

# Estudo histopatológico do efeito da nicotina nos testículos e epidídimos de ratos\*

## *Histopathologic study of the effect of nicotine in testis and epididymis of rats*

Vânia Maria Lima<sup>1</sup>, Renato Lamounier Barbieri<sup>2</sup>, Alexandre Dell Aquila<sup>3</sup>, Fabiola Myamora<sup>3</sup>, Ivone da Silva Duarte<sup>4</sup>

\*Recebido da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** A importância da avaliação do testículo e do epidídimo de ratos tratados com nicotina se deve ao fato desta estar relacionada com o alto índice de infertilidade em pacientes fumantes. A isso se alia o fato de nos últimos anos a qualidade do esperma humano e da sua fertilidade potencial terem diminuído significativamente. O objetivo deste estudo foi analisar histopatologicamente os possíveis efeitos da nicotina na morfologia epididimária e testicular de ratos, bem como correlacionar as alterações do tecido epididimário e testicular observada com o processo de infertilidade, sob a análise crítica da morfologia tecidual. **MÉTODO:** Ratos Wistar machos adultos divididos em grupo tratados com solução fisiológica e grupo tratado com nicotina, ambos por via subcutânea. A seguir, foram coletadas amostras do epidídimo e do testículo, as quais foram processadas histologicamente, coradas em HE, para a análise da influência da nicotina. **RESULTADOS:** A análise macroscópica do epidídimo e testículo dos ratos tratados com nicotina não apresentaram alterações. No estudo microscópico o epidídimo e o testículo apresentaram congestão e hemorragia.

**CONCLUSÃO:** A administração de nicotina, na dose e durante o período utilizado neste experimento, foi capaz de promover importantes alterações vasculares no epidídimo e testículo, podendo comprometer a fertilidade em ratos machos.

**Descritores:** Epidídimo, Nicotina, Ratos, Testículo.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The importance of evaluation of testis and epididymis of rats treated with nicotine is based on its relation to the high rate of infertility in smokers. This is concerned to the fact that in recent years the quality of human sperm and fertility potential has markedly decreased. The objective of this study is to evaluate histopathologically the possible effects of nicotine on epididymal and testicular morphology in rats. To establish a correlation from the observation of the epididymis and testicular tissue to the infertility process, under critical view of tissular morphology.

**METHOD:** Adult male Wistar rats were divided into groups treated with saline or nicotine subcutaneously. Next, samples were collected from the epididymis and testis, which were processed histologically and stained by HE, for the analysis of the influence of nicotine.

**RESULTS:** There were no evidence of changes in testis and epididymis on macroscopic observation. The microscopy showed testis and epididymis with congestion and hemorrhage.

**CONCLUSION:** Nicotine administration, in dose and period used in this experiment can play significant role on vascular changes in the epididymis and testis that might impair fertility in male rats.

**Keywords:** Epididymis, Nicotine, Rats, Testicle.

### INTRODUÇÃO

A nicotina é uma das muitas substâncias absorvidas por fumantes ativos e passivos e que está evidenciada como sendo o agente farmacológico de ação aguda mais importante, o qual é tão viciante quanto tóxico à maioria dos órgãos<sup>1</sup>.

O tabagismo pode produzir efeitos deletérios sobre o organismo, causando diferentes malefícios à saúde, sendo as alterações do aparelho respiratório as mais importantes, como por exemplo, a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). É também a maior causa de incidência do câncer de pulmão, guardando relação com os índices crescentes e consumo de cigarros. Em outros órgãos, as doenças associadas ao tabaco são variadas, tanto no tabagismo ativo quanto no passivo, podendo ser citadas as neoplasias de vários ór-

1. Acadêmica (6º Ano) do Curso de Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). Fisioterapeuta pela Universidade Santa Cecília (UNISANTA), Especialista em Saúde da Mulher no Climatério da Universidade de São Paulo (USP). São Paulo, SP, Brasil

2. Biólogo, Mestrado e Doutorado em Biologia Celular e Tecidual pelo Departamento de Biologia Celular e do Desenvolvimento do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB/USP); Pós-Doutorado pelo Departamento de Fisiologia e Biofísica (ICB/USP). Professor do Departamento de Ciências da Saúde e professor da disciplina de Bases Morfológicas da Medicina, Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil

3. Residentes de Cirurgia Geral do Hospital Municipal Mandaqui; Médicos Graduados pela Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil

4. Coordenadora do Curso de Medicina da Universidade Nove de Julho (UNINOVE); Médica; Mestrado e Doutorado em Cirurgia Plástica Reparadora pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 03 de janeiro de 2012

Aceito para publicação em 09 de abril de 2012

Endereço para correspondência:

Vânia Maria Lima

Av. Paulista, 1745/1213

01311-200 São Paulo, SP.

Fone: (11) 9227-6696

E-mail: med\_vania@hotmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

gãos e tecidos, vasculopatias periféricas, insuficiência coronariana, impotência sexual, além da maior incidência de infecções respiratórias agudas em crianças<sup>2</sup>.

Dentre essas, pode-se comprovar neste estudo as alterações circulatórias como a congestão e hemorragia no epidídimo, que pode ser explicado pelo fato da nicotina diminuir o fluxo sanguíneo por liberação de catecolaminas e norepinefrina, produzindo vasoconstrição. No fígado, a nicotina pode contribuir negativamente na redução de processos isquêmicos, persistindo a disfunção hepatocelular<sup>3</sup>, bem como a cirrose hepática<sup>4</sup>.

No coração e no baço, pode alterar o conteúdo noradrenálico<sup>5</sup>, além de provocar alterações histoquímicas, as quais também foram observadas no fígado, pulmões, estômago, rins e testículos<sup>6</sup>.

Por outro lado, a nicotina também pode provocar outros malefícios, diminuindo a atividade de diversas funções como a respiração, a circulação do sangue, o controle de temperatura, a digestão e as funções reprodutivas, tendo em vista o fato de a nicotina poder proporcionar infertilidade nos usuários de cigarros e afins.

No entanto, pode-se observar uma tendência a ignorar os efeitos mutagênicos decorrentes da nicotina e seus possíveis efeitos sobre a produção de células germinativas e também na maturação dos órgãos reprodutivos<sup>7</sup>.

A literatura disponível apresenta muitas evidências clínicas e experimentais que demonstram aumento de risco de infertilidade com associação ao hábito de fumar por acreditar que a nicotina, um componente importante da fumaça do cigarro, influencia a angiogênese e a fertilidade.

Os aparelhos reprodutores masculinos murino e humano são semelhantes morfofuncionalmente, sendo compostos por dois testículos, ductos genitais, glândulas acessórias e pênis. A função dos testículos é produzir testosterona e espermatozoides. A testosterona, sob o efeito do hormônio folículo-estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH), é importante para a espermatogênese, para diferenciação sexual durante o desenvolvimento embrionário e para o controle da secreção destas mesmas gonadotrofinas<sup>8</sup>.

Nos últimos anos, a qualidade do esperma humano e da sua fertilidade potencial vem sofrendo alterações. A infertilidade continua a ser um grande problema na sociedade. Isto pode sugerir que a qualidade do sêmen foi alterada, em parte em consequência de efeitos tóxicos ambientais<sup>9</sup>.

Nos testículos, segundo o estudo de Aydos e col.<sup>10</sup>, o aumento de colágeno foi provocado pela ruptura de células mioides. A estrutura celular das células de Sertoli também foi alterada. Portanto, segundo os autores a toxicidade da nicotina nos testículos parece ser mediada pelas células mioides peritubulares e células de Sertoli. Assim, a nicotina poderia produzir distúrbios funcionais nas células de Sertoli em condições que podem ser, por exemplo, varicocele e criptorquidia, além de causar alterações nas células mioides que podem estar envolvidas em alteração da função das células de Sertoli e, portanto, em lesões de túbulos seminíferos.

Estudo realizado com 2.198 mulheres da Finlândia que suspenderam o uso do anticoncepcional observou que quanto mais elas retardam a gestação, mais significativo era o efeito do tabagismo, mesmo na forma moderada. O efeito do tabagismo na fertilidade pareceu depender, na maioria dos casos, da dose envolvida. Eles concluíram que o tabagismo materno afetou a fertilidade mais que o tabagismo paterno, o que significa que o aparelho reprodutor fe-

minino é mais vulnerável ao tabagismo que o sistema masculino<sup>11</sup>. Achados semelhantes foram registrados por Bolumar e col.<sup>12</sup> em estudo multicêntrico.

O tabagismo masculino está associado à modesta redução na qualidade do sêmen, incluindo concentração de espermatozoides, motilidade, morfologia e efeito potencial na função espermática, além das alterações nos níveis hormonais. Apesar de estudos não terem mostrado uma redução na fertilidade masculina associada ao tabagismo paterno, recomenda-se aos indivíduos que apresentam sêmen de qualidade marginal e história de infertilidade, que deixem de fumar, pois alguns estudos mostram melhora da qualidade do sêmen com a interrupção do tabagismo<sup>13</sup>.

Diferentes pesquisadores têm demonstrado, tanto em estudos experimentais como clínicos, os efeitos prejudiciais da nicotina sobre o sistema genital masculino<sup>14,15</sup>. Evidências epidemiológicas caracterizaram que fumantes crônicos apresentam taxa elevada no desenvolvimento de impotência sexual, devido a lesões no endotélio vascular e no sistema nervoso periférico, além de decréscimo no número de espermatozoides<sup>16-18</sup>.

Estudos experimentais com administração de nicotina em cachorros, coelhos, cobaias, ratos e camundongos mostraram atrofia testicular com degradação celular<sup>17-19</sup>.

Estudo com ratos adultos frente à administração de nicotina revelou acentuada diminuição no peso dos epidídimos, vasos deferentes e atrofia celular em ambos os órgãos<sup>20</sup>. Após a injeção de doses gradativas de nicotina em camundongos observaram redução nos pesos dos testículos e acúmulo de gotas lipídicas nas células desse órgão. Nas glândulas sexuais acessórias desses animais, os autores verificaram acentuado decréscimo no peso fresco, sendo esse atribuído à escassez aguda de andrógenos<sup>21</sup>.

Entretanto, a exposição à nicotina reduz não apenas o peso do testículo, mas do número de espermatozoides e espermátides. Isso ocorre provavelmente devido à falta de gonadotrofinas hipofisárias, o que é fundamental para iniciar e concluir a espermatogênese e esteroidogênese no testículo. A nicotina é um depressor do sistema nervoso central, podendo inibir o estímulo neural essencial para a liberação das gonadotrofinas<sup>21</sup>.

A hipótese do estudo em questão é que a nicotina provoque necrose, e desencadeie no testículo e no epidídimo prejuízos no importante papel da espermatogênese e da maturação espermática.

O objetivo deste estudo foi investigar por meio de técnicas histológicas, os efeitos deletérios da nicotina nos testículos e nos epidídimos de ratos expostos a nicotina por via subcutânea, aprofundando o conhecimento de seus possíveis efeitos nocivos; assim, fundamentar novas condutas que possam ser extrapoladas para a espécie humana. Procurou-se correlacionar as alterações do tecido epididimário e testicular observadas com o processo de infertilidade, sob a análise crítica da morfologia celular. Desta forma, este estudo visa conhecer melhor a ação da nicotina nos tecidos epididimário e testicular, para que os seus efeitos deletérios, se existentes, possam ser diminuídos.

## MÉTODO

Estudo prospectivo, realizado no período de 2008 a 2010, estando de acordo com os Princípios éticos na Experimentação Animal adotado pelo Colégio Brasileiro de experimentação em Animal (COBEA).

Foram utilizados 36 ratos Wistar (*Norvegicus albinus*), machos adultos, da mesma linhagem, com peso médio de 300 g e seis meses de idade.

Os ratos foram submetidos à marcação por meio de caneta de coloração vermelha; onde foi determinado rato 01 sem marca; rato 02 uma marca; rato 03 duas marcas estes eram da caixa 01; seguindo o mesmo procedimento para os demais ratos e caixas (Figuras 1 a 3). Os animais foram mantidos no Biotério do Departamento de Ciências da Saúde da UNINOVE (Figura 4), em foto período de 12h



Figura 1 – Rato sem marca.

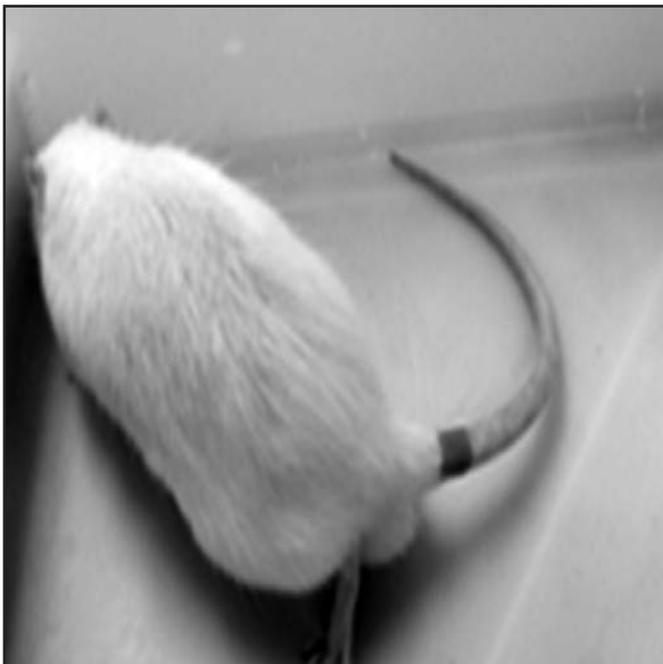


Figura 2 – Rato com uma marca.

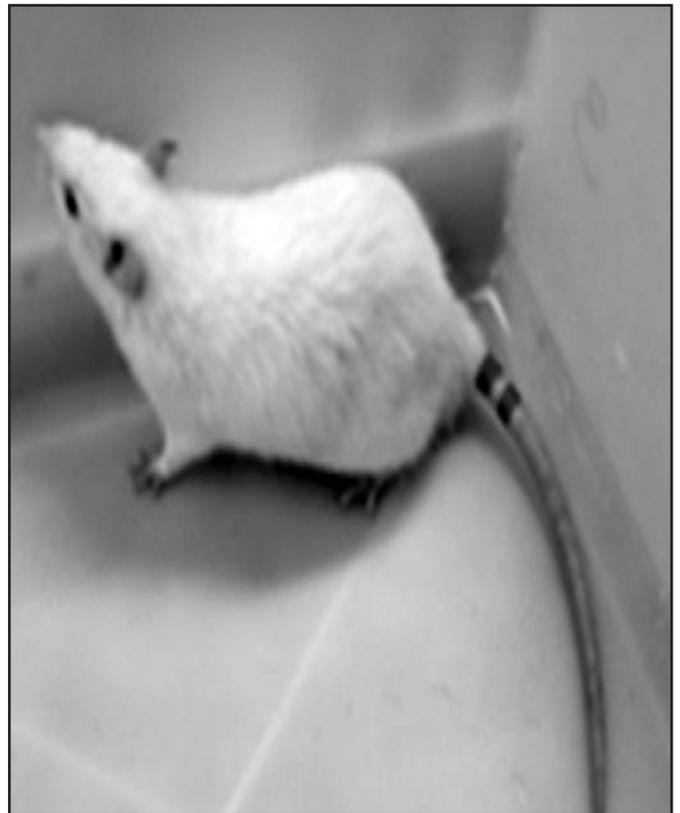


Figura 3 – Rato com duas marcas.



Figura 4 – Ratos mantidos em caixas.

e temperatura constante de 17° C, selecionados aleatoriamente por sorteio em dois grupos, Grupos I e II com 18 animais cada. No grupo I, os animais foram tratados com nicotina (Figura 5) [Nicotina Sulfato L-1 Metil-2 (3-Piridil)-Pirrolidina Sulfato; grau II; PM 422-6; SIGMA] pura, diluída em solução fisiológica na concentração de 2,5 mg/mL e na dose de 2,0 mL/kg/dia administrada por via subcutânea (SC) na região abdominal uma vez ao dia por 17 dias. Os animais do grupo II receberam solução fisiológica, sendo considerado grupo controle. Durante o experimento, os animais foram mantidos em caixas de polietileno, recebendo ração comercial Purina Labina® e água *ad libitum*.

**Processamento histológico**

Para a coleta das amostras, os animais foram submetidos à eutanásia pela exposição em câmara de gás carbônico (CO2) por um minuto, suficiente para o sacrifício por parada respiratória; a parada cardíaca ocorria logo em seguida. Após sucederem-se as etapas pertinentes à obtenção das amostras, com abertura por incisão da parede abdominal-pélvica (Figura 6) excisão dos testículos e epidídimos dos animais

e subsequente fixação em solução de formol a 10% *overnight* e em seguida; imersos em solução de etanol a 10%. A seguir, procedeu-se às etapas relacionadas ao processamento com desidratação e inclusão em parafina, coloração pela técnica hematoxilina-eosina (HE), para evidenciar os componentes teciduais e exame em microscópio de luz (Nikon Eclipse E 200). As lâminas foram analisadas e documentadas fotograficamente. Com estes procedimentos, por meio da análise da morfologia dos órgãos coletados, foi possível evidenciar qualquer tipo de influência que ocorreram nos testículos e epidídimos pelo tratamento com a nicotina nos ratos submetidos ao experimento. Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Nove de Julho (UNINOVE), processo nº 000472/2007.

**RESULTADOS**

O epidídimo e o testículo não apresentaram alterações macroscópicas significativas na coloração e no tamanho, nos animais tratados.

**Análise histopatológica**

Epidídimo: todos os animais tratados com nicotina apresentaram alteração circulatória de intensidade variada (Figuras 7 a 11). O grupo de ratos submetidos ao tratamento de nicotina, o tecido epididimário apresentou discreta congestão, com exceção de dois animais que também apresentaram focalmente discreta hemorragia. Testículo: os ratos submetidos ao tratamento de nicotina e solução fisiológica apresentaram alteração circulatória (Figuras 12 e 13), tanto em periferia quanto no parênquima testicular. Pode-se observar também maturação normal células de Leydig normais com ausência de hiperplasia ou hipertrofia, camada basal normal e espermatogênese preservada.



Figura 5 – Rato Wistar (Norvegicus albinus), recebendo nicotina por via subcutânea.

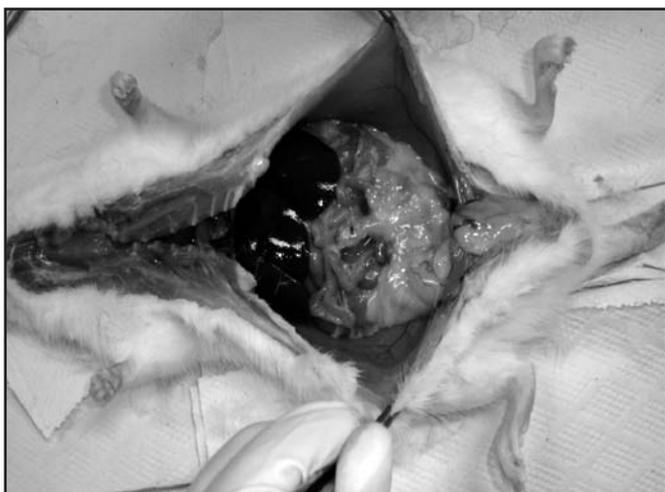


Figura 6 – Incisão da parede abdominal do rato.

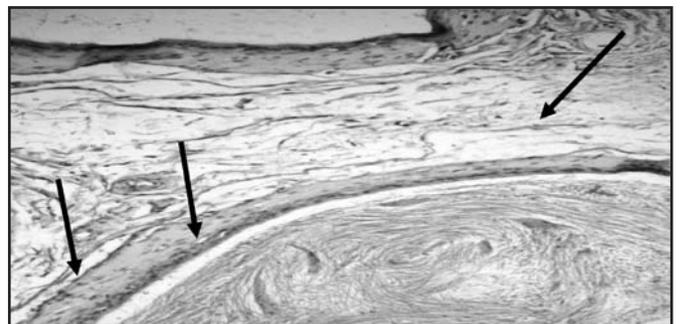
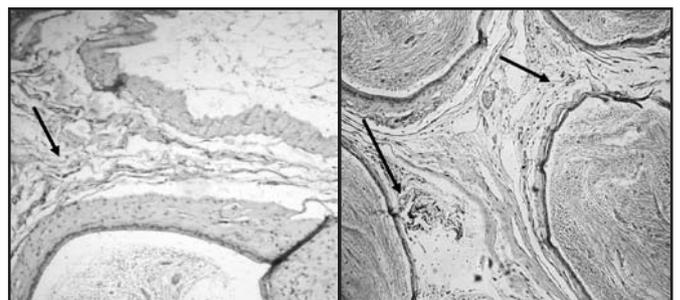


Figura 7 – Epidídimo do Grupo tratado com nicotina. Observar nas setas alteração da trama vascular. Aumento de 40X. HE.



Figuras 8 e 9 - Epidídimo do grupo tratado com nicotina. Observar nas setas intensa alteração da trama vascular. Aumento de 40X. HE.

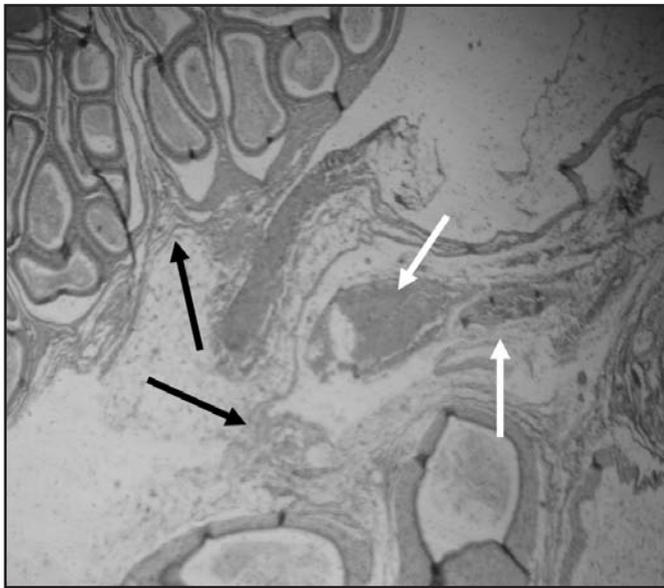
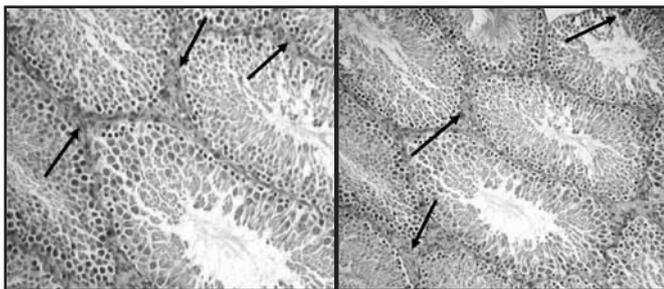


Figura 10 – Epidídimo do grupo tratado com nicotina. Observar nas setas pretas alteração da trama vascular, setas brancas, congestão. HE.



Figura 11 – Epidídimo do grupo tratado com nicotina. Observar na seta a hemorragia. Ambas aumento de 40X. HE.



Figuras 12 e 13 – Testículo do grupo tratado com nicotina. Observam-se nas setas áreas hemorrágicas em regiões parenquimatosas e periféricas. Ambas aumento de 40X. HE.

## DISCUSSÃO

O presente estudo encontrou subsídios pela importância da incidência da alta prática de tabagismo entre a população. A importância da avaliação do testículo e do epidídimo de ratos tratados com nicotina se deve ao fato desta estar relacionada com o alto índice de infertilidade em pacientes fumantes. A isso se alia o fato de nos últimos anos a qualidade do esperma humano e da sua fertilidade potencial terem sofrido alterações. Assim, a infertilidade se destaca como um grande problema para a sociedade, por existirem importantes indícios sugestivos da alteração da qualidade do sêmen, em parte em consequência da ecotoxicidade ambiental. Dessa forma, esta pesquisa poderá trazer importantes subsídios que venham a contribuir para as diferentes pesquisas que tenham por objetivo a descoberta de drogas que possam diminuir seus efeitos deletérios fundamentando novas condutas que poderão ser extrapoladas para a espécie humana.

Em relação ao peso corporal, nossos dados foram diferentes dos resultados obtidos no estudo de Favaro<sup>22</sup> no qual todos os grupos em seu experimento obtiveram ganho de peso corporal ao final do tratamento, o qual foi maior no grupo de nicotina. No presente estudo e no desenvolvido por Mahanem e col.<sup>23</sup>, os ratos perderam peso no grupo tratado com nicotina, fato que pode ser atribuído ao processo da manipulação e das injeções diárias. Entretanto, nos animais tratados com nicotina, a perda de peso é um fato que também ocorre em humanos<sup>24</sup>.

Assim, no presente estudo foi possível evidenciar a ação da nicotina no processo de restauração da estrutura tecidual normal com a dose e o tempo de administração aplicada, com a possibilidade de padronizar esses dados para experimentos futuros, dentro dessa mesma linha de pesquisa.

Outros estudos mostram o efeito da nicotina nos testículos e epidídimos de ratos como Londonkar e col.<sup>20</sup> em estudo prospectivo avaliou ratos machos (0,4 mg de nicotina/100 g de peso corpóreo, por via oral ou intraperitoneal por 30 dias, e observaram que a nicotina causou uma redução no peso do epidídimo e canal deferente, e conseqüentemente diminuindo a contagem de espermatozoides do epidídimo. Guven e col.<sup>25</sup> em estudo prospectivo, avaliaram 20 ratos machos, sendo que 10 foram expostos a fumaça contendo nicotina. A exposição deu-se por 2h durante 60 dias e os demais ratos foram expostos ao ar ambiente e classificados como grupo controle. Degeneração das células espermatogênicas. A lâmina basal do túbulo seminífero contorcido foi engrossado e muito irregular. A inalação da fumaça de cigarro danificou o epitélio seminífero. Eles concluíram que os espermatozoides primários, bem como células de Sertoli parecem ser alvos para o fumo. A inalação de fumaça de cigarro pode causar lesões específicas no desenvolvimento do espermatozóide, e pode ser direta ou indiretamente tóxicas para a espermatogênese. Aydos e col.<sup>10</sup> também em estudo prospectivo, com 40 ratos, sendo 20 submetidos à nicotina, com peso em média de 200 a 250 g, receberam 0,4 mg de nicotina por 100 g de peso durante 3 meses; observaram degeneração entre as células de Sertoli e das células germinativas, além disso, as espermátides foram retidas, assim como gotículas lipídicas foram acumuladas no citoplasma. Os acrossomas foram anormalmente configurados. Verificaram alterações estruturais sobre as células germinais, peritubular e cé-

lulas de Sertoli. Assim como Mahanem e col.<sup>23</sup> em estudo prospectivo com 24 ratos machos divididos em 4 grupos de 6 ratos, com média de 250-350 g, receberam 0,5 mL (5 mg/kg por peso corpóreo) durante 60 dias. Observaram diminuição na contagem de espermatozoides do epidídimo, no grau de motilidade e no peso corporal. A degeneração das células testiculares e perda maciça de espermátides e espermátocitos destrutivos. Favaro<sup>22</sup> em estudo prospectivo com 40 ratos machos, com 10 recebendo nicotina em tona de 0,125 mg de nicotina por 100 g de peso durante 90 dias, observaram ganho de peso corporal em todos no final do tratamento, sendo maior ganho ponderal nos tratados com nicotina. Em longo prazo o álcool e a nicotina, levou a atrofia de órgãos sexuais como os testículos e próstata, porém, no grupo que recebeu apenas nicotina as alterações foram menos drásticas. O álcool e a nicotina em associação aumenta a possibilidade do distúrbio estrutural durante o período reprodutivo de ratos, causando diminuição da fertilidade masculina. Por outro lado, no presente estudo os ratos submetidos ao tratamento com solução fisiológica mantiveram-se normais em relação à arquitetura com pequenas áreas de congestão. Entretanto, Lagunov col.<sup>26</sup> expuseram filhotes de ratos a 1 mg/kg de nicotina e observaram retenção das espermátides e hipospermia nos epidídimos. Porém, a nicotina não apresentou efeito na morfologia dos testículos bem como do epidídimo assim, como neste estudo.

Neste estudo os cortes histológicos de fragmentos de tecido epididimário e testicular de todos os ratos submetidos ao experimento foram corados por HE apresentando a arquitetura preservada; a qual é constituída por epitélio colunar ciliado, composta de células basais arredondadas e células colunares. Observou-se a superfície de das células colunares cobertas por longas e ramificadas microvilosidades de formas irregulares, os estereocílios. O epidídimo, assim como o testículo é sustentado por tecido conjuntivo e musculatura lisa. Os epidídimos apresentaram alteração circulatória, caracterizado pelo acúmulo de hemácias dentro dos vasos, em processo denominado congestão, ocorrendo em tecido periférico. Foi observada também alteração de toda trama vascular, o que ratifica ainda mais os efeitos da nicotina em relação ao fluxo sanguíneo. Pode-se dizer que a congestão nesses casos poderia estar relacionada ao processo de ablação do órgão e não a efeitos deletérios da solução fisiológica.

Mahanem e col.<sup>23</sup>, em seu estudo observaram diminuição: no número de espermatozoides do epidídimo e no grau de motilidade. No presente estudo, a contagem do número de espermatozoides não foi feita, por não fazer parte dos objetivos, além de não ser possível confirmar esse ocorrido por ter realizado fixação com formol, o que dificulta a coloração com outras técnicas, prejudicando a sua análise morfológica.

Londonkar e col.<sup>20</sup>, em seu estudo pesquisando os efeitos da nicotina no epidídimo, observaram redução no peso do epidídimo e no canal deferente. Além disso, ratificou que a nicotina diminuiu a contagem de espermatozoides no epidídimo.

Oyeyipo e col.<sup>27</sup>, por sua vez verificaram os efeitos da nicotina com dose de 0,5 mg/kg (dose baixa) e 1,0 mg/kg (dose alta) administradas via oral em 40 ratos machos adultos durante 30 dias de tratamento, o grupo controle receberam 0,2 mL de solução fisiológica/kg. Houve diminuição significativa ( $p < 0,05$ ) em relação ao peso do testículo e epidídimo de ratos para os dois trata-

mentos enquanto que a diminuição no peso da vesícula seminal para ambos os grupos de tratamento não foi significativa. A seção histológica revelou degeneração testicular e desorganização na citoarquitetura, como as mudanças observadas foram pronunciadas no grupo da dose elevada do que o grupo da dose mais baixa. Nenhuma lesão foi observada no epidídimo dos ratos.

No presente estudo os testículos dos ratos submetidos pelo tratamento de nicotina apresentaram alteração circulatória, congestão tanto em periferia quanto no parênquima testicular, o que reforça a hipótese da congestão está relacionado com efeitos deletérios da nicotina. A nicotina em longo prazo pode levar a atrofia de órgãos sexuais e próstata, porém para Favaro<sup>22</sup>, essas alterações não ficaram tão evidentes<sup>22</sup>.

Por outro lado, ao comparar as alterações causadas pela nicotina nos testículos, ele constatou degeneração das células testiculares e perda maciça de espermatozoides e destruição dos espermátocitos, levando com isso alteração acentuada nos espermatozoides<sup>23</sup>. Os espermátocitos primários, bem como as células de Sertoli parecem ser alvos para o fumo<sup>25</sup>. No estudo de Aydos e col.<sup>10</sup> os mesmos constataram que a nicotina conduz à degeneração das células de Sertoli.

A inalação de cigarro pode causar lesões específicas no desenvolvimento do espermatozoide, e pode ser direta ou indiretamente tóxicas para a espermatogênese. Nesse estudo, foi observada degeneração das células espermatogênicas, e lâmina basal do túbulo seminífero contorcido engrossado e muito irregular<sup>25</sup>.

Pode-se dizer que tais achados obtidos não apenas nesses estudos, mas ainda aliados aos resultados por nós obtidos, podem confirmar os efeitos deletérios que a nicotina provoca em relação à capacidade fértil masculina, podendo implicar em gasto na Saúde Pública para a pesquisa e o tratamento de fertilidade do casal.

## CONCLUSÃO

A nicotina, na dose e durante o período utilizado neste experimento, foi capaz de promover importantes alterações vasculares no epidídimo e testículo, podendo comprometer a fertilidade em ratos machos.

## REFERÊNCIAS

- Balakrishnan A, Vernon VP. Effect of hesperidin on matrix metalloproteinases and antioxidant status during nicotine-induced toxicity. *Toxicology* 2007;238(2-3):90-8.
- Hijar MA, Costa e Silva VL. Epidemiologia do tabagismo no Brasil. *J Bras Med* 1991;60(1-2):50-71.
- Crockett ET, Calligan JJ, Uhal BD, et al. Protection of early phase hepatic ischemia-reperfusion injury by cholinergic agonists. *BMC Clin Pathol* 2006;6(3):1-13.
- Ogata S. Studies on cirrhosis of the liver following intraportal injection of toxic substances. *J Med Res* 1919;40(1):103-22.
- Sharman DF, Vanov S, Vogt M, et al. Noradrenaline content in the heart and spleen of the mouse under normal conditions and after administration of some drugs. *Brit J Pharmacol* 1962;19(3):527-33.
- Erat M, Cifteci M, Gumustekin K, et al. Effects of nicotine and vitamin E on glutathione reductase activity in some rat tissues in vivo and in vitro. *Eur J Pharmacol* 2007;554(2-3):92-7.
- Yamamoto Y, Isoyama E, Sofikitis S, et al. Effect of smoking on testicular function and fertilizing potential in rats. *Urol Res*

- 1998;26(1):45-8.
8. Junqueira LCU, Carneiro J. Aparelho reprodutor masculino. In: Junqueira LCU, Carneiro J, (editores). *Histologia básica*. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 415-31.
  9. Arabi M, Shareghi B. Anti-fertility effect of nicotine. *Natl J Androl* 2005;11(5):323-30.
  10. Aydos K, Guven, MC, Can B, et al. Nicotine toxicity to the ultra-structure of the testis in rats. *BJU Int* 2001;88(6):622-6.
  11. Suonio S, Saarikpksi S, Kauhanen O, et al. Smoking does affect fecundity. *Eur J Obstetr & Gyn Reprod Biol* 1990;34(1-2):89-95.
  12. Bolumar F, Olsen J, Boldsen J, et al. Smoking reduces fecundity: A European multicenter study on infertility and subfecundity. *Am J Epidemiol* 1996;143(6):578-87.
  13. Vine MF. Smoking and male reproduction: a review. *Int J Androl* 1996;19(6):323-7.
  14. Sterling TD, Kobayashi D. A critical review of reports on the effect of smoking on sex and fertility. *J Sex Res* 1975;11(3):201-17.
  15. Vogt HJ, Obe G, Heller WD, et al. Spermatogenesis in smokers and non-smokers. An andrological and genetic study. In: Obe G, (editor). *Mutations in man*. Berlin: Springer; 1984. p. 247-91.
  16. Weisberg E. Smoking and reproductive health. *Clin Reprod Fertil* 1985;3(3):175-86.
  17. Mannino DM, Klevens RM, Flanders WD, et al. Cigarette smoking: an independent risk factor for importance? *Am J Epidemiol* 1994;140(11):1003-8.
  18. Xie W, Wong IC, Tsao SW, et al. Correlation of increased apoptosis and proliferation with development of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) in ventral prostate of the Noble rat. *J Exp Med* 2000;44(1):31-9.
  19. Klaiber EL, Broverman DM, Dalen JE, et al. Serum estradiol levels in male cigarette smokers. *Am J Med* 1984;77(5):858-62.
  20. Londonkar RL, Srinivasreddy P, Somanathreddy P, et al. Nicotine induced inhibition of the activities of accessory reproductive ducts in male rats. *J Ethnopharmacol* 1998;60(3):215-21.
  21. Reddy S, Londonkar R, Ravindra, RS, et al. Testicular changes due to graded doses of nicotine in albino mice. *Indian J Physiol Pharmacol* 1998;42(2):276-80.
  22. Favaro WJ. Reatividade hormonal e ultra-estrutura do lobo ventral da próstata de ratos (*Rattus Norvegicus*) submetidos ao uso crônico simultâneo de etanol e nicotina. Tese de Mestrado em Biologia Celular e Estrutural da Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia. 2006. p. 82.
  23. Mahanem MN, Nor-Asmaniza AB, Phang HT, et al. Effects of nicotine and co-administration of nicotine and vitamin E on testis and sperm quality of adult rats. *Malays Appl Biol* 2006;35(2):47-52.
  24. Rondina RC, Gorayeb R, Botelho C. Características psicológicas associadas ao comportamento de fumar tabaco. *J Bras Pneumol* 2007;33(5):592-601.
  25. Guven MC, Can B, Ergün A, et al. Ultrastructural Effects of Cigarette Smoke on Rat Testis. *Eur Urol* 1999;36(6):645-9.
  26. Lagunov A, Anzar M, Sadeu JC et al. Effect of in utero and lactational nicotine exposure on the male reproductive tract in periparturient and adult rats. *Reprod Toxicol* 2011;31(4):418-23.
  27. Oyeyipo IP, Raji Y, Emikpe BO et al. Effects of oral administration of nicotine on organ weight, serum testosterone level and testicular histology in adult male rats. *Niger J Physiol Sci* 2010;25(1):81-6.