

Revisão sistemática do uso clínico e experimental da pregabalina e seus efeitos sobre o aparelho reprodutor masculino e o sistema endócrino

Systematic review of the clinical and experimental use of pregabalin and its effects on the male reproductive system and the endocrine system

Revisión sistemática del uso clínico y experimental de pregabalina y sus efectos sobre el sistema reproductor masculino y el sistema endócrino

Recebido: 01/02/2022 | Revisado: 11/02/2022 | Aceito: 15/02/2022 | Publicado: 22/02/2022

José Emanuel de Souza Sales

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1317-0856>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: emanuel_sales1995@hotmail.com

Edson Vinícius Leite Veloso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1533-8499>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: edsonveloso@gmail.com

Ruthyanna Camila Medeiros da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1296-3106>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: rjcamilasilva@hotmail.com

Paula Páglia Braga Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4777-9862>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: araujo.paglia@gmail.com

Jerffeson Luiz dos Santos Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3490-6575>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: jerffesonismachado@gmail.com

Joyce Galvão de Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5492-6317>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: joycegalvaosouza@gmail.com

Maria Eduarda Camargo Caldeira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6897-7545>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: maria.camargo@estudante.ufcg.edu.br

Raul Anderson de Souza Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0784-7402>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: raulm9787@gmail.com

Danilo José Ayres de Menezes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6089-3283>
Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
E-mail: mdanayres@gmail.com

Otávio Brilhante de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5729-2081>
Universidade Federal de Campina Grande, Brasil
E-mail: brilhante_sousa@yahoo.com.br

Resumo

A pregabalina é uma droga comumente usada na psiquiatria, neurologia e em cuidados primários de saúde. É um anticonvulsivante amplamente utilizado no tratamento de epilepsia, ansiedade, fibromialgia e dor neuropática. Atua ligando-se aos canais de cálcio dependentes de voltagem, exercendo atividade analgésica e ansiolítica. Possui propriedades semelhantes às do GABA e está envolvido no sistema de recompensa dopaminérgico. O objetivo dessa revisão sistemática foi descrever o status do conhecimento atual em relação ao tema, destacando possíveis caminhos para pesquisas futuras, norteando os demais pesquisadores e direcionando novas publicações com objetivos correlacionados ao diagnóstico atual. Na presente revisão sistemática, utilizou-se pesquisas científicas originais e integrais, de acesso livre, realizadas no período entre 2016 e 2021, relacionadas à droga Pregabalina, destacando-se à sua relação com os testículos e o Sistema Endócrino em ratos machos. Com a finalidade de mapear a produção científica, realizou-se uma pesquisa exploratório-descritiva, por meio de uma análise sistemática. Utilizou-se como

base de busca a coleção principal da Web of Science (Clarivate Analytics). Estudos mostraram que a pregabalina afeta níveis de FSH, LH e testosterona, causando alterações na espermatogênese. A pregabalina causa mudanças significativas nos níveis de hormônios, gerando impacto negativo na produção de espermatozoides saudáveis. As drogas psicotrópicas, em especial a pregabalina, também podem reduzir a qualidade do esperma, diminuindo o potencial de fertilidade dos pacientes.

Palavras-chave: Pregabalina; Rato; Sistema endócrino; Testículo.

Abstract

Pregabalin is a drug commonly used in psychiatry, neurology, and primary health care. It is an anticonvulsant widely used in the treatment of epilepsy, anxiety, fibromyalgia and neuropathic pain. It works by binding to voltage-gated calcium channels, exerting analgesic and anxiolytic activity. It has GABA-like properties and is involved in the dopaminergic reward system. The objective of this systematic review was to describe the status of current knowledge in relation to the topic, highlighting possible paths for future research, guiding other researchers and directing new publications with objectives correlated to the current diagnosis. In the present systematic review, we used original and comprehensive, open access scientific research, carried out between 2016 and 2021, related to the drug Pregabalin, highlighting its relationship with the testes and the Endocrine System in male rats. In order to map the scientific production, an exploratory-descriptive research was carried out, through a systematic analysis. The main collection of the Web of Science (Clarivate Analytics) was used as a search base. Studies have shown that pregabalin affects FSH, LH and testosterone levels, causing changes in spermatogenesis. Pregabalin causes significant changes in hormone levels, negatively impacting the production of healthy sperm. Psychotropic drugs, particularly pregabalin, can also reduce sperm quality, decreasing patients fertility potential.

Keywords: Pregabalin; Rat; Endocrine system; Testicle.

Resumen

La pregabalina es un fármaco de uso común en psiquiatría, neurología y atención primaria de salud. Es un anticonvulsivo ampliamente utilizado en el tratamiento de la epilepsia, la ansiedad, la fibromialgia y el dolor neuropático. Actúa uniéndose a los canales de calcio dependientes de voltaje, ejerciendo actividad analgésica y ansiolítica. Tiene propiedades similares al GABA y está involucrado en el sistema de recompensa dopaminérgico. El objetivo de esta revisión sistemática fue describir el estado del conocimiento actual en relación al tema, destacando posibles caminos para futuras investigaciones, orientando a otros investigadores y orientando nuevas publicaciones con objetivos correlacionados al diagnóstico actual. En la presente revisión sistemática, utilizamos investigaciones científicas originales, integrales y de acceso abierto, realizadas entre 2016 y 2021, relacionadas con el fármaco Pregabalina, destacando su relación con los testículos y el Sistema Endocrino en ratas macho. Para mapear la producción científica, se realizó una investigación exploratoria-descriptiva, a través de un análisis sistemático. Se utilizó como base de búsqueda la colección principal de la Web of Science (Clarivate Analytics). Los estudios han demostrado que la pregabalina afecta los niveles de FSH, LH y testosterona, provocando cambios en la espermatogénesis. La pregabalina provoca cambios significativos en los niveles hormonales, lo que afecta negativamente la producción de espermatozoides sanos. Los fármacos psicotrópicos, en particular la pregabalina, también pueden reducir la calidad del esperma, disminuyendo el potencial de fertilidad de los pacientes.

Palabras clave: Pregabalina; Ratón; Sistema endocrino; Testículo.

1. Introdução

A pregabalina é um análogo do ácido gama-aminobutírico (GABA), sendo amplamente utilizada na clínica médica de humanos, e, mais recentemente, na rotina veterinária, apresentando rápida absorção, por não se ligar às proteínas plasmáticas, sendo excretada praticamente inalterada pelos rins, o que proporciona uma melhor confiança no seu manejo (Chagury et al., 2020). A droga age ligando-se aos canais de cálcio dependentes de voltagem, exercendo atividade analgésica e ansiolítica (Martinotti et al., 2013). Indicada no tratamento da dor neuropática, na neuralgia pós-herpética, epilepsia, transtorno de ansiedade generalizada, fibromialgia, e também, é empregada no protocolo terapêutico de pessoas com depressão. (Curvello, 2019).

Nos animais, a pregabalina também não sofre metabolização significativa, (Pegg et al., 2012), atingindo sua concentração máxima em aproximadamente uma hora após a administração por via oral (Akamine et al., 2015). O modelo farmacocinético mais utilizado para avaliar as propriedades deste fármaco, em animais, é o bicompartimental, o qual apresenta dois volumes de distribuição, com as fases de distribuição rápida e de eliminação (Bender et al., 2009).

Historicamente, estudos sobre as interações entre epilepsia, drogas antiepilépticas e o Aparelho Reprodutivo são

produzidos desde 1850. Desde então, o tema foi muito debatido, e, hoje, é sabido que distúrbios endócrinos reprodutivos são mais comuns entre pacientes com epilepsia do que na população em geral. Esses distúrbios endócrinos não são apenas atribuídos à epilepsia em si, mas também ao uso de drogas antiepilépticas. Sinais de disfunção endócrina reprodutiva foram relatados tanto em mulheres quanto homens com epilepsia (Bilginer et al., 2009).

Pregabalina tem sido usada de forma indiscriminada entre pessoas jovens. De fácil acesso, a partir de farmácias, e com compra sem receita, o uso da droga tem sido amplo e abusivo (Bonnet et al., 2017). Existe a falsa crença de que essa droga viciante melhora a capacidade sexual, somando-se a euforia como um dos efeitos produzidos. No entanto, a pregabalina provou causar disfunção sexual entre pacientes que fizeram uso antiepiléptico da droga (Isojärvi et al., 2005).

Os efeitos adversos das drogas no Aparelho Reprodutor de machos podem ser classificados como pré-testiculares, testiculares ou pós-testiculares. Os efeitos pré-testiculares incluem os efeitos das drogas na homeostase endócrina. Os efeitos testiculares incluem os efeitos diretos dos medicamentos nas células de Sertoli, Leydig e nas células germinativas. E, finalmente, os efeitos pós-testiculares incluem os efeitos das drogas nos processos que ocorrem entre a liberação de espermátides tardias dos túbulos seminíferos e a ejeção do esperma (Dimitriadis et al., 2015).

A pregabalina provavelmente produz efeito deletério sobre a fertilidade de machos em função do bloqueio dos canais de Ca^{2+} . A classe dos gabapentinóides é bloqueadora seletiva para a subunidade $\alpha 2-\gamma$ contendo canais de cálcio dependentes de voltagem, local onde a pregabalina se liga, reduzindo assim, o influxo de cálcio nos terminais nervosos. Os canais de Ca^{2+} estão relacionados a diversas funções celulares em células germinativas e células somáticas no testículo, mediando respostas aos hormônios e aos reguladores locais no trato genital (Lee et al., 2011).

A regulação hormonal desempenha um papel fundamental na fertilidade masculina. Harden e Pennell (2013) apontaram que as drogas antiepilépticas podem interagir com as gônadas. Uma vez que ocorre o bloqueio dos canais de cálcio dependentes pela pregabalina, o hipotálamo é indiretamente afetado. A droga bloqueia ou restringe o influxo de Ca^{2+} no hipotálamo, e a secreção do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que fisiologicamente ocorre de maneira pulsátil e dependente da entrada induzida de Ca^{2+} pela despolarização do cálcio extracelular. O GnRH atinge o lobo anterior da hipófise, onde ocorre a estimulação da síntese e a liberação de LH e FSH (Lason et al., 2011). O LH age atuando em receptores específicos nas células de Leydig, localizadas no testículo, para estimular a síntese e a secreção de hormônios sexuais (testosterona, diidrotestosterona, e, em quantidades menores, estradiol). O FSH atua na liberação da proteína de ligação do andrógeno (ABP) das células de Sertoli e auxilia na maturação dos espermatozoides. ABP contribui para a manutenção da testosterona em um nível elevado próximo às células espermatogênicas, levando à estimulação da espermatogênese. Portanto, o FSH melhora a atividade estimuladora da testosterona (Hrabovszky et al., 2013; Marieb et al., 2013).

Em relação aos efeitos adversos diretos da pregabalina no testículo, destacam-se a degeneração do epitélio seminíferos, espermatogênese defeituosa e diminuição do número de células espermatogênicas, diminuição da espessura do epitélio germinativo e espessamento dos vasos (Ding et al., 2017; Salem Hareedy et al., 2020).

Medicamentos que agem bloqueando os canais de cálcio, como a pregabalina, ocasionam mudanças estruturais nas regiões da cabeça e da cauda dos espermatozoides quando avaliados por microscópio eletrônico de varredura (Kanwar et al., 1993), e podem inibir a capacidade dos espermatozoides de fecundar um óvulo, alterando a bicamada lipídica da membrana plasmática do espermatozoide (Benoff et al., 1994). Além da morfologia anormal, são efeitos deletérios da pregabalina a motilidade reduzida e redução do número de espermatozoides (Herzog et al., 1986).

Diante do exposto, buscou-se avaliar produções científicas sobre o uso da pregabalina e sua relação com o Aparelho Reprodutor e o Sistema Endócrino, através de uma revisão sistemática referente às palavras chaves desta pesquisa, para mapear os principais trabalhos e artigos publicados nos últimos cinco anos, nos principais sites de busca e presentes na plataforma de dados utilizada, no intuito de fornecer direcionamento a elaboração de futuros estudos científicos que visem contornar as

limitações do uso da droga.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa exploratória descritiva, por meio de uma análise sistemática. Utilizou-se como base de busca a coleção principal da Web of Science (Clarivate Analytics).

Para o delineamento da amostra, considerou-se os periódicos classificados nos índices: Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED), Social Sciences Citation Index (SSCI) e Emerging Sources Citation Index (ESCI). A consulta inicial focou as palavras-chave “pregabalina”, “rato”, “testículo” e “Sistema Endócrino”, resultando em um total de 416 artigos localizados, a maioria interdependente entre si quanto à relação que se busca neste trabalho. Os resultados dessas quatro categorias foram então combinados usando a ferramenta “AND”. Foram adicionados limites restringindo os estudos aos conduzidos em humanos e animais publicados em inglês e português. Em seguida, foram realizadas duas etapas de filtragem. Na primeira, optou-se por excluir revisões e, na segunda, procedeu-se com uma seleção de artigos por critérios de inclusão, excluindo-se aquelas consideradas fora do escopo do tema em estudo, totalizando, por fim, 16 artigos. Posteriormente, o resultado foi exportado, gravado o conteúdo (registro completo e referências citadas) em um formato de arquivo separado por tabulações, objetivando-se a utilização dos dados em organização e análises sistemáticas.

Para a obtenção e conformação dos dados, foi utilizado roteiro e protocolo dinâmico, com produção de revisão sistemática, e identificação do perfil de publicação, com os dados selecionados.

2.1 Critérios de inclusão, fonte de dados e seleção de estudos

Para elaboração desta revisão sistemática sobre os efeitos do uso da pregabalina no Sistema Endócrino e Reprodutor de ratos, utilizou-se como estratégia a identificação das fontes de pesquisa por meio de busca manual, bases de dados e repositórios selecionados. Foram levados em consideração alguns pontos de estratégias de busca, tais como:

- Palavras-chave;
- Operadores de truncamento;
- Operadores booleanos;
- Strings de busca.

A identificação e seleção dos estudos primários foi baseada, segundo Loureiro et al., (2016) em:

- Estudos identificados
 - Selecionados
 - ✓ Incluídos
 - ✓ Excluídos
 - Não Selecionados
 -

O método para a revisão sistemática desta pesquisa foi organizado de acordo com os seguintes critérios selecionados, conforme listagem abaixo:

- Critérios de inclusão:
 - ✓ Idioma (português e inglês, pela facilidade de leitura e compreensão dos autores da pesquisa);
 - ✓ Tema (relacionado à pesquisa);
 - ✓ Palavras-chave: pregabalina, Sistema Endócrino, Aparelho Reprodutor, ratos.

- ✓ Intervalo de tempo dos estudos (de 2016 a 2021);
- ✓ Leitura do Abstract-Resumo para verificar a aderência do resumo ao tema da pesquisa.
- Critérios de exclusão:
 - ✓ Outros Idiomas;
 - ✓ Palavras-chave;
 - ✓ Abstract não pertinente à temática da pesquisa.

Foram analisados artigos com ensaios clínicos randomizados, estudos multicêntricos, estudos comparativos, estudos prospectivos e estudos experimentais que tenham grupos controle pareados. Outros critérios de exclusão foram trabalhos sem existência de grupo controle, trabalhos que não apresentaram metodologia e ferramentas avaliativas compreensíveis, além de artigos de revisão. Foram julgados critérios de exclusão adicionais relatos de caso, editoriais, textos incompletos, editoriais, capítulo de livro, resumo de conferências e cópias de estudos em duplicata.

Os artigos que obedeciam aos nossos critérios de inclusão tinham suas referências rastreadas objetivando encontrar publicações ausentes nas buscas. Caso houvesse várias publicações mencionando dados de um único estudo, este manuscrito era selecionado para inclusão.

Os títulos apanhados a partir da estratégia de busca foram revisados pelo primeiro autor (JESS), decidindo-se assim prosseguir a revisão. Foram obtidas cópias do texto completo dos artigos selecionados, e, revisadas pelo primeiro autor (JESS) juntamente com outros membros da equipe de pesquisa. Qualquer divergência quanto ao mérito do estudo foi resolvida por concordância e envolvimento dos autores.

Os dados dos estudos foram incluídos a partir de um formulário de abstração de dados projetado e conduzido pelos autores. Foi utilizado um revisor independente, de forma padronizada não cega, procurando por literatura relevante, extraindo-se assim os dados dos estudos incluídos. A incorporação dos dados foi concluída pelo primeiro autor (JESS) e juntamente com a equipe de pesquisa, sendo as incertezas ainda pendentes discutidas com o autor sênior (OBS) e o segundo autor (EVLV).

Os seguintes dados foram utilizados, quando disponibilizados: (i) detalhes da publicação, incluindo o primeiro autor e ano; (ii) desenho do estudo; (iii) grupos de estudo; (iv) a ferramenta de avaliação usada para medir o efeito da droga; (v) outras avaliações realizadas, incluindo testagem hormonal e avaliação testicular; e (vi) resultados principais com relevância para os efeitos da droga.

2.2 Critérios avaliativos

A qualidade de cada estudo foi avaliada usando critérios de avaliação de qualidade padrão para estudos quantitativos: diretrizes PRISMA (Liberati et al., 2009). Uma pontuação resumida foi calculada para cada estudo (Kmet et al., 2004). Por critério atendido em itens relevantes, um ponto foi dado e as pontuações gerais foram posteriormente subdivididas em 5 categorias diferentes (A – E), onde A representa um estudo que cumpriu (quase) todos os critérios e estudos E que não o fizeram (Linschoten, 2011).

3. Resultados e Discussão

Observou-se o interesse em torno da temática em estudo concretizado em número de publicações ao longo dos anos. De forma precisa, foram identificadas publicações com as palavras-chave utilizadas, sendo 2 em 2016, 9 em 2017, 17 em 2018, 25 em 2019, 33 em 2020 e 42 até a data deste estudo em 2021, com pelo menos uma palavra-chave utilizada nesse estudo. Vale destacar que a quantidade de publicações por ano apresenta um crescimento de mais de 100% em relação a 2016.

De um total 416 estudos identificados nas bases de dados pesquisadas. Após revisão do título, 290 estudos foram excluídos por não atender critérios de inclusão específicos. 126 artigos foram revisados posteriormente por meio da leitura do resumo, desses, 16 trabalhos foram selecionados para leitura integral. A lista completa dos estudos selecionados está exposta no Quadro 1:

Quadro 1: Resumo dos artigos incluídos contendo primeiro autor e ano de publicação (PAP), desenho do estudo (DE), N amostral (NA), cronograma de avaliação (CDA), medida avaliativa (MA), resultados (R) e pontuação de resumo de qualidade (PRQ).

PAP	DE	NA	CDA	MA	R	PRQ
Al - Uboody, 2017	Transversal	36 camundongos machos	2 meses (crônico), adultos	Exames sorológicos	Declinação significativa dos componentes celulares do sangue e dos índices de glóbulos vermelhos e aumento dos trombócitos.	C
Bostanian, 2016	Transversal	40 ratos Wistar machos (180-220g)	28 dias (crônico), adultos (2,5-3 meses).	Mensuração hormonal por meio de radioensaio (RIA) e análise histológica	Diminuição da concentração de testosterona e do número de células espermatogênicas e de Leydig; aumento dos níveis de FSH e LH.	A
Codi, 2019	Transversal	42 ratos Wistar machos	120 minutos (agudo), adultos	Análise da atividade analgésica via Método Hotplate	Bom efeito analgésico; útil no manejo da dor multimodal e também na redução do consumo de opioides.	C
Elgazzar, 2021	Transversal	80 ratos albinos machos	120 dias (crônico), adultos	Imuno-histoquímica e análise morfométrica	Em doses supra terapêuticas induz efeitos neurotóxicos, principalmente apoptose neuronal, gliose e lesão por estresse oxidativo do córtex frontal do cérebro, além de sedação e perda significativa de peso.	A
El-Sayed, 2019	Transversal	20 ratas Wistar (190-200 g)	14 dias (agudo), adultas gestantes e fetos	Exame histopatológico e análise antioxidante	Risco fetal com retardo do crescimento intrauterino, além de lesão hepática e nefrotoxicidade nas fêmeas gestantes	B
Gambeta, 2017	Transversal	Ratos Wistar machos (180-220g) (não informado número de animais)	6 dias (agudo), adultos	Avaliação da hiperalgesia mecânica facial, teste de labirinto em cruz elevado (EPM), Teste de transição claro-escuro (LDT), Teste de campo aberto (OF).	Efeitos anti nociceptivos e ansiolíticos em ratos portadores de tumor	D
Jung, 2017	Transversal	3 Sprague-Dawley machos (130-150 g)	7 dias (agudo), adultos	Análise molecular	O sinergismo com outros fármacos melhorando a eficácia do tratamento da dor neuropática	B
Nader, 2018	Transversal	80 ratos albinos machos (25-30g)	7 dias (agudo), filhote (4-5 semanas)	Avaliação do o estado oxidante/nitro-oxidativo no tecido do hipocampo; Mensuração de mediadores inflamatórios e apoptóticos; Exame histopatológico e imunohistoquímico do hipocampo; Análise de imagem (estudo morfométrico digital)	A pregabalina em associação com a sitagliptina proporcionou neuroproteção contra convulsões associadas ao aumento das vias antioxidantes, anti-nitrativas, antiapoptóticas e autofágicas.	C

Nawar, 2019	Transversal	40 ratos albinos machos	60 dias (crônica), adultos	Hemograma, espermograma, análise hormonal e histopatológica	Prejuízos à espermatogênese, efeitos nocivos em órgãos sexuais e nas características morfológicas dos espermatozoides, diminuição dos níveis séricos de testosterona e LH	A
Salem, 2021	Transversal	40 ratos albinos machos (200-250 g)	90 dias (crônico), adultos	Análise bioquímica	Indução de efeitos neurotóxicos pelo abuso crônico de altas doses	B
Salem Hareedy, 2020	Transversal	24 ratos Wistar machos	120 dias (crônico), adultos	Amostras de sangue e análise histológica	Alteração da morfometria testicular e dos níveis hormonais. Reversão das alterações após retirada do fármaco	A
Shokry, 2020	Transversal	48 ratos machos e fêmeas	60 dias (crônico), adultos	Mensuração dos níveis séricos dos hormônios sexuais, das enzimas testiculares, do perfil lipídico, dos marcadores de estresse oxidativo, análise de PCR em tempo real e histopatológica, imuno-histoquímica e análise morfométrica	Perda de peso, diminuição do nível de triglicerídeos séricos e aumento da expressão do gene da leptina; diminuição do nível sérico de testosterona total e inibição da espermatogênese em machos, além de redução dos esteroides hipofisários, aumento dos hormônios gonadais e aumento do número de folículos ovarianos atreéticos em fêmeas.	A
Ohmichi, 2018	Transversal	Ratos Sprague-Dawley (não informado o número de animais)	1 semana (agudo) e 3 semanas (crônico), adultos	Teste de pressão muscular, aferição da atrofia muscular, análise histológica dos músculos esqueléticos, avaliação dos parâmetros bioquímicos séricos.	A pregabalina não proporcionou melhora da hiperalgesia muscular em nenhuma das fases estudadas	C
Taha, 2020	Transversal	70 ratos albinos Wistar (150-170g)	90 dias (crônico), adultos	Avaliação do nível sérico de hormônios (FSH, LH, testosterona e prolactina); Medição da glutatona reduzida (GSH), atividade domalondialdeído (MDA) e superóxido dismutase (SOD) em tecidos testiculares; PCR.	Redução acentuada dos níveis de testosterona e aumento significativo dos níveis de FSH, LH e prolactina; genotoxicidade; indução de marcadores de estresse oxidativo	A
Tawfeeq, 2017	Transversal	90 (200-220 g)	13 dias (crônico), animais adultos	Avaliação sérica e hormonal	Diminuição significativa nos níveis de hormônio luteinizante (LH), hormônio estimulante folicular (FSH) e prolactina (PRL), aumento significativo nos níveis de testosterona, estradiol e progesterona, além da diminuição significativa no número e peso da prole	A
Yousof, 2021	Transversal	150 ratas albinas (250-300 g)	21 dias (crônico), adultos	Avaliações funcionais, eletrofisiológicas e histopatológica, análises molecular e bioquímica.	O tratamento combinado de células-tronco e pregabalina melhora a estrutura e função do nervo ciático em comparação com a monoterapia com pregabalina.	B

Fonte: Autores.

Quanto à produção por autoria, essa permitiu também a análise de coautoria e a identificação de pesquisadores, instituições e países com alguma relação com o presente trabalho, de acordo com os estudos que realizam e publicam conjuntamente. Essa busca permitiu encontrar as características da colaboração entre os autores mais relevantes. Devido à natureza exploratória do estudo, não se trabalhou com restrição de número mínimo de trabalhos por autor.

Em se tratando da problemática estudada, foram identificados 328 autores. Um total de 32 grupos de pesquisa com 384 links entre autores. Muitos destes, não pertencem fortemente a nenhum grupo. O que pode ser explicado em função da contemporaneidade do objeto de estudo, visto que os trabalhos científicos foram analisados a partir de 2016.

Foi observada a participação de 27 países com publicações relacionadas ao tema em estudo e com 134 conexões entre si. Isso mostra que em muitos países a utilização da droga (pregabalina) relacionada ao macho e seu Aparelho Reprodutor e Sistema Endócrino é discutido e, conseqüentemente, aplicado. No Brasil a pesquisa com esse tema ainda é muito limitada, com destaque para os últimos anos.

Vários estudos usaram comparadores específicos do uso de pregabalina em relação aos efeitos no Aparelho Reprodutor masculino e Sistema Endócrino, incluindo os seguintes grupos de pacientes: (i) dor neuropática, (ii) epilepsia, (iii) problemas musculares, (iv) tumores.

Dos 16 estudos incluídos, 100% eram transversais e estudos experimentais. As maiorias dos estudos ocorreram associando o medicamento a alterações hormonais (43,75%), dor neuropática (25%), lesões em órgãos não reprodutivos (18,75%), epilepsia (6,25%), tumores (6,25%). Portanto, a pregabalina tem sido amplamente estudada.

O número amostral de cada estudo variou amplamente, desde trabalhos com 3 animais até estudos com 150 animais.

A medida avaliativa mais empregada foi à análise sérica dos hormônios, seguido por exames histopatológicos, imunohistoquímica, exames bioquímicos e avaliação morfométrica. Dos estudos utilizados, 43,75% afirmam que a utilização de pregabalina altera os níveis séricos de hormônios sexuais e causam prejuízos à espermatogênese, 37,5% relata a eficácia do medicamento sobre a dor neuropática e convulsões, em 18,75% a utilização de pregabalina causou neurotoxicidade, nefrotoxicidade e foi hepatotóxico,

O resultado mais evidente desta revisão foi à heterogeneidade dos estudos no que diz respeito aos desenhos de pesquisa, número amostral, tempo avaliativo e as medidas usadas para mensurar os efeitos de pregabalina. Essas diferenças implicaram, em alguns casos, em resultados conflitantes ou em dificuldades em estabelecer comparações entre os estudos. A diversidade de desenho de estudo envolvendo o uso da pregabalina pode ter ocorrido em virtude da droga ser relativamente novo, o que enseja a investigação dos seus efeitos sobre os diferentes Aparelhos ou Sistemas Orgânicos.

A utilização de grupos experimentais com o “n amostral” pequeno, dosagens baixas ou supra terapêuticas, e a avaliação da atividade da droga em períodos de tempo diferentes (horas, meses) causaram divergências de resultados. Isso pode ter ocorrido em virtude da ausência de um protocolo de padronização para a utilização da droga.

Hareedy et al. (2020) utilizaram 24 ratos machos entre 90 e 100 dias de vida para investigar os efeitos da administração e suspensão de uso da pregabalina sobre as estruturas e funções testiculares. Nesse estudo a administração do fármaco diminuiu os níveis de testosterona e aumentou os níveis de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH) em relação aos grupos controles. Este aumento do LH deve ser responsivo ao declínio da testosterona (Feedback positivo, frequentemente presente em eventos patológicos). A suspensão do medicamento levou a uma diminuição tanto do FSH quanto do LH e um aumento dos níveis de testosterona. Em comparação com os controles, a administração de pregabalina causou degeneração celular do epitélio seminífero e diminuiu o número de espermatozoides, mas aumentou o número de células de Leydig. Talvez a redução da testosterona e aumento do LH, durante o uso da pregabalina, tenha estimulado o aumento do número de células intersticiais de Leydig. Após a suspensão do medicamento, esses efeitos mostraram-se reversíveis. A administração de pregabalina afetou a morfometria testicular, os hormônios gonadotróficos e

sexuais, no entanto, houve um efeito rebote em todos esses parâmetros, acompanhado de estresse oxidativo significativo na suspensão do uso do psicofármaco.

O mecanismo exato da atuação da pregabalina nas células de Sertoli ou Leydig ainda não é conhecido. Hareedy e colaboradores (2020) sugerem existir um possível efeito do fármaco diretamente nas células testiculares e nas vias de sinalização. Esses efeitos levariam à diminuição do processo de espermatogênese e produção e/ou liberação de testosterona. Consequentemente, a redução da liberação de testosterona nos grupos tratados com pregabalina levou também à diminuição nos níveis de testosterona no sangue, que foi acompanhada por uma elevação de opinião dos níveis de LH e subsequente incremento no número de células de Leydig como medida compensatória.

Os resultados corroboram com estudo prévio realizado por Bostanian, Shariati e Zamanpoor (2016) o qual indicou que a pregabalina diminui o nível de testosterona sérica e aumenta os níveis de FSH e LH. Esses achados estão apontando para um efeito maior da pregabalina na produção testicular ou na liberação de testosterona, em vez de ações centrais envolvendo mecanismos hipotálamo-hipofisários (Hareedy et al., 2020).

Shokry et al. (2020) investigaram o efeito tóxico do abuso de pregabalina em longo prazo sobre a função reprodutiva e o peso corporal em ratos albinos machos e fêmeas e avaliaram o efeito benéfico do óleo de gérmen de trigo. Utilizaram 48 ratos que foram divididos aleatoriamente em oito grupos. A pregabalina afetou a capacidade reprodutiva de ratos machos, diminuindo o nível sérico de testosterona total e inibindo a espermatogênese. O mecanismo de toxicidade pode ser atribuído ao efeito do estresse oxidativo que induziu a apoptose e causou atrofia gonadal difusa. Nesse estudo mostrou um efeito protetor do óleo de gérmen de trigo na toxicidade induzida pelo fármaco, uma vez que todos os parâmetros medidos foram relativamente melhorados.

A droga causa diminuição dos níveis de melatonina, que tem um papel antioxidante na proteção das células de Leydig. A inibição da melatonina permite danos por estresse oxidativo as células e consequente diminuição da liberação de testosterona (Cao, Leers-Sucheta & Azhar, 2004). O estresse oxidativo é responsável pela indução da apoptose (Zhao et al., 2012). Além disso, pregabalina diminui a serotonina, resultando na redução do hormônio T3 da tireoide, que promove o desenvolvimento das células de Leydig (Mansouri et al., 2008).

Taha e colaboradores (2020) analisaram os efeitos danosos do uso prolongado de altas doses de pregabalina nos testículos. Foram utilizados 70 ratos albinos Wistar machos adultos para avaliar o efeito da do psicofármaco sobre os hormônios FSH, LH, testosterona e prolactina. A pregabalina diminuiu o nível de testosterona enquanto que os níveis de FSH, LH e prolactina mostraram aumento significativo. A administração concomitante de vitamina E reduziu significativamente todos os efeitos adversos bioquímicos e hormonais mencionados anteriormente, causados pela pregabalina.

Resultados diferentes foram apresentados por Bilginer e colaboradores (2009) que observaram uma redução no nível de testosterona sérica sem afetar as gonadotrofinas hipofisárias de ratos machos tratados com pregabalina. O exame histopatológico mostrou uma redução na altura do epitélio seminífero, com alterações degenerativas significativas, bem como uma diminuição no número das células espermatogênicas, células de Sertoli e células de Leydig, afetando assim, a função reprodutiva em ratos. Shokry et al. (2020) também obtiveram resultados que concordam com Bilginer et al. (2009), no qual dosagens mais baixas de pregabalina causaram inibição da testosterona sem haver alteração dos hormônios hipofisários.

Bilginer et al. (2009) sugere que se o efeito da pregabalina na função testicular fosse direto, haveria um aumento nos níveis de gonadotrofinas. As células de Leydig, cuja principal função é secretar testosterona, são levemente afetadas pela droga. Este efeito ocorreria via inibição do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, em vez de um efeito direto nos testículos.

Todavia, acumulam-se os estudos que descrevem alterações nos níveis de gonadotrofinas causadas pelo uso de pregabalina (Bostanian, Shariati e Zamanpoor, 2016, Hareedy et al., 2020). As alterações dos níveis séricos das gonadotrofinas são forte indício de efeito direto de pregabalina sobre o eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal (Bilginer et al., 2009), sobretudo

nas células cromófilas basófilas gonadotróficas da adenohipófise, uma vez que os hormônios FSH e LH são produzidos por elas. Entretanto, o desbalanceio das gonadotrofinas também pode ser resultado de medidas compensatórias a um efeito direto da pregabalina sobre o testículo com redução dos níveis séricos de testosterona e possíveis danos nas células de Leydig (Hareedy et al., 2020). É provável que o uso da droga resulte em efeitos deletérios testiculares diretos e indiretos.

Os resultados de Kamel e Khalifa (2015) estão de acordo com todos os trabalhos em relação aos níveis de testosterona, significativamente mais baixos nos ratos machos tratados com pregabalina. Contudo, os níveis de LH foram reduzidos significativamente, enquanto os níveis de FSH não foram alterados. A diminuição, em vez de um aumento, no LH circulante, sugeriu que a pregabalina agiu no eixo hipotálamo-hipofisário, diminuindo a secreção hipofisária de LH. Os autores especularam que o modo como a pregabalina provavelmente produz efeito prejudicial à fertilidade masculina poderia ser devido ao bloqueio dos canais de Ca^{2+} .

Nawar, Salih e Muhsen (2019) examinaram o efeito protetor da geleia real sobre algumas funções testiculares após tratamento crônico com pregabalina de ratos machos adultos. Os resultados mostraram que a contagem de espermatozoides no grupo pregabalina diminuiu significativamente em comparação com os grupos controle e ao grupo geleia real ($p < 0,05$), a geleia real coadministrada com pregabalina apresentou melhora parcial e aumento no número de espermatozoides, viabilidade dos espermatozoides e melhora da motilidade. Os níveis de FSH e LH e testosterona no grupo que recebeu apenas pregabalina tiveram redução significativamente ($p < 0,05$) em comparação com os grupos controle e geleia real. O grupo geleia real + pregabalina revelou um aumento ($p < 0,05$) no nível dos três hormônios na circulação sanguínea em comparação com o grupo tratado com pregabalina. Os autores propõem que a diminuição no LH circulante, em vez do aumento, ocorre devido a ação da pregabalina sobre o eixo hipotálamo-hipófise, causando a inibição da secreção do LH pela hipófise. E sugerem também que estes efeitos prejudiciais ocorrem devido à atividade de bloqueio do canal de Ca^{2+} pelo fármaco.

Pelo exposto, admite-se que a pregabalina pode afetar adversamente a fertilidade masculina, particularmente em usuários contumaz da droga ou pacientes que a utiliza por longos períodos. Paralelamente, referenciam-se estudos que sugerem o papel mitigador dos efeitos deletérios do medicamento por ação de substâncias antioxidantes, como a vitamina E, ou outros produtos como geleia real ou óleo de germen de trigo, quando utilizados concomitantemente com a pregabalina.

4. Conclusão

A pregabalina reduz a qualidade do espermatozoide e compromete a fertilidade dos indivíduos que utilizam a droga por longos períodos. As evidências científicas sugerem que estas alterações podem ocorrer diretamente por ação da droga sobre as células de Leydig, indiretamente através de desequilíbrios endócrinos no eixo hipotalâmico hipofisário gonadal, ou ainda por combinação de ambos mecanismos.

Há necessidade de padronização dos protocolos metodológicos de execução dos experimentos com a pregabalina com vista a reduzir a heterogeneidade de resultados entre pesquisas com objetivos similares. Também há carência de estudos que utilizem substâncias citoprotetoras em distintos protocolos terapêuticos com intuito de prevenir os efeitos adversos da droga sobre o Sistema Endócrino e Aparelho Reprodutor Masculino. Em relação aos usuários da pregabalina faz-se necessário investigar, por meio de ensaios clínicos, a capacidade de produção de espermatozoides saudáveis e sua viabilidade para fertilização.

Mostrou-se um desafio encontrar material no qual se incluía todas as palavras chaves buscadas por esta pesquisa, em um mesmo contexto ou, que tenha as mesmas bases necessárias aos critérios de inclusão.

Os trabalhos futuros devem considerar investigar mais a fundo os mecanismos pelos quais a pregabalina interage com as células dos tecidos testiculares, células de Leydig, de Sertoli e células da linhagem germinativa, de forma a esclarecer se a ação do fármaco ocorre de forma direta ou indireta sobre esses tipos celulares. A partir dessa premissa, outros estudos,

inclusive ensaios clínicos randomizados que busquem avaliar substâncias protetoras que amenizem ou anulem os efeitos adversos de pregabalina sobre os testículos são desejados.

Referências

- Akamine, T., Koyanagi, S., Kusunose, N., Hashimoto, H., Taniguchi, M., Matsunaga, N., & Ohdo, S. (2015). Dosing time-dependent changes in the analgesic effect of pregabalin on diabetic neuropathy in mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 354(1), 65-72.
- Bender, G., Gosset, J., Florian, J., Tan, K., Field, M., Marshall, S., & Danhof, M. (2009). Population pharmacokinetic model of the pregabalin-sildenafil interaction in rats: application of simulation to preclinical PK-PD study design. *Pharmaceutical research*, 26(10), 2259-2269.
- Benoff, S., Cooper, G. W., Hurley, I., Mandel, F. S., Rosenfeld, D. L., Scholl, G. M., & Hershlag, A. (1994). The effect of calcium ion channel blockers on sperm fertilization potential. *Fertility and sterility*, 62(3), 606-617.
- Bilginer, B., Önal, B., Narin, F., Yildiz, I., Gurbuz, O., Ergün, E., & Akalan, N. (2009). The effects of long-term use of pregabalin on reproductive endocrine hormones and testicular morphology in adult male rats.
- Bonnet, U., & Scherbaum, N. (2017). How addictive are gabapentin and pregabalin? A systematic review. *European neuropsychopharmacology*, 27(12), 1185-1215.
- Bostanian, S., Shariati, M., & Zamanpoor, M. (2016). Effect of pregabalin on pituitary-gonad axis and testis histological changes in adult rat. *J. Appl. Environ. Biol. Sci.*, 6(3), 165-171.
- Cao, L., Leers-Sucheta, S., & Azhar, S. (2004). Aging alters the functional expression of enzymatic and non-enzymatic anti-oxidant defense systems in testicular rat Leydig cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 88(1), 61-67.
- Chagury, A. A., Tavares, K. R. C., Camargo, R. M., Martins, D. V., Marques, L. H. D. S., & Mahmoud, A. (2020). Pregabalin treatment in a pregnant woman with glossopharyngeal neuralgia. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 86, s17-s19.
- Curvello, K. D. (2019). Uso de pregabalina para depressão comparada com outras drogas psicoativas: uma revisão sistemática. XXXI salão de iniciação científica da UFRGS.
- Dimitriadis, Z., Kapreli, E., Strimpakos, N., & Oldham, J. (2015). Do psychological states associate with pain and disability in chronic neck pain patients? *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 28(4), 797-802.
- Ding, J., Shang, X., Zhang, Z., Jing, H., Shao, J., Fei, Q., & Li, H. (2017). FDA-approved medications that impair human spermatogenesis. *Oncotarget*, 8(6), 10714.
- Harden, C. L., & Pennell, P. B. (2013). Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. *The Lancet Neurology*, 12(1), 72-83.
- Harden, C. L., Koppel, B. S., Herzog, A. G., Nikolov, B. G., & Hauser, W. A. (2003). Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology*, 61(4), 451-455.
- Herzog, A. G., Seibel, M. M., Schomer, D. L., Vaitukaitis, J. L., & Geschwind, N. (1986). Reproductive endocrine disorders in men with partial seizures of temporal lobe origin. *Archives of neurology*, 43(4), 347-350.
- Hrabovszky, E., & Liposits, Z. (2013). Afferent neuronal control of type-I gonadotropin releasing hormone neurons in the human. *Frontiers in endocrinology*, 4, 130.
- Isojärvi, J. I., Taubøll, E., & Herzog, A. G. (2005). Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. *CNS drugs*, 19(3), 207-223.
- Kamel, M. A., & Khalifa, H. A. (2015). Alpha 2-delta (α 2- δ) ligand pregabalin could adversely affects male fertility. *Int J Pharma Sci*, 5(5), 1226-1229.
- Kanwar, U., Anand, R. J. K., & Sanyal, S. N. (1993). The effect of nifedipine, a calcium channel blocker, on human spermatozoal functions. *Contraception*, 48(5), 453-470.
- Kmet, L. M., Cook, L. S., & Lee, R. C. (2004). Standard quality assessment criteria for evaluating primary research papers from a variety of fields.
- Lasoń, W., Dudra-Jastrzębska, M., Rejdak, K., & Czuczwar, S. J. (2011). Basic mechanisms of antiepileptic drugs and their pharmacokinetic/pharmacodynamic interactions: an update. *Pharmacological Reports*, 63(2), 271-292.
- Lee, J. H., Ahn, H. J., Lee, S. J., Gye, M. C., & Min, C. K. (2011). Effects of L- and T-type Ca²⁺ channel blockers on spermatogenesis and steroidogenesis in the prepubertal mouse testis. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 28(1), 23-30.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *Journal of clinical epidemiology*, 62(10), e1-e34.
- Loureiro, S. A., Noletto, A. P. R., da Silva Santos, L., Júnior, J. B. S. S., & Júnior, O. F. L. (2016). O uso do método de revisão sistemática da literatura na pesquisa em logística, transportes e cadeia de suprimentos. *Transportes*, 24(1), 95-106.
- Mansouri, M., & Khazali, H. (2008). Determination of the effect of the interaction between Ghrelin and serotonin agonist (R)-8-OH-DPAT on the mean plasma concentrations of T3 & T4 in rat. *Physiology and Pharmacology*, 12(2), 142-148.

- Marieb, E. N., & Hoehn, K. (2013). The reproductive system. Human Anatomy & Physiology Nine Edition; Beuparlant, S., Ed.; Pearson, London, 1018-1063.
- Martinotti, G., Lupi, M., Sarchione, F., Santacroce, R., Salone, A., De Berardis, D., & Di Giannantonio, M. (2013). The potential of pregabalin in neurology, psychiatry and addiction: a qualitative overview. *Current pharmaceutical design*, 19(35), 6367-6374.
- Nawar, M. H., Salih, L. A., & Muhsen, S. M. (2019). The physiological and histological effect of royal jelly on some testicular function in male albino rats treated with pregabalin. *Asian Jr. of Microbiol. Biotech. Env. Sc.*, 276-283.
- Pegg, D., Bleavins, M., Herman, J., Wojcinski, Z., Graziano, M., Henck, J., ... & Duddy, S. (2012). Hemangiosarcoma in mice administered pregabalin: analysis of genotoxicity, tumor incidence, and tumor genetics. *Toxicological Sciences*, 128(1), 9-21.
- Hareedy, M. S., Tawfik, K. M., Badary, D. M., Mahmoud, W. A., & Mohamed, E. M. (2020). Pregabalin administration and withdrawal affect testicular structure and functions in rats. *Andrologia*, 52(11), e13808.
- Shokry, D. A., El Nabrawy, N., Yassa, H. D., Gaber, S. S., Batiha, G. E. S., & Welson, N. N. (2020). Pregabalin induced reproductive toxicity and body weight changes by affecting caspase3 and leptin expression: Protective role of wheat germ oil. *Life Sciences*, 260, 118344.
- Taha, S. H. N., Zaghoul, H. S., Ali, A. A. E. R., Rashed, L. A., Sabry, R. M., & Gaballah, I. F. (2020). Molecular and hormonal changes caused by long-term use of high dose pregabalin on testicular tissue: the role of p38 MAPK, oxidative stress and apoptosis. *Molecular Biology Reports*, 47(11), 8523-8533.
- Linschoten, R., Middelkoop, M., Heintjes, E. M., Bierma-Zeinstra, S. M., Verhaar, J. A., & Koes, B. W. (2011). Exercise Therapy For Patellofemoral Pain Syndrome, A Systematic Review: 1448: Board# 184 June 1 9: 30 AM-11: 00 AM. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 43(5), 308.
- Zhao, F., & Wang, Q. (2012). The protective effect of peroxiredoxin II on oxidative stress induced apoptosis in pancreatic β -cells. *Cell & bioscience*, 2(1), 1-9.