



Gabriela Peixoto Brito

## **O IMPACTO DAS DROGAS DE ABUSO NA FERTILIDADE MASCULINA E FEMININA: uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Banca Examinadora da  
Universidade Presidente Antônio  
Carlos, como exigência parcial para  
obtenção do título de Bacharel em  
Biomedicina.

Juiz de Fora  
2024

Gabriela Peixoto Brito

**O IMPACTO DAS DROGAS DE ABUSO NA FERTILIDADE  
MASCULINA E FEMININA: uma revisão de literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Banca Examinadora da  
Universidade Presidente Antônio  
Carlos, como exigência parcial para  
obtenção do título de Bacharel em  
Biomedicina.  
Orientador: Ms. Carolina David Vieira

Juiz de Fora  
2024

Gabriela Peixoto Brito

**O IMPACTO DAS DROGAS DE ABUSO NA FERTILIDADE  
MASCULINA E FEMININA: uma revisão de literatura**

BANCA EXAMINADORA

Prof. Ms. Carolina David Vieira

Prof. Ms. Anna Marcella Neves Dias

Dr. Hyago Passe Pereira

**O IMPACTO DAS DROGAS DE ABUSO NA FERTILIDADE  
MASCULINA E FEMININA: uma revisão de literatura  
THE IMPACT OF SUBSTANCE ABUSE ON MALE AND FEMALE FERTILITY: a  
literature review**

**GABRIELA PEIXOTO BRITO<sup>1</sup>, CAROLINA DAVID VIEIRA<sup>2</sup>.**

**Resumo**

**Introdução:** Com o mercantilismo, o uso de drogas se expandiu tornando-se um problema social. As drogas de abuso (DA) são substâncias lícitas e ilícitas que alteram o estado mental e podem levar à dependência física e psicológica. São elas: opioides, estimulantes psicomotores, depressoras do sistema central e alucinógenos. O uso excessivo das DA pode afetar o sistema reprodutor feminino e masculino, podendo ocasionar a infertilidade, a qual é definida pela dificuldade de um casal engravidar após 1 ano de relações sexuais sem uso de contraceptivos. Tal problema pode ou não ser resolvido com as técnicas de reprodução assistida (TRA). **Objetivo:** Abordar sobre o impacto das drogas de abuso na fertilidade de homens e mulheres em idade reprodutiva. **Métodos:** Foi realizado um estudo de revisão bibliográfica de trabalhos e livros da língua portuguesa, inglesa e espanhola, por banco de dados Scielo, Google Academy, Capes e PubMed. **Revisão de literatura:** A demanda e oferta das DA intensificaram o impacto do problema mundial das drogas, resultando em aumento dos transtornos relacionados ao seu uso. A maconha diminui a contagem e a motilidade dos espermatozoides, minimiza a concentração espermática, gera anormalidades morfológicas e nos processos de maturação dos oócitos e de desenvolvimento pré-implantação. O álcool provoca modificações histológicas, epigenéticas e danos do DNA na linha germinativa testicular, menor contagem de espermatozoides, além de interferir no desenvolvimento embrionário e na diferenciação celular, alterando os hormônios sexuais. A cocaína reduz o volume de sêmen, contagem e motilidade dos espermatozoides, induz fragmentação de DNA nos gametas, produção de oócitos de baixa qualidade, declínio da reserva folicular e menopausa precoce. Analgésicos opioides alteram a ovulação e a menstruação por desordem hormonal, gera astenozoospermia, leucocitospermia e modifica a motilidade, morfologia e quantidade de espermatozoides. As anfetaminas também prejudicam os três últimos fatores citados do gameta masculino, além da concentração espermática, e ocasiona uma baixa na reserva e vitalidade ovariana. **Considerações finais:** As DA afetam negativamente o sistema endócrino, a formação e o DNA dos gametas, a estrutura e funcionamento do sistema reprodutor feminino e masculino, podendo causar infertilidade. Essas alterações podem ser reversíveis ou irreversíveis, e as TRA podem ajudar a tratar a infertilidade e possibilitar a concepção.

**Descritores:** Drogas de abuso. Infertilidade. Sistema reprodutor. Técnicas de reprodução assistida.

---

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora-MG

<sup>2</sup> Biomédica, Professora do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, mestrado

## Abstract

**Introduction:** The advent of mercantilism, drug use expanded, becoming a social problem. Abused drugs (AD) include both legal and illegal substances that alter mental states and can lead to physical and psychological dependence. These include: opioids, psychostimulants, central nervous system depressants, and hallucinogens. Excessive use of AD can affect both female and male reproductive systems, potentially leading to infertility, which is defined as the inability of a couple to conceive after one year of unprotected sexual intercourse. This issue may or may not be resolved through assisted reproductive technologies (ART). **Objective:** To address the impact of abused drugs on the fertility of men and women of reproductive age. **Methods:** This is a bibliographic review study of articles and books in Portuguese, English, and Spanish, using Scielo, Google Scholar, Capes, and PubMed databases. **Literature Review:** The demand and supply of AD have intensified the global drug problem, leading to increased disorders related to use. Cannabis reduces sperm count and concentration, decreases sperm motility, and causes abnormalities in the morphology and maturation processes of oocytes and pre-implantation development. Alcohol induces histological, epigenetic changes, and DNA damage in the testicular germ line, lowers sperm count, interferes with embryonic development and cell differentiation, and alters sex hormones. Cocaine reduces semen volume, sperm count, and motility, induces DNA fragmentation in gametes, produces low-quality oocytes, leads to a decline in follicular reserve, and causes early menopause. Opioid analgesics disrupt ovulation and menstruation due to hormonal disorders, resulting in asthenozoospermia, leukocytospermia, and modifying sperm motility, morphology, and quantity. Amphetamines also negatively affect the last three factors mentioned regarding male gametes, as well as sperm concentration, and result in reduced ovarian reserve and vitality. **Conclusions:** DAs negatively affect the endocrine system, the formation and DNA of gametes, the structure and functioning of the female and male reproductive systems, potentially leading to infertility. These changes can be reversible or irreversible, and ART can help treat infertility and enable conception.

**Keywords:** Abused drugs. Infertility. Reproductive system. Assisted reproductive techniques.

## INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da humanidade os homens já detinham o conhecimento de substâncias psicotrópicas e as usavam para incontáveis fins, e com o passar dos anos tem-se visto um aumento na variedade de drogas e medicamentos.<sup>1</sup> A partir do mercantilismo, as drogas atravessaram uma barreira limitada de culturas locais para um uso social abrangente e expansivo, passando a representar um problema social. Vale destacar que, desde o movimento hippie artístico-cultural, movimento esse que foi amplamente relacionado com o uso de substâncias psicoativas nas décadas de 60 e 70 e, até o período atual, o consumo dessas drogas não cessou.<sup>2</sup>

As chamadas “drogas de abuso” (DA) são substâncias lícitas e ilícitas de diferentes classificações que, no seu uso, podem ferir preceitos sociais e/ou legais

presentes em cada época e sociedade, e alteram o estado mental, além de induzirem à dependência física, química e psicológica.<sup>3</sup> As DA podem ser opioides (morfina, codeína, heroína), estimulantes psicomotores (cocaína, anfetaminas, nicotina, crack), depressoras do sistema nervoso central (álcool, ansiolíticos, benzodiazepínicos) e agentes psicomiméticos alucinógenos (maconha, dietilamida do ácido lisérgico - LSD).<sup>1</sup>

As classes socioeconômicas mais altas têm maior tendência a iniciar o consumo de DA em relação às classes mais baixas, porém são esses indivíduos que possuem maior probabilidade de avançar do consumo para as perturbações relacionadas ao uso. Tal diferença limita o acesso dos grupos desfavorecidos ou marginalizados aos serviços de saúde, promoção da saúde, prevenção e tratamento da toxicodependência. Como consequência, tem-se o impacto na vida individual, familiar e na comunidade, tanto nas perspectivas acadêmicas, de emprego e de renda, e pode aumentar as atitudes estigmatizantes que os cercam, as quais podem limitar ainda mais seu acesso à recursos terapêuticos.<sup>4</sup> Apenas em 2021 houve um aumento de 23% de indivíduos que usaram drogas em relação à 2011, e como tais substâncias têm o cérebro como principal local de ação, muitos transtornos surgem ou pioram, além de seus efeitos colaterais bioquímicos e fisiológicos ocorrerem em todo o organismo.<sup>3, 5</sup>

Dado que as drogas de abuso podem afetar negativamente o sistema reprodutor feminino e masculino, a infertilidade pode ser uma consequência de seu uso excessivo.<sup>6, 7</sup>

Afetando uma em cada seis pessoas no mundo todo, a infertilidade é a dificuldade de um casal engravidar após um ano de relações sexuais regulares sem uso de contraceptivos, e isso afeta o bem-estar mental e psicossocial. Pode ser dividida em primária, quando o casal nunca engravidou, e secundária, quando já tiveram filhos e agora enfrentam problemas, com prevalências agrupadas ao longo da vida de 9,6% e 6,5%, respectivamente. A diferenciação dos dois tipos é de extrema importância para não deturpar ou subestimar a carga total de infertilidade em ambientes com alta prevalência dessas classificações.<sup>8</sup> É indispensável diferenciar a infertilidade de esterilidade, a qual é a impossibilidade da mulher e do homem de produzir gametas (óvulos e espermatozoides) ou zigotos viáveis. Para ajudar no diagnóstico dessas adversidades, tem-se os exames: ultrassonografia vaginal, histerossalpingografia e espermograma.<sup>9</sup>

As drogas de abuso podem causar alterações na ovulação e nas tubas uterinas, mudanças hormonais, distúrbios na implantação e no desenvolvimento embrionário, menor contagem de espermatozoides, aumento de defeitos em sua morfologia, entre outras disfunções que podem ou não serem resolvidas com técnicas de reprodução assistida.<sup>10,11</sup>

Atualmente, depois de muitas discussões e pesquisas, os indivíduos com problemas de infertilidade têm acesso a tratamentos diversos e especializados. São eles: Inseminação Artificial, Fertilização *In Vitro* (FIV) e Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI).<sup>12</sup> Aqui reforça-se a barreira socioeconômica, pois no Brasil os custos são altos, muitos planos de saúde não cobrem as despesas e não há disponibilidade de técnicas de alta complexidade, nem sua priorização no Sistema Único de Saúde (SUS).<sup>13</sup>

O objetivo do presente estudo foi abordar sobre o impacto das drogas de abuso na fertilidade de homens e mulheres em idade reprodutiva.

## **MÉTODOS**

Esta pesquisa será um estudo de revisão bibliográfica e análise crítica de trabalhos e livros pesquisados eletronicamente por meio do banco de dados Scielo, Google Academy, Capes e PubMed. Serão selecionados trabalhos da literatura inglesa, portuguesa e espanhola publicados de 1992 a 2024, utilizando os descritores: drogas de abuso; infertilidade; sistema reprodutor; técnicas de reprodução assistida.

## **REVISÃO DE LITERATURA**

Tendo em vista que a infertilidade pode ser consequência de inúmeros fatores do nosso cotidiano, as DA têm sido grande foco de estudo para esclarecimento do real impacto no sistema reprodutor humano.<sup>7</sup>

Destaca-se que em 2022 a maconha foi a substância mais consumida, seguida de opioides, anfetaminas, cocaína e ecstasy,<sup>15</sup> além dos altos níveis de ingestão do álcool persistente no mundo.<sup>16</sup> A demanda e oferta sem precedentes por essas substâncias intensificaram o impacto do problema global das drogas, resultando em um aumento dos transtornos relacionados ao seu uso e danos ambientais.<sup>15</sup>

As DA podem estar envolvidas a diferentes mecanismos como no estresse oxidativo, desenvolvimento de óvulos e espermatozoides, estruturas do órgão reprodutor e na via hormonal.<sup>10, 17-20</sup>

## **Maconha**

A *Cannabis sp.* é um arbusto que se difere em diferentes espécies, as quais possuem distintos aspectos morfológicos, hábitos de crescimento e quantidade de princípios ativos. Os principais componentes da planta são o  $\Delta$ -9-tetrahidrocanabinol (THC), que é psicoativo, e o canabidiol (CBD), substância não psicotrópica relacionada a efeitos terapêuticos.<sup>21</sup>

Estudos realizados com homens e roedores indicaram que o uso da maconha resulta em uma redução da contagem e concentração espermática, diminuição de sua motilidade, anormalidades morfológicas e espermatogênese anormal, além da associação à disfunção erétil. Na via hormonal, o hormônio luteinizante (LH) pode reduzir e o hormônio folículo-estimulante (FSH) permanece inalterado. Modelos animais demonstram que a substância atua na atrofia testicular, na função sexual<sup>19, 22</sup> e na epigenética dos espermatozoides.<sup>23</sup> Em contrapartida, outros trabalhos demonstram que usuários mais frequentes tiveram um Índice Internacional de Função Erétil (IIEF) geral mais alto, com domínio erétil e domínio do orgasmo,<sup>24</sup> sem mudanças no volume do sêmen e normalidade da motilidade e morfologia dos gametas masculinos.<sup>25</sup>

Uma pesquisa recente com mulheres com histórico de perda gestacional que tentavam engravidar, tinham 40% menos chance a cada mês de conceber se usassem *Cannabis* recentemente em comparação com aquelas que não utilizavam a substância, contribuindo para a hipótese de que o uso pré-concepcional gera taxa reduzida de fecundidade.<sup>26</sup> Há evidências de que o THC age negativamente no sistema reprodutor feminino, principalmente em processos de maturação dos oócitos e desenvolvimento pré-implantação inicial, já que os oócitos têm menor capacidade de concluir tais etapas e possuem baixos níveis RNA mensageiro de conexinas.<sup>18</sup> Além disso, os cannabinoides alteram a regulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário (HPO), inibindo a liberação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e elevando o nível de LH e a razão entre LH-FSH pela hipófise, com potencial interrupção do órgão reprodutor levando à ciclos anovulatórios.<sup>26, 27</sup>

## **Álcool**

O álcool é uma substância psicoativa depressora do sistema nervoso central, que afeta a conduta e a cognição.<sup>28</sup> Embora seja consumida em diferentes culturas durante os séculos, altos níveis de ingestão persistem globalmente, gerando morte e



transtornos evitáveis, já que é um fator causal em mais de 200 lesões e doenças.<sup>16, 29</sup>

No sistema reprodutor masculino, em especial nos túbulos seminíferos, o álcool provoca modificações histológicas, epigenéticas e danos na integridade do DNA na linha germinativa testicular e no esperma. Demonstrados em ensaios pré-clínicos, há desordem no arranjo das células germinativas, espaços irregulares no epitélio e grande aumento do lúmen, o qual possui células germinativas imaturas e diminuição da quantidade de espermatozoides dentro deles. Tais gametas também foram positivos para alterações de algumas histonas.<sup>30</sup> Nos homens, com o uso mais acentuado de álcool, também há menor contagem de espermatozoides,<sup>31</sup> com sua estrutura afetada pela fragmentação do DNA e descondensação da cromatina.<sup>32</sup> Destaca-se que a testosterona diminui e a globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) diminui com o uso recente.<sup>33</sup>

Há evidência que mulheres que consumiam sete ou mais copos de álcool por vez apresentaram uma probabilidade de 3,13 vezes maior de serem inférteis em comparação com aquelas que bebiam quatro copos ou menos por vez.<sup>34</sup> Estudos apontaram que tal consumo interfere no desenvolvimento embrionário e na diferenciação celular, prevalecendo embriões de pior qualidade – tipo B, os quais tinham crescimento assimétrico e escasso de trofoblastos e massa celular interna com poucas células dispersas, desagregadas ou ausentes.<sup>30</sup> No parâmetro hormonal, ocorre o aumento de estrogênio e a diminuição de progesterona, devido a redução da expressão dos receptores de LH e gonadotrofina coriônica humana (hCG) nas células da granulosa, redução da captação de colesterol, entre outros fatores ovarianos e extra-ovarianos. Além disso, o etanol está associado ao declínio da contratilidade das células musculares da tuba uterina e aumento do processo de apoptose do citotrofoblasto.<sup>35</sup>

## **Cocaína**

A folha da coca é utilizada há anos pela cultura andina, a qual contém a cocaína, o isolado mais puro.<sup>36</sup> A produção da droga sintética está em alta nos tempos modernos, e o crescimento da oferta e demanda global representa problemas para a aplicação das leis, intensifica os riscos à saúde e complica os esforços para prevenir e tratar transtornos por uso da mesma.<sup>4</sup>

Em ratos tratados com a substância, ocorreu diminuição do número e diâmetro dos túbulos seminíferos normais, redução da espessura do epitélio germinativo e

alterações estruturais nas espermatogônias, espermátides e células de Sertoli,<sup>37, 38</sup> indicando uma espermatogênese deficiente. Há uma menor viabilidade e concentração espermática, com dosagem de GnRH e testosterona plasmática diminuída<sup>39</sup> e LH aumentada em questão de minutos.<sup>40</sup>

Em modelos primatas, a cocaína prejudica a responsividade ovariana às gonadotrofinas e o número de estigmas ovulatórios, pequena área no centro da cápsula folicular.<sup>41</sup> A droga ainda induz uma maior quantidade de estradiol na fase folicular podendo contribuir para anormalidades do ciclo menstrual,<sup>42</sup> porém, outro estudo demonstrou que níveis de estrogênio foram menores em macacos tratados com cocaína em comparação aos controles.<sup>41</sup>

## **Cigarro**

A fumaça do tabaco contém diversas substâncias, como nicotina, chumbo, cádmio, radicais hidroxila e superóxidos, que podem afetar de forma nociva não somente a saúde reprodutiva,<sup>17</sup> mas o corpo todo. O uso prolongado aumenta a probabilidade de vários tipos de câncer como de pulmão, colo do útero, leucemia mieloide,<sup>43</sup> doença pulmonar obstrutiva e acidente vascular cerebral.<sup>44</sup>

O consumo masculino de nicotina foi positivamente relacionado à perda gestacional não ectópica nos primeiros três meses.<sup>45</sup> Ocorre uma contagem e motilidade dos espermatozoides reduzida,<sup>31</sup> volume de sêmen minimizado, porcentagem de espermatozoides degenerados e fragmentação de DNA aumentados no esperma,<sup>46</sup> e descondensação da cromatina. Há uma amplificação das atividades de enzimas antioxidantes, sugerindo ser um dos efeitos do estresse oxidativo,<sup>32</sup> e foi observado a presença de cotinina no sêmen,<sup>47</sup> principal metabólito da nicotina.<sup>48</sup>

A alta exposição cumulativa ao fumo ativo foi associada à fecundidade reduzida em mulheres fumantes regulares atuais/antigas em relação as que nunca utilizaram,<sup>49</sup> com chances de 4,94 vezes maiores de infertilidade<sup>34</sup> e riscos de aborto espontâneo e gravidez ectópica.<sup>50</sup> O tabagismo gera citotoxicidade, produção de oócitos de baixa qualidade, declínio da reserva folicular e dos marcadores de reserva ovariana, e menopausa precoce. Isso resulta do estresse oxidativo direcionado às células da granulosa, danos ao DNA e degradação citoplasmática em decorrência de apoptoses e senescência celular. Ademais, nota-se diferenças no perfil endócrino: taxas aumentadas de FSH e androgênios, e níveis diminuídos do hormônio antimulleriano (AMH), por ações como o aumento de SHBG, atraso da implantação e gravidez

ectópica.<sup>35, 51, 52</sup> Vale ressaltar que ocorreu um retardo da interação espermatozoide-óvulo e uma baixa no tamanho da ninhada, em camundongos tratados com a fumaça do cigarro.<sup>52</sup>

Quanto ao consumo de cigarro eletrônico, um estudo pré-clínico em ratos com fluidos de recarga com ou sem nicotina induziram o estresse oxidativo, reduziu enzimas relacionadas a esteroidogênese, gerou desorganização do conteúdo tubular dos testículos e descamação prematura de células germinativas do epitélio seminífero.<sup>53</sup> Além disso, teve um significativo impacto negativo no êxito da implantação do embrião em camundongos fêmeas.<sup>54</sup>

## Opioides

Os opioides são os analgésicos mais potentes conhecidos para aliviar a dor e, na atualidade, geralmente são prescritos para o controle da dor não maligna.<sup>55</sup> Derivados da resina da papoula *Papaver somniferum*, são eles: codeína, morfina, metadona, fentanil, entre outros.<sup>56</sup> No entanto, o uso indevido de tais substâncias está se tornando um desafio de saúde global, já que muitos começam por uma prescrição desnecessária e inadequada.<sup>57</sup>

Os medicamentos dessa classe suprimem a secreção hipotalâmica de dopamina, reduzindo o efeito inibitório do neurotransmissor na liberação de prolactina (PRL) da glândula pituitária, elevando sua taxa sérica.<sup>58</sup> Dessa maneira, animais hiperprolactinêmicos não ovulam pela inibição de determinados genes, diminuição da secreção de GnRH, FSH e LH, entre outros parâmetros.<sup>59</sup> Usurárias a longo prazo de opióides apresentaram incidência de menstruação anormal.<sup>60</sup> Além disso, a exposição à morfina em camundongos induziu receptividade e atividades uterinas anormais reguladas pela progesterona, incluindo a regulação negativa da expressão gênica responsiva a esse hormônio, proliferação atenuada de células estromais e regressão gradativa dos vasos sanguíneos.<sup>61</sup> No caso da aplicação de codeína em fêmeas, sucedeu reprogramação da espermatogênese e da qualidade do espermatozoide da prole masculina.<sup>62</sup>

O uso de heroína em específico, pode levar a infertilidade masculina ao promover astenozoospermia, leucocitospermia, alteração de RNAs no plasma seminal<sup>63</sup> e aumento no índice de fragmentação de DNA.<sup>64</sup> Em estudo com modelos humanos, não ocorreu nenhuma diferença significativa nos níveis séricos de LH, FSH, PRL, estrogênio e testosterona entre viciados e não expostos,<sup>65</sup> mas em contrapartida,

um trabalho apresentou um baixo índice de testosterona.<sup>66</sup> Já em um ensaio com o tramadol, ocorreu alteração de motilidade e morfologia dos espermatozoides, os quais tiveram redução da contagem no sêmen, aumento nos parâmetros de estresse oxidativo, taxas aumentadas do fator de necrose tumoral- $\alpha$ , fator nuclear kappa B e interleucina-1 $\beta$ , e alterações degenerativas histopatológicas no testículo.<sup>20</sup> No mesmo sentido, a morfina promoveu alterações na função da espermatogênese, com menor contagem de espermatogônias, espermatócitos, espermátides e espermatozoides, além de baixo peso testicular.<sup>67</sup>

## **Anfetaminas**

As anfetaminas são estimulantes do sistema nervoso central para tratamento de narcolepsia e casos de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, porém também são sintetizadas para fins não médicos, em laboratório clandestinos.<sup>68, 69</sup> Fenfluramina, metilfenidato, mazinol, metanfetamina e MDMA são exemplos.<sup>68</sup>

A metanfetamina prejudica a concentração, motilidade, morfologia dos espermatozoides<sup>70</sup> e a espermatogênese, este último pela interferência da substância na glicólise.<sup>71</sup> Amostras testiculares mostraram valores altos de espécies reativas de oxigênio (ROS) com diminuição da atividade antioxidante<sup>72</sup> e atividades apoptóticas nos túbulos seminíferos.<sup>73</sup>

No caso feminino com a mesma droga, a reserva e a vitalidade ovariana são prejudicadas devido a uma via de apoptose ativada no tecido do ovário, expressão descendente de AMH e número aumentado de folículos atrésicos. Inclui-se nesse efeito também, um número reduzido de folículos primordiais e em crescimento e secreção minimizada de estradiol e progesterona das células da granulosa.<sup>74</sup>

## **Técnicas de Reprodução Assistida (TRA)**

No passado, a reprodução humana assistida era considerada algo irrealizável e, sua rápida evolução, é uma das magníficas ações restaurativas no mundo, proporcionando esperança a inúmeras famílias que enfrentam a infertilidade e pessoas que querem ter um filho.<sup>12, 75</sup> As TRA incluem métodos e tratamentos referentes à manipulação de espermatozoides, oócitos e embriões como sua criopreservação e doação, além das técnicas assistidas.<sup>76</sup>

A inseminação artificial é um método menos invasivo e mais barato que outras técnicas, podendo ser realizada em ciclo ovulatório natural ou combinada com

medicamentos que estimulam a ovulação para desenvolver e amadurecer múltiplos folículos e aumentar a chance de gravidez.<sup>77</sup> A inseminação é agendada juntamente com a coleta da amostra de sêmen que é obtida pela masturbação, e no caso de doador, ela é descongelada. Os espermatozoides de melhor qualidade são selecionados em laboratório e introduzidos na cânula de inseminação, a qual é introduzida na vagina, de modo indolor, e os gametas podem ser depositados em sua parte inferior ou no colo do útero.<sup>78</sup>

Na FIV, o espermatozoide e o óvulo são unidos em laboratório para a formação de um embrião, o qual é cultivado, selecionado e transferido para a cavidade uterina.<sup>79</sup> Semelhante às outras técnicas, tem-se a estimulação ovariana acompanhada de exames para que haja o maior número de óvulos. Em seguida, com o uso de uma agulha fina acoplada ao aparelho de ultrassonografia, acontece a aspiração folicular dentro do ovário, e são depositados em placas com condições semelhantes ao líquido das tubas e do útero. A coleta de espermatozoides é feita de forma idêntica a inseminação, mudando apenas em casos de azoospermia, em que são retirados por punção testicular. Após a seleção dos melhores gametas, uma grande quantidade de espermatozoides é colocada ao redor do óvulo, até ocorrer a fecundação. De dois a cinco dias formado o embrião, esse é colocado em cânula fina e depositado no útero, um processo rápido, simples e sem anestesia.<sup>80</sup>

A ICSI é utilizada como o método preferido de reprodução assistida em mais de 60 países,<sup>81</sup> e é idêntica à FIV, diferida no momento da fecundação, em que é inserido apenas um espermatozoide no interior do oócito maduro,<sup>80</sup> através da micromanipulação.<sup>82</sup>

## CONCLUSÃO

A presente revisão descreveu diferentes resultados que revelaram que as drogas de abuso são capazes de afetar negativamente o sistema endócrino, a formação, maturação e DNA dos gametas, e a estrutura e funcionamento do sistema reprodutor feminino e masculino, interferindo na fertilidade dos mesmos. Todas essas alterações podem gerar casos de infertilidade, reversíveis no melhor cenário, e irreversíveis em muitos casos. Ademais, a área da reprodução humana teve grande progresso, fornecendo diferentes tipos de técnicas que podem auxiliar no tratamento de pessoas inférteis, possibilitando a geração de prole.

## REFERÊNCIAS

1. São Paulo. Manual de Toxicologia Clínica: Orientações para assistência e vigilância das intoxicações agudas. [pdf na internet]. Secretaria Municipal da Saúde, 2017. [citado 2024 Abr 28]. Disponível em: <https://cvs.saude.sp.gov.br/up/MANUAL%20DE%20TOXICOLOGIA%20CL%20C3%8DNICA%20-%20COVISA%202017.pdf>
2. Calvete CS, Souza TS. História e formação do mercado de drogas. Revista de Economia. 2020; 41(76): 401-29.
3. Liberato MCTC. Bioquímica das Drogas. Fortaleza: UECE, 2019.
4. Unitec Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2020. [pdf na internet]. 2020. [citado 2024 Abr 28]. Disponível em: [https://wdr.unodc.org/wdr2020/field/WDR20\\_Booklet\\_5.pdf](https://wdr.unodc.org/wdr2020/field/WDR20_Booklet_5.pdf)
5. Unitec Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2023. [pdf na internet]. 2023. [citado 2024 Mar 12]. Disponível em: [https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/Exsum\\_wdr2023.html](https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/Exsum_wdr2023.html)
6. Carolino MP, Silva GC. Alcoolismo e efeitos ligados a disfunção erétil e infertilidade. Revista Científica de Ciências Aplicadas da FAIP. 2023; 10(17): 1-15.
7. Weiss RV, Clapauch R. Female infertility of endocrine origin. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58(2): 144-52.
8. World Health Organization. Infertility prevalence estimates, 1990-2021. [pdf na internet]. 2023. [citado 2024 Mar 13]. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/366700/9789240068315-eng.pdf?sequence=1>
9. Infertilidade e esterilidade: você conhece a diferença? Fertilidade.org. [site na internet]. [citado 2024 Abr 28]. Disponível em: <https://fertilidade.org/infertilidade-e-esterilidade-voce-conhece-a-diferenca/>
10. Sobral D, Barata M, Carvalho MJ, Reis S, Souza S. Estilos de Vida e Reprodução. In: Jorge CC. Orientações Técnicas em Medicina da Reprodução. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Medicina da Reprodução; 2012; p. 158.
11. Bundhun PK, Janoo G, Bhurtu A, Teeluck AR, Soogund MZS, Pursun M et al. Tobacco smoking and semen quality in infertile males: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2019; 19(36): 3-11.
12. Souza KKPC, Alves OF. As principais técnicas de reprodução humana assistida. Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde. 2016; 2(1): 26-37.
13. Augusto MHO, Mendosa D. Tecnologias de reprodução assistida, regulação

e monoparentalidade: entre a autonomia e o individualismo. *Inter Disciplina*. 2022; 10(28): 129-52.

14. Deyhoul N, Mohamaddoost T, Hosseini M. Infertility-Related Risk Factors: A Systematic Review. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences*. 2017; 5(1): 24-9.
15. Unitec Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report 2024. [pdf na internet]. [citado 2024 Ago 23]. Disponível em: <https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/frontpage/2024/06/relatorio-mundial-sobre-drogas-2024-do-unodc-alerta-para-o-crescimento-do-problema-das-drogas-no-mundo-em-meio--expanso-do-uso-e-dos-mercados-de-drogas.html>
16. Rossow I, Mäkelä P. Public Health Thinking Around Alcohol-Related Harm: Why Does Per Capita Consumption Matter? *J Stud Alcohol Drugs*. 2021; 82(1): 9-17.
17. Taha EA, Ez-Aldin AM, Sayed SK, Ghandour NM, Mostafa T. Effect of Smoking on Sperm Vitality, DNA Integrity, Seminal Oxidative Stress, Zinc in Fertile Men. *Urology*. 2012; 80 (4): 822-5.
18. Misner MJ, Taborek A, Dufour J, Sharifi L, Khokhar JY, Favetta LA. Effects of Delta-9 Tetrahydrocannabinol (THC) on Oocyte Competence and Early Embryonic Development. *Front Toxicol*. 2021; 3: 1-18.
19. Payne KS, Mazur DJ, Hotaling JM, Pastuszak AW. Cannabis and Male Fertility: A Systematic Review. *J Urol*. 2019; 202(4): 674-81.
20. Koohsari M, Ahangar N, Mohammadi E, Amiri FT, Shaki F. Effects of tramadol administration on male reproductive toxicity in Wistar rats The role of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, apoptosis-related gene expression, and nuclear factor kappa B signalling. *Bratisl Lek Listy*. 2020; 121(6): 400-10.
21. Gonçalves GAM, Schlichting CLR. Efeitos benéficos e maléficos da cannabis sativa. *UNINGÁ Review*. 2014; 20(2): 92-7.
22. Lo JO, Hedges JC, Girardi G. Impact of cannabinoids on pregnancy, reproductive health, and offspring outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2022; 227(4): 571–81.
23. Schrott R, Modliszewski JL, Hawkey AB, Grenier C, Holloway Z, Evans J et al. Sperm DNA methylation alterations from cannabis extract exposure are evident in offspring. *Epigenetics & Chromatin*. 2022; 15(1): 1–15.
24. Bhambhvani HP, Kasman AM, Wilson-King G, Eisenberg ML. A Survey Exploring the Relationship Between Cannabis Use Characteristics and Sexual Function in Men. *Sex Med*. 2020; 8(3): 436–45.
25. Murphy SK, Itchon-Ramos N, Visco Z, Huang Z, Grenier C, Schrott R et al. Cannabinoid exposure and altered DNA methylation in rat and human

- sperm. *Epigenetics*. 2018; 13(12): 1208–21.
26. Mumford SL, Flannagan KS, Radoc JG, Sjaarda LA, Zolton JR, Metz TD et al. Cannabis use while trying to conceive: a prospective cohort study evaluating associations with fecundability, live birth and pregnancy loss. *Hum Reprod*. 2021; 36(5): 1405-15.
  27. Brents LK. Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. *Yale J Biol Med*. 2016; 89(2): 175–91.
  28. Martín AV. Farmacología y toxicología del alcohol étílico, o etanol. *An Real Acad Med Cir Vall* 2014; 51: 242-48.
  29. Organização Pan-Americana da Saúde. Álcool. [site na internet]. [citado 2024 Ago 17]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/alcool>
  30. Cambiasso MY, Gotfryd L, Stinson MG, Birolo S, Salamone G, Romanato M et al. Paternal alcohol consumption has intergenerational consequences in male offspring. *J Assist Reprod Genet*. 2022; 39(2): 441–59.
  31. Trautman A, Gurumoorthy A, Hansen KA. Effects of alcohol use on sperm chromatin structure, a retrospective analysis. *Basic Clin Androl*. 2023; 33(1): 1-15.
  32. Aboulmaouahib S, Madkour A, Kaarouch I, Sefrioui O, Saadani B, Copin H et al. Impact of alcohol and cigarette smoking consumption in male fertility potential: Looks at lipid peroxidation, enzymatic antioxidant activities and sperm DNA damage. *Andrologia*. 2017; 50(3): 1-7.
  33. Jensen TK, Gottschau M, Madsen JOB, Andersson AM, Lassen TH, Skakkebaek NE et al. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open*. 2014; 4(9): 1-9.
  34. Lee J, Choo CW, Moon KY, Lyu SW, Kim H, Lee JY et al. Risk Factors for Infertility in Korean Women. *J Korean Med Sci*. 2024; 39(10): 1-11.
  35. de Angelis C, Nardone A, Garifalos F, Pivonello C, Sansone A, Conforti A et al. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020; 18(1): 1-26.
  36. Biondich AS, Joslin JD. Coca: High Altitude Remedy of the Ancient Incas. *Wilderness Environ Med*. 2015; 26(4): 567–71.
  37. Rodriguez MC, Sanchez-Yague J, Paniagua R. Effects of cocaine on testicular structure in the rat. *Reprod Toxicol*. 1992; 6(1): 51–5.
  38. George VK, Li H, Teloken C, Grignon DJ, Lawrence WD, Dhabuwala CB. Effects of long-term cocaine exposure on spermatogenesis and fertility in peripubertal male rats. *J Urol*. 1996; 155(1): 327-31.



39. Mai HN, Chung YH, Shin EJ, Jeong JH, Jung TW, Sharma N et al. Overexpression of glutathione peroxidase-1 attenuates cocaine-induced reproductive dysfunction in male mice by inhibiting nuclear factor  $\kappa$ B. *Chemico-Biological Interactions*. 2019; 307: 136-46.
40. Mello NK. Hormones, nicotine, and cocaine: Clinical studies. *Horm Behav*. 2010; 58(1): 57–71.
41. Thyer AC, King TS, Moreno AC, Eddy CA, Siler-Khodr TM, Schenken RS. Cocaine impairs ovarian response to exogenous gonadotropins in nonhuman primates. *J Soc Gynecol Investig*. 2001; 8(6): 358-62.
42. Mello NK, Mendelson JH, Kelly M, Bowen CA. The effects of cocaine on basal and human chorionic gonadotropin-stimulated ovarian steroid hormones in female rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 294(3): 1137-45.
43. Islami F, Sauer AG, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2017; 68(1): 31-54.
44. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2019. [site na internet] 2019. [citado 2024 Ago 17]. Disponível em: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html>
45. Firms S, Cruzat VF, Keane KN, Joesbury KA, Lee AH, Newsholme P et al. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015; 13(1): 1-13.
46. Anifandis G, Bounartzi T, Messini CI, Dafopoulos K, Sotiriou S, Messinis IE. The impact of cigarette smoking and alcohol consumption on sperm parameters and sperm DNA fragmentation (SDF) measured by Halosperm®. *Arch Gynecol Obstet*. 2014; 290(4): 777–82.
47. El-Melegy NT, Ali MEM. Apoptotic markers in semen of infertile men: association with cigarette smoking. *Int. braz j urol*. 2011; 37(4): 495–506.
48. Organização Mundial da Saúde. Cotinina. [site na internet]. [citado 2024 Ago 21]. Disponível em: <https://decs.bvsalud.org/th/s/resource/?id=31545>
49. Radin RG, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Riis AH et al. Active and passive smoking and fecundability in Danish pregnancy planners. *Fertil Steril*. 2014; 102(1): 183-191.
50. Hyland A, Piazza KM, Hovey KM, Ockene JK, Andrews CA, Rivard C et al. Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of

- historical data from the Women's Health Initiative. *Tob Control*. 2015; 24(4): 328–35.
51. Li F, Wang Y, Xu M, Hu N, Miao J, Zhao Y et al. Single-nucleus RNA Sequencing reveals the mechanism of cigarette smoke exposure on diminished ovarian reserve in mice. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022; 245: 12.
  52. Camlin NJ, Sobinoff AP, Sutherland JM, Beckett EL, Jarnicki AG, Vanders RL et al. Maternal Smoke Exposure Impairs the Long-Term Fertility of Female Offspring in a Murine Model. *Biol Reprod*. 2016; 94(2): 1-12.
  53. El Golli N, Rahali D, Jrad-Lamine A, Dallagi Y, Jallouli M, Bdiri Y et al. Impact of electronic-cigarette refill liquid on rat testis. *Toxicol Mech Methods*. 2016; 26(6): 427–34.
  54. Wetendorf M, Randall LT, Lemma MT, Hurr SH, Pawlak JB, Tarran R et al. E-Cigarette Exposure Delays Implantation and Causes Reduced Weight Gain in Female Offspring Exposed In Utero. *J Endocr Soc*. 2019; 3(10): 1907–16.
  55. International Narcotics Control Board. Narcotic Drugs Stupéfiants Estupefacientes. [pdf na internet]. 2017. [citado 2024 Ago 18]. Disponível em: [https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2017/Narcotic\\_drugs\\_technical\\_publication\\_2017.pdf](https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2017/Narcotic_drugs_technical_publication_2017.pdf)
  56. Trivedi M, Shaikh S, Gwinnutt C. Tutorial De Anestesia Da Semana: Farmacologia Dos Opióides (Parte 1). [pdf na internet]. 2013. [citado 2024 Ago 18]. Disponível em: <https://tutoriaisdeanestesia.paginas.ufsc.br/files/2013/03/Farmacologia-dos-opi%C3%B3ides-parte-1.pdf>
  57. Chiappini S, Vickers-Smith R, Guirguis A, Corkery JM, Martinotti G, Harris DR et al. Pharmacovigilance Signals of the Opioid Epidemic over 10 Years: Data Mining Methods in the Analysis of Pharmacovigilance Datasets Collecting Adverse Drug Reactions (ADRs) Reported to EudraVigilance (EV) and the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022; 15(6): 675.
  58. Schifano N, Chiappini S, Mosca A, Miuli A, Santovito MC, Pettorruso M et al. Recreational Drug Misuse and Its Potential Contribution to Male Fertility Levels' Decline: A Narrative Review. *Brain Sci*. 2022; 12(11): 1582.
  59. Sonigo C, Bouilly J, Carre N, Tolle V, Alain Caraty, Tello J et al. Hyperprolactinemia-induced ovarian acyclicity is reversed by kisspeptin administration. *J Clin Invest*. 2012; 122(10): 3791-5.
  60. Richardson E, Bedson J, Chen Y, Lacey R, Dunn KM. Increased risk of reproductive dysfunction in women prescribed long-term opioids for musculoskeletal pain: A matched cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. *Eur J Pain*. 2018; 22(9): 1701–8.

61. Tang X, Chen Y, Ran H, Jiang Y, He B, Wang B et al. Systemic morphine treatment derails normal uterine receptivity, leading to embryo implantation failure in mice. *Biol Reprod.* 2015; 92(5): 118.
62. Akhigbe RE, Afolabi O, Ajayi AF. L-Arginine abrogates maternal and pre-pubertal codeine exposure-induced impaired spermatogenesis and sperm quality by modulating the levels of mRNA encoding spermatogenic genes. *Front Endocrinol.* 2023; 14.
63. Nazmara Z, Najafi M, Movahedin M, Zandiyeh Z, Shirinbayan P, Asgari HR et al. Correlation Between Protamine-2 and miRNA-122 in Sperm from Heroin-addicted Men: A Case-Control Study. *Urol J.* 2020; 17(6): 638-44.
64. Nazmara Z, Shirinbayan P, Asgari HR, Ahadi R, Asgari F, Maki CB et al. The epigenetic alterations of human sperm cells caused by heroin use disorder. *Andrologia.* 2020; 53(1): 11.
65. Nazmara Z, Najafi M, Rezaei-Mojaz S, Movahedin M, Zandiyeh Z, Shirinbayan P et al. The Effect of Heroin Addiction on Human Sperm Parameters, Histone-to-Protamine Transition, and Serum Sexual Hormones Levels. *Urol J.* 2019; 16(3): 289–94.
66. Bawor M, Bami H, Dennis BB, Plater C, Worster A, Varenbut M et al. Testosterone suppression in opioid users: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2015; 149: 1-9.
67. Takzare N, Samizadeh E, Shoar S, Zolbin MM, Naderan M, Lashkari A et al. Impacts of morphine addiction on spermatogenesis in rats. *Int J Reprod Biomed.* 2016; 14(5): 303–8.
68. Santa Catarina. Abuso e dependência de anfetaminas: protocolo clínico. Secretaria de Saúde. [pdf na internet]. 2015. [citado 2024 Ago 18]. Disponível em: <https://www.saude.sc.gov.br/index.php/documentos/atencao-basica/saude-mental/protocolos-da-raps/9214-dependencia-de-anfetaminas/file>
69. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. [livro na internet] 2012. [citado 2024 Ago 17]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548941/>
70. Nudmamud-Thanoi S, Sueudom W, Tangsrisakda N, Thanoi S. Changes of sperm quality and hormone receptors in the rat testis after exposure to methamphetamine. *Drug Chem Toxicol.* 2016; 39(4): 432-8.
71. Kaewman P, Nudmamud-Thanoi S, Thanoi S. GABAergic Alterations in the Rat Testis after Methamphetamine Exposure. *Int J Med Sci.* 2018; 15(12): 1349–54.

72. Aryan A, Abdollahifar MA, Karbalay-Doust S, Forozesh M, Mahmoudiasl GR, Akaberi-Nasrabadi S et al. Methamphetamine can induce alteration of histopathology and sex determination gene expression through the oxidative stress pathway in the testes of human post-mortem. *Andrologia*. 2022; 54(7).
73. Nudmamud-Thanoi S, Thanoi S. Methamphetamine induces abnormal sperm morphology, low sperm concentration and apoptosis in the testis of male rats. *Andrologia*. 2011; 43(4): 278-82.
74. Wang L, Qu G, Dong X, Huang K, Kumar M, Ji L et al. Long-term effects of methamphetamine exposure in adolescent mice on the future ovarian reserve in adulthood. *Toxicol Lett*. 2016; 242: 1-8.
75. Sharma RS, Saxena R, Singh R. Infertility & assisted reproduction: A historical & modern scientific perspective. *Indian J Med Res*. 2018; 148(1): 10-4.
76. Organización Mundial de la Salud. Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). [pdf na internet] 2010. [citado 2024 Ago 18]. Disponível em: [https://cnrha.sanidad.gob.es/documentacion/bioetica/pdf/Tecnicas\\_Reproduccion\\_Asiistida\\_TRA.pdf](https://cnrha.sanidad.gob.es/documentacion/bioetica/pdf/Tecnicas_Reproduccion_Asiistida_TRA.pdf)
77. Penzias A, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, Jindal S et al. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. *Fertil Steril*. 2020; 113(2): 305-22.
78. Reproducción Asistida ORG. ¿Cómo se hace una inseminación artificial paso a paso? [site na internet]. 2021. [citado em 2024 Ago 18]. Disponível em: <https://www.reproduccionasistida.org/el-proceso-de-la-inseminacion-artificial/>
79. Paes IC, Baptista J, de Oliveira PP, Da Silva RC. Fertilização *In Vitro* para Reprodução Humana [monografia]. Joinville: Centro Universitário Sociesc; 2023.
80. Associação Brasileira de Reprodução Assistida. Como é feita a Fertilização In Vitro (FIV)? [site na internet]. [citado 2024 Ago 18]. Disponível em: <https://sbra.com.br/como-e-feita-a-fertilizacao-in-vitro-fiv/>
81. Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod*. 2016; 31(7): 1588–609.
82. Meerschaut FV, Nikiforaki D, Heindryckx B, De Sutter P. Assisted oocyte activation following ICSI fertilization failure. *Reprod Biomed Online*. 2014; 28(5): 560–71.