

### **Agradecimentos:**

Gostaria de agradecer ao Sr. Professor Doutor Manuel Veríssimo pela disponibilidade e orientação fornecidas para a realização deste trabalho. Agradeço a meus pais e meu irmão, por todo o apoio prestado ao longo do meu curso.

<b>ÍNDICE</b>		<b>Pág.</b>
	RESUMO	4
	ABSTRACT	5
1.	INTRODUÇÃO	7
2.	MATERIAIS E MÉTODOS	12
3.	RESULTADOS	13
3.1.	ALTERAÇÕES HISTOMORFOLÓGICAS RELACIONADAS COM IDADE	13
3.2.	INFLUÊNCIA DAS COMORBILIDADES ASSOCIADAS À IDADE AVANÇADA	20
3.3.	IDADE PATERNA E EFEITOS NA DESCENDÊNCIA	25
3.4.	IDADE PATERNA E DECLÍNEO DA FERTILIDADE	27
4.	DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	29
5.	BIBLIOGRAFIA	30

## **RESUMO**

Introdução: Todo o organismo vivo está sujeito ao processo de envelhecimento, isto é, a perda progressiva das suas funções, tendo como resultado final a morte desse mesmo organismo. Ao longo da vida, os órgãos e tecidos humanos são alvo de diversas modificações relacionadas com a idade e com o envelhecimento. O resultado destas manifestações, para além de poder aumentar a susceptibilidade de um determinado organismo à doença, contribui essencialmente para o declínio das funções associadas aos órgãos alvo. A influência deste envelhecimento na fertilidade masculina, embora ainda pouco estudado, tem sido objeto de estudo, tendo sido já obtidas algumas conclusões relevantes. Com o contínuo envelhecimento da população, os estudos dos efeitos da idade nos órgãos e tecidos humanos são cada vez mais suscetíveis de interesse.

Objetivo: O objetivo deste artigo é providenciar evidência científica atualizada, de forma a compreender a influência da idade no potencial fértil masculino, caracterizando as alterações que ocorrem ao nível orgânico e de que forma podem influenciar a fertilidade e a ocorrência de determinadas patologias na descendência.

Resultados: Com o avançar da idade verifica-se a ocorrência de alterações histomorfológicas testiculares que condicionam alterações importantes nos parâmetros espermáticos. Alterações endócrinas e exócrinas também podem afetar de forma negativa a espermatogénese, embora não existam ainda estudos muito conclusivos no que toca à influência destas alterações no declínio da fertilidade.

A existência de comorbilidades com o avançar da idade e os seus tratamentos parecem ter também efeitos na fertilidade masculina, tanto por condicionarem a atividade física e psíquica do indivíduo, como por existirem efeitos diretos deletérios dos fármacos usados

para o tratamento destas afeções na espermatogênese, funções endócrina e exócrina, parâmetros histomorfológicos, etc.

A idade paterna avançada parece também associar-se à maior incidência de patologia na descendência. Doenças como Autismo, esquizofrenia e Síndrome de Down são mais prevalentes em descendentes de indivíduos com idade avançada.

Conclusão: O efeito real da idade paterna na fertilidade ainda não se encontra bem definido, embora já se encontre algum trabalho realizado e que aponta para a influência negativa do envelhecimento no potencial fértil masculino.

**Palavras-Chave:**

Idade Paterna; Fertilidade; Sexo Masculino; Reprodução; Espermatogênese; Espermatozóide; Autismo; Síndrome de Down; Esquizofrenia;

**ABSTRACT**

Introduction: Every living organism is subject to the aging process, that is, the progressive loss of their duties, ultimately resulting in the death of that body. Throughout life, the organs and tissues are subject to several changes related to age and aging. The result of these events, as well as be able to increase the susceptibility of a given body of disease, primarily contributes to the decline of the functions associated with the target organs. With the continued aging of the population, studies of the effects of age in human organs and tissues are increasingly susceptible of interest. The influence of aging on male fertility, though still little studied, has been studied with increasing interest and already has some relevant conclusions.

Objective: The aim of this paper is to provide updated scientific evidence, in order to understand the influence of age on male reproductive potential, featuring the changes that occur to the organic level and how they can influence fertility and the occurrence of certain diseases in the offspring.

Results: With advancing age there is the occurrence of testicular morphometric changes that affect major changes in sperm parameters. Endocrine and exocrine changes can also adversely affect spermatogenesis, though no very conclusive studies with regard to the influence of these changes in fertility decline.

The existence of co -morbidity with advancing age and their treatments also seem to have effects on male fertility, both by conditioning the physical and mental activity of the individual, for there are direct deleterious effects of drugs used to treat these diseases in spermatogenesis, endocrine and exocrine functions, histopathologic parameters, etc.

Advanced paternal age also seems to be associated with increased incidence of disease in the offspring. Diseases such as autism, schizophrenia and Down syndrome are more prevalent in offspring of individuals with advanced age.

Conclusion: The real effect of paternal age on fertility is not yet well defined, although some work is already done and that points to the negative influence of age on male reproductive potential.

**Key Words:**

Paternal Age; Fertility; Male; Reproduction; Spermatogenesis; Spermatozoa; Autistic Disorder; Down Syndrome; Schizophrenia;

## 1. INTRODUÇÃO

Todo o organismo vivo está sujeito ao processo de envelhecimento, isto é, a perda progressiva das suas funções, tendo como resultado final a morte desse mesmo organismo.

O envelhecimento é assim um processo progressivo, sendo impossível datar o seu início, uma vez que, de acordo com o nível no qual ele se situa (biológico, psicológico ou sociológico), a sua velocidade e gravidade variam de indivíduo para indivíduo.<sup>1</sup>

Assim, podemos dizer que os indivíduos envelhecem de formas muito diversas e, a este respeito, podemos falar de envelhecimento biológico, de envelhecimento social e de envelhecimento psicológico, que podem ser discordantes da idade cronológica.<sup>2</sup>

*Envelhecimento biológico* - está ligada ao envelhecimento orgânico. Reflete-se em alterações fisiológicas com diminuição da função dos órgãos, até a falência completa destes.

*Envelhecimento social* - refere-se ao papel, aos estatutos e aos hábitos da pessoa, relativamente aos outros membros da sociedade.

*Envelhecimento psicológico* - relaciona-se com as competências comportamentais que a pessoa pode mobilizar em resposta as mudanças do ambiente; este processo é fortemente influenciado pela inteligência, memória e motivação do indivíduo.

Embora todos estejam relacionados direta ou indiretamente com o declínio da homeostasia e com o aumento do risco para o surgimento de diversas patologias, é o

envelhecimento biológico, caracterizado pelas alterações ao nível dos tecidos e mecanismos fisiológicos, que se coloca como o principal motivo de estudo do envelhecimento do organismo humano.

O envelhecimento biológico é caracterizado por inúmeras alterações, quer nas funções orgânicas quer nas funções mentais devido exclusivamente aos efeitos da idade avançada sobre o organismo. Estas alterações levam à perda da capacidade de manutenção do equilíbrio homeostático e ao declínio de todas as funções fisiológicas, levando à diminuição da reserva funcional. Estas alterações permitem ao indivíduo com idade avançada sobreviver em condições normais, não obstante de, quando submetido a situações de stress (físico, emocional, etc.), poder apresentar dificuldades na manutenção dos equilíbrios homeostático e fisiológico, manifestando sobrecarga funcional, que se pode manifestar por processos patológicos, uma vez que há o comprometimento dos sistemas endócrino, nervoso e imunológico.<sup>3</sup>

O envelhecimento populacional é um dos maiores desafios da saúde pública contemporânea. Este fenómeno ocorreu inicialmente em países desenvolvidos, mas, mais recentemente é nos países em desenvolvimento que o envelhecimento da população tem ocorrido de forma mais acentuada.<sup>4</sup> Este desarranjo na pirâmide populacional fez crescer o interesse no estudo das alterações que se verificam na população com o envelhecimento, tentando estabelecer conclusões no que toca à perda de funções orgânicas importantes para o bem estar físico e mental do indivíduo. Identificar as mudanças associadas com o envelhecimento é uma tarefa desafiante, já que os

mecanismos não se encontram bem definidos e há várias doenças que podem influenciar este processo, assim como o envelhecimento pode influenciar a progressão da doença.

A maior parte das pessoas, em todo o mundo, tem expectativas de vida que incluem o exercício da parentalidade. Contudo, esta é uma expectativa que nem sempre é conseguida, devido quer à existência de diversas patologias que afetam a função reprodutora, quer ao declínio desta função com o passar dos anos.

A OMS define infertilidade como a “*ausência de gravidez após dois anos de relações sexuais regulares e sem uso de contraceção*”.

Estima-se que a infertilidade conjugal atinja, na população mundial, cerca de 10 a 15% dos casais em idade fértil, com uma incidência crescente em função da idade dos casais.<sup>5</sup> Causas como o aumento da prevalência das infeções de transmissão sexual, o sedentarismo, a obesidade, o consumo de tabaco e do álcool e a poluição, tem sido relacionadas a um aumento desta percentagem na população mundial. O facto da mulher assumir cada vez um papel mais preponderante nas sociedades também influencia a fertilidade, na medida em que este fenómeno se traduz num, cada vez mais frequente, adiamento da maternidade.<sup>5</sup>

As percentagens relativas dos fatores de infertilidade presentes não são universais, mas globalmente, é possível identificar um fator masculino em 30%-40% dos casos.<sup>5</sup> Em cerca de 30% dos casos, ambos os elementos do casal contribuem para a infertilidade conjugal.<sup>5</sup>



Existem múltiplas causas de infertilidade, podendo estas estar ou não relacionadas com anomalias dos sistemas reprodutores feminino e masculino.

A fertilidade é influenciada por fatores como:

- Idade da mulher, de forma mais significativa acima dos 35 anos
- Tipo e frequência das relações sexuais
- Consumo de tabaco, de álcool ou drogas ilícitas
- Medicamentos utilizados
- Hábitos alimentares e estilos de vida
- Certos tipos de trabalho e/ou lazer
- Alterações significativas do peso (IMC <19 e >29) <sup>5</sup>

É sabido que, ao contrário do que acontece na mulher, o potencial fértil do homem se vai mantendo ao longo da vida, verificando-se contudo um declínio da função, devido as modificações a que o organismo esta sujeito. Tal como a menopausa no sexo feminino, está, igualmente estabelecido o conceito de andropausa, para o sexo masculino. Contudo, este refere-se a uma diminuição progressiva da produção de testosterona em homens, essencialmente após os 45 anos. Porém enquanto a menopausa atinge todas as mulheres bruscamente após uma certa idade, a andropausa atinge apenas cerca de 25% dos homens após 50 anos de forma lenta e gradual.<sup>6,7</sup> De facto, foi relatado em 1935 por Seymour *et al*, um caso de descendência num homem de 94 anos!<sup>8</sup>

O facto da população mundial estar a envelhecer, levou a que se realizassem mais estudos que se debrucem sobre a influência da idade no potencial fértil. Se por um lado se já se

encontra de certa forma definido o processo de envelhecimento do sistema reprodutor feminino, e as suas implicações quer na fertilidade quer no impacto na descendência, o processo e a fisiologia do envelhecimento e o seu efeito na função reprodutora masculina, não se encontra completamente caracterizado.

O objetivo deste artigo é providenciar evidência científica atualizada, de forma a compreender a influência da idade no potencial fértil masculino, caracterizando as alterações que ocorrem ao nível orgânico e de que forma podem influenciar a fertilidade e a ocorrência de determinadas patologias na descendência.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para elaborar este artigo de revisão, realizou-se uma pesquisa nas bases de dados *Pubmed/MedLine* recorrendo ao serviço de pesquisa da biblioteca do CHUC (Centro Hospitalar Universitário de Coimbra), com a utilização de palavras-chave – Envelhecimento e infertilidade masculina. A pesquisa inicial incluía artigos publicados em inglês, português ou francês entre Janeiro de 2004 a Fevereiro de 2014.

Foi fornecida uma listagem de artigos (contendo título, *abstract*, autores, datas e revistas onde foram publicados), e de seguida foram selecionados em função da atualidade da publicação e da potencial relevância para o fim em causa.

Mais tarde foi realizada uma pesquisa na internet nas páginas das várias sociedades de andrologia, urologia e geriatria, recorrendo também a algumas referências de artigos que tinha lido anteriormente e atualizada a pesquisa até Outubro de 2014.

O presente artigo de revisão foi redigido com recurso à literatura publicada até ao momento, e as fontes de informação utilizadas encontram-se devidamente referenciadas.

### **3.RESULTADOS**

#### **3.1. ALTERAÇÕES HISTOMORFOLÓGICAS RELACIONADAS COM A IDADE**

Ao contrário do que acontece no sexo feminino, a função reprodutiva masculina preserva-se ao longo da vida. Contudo, de forma gradual, o potencial fértil masculino vai se deteriorando, exercendo a idade um papel modificador nos tecidos e órgãos reprodutores. A *eficácia espermatogénica*, isto é, o número de espermatozoides formados a partir de uma divisão celular de uma espermatogónia, diminui gradualmente com o avançar da idade.<sup>9</sup> Este facto parece estar diretamente relacionado com as alterações histomorfológicas que se verificam nos testículos dos indivíduos, ao longo do processo de envelhecimento.

##### **a) Volume testicular**

Existe alguma discórdia no que toca a idade de início da diminuição do volume testicular em homens saudáveis.

Handelsman e Staraj, demonstraram que os efeitos da idade na diminuição do volume testicular, em homens sem patologias que se associam a diminuição do volume testicular, surgem apenas pela 8ª década de vida, altura em que, segundo demonstrado por Mahmoud *et al*, é cerca de 31% mais baixo do que no grupo etário dos 18-40 anos.<sup>10,11</sup>

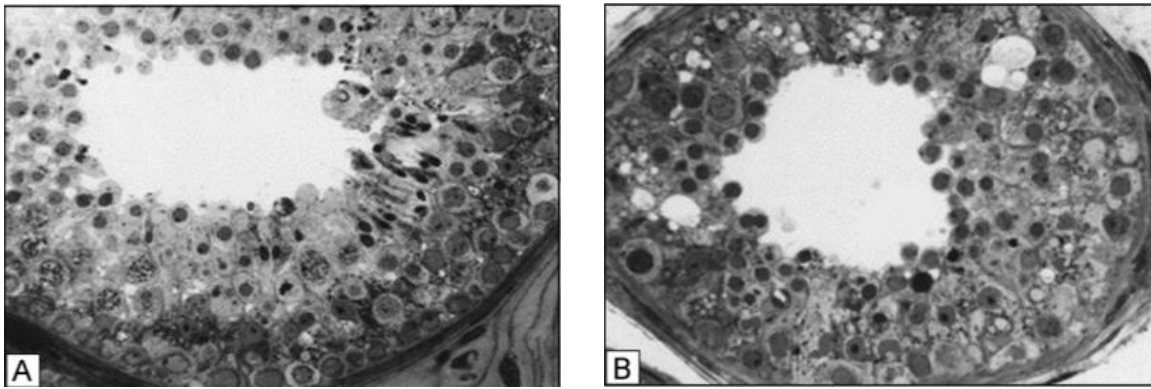
Well *et al* estudaram a variação do volume testicular através medições por ecografia em 150 indivíduos do sexo masculino com idades compreendidas entre 1 mês e 90 anos.

O volume médio para a faixa etária dos 20 aos 30 é de 16,5 cm<sup>3</sup>. O volume testicular aumenta com a idade a partir do nascimento até aos 25 anos, altura a partir da qual há um declínio significativo, sendo de cerca de 14 cm<sup>3</sup> entre os 80 e os 90 anos.<sup>12</sup> Neste estudo, foi também abordada a variação do metabolismo testicular com a idade, através da realização da técnica PET aos mesmos doentes. Conclui-se que a atividade metabólica testicular sofre um aumento desde o nascimento até aos 35 anos de idade. Dos 35 até aos 65 anos verifica-se um *plateau*, e a partir dos 65 anos e inicia-se uma diminuição da taxa metabólica com o avançar da idade.<sup>12</sup>

Num outro estudo foi feita a comparação entre o volume testicular e as dosagens hormonais do soro. Neste estudo, conclui-se que a diminuição do volume testicular em indivíduos com idades avançadas está diretamente e significativamente relacionada com os valores de inibina B e com a razão inibina B/FSH e indiretamente relacionada com os valores circulantes de FSH.<sup>13</sup> A diminuição do volume testicular parece relacionar-se com a diminuição do número das células de Sertoli.<sup>13</sup>

#### **b) Alterações ao nível dos túbulos seminíferos**

Com o avançar da idade, observa-se uma involução dos túbulos seminíferos, com diminuição do seu diâmetro, associada ao espessamento da túnica própria, num processo de esclerose gradual, que termina com a esclerose total dos túbulos seminíferos, com perda total do epitélio germinativo.<sup>14</sup> (figura 1).



**Figura 1**-Aspecto histológico do parênquima testicular do sujeito jovem e do sujeito idoso  
 A-Túbulo seminífero com epitélio intacto e espermatogênese completa. Parênquima de sujeito jovem.  
 B-regressão do epitélio germinativo. Evidência de vacuolização das células de Sertoli. Espermatogênese reduzida.  
 Parênquima de sujeito idoso<sup>20</sup>

### c) Alterações nas células de Leydig

Naeves WB *et al* compararam a histologia testicular de 15 indivíduos inseridos na faixa etária dos 20 aos 48 anos com a histologia de 15 indivíduos da faixa etária dos 50 aos 75 anos através de dados recolhidos em autópsias realizadas menos de 15 horas após morte por EAM ou trauma, tendo observado uma redução de cerca de 44% do número total de células de Leydig.<sup>13</sup> Relativamente à morfologia, estudos de microscopia eletrónica demonstraram que a maior parte destas células apresenta morfologia normal nos indivíduos de idades avançadas, podendo, contudo, haver evidências de degenerescência, como a existências de inclusões citoplasmáticas do tipo cristais de Reinke ou paracristalinas, ou ainda inclusões intranucleares.<sup>15,16</sup> Podem também ser evidentes vacúolos ou granulações lipídicas, com involução do retículo endoplasmático e do sistema mitocondrial.<sup>14,15</sup>

#### **d) Alterações nas células de Sertoli**

As células de Sertoli sofrem também uma redução no seu número total. Johnson *et al*, observaram que existe uma redução de cerca de 40% do número total de células de Sertoli, quando comparados grupos de indivíduos da faixa etária dos 20 aos 48 anos com indivíduos dos 50 aos 85 anos.<sup>16</sup> Observam-se igualmente vacúolos citoplasmáticos, gotas lipídicas, bem como sinais de desdiferenciação celular.<sup>17</sup>

Além das alterações acima citadas, outras características morfológicas dos testículos em sujeitos de idades avançadas são a diminuição do número de espermatogónia tipo A (núcleo escuro), aumento da ocorrência de espermatogónia multinucleados, bem como do número de megaloespermatocitos e espermatides gigantes, e espermatogónia multicaudados e divertículos dos túbulos seminíferos, evidências características da senescência do epitélio germinativo.<sup>18</sup>

#### **e) Função testicular endócrina**

Com o avançar da idade, as modificações da função endócrina testicular são devidas a défices primários (alterações na fisiologia testicular) e défices secundários (alteração do eixo hipotálamo hipofisário).<sup>19</sup>

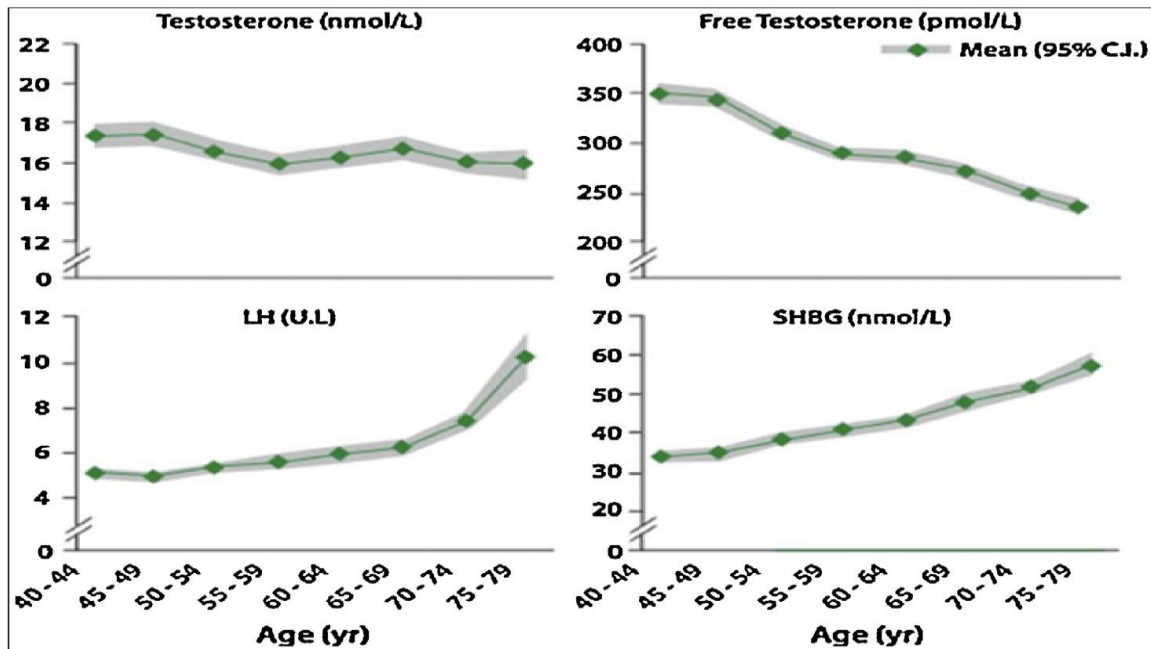


Figura 2- Variação das concentrações séricas de testosterona total, testosterona livre, LH e SHBG com a idade.<sup>20</sup>

A taxa de testosterona plasmática diminui progressivamente, num homem saudável, a partir dos 45 anos.<sup>20</sup> Contrariamente, a taxa de *SHBG* (*Sex Hormone-Binding Globulin*) no sangue aumenta progressivamente, o que mascara a diminuição de testosterona.<sup>14</sup>(figura 2). Estamos em condições de afirmar que a fração livre (fração ativa de testosterona) diminui progressivamente, mais de 50% entre os 50 e os 90 anos. Esta evidência é suportada pelo facto de, ao longo dos anos, haver uma perda do ritmo circadiano de testosterona, devido à redução do número de células de Leydig.<sup>14</sup>

As principais manifestações da redução dos níveis plasmáticos de testosterona são a diminuição da densidade óssea e massa muscular, a rarefação de pelos faciais e púbicos, o aumento da tecido adiposo abdominal, bem como uma maior incidência de disfunção erétil, a qual esta presente em cerca de 30-40 % dos homens na 8ª década de vida.<sup>21</sup>



Há igualmente um aumento dos níveis de FSH, devido a diminuição do retrocontrolo negativo exercido pela testosterona. Contudo estas alterações são apenas observadas em cerca de 50% dos homens com idade avançada.<sup>19</sup>

O eixo hipotálamo-hipófise sofre também alterações, traduzidas essencialmente pela diminuição da amplitude dos pulsos de GnRH. Há igualmente uma modificação da sensibilidade hipotalâmica ao retrocontrolo por parte da testosterona.<sup>22</sup>

Verifica-se também uma diminuição da sensibilidade das células germinativas aos androgénios, devido a degradação progressiva dos seus recetores, diminuindo assim os níveis de testosterona intracelulares e, consecutivamente, os efeitos dos androgénios nas vias espermáticas intra e extra testiculares.<sup>19</sup>

#### **f) Função testicular exócrina**

Com o avançar da idade, ocorre, também, uma diminuição da razão Inibina B/ FSH. A Inibina B é uma glicoproteína produzida pelas células de Sertoli, cuja principal função é exercer um retrocontrolo negativo sobre a secreção de FSH por parte da Hipófise. Com o avançar da idade, e como já foi referido anteriormente, as células de Sertoli sofrem uma diminuição do seu número, podendo acumular depósitos lipídicos, pelo que a produção de Inibina B por parte destas células fica de certa forma comprometida. Assim, ocorre uma diminuição da razão Inibina B/FSH, tanto pela diminuição do numerador da fração, como pelo aumento do denominador, devido à quase inexistência de retrocontrolo negativo por parte da Inibina sobre o FSH.<sup>14,21</sup>

### **g) Alterações das características do esperma**

Com o avançar da idade são também notórias alterações nos parâmetros do esperma. Estas alterações decorrem das alterações histomorfológicas dos testículos, bem como da degenerescência de órgãos importantes para a produção de esperma., como a próstata e vesículas seminais. Na meta-análise levado a cabo por Kidd *et al*, em que foram comparadas as características de sémen em dois grupos de homens saudáveis com 30 e 50 anos, conclui-se que de um grupo para o outro se verificou uma diminuição de 3-22% no volume de sémen, 3-37% na motilidade e 4-18% na concentração normal.<sup>23</sup>

A atrofia no músculo liso da próstata e a diminuição conteúdo aquoso e proteico da do tecido prostático, que ocorre de forma gradual, contribuem para uma diminuição do volume de esperma e da motilidade dos espermatozoides.<sup>24,25</sup> Estas alterações da próstata foram detetadas em 50% dos homens com 50 anos e em 90% dos homens com mais de 90 anos.<sup>24</sup>

A diminuição das secreções das vesículas seminais está também ligada à diminuição do volume da ejaculação.<sup>19</sup>

Junge *et al* observaram uma diminuição gradual com a idade no teor de frutose no esperma, concomitantemente com uma diminuição do volume em indivíduos com mais de 50 anos.<sup>26</sup>

A senescência do epidídimo com a idade, esta relacionada com uma diminuição na motilidade e com alterações na morfologia dos espermatozoides, o que dificulta a concepção.<sup>27</sup>

### **3.2. INFLUÊNCIA DAS COMORBILIDADES ASSOCIADAS À IDADE AVANÇADA**

Para além das alterações decorrentes do efeito direto da idade, as comorbilidades que tem maior incidência com o avançar da idade e os seus tratamentos podem afetar o potencial fértil do homem.<sup>28</sup>

Neste contexto, devem ter-se também em conta os fatores psicossociais ou socioeconómicos que, aliados ao envelhecimento, podem alterar de forma evidente o potencial fértil do homem. De facto, com o avançar da idade verifica-se, de uma forma geral, uma diminuição da libido e, conseqüentemente, da atividade sexual, diminuindo a frequência das relações sexuais.<sup>29</sup> Aliado a este facto, está também a diminuição/cessamento (menopausa) do potencial fértil da companheira.<sup>29</sup>

Com o avançar da idade, o individuo está cada vez mais sujeito ao stress e aos estados depressivos, quer pelo abandono, quer pelo sentimento de inutilidade perante a sociedade, o que pode igualmente influenciar a frequência das relações sexuais, contribuindo assim para a diminuição da capacidade fértil.<sup>29</sup> O tratamento de muitos estados depressivos com antidepressivos e o uso de antipsicóticos tem sido associados a efeitos adversos na atividade sexual, como diminuição da libido, aumento da incidência de disfunção erétil, disfunção de orgasmo/ejaculação, aumento do tempo retardado para orgasmo, anorgasmia.<sup>30,31</sup>

As infeções urogenitais parecem ter também a sua influência, essencialmente na espermatogénese. Rolf *et al*, através de um estudo retrospectivo e, 3698 homens inférteis observaram uma taxa de infeção das glândulas acessórias em 6,1 % dos doentes com idade <25 anos e de 13,6 e doentes com idade > 40 anos, sendo as contagens de

espermatozoides no esperma menores nos doentes com antecedentes de infeção urogenital.<sup>32</sup>

A aterosclerose sistémica, frequente nas idades avançadas, parece ter também um papel negativo na fertilidade masculina. De facto, a existência desta condição, nomeadamente nas arteríolas testiculares, influencia a vascularização do tecido testicular, podendo ser o elemento causal das lesões degenerativas das células de Leydig e conseqüentemente da diminuição de produção de androgénios.<sup>33</sup> A disfunção eréctil que surge nos indivíduos com idade avançada, está também relacionada com aterosclerose das arteríolas penianas, com disfunção endotelial e diminuição da produção de óxido nítrico pelo endotélio, potente vasodilatador essencial no fenómeno da ereção. Mirone *et al* concluíram, através do estudo de uma população de homens Italianos, que a prevalência da disfunção eréctil aumenta de 4,6% nos homens com idade inferior a 25 anos para 37,6% nos homens com idade superior a 74 anos.<sup>34</sup> O tabagismo, que se assume como fator de risco de inúmeras patologias que por si influenciam a fertilidade masculina, é também um fator preditivo de disfunção eréctil, na medida e que duplica a probabilidade de incidência de disfunção eréctil moderada a completa.<sup>35</sup>

A hiperplasia benigna da próstata e o carcinoma da próstata, doenças com maior incidência em idades avançadas, parecem igualmente influenciar de forma negativa o potencial fértil masculino, não só pelas alterações ao nível desta glândula, mas também pelo efeito das terapias usadas mais comumente para estas afeções. Nos últimos anos diversos estudos demonstraram que há uma relação clara e direta entre a gravidade dos LUTS (*Low Urinary Tract Symptoms*) por HBP (Hiperplasia Benigna da Próstata) e a disfunção eréctil.<sup>36</sup> O estudo MSAM-7 (*multinational survey of the aging male*)

demonstrou que a disfunção ejaculatória é quase tão frequente em doentes com LUTS por HBP como a disfunção erétil, 47% e 49% respetivamente, sendo esta igualmente incómoda e preocupante para o doente.<sup>37</sup> A *finasterida*, inibidor da 5-alfareductase, usado no tratamento da HBP e do carcinoma a próstata, pode contribuir para a deterioração da função sexual masculina. Estudos demonstraram que o tratamento prolongado está associado ao surgimento de disfunção erétil em 8% dos doentes, diminuição da libido em 6% e diminuição do volume ejaculado em 3%.<sup>38</sup> Os *bloqueadores-alfa*, também usados para o tratamento destas afecções, afectam igualmente, embora em menor proporção, a função sexual masculina. Tem sido observadas diferenças entre os bloqueadores seletivos e os não seletivos.<sup>38</sup> Os bloqueadores seletivos, como a *alfuzosina*, tem menor impacto na função sexual comparativamente aos bloqueadores não seletivos, como a *terazosina* e a *doxazosina*. A incidência de disfunção erétil com bloqueadores não seletivos é de 6 %, enquanto que com bloqueadores seletivos é de apenas 2 %.<sup>38</sup> A incidência ejaculação retrógrada é praticamente nula com *alfuzosina*, sendo de cerca de 6 % com *tamsulozina*, aumentando progressivamente com a duração do tratamento, sendo de cerca de 30% após um ano de tratamento.<sup>38</sup>

Fármacos usados no tratamento da Hipertensão Arterial, com por exemplo os *bloqueadores de canais de cálcio*, também tem o seu papel negativo na função sexual masculina.<sup>28</sup>

Muitos homens em idades avançadas, após tratamentos que envolvem cirurgia ou radiação, desenvolvem quadros de hipogonadismo. Muitas vezes, para o tratamento destas afecções, são usadas preparações de testosterona. Acontece que estas preparações de androgénios exógenos, podem suprimir a espermatogénese devido a um *feedback*

inibitório sobre o eixo Hipotalamo-Hipofise-Gonadas.<sup>39</sup> A testosterona exógena suprime a produção de testosterona intratesticular, a qual é um requisito essencial a espermatogénese.

Tanto *Diabetes Mellitus tipo 2* como *Síndrome Metabólica* parecem estar fortemente relacionadas com níveis sanguíneos baixos de testosterona.<sup>40</sup> Esta evidência é suportada pelo maior prevalência de disfunção erétil em homens diabéticos.<sup>40,41</sup> Grundy observou que 40% dos homens com Diabetes Mellitus tipo 2 com idades compreendidas entre os 40 e 49 apresentavam níveis baixos de testosterona, compatíveis com hipogonadismo. Esta percentagem era de 55% nos homens com 70 anos.<sup>41</sup>

Para além da maior incidência de comorbilidades que afetam direta ou indiretamente a função sexual masculina, com o avançar da idade o microambiente testicular vai-se modificando, variando a concentração de certos compostos que podem ter influencia negativa na espermatogénese. Com o avançar da idade, aumenta a concentração de PCB (*polychlorinated byphenils*), cujas concentrações são inversamente proporcionais à contagem e motilidade dos espermatozoides.<sup>42</sup> A concentração de cádmio nos testículos, epidídimo e próstata aumenta igualmente com a idade, enquanto a concentração de chumbo e selénio se mantem constante.<sup>43,44</sup> Concentrações elevadas de cádmio estão associadas ao surgimento de infertilidade masculina e ao desenvolvimento de neoplasmas nos testículos e próstata. Contudo, este aumento de concentração de cadmio apenas é evidente após a quarta década de vida, altura em que o seu efeito deletério sobre a fertilidade masculina é menos relevante.<sup>43</sup>

O aumento de espécies reativas de oxigénio com a idade tem também efeitos deletérios sobre a função reprodutora masculina. Estes compostos induzem danos oxidativos nas

células germinativas, facto que se reflete na diminuição de concentração de espermatozoides no ejaculado.<sup>45</sup> O stress oxidativo pode também levar à inibição da fosforilação oxidativa nos axónios dos espermatozoides e aumentar a peroxidação lipídica, levando a diminuição da motilidade dos espermatozoides. Há também um aumento de lipofuscina e de substância amiloide nos tecidos do sistema reprodutor, o que leva a uma diminuição da função das células de Leydig e conseqüentemente uma diminuição nos níveis sanguíneos de testosterona.<sup>45</sup> O aumento dos níveis de espécies reativas de oxigénio é mais evidente a partir dos 40 anos de idade, pelo que pode ser benéfico o tratamento com antioxidantes em indivíduos queiram conceber um filho após esta idade.<sup>46</sup>

### 3.3. IDADE PATERNA E EFEITOS NA DESCENDÊNCIA

Ao longo da vida, durante as sucessivas divisões das células germinativas masculinas, os espermatozoides acumulam mutações pontuais que podem ter repercussões na descendência. Antes da puberdade, ocorrem cerca de 36 divisões nos espermatogónia. A partir daqui, ocorrem cerca de 23 novas divisões por ano, tendo os espermatogónia, aos 20 e 40 anos de idade, sofrido, respetivamente, 200 e 660 divisões.<sup>47</sup> Com o aumento do número de divisões aumenta também a probabilidade de ocorrerem mutações pontuais, mutações estas que tem sido implicadas como causa de um grande número de doenças autossómicas dominantes, como a acondroplasia, síndrome de Apert e Progeria ou síndrome de Hutchinson-Gilford.<sup>48,49</sup> Outras doenças poderão estar também associadas a idade paterna avançada, tais como cancro da próstata<sup>50</sup>, tumores do sistema nervoso<sup>51</sup> e alguns defeitos congénitos<sup>52</sup>.

Embora a esquizofrenia seja uma doença multifatorial, resultando tanto de fatores ambientais e genéticos, evidências sugerem uma forte relação da idade paterna com a incidência desta doença e de psicoses relacionadas. Os resultados do estudo efetuado por Malaspina *et al* sugerem que as mutações “de novo” que ocorrem nos gametas masculinas, contribuem para o aumento do risco do desenvolvimento de esquizofrenia na descendência.<sup>47</sup> Comparando os riscos relativos da incidência de esquizofrenia na população estudada, conclui-se que este é de 1% (0.90-1.61) para idade paterna inferior a 30, sendo de 2.60% (1.63-4.15) para idade paterna superior a 50 anos.<sup>47</sup> O estudo também demonstrou que a idade materna não altera de forma evidente o risco relativo desta doença na descendência, sendo assim ainda mais relevante a influência da idade paterna.<sup>47</sup>



O estudo de Reichenberg *et al*, demonstrou uma associação da idade paterna com o risco de desenvolvimento de Autismo na descendência. Através de um estudo de *cohort* de uma população de Judeus nascidos em anos consecutivos nos anos oitenta, conclui-se que existe uma associação significativa entre a idade paterna e o risco de Autismo na descendência, mantendo-se esta associação quando corrigidos a idade materna e outros potenciais viés.<sup>53</sup>

A idade materna é um conhecido factor de risco para o aumento de risco de Síndrome de Down na descendência. Fish *et al* demonstraram que também a idade paterna influencia o risco de Síndrome de Down na descendência, isto quando a idade da mulher não é superior a 35 anos.<sup>54</sup> De facto, a influência da idade paterna no risco de surgimento desta doença na descendência, é até maior quando a mulher tem idade superior a 40 anos. Especula-se que a influência paterna esteja relacionada com anomalias cromossómicas dos espermatozoides, que induzem a trissomia na descendência.<sup>54</sup>

### **3.4. IDADE PATERNA E DECLÍNEO DA FERTILIDADE**

Ao contrário do que acontece com a mulher, com o fenómeno da menopausa, o potencial fértil do homem é mantido praticamente durante toda a vida. De facto, há evidência científica de que a capacidade de conceber descendência é mantida no homem até aos 94 anos de idade.<sup>8</sup> O facto de na mulher se verificar o fenómeno da menopausa, e de nos casais de verificar uma correlação entre as idades materna e paterna, tornam os estudos relativos a influência da idade na fertilidade masculina difíceis de realizar. Para além disso, existe inúmeras variáveis que podem confundir e comprometer os estudos, tais como a redução da frequência das relações sexuais, o aumento da incidência da disfunção erétil com a idade e os hábitos tabágicos.<sup>18</sup> Todos estes factores contribuem para que hajam poucos estudos com conclusões relevantes acerca da influência real da idade masculina na fertilidade. Porém, todos os estudos realizados até então em homens saudáveis, com ajuste da idade materna e dos factores de viés, concluíram que existe uma relação negativa entre a idade paterna e o potencial fértil masculino.

Ford *et al* concluíram que a probabilidade de concepção em 12 meses diminui cerca de 3% por ano de idade paterna. Neste estudo foi também comparada a probabilidade de concepção nos casais cujo homem tem idade superior a 5 anos da idade da mulher com casais com a mesma idade, sendo a razão entre as duas variáveis de 0,73.<sup>55</sup>

Hassan e Killick, concluíram que os homens com idade superior a 45 anos tem uma probabilidade de cerca de 4,6 vezes superior de tempo para a gravidez superior a um ano, comparativamente a homens com idade inferior a 25 anos. Estes resultados são semelhantes após ajustada a idade materna.<sup>56</sup>

O risco de aborto está muitas vezes associado à idade materna avançada, sendo esta um factor de risco quando superior a 35 anos. Contudo, também a idade paterna se assume como factor de risco para aborto espontâneo, quando superior a 40 anos.<sup>57</sup>

De acordo com Dunson *et al* a fertilidade em homens com idade superior a 35 anos é significativamente reduzida, sendo o efeito das idades compreendidas entre os 35-40 anos é praticamente a mesma verificada quando a frequência das relações sexuais desce de duas vezes por semana para uma vez por semana.<sup>58</sup>

#### **4. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO**

O facto da população mundial se encontra a envelhecer e, com isso, se verificar o adiamento do desejo de ter descendência, levou ao crescente estudo da influência da idade na fertilidade. Se por um lado se tem relativamente bem estabelecido tanto o efeito da idade materna na descendência como o cessamento da função reprodutora na mulher, com o fenómeno da menopausa, a influência da idade paterna, embora já se encontrem muitos trabalhos relativos à matéria, continua a não estar bem definida.

Com o avançar da idade verifica-se a ocorrência de alterações histomorfológicas testiculares que condicionam alterações importantes nos parâmetros espermáticos. Alterações endócrinas e exócrinas também podem afetar de forma negativa a espermatogénese, embora não existam ainda estudos muito conclusivos no que toca à influência destas alterações no declínio da fertilidade.

A existência de co-morbilidades com o avançar da idade e os seus tratamentos parecem ter também efeitos na fertilidade masculina, tanto por condicionarem a atividade física e psíquica do indivíduo, como por existirem efeitos diretos deletérios dos fármacos usados para o tratamento destas afeções na espermatogénese, funções endócrina e exócrina, parâmetros histomorfológicos, etc.

A idade paterna avançada parece também associar-se à maior incidência de patologia na descendência. Doenças como Autismo, esquizofrenia e Síndrome de Down são mais prevalentes em descendentes de indivíduos com idade avançada.

O efeito real da idade paterna na fertilidade ainda não se encontra bem definido, embora já se encontre algum trabalho realizado e que aponta para a influência negativa do envelhecimento no potencial fértil masculino

## 5. BIBLIOGRAFIA

1. Ferreira L, Filho DEB, Janeiro RIODE. O processo de envelhecimento. *Psicologia*. 1999;Licenciatura:1-43. doi:Ficha nº27.
2. Fontaine R. Psicologia do envelhecimento . 2<sup>nd</sup> ed. (Editores C, ed.); 2000:194
3. Serra, Adriano S. V. 2006. O que significa envelhecer. In Psicogeriatrics, ed. H. Firmino, A. Leuchner & J. Barreto, 21 - 23. Coimbra: Editora Almedina.
4. Lima-costa MF. Saúde pública e envelhecimento Aging and public health. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(3):700-701.
5. Direção-Geral da Saúde MDS. Saúde Reprodutiva, Infertilidade. *Direcção-Geral da Saúde Programa Nac Saúde Reprodutiva*. 2008:1-18.
6. Kaufman JC, Vermeulen A. Androgens in male senescence. In: Nieschlag E, Behre HM, eds. Testosterone. Action, Deficiency, Substitution. Berlin: Springer. 1998;437-72.
7. Nilsson PM, Moller L, Solstad K. Adverse effects of psychosocial stress on gonadal function and insulin levels in middle-aged males. *J Inter Med* 1995; 479-86.
8. Frances I. Seymour, M.D.; Charles Duffy, M.D.; Alfred Koerner M. A Case Of Authenticated Fertility In A Man, Aged 94.

9. Johnson L, Grumbles JS, Bagheri a, Petty CS. Increased germ cell degeneration during postprophase of meiosis is related to increased serum follicle-stimulating hormone concentrations and reduced daily sperm production in aged men. *Biol Reprod.* 1990;42:281-287.
10. Handelsman DJ, Staraj S. Testicular size: the effects of aging, malnutrition, and illness. *J Androl.* 1982;6:144-151.
11. Mahmoud a. M, Goemaere S, El-Garem Y, Van Pottelbergh I, Comhaire FH, Kaufman JM. Testicular volume in relation to hormonal indices of gonadal function in community-dwelling elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(February):179-184.
12. Well D, Yang H, Houseni M, et al. Age-Related Structural and Metabolic Changes in the Pelvic Reproductive End Organs. *Semin Nucl Med.* 2015;37(3):173-184.
13. NEAVES WB, JOHNSON L, PORTER JC, PARKER CR, PETTY CS. Leydig Cell Numbers, Daily Sperm Production, and Serum Gonadotropin Levels in Aging Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;59(4):756-763.
14. Paniagua R, Nistal M, Sáez FJ, Fraile B. Ultrastructure of the aging human testis. *J Electron Microscop Tech.* 1991;19(2):241-260.
15. Paniagua R, Amat P, Nistal M, Martin A. Ultrastructure of Leydig cells in human ageing testes. *J Anat.* 1986;146:173-183.

16. Johnson L, Zane RS, Petty CS, Neaves WB. Quantification of the human Sertoli cell population: its distribution, relation to germ cell numbers, and age-related decline. *Biol Reprod* . 1984;31 (4 ):785-795.
17. Paniagua R, Amat P, Nistal M MA. Ultrastructural changes in Sertoli cells in ageing humans. *Int J Androl*. 1985;8(4):295-312.
18. Kühnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod Update*. 2004;10(4):327-339.
19. Sibert L, Lacarrière E, Safsaf A, Rives N. Fonctions testiculaires du sujet âgé. *Presse Med*. 2014;43(2):171-177.
20. Perheentupa A, Huhtaniemi I. Aging of the human ovary and testis. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;299(1):2-13.
21. Wiener-Megnazi Z, Auslender R, Dirnfeld M. Advanced paternal age and reproductive outcome. *Asian J Androl*. 2012;14(May 2011):69-76.
22. Vermeulen A, Kaufman JM. Ageing of the hypothalamo-pituitary-testicular axis in men. *Horm Res*. 1995;43:25-28.
23. Kidd S a., Eskenazi B, Wyrobek AJ. Effects of male age on semen quality and fertility: A review of the literature. *Fertil Steril*. 2001;75(2):237-248.

24. Hermann M, Untergasser G, Rumpold H, Berger P. Aging of the male reproductive system. In: *Experimental Gerontology*. Vol 35.; 2000:1267-1279. doi:10.1016/S0531-5565(00)00159-5.
25. Meacham RB, Murray MJ. Reproductive function in the aging male. *Urol Clin North Am*. 1994;21:549-556.
26. Jung A, Schuppe HC, Schill WB. Comparison of semen quality in older and younger men attending an andrology clinic. *Andrologia*. 2002;34:116-122.
27. Pasqualotto FF, Borges E, Pasqualotto EB. The male biological clock is ticking: A review of the literature. *Sao Paulo Med J*. 2008;126(3):197-201.
28. Crosnoe LE, Kim ED. Impact of age on male fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(1):181-185.
29. Bray I, Gunnell D, Davey Smith G. Advanced paternal age: how old is too old? *J Epidemiol Community Health*. 2006;60(32):851-853.
30. Rothschild AJ. Sexual side effects of antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 11:28-36.
31. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28 Suppl 1:69-82.
32. Rolf C, Kenkel S, Nieschlag E. Age-related disease pattern in infertile men: Increasing incidence of infections in older patients. *Andrologia*. 2002;34:209-217.



33. Sasano N, Ichijo S. Vascular Patterns of the Human Testis with Special Reference to Its Senile Changes. *Tohoku J Exp Med*. 1969;99(3):269-280.
34. Mirone V, Ricci E, Gentile V, et al. Determinants of Erectile Dysfunction Risk in a Large Series of Italian Men Attending Andrology Clinics. *Eur Urol*. 2004;45:87-91. doi:10.1016/j.eururo.2003.08.005.
35. Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Prev Med (Baltim)*. 2000;30:328-338.
36. Scarpa RM. Lower urinary tract symptoms: what are the implications for the patients? *Eur Urol*. 2001;40 Suppl 4:12-20.
37. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower Urinary Tract Symptoms and Male Sexual Dysfunction: The Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7). *Eur Urol*. 2003;44:637-649.
38. Leliefeld HHJ, Stoevelaar HJ, McDonnell J. Sexual function before and after various treatments for symptomatic benign prostatic hyperplasia. *BJU Int*. 2002;89:208-213.
39. Kim ED, Crosnoe L, Bar-Chama N, Khera M, Lipshultz LI. The treatment of hypogonadism in men of reproductive age. *Fertil Steril*. 2013;99(3):718-724.
40. The Effect of Intensive Diabetes Therapy on the Development and Progression of Neuropathy. *Ann Intern Med*. 1995;122(8):561-568.

41. Grundy SM. Metabolic syndrome: Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1093-1100.
42. Dallinga JW, Moonen EJC, Dumoulin JCM, Evers JLH, Geraedts JPM, Kleinjans JCS. Decreased human semen quality and organochlorine compounds in blood. *Hum Reprod*. 2002;17:1973-1979.
43. Oldereid NB, Thomassen Y, Attramadal A, Olaisen B, Purvis K. Concentrations of lead, cadmium and zinc in the tissues of reproductive organs of men. *J Reprod Fertil*. 1993;99:421-425.
44. Oldereid NB, Thomassen Y, Purvis K. Selenium in human male reproductive organs. *Hum Reprod*. 1998;13:2172-2176.
45. Desai N, Sabanegh E, Kim T, Agarwal A. Free Radical Theory of Aging: Implications in Male Infertility. *Urology*. 2010;75(1):14-19.
46. Cocuzza M, Athayde KS, Agarwal A, et al. Age-related increase of reactive oxygen species in neat semen in healthy fertile men. *Urology*. 2008;71(3):490-494.
47. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, et al. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:361-367.
48. Wilkin DJ, Szabo JK, Cameron R, et al. Mutations in fibroblast growth-factor receptor 3 in sporadic cases of achondroplasia occur exclusively on the paternally derived chromosome. *Am J Hum Genet*. 1998;63(3):711-716.

49. Jones KL, Smith DW, Harvey MA, Hall BD, Quan L. Older paternal age and fresh gene mutation: data on additional disorders. *J Pediatr.* 1975;86:84-88.
50. Zhang Y, Kreger BE, Dorgan JF, et al. Parental age at child's birth and son's risk of prostate cancer. The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1999;150:1208-1212.
51. Hemminki K, Kyyrönen P. Parental age and risk of sporadic and familial cancer in offspring: implications for germ cell mutagenesis. *Epidemiology.* 1999;10:747-751.
52. McIntosh GC, Olshan AF, Baird PA. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology.* 1995;6:282-288.
53. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:1026-1032.
54. Fisch H, Hyun G, Golden R, Hensle TW, Olsson C a, Liberson GL. The influence of paternal age on down syndrome. *J Urol.* 2003;169(June):2275-2278.
55. Ford WC, North K, Taylor H, Farrow A, Hull MG, Golding J. Increasing paternal age is associated with delayed conception in a large population of fertile couples: evidence for declining fecundity in older men. The ALSPAC Study Team (Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood). *Hum Reprod.* 2000;15(8):1703-1708.
56. Hassan MAM, Killick SR. Effect of male age on fertility: Evidence for the decline in male fertility with increasing age. *Fertil Steril.* 2003;79:1520-1527.

57. De la Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age and maternal age are risk factors for miscarriage; results of a multicentre European study. *Hum Reprod.* 2002;17:1649-1656.
58. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol.* 2004;103:51-56.