

Efeito de antidepressivos ISRS no aparelho reprodutor masculino de ratos: Revisão de Literatura

Autores: Lívia Felisberto Boscolo¹, Ana Rosa Crisci²

^{1,2}Centro Universitário Barão de Mauá

¹*liviaboscolo@gmail.com (Biomedicina)*, ²*ana.crisci@baraodemaua.br*

Resumo

Transtornos neurológicos e mentais se tornaram recorrentes, afetando todas as faixas etárias. Assim, nos últimos anos foi possível observar a expansão na utilização de antidepressivos, que merecem destaque devido aos efeitos adversos ocasionados na fertilidade masculina. Logo, o objetivo deste estudo é buscar evidências científicas na literatura para elucidar esses efeitos adversos ocasionados no aparelho reprodutor de ratos machos, com ênfase na classe dos ISRS.

Introdução

A depressão é um dos transtornos mentais bem mais caracterizados durante a história. Civilizações antigas retratavam-na como uma experiência universal humana. Esse distúrbio é caracterizado como um transtorno de humor grave frequente e uma síndrome psíquica. Por razões ainda não totalmente esclarecidas, a depressão vem se tornando cada vez mais frequente neste século, porém, esse fato pode estar relacionado com o crescente estudo, interesse, esclarecimento e identificação acerca do tema. A depressão gera sintomas como alteração do apetite, fadiga, irritabilidade, viés negativo de pensamentos, falta de prazer e/ou interesse em atividades habituais, busca por isolamento social e pensamentos suicidas (QUEVEDO; NARDI; DA SILVA, 2019).

Em 2015 foi realizado um levantamento pela World Health Organization (WHO), em conjunto com a Global Burden of Disease, com o intuito de fornecer informações mais atualizadas e precisas, sobre os números de indivíduos diagnosticados com transtornos mentais recorrentes, como por exemplo, depressão e ansiedade. Os dados desse levantamento revelaram que o Brasil ocupa a posição de um dos países, das Américas, com as maiores taxas de depressão populacional. Naquele ano o número de casos totalizava aproximadamente 5,8% da população (WHO, 2017).

Analisando o panorama mundial, os dados da Organização Mundial da Saúde, indicam que a depressão afeta em torno de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo uma das doenças que mais ocasiona problemas de saúde e incapacidade na população em geral, por ser um problema médico de caráter grave e altamente

prevalente. Dessa maneira, o crescimento anual da incidência de distúrbios mentais se tornou um fato, devido à falta de apoio aos indivíduos que possuem esses distúrbios, alinhado com o medo dos estigmas da sociedade. Assim, o acesso de muitos aos tratamentos permanece restrito, sendo que tais tratamentos poderiam oferecer um melhor prognóstico das doenças e consequentemente melhora na qualidade de vida dos indivíduos afetados, diminuindo assim, a prevalência desses distúrbios (OPAS BRASIL, 2017). Transtornos neurológicos e mentais se tornaram comuns em todo o mundo, afetando todas as comunidades e faixas etárias. Embora 14% da carga global de doenças seja atribuída a esses distúrbios, em muitos países de baixa renda a maioria das pessoas afetadas, em torno de 75%, não possuem acesso ao tratamento ideal necessário (WHO, 2019). Um tipo de tratamento usual empregado atualmente corresponde a utilização de medicação antidepressiva, que é indicada para tratamento de depressão em nível moderada-grave (OPAS BRASIL, 2016). Os antidepressivos merecem destaque por conta de seus efeitos ocasionados na fertilidade masculina, e são classificados em categorias conforme sua atuação farmacológica, dessa maneira afetando o espermatozoide de maneiras diferentes (BEEDER; SAMPLASKI, 2019), como por exemplo: inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), agonistas dos receptores de melatonina, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamina oxidases, inibidores da recaptção de noradrenalina e serotonina (DROBNIS; NANGIA, 2017 apud TRAJANO, 2020).

Estudos que revelam a incidência da infertilidade masculina demonstram que fatores masculinos isolados, sozinhos, são a causa em 30% das ocorrências de infertilidade entre casais (ERDEMIR *et al.*, 2014). Inúmeros fatores podem afetar o sistema reprodutor masculino levando a infertilidade, entre eles é possível citar a obesidade, radiação, clima, meio ambiente, uso de drogas e alcoolismo (ERDEMIR *et al.*, 2014 apud CABLER *et al.*, 2010). Além desses fatores, infecções urogenitais, distúrbios endócrinos, fatores imunológicos, causas idiopáticas de mutação do sêmen também podem estar associadas (ERDEMIR *et al.*, 2014 apud DOHLE *et al.*, 2005). Assim como outras drogas, medicação

antidepressiva pode estar diretamente relacionada a distúrbios no aparelho reprodutor masculino que podem acarretar a infertilidade em homens.

A classe de fármacos dos ISRS (inibidores seletivos da recaptção de serotonina) é representada pelos medicamentos conhecidos comercialmente como Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina, Citalopram, Escitalopram e Fluvoxamina, essa classe de fármacos é considerada primeira linha de tratamento de distúrbios mentais, por conta dos baixos riscos de iatrogenia e tolerância a altas doses (CRF, 2017). Sendo indicados para tratamento terapêutico de distúrbios como depressão, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social e transtorno obsessivo compulsivo.

Os ISRS estão particularmente associados a efeitos colaterais de caráter sexual, ocasionando diminuição da libido, afetando a qualidade do sêmen, gerando aumento da latência da ejaculação, disfunção erétil, alteração dos hormônios circulantes, elevação do estresse oxidativo em órgãos reprodutivos e elevação nas taxas de fragmentação do DNA (BEEDER; SAMPLASKI, 2019). Estudos epidemiológicos denotam que a depressão e a ansiedade ocorrem comumente em homens com 20 a 60 anos (WHO, 2017). Essa faixa de idade caracteriza anos reprodutivos masculinos, ou seja, é possível concluir que a presença desses distúrbios influenciaria a utilização de medicação antidepressiva, o que supostamente prejudicaria a fertilidade desses homens, visto que o tratamento com ISRS geralmente é um processo duradouro, em alguns casos ao longo da vida.

Objetivos

Buscar evidências científicas na literatura para elucidar os efeitos adversos ocasionados por antidepressivos no aparelho reprodutor de ratos machos, com ênfase na classe dos Inibidores Seletivos da Recaptção da Serotonina (ISRS).

Metodologia

Para a elaboração de uma revisão literária de caráter narrativo, foram coletados dados utilizando a plataforma DeCS (Descritores em ciência da saúde) para que fosse possível a definição das “palavras-chave” para a execução da pesquisa, sendo essas: “antidepressive agents”, “reproduction”, “infertility”, “male rats”, “sertraline”, “fluoxetine” e “antidepressivos”. Foi oferecida uma preferência aos periódicos submetidos a língua portuguesa, porém também foram analisados e utilizados periódicos de outros idiomas, a partir do ano de 2013. As plataformas utilizadas foram o Google Acadêmico, EBSCO e Scielo. Após a análise dos materiais disponíveis, foram selecionados trabalhos que abordassem efeitos ocasionados na reprodução e fertilidade de

ratos machos por meio da utilização dos principais fármacos que possuem como mecanismo de ação a inibição seletiva da recaptção de serotonina, os ISRS. As diretrizes utilizadas para a análise dos artigos foram baseadas em parâmetros que influenciam a espermatogênese, como por exemplo, alterações histopatológicas do aparelho genital masculino, variação de hormônios como LH, FSH e testosterona, aumento da MDA e queda dos níveis de GSH. Bem como a análise dos parâmetros espermáticos (motilidade, morfologia e concentração do espermatozoide). Foram selecionados ao total 10 artigos e 02 trabalhos de conclusão de curso, sendo excluídos aqueles com o acesso restrito, que abordassem revisões literárias ou que realizaram experimentos em humanos, sendo selecionados no total 03 artigos periódicos e 01 trabalho de conclusão de curso (TCC), todos de caráter experimental.

Para análise dos dados, foi realizado um embasamento teórico sobre a disciplina de toxicologia, e foram verificados os aspectos gerais e mais relevantes que supostamente seriam afetados no sistema reprodutor masculino dos animais e que fossem passíveis de análise e compreensão.

Resultados

Segundo apresentado por Erdemir *et al.* (2014), em um estudo realizado com 40 ratos machos, durante 8 semanas, após a administração antidepressivos da classe ISRS, a fim de elucidar os danos ocasionados nos parâmetros de fertilidade, observou-se que cada grupo, exceto o controle, recebeu uma dosagem compatível de seu respectivo antidepressivo: sertralina, fluoxetina, escitalopram e paroxetina. Após os 02 meses de experimento, foram coletados os testículos dos ratos para análise histológica, amostras de sangue para realização de dosagem hormonal (LH, FSH e testosterona) e verificação dos níveis de MDA (malondialdeído) para investigar a presença de estresse oxidativo e de peroxidação lipídica. Após a análise bioquímica, como resultado, foi possível observar que os níveis séricos de FSH diminuíram no grupo da fluoxetina, no grupo do escitalopram e no grupo da paroxetina, quando comparados com o grupo controle, porém foi verificado um aumento no grupo que recebeu a administração da sertralina. Os níveis séricos elevados de MDA são considerados indicadores de peroxidação lipídica e estresse oxidativo. Neste estudo, entretanto, não houve relação estatística entre os ISRS e o estresse oxidativo, devido os níveis séricos de MDA não terem diferido de maneira significativa entre os grupos analisados. Os níveis de LH também não sofreram alteração significativa quando comparado ao grupo controle. Os níveis de testosterona foram menores em todos os grupos quando comparados ao controle, sendo ainda,

significativamente menor no grupo da sertralina. A análise histológica foi feita com base na escala de Johnsen (escore adaptado utilizado para verificar a qualidade da espermatogênese), onde no qual foi verificado um escore menor para o grupo da paroxetina, quando comparado ao grupo controle, ou seja, foram observados menos de cinco espermatozoides por túbulos, poucas espermátides e espermatozoides tardios. Com os resultados obtidos foi possível concluir que os ISRS são passíveis de agravarem os parâmetros do sêmen e afetar a fertilidade, visto que, todos os grupos apresentaram a espermatogênese afetada, sendo ainda mais proeminente no grupo que recebeu administração da paroxetina (Tabela 1).

Tabela 1 – Análises das alterações gerais em comparação ao grupo controle

| Objeto de análise | Análise |
|-------------------------|-------------------------|
| FSH | Diminuição |
| LH | Sem alteração |
| Testosterona | Diminuição |
| MDA | Sem alteração |
| Análise histopatológica | Alteração significativa |
| Padrões espermáticos | Alteração significativa |

Fonte: Autoria Própria

Um estudo realizado por Atli *et al.* (2016) utilizou a Sertralina para demonstrar os efeitos adversos ocasionados no sistema reprodutor masculino. Para isso foram utilizados ratos machos Wistar que foram divididos em 04 grupos, o grupo controle, e outros 3 grupos que receberam uma dosagem de 5 mg/kg, 10 mg/kg e 20 mg/kg da sertralina, respectivamente. Após 04 semanas de experimento os animais foram sacrificados e foram realizadas análises bioquímicas do sangue a fim de determinar os níveis séricos de LH, FSH e testosterona, os resultados obtidos nesta análise demonstram que os níveis de FSH, entre os grupos, não sofreram alterações significativas, já os níveis de LH e testosterona ficaram alterados no grupo que recebeu a dosagem de 20 mg/kg, quando comparado ao grupo controle e aos outros grupos. O epidídimo esquerdo foi utilizado para que fossem determinados os níveis de GSH e MDA nos ratos, os níveis de GSH apresentam diminuição, quando comparado ao grupo controle e aos outros grupos, os níveis de MDA sofreram aumento significativo em todos os grupos, com exceção do grupo controle, porém foi maior no grupo que recebeu a maior quantidade de sertralina (20 mg/kg). Os testículos e os epidídimos tiveram seus pesos mensurados, porém não foram observadas diferenças significativas em relação ao grupo controle. Analisando os espermatozoides obtidos, foi possível observar uma insignificante diminuição da motilidade, assim como em relação à concentração, pois o grupo que recebeu a dosagem de 20 mg/kg, apresentou uma leve

diminuição, quando comparado ao controle, porém em relação aos outros grupos, esse aspecto foi indistinguível. A morfologia dos espermatozoides sofreu uma modificação, foram observadas anormalidades nos grupos que receberam administração de 10 mg/kg e 20 mg/kg, em comparação ao grupo controle e ao grupo que recebeu 5 mg/kg, as anormalidades ocorrem com mais frequência na cauda, sendo em sua maioria evidenciado por caudas dobradas e caudas quebradas. Em relação às alterações na cabeça do espermatozoide, verificou-se um aumento significativo nos grupos de 10 mg/kg e 20 mg/kg, essas alterações incluem cabeça em forma de banana, cabeça amorfa, pescoço torto e espermatozoides sem ou com duas cabeças. Após a análise histológica foi verificado que no grupo controle a estrutura testicular dos ratos permanecia inalterada, porém houve uma leve degeneração nos túbulos seminíferos do grupo que recebeu a dose de 5 mg/kg, além disso ocorreu a vacuolização das células de Sertoli, hipocelularidade e aumento do intervalo entre as células de série espermatogênica. No grupo de 10 mg/kg ocorreu inchaço das células com um número aumentado de vacúolos, deformação na arquitetura celular e tubular, e os túbulos seminíferos apresentavam uma camada única de espermatogônias basais em decorrência da redução das células de linhagem espermatogênica. No grupo de 20 mg/kg foi verificado atrofia tubular e celular, perda da camada germinativa intacta devido a degeneração das células germinativas, além disso foi possível observar necrose, vacuolização e rompimento do epitélio seminífero e núcleos danificados e picnóticos nas células de Leydig. Após a aplicação do escore de Johnsen foi possível classificar o grupo que recebeu a dosagem de sertralina de 20 mg/kg com o escore mais alto devido as alterações como: vacuolização do citoplasma, deformação da arquitetura celular e inchaço das espermatogônias, observada de maneira mais evidente. De acordo com os resultados apresentados foi possível concluir a administração da sertralina contribui para diminuição da concentração de espermatozoides, gera alteração da morfologia normal, aumenta danos causados ao DNA do espermatozoide e induz alterações de natureza histopatológica no tecido testicular. Além desses efeitos observou-se diminuição dos níveis de GSH (antioxidante hidrossolúvel), aumento nos níveis de MDA (sinalizando estresse oxidativo), alterações nos níveis séricos de testosterona e de LH, sendo ambos, hormônios essenciais para a espermatogênese (Tabela 2).

Tabela 2 - Análises das alterações gerais em comparação ao grupo controle

| Objeto de análise | Análise |
|-------------------------|-------------------------|
| FSH | Sem alteração |
| LH | Diminuição |
| Testosterona | Diminuição |
| MDA | Aumento |
| GSH | Diminuição |
| Análise histopatológica | Alteração significativa |
| Padrões espermáticos | Alteração significativa |

Fonte: Autoria Própria

Abbas *et al.* (2019), buscou demonstrar e comparar a toxicidade causada no sistema reprodutor masculino de ratos machos por meio da administração do Escitalopram e do Citalopram. Por meio da utilização de 50 ratos machos Wistar, divididos em 05 grupos, o grupo A (controle), grupo B (dosagem de 0,4mg/kg de escitalopram), grupo C (dosagem de 0,8 mg/kg de citalopram), grupo D (reversão de citalopram) e grupo E (reversão de escitalopram). Após 06 semanas de experimento os animais do grupo A, B e C, foram sacrificados e o epidídimo foi separado e analisado, com a finalidade de investigar os parâmetros espermáticos, como contagem, morfologia e motilidade. O experimento dos animais do grupo D e E teve uma duração de 04 semanas, para que dessa maneira, fosse possível verificar e comprovar a reversão dos efeitos do medicamento, após a análise dos mesmos aspectos, comparando com os outros grupos (A, B e C). Analisando os resultados foi possível verificar que a contagem de espermatozoides diminuiu no grupo B e C, em comparação com o grupo A (controle), porém foi menor no grupo B (escitalopram). Essa contagem foi maior no grupo D e E, em comparação com os grupos B e C, demonstrando os efeitos da reversão medicamentosa de ambos os fármacos. Os parâmetros da motilidade espermática sofreram diminuição nos grupos B e C, em comparação ao grupo controle, nesse aspecto os grupos D e E sofreram pouca alteração, em comparação com o grupo controle, sendo menor que alteração observada nos grupos B e C. Em relação à alteração na morfologia os grupos B e C apresentam uma morfologia mais alterada, em relação ao grupo controle, essa alteração foi menor nos grupos D e E, ou seja, apresentaram menores quantidades de espermatozoides anormais que os grupos B e C. As anormalidades morfológicas se demonstraram mais comuns na cabeça do espermatozoide, seguido de anormalidades na cauda. Em conclusão, demonstra-se que o escitalopram e o citalopram ocasionam efeitos que são prejudiciais para os parâmetros do sêmen, o escitalopram se evidencia mais tóxico que o citalopram e após a suspensão da administração desses medicamentos ocorre a reversão e os

parâmetros espermáticos mostram sinais de recuperação (Tabela 3).

Tabela 3 - Alterações dos parâmetros espermáticos em comparação ao grupo controle

| Objeto de análise | Análise |
|-------------------|-------------------------|
| Contagem | Alteração significativa |
| Motilidade | Alteração significativa |
| Morfologia | Alteração significativa |

Fonte: Autoria Própria

Câmara (2013) buscou demonstrar as alterações histológicas ocasionadas nos túbulos seminíferos de ratos machos após a utilização da fluoxetina. Para esse experimento foram utilizados 16 ratos que foram divididos em 02 grupos, sendo o grupo controle (GC) e o grupo que recebeu a administração da fluoxetina (GF), a dose utilizada foi de 20 mg/kg. Após 11 dias de tratamento, foi coletado o sangue para análise bioquímica, os testículos foram removidos da bolsa escrotal e pesados, depois os animais foram sacrificados. Como resultado observou-se uma pequena diminuição do peso testicular no grupo GF em comparação com o GC. A análise hormonal verificou uma redução altamente significativa nos níveis séricos de testosterona nos animais do grupo GF em comparação com o grupo GC. Histologicamente foi possível verificar que os animais do grupo GF apresentaram túbulos seminíferos de aparência regular, porém alguns apresentavam contorno irregular, túbulos seminíferos menores, depleção celular, desorganização epitelial, espermátides localizadas próximas à camada basal do epitélio seminífero com disposição anormal. Além desses fatores, foi possível verificar túbulos com redução de células germinativas na porção basal e adluminal, foram formados vacúolos e espaços intraepiteliais. Nesse mesmo grupo, GF, a quantidade das células de Sertoli apresentou uma redução significativa por túbulo seminífero, em comparação com o grupo controle, além disso, alguns núcleos apresentaram um contorno irregular. Foram observadas células germinativas com núcleo contendo cromatina condensada na posição periférica, o que caracteriza traços típicos de células em processo de apoptose celular. Logo, foi possível verificar que a administração contínua da fluoxetina ocasiona alterações significativas nos parâmetros espermáticos, sendo nos túbulos seminíferos ou nos níveis séricos de testosterona (Tabela 4).

Tabela 4 - Análises das alterações gerais em comparação ao grupo controle

| Objeto de análise | Análise |
|-------------------------|-------------------------|
| Testosterona | Diminuição |
| Análise histopatológica | Alteração significativa |

Fonte: Autoria Própria

Discussão

Para verificar e comprovar a influência de medicação antidepressiva da classe dos ISRS e a infertilidade em homens é necessário compreender a relação entre o neurotransmissor serotonina e o sistema reprodutor masculino.

O sistema reprodutor masculino possui receptores de serotonina localizados nos canais deferentes, sendo responsáveis pela contração (ERDEMIR *et al.*, 2014 apud HAY *et al.*, 1982), nos testículos, sendo responsáveis pela regulação do fluxo sanguíneo testicular (ERDEMIR *et al.*, 2014 apud COLLIN *et al.*, 1996), no epidídimo em células epiteliais, neuroendócrinas e mastócitos (ERDEMIR *et al.*, 2014 apud JIMÉNEZ *et al.*, 2007). No epidídimo existem alguns receptores de serotonina (5-HT_{2A} e 5-HT₃), que exercem um papel importante na maturação do esperma. Nas células epiteliais e neuroendócrinas no epidídimo, foi identificada a presença da enzima triptofano hidroxilase (converte o triptofano em serotonina), esse fato sustenta a hipótese da ocorrência da síntese de serotonina nesta região (ERDEMIR *et al.*, 2014). Segundo alguns estudiosos, existem receptores de serotonina localizados nas células de Sertoli, e esses receptores possuem um papel importante na espermatogênese (ERDEMIR *et al.*, 2014 apud SYED *et al.*, 1999). O processo de formação dos espermatozoides, a espermatogênese, é realizado por células germinativas e pelas células de Sertoli, localizadas nos túbulos seminíferos. As células de Sertoli são essenciais para a produção de espermatozoides, pois possuem elementos denominados de "recessos" em sua superfície, que são responsáveis por alojar as células de linhagem espermatogênica (espermatogônias, espermatócitos, espermátides iniciais, espermátides avançadas), que passarão por meiose e pela maturação final, para a formação dos espermatozoides já maduros (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017). Essas células formam uma barreira denominada de hematotesticular, que protege, nutre e isola os espermatócitos, espermátides e espermatozoides do contato direto com o plasma, apesar de os capilares dos testículos serem fenestrados (o que supostamente possibilitaria a passagem de moléculas grandes), existe uma barreira entre o sangue e o interior dos túbulos seminíferos, essa barreira é formada por junções ocludentes (fusão de membrana que não permite trocas colaterais), que impede a passagem de moléculas grandes, dessa maneira as células mais maturadas da espermatogênese ficam protegidas de substâncias nocivas do sangue e do reconhecimento imunológico dos linfócitos. As células de Sertoli ainda atuam na fagocitose, digerindo corpos residuais que são formados quando grande parte do citoplasma das espermátides é desprendida, durante a

espermiogênese, dessa maneira, os espermatozoides são liberados no lúmen do túbulo seminífero e são transportados para o epidídimo por meio do fluido testicular (também produzidos pelas células de Sertoli, em conjunto com as células da rede testicular). A ABP (proteína ligante de andrógeno) é uma proteína responsável por concentrar a testosterona nos túbulos seminíferos, presente no fluido testicular, ela é responsável por estimular a espermatogênese, a secreção dessa proteína é realizada pelas células de Sertoli, e o controle dessa secreção é regulado e controlado pelo hormônio foliculoestimulante (FSH) e pela testosterona (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017). A testosterona é um hormônio sintetizado pelo LH (hormônio luteinizante) proveniente das células de Leydig (células intersticiais) e desempenham um papel extremamente importante na espermatogênese. Alguns receptores de serotonina, em especial o 5-HT₂, foram posicionados juntamente com o LH e estudos demonstraram que os receptores de serotonina podem ligar o LH a células de Leydig, e desempenhar um papel extremamente importante na síntese da testosterona (ERDEMIR *et al.*, 2014). A utilização de ISRS inibe a recaptação da serotonina, ou seja, não ocorre estimulação dos receptores pós-sinápticos, dessa maneira, a serotonina não é captada e fica disponível por mais tempo. Assim, esse neurotransmissor não consegue exercer sua função no aparelho reprodutor. Logo, é possível compreender a associação entre a serotonina e o sistema reprodutor masculino.

MDA ou malondialdeído é um composto orgânico que atua como marcador de estresse oxidativo, ou seja, quando seus níveis séricos se encontram elevados, é possível concluir que se tem a presença da ocorrência de peroxidação lipídica e estresse oxidativo. Esse processo fisiopatológico ocorre quando se tem a indução do aumento dos danos celulares induzido pelo oxigênio e por suas formas oxidantes que são os ROS (formas reativas de oxigênio) (CIATTEI, 2016). Quando se tem uma produção exarcebada de ROS, os antioxidantes presentes no plasma seminal, no caso o GSH (glutathiona), não conseguem evitar a ocorrência do estresse oxidativo, devido à demanda, pois os principais alvos dos ROS são os lipídios das membranas, por meio da peroxidação lipídica, e os tecidos testiculares e espermatozoides possuem alta quantidade de ácidos graxos poliinsaturados nas membranas espermáticas (ERDEMIR *et al.*, 2014). Dessa maneira, os parâmetros do sêmen são alterados, devido ao dano que pode ser causado à membrana do espermatozoide, o que reduz a mobilidade e diminui as chances de fusão com o ócito.

Conclusão

Após a análise dos dados experimentais e do conhecimento de estudos clínicos, é possível concluir que os ISRS são passíveis de afetarem de maneira negativa os parâmetros da fertilidade. Essa afirmação é sustentada pelo conhecimento da presença de receptores de serotonina nos epidídimos, testículos, células de Sertoli, pelas alterações causadas nos níveis dos hormônios e nas estruturas associadas à espermatogênese. Dessa forma, faz-se necessário a elaboração de estudos mais específicos acerca deste tema, com a finalidade de elucidar todos os efeitos dos ISRS ocasionados na fertilidade masculina, visto que a utilização desses medicamentos eclodiu nos últimos anos.

Referências

- ABBAS, Ali et al. Effects of Escitalopram and Citalopram on Semen Parameters in Wistar Albino Rats. **Annals Of Punjab Medical College (apmc)**, Hyderabad, v. 13, n. 4, p.272-276, 31 dez. 2019. Disponível em: <http://apmcfmu.com/index.php/apmc/article/view/804/600>. Acesso em: 22 mar. 2020.
- ATLI, Ozlem; BAYSAL, Merve; AYDOGAN-KILIC, Gozde; KILIC, Volkan; UCARCAN, Seyda; KARADUMAN, Burak; ILGIN, Sinem. Sertraline-induced reproductive toxicity in male rats: evaluation of possible underlying mechanisms. **Asian Journal Of Andrology**, [S.L.], v. 19, n. 6, p. 672, 2017. Medknow. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5676427/>. Acesso: 11 jan. 2021.
- BEEDER, Lauren A.; SAMPLASKI, Mary K. Effect of antidepressant medications on semen parameters and male fertility. **International Journal Of Urology**, [s.l.], v. 27, n. 1, p.39-46, 21 set. 2019. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/iju.14111>. Acesso em: 16 mar. 2020.
- CÂMARA, Marina Luiza. **Efeitos do antidepressivo cloridrato de fluoxetina na integridade histológica dos túbulos seminíferos de ratos adultos**. 2013. 55 f. Tese (Doutorado) - Curso de Farmácia, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" Faculdade de Ciências Farmacêuticas Campus Araraquara, Araraquara, 2013. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/118463/000745811.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 20 jan. 2021.
- CIATTEI, Alexandre Plaza. Micronutrientes e Diminuição do Estresse Oxidativo nos Espermatozoides. **International Journal Of Nutrology**, Niterói, v. 9, n. 1, p. 153-159, abr. 2016. Disponível em: <https://www.thiemeconnect.com/products/ejournal/s/pdf/10.1055/s0040-1705275.pdf>. Acesso em: 20 fev. 2021.
- CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DE SÃO PAULO. **Antidepressivos em Idosos**. 2017. Disponível em: <http://portal.crfsp.org.br/revista/612-129revista/8736-revista-do-farmaceutico-129-grupotecnico-idoso.html>. Acesso em: 20 mar. 2020.
- ERDEMIR, Fikret; ATILGAN, Dogan; FIRAT, Fatih; MARKOC, Fatma; PARLAKTAS, Bekir Suha; SOGUT, Erkan. The effect of Sertraline, Paroxetine, Fluoxetine and Escitalopram on testicular tissue and oxidative stress parameters in rats. **International Braz J Urol**, [S.L.], v. 40, n. 1, p. 100-108, jan. 2014. FapUNIFESP (SciELO). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1677-5538.ibju.2014.01.15>. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S16775538014000100100&script=sci_abstract&lng=e s. Acesso em: 10 jan. 2021.
- ILGIN, Sinem et al. Citalopram Induces Reproductive Toxicity in Male Rats. **Birth Defects Research**, [s.l.], v. 109, n. 7, p.475-485, 31 mar. 2017. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/bdr2.1010>. Disponível em: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&sid=8da80121-fcf6-4385-b263a3550e262662%40sessionmgr4007>. Acesso em: 18 mar. 2020.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. Sistema Genital Masculino. In: JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, José. **Histologia Básica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. Cap. 21. p. 425-440.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Depressão: causas, sintomas, tratamentos, diagnóstico e prevenção**. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/saude-de-az/depressao>. Acesso em: 20 mar. 2020.
- OPAS BRASIL. **Depressão é tema de campanha da OMS para o Dia Mundial da Saúde de 2017**. 2016. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5321:depressao-e-tema-de-campanha-da-oms-para-o-dia-mundial-dasaude-de-2017&Itemid=839. Acesso em: 20 mar. 2020.

OPAS BRASIL. Com depressão no topo da lista de causas de problemas de saúde, **OMS lança a campanha “Vamos conversar”**. 2017.

Disponível em:
https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5385:com-depressaono-topo-da-lista-de-causas-deproblemas-de-saude-oms-lanca-a-campanha-vamosconversar&Itemid=839. Acesso em: 20 mar. 2020.

OPAS BRASIL. **Folha informativa - Saúde mental dos adolescentes**. 2018. Disponível em:
https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5779:folha-informativasaude-mental-dos-adolescentes&Itemid=839. Acesso em: 20 mar. 2020.

OPAS BRASIL. **Folha informativa - Saúde mental dos adolescentes**. 2018. Disponível em:
https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5779:folha-informativasaude-mental-dos-adolescentes&Itemid=839. Acesso em: 20 mar. 2020.

PONTES, Talles Henrique de Araújo. **Avaliação dos efeitos in vitro da fluoxetina na contração da cauda distal do epidídimo de rato**. 2019. 45 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Biomedicina) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, [S. l.], 2019. DOI 20155133933. Disponível em:
<http://monografias.ufrn.br/handle/123456789/9785>

Acesso em: 2 jul. 2020.

QUEVEDO, João; NARDI, Antonio Egidio; DA SILVA, Antônio Geraldo. **Depressão: Teoria e Clínica**. 2. ed. [S. l.]: Artmed, 2018. 248 p. ISBN 858271520X.

SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA. **Oxalato de escitalopram**. Cambé: Sandoz do Brasil Indústria Farmacêutica Ltda, 2018. Disponível em:
<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351054582201661/>. Acesso em: 16 mar. 2020. TRAJANO, Francisco Mateus Gonçalves. **Efeito do Antidepressivos Setralina sobre Parâmetros Espermáticos e na Contração do Epidídimo de Rato**. 2019.

WHO. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. *In: Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. 03/07/2020. [S. l.]: WHO, 2017. Disponível em:
<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=DEBDA407691440C19E00FA74689662F9?sequence=1>. Acesso em: 2 jul. 2020.

WHO. **WHO Mental Health Gap Action Programme (mhGAP)**. 2019. Disponível em:
https://www.who.int/mental_health/mhgap/en/. Acesso em: 20 mar. 2020.