

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Ana Carolina Garcia

Bruna Bastos de Souza

Sophia Sceparovich de Araujo Romero

TA-49

COCAÍNA: IMPACTO DO USO E INFLUÊNCIA NA QUALIDADE ESPERMÁTICA

COCAINE: IMPACT OF USE AND INFLUENCE ON SPERM QUALITY

São Paulo

2024

Ana Carolina Garcia
Bruna Bastos de Souza
Sophia Sceparovich de Araujo Romero

COCAÍNA: IMPACTO DO USO E INFLUÊNCIA NA QUALIDADE ESPERMÁTICA

COCAINE: IMPACT OF USE AND INFLUENCE ON SPERM QUALITY

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pela Profa. Beatriz Duarte Palma Xylaras, como requisito parcial para a obtenção do título de Biomédica.

São Paulo

2024

RESUMO

A segunda droga mais consumida atualmente no Brasil é a cocaína, representando 3,1% dos usuários de drogas ilícitas. Dados mundiais demonstram crescimento nas taxas de produção e uso da droga. O aumento da produção e dos usuários da substância ilícita geram um cenário preocupante sobre suas consequências na sociedade. Analisando dados internacionais recentes, surgiu um alerta sobre o aumento das taxas de infertilidade, simultâneo aos das taxas de usuários. O objetivo desta revisão narrativa é analisar, através de compilado de artigos científicos, a possível relação entre o uso de cocaína por homens adultos com o prejuízo à qualidade espermática. Para o desenvolvimento deste trabalho foram utilizados artigos em português e inglês, encontrados nas plataformas Pubmed, Scielo, Frontiers e Google Acadêmico, através de buscas com palavras-chaves “reproductive health”, “male infertility”, “cocaine” e “sperm motility”, entre os anos 1988 e 2023. No contexto reprodutivo, estudos demonstram que o uso da droga impacta diretamente a qualidade espermática, devido a redução nos níveis de testosterona, afetando a morfologia, motilidade e capacidade de fertilização espermática, aumentando o risco de infertilidade. Diante dos estudos disponíveis, concluímos que o uso de cocaína exerce influência significativa e prejudicial sobre a qualidade espermática. Tais impactos reforçam a importância de estratégias de prevenção e tratamento voltadas para a saúde reprodutiva e para o combate ao abuso. Embora os estudos contribuam para a compreensão das consequências da exposição à substância, limitações como o número de voluntários e a necessidade de estudos adicionais com diferentes protocolos de exposição devem ser consideradas.

The second most consumed drug in Brazil is cocaine, representing 3.1% of illicit drug users. Global data shows a growth in the rates of cocaine production and use. This increase in production and user rates creates a concerning about societal consequences. Recent international data highlights a simultaneous rise in infertility rates along with the increase in cocaine use. This narrative review aims to analyze, through a compilation of scientific articles, the possible relationship between cocaine use by adult men and its negative impact on sperm quality. For this study, articles in Portuguese and English were found in platforms such as PubMed, Scielo, Frontiers, and Google Scholar through searches with keywords like "reproductive health," "male infertility," "cocaine," and "sperm motility," covering the years

1988 to 2023. In the reproductive context, studies show that cocaine use directly impacts sperm quality by reducing testosterone levels, affecting the morphology, motility, and fertilization capability of sperm, thus increasing infertility risk. Based on available studies, we conclude that cocaine use has a significant and detrimental effect on sperm quality. These findings highlight the need for prevention and treatment strategies focused on reproductive health and drug abuse intervention. Although these studies advance understanding of the consequences of exposure to this substance, limitations such as sample sizes and the need for further studies with varied exposure protocols should be taken into account.

PALAVRAS-CHAVE

Abuso de drogas, Espermatozoides, Infertilidade Masculina, Motilidade espermática.

INTRODUÇÃO

O 3º levantamento nacional sobre uso de drogas pela população brasileira, coordenado pela Fundação Oswaldo Cruz, demonstrou que aproximadamente 4,9 milhões de brasileiros fizeram uso de drogas ilícitas nos últimos 12 meses anteriores à pesquisa. A segunda droga mais consumida atualmente no Brasil é a cocaína, representando 3,1% dos usuários de drogas ilícitas. [1] Análise de dados mundiais, demonstram crescimento nas taxas de produção e uso da droga. O Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime informou que o cultivo de coca aumentou 35% entre 2020 e 2021, chegando a níveis recordes. O aumento significativo da produção e dos usuários da substância geram um cenário preocupante sobre suas consequências na sociedade. [2]

Os impactos na saúde de usuários de cocaína são diversos. Ao analisar dados internacionais recentes, surgiu um alerta sobre o aumento das taxas de infertilidade simultâneo ao das taxas de usuários. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a infertilidade é um problema de saúde global que afeta entre 48 milhões de casais e 186 milhões de pessoas no mundo, representando 15% da população total. A Sociedade Brasileira de Reprodução Assistida declara que cerca de 8 milhões de indivíduos podem ser inférteis no Brasil. Dados do relatório do Departamento de Assuntos Econômicos e Sociais, das Nações Unidas, publicado em 2019, advertem sobre a baixa da taxa global de fertilidade nos últimos anos. A pesquisa reflete uma queda de 3,2 nascimentos por mulher, em 1990, para 2,5, em 2019, projetando a continuidade da baixa da natalidade para 2,2 nascimentos por mulher, em 2050, sendo que é necessário um nível de fecundidade de 2,1 nascimentos por mulher para evitar o declínio da população. [3]

O aumento em ambas as taxas levou a uma busca por respostas sobre possível relação entre usuários de cocaína e o aumento da taxa de infertilidade masculina, uma vez que os homens representam maior parcela de usuários, sendo 5% e 1,5% de mulheres, segundo pesquisa realizada pela Fiocruz. Estudos vêm sendo desenvolvidos sobre a possível relação, podendo contribuir para o futuro da sociedade e da saúde pública. Portanto, este trabalho de revisão narrativa, reúne uma seleção de artigos científicos em Português e Inglês, encontrados nas plataformas Pubmed, Scielo, Frontiers e Google Acadêmico por meio de buscas com palavras-chaves “reproductive health”, “male infertility”, “cocaine” e “sperm motility”, entres os anos 1988 e 2023. Desta maneira, o trabalho tem como objetivo estabelecer a relação entre os malefícios do uso da cocaína sobre a qualidade espermática.

OBJETIVO

Diante do crescente número de usuários de cocaína e do aumento das taxas de infertilidade, o estudo tem por objetivo investigar a relação entre o uso de cocaína e seus efeitos adversos na qualidade espermática, com foco nas alterações morfológicas, funcionais e bioquímicas do esperma, e analisar como esses impactos podem contribuir para o aumento das taxas de infertilidade masculina. Além disso, busca-se compreender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesse processo, incluindo a ação direta da cocaína sobre o sistema reprodutor masculino, e como esse fator pode se correlacionar com os índices crescentes de infertilidade masculina observados nas últimas décadas. Por fim, o estudo visa conscientizar a sociedade sobre a necessidade de estratégias preventivas voltadas à melhoria da saúde reprodutiva masculina em indivíduos usuários dessa substância.

REVISÃO DE LITERATURA

1. FREQUÊNCIA DO USO DE COCAÍNA E SEU IMPACTO SOCIAL

Um dos grandes desafios enfrentados pela sociedade é o uso excessivo de drogas. Governos estão dedicando recursos financeiros e esforços tanto para combater a produção e o tráfico de substâncias ilícitas quanto para tratar os usuários. [4] Segundo o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime, a cocaína é a substância ilícita com maior comércio e consumo nas Américas, com os Estados Unidos e o Brasil destacando-se como os países com os maiores índices de apreensão dessa droga. [5]

No Brasil, até o início do século XX, não se registravam problemas relacionados à dependência da cocaína. A substância era regularmente comercializada em farmácias para tratar condições como laringite e tosse, devido às suas propriedades anestésicas. [6] A partir da década de 1910, surgiram preocupações sobre o uso recreativo de cocaína. Embora o Brasil não seja grande produtor da droga, sua localização está na rota do tráfico da Colômbia para os Estados Unidos e Europa. [7]

A maior parte dos recursos e da atenção no combate às drogas foca na repressão ao tráfico. [8] Usuários costumam se isolar da sociedade, o que dificulta estimar o número. São identificados em reabilitação, prisões ou hospitais, devido aos problemas de saúde relacionados ao uso. [9]

O consumo de cocaína ocorre em todos os segmentos sociais. Antes, era associado aos profissionais de alto rendimento, devido ao seu custo elevado. Com a redução do preço do crack, a droga se tornou acessível às classes sociais mais baixas, sendo utilizada por pessoas de diversos contextos. [10]

O perfil dos usuários de cocaína é majoritariamente de homens jovens (média de 30,3 anos), com alta proporção de pessoas "não brancas" (79,2%) e solteiras (60,6%). A maioria tem baixa escolaridade, com 57,6% apenas do 4º ao 8º ano do Ensino Fundamental. Cerca de 39,0% vivem nas ruas e apenas 4,2% têm emprego formal. Quase metade já foi presa (48,8%). Embora, 77% desejem tratamento e 82% estejam dispostos a usar serviços para dependência, apenas 27,0% acessaram serviços de saúde e 12,7% de assistência social.

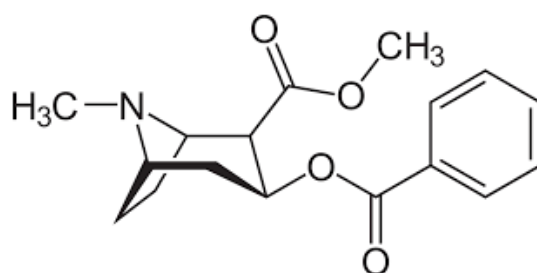
Esse perfil evidencia vulnerabilidades relacionadas à moradia, trabalho e suporte social, além de um padrão elevado de uso e comportamentos de risco, como a incidência de infecções por HIV e Hepatite C. [11]

2. COMPOSIÇÃO DA COCAÍNA E SEUS EFEITOS NO ORGANISMO

A cocaína é uma substância química derivada da planta *Erythroxylon coca*, um alcaloide com propriedades estimulantes. Utilizada há séculos na América do Sul, inicialmente através da mastigação das folhas ou preparação de chás, foi isolada pela primeira vez no século XIX. Considerada segura, era utilizada em diversos produtos, incluindo medicamentos para dor, náusea e tônicos energéticos. [12]

A cocaína é originária das folhas de plantas do gênero *Erythroxylum* (*E. novogranatense* e *E. coca*). Sua fórmula química é $C_{17}H_{21}NO_4$ (figura 1), é classificada como uma benzoilmetilecgonina com designação IUPAC de éster metílico do ácido (1S, 3S, 4R, 5R)-3-benzoiloxi-8-metil-8-azabicyclo-[3.2.1] octano-4-carboxílico, com peso molecular de 303,36 g/mol e pKa de 6,8. [13] A estrutura da cocaína pode ser dividida em extremidade amino terminal, que apresenta propriedade hidrossolúvel; em grupo aromático, que possui propriedades lipofílicas; e o éster, facilmente hidrolisado durante o seu metabolismo e excreção no organismo. [14]

Figura 1 - Estrutura Molecular da cocaína



Nyamweya et al., 2022 [15].

A cocaína é capaz de ser obtida na forma de base livre, insolúvel em água, porém, bastante solúvel em álcool, éter e acetona; como também em seu formato de sal, cloridrato de cocaína, hidrofílico. [16]

A pasta de coca é um produto inicial e não refinado que surge nas primeiras etapas de extração a partir das folhas de coca. Esse produto é obtido através da maceração das folhas da planta com um solvente orgânico, querosene ou gasolina, combinado com ácido sulfúrico. A pasta de coca geralmente contém entre 40% e 85% de sulfato de cocaína, além de diversas impurezas tóxicas. A pasta de coca é utilizada como precursora na produção do cloridrato de cocaína. [17]

O cloridrato de cocaína é a forma mais vendida da droga. Aparece como um pó branco, inodoro e de sabor amargo, é consumido através da via intranasal, oral ou intravenosa. O cloridrato de cocaína pode ser aspirado e absorvido pelas mucosas bronco-alveolares ou dissolvido em água e ser usado via endovenosa; porém, não pode ser fumada, pois é volátil, grande parte de sua forma ativa é destruída em altas temperaturas. [18]

Há também um subproduto da cocaína em sua forma base, obtido ao aquecer uma solução aquosa de cloridrato de cocaína com um agente básico, geralmente bicarbonato de sódio ou hidróxido de sódio. Esse procedimento envolve aquecer até formar uma solução oleosa, que é então resfriada, resultando na precipitação da base livre e na formação de "pedras", conhecidas como "crack". Essas pedras vaporizam a 98°C e podem ser fumadas. O crack é consumido principalmente por inalação. [19]

2.1 EFEITOS NO ORGANISMO

O uso de cocaína pode desencadear sinais e sintomas, como aumento da energia, euforia, sudorese excessiva, problemas cardiovasculares e respiratórios, por causar vasoconstrição e broncoconstrição. Esses efeitos são decorrentes de alterações na bioquímica cerebral, na função do Sistema Nervoso Central, e também na fisiologia, levando a consequências que podem afetar a saúde do usuário. [20]

Além disso, a utilização da cocaína pode causar diminuição da libido. O uso crônico afeta os níveis hormonais, como a testosterona, e altera a função dopaminérgica no cérebro, resultando em uma diminuição do desejo sexual. [21]

3. FARMACOCINÉTICA

3.1 Absorção

A cocaína refinada, seja em sua forma base ou como sal (cloridrato de cocaína), é comumente utilizada de maneira recreativa, principalmente por via aérea superior, através da inalação do pó. Contudo, também pode ser ingerida oralmente junto com álcool, fumada na forma de crack e administrada por via intravenosa. As diferentes formas de administração da cocaína influenciam diversos parâmetros de sua toxicocinética, como a velocidade de absorção e o pico de concentração plasmática. [22]

Tabela 1 - Relação entre via de administração e tempo para efeito psicotrópico.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO	TEMPO
ORAL (MASCAR AS FOLHAS DE COCA)	20 a 30 minutos
DISSOLVIDA EM BEBIDAS	15 a 30 minutos
INTRANASAL	3 a 5 minutos
INTRAVENOSA	< 30 segundos
FUMADA (crack)	5 a 8 segundos

Velho J. A. et al. 2019 [23]

Via oral: mastigação das folhas de coca ou cloridrato de cocaína administrado por via oral ou aplicado nas mucosas da boca. [24] A absorção da cocaína por via oral é lenta e incompleta, exigindo mais de uma hora, com 75% da droga absorvida sendo rapidamente metabolizada no fígado. Apenas 25% da substância ingerida atinge o cérebro, e isso requer um período de tempo prolongado, o que impede a sensação de "rush" (um efeito imediato, intenso e prazeroso) comum em outras formas de administração. A administração oral está associada à menor biodisponibilidade, apresentando uma absorção mais lenta e irregular. Esse baixo grau de biodisponibilidade deve-se à degradação gástrica e ao metabolismo intestinal da cocaína. Esta via de administração está frequentemente associada a um início tardio dos efeitos, tendo a maior duração do efeito (entre 1 e 2 h). [25]

Aspirada: a absorção acontece pelas membranas nasofaríngeas, mas por se tratar de uma substância vasoconstritora, limita sua própria absorção. As vias que afetam o sistema respiratório são as mais escolhidas para o consumo das duas formas de cocaína, já que a

administração por inalação possibilita que o estimulante atinja a circulação cerebral em aproximadamente 6 a 8 segundos. Quando comparada à administração intranasal, a via inalatória provoca picos mais elevados de concentração plasmática e os atinge mais rapidamente. [26] É fundamental observar que, na administração intranasal, as propriedades vasoconstritoras da cocaína retardam a absorção da substância, resultando em um atraso de 60 minutos para alcançar o pico das concentrações plasmáticas. No que diz respeito à biodisponibilidade, a via inalatória oferece a maior taxa de absorção da substância, superior a 90%, enquanto a via intranasal apresenta uma taxa de cerca de 80%. Quanto ao tempo necessário para alcançar o pico dos efeitos e a duração da ação, a inalação provoca o auge da estimulação em um intervalo de 1 a 3 minutos após a aplicação, com os efeitos estimulantes durando cerca de 5 a 15 minutos. [25] A administração intranasal resulta em um efeito mais duradouro, com duração variando entre 15 e 30 minutos. [26]

Injetada: A cocaína ultrapassa todas as barreiras de absorção e entra na corrente sanguínea de forma imediata. Isso resulta em um efeito rápido, intenso e de curta duração. Esta forma de consumo é particularmente perigosa, pois tem um alto potencial de abuso e aumenta o risco de transmissão de infecções. [26] Quando a cocaína é administrada por via intravenosa, leva o dobro do tempo para atingir a circulação cerebral em comparação com as vias inalatórias e intranasal. No entanto, as concentrações plasmáticas máximas são mais elevadas e são alcançadas mais rapidamente. [24] A biodisponibilidade está mais próxima da via de inalação. [25]

Fumada: absorção rápida e quase completa, porém, uma porção significativa é perdida quando a cocaína é aquecida nesta preparação. [26]

3.2 Distribuição

A cocaína tem um descarte rápido para os tecidos, com volume de distribuição variando entre 1 e 3 L/Kg. [27] A cocaína se liga à albumina e à glicoproteína ácida α_1 em aproximadamente 90% e apresenta as maiores concentrações no cérebro, baço, rins e pulmões. E também, é encontrada no sangue, coração e tecido muscular. [28] A meia-vida média da cocaína é entre 40 e 90 minutos, podendo variar dependendo da via de administração. De maneira geral, a meia vida plasmática de eliminação da cocaína, varia de acordo com indivíduo, parâmetros como sexo, peso e idade influenciam essa via. [29]

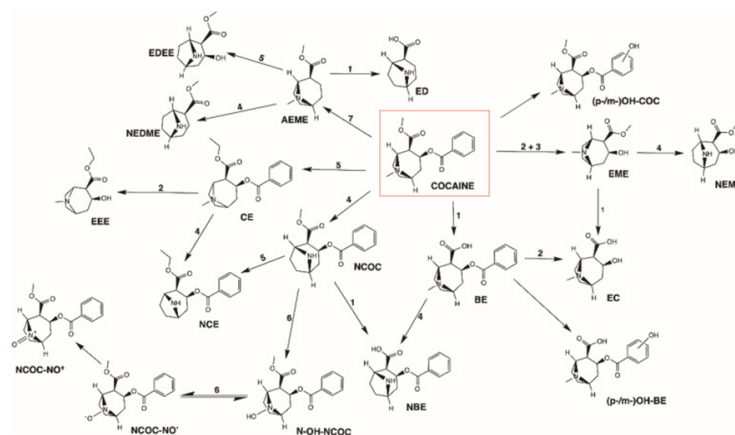
3.3 Metabolismo

A biodisponibilidade é da ordem de 60%, porém níveis mais baixos de concentrações plasmáticas são produzidos em tempo prolongado devido à reduzida velocidade de absorção. O pico de concentração plasmática é atingido normalmente em 60 minutos e a droga persiste no organismo por até 6 horas. [12]

A cocaína é rapidamente metabolizada por enzimas plasmáticas e hepáticas que hidrolisam as duas funções ésteres presentes na molécula (um grupo metil éster e outro benzoil éster). A reação mediada por carboxilesterases sobre o grupo metil éster da cocaína produz éster metilecgonina, enquanto que a ação de colinesterases sobre o grupo benzoil éster leva à formação de benzoilecgonina. [29] A cocaína produz dois metabólitos principais: éster metílico de ecgonina (EME), e benzoilecgonina (BE), que podem sofrer hidrólise adicional em ecgonina (EC). O EME é um metabólito farmacologicamente inativo formado no plasma e no fígado pela ação da pseudocolinesterase (PChE) e da carboxilesterase tipo 2 (HCE 2). O outro principal metabólito inativo da cocaína para todas as vias de administração, BE, pode ser formado espontaneamente em pH fisiológico ou no fígado por carboxilesterase tipo 1 (HCE 1). [30]

A cocaína também pode sofrer N-desmetilação no fígado pela enzima CYP3A4 do citocromo P450 (CYP), gerando norcocaína (NCOC), um metabólito altamente hepatotóxico capaz de cruzar a barreira hematoencefálica, sendo o único produto da biotransformação que possui atividade biológica. [31] O NCOC é responsável por aproximadamente 5% da cocaína absorvida e foi descrito como um anestésico local mais potente e mais eficaz na inibição da recaptação de noradrenalina pelos receptores cerebrais do que a droga original. [32] BE e EME podem sofrer N-desmetilação adicional pelo CYP, produzindo norbenzoilecgonina (NBE) e éster metílico de norecgonina (NEME). [33]

Figura 2 - Vias metabólicas da cocaína.



CHIDIEBERE, N. et al. 2022 [34].

A cocaína é metabolizada em benzoilecgonina (BE) e ecgonina metil éster (EME), que são convertidos em ecgonina (EC). Também pode formar norcocaína (NCOC) e, na presença de etanol, cocaetilenol (CE), um metabólito tóxico. As enzimas carboxilesterases e citocromo P450 (CYP450) desempenham funções essenciais nesse processo.

A cocaína administrada concomitantemente ao álcool etílico é transesterificada por esterases presentes no fígado formando cocaetileno, que pode ser um biomarcador para este tipo de exposição. [35] Curiosamente, só é produzido in vivo via catálise por HCE 1, carboxilesterase 1. [36] CE é um metabólito ativo que apresenta atividade farmacológica, esse metabólito possui alta taxa de distribuição no cérebro e no sangue, meia vida plasmática 3 a 5 vezes maior que a da cocaína e ainda pode se acumular nos tecidos, dificultando a eliminação e prolongando os efeitos nocivos. [25] A combinação aumenta os níveis plasmáticos de cocaína e, conseqüentemente, eleva o risco de morte súbita em até 12 a 18 vezes devido aos efeitos tóxicos principalmente no coração e fígado. [37]

Ao fumar 'crack', forma-se outro biomarcador de exposição, o AEME, que é o principal subproduto da decomposição térmica da cocaína. Estudos realizados tanto in vitro quanto in vivo indicam que o AEME aparenta ter impactos no sistema cardiovascular, funcionando como um agonista muscarínico. [38]

3.4 Excreção

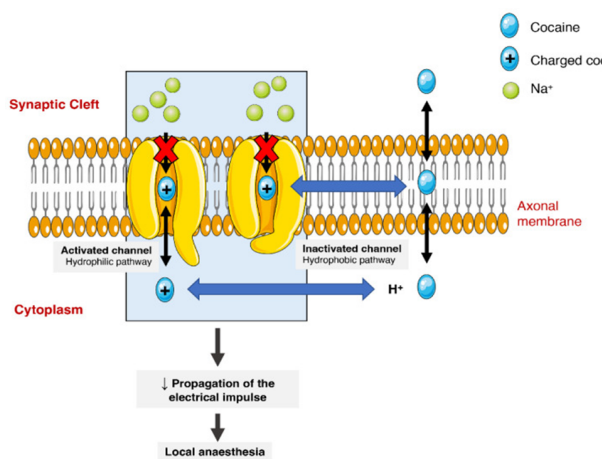
Após o metabolismo, a cocaína e seus principais metabólitos são excretados na urina. EME e BE constituem os principais produtos de excreção, independentemente da via de administração. [39] Além disso, aproximadamente 1–3% dos produtos metabólicos da cocaína excretados na urina são aqueles resultantes da N-desmetilação em uma base de norecgonina, como NBE, além de EC. [25]

4. FARMACODINÂMICA

A cocaína possui propriedades farmacodinâmicas que possibilitam seu uso como anestésico local e como estimulante simpaticomimético do sistema nervoso central. [36]

A cocaína exerce sua ação anestésica ao bloquear os canais de sódio dependentes de voltagem. Ela mantém esses canais em um estado inativo, o que estabiliza sua função. (Figura 3). Como o potencial de ação é dependente do influxo de sódio, como consequência deste bloqueio, não há a propagação do impulso nervoso. [40] Quando a cocaína se liga aos poros do canal, ela impede que o sódio passe através dele e entre nas células. Isso bloqueia o processo de despolarização, interrompendo a propagação dos impulsos elétricos. O uso médico atual é muito limitado, pois a maioria dos países o considera obsoleto. [25]

Figura 3 - Interação da cocaína com canais de sódio dependentes de voltagem.

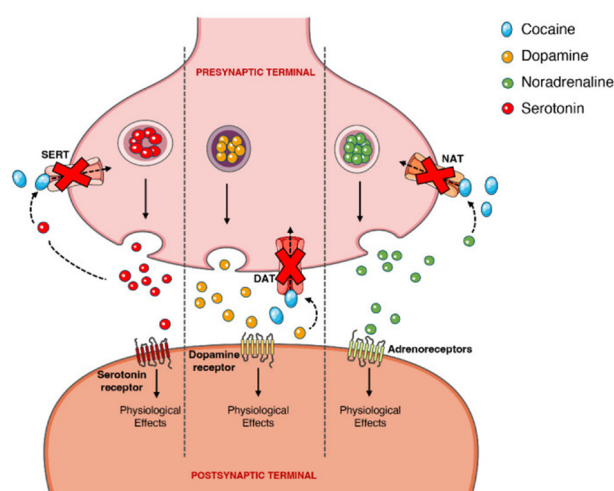


A cocaína entra nos canais e liga-se a eles por duas vias (hidrofílica e hidrofóbica). Na via hidrofóbica a cocaína interage com o canal de sódio ao nível da membrana, alternativamente na via hidrofílica a cocaína é ionizada no citoplasma antes da interação. Em ambos os casos, o fluxo de sódio é bloqueado, o que diminui a propagação dos impulsos elétricos e provoca efeito anestésico local.

Os efeitos psicoativos e simpatomiméticos da cocaína derivam do bloqueio dos transportadores pré-sinápticos responsáveis pela recaptação de serotonina, noradrenalina e dopamina. O bloqueio do transportador pré-sináptico de dopamina (DAT) na fenda sináptica provoca um aumento da dopamina no espaço extracelular. Isso leva à superestimulação dos receptores pós-sinápticos dopaminérgicos, resultando na intensa sensação de euforia. [23] Outros mecanismos de tolerância neste estágio causam a redução posterior dos níveis de dopamina, resultando na sensação de "queda" disfórica. Uma análise recente indicou que usuários crônicos de cocaína apresentam uma redução notável nos receptores de dopamina D2 e D3 nas áreas do corpo estriado, especificamente nos núcleos caudado e putâmen do cérebro. [41]

Quando a cocaína é consumida, ocorre uma atividade dopaminérgica exacerbada ao longo das vias mesocortical e mesolímbica. Os neurônios dessas vias estão localizados na área tegmental ventral e se projetam para outras localizações do cérebro, incluindo o núcleo accumbens. [42] Isso pode explicar o elevado potencial abusivo da cocaína, uma vez que é amplamente reconhecido que o núcleo accumbens desempenha um papel crucial nas propriedades abusivas da cocaína e de outras substâncias. [43] No entanto, deve ser mencionado que a capacidade da cocaína de aumentar a atividade serotoninérgica (que pode induzir convulsões) também pode contribuir para o potencial abusivo da droga. [44]

Figura 4 - Farmacodinâmica da cocaína no sistema monoaminérgico.



Atua bloqueando os transportadores pré-sinápticos de dopamina, serotonina e noradrenalina, impedindo a recaptação dos neurotransmissores para o terminal pré-sináptico, causando estimulação intensa e prolongada dos receptores pós-sinápticos. DAT, transportador de dopamina; NAT, transportador de noradrenalina; SERT, transportador de serotonina.

As propriedades simpatomiméticas da cocaína estão relacionadas com a inibição mencionada da recaptação de noradrenalina através do transportador de noradrenalina (NAT). Como a cocaína impede esta recaptação da noradrenalina e, portanto, aumenta a sua disponibilidade, haverá um aumento na estimulação dos receptores α e β -adrenérgicos, e uma resposta adrenérgica aumentada. O que se relaciona com as propriedades vasoconstritoras acentuadas da droga. [45]

Além disso, a cocaína também tem a capacidade de atingir diretamente os receptores adrenérgicos, N-metil-D-aspartato (NMDA) e opioides sigma e kappa. A cocaína afeta os receptores NMDA, pois a exposição à droga modula a expressão da subunidade do receptor, altera a distribuição do receptor na sinapse e influencia o crosstalk do receptor NMDA com o receptor dopaminérgico D1 em diferentes áreas do cérebro, por exemplo, o núcleo accumbens, a área tegmental ventral e o córtex pré-frontal. [46] Por último, a cocaína atua diretamente sobre os receptores opioides sigma, ligando-se com maior afinidade ao receptor σ 1 do que ao receptor σ 2. [47]

5. ESPERMATOGÊNESE

A produção de espermatozoides é chamada espermatogênese, um processo que inclui divisão celular por mitose e meiose e é seguida pela diferenciação final das células em espermatozoides, chamada espermiogênese. É um processo complexo e contínuo que garante a produção constante de espermatozoides ao longo da vida adulta masculina. É regulada por uma combinação de fatores hormonais, incluindo a gonadotrofina coriônica humana (hCG), hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH), que são secretados pela glândula hipófise. [48]

As espermatogônias são as células precursoras dos espermatozoides. Elas estão localizadas na periferia dos túbulos seminíferos, ao redor das células de Sertoli. As espermatogônias se dividem por mitose, resultando em células filhas que podem seguir dois caminhos:

- Espermatogônias Tipo A (Adormecidas): Continuam como células de reserva ou se transformam em espermatogônias Tipo B.

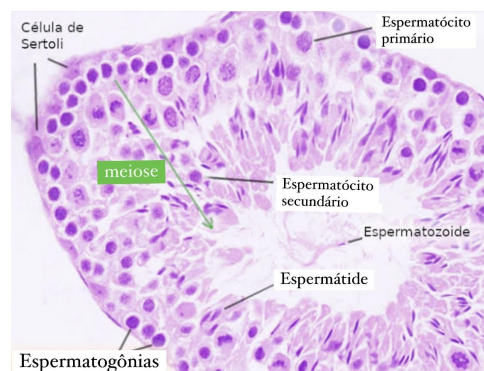
- Espermatogônias Tipo B: Sofrem mitoses sucessivas para produzir células chamadas espermatócitos primários. [48]

Os espermatócitos primários são células diploides ($2n$) que passam por uma fase de replicação de DNA seguida de duas divisões celulares sucessivas, conhecidas como meiose I e meiose II. Esta fase da meiose é crucial para a redução do número de cromossomos pela metade, gerando células haploides (n). [48]

Os espermatócitos primários se dividem para formar espermatócitos secundários, que são células haploides. [48]

As espermatídes são as células imaturas que se diferenciam em espermatozoides maduros durante a espermiogênese. [48]

Figura 5 - Células da espermatogênese



Megías M. et al,2023. [49]

Espermiogênese é o nome da fase final de produção de espermatozoides. Durante esse processo, as espermatídes se transformam em espermatozoides, células altamente especializadas para transferir o DNA masculino ao oócito. Nenhuma divisão celular ocorre durante esta transformação. [48]

As espermatídes podem ser distinguidas por seu pequeno tamanho, núcleos com quantidades crescentes de cromatina condensada e formas variadas, inicialmente redondos e depois cada vez mais alongados; posição perto do lúmen dos túbulos seminíferos. [48]

A espermiogênese é um processo complexo, que inclui; formação de uma estrutura chamada acrossomo; condensação e alongamento do núcleo; desenvolvimento do flagelo; perda da maior parte do citoplasma. O resultado final é o espermatozoide maduro, que é

liberado no lúmen do túbulo seminífero. A espermiogênese pode ser dividida em três etapas: do complexo de Golgi, do acrossomo e de maturação. [48]

As células de Sertoli são elementos essenciais para a produção de espermatozoides. Elas são piramidais, sendo que a sua superfície basal adere à lâmina basal dos túbulos e suas extremidades apicais estão no lúmen dos túbulos. [50]

Quando observadas ao microscópio, são identificáveis principalmente pelos núcleos posicionados na base dos túbulos seminíferos. O citoplasma dessas células é pouco visível, dificultando a definição de seus limites, devido aos múltiplos recessos em sua superfície. Esses recessos são essenciais, pois abrigam as células da linhagem espermatogênica, onde ocorre a meiose e a maturação final, culminando na formação dos espermatozoides. [50]

São extremamente resistentes a condições adversas como infecções, desnutrição e radiações e têm uma taxa muito melhor de sobrevivência depois dessas agressões que as células da linhagem espermatogênica. [50]

Hormônios são os fatores mais importantes no controle da espermatogênese, a qual depende da ação dos hormônios FSH, LH e testosterona. A testosterona, produzida pelos testículos, é essencial para a maturação e manutenção dos espermatozoides, estimulando a produção de esperma nas células de Sertoli. FSH age nas células de Sertoli, promovendo a síntese e a secreção de proteína ligante de andrógeno- ABP. LH age nas células intersticiais, estimulando a produção de testosterona que se difunde das células intersticiais para o interior do túbulo seminífero e se combina com a ABP. Dessa maneira se mantém uma alta concentração de testosterona no túbulo seminífero, condição muito importante para estimular a espermatogênese. [51]

A temperatura é muito importante para o controle da espermatogênese, que só acontece a temperaturas abaixo da corporal, de 37°C. A temperatura dos testículos é de aproximadamente 35 °C e é controlada por meio de vários mecanismos. Um rico plexo venoso (o plexo pampiniforme) envolve as artérias dos testículos e forma um sistema contracorrente de troca de calor, que é importante para manter a temperatura testicular. Outros fatores são a evaporação de suor da pele da bolsa escrotal e a contração de músculos cremastéricos do cordão espermático que tracionam os testículos em direção aos canais inguinais, nos quais a sua temperatura pode ser aumentada. [50]

Outros fatores como desnutrição, alcoolismo e várias substâncias levam a alterações nas espermatogônias, causando diminuição na produção de espermatozoides. [50]

6. COCAÍNA NO IMPACTO DA QUALIDADE ESPERMÁTICA

Um estudo realizado em 2007 com 60 camundongos Balb C da Universidade de São Paulo (USP) dividiu-os em quatro grupos: jovens expostos, adultos expostos, jovens não expostos e adultos não expostos. Os grupos expostos foram submetidos à fumaça de crack por 5 minutos, 5 dias por semana, durante 2 meses. Após esse período, os camundongos foram pesados, anestesiados e sacrificados para coleta de sangue e testículos. Os resultados mostraram que o peso médio dos testículos dos camundongos adultos expostos era menor do que no grupo controle.

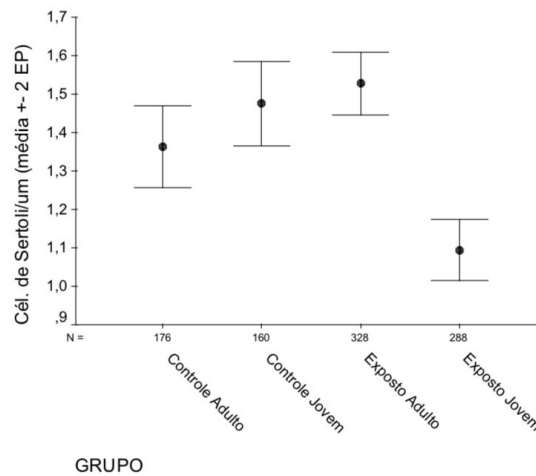
Tabela 2: Pesos médios de testículos dos animais dos grupos experimentais.

GRUPO	n	PESO MÉDIO (g)	ERRO PADRÃO	MÍNIMO (g)	MÁXIMO (g)
Controle Adulto	10	0,0968	0,0023	0,08	0,11
Controle Jovem	09	0,0991	0,0019	0,09	0,11
Exposto Adulto	20	0,0880	0,0021	0,07	0,11
Exposto Jovem	18	0,0919	0,0043	0,03	0,11

Zorzetto, J. 2007. [52]

Células de Sertoli: houve redução significativa no número de células de Sertoli por comprimento basal em epitélio germinativo de animais jovens expostos ao crack, em relação ao controle. [52]

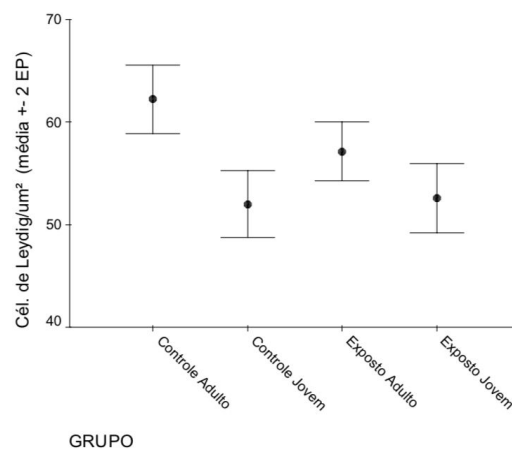
Figura 6 - Quantificação de células de Sertoli em epitélio seminífero de camundongos dos diferentes grupos experimentais. [52]



Zorzetto, J. 2007. [52]

Células de Leydig: também houve redução no número de células de Leydig em testículos de camundongos expostos ao crack, com relação ao controle. [52]

Figura 7 - Quantificação de células de Leydig em região intertubular de testículo.

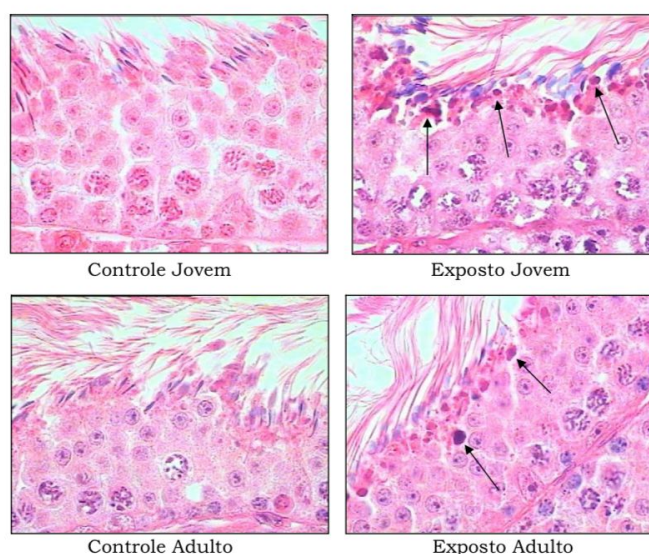


Zorzetto, J. 2007. [52]

Esp ermátides: redução na população de espermátides alongadas e aumento de espermátides redondas em camundongos jovens expostos ao crack. [52]

Degeneração: houve aumento significativo de degeneração celular de células germinativas, com maior severidade em espermátides alongadas, os espermatozoides. [52]

Figura 8 - Degeneração de espermátides alongadas em Epitélio Germinativo de camundongos expostos ao crack.



Zorzetto, J. 2007. [52]

Esses resultados mostram que a cocaína tem efeito deletério no testículo. A diminuição de espermátides alongadas estimula os espermatócitos a se proliferarem, o que aumenta a quantidade de células redondas, mas uma falha na espermatogênese atrasa a diferenciação das espermátides. [52]

7. INFLUÊNCIA DA COCAÍNA NA MOTILIDADE, MORFOLOGIA E CONCENTRAÇÃO ESPERMÁTICA

7.1 Motilidade

A motilidade espermática é um dos fatores mais importantes para o sucesso nos tratamentos de reprodução humana assistida, sendo um dos principais quesitos avaliados para direcionamento do tratamento ideal. Um complexo sistema estrutural, de mecanismos e sinalização molecular é responsável pela motilidade dos espermatozoides, que são avaliados de acordo com movimento e velocidade sendo classificados por parâmetros estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde. [53]

O processo de formação dos espermatozoides tem importante influência sobre a motilidade. Diante da complexidade do processo, estudos relacionaram a associação do uso

de cocaína com as alterações presentes na avaliação da motilidade, a fim de buscar dados iniciais sobre a relação. [54]

Estudo realizado em 1994 demonstrou pequena relação entre os dois fatores, foram utilizadas amostras de sêmen humano. As amostras foram tratadas com cloridrato de cocaína por até 2 horas in vitro e depois foi avaliada a motilidade e a capacidade de fertilização do esperma, através do teste de penetração de ovócito de hamster. O estudo demonstrou diminuição nos parâmetros do movimento espermático, velocidade em linha reta e linearidade nos grupos de curta (15 minutos) porém alta concentração. Com isso, concluiu-se que os espermatozoides humanos expostos de forma aguda a altas concentrações de cocaína apresentaram inicialmente uma diminuição na cinética, velocidade em linha reta e linearidade. Entretanto, a exposição à cocaína não teve efeitos significativos na motilidade dos espermatozoides e na capacidade de fertilização. [55]

Análises realizadas em bancos de dados de clínicas de reprodução humana demonstram alta relação entre infertilidade masculina e uso de cocaína, atestou-se que o uso de cocaína após 2 anos da primeira análise de sêmen é duas vezes maior entre pacientes com baixa contagem de espermatozoides (inferior a 20×10^6 mL), além disso o uso de cocaína por 5 anos ou mais, foi mais comum em pacientes com baixa motilidade espermática (OR = 2,0, IC 95% 1,0, 4,1). Além disso, pacientes usuários da droga apresentaram mais amostras com baixa concentração espermática e morfologia anormal. [56]

7.2 Morfologia

A avaliação da morfologia espermática é importante fator a ser considerado, onde é avaliado dimensão, forma e o aspecto dos espermatozoides. [57]

A cocaína em doses mais baixas, aumenta o hormônio luteinizante (LH), enquanto em doses mais altas, inibe a liberação de LH. Isso pode levar a um aumento da testosterona em doses baixas e uma diminuição em doses mais altas. A testosterona é necessária para a espermatogênese, e é possível que a cocaína, ou seus metabólitos, possam afetar diretamente o desenvolvimento inicial do esperma. A função testicular também pode ser influenciada negativamente pela redução do fluxo sanguíneo. Portanto, é de extrema relevância estudar o potencial dos efeitos nocivos da cocaína no sistema reprodutor masculino.

Estudo realizado em 1990 analisou a influência do uso da cocaína na morfologia espermática, definindo como parâmetro para inclusão no estudo a porcentagem de espermatozoides de formas anormais em cada amostra. Foram consideradas como casos de estudo amostras com mais de 40% de espermatozoides de formas anormais, sendo o restante definido como caso controles. Os resultados da pesquisa mostraram que usuários de cocaína por longos períodos apresentaram mais espermatozoides anormais do que os casos controles, sugerindo importante relação entre os dois fatores. [56]

Tabela 3 - Relação entre tempo e exposição à cocaína

Table 3 Selected Combinations of Cocaine Exposure with Respect to Recency, Frequency, and Duration of Use Compared with Never-Users for Each Case Group Compared with Controls, Yale New-Haven Hospital, 1984 to 1987^a

Case groups and exposure	Odds ratio	95% CI
Concentration cases (n = 40)		
Recency, <2 y; Frequency, $\geq 1 \times$ mo	5.0	1.5, 16.4
Recency, <2 y; Duration, ≥ 5 y	2.0	0.7, 5.3
Duration, 2 to 4 y; Frequency, $\geq 1 \times$ mo	5.3	0.8, 33.4
Duration, ≥ 5 y; Frequency, <1 $\times$ mo	2.1	0.7, 6.1
Motility cases (n = 77)		
Recency, <2 y; Frequency, $\geq 1 \times$ mo	2.5	0.8, 8.0
Recency, <2 y; Duration, ≥ 5 y	1.8	0.8, 4.0
Duration, 2 to 4 y; Frequency, $\geq 1 \times$ mo	2.7	0.4, 16.4
Duration, ≥ 5 y; Frequency, <1 $\times$ mo	1.9	0.8, 4.4
Morphology cases (n = 75)		
Recency, ≥ 2 y; Frequency, <1 $\times$ mo	2.4	1.2, 4.9
Recency, ≥ 2 y; Duration, ≥ 5 y	7.1	1.6, 30.6
Duration, 2 to 4 y; Frequency, $\geq 1 \times$ mo	4.2	0.8, 21.7
Duration, ≥ 5 y; Frequency, <1 $\times$ mo	2.5	1.1, 5.5

Bracken, M. B. et al. 1990 [56]

7.3 Concentração Espermática

A concentração espermática é avaliada através do número de espermatozoides presentes na amostra por ml de sêmen, sendo a concentração ideal igual ou superior a 15 milhões por ml ou 39 milhões de espermatozoides totais. Valores muito baixos, normalmente abaixo de 5 milhões, podem ser determinantes para avaliação.

A baixa concentração espermática se resume a diversos fatores, podendo ter causas como infecções e inflamações nos testículos ou de outras estruturas do trato reprodutor do homem, uso de alguns medicamentos, varicocele, alterações hormonais, fatores genéticos, idade, nódulos testiculares e principalmente maus hábitos, como bebidas alcoólicas, obesidade e uso de drogas.

O paciente geralmente não apresenta sintomas relacionados a baixa concentração espermática, mas um sinal sugestivo é a coloração do sêmen. Uma amostra seminal que apresenta baixas concentrações espermáticas, geralmente é mais transparente [58].

Um estudo realizado em 1990 avaliou a incidência de pacientes com baixa concentração espermática que já fizeram ou fazem uso de cocaína. Os resultados foram significativamente importantes, uma vez que demonstrou relação direta entre os fatores. O grupo de pacientes em que foi avaliada a concentração espermática demonstrou que mais de 50% dos pacientes já fizeram uso de cocaína pelo menos 2 anos antes do estudo, parâmetro que não foi encontrado para os outros grupos de estudo [56].

Tabela 4 - Uso de cocaína e grupos com alterações na amostra

Table 2 Cocaine Use Variables Among Cases not Previously Told of an Infertility Problem and Controls, Yale-New Haven Hospital, 1984 to 1987

Cocaine use ^a	Case groups									Controls (n = 283)
	Concentration (n = 40)			Motility (n = 75)			Morphology (n = 74)			
	Percent	OR ^b	95% CI ^c	Percent	OR	95% CI	Percent	OR	95% CI	
Used										%
Never	65.0	R ^d		69.3	R		66.2	R		73.5
Ever	35.0	1.5	0.7, 3.0	30.7	1.2	0.7, 2.1	33.8	1.4	0.8, 2.4	26.5
Recency										
2+	7.5	R		10.7	R		20.3	R		12.7
<2 y	27.5	2.1	1.0, 4.6	20.0	1.6	0.8, 3.0	13.5	1.0	0.5, 2.0	13.8
Frequency										
<1×/mo	22.5	R		21.3	R		28.4	R		19.8
≥1×/mo	12.5	1.6	0.5, 4.9	9.3	1.4	0.6, 3.5	5.4	0.8	0.3, 2.4	6.7
Duration										
<2 y	10.3	R		6.7	R		9.5	R		10.6
2 to 4 y	7.7	1.3	0.4, 4.7	6.7	1.2	0.4, 3.2	9.5	1.6	0.7, 4.1	6.4
5+ y	15.4	1.7	0.7, 4.6	17.3	2.0	1.0, 4.1	14.9	1.7	0.8, 3.7	9.5

^a Recency and duration calculated with respect to date of first semen analysis. Frequency assessed as "on the average, how often did you use cocaine."

^b OR, odds ratio.

^c CI, confidence interval.

^d R, reference group.

Bracken, M. B. et al. 1990 [56]

CONCLUSÃO

A cocaína, conhecida por seus efeitos neuroestimulantes através da inibição da recaptação de neurotransmissores, tem sido amplamente associada a consequências prejudiciais à saúde física e mental. No contexto reprodutivo, seu uso impacta diretamente a qualidade espermática, devido a redução nos níveis de testosterona, afetando desde a morfologia dos espermatozoides até a sua motilidade e capacidade de fertilização. Estudos indicam que esses efeitos comprometem a fertilidade masculina, aumentando o risco de infertilidade.

Portanto, diante das evidências disponíveis, é possível concluir que o uso de cocaína exerce uma influência significativa e prejudicial sobre a qualidade espermática. Tais impactos reforçam a importância de estratégias de prevenção e tratamento voltadas tanto para a saúde reprodutiva quanto para o combate ao abuso de substâncias. Embora, os estudos contribuam para a compreensão das consequências da exposição à substância, limitações como o número de voluntários e a necessidade de estudos adicionais com diferentes protocolos de exposição devem ser consideradas.

REFERÊNCIAS

- [1] Fiocruz. *Pesquisa revela dados sobre o consumo de drogas no Brasil*. [Internet]. 2019. [acesso em 02 de abril 2024]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/pesquisa-revela-dados-sobre-o-consumo-de-drogas-no-brasil#:~:text=A%20subst%C3%A2ncia%20il%C3%ADcita%20mais%20consumida,1%25%20j%C3%A1%20consumiram%20a%20subst%C3%A2ncia>.
- [2] BBC News Brasil. *O que explica o recorde histórico de produção de cocaína no mundo?*. [Internet]. 2023. [acesso em 02 de abril 2024]. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/articles/cpw9v8p6qz9o>.
- [3] Fiocruz. *Infertilidade: o que pode ser feito?* [Internet]. 2022. [acesso em 02 de abril 2024]. Disponível em: <https://www.iff.fiocruz.br/index.php/pt/?view=article&id=112#:~:text=Conforme%20a%20sociedade%20Brasileira%20de,de%20fertilidade%20nos%20%C3%BAltimos%20anos>.
- [4] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World Drug Report 2023*. [Internet]. 2023. [acesso em 22 de abril 2024]. Disponível em: <https://www.unodc.org/lpo-brazil/pt/frontpage/2023/06/relatrio-mundial-sobre-drogas-2023-do-unodc-alerta-para-a-convergencia-de-criises-e-contnua-expanso-dos-mercados-de-drogas-ilcitas.html>.
- [5] United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). *World Drug Report 2016*. [Internet]. 2016. [acesso em 26 de abril 2024]. Disponível em: <https://www.unodc.org/wdr2016/>.
- [6] McGowan J, Sampson M, Salzwedel M, Coyle D, Ghadirian P, O'Brien MA, et al. *Effects of educational outreach on health professionals' practice: a systematic review*. BMC Health Serv Res [Internet]. 2014 Feb 13 [acesso em 05 de maio 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24455783/>.

- [7] Ferreira Filho OF, Turchi MD, Laranjeira R, Castelo A. *Epidemiological profile of cocaine users on treatment in psychiatric hospitals*, Brazil. Rev Saude Publica. 2003;37(6):751-759. [acesso em 07 de maio 2024]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/5T5fTHMtB8XBYttmp6SzfsQ/>.
- [8] Ferri CP, Laranjeira RR, da Silveira DX, Dunn J, Formigoni MLOS. *Increase in crack users attending treatment services in São Paulo: 1990-1993* [Internet]. 1997. [acesso em 12 de maio 2024]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/hsW8J69jMtYjRM8LgyccDmw/?format=html#>.
- [9] Carlini EA, Noto AR, de Lima MP, Silva AG, Ribeiro M, et al. *II Levantamento domiciliar sobre uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país*. [Internet]. 2002. [acesso em 20 de maio 2024]. Disponível em: <https://www.cebrid.com.br/wp-content/uploads/2012/10/I-Levantamento-Domiciliar-sobre-o-Uso-de-Drogas-Psicotr%C3%B3picas-no-Brasil-2001.pdf>.
- [10] National Center for Biotechnology Information. *PubChem Compound Summary for CID 446220, Cocaine* [Internet]. [acesso em 8 de maio 2024]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Cocaine>.
- [11] Brasil. Ministério da Justiça e Segurança Pública. *Sumário executivo: II Relatório Brasileiro sobre Drogas* [Internet]. 2010. [acesso em 22 de maio 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/mj/pt-br/assuntos/sua-protecao/politicas-sobre-drogas/arquivo-manual-de-avaliacao-e-alienacao-de-bens/SumarioExecutivoIIRelatorioBrasileirosobreDrogas.pdf>
- [12] Moffat AC, Osselton D, Widdop B, editors. *Clarke's analysis of drugs and poisons: in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material*. 4th ed. London: Pharmaceutical Press; 2011.
- [13] Yoshii SR, Mizushima N. *Monitoring and measuring autophagy* [Internet]. 2017. [acesso em 10 de maio 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4838786/>.

[14] Universidade Estadual do Ceará – UECE. *Bioquímica das drogas* [Internet]. 2019 Nov 13. [acesso em 10 de junho 2024]. Disponível em: <https://educapes.capes.gov.br/handle/capes/559750>.

[15] Nyamweya N, Gebremeskel K, Mamo T, Rezaei A, Chitren R, Velasquez MP. *Clinical approaches to identifying and managing infertility among women with sickle cell disease: A systematic review*. J Blood Med [Internet]. 2022. [acesso em 22 de maio 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9032145/>.

[16] Hernández L, Sánchez MAM. Cocaína (I). Farmacologia. Intoxicação aguda. In: Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I. *Drogodependencias- Farmacologia, Patologia. Psicopatologia. Legislación*. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana; 1999. p. 113-34.

[17] Oliveira LFM, Wagner SC. A cocaína e sua adulteração. Rev Bras Psicopatol Psicoter. 2013;6(1):15-28. [acesso em 25 de maio 2024]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/WpZNRHsqk8sMtmWNFSyCx Dz/abstract/?lang=pt>.

[18] Ferreira PEM, Martini RK. *Cocaína: lendas, história e abuso*. Rev Bras Psiquiatr. 2001;23(2):75-80.

[19] Nassif Filho ACN, Bettega SG, Lunedo S, Maestri JE, Gortz F. *Repercussões otorrinolaringológicas do abuso de cocaína e/ou crack em dependentes de drogas*. Assoc Med Bras. 1999. [acesso em 8 de junho 2024]. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/MTvK7C9XLdLNKCfjxgJzkzH/>.

[20] Associação Médica Brasileira. *Abuso e dependência de cocaína* [Internet]. 2016. [acesso em 25 de junho 2024]. Disponível em: <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/09/ABUSO-E-DEPENDENCIA-DE-COCAINA-FINAL-2016.pdf>.

[21] Jaffe JH. *Drug addiction and drug abuse* [Internet]. Annu Rev Med. 1988. [acesso em 8 de junho 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2902781/>.

[22] Lizasoin I, Moro MA, Lorenzo P. *Cocaína: aspectos farmacológicos*. Adicciones. 2002;14(1):57-64.

[23] Velho J.A., Bruni A.T., Oliveira M.F., organizadores. *Fundamentos da Química Forense: uma análise prática da química que soluciona crimes*. 2. ed. Campinas: Millenium; 2019.

[24] Pomara C, Cassano T, D’Errico S, Bello S, Romano AD, Riezzo I, Serviddio G. *Data available on the extent of cocaine use and dependence: biochemistry, pharmacologic effects and global burden of disease of cocaine abusers*. Curr Med Chem. 2012;19:5647–57. [acesso em 29 de junho 2024]. Disponível em : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22856655/>.

[25] Goldstein RA, Deslauriers C, Burda A, Johnson-Arbor K. *Cocaine: history, social implications, and toxicity: a review*. Semin Diagn Pathol. 2009;26:10–17. [acesso em 12 de junho 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19292024/>.

[26] Cunha-Oliveira T, Rego AC, Carvalho F, Oliveira CR. *Medical Toxicology of Drugs of Abuse*. In: Miller PM, editor. Principles of Addiction. Cambridge, MA: Academic Press; 2013. p. 159–75.

[27] Edwards DJ, Bowles SK. *Protein binding of cocaine in human serum*. Pharm Res. 1988;5:440-2. [acesso em 12 de junho 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3247314/>.

[28] Jenkins AJ, Cone EJ. *Pharmacokinetics: drug absorption, distribution, and elimination*. In: Karch SB, editor. Drug Abuse Handbook. New York: CRC Press; 1998. p. 184-7.

[29] Dorta DJ, Yonamine M, Costa JL, Martinis BS, editors. *Toxicologia Forense*. São Paulo: Blucher; 2018.

[30] Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA). *Drug Abuse Warning Network*, 2011: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits. Rockville: SAMHSA; 2013. [acesso em 15 de junho 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27631059/>.

[31] Caligiome SM, Marinho PA. *Cocaína: aspectos históricos, toxicológicos e analíticos*. Rev Criminalística Med Legal. 2016;1(1).

[32] Wang Q, Simpao A, Sun L, Falk JL, Lau CE. *Contribution of the active metabolite, norcocaine, to cocaine's effects after intravenous and oral administration in rats: Pharmacodynamics*. Psychopharmacology. 2001;153:341-352. [acesso em 16 de junho 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11271407/>.

[33] Zhang JY, Foltz RL. *Cocaine metabolism in man: Identification of four previously unreported cocaine metabolites in human urine*. J Anal Toxicol. 1990;14:201-205. [acesso em 17 de junho 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2395337/>.

[34] Chidiebere N, et al. *Non-alcoholic fatty liver disease: a metabolic perspective*. Front Endocrinol. 2022;13:1-15. [acesso em 11 de agosto 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9032145/>.

[35] Vasconcelos SMM, et al. *Cocaetileno: um metabólito da associação cocaína e etanol*. Rev Psiquiatr Clin. 2001;28:207-210.

[36] Laizure SC, Mandrell T, Gades NM, Parker RB. *Cocaethylene metabolism and interaction with cocaine and ethanol: Role of carboxylesterases*. Drug Metab Dispos. 2003;31:16–20. [acesso em 13 de junho 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12485948>.

[37] Cone E. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cocaine*. J Anal Toxicol. 1995;19(5):335-341.

[38] Scheidweiler KB, Plessinger MA, Shojaie J, Wood RW, Kwong TC. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methylecgonidine, a crack cocaine pyrolyzate*. J Pharmacol Exp Ther. 2003;307:1179-1187. [acesso em 14 de junho 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14561847/>.

[39] Jeffcoat AR, Perez-Reyes M, Hill JM, Sadler BM, Cook CE. *Cocaine disposition in humans after intravenous injection, nasal insufflation (snorting), or smoking*. Drug Metab Dispos. 1989;17:153-159. [acesso em 21 de junho 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2565204/>.

[40] Moreau RLM, Siqueira MEPB. *Toxicologia analítica*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2016. (Ciências farmacêuticas).

[41] Proebstl L, et al. *Effects of stimulant drug use on the dopaminergic system: a systematic review and meta-analysis of in vivo neuroimaging studies*. European Psychiatry. 2019;59:15–24. [acesso em 13 de julho 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30981746>.

[42] Ostlund SB, Halbout B. *Mesolimbic dopamine signaling in cocaine dependence*. In: *The Neuroscience of Cocaine*. San Diego, CA: Academic Press; 2017. p. 287–295. [acesso em 15 de junho 2024]. Disponível em: <https://bit.ly/409npVE>.

[43] Chen R. et al. *Recompensa de cocaína abolida em camundongos com um transportador de dopamina insensível à cocaína*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006. [acesso em 14 de Agosto 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1482610/>.

[44] Filip M. et al. *O sistema serotoninérgico e seu papel na dependência de cocaína*. Pharmacological Reports. 2005;57:685–700. [acesso em 15 de Julho 2024].Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16382187>.

[45] Riezzo I. et al. *Efeitos colaterais do abuso de cocaína: toxicidade multiorgânica e consequências patológicas*. 2012. [acesso em 13 de agosto 2024]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22934772>.

[46] Ortinski P. I. *Alterações induzidas por cocaína na sinalização do receptor NMDA*. Molecular Neurobiology. 2014;50:494–506. [acesso em 24 de junho 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4105334/>.

[47] Lever J. R. et al. *Sigma-1 receptor and dopamine transporter occupancy by cocaine in mice*. Synapse. 2016;70:98–111. [acesso em 25 de julho 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4724290/>.

[48] Foster R. A. *Pathology of Domestic Animals*. [Internet]. Filadélfia: Saunders Ltd, 2015. [Acesso em 10 de agosto 2024]. Disponível em: <https://encr.pw/PiRSe>.

[49] Megías M, Molist P, Pombal MA. *Atlas de histologia vegetal y animal*. [Internet]. Espanha. Universidade de Vigo, 2023. [acesso em 22 de novembro 2024] .Disponível em:<https://mmegias.webs.uvigo.es/8-tipos-celulares/espermatogonia.php>.

[50] Junqueira IC, Carneiro J. *Histologia Básica*. Editora Guanabara Koogan. 10ª edição, Rio de Janeiro. 2004.

[51] Yunsang C., Wanxi Y. *Functions of essential nutrition for high quality spermatogenesis*. [Internet]. China: 2011. [acesso em 13 de maio 2024]. Disponível em: https://www.scirp.org/pdf/abb20110400019_73440528.pdf.

[52] Zorzetto JC. *Avaliação dos efeitos da inalação crônica de cocaína crack na espermatogênese de camundongos*. [Internet]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2007. [acesso em 10 de maio 2024]. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5144/tde-28082007-162742/publico/JulioCZorzetto.pdf>.

[53] Dcunha, R., Hussein, R. S., Ananda, H., Kumari, S., Kumar Adiga, S., Kannan, N., Zhao, Y., & Kalthur, G. *Current Insights and Latest Updates in Sperm Motility and Associated Applications in Assisted Reproduction* [Internet]. Springer; 2020 [acesso em 04 de abril 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7721202/>.

[54] Lehti, M. S., & Sironen, A. *Formation and function of sperm tail structures in association with sperm motility defects*. In *Biology of Reproduction* [Internet] . Oxford University Press; 2017 [acesso em 15 de abril 2024]. Vol. 97, Issue 4, pp. 522–536. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024992/>.

[55] Yelian, F. D., Sacco, A. G., Ginsburg, K. A., Doerr, P. A., & Randall Armant, B. D. *The effects of in vitro cocaine exposure on human sperm motility, intracellular calcium, and oocyte penetration* [Internet]. Elsevier; 1994. [acesso em 18 de abril 2024]. Vol. 61, Issue 5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8174731/>.

[56] Bracken, M. B., Eskenazi, B., Sachse, K., Jean-Ellen McSharry, M., Karen Hellenbrand, Ba., Linda Leo-Summers, Mph., & Health, P. *Association of cocaine use with sperm concentration*,

motility, and morphology [Internet]. Elsevier; 1990. [acesso em 25 de abril 2024]. Vol. 53, Issue 2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2298313/>.

[57] Schmidt Arruda, L., Souza Kussler, Ap., Affonso, F. *Morfologia espermática [Internet]*. (n.d.). [acesso em 01 de maio 2024]. *Capítulo 2.1*. Disponível em: <https://www.conradoalvarenga.com.br/images/morfologia%20espermatoca.pdf>.

[58] LAB Saúde Reprodutiva. *Oligospermia: causas, sintomas e tipos de concentração espermática [Internet]*. [acesso em 05 de maio 2024]. Disponível em: <https://www.labsaudereprodutiva.com.br/oligospermia>.

AGRADECIMENTO

Agradecemos, em primeiro lugar, aos nossos familiares, cuja crença em nosso potencial e apoio foram fundamentais em cada etapa desta jornada.

Aos nossos amigos, agradecemos pelas trocas de ideias e pelo encorajamento, que tornaram este percurso mais leve e significativo. Este trabalho é o resultado do esforço coletivo e do suporte que recebemos pelo caminho.

A todos que fizeram parte deste processo, nosso mais profundo reconhecimento.