

**INSTITUTO METROPOLITANO DE ENSINO SUPERIOR
UNIÃO EDUCACIONAL DO VALE DO AÇO**

**Gabriela Amaral Negreiros
Rogério Saint-Clair Pimentel Mafra**

**IMPACTO DOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO
DE SEROTONINA SOBRE OS PARÂMETROS SEMINAIS E
DNA ESPERMÁTICO – REVISÃO DE LITERATURA**

IPATINGA

2014

Gabriela Amaral Negreiros
Rogério Saint-Clair Pimentel Mafra

**IMPACTO DOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO
DE SEROTONINA SOBRE OS PARÂMETROS SEMINAIS E
DNA ESPERMÁTICO– REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao Instituto Metropolitano de Ensino Superior –
IMES/Univaço, como requisito parcial à
graduação no curso de Medicina.

Orientador: Dr. Rogério Saint-Clair Pimentel
Mafra

IPATINGA

2014

IMPACTO DOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA SOBRE OS PARÂMETROS SEMINAIS E DNA ESPERMÁTICO – REVISÃO DE LITERATURA

Gabriela Amaral Negreiros ¹ & Rogério Saint-Clair Pimentel Mafra ²

1 - Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2 – Cirurgião Geral e Urologista. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Mestre em medicina pelo IEP – Santa Casa de Belo Horizonte. Doutor em medicina pelo IEP – Santa Casa de Belo Horizonte. Assistente do serviço de Urologia da Santa Casa de Belo Horizonte. Preceptor de Residência Médica em Urologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte. Pesquisador.

RESUMO

Objetivo: Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) são antidepressivos utilizados no tratamento da depressão, transtornos de ansiedades e ejaculação precoce. São conhecidas sete classes principais de receptores de serotonina. No sistema urinário masculino esses receptores são encontrados em diversos locais como nos testículos, células de sertoli, epidídimo e canal deferente. São diversos os efeitos colaterais causados pelo uso dos ISRS, no entanto, são poucos os estudos que elucidam esses efeitos sobre os parâmetros seminais e DNA espermático. Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi levantar os estudos publicados até o momento, relacionados com alterações nos parâmetros seminais e DNA espermático causadas pelo uso dos ISRS. **Fonte dos dados:** Foram selecionados os trabalhos que relatavam a interação entre o uso dos ISRS e alterações nos parâmetros seminais. Os artigos foram buscados em bancos de dados como Lilacs, Scielo e PubMed. **Síntese de dados:** Ficou demonstrada a interação entre o uso de ISRS e alterações nos parâmetros seminais bem como no DNA do espermatozoide. As alterações no sêmen dizem respeito a sua morfologia, concentração, motilidade e vitalidade. O uso do escitalopram esteve associado a redução na concentração, motilidade e morfologia espermática, enquanto, o uso da paroxetina promoveu uma fragmentação anormal do DNA espermático. Acredita-se que o DNA do esperma seja mais passível de danos durante as fases do seu desenvolvimento quando comparado às células somáticas. **Conclusões:** Mais estudos são necessários para um delineamento do real impacto dessas alterações nos parâmetros seminais e DNA espermático sobre a fertilidade masculina. Apesar disso, deve-se ter em mente esses efeitos colaterais ao prescrever tais medicações para pacientes jovens e com desejo de procriação.

Palavras-chave: ISRS. Parâmetros seminais. Fragmentação do DNA. Infertilidade. Espermograma.

1) Introdução

A maioria dos antidepressivos é indicada para tratamento da depressão, no entanto, podem também ser utilizados para casos de distúrbios de ansiedade, como o transtorno de ansiedade generalizada e o transtorno obsessivo-compulsivo (TANRIKUT et al., 2010). Os antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) são ainda, prescritos para o tratamento da esquizofrenia, enxaqueca (SILVA; ANDRADE, 2008) e são medicações de efeito comprovado no tratamento da ejaculação precoce (KOYUNCU et al., 2011), particularmente a fluoxetina, sertralina e paroxetina (ERDEMIR et al., 2014). Uma meta-análise realizada analisando o tratamento diário com antidepressivos serotoninérgicos, como a paroxetina, clomipramina, fluoxetina e sertralina observa que a paroxetina comporta-se como a medicação mais potente no atraso da ejaculação (MCMAHON et al., 2004; ALTHOF et al., 2014). O mecanismo de ação envolvido no tratamento da ejaculação precoce se deve ao seu efeito colateral de retardar a ejaculação promovido pelo uso dessas medicações (GUIULIANO; HELLSTROM, 2008; WALDINGER, 2014; MCMAHON et al., 2004). E esse efeito ocorre geralmente dentro de 5 a 10 dias de início do uso da medicação, no entanto, pode se dar ainda mais precocemente (MCMAHON et al., 2004; ALTHOF et al., 2014).

A 5-HT (serotonina) é um neurotransmissor responsável pela ansiedade e pelo humor e atua exercendo um efeito inibidor bem como modulador geral da atividade psíquica, influenciando dessa forma quase todas as funções cerebrais, tais como, apetite, sono, ritmo circadiano, humor, temperatura corporal, sensibilidade a dor, funções neuroendócrinas, funções cognitivas e atividade motora (ORTIZ et al., 2010; SILVA; ANDRADE, 2008). A serotonina é ainda o neurotransmissor de maior interesse dos pesquisadores no controle da ejaculação (ALTHOF et al., 2014). Os efeitos dos ISRS resultam da potente e seletiva inibição da recaptação de serotonina no terminal neuronal pré-sináptico (BRASIL; FILHO, 2000; ALTHOF et al., 2014). Ocorre um aumento na disponibilidade de serotonina, que acaba por estimular a função de receptores 5-HT pós-sinápticos (SILVA; ANDRADE, 2008; ALTHOF et al., 2014). A 5-HT não apresenta um receptor específico mas sim uma família de 14 receptores, denominados 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{5A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{5B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₆, e 5-HT₇, de forma que cada

receptor exhibe localizações e funções específicas em áreas pré e pós sinápticas (SILVA; ANDRADE, 2008). Como a serotonina tende a retardar a ejaculação, níveis baixos desse neurotransmissor nos homens e/ou a hipossensibilidade do receptor 5-HT_{2C} pode resultar em um limiar ejaculatório mais baixo (ALTHOF et al., 2014).

Os representantes dessa classe incluem a fluoxetina, paroxetina, citalopram, fluvoxamina, sertralina e escitalopram (ERDEMIR et al., 2014). São medicações com reduzida afinidade pelos receptores colinérgicos, adrenérgico e histaminérgicos, possuem ainda uma afinidade aumentada pelo bloqueio das proteínas de recaptação da serotonina (AGUIAR et al., 2011) e, em doses clínicas exercem um efeito negligenciável no que se refere a captação de noraepinefrina e dopamina (BORGES, 2011). A elevação dos níveis de serotonina obtidos pela ação dos ISRS não ocorre somente a nível do sistema nervoso central (SNC) mas também ao longo de todo o corpo. E ainda no SNC essa ação não é específica a uma região, de forma, que o aumento nos níveis de serotonina em diversas regiões do SNC e sistema nervoso periférico são um dos fatores responsáveis pelo desenvolvimento de efeitos colaterais dessas medicações (CARRASCO; SANDNER, 2005). Dentre os efeitos colaterais estão a insônia, náuseas, vômitos, constipação, cefaleia, ansiedade, acatasia, tremor, fadiga e disfunções sexuais que geralmente são de leve intensidade e melhoram progressivamente ao longo de 2 a 3 semanas (KOYUNCU et al., 2011; KOYUNCU et al., 2012; AGUIAR et al., 2011). No entanto, são poucos os estudos que elucidam os efeitos negativos dos ISRS sobre os parâmetros seminais, seja de homens saudáveis ou deprimidos (KOYUNCU et al., 2011).

Entendemos como 'efeitos negativos nos parâmetros seminais' as medicações que acabam por alterar a qualidade dos espermatozoides, independentemente do tipo de alteração causada. Dessa forma, o principal objetivo deste trabalho foi levantar os estudos publicados até o momento, relacionados com alterações nos parâmetros seminais e DNA espermático causadas pelo uso dos ISRS. E ainda, compreender melhor como esses fármacos agem no organismo humano.

2) Métodos

Trata-se de um artigo de revisão bibliográfica. O levantamento de dados foi realizado através de bancos de dados como Scielo, PubMed e Lilacs, por meio das seguintes palavras-chave: “Parâmetros seminais”, “Infertilidade”, “Inibidores seletivos da recaptção de serotonina” e “Fragmentação do DNA”, “Seminal parameters”, “Infertility”, “Selective serotonin reuptake inhibitors” e “DNA fragmentation”. Entre os critérios de inclusão observados na seleção dos artigos podemos citar a atualização dos dados, impacto do periódico publicado no meio científico e correlação com o tema proposto. Foram selecionados todos os trabalhos referente ao efeito dos inibidores seletivos da recaptção de serotonina sobre os parâmetros seminais.

3) Desenvolvimento

Espermograma ou análise seminal trata-se de um exame complementar inicial utilizado na avaliação de um homem infértil (SOCIEDADE BRASILEIRA UROLOGIA, 2010; EVGENI; CHARALABOPOULOS; ASIMAKOPOULOS, 2014). Durante a análise microscópica dos parâmetros seminais aspectos como motilidade, vitalidade, concentração e morfologia são avaliados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). No caso da motilidade cada espermatozoide é classificado de acordo com a sua movimentação, sendo as três possíveis classes: motilidade progressiva, motilidade não progressiva e imotilidade. A motilidade progressiva caracteriza os espermatozoides que saem do lugar, diferente daqueles que se movimentam mas não saem do lugar, considerados dessa forma com motilidade não progressiva, ou seja, possuem apenas movimento de cabeça ou batimento flagelar. Para um exame ser considerado normal este deve possuir no mínimo 32% de motilidade progressiva e 40% de motilidade total que é quando somamos os espermatozoides com motilidade progressiva e não progressiva (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010; LAGE, 2013). A vitalidade é estimada por meio da avaliação da integridade da membrana das células, ou seja, a porcentagem de espermatozoides vivos é avaliada através da identificação daqueles com uma membrana celular intacta a partir da coloração com eosina Y 0,5% ou por meio do teste inchaço hipoosmótico. A coloração com a eosina Y 0,5% diferencia os espermatozoides vivos dos mortos

pelo fato de que os vivos não ficarão corados enquanto os mortos adquirirão uma coloração rosa. O limite mínimo descrito para a fertilidade é de 58% de espermatozoides vivos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010; LAGE, 2013). A concentração de espermatozoides é determinada pela quantidade de espermatozoides por mililitro sendo que a referência mínima de valor para se considerar a fertilidade é de 15 milhões de espermatozoides por mililitro (LAGE, 2013). Morfologicamente os espermatozoides são compostos pela cabeça, peça intermediária e cauda, e para serem considerados de morfologia normal, tanto a cabeça quanto a cauda não podem apresentar anormalidades (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). Uma amostra deve conter 4% ou mais de espermatozoides com morfologia normal (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010; SILVA, 2012). As alterações morfológicas encontradas podem envolver os três seguimentos, no caso da cabeça esta pode se apresentar grande, pequena, piriforme, alongada, afilada, amorfa, redonda, dupla, vacuolizada ou qualquer combinação; a peça intermediária pode ser fina, amorfa, grossa, excêntrica, longa, curta ou implantada de forma angular; já a cauda pode ser encontrada nas formas enrolada, bicaudal, grossa, fina, longa, curta, quebrada, dobrada ou curva (LAGE, 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2010). O achado de um desses parâmetros abaixo dos valores de referência caracteriza a amostra como não sendo normal ou não normozoospermica (SILVA, 2012).

Os receptores da serotonina estão presentes em diversos locais do sistema urinário masculino. É demonstrada a presença desses receptores no canal deferente sendo responsáveis pela sua contração. Nos testículos esses exercem um papel na regulação do fluxo sanguíneo testicular (ERDEMIR et al., 2014) e na secreção do fator de liberação de corticotropina e testosterona a partir das células de Leydig (JIMÉNEZ-TREJO et al., 2007). Já no epidídimo os receptores são encontrados sobre as células epiteliais, neuroendócrinas e nos mastócitos (ERDEMIR et al., 2014; ORTIZ et al., 2010; JIMÉNEZ-TREJO et al., 2007). Os receptores 5-HT_{2A} e 5-HT₃ exercem função sobre a maturação do esperma. Existem ainda receptores de serotonina localizados nas células de Sertoli e, a própria serotonina está envolvida na espermatogênese sendo, que o seu excesso pode levar à disfunção do esperma (ERDEMIR et al., 2014).

Cerca de metade dos casos de infertilidade estão relacionados a um fator masculino (ERDEMIR et al., 2014; EVGENI; CHARALABOPOULOS;

ASIMAKOPOULOS, 2014), sendo esse fator frequentemente diagnosticado por meio de uma análise seminal anormal (ERDEMIR et al., 2014; BREZIMA; YUNUS; ZHAO, 2012). Qualquer ação que afete a produção e a qualidade dos espermatozoides representa um risco potencial para a fertilidade do homem (SILVA, 2012) de forma, que na maioria dos casos o fator masculino que leva a infertilidade está relacionado a uma anomalia em uma ou mais características do sêmen (NALLELLA et al., 2006). A qualidade anormal do esperma tem sido correlacionada a diversos problemas de infertilidade, por exemplo, a presença de morfologia anormal como um número aumentado de espermatozoides com cabeça afilada tem sido relacionada com abortos recorrentes (EVGENI; CHARALABOPOULOS; ASIMAKOPOULOS, 2014). Estudos recentes demonstraram que manutenção da integridade do DNA do espermatozoide é tido como pré-requisito para a fertilização normal e consequente transmissão da informação genética paterna (EVGENI; CHARALABOPOULOS; ASIMAKOPOULOS, 2014; ALVAREZ, 2003; SOUZA et al., 2009). A incidência superior de danos ao DNA espermático quando comparado com células somáticas pode se dever a sua vulnerabilidade a danos em diferentes fases do seu desenvolvimento, de forma que esse estrago pode ocorrer dentro dos testículos, dos epidídimos ou ainda durante a ejaculação (LEWIS; AGBAJE; ALVAREZ, 2008). A motilidade espermática comporta-se como um indicador importante da qualidade do sêmen e da fertilidade, uma vez, que é necessária para a penetração do muco cervical, para o transporte através do trato genital feminino, para a penetração da corona radiata e zona pelúcida até a fecundação do oócito (NALLELLA et al., 2006). Brahem et al. (2011) percebeu que homens com um histórico de abortos recorrentes apresentaram uma maior incidência de danos ao DNA e motilidade reduzida quando comparado ao esperma de um grupo controle.

O uso dos ISRS tem sido associado à infertilidade masculina. Um estudo retrospectivo realizado com doze pacientes também demonstrou a associação dos ISRS com a redução da motilidade espermática (RELWANI et al., 2011; BREZIMA; YUNUS; ZHAO, 2012).

O autor Kumar et al. (2006) promoveu a avaliação in vitro do sêmen humano com alguns representantes dos ISRS, que foram, o citalopram, a paroxetina, a sertralina e a fluvoxamina. Em seguida as amostras foram analisadas microscopicamente e, ficou demonstrado uma diminuição na qualidade de alguns parâmetros seminais como a viabilidade e a motilidade. Essa ação é ainda sugerida

devido à possível interação dos ISRS com a membrana mitocondrial interna e com as células da membrana do espermatozoide, desencadeando uma inibição da síntese de ATP.

Um estudo realizado por Bataineh e Daradka (2007) observou em ratos o efeito da fluoxetina na dosagem de 200 mg/kg durante 60 dias sobre a fertilidade. A administração dessa medicação levou a uma importante redução da espermatogênese nos túbulos seminíferos localizados nos testículos. Houve ainda uma diminuição importante na motilidade dos espermatozoides. Os autores concluíram então que a ingestão de fluoxetina a longo prazo produz efeitos adversos sobre a fertilidade de ratos machos adultos.

Tanrikut e Schlegel (2007) relataram dois casos de infertilidade masculina (oligoastenospermia) em pacientes que fizeram uso de sertralina e citalopram por um período superior a seis meses. Um dos pacientes em uso do citalopram obteve na análise seminal a presença de oligospermia acentuada e 1% de motilidade, sendo que, um mês após a interrupção da medicação uma nova análise do sêmen mostrou uma melhoria significativa dos parâmetros para dentro da faixa normal. O segundo paciente apresentou uma concentração espermática de 20 mil e ausência de espermatozoides móveis durante o uso da sertralina, porém, três meses após a descontinuação do uso do fármaco os parâmetros seminais já haviam retornado a normalidade.

Safarinejad (2008) comparou 74 pacientes com diagnóstico de depressão e que faziam uso prévio de ISRS por um período superior a seis meses, com pacientes previamente hígidos sem história de depressão. Os fármacos utilizados pelos pacientes foram citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina. Os pacientes em uso de ISRS apresentaram alterações nos parâmetros seminais como a concentração, motilidade e morfologia em uma proporção maior que o grupo controle. Ficou demonstrado também um aumento notável na quantidade de DNA de cadeia simples desnaturado nos pacientes em uso de ISRS em relação ao grupo controle.

Em 2010, Tanriku et al. publica um estudo no qual avaliaram o impacto do uso da paroxetina sobre os parâmetros seminais. Durante cinco semanas foram administrados aos pacientes essa medicação em doses progressivamente maiores que chegaram a 30 mg por dia durante a terceira e quarta semana. Durante o tratamento os indivíduos não apresentaram alterações nos parâmetros seminais, no

entanto, observaram mudanças na fragmentação do DNA do espermatozoide. Não só demonstraram um aumento nos níveis de fragmentação do DNA como também um aumento na porcentagem dos pacientes com a fragmentação anormal do DNA. A integridade do DNA é fundamental para a manutenção da fertilidade e, apesar desse item não ter sido avaliado nesse estudo, sugere-se que essas alterações marcantes no DNA possam ocasionar um efeito adverso sobre a fertilidade.

Koyuncu et al. (2011) nos traz um estudo no qual avalia 25 pacientes portadores de ejaculação precoce permanente. O tratamento utilizado para esses pacientes foi o escitalopram 10 mg durante doze semanas. Os parâmetros seminais foram analisados antes da instituição do tratamento e no primeiro e terceiro mês que se seguiu ao tratamento. Ambas as análises inicial e do primeiro mês de tratamento dos parâmetros seminais eram normais, porém, no terceiro mês houve redução significativa na concentração, motilidade e morfologia dos espermatozoides.

4) Conclusão

O amplo uso dos ISRS para tratamento de transtornos psiquiátricos e também da ejaculação precoce tem instigado estudiosos a avaliarem o impacto dessas medicações no sêmen humano. Estudos realizados em ratos e humanos têm demonstrado os efeitos negativos sobre os parâmetros seminais e o DNA do esperma quando o indivíduo está em uso de algum ISRS. A presença de receptores da serotonina no sistema urinário masculino e a noção das suas funções demonstra de forma clara os possíveis mecanismos envolvidos nas alterações dos parâmetros seminais. No entanto, maiores pesquisas são necessárias para se compreender os mecanismos subjacentes envolvidos nessas alterações bem como o real impacto dessas alterações na fertilidade masculina. Porém, os possíveis efeitos sobre a redução da fertilidade com o uso dos ISRS precisam ser considerados ao se prescrever essas drogas para pacientes jovens e aqueles com desejo de reprodução.

Referências

AGUIAR, C.C. et al. Drogas antidepressivas. *Acta Médica Portuguesa*, v.24, n.1, p. 91-98, 2011.

ALTHOF, S.E. et al. An Update of the International Society of Sexual Medicine's Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Premature Ejaculation (PE). *Sexual Medicine*, v.2, p.60-90, 2014.

ALVAREZ, J.G. DNA fragmentation in human spermatozoa: significance in the diagnosis and treatment of infertility. *Minerva Ginecologia*, v.55, n.3, p.233-239, 2003.

BATAINEH, H.N.; DARADKA, T. Effects of long-term use of fluoxetine on fertility parameters in adult male rats. *Neuroendocrinology Letters*, v.28, n.3, p.321-352, 2007.

BORGES, S.R. A farmacogenómica no tratamento da depressão major com inibidores selectivos da recaptação da 5-hidroxitriptamina. 2011. 63f. Dissertação (Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Algarve, Faro. 2011

BRAHEM, S. et al. Semen Parameters and Sperm DNA Fragmentation as Causes of Recurrent Pregnancy Loss. *Urology*, v.78, n.4, 2011.

BRASIL, H.H.A.; FILHO, J.F.B. Psicofarmacoterapia. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v.22, n.2, p.42-47, 2000.

BREZINA, P.R.; YUNUS, F.N.; ZHAO, Y. Effects of pharmaceutical medications on male fertility. *Journal of Reproduction and Infertility*, v.13, n.1, p. 3-11, 2012.

CARRASCO, J.L.; SANDNER, C. Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. *International Journal of Clinical Practice*, v.59, n.12, p.1428-1434, 2005.

ERDEMIR, F. et al. The effect of Sertraline, Paroxetine, Fluoxetine and Escitalopram on testicular tissue and oxidative stress parameters in rats. *International Brazilian Journal of Urology*, v.40, n.1, p.100-108, 2014.

EVGENI, E.; CHARALABOPOULOS, K.; ASIMAKOPOULOS, B. Human Sperm DNA Fragmentation and its Correlation with Conventional Semen Parameters. ***The Journal of Reproduction and Infertility***, v.15, n.1, p.2-14, 2014.

GUIULIANO, F.; HELLSTROM, W.J.G. The pharmacological treatment of premature ejaculation. ***International Brazilian Journal of Urology***, v.102, p.668-675, 2008.

JIMÉNEZ-TREJO, F. et al. Serotonin Concentration, Synthesis, Cell Origin, and Targets in the Rat Caput Epididymis During Sexual Maturation and Variations Associated With Adult Mating Status: Morphological and Biochemical Studies. ***Journal of Andrology***, v.26, n.1, p.136-149, 2007.

KOYUNCU, H. et al. Deleterious effects of selective serotonin reuptake inhibitor treatment on semen parameters in patients with lifelong premature ejaculation. ***International Journal of Impotence Research***, v.24, p.171-173, 2012.

KOYUNCU, H. et al. Escitalopram treatment for premature ejaculation has a negative effect on semen parameters. ***International Journal Impotence Research***, v.23, n.6, p. 257-261, 2011.

KUMAR K. et al. The spermicidal and antitrichomonas activities of SSRI antidepressants. ***Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters***, v.16, p.2509–2512, 2006.

LAGE, I.C.R.D. Análise seminal: variabilidade da concentração, motilidade e morfologia de espermatozoides com o emprego da metodologia preconizada pela organização mundial da saúde. 2013. 95f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 2013.

LEWIS, S.A.M.; AGBAJE, I.; ALVAREZ, J. Sperm DNA Tests as Useful Adjuncts to Semen Analysis. ***Systems Biology in Reproductive Medicine***, v.54, p.111-125, 2008.

MCMAHON, C.G. et al. Disorders of orgasm and ejaculation in men. ***Journal of Sexual Medicine***, v.1, n.1, p.58-65, 2004.

NALLELLA, K.P. et al. Significance of sperm characteristics in the evaluation of male infertility. ***Fertility and Sterility***, v.85, n.3, p.629-634, 2006.

ORTI Z., A. et al. The correlation between urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and sperm quality in infertile men and rotating shift workers. **Reproductive Biology and Endocrinology**, v.8, n.138, 2010.

RELWANI, R. et al. Semen parameters are unrelated to BMI but vary with SSRI use and prior urological surgery. **Reproductive Sciences**, v.18, n.4, p. 391-397, 2011.

SAFARINEJAD, M.R. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. **The Journal of Urology**, v.180, p.2124-2128, 2008.

SILVA, A. F.N. Avaliação da integridade da cromatina em espermatozoides humanos: relevância clínica. 2012. 57f. Dissertação (Mestrado em Biologia) – Universidade de Coimbra, Lisboa. 2012.

SILVA, D.K.; ANDRADE, F.M. Farmacogenética de inibidores seletivos de recaptação de serotonina: uma revisão. **Revista de psiquiatria do Rio Grande do Sul**, v.30, n.1, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA. Manual de Urologia. São Paulo: PlanMark, 2010. 242 p.

SOUZA, A.P.M. et al. Dual use of Diff-Quik-like stains for the simultaneous evaluation of human sperm morphology and chromatin status. **Human Reproduction**, v.24, n.1, p.28–36, 2009.

TANRIKUT, C. et al. Adverse effect of paroxetine on sperm. **Fertility and Sterility**, v.94, n.3, p.1021-1026, 2010.

TANRIKUT, C.; SCHEGEL, P.N. Antidepressant-associated changes in semen parameters. **Urology**, v.69, p.185–187, 2007.

WALDINGER, M.D. Pharmacotherapy for premature ejaculation. **Current Opinion in Psychiatry**, v.27, n.6, p.400-405, 2014.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Switzerland: WHO Press, 2010. [acesso 26 mar. 2014] Disponível em:
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547789_eng.pdf

IMPACT OF SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS ON SEMINAL THE PARAMETERS AND DNA SPERMATIC - LITERATURE REVIEW

Gabriela Amaral Negreiros ¹ & Rogério Saint-Clair Pimentel Mafra ²

1 - Acadêmicos do curso de Medicina do Instituto Metropolitano de Ensino Superior/IMES - Univaço, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

2 – Cirurgião Geral e Urologista. Membro Titular da Sociedade Brasileira de Urologia. Mestre em medicina pelo IEP – Santa Casa de Belo Horizonte. Doutor em medicina pelo IEP – Santa Casa de Belo Horizonte. Assistente do serviço de Urologia da Santa Casa de Belo Horizonte. Preceptor de Residência Médica em Urologia do Hospital Santa Casa de Belo Horizonte. Pesquisador.

ABSTRACT

Objective: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) antidepressants are used to treat depression, anxiety disorders and premature ejaculation. Are known seven major classes of serotonin receptors. Male urinary system in these receptors are found in various places such as the testes, Sertoli cells, epididymis and vas deferens. There are several side effects caused by the use of SSRIs, however, few studies that elucidate these effects on semen parameters and sperm DNA. Thus, the aim of this study was to identify the studies published so far, related changes in semen parameters and sperm DNA caused by the use of SSRIs. **Source of data:** The works that reported the interaction between use of SSRIs and changes in semen parameters were selected. Articles were searched in databases as Lilacs, SciELO and PubMed. **Data synthesis:** This study demonstrated the interaction between the use of SSRIs and changes in semen parameters and DNA in the sperm. Changes in semen relate their morphology, concentration, motility and vitality. The use of escitalopram was associated with a reduction in the concentration, motility and morphology, while the use of paroxetine promoted abnormal sperm DNA fragmentation. It is believed that sperm DNA is more susceptible to damage during stages of its development compared to somatic cells. **Conclusions:** More studies are needed for a delineation of the real impact of these changes in seminal parameters and sperm DNA on male fertility. Nevertheless, one should keep in mind these side when prescribing these medications in young patients desire for procreation purposes.

Key words: SSRIs, seminal parameters, antidepressants, infertility, semen analysis.