARA COLHEITA SEMINAL

1. Guardar abstinência ou seja (não ter relações sexuais) de 3 a 5 dias antes da colheita do sêmen. Isto supõe-se que não tenha perda de sêmen por: coito ou relação sexual, masturbação ou qualquer outra circunstância durante estes dias. No dia marcado para colheita do sêmen, comparecer ao Laboratório com o pedido do espermograma e espermocultura onde será fornecido um frasco estéril e indicado local para colheita do sêmen.
2. Antes de colher o sêmen, lavar as mãos só com água e enxugar. Em seguida obter a amostra de sêmen por masturbação. É conveniente conseguir uma excitação sexual intensa.
3. Colher todo o sêmen no frasco estéril fornecido previamente pelo Laboratório.
4. Caso ocorra perda de algumas gotas de sêmen ou se derramem, favor comunicar este fato ao entregar a amostra de sêmen ao Laboratório.
5. Informar ainda na hora da entrega do sêmen no Laboratório: se teve
 - a. Doença febril nos últimos 90 dias.
 - b. Se usa agrotóxicos – qual é, e há quanto tempo.
 - c. Se é fumante.
6. Avisar os dias de abstinência e a que horas colheu o sêmen.
7. O recipiente ou frasco com sêmen deverá ser entregue no Laboratório onde recebeu o frasco estéril, até 1 hora de colheita do sêmen.

Obs.: Se tiver febre, esperar pelo menos 1 mês para realizar o exame (espermograma);

Se tiver qualquer dúvida é só perguntar quando da entrega do sêmen.

Prof^a Dr^a Anagloria Pontes

Responsável pelo Setor de Ginecologia Endócrina e
Reprodução Humana do Depto. Ginecologia, Obstetrícia e
Mastologia do HC- FMB.

*Trabalho a ser enviado para publicação com
normas da Revista de Saúde Pública*

Influência do uso de drogas ilícitas na análise seminal e hormonal

The influence of illicit drug use on seminal and hormonal analysis

Gisela Alessandra Daroz ¹; Eliana Milanesi Rubio ²; Fernanda Alves Maia ¹; Nádia dos Reis Carvalho ³; Anagloria Pontes ⁴

- (1) Programa de Pós-graduação do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista (UNESP). Botucatu, SP, Brasil.
- (2) Departamento de Urologia. Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista (UNESP). Botucatu, SP, Brasil.
- (3) Laboratório Clínico. Hospital das Clínicas. Faculdade de Medicina de Botucatu. Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista (UNESP). Botucatu, SP, Brasil.
- (4) Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Faculdade de Medicina de Botucatu. Universidade Estadual Paulista (UNESP). Botucatu, SP, Brasil.

Correspondência

Gisela Alessandra Daroz

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP

Distrito de Rubião Júnior, s/n - 18618-970 Botucatu, SP, Brasil

Telefone: (14) 96718282

e-mail: gidaroz@yahoo.com.br

Agência financiadora: CAPES

Baseado na tese intitulada: Influência do uso de drogas ilícitas na análise seminal e hormonal. Ano da apresentação: 2008. Apresentada ao Programa de pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu.

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar parâmetros seminais e hormonais de homens usuários de drogas ilícitas e compará-los a indivíduos férteis, não usuários destas drogas.

MÉTODOS: No período de outubro de 2006 a dezembro de 2007, 20 homens usuários de maconha e/ou cocaína e/ou crack e 20 indivíduos férteis não usuários destas drogas foram comparados por meio de análises seminais de acordo com critérios da Organização Mundial de Saúde (1999). Foram realizadas dosagens hormonais por quimioluminescência e calculado o índice androgênico livre (IAL). Os testes t de Student e Mann-Whitney foram utilizados na análise estatística ($p < 0,05$).

RESULTADOS: A média da idade dos usuários de drogas ilícitas foi semelhante ao grupo controle ($29 \pm 7,78$ versus $30 \pm 6,2$ anos) ($p > 0,05$). A mediana do uso da drogas foi de 11 anos. Os usuários de drogas ilícitas comparados aos indivíduos férteis apresentaram uma redução significativa na concentração dos espermatozoides/ml ($34,35 \pm 29,36 \times 10^6$ versus $115,57 \pm 90,35 \times 10^6$), na motilidade A+B ($44,85 \pm 21,65\%$ versus $64,20 \pm 19,30\%$) e nas morfologias da OMS ($11,75 \pm 8,22\%$ versus $23,10 \pm 11,91\%$) e um aumento de espermatozoides imóveis ($44,15 \pm 21,73\%$ versus $23,35 \pm 18,32\%$). Entre os usuários e não usuários verificamos que houve uma diminuição significativa no IAL: $77,99 \pm 28,21$ versus $98,64 \pm 32,11$.

CONCLUSÕES: O uso de drogas ilícitas (maconha e/ou cocaína e/ou crack) neste estudo alterou os parâmetros seminais e hormonais quando comparado a homens férteis, o que pode comprometer a espermatogênese e interferir na fertilidade.

DESCRITORES: Drogas ilícitas. Maconha. Cocaína. Cocaína Crack. Parâmetros seminais. Hormônios.

Abstract

Objective: To evaluate the seminal and hormonal parameters of male users of illicit drugs and compare them to men, proved fertile and nonusers of those drugs.

Methods: From October, 2006 to December, 2007, 20 male users of cannabis and/or, cocaine and/or crack and 20 fertile men nonusers of those drugs were compared using seminal analysis, according to the World Health Organization (WHO) standards (1999). Were carry out hormonal analysis by quimioluminescence and the free androgen index (FAI) levels were calculated. The Student's t-test and Mann Whitney were used in the statistics analysis ($p < 0.05$).

Results: The mean of the age of illicit drugs users was similar with the control (29 ± 7.78 versus 30 ± 6.2 years old) ($p < 0.05$). The median value for the use of the drugs ranged from 11 years. When comparing both groups, it is possible to verify a significant decrease ($p < 0.05$) in concentration/ml: 34.35 ± 29.36 versus $115.57 \pm 90.35 \times 10^6$ spermatozoids/ml, motility A+B: 44.85 ± 21.65 versus $64.20 \pm 19.30\%$, WHO morphology: 11.75 ± 8.22 versus $23.10 \pm 11.91\%$, Kruger's morphology: 5.30 ± 3.367 versus $9.1 \pm 5.88\%$ and an increase in mobile spermatozoids: 44.15 ± 21.73 versus $23.35 \pm 18.32\%$. Between the illicit drugs users and the fertile nonusers' there was a decrease in the FAI: 77.99 ± 28.21 versus 98.64 ± 32.11 .

Conclusions: The use of illicit drugs (cannabis and/or cocaine and/or crack) in this study changed the seminal and hormonal parameters when compared to fertile men who that can compromise the spermatogenesis and interfere with fertility.

Keywords: Street Drugs. Cannabis. Cocaine. Crack cocaine. Seminal Parameters. Hormones.

INTRODUÇÃO

A análise do sêmen é utilizada na rotina com o objetivo de fornecer dados sobre a espermatogênese a fim de inferirmos uma possível fertilidade.¹⁸ Vários relatos na literatura têm sugerido um declínio na qualidade seminal durante os últimos 50 a 60 anos.^{3,8} A vida moderna, com introdução de novas tecnologias, exposições ocupacionais ou acidentais, agentes farmacológicos, físicos e outras substâncias químicas lícitas e ilícitas podem causar esta diminuição.²⁰ Tem-se aumentado em todo o mundo o consumo de drogas ilícitas. E de acordo com a Organização Mundial de Saúde¹⁵, cerca de 10% das populações dos centros urbanos de todo o mundo consomem abusivamente substâncias psicoativas independentemente de idade, sexo, nível de instrução e poder aquisitivo.

As drogas ilícitas podem provocar efeitos deletérios sobre o sistema reprodutor comprometendo a fertilidade.¹⁷ Entre as drogas ilícitas, a maconha é uma mistura complexa de alcalóides de mais de 400 compostos derivados da planta *Cannabis sativa*.⁶ É uma droga psicotrópica do tipo dos perturbadores da atividade do Sistema Nervoso Central – SNC.²⁵ A maconha contém pelo menos 20 canabinóides ativos, dos quais o principal é o delta-9-tetrahydrocannabinol – THC.²⁵ Cada cigarro com 1g de maconha contém de 1,8 a 2,3 % de THC¹³ que agem em receptores específicos das substâncias canabinóides no SNC, denominados receptores canabinóides CB.²⁵ Entretanto, a importância desses endocannabinóides na fisiologia da reprodução masculina não está bem estabelecida. Rossato et al.²¹ demonstraram que o receptor para canabinóide CB1 está expresso no esperma e sua ativação diminui a motilidade espermática e inibe a reação acrossômica.

O estudo de Kolodny et al.⁹, com 20 homens usuários crônicos de maconha consumindo a droga quatro vezes por semana, por no mínimo seis meses de uso, demonstraram uma redução significativa da concentração dos espermatozóides e nos níveis de testosterona total em indivíduos usuários de mais de dez cigarros de maconha/semana quando comparados ao grupo controle. Hembree et al.⁷ também observaram uma diminuição significativa na concentração de espermatozóides em usuários de no mínimo dez cigarros de maconha (cada cigarro contendo 20 mg de THC) por dia, num período de quatro semanas. Entretanto, Mendelson et al.¹³ em um estudo com 27 indivíduos usuários ocasionais de maconha, não observaram diminuição nos valores de testosterona entre os usuários casuais (2,7 cigarros maconha/dia) e usuários pesados (5,7 cigarros de maconha/dia) antes, durante e após 21 dias do uso de maconha.

A cocaína é uma droga psicotrópica do tipo estimulante da atividade do SNC.³⁰ É uma substância extraída das folhas de uma planta cientificamente chamada de *Erythroxylon coca*. A cocaína pode chegar até o consumidor sob a forma de um sal, o cloridrato de cocaína, que pode ser aspirado ou dissolvido em água. Duas outras formas de cocaína na forma base, isto é, não refinada, são vulgarmente designadas “merla” (mela, mel ou melado) e “crack”, e são fumadas em “cachimbos”.¹⁴

Em um trabalho realizado por Bracken et al.² em uma clínica de infertilidade verificaram que a contagem de espermatozóides abaixo de 20 milhões/ml era duas vezes mais comum em usuários de cocaína até dois anos. Se a duração do uso da cocaína fosse maior ou igual a cinco anos, além da redução da concentração de espermatozóides, era encontrado também uma baixa motilidade espermática e uma

grande proporção de formas anormais no ejaculado eram observados nestes indivíduos.

Em primatas – macacos *Rhesus* – pequenas doses de cocaína podem aumentar a liberação do LH, porém, em altas doses, pode inibir sua secreção,²³ o que poderia levar a um aumento ou diminuição dos níveis de testosterona, respectivamente.²⁷ Esta baixa liberação do hormônio testosterona pode comprometer a espermatogênese e é possível que a cocaína, ou seus metabólitos, possam afetar diretamente o desenvolvimento inicial dos espermatozoides.²⁴ Além disso, parece que o uso crônico de cocaína causa temporariamente depleção nos neurotransmissores hipotalâmicos, inibição da secreção de gonadotrofinas e elevação da prolactina.²⁶

Recentemente, foi feito um estudo em animais de laboratório dos efeitos da inalação crônica de crack na espermatogênese de camundongos machos jovens e adultos da linhagem Balb/c. Os animais foram expostos à fumaça de 5g de crack, cinco dias por semana, durante dois meses. O número de túbulos seminíferos em fase VII (local do túbulo seminífero onde encontramos todas as fases de maturação dos gametas) por testículo mostrou significativa redução nos animais jovens expostos. Houve também redução significativa observada do número de células de Sertoli e espermatídes alongadas destes animais. A degeneração celular mostrou-se aumentada nos dois grupos expostos, porém, com maior severidade no grupo jovem demonstrando que a inalação da fumaça de crack induz à alteração na espermatogênese, sendo sua toxicidade maior em animais jovens.*

* Zorzetto JC. Avaliação dos efeitos da inalação crônica de cocaína crack na espermatogênese de camundongos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007.

Devido à falta de estudos sobre o uso de drogas ilícitas relacionadas a parâmetros seminais e hormonais na população brasileira e dada à importância do tema em aspectos sociais e biológicos, o objetivo deste estudo foi o de avaliar os parâmetros seminais e hormonais de homens usuários de drogas ilícitas e compará-los a um grupo de indivíduos normais, comprovadamente férteis, não usuários de drogas ilícitas.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

O grupo de estudo foi constituído de 20 homens com idades variando de 15 a 45 anos, usuários de drogas ilícitas e estabelecido através do convite à participação no projeto. Os participantes do estudo eram internos do Grupo Restauração da Vida – Botucatu/SP, estudantes de graduação e pós-graduação da Unesp – *Campus* de Botucatu/SP e pacientes do Centro de Atenção Psicossocial – álcool e drogas (CAPS-AD) - Hospital Professor Cantídio de Moura Campos – Botucatu/SP.

O grupo controle foi constituído de 20 homens de 20 a 41, anos não usuários de drogas ilícitas, com fertilidade comprovada e estabelecida com o casal, possuindo filho de até dois anos de idade ou com gestação superior a 28 semanas. Neste grupo, os voluntários eram funcionários da Unesp – *Campus* de Botucatu/SP e homens que iriam passar pela cirurgia de vasectomia no HC da Faculdade de Medicina de Botucatu – Unesp/SP.

O critério de inclusão para o grupo de usuários de drogas ilícitas foi, apresentar o teste de detecção de uso de drogas ilícitas positivo e para o grupo controle apresentar este resultado negativo.

Os critérios de exclusão para ambos foram idade superior a 50 anos, febre ou uso de medicamentos e/ou doenças nos últimos três meses que interferissem nos parâmetros seminais e/ou hormonais.

Após esclarecimentos, os integrantes do estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme resolução nº 196/outubro/1996 - Conselho Nacional de Saúde e segundo as normas do Comitê de Ética em Pesquisa. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da

Universidade Estadual Paulista - Faculdade de Medicina de Botucatu, ofício 466/2005 – CEP.

O presente estudo foi realizado no período de outubro de 2006 a dezembro de 2007, na Faculdade de Medicina de Botucatu – Universidade Estadual Paulista (UNESP).

Para avaliação dos indivíduos usuários e não usuários de drogas ilícitas foi realizado um questionário com a finalidade de obter informações gerais de identificação, saúde, história sexual, situação ocupacional, número de filhos e uso de substâncias psicoativas (qual o tipo de droga, frequência e duração do uso).

Em todos os indivíduos, usuários e não usuários de drogas ilícitas, foram realizados os testes para detecção do uso de drogas ilícitas na urina, utilizando-se o teste de membrana reativa para detecção qualitativa de drogas de abuso, conhecido como Multi-drogas “One Step”. Este é um ensaio imunocromatográfico rápido para detectar de forma qualitativa seis tipos de drogas ilícitas e seus principais metabólitos: Metanfetaminas, opiáceos / morfina, maconha / Tetrahydrocannabinol, anfetaminas, cocaína / Benzoilecgonina e Benzodiazepina.¹

As amostras de sêmen foram obtidas pelos usuários e não usuários de drogas ilícitas seguindo as orientações do Laboratório de Reprodução Humana do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Estas amostras foram coletadas em frascos estéreis, por masturbação auto-erótica, devidamente identificadas com nome e horário da coleta e mantidas na estufa a 37°C para total liquefação.

Os parâmetros seminais foram analisados por um único observador e classificados de acordo com os critérios de normalidade da Organização Mundial de Saúde,¹⁵ com adicional morfologia pelo critério de Kruger¹⁰.

No mesmo dia da coleta da amostra seminal, pela manhã, foram realizadas coletas de 6 ml de sangue por punção venosa em cada indivíduo, para realização das dosagens hormonais. Os hormônios dosados foram: estradiol (E₂ – pg/ml), hormônio folículo-estimulante (FSH – mUI/ml), hormônio luteinizante (LH – mUI/ml), prolactina (PRL – ng/ml), globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG – nmol/l) e testosterona total (ng/dl). Para calcular o índice androgênico livre (IAL), os valores de testosterona total obtidos em ng/dl foram transformados em nmol/l pelo fator de conversão 0,0347 e aplicado a seguinte fórmula:²⁸

$$\text{IAL} = \frac{\text{Testosterona total (nmol/l)}}{\text{SHBG (nmol/l)}} \times 100$$

As dosagens hormonais foram realizadas utilizando-se kits comerciais e equipamento de quimioluminescência IMMULITE 2000, da marca DPC Medlab, no Laboratório de Sorologia e Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Análise Estatística

Entre os grupos, para a comparação estatística de idade, tempo de uso da maconha, da cocaína, do crack, pH seminal, volume seminal, concentração de espermatozoides/ml, motilidade espermática, vitalidade espermática, presença de leucócitos no sêmen, morfologia pelo critério da OMS e de Kruger, estradiol, FSH, LH, prolactina, SHBG, índice androgênico livre e testosterona total utilizou-se o teste t de Student para amostras independentes.

O teste de peroxidase e o tempo de abstinência sexual foram analisados utilizando-se o teste de Mann-Whitney (não paramétrico) e os resultados expressos em mediana com valores mínimo e máximo.

Para todas as análises estatísticas utilizadas considerou-se um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

A idade dos indivíduos usuários das drogas ilícitas foi de $29 \pm 7,78$ (média \pm desvio-padrão) anos e dos não usuários férteis foi de $30 \pm 6,2$ anos, demonstrando similaridade estatística entre os grupos quanto à idade ($p=0,577$).

Verificamos que entre os usuários de drogas ilícitas ocorreu ampla variabilidade no consumo destas drogas. A maconha foi a primeira droga ilícita a ser consumida, seguida da cocaína e crack pelos indivíduos do estudo. A mediana do tempo de uso das três drogas foi de 11 anos variando de 1 a 24 anos. A média de uso da maconha foi de $10,75 \pm 6,22$ anos, da cocaína foi de $2,65 \pm 3,81$ anos e do crack foi de $3,45 \pm 5,9$ anos. No grupo de usuários de drogas ilícitas, dez indivíduos faziam uso somente da maconha, um usuário somente de cocaína, um usuário de maconha e cocaína e oito usuários de maconha, cocaína e crack concomitantemente. Os usuários de maconha usavam de um a três cigarros (1g de maconha – 1,8 a 2,3% de THC) compartilhado entre três a cinco indivíduos, com uma frequência de duas a sete vezes/semana. Os usuários de cocaína aspiravam de cinco miligramas a quatro gramas, com uma frequência de uma a três vezes/semana e os usuários de crack fumavam de uma a cinco pedras (cada cm cúbico equivale a 1g da droga), com frequência de um a três dias/semana.

Nos indivíduos usuários das drogas ilícitas 40% (8/20) tinham filhos, enquanto no grupo controle, todos eram sabidamente férteis (critério de inclusão).

A abstinência sexual no grupo de usuários de drogas ilícitas foi de dois dias (mediana), com mínimo de um dia e máximo de 60 dias e, no grupo de homens férteis não usuários de drogas ilícitas, foi de três dias (mediana), com mínimo de um

e máximo de 15 dias, não apresentando diferença estatística significativa ($p=0,577$) pelo teste de Mann-Whitney.

As análises seminais dos usuários das drogas maconha e/ou cocaína e/ou crack e dos indivíduos férteis não usuários de drogas ilícitas (controle) estão dispostas na tabela 1.

Conforme podemos observar na tabela 1 os usuários de drogas ilícitas apresentaram uma redução estatística significativa nas médias dos parâmetros: concentração de espermatozóides, motilidade dos tipos A + B, morfologia pelos critérios da OMS e de Kruger e um aumento de espermatozóides imóveis (tipo D) quando comparados ao grupo controle.

Tabela 1 – Análise dos parâmetros seminais entre os 20 indivíduos usuários das drogas maconha e/ou cocaína e/ou crack e os 20 indivíduos não usuários de drogas ilícitas férteis (controle)

Variáveis	USUÁRIOS DE DROGAS	NÃO USUÁRIOS DE DROGAS FÉRTEIS	P
pH	7,61 ± 0,25	7,50 ± 0,21	0,139 ⁽¹⁾
Volume (mL)	2,12 ± 1,58	2,19 ± 0,68	0,856 ⁽¹⁾
Concentração/ml (x10⁶)	34,35 ± 29,36 *	115,57 ± 90,35	0,000⁽¹⁾
Motilidade A+B (%)	44,85 ± 21,65*	64,20 ± 19,30	0,005⁽¹⁾
Motilidade C (%)	11 ± 3,49	12,45 ± 5,11	0,301 ⁽¹⁾
Motilidade D (%)	44,15 ± 21,73	23,35 ± 18,32	0,002⁽¹⁾
Morfologia da OMS (%)	11,75 ± 8,22*	23,10 ± 11,91	0,001⁽¹⁾
Morfologia de Kruger (%)	5,30 ± 3,67*	9,1 ± 5,88	0,019⁽¹⁾
Vitalidade (%)	80,85 ± 14,66	88,40 ± 8,92	0,056 ⁽¹⁾
Leucócitos (x10 ⁶)	0,89 ± 0,85	0,60 ± 0,38	0,174 ⁽¹⁾
Peroxidase (x10 ⁶)	0,006 (0 – 1,06)	0,02 (0 – 0,10)	0,934 ⁽²⁾

⁽³⁾ Teste t de Student – valores expressos como média ± desvio-padrão

⁽⁴⁾ Teste de Mann-Whitney – valores expressos como mediana (IQ_{25%}-IQ_{75%})

* $p < 0.05$ teste t de Student ou teste de Mann-Whitney

As dosagens hormonais dos indivíduos usuários das drogas maconha e/ou cocaína e/ou crack e dos não usuários de drogas ilícitas estão dispostas na tabela 2. A comparação das dosagens hormonais entre usuários e não usuários mostraram em termos de média um aumento estatístico significativo nas concentrações plasmáticas de testosterona total e SHBG e uma redução significativa no IAL. Nos demais parâmetros hormonais LH, FSH, prolactina e estradiol não observamos diferenças estatísticas significativas entre os grupos.

Tabela 2 – Dosagens hormonais dos indivíduos dos grupos usuários das drogas maconha e/ou cocaína e/ou crack e indivíduos não usuários de drogas ilícitas férteis (controle).

Variáveis	USUÁRIOS DE DROGAS	NÃO USUÁRIOS DE DROGAS FÉRTEIS	P
LH (mUI/ml)	4,74 ± 2,27	4,00 ± 1,94	0,274 ⁽¹⁾
FSH (mUI/ml)	5,37 ± 3,08	3,95 ± 2,97	0,146 ⁽¹⁾
PRL (ng/ml)	9,69 ± 3,68	9,80 ± 6,75	0,949 ⁽¹⁾
Testosterona total (ng/dl)	694,95 ± 181,83*	546,15 ± 145,00	0,006 ⁽¹⁾
SHBG (nmol/l)	32,29 ± 6,16*	22,89 ± 14,76	0,012 ⁽¹⁾
IAL	77,99 ± 28,21*	98,64 ± 32,11	0,037 ⁽¹⁾
Estradiol (pg/ml)	58,55 ± 40,73	44,11 ± 21,38	0,168 ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Valores expressos como média ± desvio-padrão com 20 indivíduos por grupo

* $p < 0.05$ teste t de Student

Valores de normalidade para o sexo masculino para: LH: 0,8 – 7,6 mUI/ml; FSH: 0,7 – 11,1 mUI/ml; prolactina: 2,5 – 17,0 ng/ml; testosterona total (20 a 49 anos): 262 a 1000 ng/dl; SHBG: 13 a 71 nmol/l; índice androgênico livre: 14,8 – 95; estradiol: 00 – 56 pg/ml.

Comparando-se os usuários somente de maconha (10/20) com os usuários de maconha e/ou cocaína e/ou crack concomitantemente (8/20), não observamos diferenças estatísticas significativas em todos os parâmetros seminais e hormonais analisados.

Dentre os indivíduos usuários das drogas ilícitas verificamos que 60% (12/20) eram tabagistas crônicos, variando de 10 a 50 cigarros/dia. Enquanto que no grupo não usuários de drogas ilícitas 20% (4/20) eram tabagistas, variando de três a 20 cigarros/dia. Nos indivíduos usuários de drogas não encontramos diferenças estatísticas significativas nos parâmetros seminais entre os tabagistas e não tabagistas. Entretanto, os valores médios da testosterona total e IAL foram

significativamente mais baixos nos tabagistas ($597,75 \pm 144,16$ ng/dl) e ($62,97 \pm 18,77$) do que nos não tabagistas ($840,75 \pm 128,43$ ng/dl) e ($100,52 \pm 25,29$), respectivamente, com $p=0,001$. Assim como os níveis médios do FSH eram maiores entre os tabagistas ($6,57 \pm 3,28$ mUI/ml) do que nos não tabagistas ($3,58 \pm 1,65$ mUI/ml), com $p=0,029$. No grupo controle não foi possível fazer essa análise estatística, pois tínhamos um número reduzido de homens fumantes ($n=4$).

DISCUSSÃO

Os estudos dos efeitos de drogas ilícitas nos parâmetros seminais e hormonais são escassos e em geral, realizados com indivíduos usuários de uma única droga. A falta de dados e a grande disseminação do uso de drogas ilícitas e seus efeitos sobre os parâmetros seminais e hormonais motivou o delineamento deste trabalho.

Os nossos resultados demonstraram que em indivíduos usuários das drogas maconha e/ou cocaína e/ou crack houve uma redução significativa na concentração de espermatozóides/ml, na concentração de espermatozóides no ejaculado, na motilidade dos tipos A + B, do tipo B e um aumento de espermatozóides imóveis e de formas anormais pelos critérios da OMS e de Kruger quando comparados a indivíduos férteis não usuários destas drogas. Apesar de os indivíduos deste estudo terem utilizado múltiplas drogas com consumo variáveis, os dados em relação aos parâmetros seminais estão de acordo aos de Kolodny et al.⁹ e Hembree et al.⁷ que observaram uma diminuição significativa na concentração dos espermatozóides em indivíduos com uso isolado de dez ou mais cigarros de maconha por semana, durante seis meses, ou mais de dez cigarros por dia por quatro semanas, respectivamente. Nossos resultados são comparáveis aos de Bracken et al.² que em um grupo de casais inférteis verificaram que a contagem de espermatozóides abaixo de 20 milhões/ml era mais freqüente em usuários de cocaína até dois anos e se o uso da cocaína fosse maior que cinco anos, além da redução na concentração também ocorreria diminuição na motilidade e de formas normais. Entretanto os dados do nosso estudo diferem dos de Close et al.⁴ que não encontraram diferença

na concentração, motilidade e morfologia dos espermatozóides entre 164 homens de casais inférteis usuários e não usuários de maconha, cigarro ou álcool.

Em relação às dosagens de LH e testosterona total, nossos dados diferem dos de Kolodny et al.⁹ que observaram uma diminuição significativa nestas dosagens de indivíduos usuários exclusivamente de maconha quando comparados a não usuários. Todavia diferem dos achados de Cushman⁵, que não observaram diferença estatística significativa na dosagem de testosterona total entre 25 estudantes universitários usuários de maconha comparados a 13 controles não usuários, mas em relação às dosagens de LH e FSH os resultados são similares aos nossos.

A discrepância dos nossos resultados em relação aos da literatura pode ser decorrente dos indivíduos deste trabalho serem usuários de múltiplas drogas com frequência e duração variadas.

Os indivíduos usuários das drogas maconha e/ou cocaína e/ou crack apresentaram um aumento da testosterona total e do SHBG e uma diminuição do IAL, o que explicaria o efeito deletério destas drogas na espermatogênese (redução da concentração, motilidade e morfologia). Já que o IAL é o que melhor avalia a atividade biológica da testosterona.²⁸

Não é fácil o estudo da toxicologia humana e o estabelecimento de relações causa-efeito, em virtude dos dados disponíveis serem provenientes de estudos observacionais retrospectivos e caso-controle.¹⁶ Experimentos em humanos nesta área são proibidos devido a considerações éticas.²⁶ E, apesar de demonstrada uma ação tóxica de várias substâncias em modelos animais, a extrapolação para os humanos é limitada e, freqüentemente incorreta, devido às diferenças da função reprodutiva e do metabolismo das diversas espécies.¹⁶

Apesar do pequeno número de nossa casuística, o tamanho mínimo amostral dos grupos usuários e não usuários de drogas ilícitas foi atingido, mas foram encontradas dificuldades para estabelecê-lo. Pode-se relacionar essas dificuldades pelo pudor ou constrangimento da coleta do sêmen e de sangue ou mesmo pelo medo de os indivíduos serem identificados como usuários de drogas ilícitas; e o desinteresse por parte dos não usuários de drogas ilícitas, uma vez que já tinham sua fertilidade comprovada.

Em relação à seqüência do uso de drogas ilícitas, o grupo estudado seguiu o mesmo padrão de seqüência do uso de drogas maconha, cocaína e crack descrito por Sanchez e Nappo²², em São Paulo.

Houve dificuldades em manter o tempo de abstinência sexual de três a cinco dias estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que nem sempre foi observado devido às características próprias dos usuários de drogas ilícitas e à dificuldade de participação do grupo controle. Porém, estas recomendações não são baseadas em evidências sólidas da literatura para comprovar sua relevância estatística.¹⁹ Levitas et al.¹² demonstraram que a deterioração dos parâmetros seminais está inversamente relacionada ao período de abstinência sexual e recomendaram que a coleta de sêmen em indivíduos férteis não deveria ser realizada por um período maior que dez dias e em indivíduos inférteis não deveria exceder quatro dias de abstinência sexual. Nestes homens, a melhor amostra poderia ser a coletada após um dia de abstinência sexual.

Estudos adicionais de grupos homogêneos com relação ao tipo de drogas ilícitas usadas, aliadas às técnicas avançadas poderiam esclarecer os mecanismos de atuação de cada uma destas drogas levando a uma melhor compreensão de efeitos prejudiciais ao sistema reprodutor.

A avaliação dos parâmetros seminais utilizados em nosso estudo foi a análise clássica de rotina por meio de avaliações microscópicas padronizadas pela OMS e analisadas por um único observador. O conceito de que uma boa análise do sêmen é de fundamental importância para a avaliação da fertilidade masculina ainda permanece, apesar das limitações e subjetividade do espermograma que continua sendo o indicador de que os parâmetros hormonais e a espermatogênese estão dentro da normalidade.¹¹

Além disso, as dosagens hormonais de rotina são suscetíveis a interferências que podem ser decorrentes de variações fisiológicas, até limitações do próprio kit comercial utilizado.

Estudos adicionais de grupos homogêneos com relação ao tipo de drogas ilícitas usadas, aliadas às técnicas avançadas poderiam esclarecer os mecanismos de atuação de cada uma destas drogas levando a uma melhor compreensão de efeitos prejudiciais ao sistema reprodutor.

O presente estudo demonstrou que o uso de drogas ilícitas múltiplas como a maconha e/ou cocaína e/ou crack alteram os parâmetros seminais com redução da concentração, motilidade, morfologia, como também diminuiu o IAL, quando comparado a homens férteis, podendo comprometer a espermatogênese e interferir na fertilidade. Estes dados fornecem subsídios para que a exposição a drogas ilícitas devam ser averiguadas em todos os indivíduos que irão submeter à análise seminal.

REFERÊNCIAS*

1. Baselt RC. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Foster City: Biomedical Publications; 1995. p. 713-5.
2. Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, Mcsharry J, Hellenbrand K, Leo-Summers L. Association of cocaine use with sperm concentration, motility and morphology. *Fertil Steril*. 1990; 53:315-22.
3. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *Br Med J*. 1992; 305:609-13.
4. Close CE, Roberts PL, Berger RE. Cigarettes, alcohol and marijuana are related to pyospermia in infertile men. *J Urol*. 1990; 144:900-3.
5. Cushman PJr. Plasma testosterone levels in healthy male marijuana smokers. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1975; 2:269-75.
6. Hall W, Solowij N. Adverse effects cannabis. *Lancet*. 1998; 352:1611-6.

* International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal: sample references.[homepage on the Internet]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine; 2003[last updated 2003 July 09; cited 2005 Jun 01]. Available from:http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
National Library of Medicine. List of journals indexed in Index Medicus. Washington, 2003. 240p.

7. Hembree WC, Nahas GG, Zeidenberg P, Huang HF. Changes in human spermatozoa associated with high dose marihuana smoking. *Adv Biosci.* 1978; 22-23:429-39.
8. Jorgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, et al. Regional differences in semen quality in Europe. *Human Reprod.* 2001; 16: 1012-9.
9. Kolodny RC, Masters WH, Kolodner RM, Toro G. Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marihuana use. *N Engl J Med.* 1974; 18:872-4.
10. Kruger TF, Menkveld R, Stander FSH, Lombard CJ, Van Der Merwe JP, Van Zyl JA, et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1986; 46:1118-23.
11. Lara LV, Viero CC, Pasqualotto EB, Pasqualotto FF. O laboratório de andrologia como ajuda diagnóstica para casais pesquisando infertilidade. *Reprod Clim.* 2007; 22:20-4.
12. Levitas E, Lunenfeld E, Weiss N, Friger M, Har-Vardi I, Koifman A, et al. Relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality: analysis of 9489 semen samples. *Fertil Steril.* 2005; 83:1680-6.

13. Mendelson JH, Kuehnle J, Ellingboe J, Babor TF. Plasma testosterone levels before, during and after chronic marihuana smoking. *N Engl J Med.* 1974; 291:1051-5.
14. Nappo S, Galduróz JCF, Mattei AR. Crack use in São Paulo. *Subst Use Misuse.* 1996; 31: 556-79.
15. Organização Mundial da Saúde (OMS). Relatório sobre a saúde no mundo 2001 - saúde mental: nova concepção, nova esperança. Genebra: OMS; 2001.
16. Parada B, Requixa A, Figueiredo A, Mota A. Infertilidade masculina e factores ambientais. *Acta Urol.* 2004; 21:9-15.
17. Pasqualotto FF, Lucon AM, Sobreiro BP, Pasqualotto EB, Arap S. Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 2004; 59:375-82.
18. Pasqualotto EB, Pasqualotto FF. Espermograma e testes de função espermática. *Femina.* 2006; 34:91-8.
19. Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Hallak J, Athayde KS, Pasqualotto EB, Lucon AM. High percentage of abnormal semen parameters in a pre-vasectomy population. *Fertil Steril.* 2006; 85:954-60.

20. Queiroz EKR, Waissmann W. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. *Cad Saúde Pública*. 2006; 22:485-93.
21. Rossato M, Popa FI, Ferigo M, Clari G, Foresta C. Human sperm express cannabinoid receptor CB1, the activation of which inhibits motility, acrossome reaction and mitochondrial function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:984-91.
22. Sanchez ZVDM, Nappo SA. Progression on drug use and its intervening factors among crack users. *Rev Saúde Pública*. 2002; 36:420-30.
23. Scher PM, Almirez RG, Smith CG. The effects of cocaine on reproductive hormones in the primate. *Pharmacologist*. 1982; 24:185.
24. Sever LE, Hessol NA. toxic effects of occupational and environmental chemicals on the testes. In: Thomaz JA, Korach KS, Mclachlan JA, editors. *Endocrine toxicology*. New York: Raven Press; 1985. p.211.
25. Sharpe P, Smith G. Cannabis: time for scientific evaluation of this ancient remedy? *Anesth Analg*. 2000; 90:237-40.
26. Smith CG, Asch RH. Drug abuse and reproduction. *Fertil Steril*. 1987; 48:355-73.
27. Smith CG, Gilbeau, PM. Drug abuse effects on reproductive hormones. In: Thomas JA, Korach KS, McLachlan JA. *Endocrine toxicology*. New York: Raven Press; 1985. p. 249.

28. Vankrieken L. DPC Technical Report: Testosterone and the free androgen index [technical report]. Los Angeles: DPC;1997.

29. World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1999.

30. Yelian FD, Sacco AG, Ginsburg KA, Doerr PA, Armant DR. The effects of in vitro cocaine exposure on human sperm motility, intracellular calcium, and oocyte penetration. *Fertil Steril*. 1994; 61:915-21.

