

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

AEDRA CARLA BUFALO

**ANTIDEPRESSIVO *Hypericum perforatum* L. SOBRE O SISTEMA REPRODUTIVO
MASCULINO DE RATOS WISTAR**

CURITIBA-PR

2007

AEDRA CARLA BUFALO

**ANTIDEPRESSIVO *Hypericum perforatum* L. SOBRE O SISTEMA REPRODUTIVO
MASCULINO DE RATOS WISTAR**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Farmacologia, Departamento de Farmacologia, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto Dalsenter

CURITIBA – PR

2007

Dedico este trabalho aos meus pais Luis Carlos e Leila, pelo incentivo, cooperação, apoio, paciência, sacrifícios e pelo amor que sempre me dedicaram, pois graças a esse amor incondicional consegui vencer mais uma etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Paulo Roberto Dalsenter**, meu orientador, pela compreensão, ajuda e incentivo e ademais pelos conselhos que me proporcionaram adquirir mais experiência e amadurecimento para realização deste trabalho.

À minha família, meus pais **Luis Carlos e Leila**, meus irmãos **Alessandro e Vinícius**, minhas cunhadas **Danielli e Thaysa**, minhas sobrinhas **Ana Carolina e Laura Maria** e meus avós **Duelvo e Claricia**, pelo apoio e amor incondicional em todos os momentos da minha vida.

Ao meu namorado, **Juninho**, pela confiança e motivação que sempre me ofereceu além de seu amor e sua amizade, que me deram força para conquistar mais essa etapa.

A minha prima **Alethea** e seu marido **Takao**, pela atenção e carinho com que me acolheram durante todo tempo do mestrado.

As minhas amigas de mestrado **Ana Cláudia, Juliane, Adriana, Stéfani, Manuela, Cris, Munisa, Jothely, Amanda** e amigo **Nelson**, pelos momentos de alegria e ajuda durante esses dois anos de mestrado.

Em especial a minha amiga **Giuliana**, pelo mútuo aprendizado de vida, durante nossa convivência, no campo profissional e pessoal.

Aos amigos **Mari, Fabi, Léa e Beto** pela paciência e amizade.

Ao professores, funcionários e colegas do Departamento de Farmacologia, em especial a **Silvia, Linda, Nair e Alessandra**, pelo apoio para a realização deste trabalho.

A Prof. Dra. **Rosana Nogueira de Moraes**, pelo auxílio na dosagem hormonal e discussão dos resultados.

À **Fundação Herbarium de Saúde e Pesquisa** pela doação do extrato de *Hypericum perforatum* utilizado neste experimento.

Ao **CNPq** pelo apoio financeiro e,

Á **Deus**,

Obrigada!

**"A utilidade do saber consiste em
que a sabedoria dá vida ao que a
possui",**

Eclesiastes 7.12

RESUMO

A depressão é considerada um distúrbio afetivo que afeta grande parte da população e, em geral, a maioria dos casos é diagnosticado como leve ou moderado. Os medicamentos antidepressivos utilizados para o tratamento dessa doença além de aliviarem os sintomas depressivos também provocam uma grande quantidade de efeitos adversos, os quais são responsáveis pela descontinuidade do tratamento pelo paciente, sem orientação médica. Dentre esses efeitos adversos, a disfunção sexual está como um dos principais efeitos. São descritas alterações da função sexual, tanto masculina quanto feminina, para todas as classes de antidepressivos. Dessa forma, a população na tentativa de evitar esses efeitos procura tratamentos alternativos como a utilização de plantas medicinais. O *Hypericum perforatum* L. é uma planta que vem sendo utilizada para o tratamento de casos de depressão, principalmente, leve a moderada. Entretanto, apesar de se relatar que esta planta provoca poucos efeitos adversos, principalmente sexuais, não existem estudos relacionando função sexual e *Hypericum perforatum* L. O objetivo deste trabalho foi avaliar a toxicidade reprodutiva do *Hypericum perforatum* L em ratos machos Wistar sexualmente experientes. Para tanto, estes animais foram tratados com diferentes doses de *Hypericum perforatum* L (15, 150 e 300 mg/kg); uma dose de paroxetina (10 mg/kg), um antidepressivo conhecido por provocar disfunção sexual e salina, por 90 dias no volume de 5 ml/kg. Após este período de tratamento, os animais foram filmados para a avaliação do comportamento sexual e, em seguida, sacrificados para a análise de outros parâmetros reprodutivos. Estes parâmetros incluem: massa dos órgãos (fígado, rins, adrenais, encéfalo, testículos, epidídimos, vesícula seminal e próstata), variação do ganho de massa corporal, níveis hormonais de testosterona em períodos diferentes do tratamento e avaliação da produção espermática. Os dados de comportamento sexual demonstraram que nas doses utilizadas, o extrato de *Hypericum perforatum* L. não alterou os parâmetros comportamentais avaliados em ratos Wistar sexualmente experientes. Além disso, a paroxetina também não alterou esses parâmetros de maneira estatisticamente significativa, apesar de ter aumentado a latência de ejaculação e o número de penetrações até a ejaculação dos animais. Em relação às outras variáveis analisadas, o extrato *Hypericum perforatum* L e a paroxetina não demonstraram toxicidade referente a massa dos órgãos nem a massa corporal, assim como para a avaliação espermática e dosagem hormonal. Assim, podemos concluir que, neste experimento, utilizando ratos Wistar sexualmente experientes, o extrato de *Hypericum perforatum* L. e a paroxetina não alteraram a função sexual desses animais.

Palavras-chave: *Hypericum perforatum* L. Antidepressivos. Paroxetina. Disfunção sexual. Ratos Wistar. Comportamento sexual.

ABSTRACT

Depression is considered an affectionate disturbance that affects great part of the population and, in general, most cases are diagnosed as light or moderate. The antidepressant medicines used for the treatment of that disease, besides relieving the depressive symptoms also promote a great amount of side effects, which are responsible for the discontinuity of the treatment by the patient, without doctors' orientation. Among those side effects, sexual dysfunction is one of the main effects. Alterations of sexual function are described, both masculine as well as feminine, for all classes of antidepressants. In an attempt of avoiding such effects the population goes in search of alternative treatments, as the use of medicinal plants. *Hypericum perforatum* L. is a plant that has been used for the treatment of cases of depression, mainly from light to moderate. However, in spite of reports that this plant provokes few side effects, mainly sexual, there are no studies about the relation between sexual function and *Hypericum perforatum* L. The objective of this work was to evaluate the reproductive toxicity of the *Hypericum perforatum* L in male Wistar rats sexually experienced. For such, these animals were treated with different doses of *Hypericum perforatum* L (15, 150 and 300 mg/kg); a paroxetine dose (10 mg/kg), an antidepressant known for provoking sexual dysfunction, and saline, for 90 days at 5 ml/kg. After this treatment period, the animals were filmed for the evaluation of their sexual behavior and, soon afterwards, sacrificed for the analysis of other reproductive parameters. These parameters include: mass of the organs (liver, kidneys, adrenal glands, encephalon, testicles, epididymis, seminal vesicle and prostate), variation of corporal weight, hormonal levels of testosterone in different periods of the treatment, and evaluation of daily sperm production and sperm number. The data of the sexual behavior demonstrated that, in the used doses, the extract of *Hypericum perforatum* L. did not alter the parameters appraised in the behavior of sexually experienced Wistar rats. Besides, paroxetine did not alter those parameters in a statistically significant way in spite of an increase in the ejaculation latency and the number of penetrations before the animals ejaculate. In relation to the other variables analyzed, the extract *Hypericum perforatum* L and paroxetina did not demonstrate toxicity regarding either mass of the organs or corporal mass, as well as for the spermatic evaluation and hormonal dosage. We can conclude that in this experiment, using sexually experienced Wistar rats, the plant *Hypericum perforatum* L. and paroxetine did not alter the sexual function of those animals.

Keywords: *Hypericum perforatum* L. Antidepressants. Paroxetine. Sexual dysfunction. Wistar rats. Sexual behavior.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1-	SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO.....	17
FIGURA 2-	TÚBULOS SEMINÍFEROS E CÉLULA DE LEYDIG.....	18
FIGURA 3-	ESPERMATOGÊNESE HUMANA.....	20
FIGURA 4-	ESPERMATOZÓIDE HUMANO.....	20
FIGURA 5-	CONTROLE NEURAL DA EREÇÃO E EJACULAÇÃO.....	23
FIGURA 6-	SINTESE DE HORMÔNIOS ESTERÓIDES.....	25
FIGURA 7-	ESTRUTURA QUÍMICA DA AMITRIPTILINA.....	28
FIGURA 8-	MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS....	28
FIGURA 9-	MECANISMO DE AÇÃO DOS INIBIDORES DA MONOAMINA OXIDASE.....	30
FIGURA 10-	MECANISMO DE AÇÃO DOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA.....	32
FIGURA 11-	<i>Hypericum perforatum</i> L.....	33
FIGURA 12-	MOLÉCULAS DE HIPERICINA E HIPERFORINA.....	35
FIGURA 13-	ADMINISTRAÇÃO POR GAVAGE.....	42
FIGURA 14-	LAVADO VAGINAL.....	43
FIGURA 15-	OVARIECTOMIA EM RATAS.....	44

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1-	GANHO DE MASSA CORPORAL DOS ANIMAIS DURANTE 90 DIAS DE TRATAMENTO.....	50
GRÁFICO 2-	MASSA CORPORAL DOS ANIMAIS NO DIA DO SACRIFICIO....	51
GRÁFICO 3-	NÚMERO DE ANIMAIS QUE EJACULARAM APÓS O TRATAMENTO.....	55
GRÁFICO 4-	LATÊNCIA DE MONTA DE ANIMAIS TRATADOS POR 90 DIAS.....	57
GRÁFICO 5-	LATÊNCIA DE PENETRAÇÃO DE ANIMAIS TRATADOS POR 90 DIAS.....	57
GRÁFICO 6-	LATÊNCIA DE EJACULAÇÃO DE ANIMAIS TRATADOS POR 90 DIAS.....	58
GRÁFICO 7-	LATÊNCIA DE PÓS-EJACULAÇÃO DE ANIMAIS TRATADOS POR 90 DIAS.....	59
GRÁFICO 8-	NÚMERO DE PENETRAÇÕES ATÉ A EJACULAÇÃO.....	59
GRÁFICO 9-	NÚMERO DE PENETRAÇÕES TOTAIS DE ANIMAIS TRATADOS POR 90 DIAS.....	60
GRÁFICO 10-	DOSAGEM HORMONAL DE ANDROGÊNIOS EM FEZES DE ANIMAIS TRATADOS POR 90 DIAS.....	62
GRÁFICO 11-	VARIAÇÃO HORMONAL DE ANDROGÊNIOS EM ANMAIS TRATADOS COM PAROXETINA POR 90 DIAS.....	62

LISTA DE TABELAS

TABELA 1-	MASSA ABSOLUTA E RELATIVA DOS ÓRGÃOS DE ANIMAIS MACHOS TRATADOS POR 90 DIAS.....	52
TABELA 2-	MASSA ABSOLUTA E RELATIVA DOS ÓRGÃOS SEXUAIS DE ANIMAIS MACHOS TRATADOS POR 90 DIAS.....	53
TABELA 3-	AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO SEXUAL DE RATOS MACHOS ADULTOS SEXUALMENTE EXPERIENTES ANTES DO TRATAMENTO.....	54
TABELA 4-	AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO SEXUAL DE RATOS MACHOS ADULTOS SEXUALMENTE EXPERIENTES DEPOIS DO TRATAMENTO.....	56
TABELA 5-	AVALIAÇÃO ESPERMÁTICA EM ANIMAIS EXPOSTOS AO <i>Hypericum perforatum</i> E A PAROXETINA POR 90 DIAS.....	61
TABELA 6-	DOSAGEM HORMONAL DE ANDROGÊNIOS EM FEZES DE ANIMAIS EXPOSTOS POR 90 DIAS.....	63

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

H	- <i>Hypericum perforatum</i>
Min	-minutos
Seg	-segundos
Kg	-quilograma
g	-grama
n	-número de animais
ml	-mililitro
%	-percentual
<i>p</i>	-nível de significância estatística
°C	-grau Celsius
mm	-milímetro
ng	-nanograma
mg	-miligrama
µg	-micrograma
dl	-decilitros
cm	-centímetros
NA	-noradrenalina
5-HT	-serotonina
DA	-dopamina
IMAO	-inibidores da monoamina oxidase
ATC	-antidepressivo tricíclico
ISRS	-inibidores seletivos da recaptção de serotonina
GnRH	-hormônio liberador de gonadotropinas
LH	-hormônio luteinizante
FSH	-hormônio folículo estimulante

LISTA DE SIGLAS

- ICD** - *International Classification of Diseases*
- FDA** - Food and Drug Administration
- WHO** - *World Health Organization*- Organização Mundial da Saúde
- DSM** - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Manual Diagnóstico Estatístico de Transtornos Mentais
- UFPR** -Universidade Federal do Paraná

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	17
2.1	FUNÇÃO SEXUAL MASCULINA	17
2.1.1	Anatomia e Fisiologia Sexual Masculina.....	17
2.1.2	Espermatogênese.....	19
2.1.3	Ato Sexual Masculino.....	21
2.1.3.1	Estimulação sexual.....	21
2.1.3.2	Ereção.....	21
2.1.3.3	Emissão e ejaculação.....	22
2.1.4	Controle Hormonal da Função Sexual Masculina.....	23
2.2	DISFUNÇÃO SEXUAL	25
2.3	ANTIDEPRESSIVOS	27
2.3.1	Antidepressivos Tricíclicos (ATC).....	27
2.3.2	Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO).....	29
2.3.3	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina(ISRS).....	31
2.3.4	<i>Hypericum perforatum</i> L.....	32
2.3.4.1	Classificação e aspectos botânicos.....	32
2.3.4.2	Histórico da planta.....	33
2.3.4.3	Constituintes químicos do <i>Hypericum perforatum</i>	34
2.3.4.4	Farmacocinética.....	36
2.3.4.5	Doses.....	36
2.3.4.6	Principais atividades biológicas.....	37
2.3.4.7	Efeitos Adversos.....	38
3	JUSTIFICATIVA	39
4	OBJETIVOS	40
4.1	OBJETIVOS GERAIS.....	40
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
5	MATERIAL E MÉTODOS	41

5.1	ANIMAIS.....	41
5.2	SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS.....	41
5.3	DOSES E TRATAMENTO.....	41
5.4	SELEÇÃO DOS RATOS MACHOS SEXUALMENTE EXPERIENTES	43
5.5	PREPARAÇÃO DAS FÊMEAS SEXUALMENTE RECEPTIVAS.....	43
5.6	DESENHO EXPERIMENTAL.....	45
5.7	PARÂMETROS AVALIADOS.....	46
5.7.1	Comportamento Sexual.....	46
5.7.1.1	Indução do estro em fêmeas castradas.....	46
5.7.1.2	Filmagem do comportamento sexual dos machos.....	46
5.7.1.3	Avaliação do comportamento sexual.....	47
5.7.2	Determinação da Massa Corporal e Massa Absoluta e Relativa dos Órgãos.....	48
5.7.3	Contagem Espermática.....	48
5.7.4	Dosagem Hormonal.....	49
5.8	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	49
6	RESULTADOS	50
6.1	AVALIAÇÃO DA MASSA CORPORAL.....	50
6.1.1	Massa Corporal Durante o Tratamento.....	50
6.1.2	Massa Corporal no Dia do Sacrifício.....	51
6.2	MASSA ABSOLUTA E RELATIVA DOS ÓRGÃOS.....	51
6.3	COMPORTAMENTO SEXUAL.....	54
6.3.1	Avaliação do Comportamento Sexual Antes do Tratamento.....	54
6.3.2	Avaliação do Comportamento Sexual Depois do Tratamento.....	55
6.4	Avaliação da Contagem Espermática.....	60
6.5	Dosagem Hormonal.....	61
7	DISCUSSÃO	64
8	CONCLUSÃO	74
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

1 INTRODUÇÃO

A depressão, ou mais especificamente depressão maior, é definida como um distúrbio afetivo, no qual o indivíduo apresenta humor deprimido ou perda de interesse por atividades que antes eram consideradas prazerosas (anedonia) (DSM-IV, 2002). Ela é um dos mais freqüentes distúrbios encontrados na prática médica e de acordo com a *World Health Organization* (WHO), ela acomete aproximadamente 121 milhões de pessoas em todo mundo e somente 25% destas tem acesso a tratamento adequado (WHO, 2007). A depressão será responsável por um grande número de casos de morte nos próximos dez anos e, aproximadamente, um quinto da população mundial terá pelo menos um episódio depressivo no decorrer da vida. Dentre esses episódios 75% são classificados de leve a moderado (BILIA *et al.*, 2002).

A síndrome depressiva é tratada, na maioria das vezes, com uma variedade de medicamentos denominados antidepressivos, os quais exercem efeitos benéficos sobre os sintomas da depressão. A maioria exerce ações importantes sobre a neurotransmissão monoaminérgica (GOODMAN & GILMAN, 2003).

Entretanto, um efeito adverso característico da maioria das drogas antidepressivas é a disfunção sexual, tanto masculina quanto feminina (BRILL, 2004). Vários estudos demonstram que essa alteração tem sido reportada com a utilização de todas as classes de antidepressivos (TAYLOR *et al.*, 2005). Dessa forma, esses e outros efeitos adversos limitam a real eficácia e a aceitabilidade do antidepressivo por parte do paciente que, freqüentemente, descontinua a terapia em poucas semanas sem a orientação médica.

A planta *Hypericum perforatum* L., conhecida popularmente como Erva de São João, tem sido amplamente utilizada e nos últimos dez anos, principalmente na Europa e nos Estados Unidos, o uso dessa planta tornou-se importante como uma terapia alternativa para o tratamento de transtornos do humor, especialmente em casos de depressão leve a moderada (RODRÍGUEZ-LANDA & CONTRERAS, 2003).

Estudos clínicos demonstram que os principais efeitos adversos que aparecem durante o tratamento com *Hypericum perforatum* L são problemas

gastrointestinais, reações alérgicas, fadiga, inquietação, fotossensibilidade e síndrome serotoninérgica, esta quando administrado com outros antidepressivos (RODRÍGUEZ-LANDA & CONTRERAS, 2003).

Vários trabalhos apresentam a planta como um meio alternativo para o tratamento de depressão principalmente por esta não apresentar tantos efeitos adversos dentre eles disfunção sexual. Todavia, relatos clínicos têm sugerido que o *Hypericum perforatum* L pode também induzir disfunção sexual, incluindo disfunção erétil e retardo do orgasmo (BHOPAL, 2001; ASSALIAN, 2000). Um estudo realizado com *Hypericum perforatum* L demonstrou que ele é capaz de inibir a contratilidade das vias deferentes de ratos e humanos (CAPASSO *et al.*, 2005). Dessa forma, esses dados levam a suspeita de que essa planta pode provocar algum tipo de disfunção sobre o sistema reprodutor masculino.

Devido à falta de estudos relacionando o sistema reprodutor e *Hypericum perforatum* L. este trabalho teve como objetivo avaliar os possíveis efeitos adversos desta planta sobre o sistema reprodutor masculino de ratos (Wistar), após exposição crônica. Para tanto, foram realizados testes comportamentais sexuais e vários outros testes toxicológicos reprodutivos pré-clínicos complementares.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 FUNÇÃO SEXUAL MASCULINA

A reprodução é um processo fundamental para a manutenção e perpetuação das espécies (ANTUNES-RODRIGUES & FAVARETTO, 1999) e a atividade sexual humana envolve uma interação de componentes fisiológicos, psicológicos e comportamentais (LEVIN & RILEY, 2007). As funções reprodutivas masculina podem ser divididas em três grupos principais: espermatogênese, ato sexual masculino e a regulação hormonal e neural da função reprodutiva (GUYTON, 2002).

2.1.1 Anatomia e Fisiologia Sexual Masculina

O sistema reprodutivo masculino é formado por diversas glândulas e ductos que exercem a função produzir, transportar e eliminar para o meio externo os gametas masculinos (espermatozóides) e, também, de produzir e secretar o hormônio sexual masculino, testosterona.

Esse sistema é formado pelos testículos, epidídimos, canais deferente, ducto ejaculador, uretra, pênis e pelas glândulas acessórias. Estas incluem as vesículas seminais, a próstata e as glândulas uretrais (**FIGURA 1**) (GUYTON, 2002).

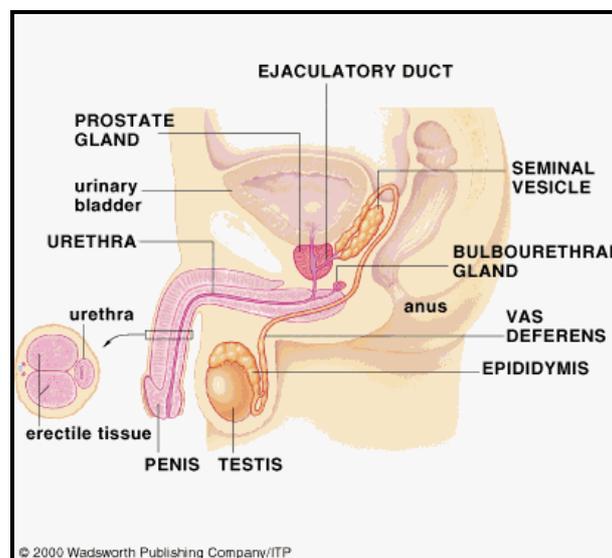


FIGURA 1-SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO

FONTE: <http://www.sci.sdsu.edu/classes/bio100/Lectures/Lect+18/Image281.gi>

Os testículos são as principais glândulas desse sistema e podem ser divididos, funcionais e anatomicamente, em duas partes: tecido intersticial (células de Leydig) e túbulos seminíferos (células de Sertoli), responsáveis pela esteroidogênese (produção de testosterona) e pela espermatogênese (produção de espermatozóides), respectivamente (**FIGURA 2**) (ANTUNES-RODRIGUES & FAVARETTO, 1999).

Os túbulos seminíferos produzem diariamente em média 120 milhões de espermatozóides. Ao serem produzidos, eles são lançados nos epidídimos onde ficam armazenados (18 a 24 horas) e adquirem a capacidade de motilidade, embora várias proteínas inibitórias no líquido do epidídimo ainda impeçam a motilidade final até depois da ejaculação. Ao saírem do epidídimo, os espermatozóides caem no canal deferente onde ficam armazenados até o momento da ejaculação.

Durante o ato sexual, os espermatozóides percorrem o canal deferente e desembocam no ducto ejaculador que recebe, também, conteúdo das vesículas seminais e da próstata. A primeira glândula secreta um material mucóide (líquido seminal) que contém substâncias que são de considerável valor nutritivo para os espermatozóides. A próstata secreta um líquido ralo e leitoso (líquido prostático) que contém cálcio, fosfato e enzimas, o que torna esse líquido ligeiramente alcalino, ajudando a neutralizar a acidez dos outros líquidos seminais durante a ejaculação, aumentando, assim, a motilidade e a fertilidade dos espermatozóides.

Em seguida, os espermatozóides passam do canal ejaculador para a uretra e, por fim, para o meio externo. A uretra é suprida por muco proveniente de um grande número de glândulas uretrais localizadas ao longo de toda sua extensão, principalmente, das glândulas bulbouretrais. Esse muco auxilia na motilidade dos espermatozóides durante o ato sexual (GUYTON, 2002).

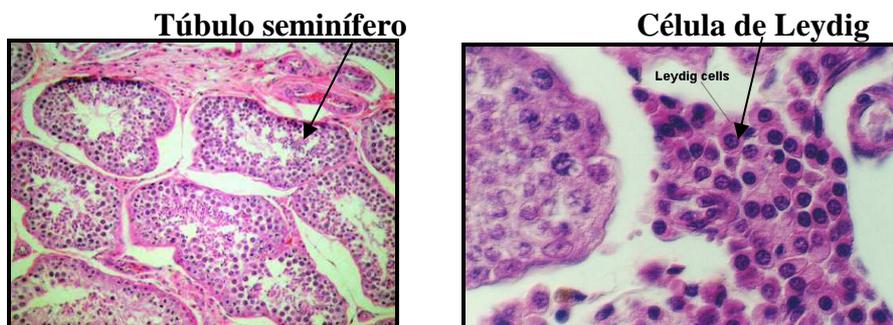


FIGURA 2-TÚBULOS SEMINÍFEROS E CÉLULAS DE LEYDIG

FONTE: http://cellbio.utmb.edu/microanatomy/Male_Reproductive/Testis_and_ducts.htm

2.1.2 Espermatogênese

O processo de espermatogênese constitui um processo dinâmico que ocorre nos túbulos seminíferos durante a vida sexual ativa do homem. Inicia-se, em média, aos 13 anos de idade e prossegue durante a maior parte da vida diminuindo acentuadamente na velhice. Através de várias divisões celulares, as células epiteliais germinativas denominadas de espermatogônias, presentes nos túbulos seminíferos, formam ao final de aproximadamente 75 dias os espermatozóides.

Durante um período de 24 horas, cada espermatogônia migra entre as células de Sertoli, que fornecem suportes estruturais, nutricionais e regulatório para as células germinativas, e através de várias divisões mitóticas forma mais espermatogônias (período germinativo). Cada uma dessas células torna-se, então, progressivamente modificada e aumentada (período de crescimento) passando a ser chamada de espermatócito primário. Em seguida, estas células sofrem divisão celular meiótica e formam os espermatócitos secundários, que por sua vez também se dividem e formam as espermatídes (período de maturação), que acabam se modificando e transformando-se em espermatozóides (período de diferenciação) (**FIGURA 3**) (GUYTON, 2002).

Os espermatozóides são compostos de cabeça e cauda (**FIGURA 4**). A cabeça é constituída pelo núcleo condensado da célula e no lado externo dos dois terços anteriores da cabeça existe um capuz denominado acrossoma, que é formado principalmente por enzimas que desempenham papel importante durante a fertilização. A cauda denomina-se flagelo e contém um grande número de mitocôndrias responsáveis pelo fornecimento de energia que gera o batimento do flagelo e a motilidade dos espermatozóides. Estes se deslocam em meio líquido, com velocidade de aproximadamente 1 a 4 mm/min (GUYTON, 2002).

Todo o processo de espermatogênese é controlado por vários hormônios dentre eles o hormônio gonadotrópico da hipófise anterior (GnRH), o hormônio folículo estimulante (FSH), o hormônio luteinizante (LH) e a testosterona (GUYTON, 2002), ou seja, necessita da integridade do eixo hipotálamo-hipofise-gônadas (ANTUNES-RODRIGUES & FAVARETTO, 1999).

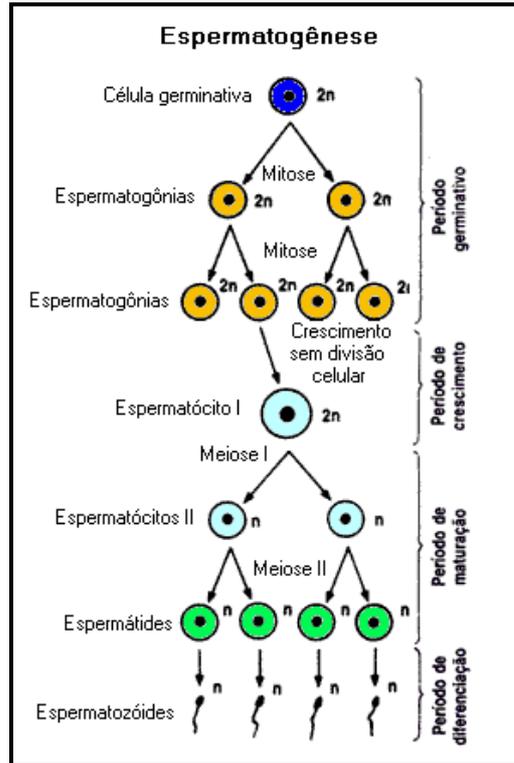


FIGURA 3-ESPERMATOGÊNESE HUMANA

FONTE: <http://www.rincon.com.br/Imagens/ggEspermatogenese.gif>

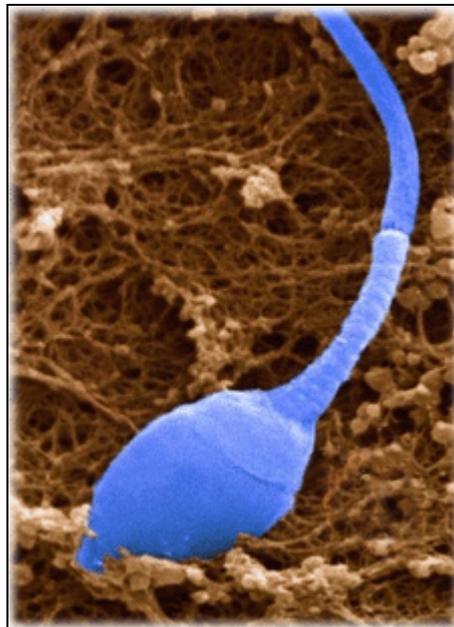


FIGURA 4-ESPERMATOZÓIDE HUMANO

FONTE: <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeOcho/Articulos/Actualidad/enoma/archivosGif/espermatozoide.gif>

2.1.3 Ato Sexual Masculino

A seqüência de eventos que caracterizam o ato sexual é descrita como ciclo de resposta sexual humano. Este ciclo é identificado por quatro fases chamadas: estimulação sexual (libido - consiste no desejo da atividade sexual), excitação sexual (fase de estimulação associada com alterações fisiológicas), orgasmo (relacionada a contrações rítmicas dos músculos do períneo e órgãos reprodutores) e, por fim, a resolução (fase de relaxamento muscular e sensação de bem-estar geral) (DSM-IV, 2002). O tempo e a intensidade destas fases variam grandemente entre os indivíduos. A excitação e a resolução são as fases mais longas e o orgasmo é usualmente a fase mais curta. Nos homens, todo o ciclo sexual tende a ser estereotipado com pouca variação entre os indivíduos (GREGER & WINDHORST, 1996).

2.1.3.1 Estimulação sexual

Os fatores de estimulação sexual podem ser psicogênicos ou reflexogênicos. A estimulação sexual psicogênica é ativada por impulsos que chegam de áreas sensoriais (visão, olfato, paladar) ou pela imaginação de fantasias sexuais em algumas áreas cerebrais específicas. A estimulação reflexogênica surge da estimulação direta dos órgãos genitais e/ou de áreas eróticas (mamilos e períneo) (LEVIN & RILEY, 2007).

2.1.3.2 Ereção

A ereção constitui o primeiro efeito da excitação sexual masculino sendo o grau de ereção proporcional ao grau de estimulação, seja ela psíquica ou física.

A ereção é causada por impulsos parassimpáticos que partem da porção sacra da medula espinhal, através dos nervos pélvicos, até o pênis. Acredita-se que essas fibras parassimpáticas secretem, além de acetilcolina, óxido nítrico. Este relaxa, principalmente, as artérias e o tecido erétil (corpo cavernoso e esponjoso) do pênis. Esse tecido erétil é formado por uma rede trabecular de fibras musculares e por vários sinusóides que, em condições normais, estão relativamente vazios, mas que ficam enormemente dilatados quando o sangue arterial flui para o seu interior,

sob pressão, enquanto ocorre oclusão parcial do efluxo venoso. Além disso, os corpos eréteis são circundados por fortes túnicas fibrosas.

Assim, a pressão elevada no interior dos sinusóides provoca a expansão do tecido erétil em grau tão acentuado que o pênis fica rígido e alongado, constituindo o fenômeno da ereção. Os impulsos parassimpáticos, além de promoverem a ereção, induzem também a secreção de muco pelas glândulas uretrais e bulbouretrais. Esse muco flui pela uretra durante o coito e ajuda na lubrificação (GUYTON, 2002).

2.1.3.3 Emissão e ejaculação

A emissão e a ejaculação constituem a culminação do ato sexual masculino e esse período é denominado de orgasmo. Quando o estímulo sexual fica extremamente intenso, os centros reflexos da medula espinhal começam a emitir impulsos simpáticos, que partem da região toracolombar da medula, e dirigem-se para os órgãos genitais pelos plexos simpáticos hipogástrico e pélvico, para iniciar a emissão, o precursor da ejaculação (GUYTON, 2002).

A emissão começa com a contração do canal deferente para causar a expulsão dos espermatozoides para a uretra interna. A seguir, ocorrem contrações nas paredes musculares da vesícula seminal e da próstata, que expõem seus líquidos também para a uretra, forçando os espermatozoides para frente. Todos esses líquidos misturam-se ao muco na uretra formando o sêmen (GUYTON, 2002).

O enchimento da uretra interna com sêmen desencadeia sinais sensoriais que são transmitidos pelos nervos pudendos, para a região sacra da medula espinhal, dando a sensação de súbita plenitude nos órgãos genitais internos. Além disso, esses sinais excitam ainda mais a contração rítmica dos órgãos sexuais internos e também produzem a contração dos músculos isquiocavernoso e bulbocavernoso que comprimem as bases do tecido erétil peniano. Esses efeitos em conjunto causam aumento rítmico da pressão do tecido erétil do pênis e dos ductos genitais e da uretra, que ejaculam o sêmen da uretra para o exterior. Ao mesmo tempo, as contrações rítmicas dos músculos pélvicos e, até mesmo, de alguns dos músculos do tronco causam movimento de propulsão da pelve e do pênis, que também ajudam a propelir o sêmen.

Ao seu término, a excitação sexual masculina desaparece quase por completo dentro de 1 a 2 minutos, e a ereção peniana cessa, processo denominado de resolução (GUYTON, 2002).

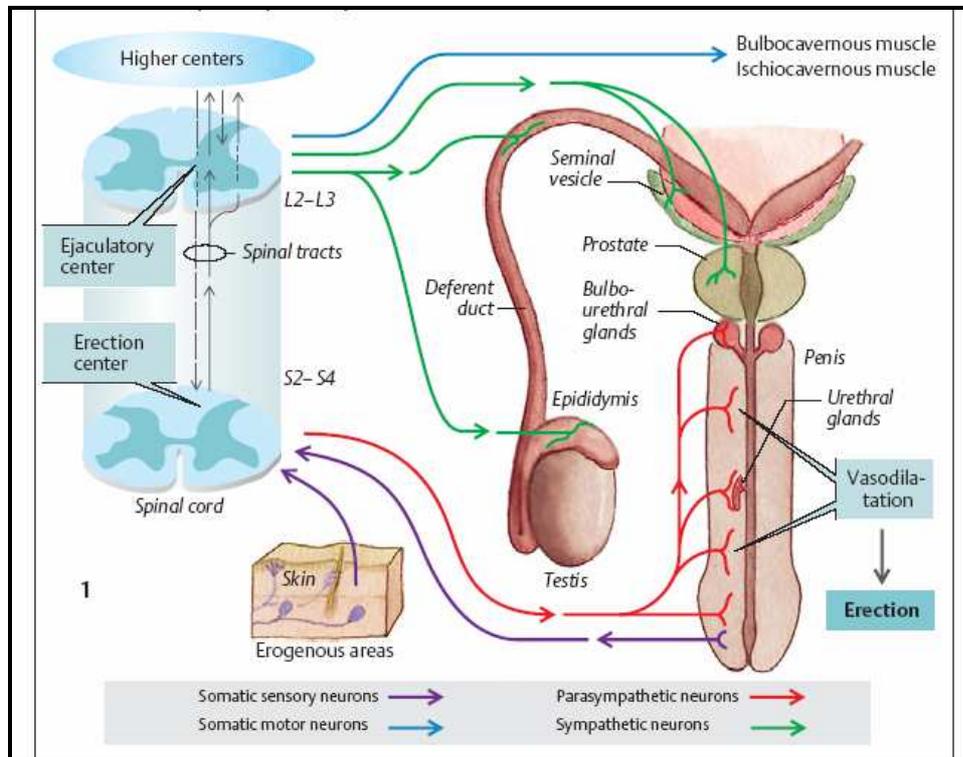


FIGURA 5-CONTROLE NEURAL DA EREÇÃO E EJACULAÇÃO
FONTE: DESPOPOULOS & SILBERNAGL (2003)

2.1.4 Controle Hormonal da Função Sexual Masculina

Os testículos secretam vários hormônios sexuais masculinos, que são coletivamente chamados androgênios incluindo a testosterona, a diidrotestosterona e androstenediona. A testosterona é o mais abundante e principal hormônio masculino e, no adulto, a concentração plasmática é, em média, de 500 a 800 ng/dl (GUYTON, 2002).

Os maiores níveis de testosterona que são secretados ocorrem no primeiro trimestre e início do segundo trimestre de vida intra-uterina, ao nascimento, durante a puberdade e na vida adulta do homem, diminuindo gradualmente na velhice (SNYDER, 2006).

A testosterona é sintetizada pelas células de Leydig a partir da molécula de colesterol (ANTUNES-RODRIGUES & FAVARETTO, 1999). O hormônio luteinizante

(LH) é o principal estímulo à produção e secreção de testosterona nos homens. Esse hormônio é secretado pela hipófise anterior e essa secreção é regulada positivamente pelo hormônio de liberação de gonadotropina (GnRH) e, negativamente pela própria testosterona, por meio de uma alça de retroalimentação negativa. O hormônio LH liga-se a receptores presentes na membrana das células de Leydig e desencadeia através da ativação de proteínas quinases, uma série de reações intracelulares que culminam com a síntese dos andrógenos. A secreção de testosterona é pulsátil e diurna e as concentrações plasmáticas mais altas ocorrem por volta das oito horas e as mais baixas por volta das 20 horas (SNYDER, 2006).

Uma vez liberados na circulação, os hormônios andrógenos têm efeitos sobre vários tecidos andrógeno-dependentes e um dos mecanismos pelos quais são mediados esses efeitos variados é o metabolismo da testosterona em dois outros esteróides ativos, a diidrotestosterona e o estradiol (**FIGURA 6**) (ANTUNES-RODRIGUES & FAVARETTO, 1999).

Os efeitos biológicos da testosterona podem ser considerados conforme o receptor que ela ativa e os tecidos nos quais esses efeitos ocorrem. A testosterona pode atuar diretamente ou indiretamente, após conversão em diidrotestosterona pela enzima 5 α -redutase, com ambos ligando-se a receptores de androgênios-NR3A. Os principais locais onde ocorre essa conversão são a próstata, a vesícula seminal e o epidídimo. Ou ainda, a testosterona pode atuar como um estrogênio, mediante conversão em estradiol pela enzima aromatase, através da ligação do estradiol ao receptor de estrogênios. Este tipo de reação ocorre principalmente no hipotálamo, hipófise e nas mamas (ANTUNES-RODRIGUES & FAVARETTO, 1999).

Após ser secretado, o hormônio testosterona é responsável por três principais eventos: induzir a espermatogênese, produzir os efeitos de virilização masculina e controlar os comportamentos relacionados ao ato sexual masculino.

O comportamento sexual masculino em todos os animais vertebrados é dependente de testosterona. Em ratos, o hormônio que ativa o comportamento sexual é o estradiol, assim proposto pela “Hipótese da aromatização”. Este hormônio é responsável por ativar uma cascata comportamental e contribuir para a motivação sexual e para a realização dos reflexos genitais (HULL & DOMINGUEZ, 2007).

A testosterona é metabolizada, principalmente, no fígado em compostos inativos, a androsterona e deidroepiandrosterona, sendo simultaneamente, conjugada a glicuronídeos. Esses conjugados são excretados para o intestino, pela

bile hepática, ou para urina, pelos rins (ANTUNES-RODRIGUES & FAVARETTO, 1999).

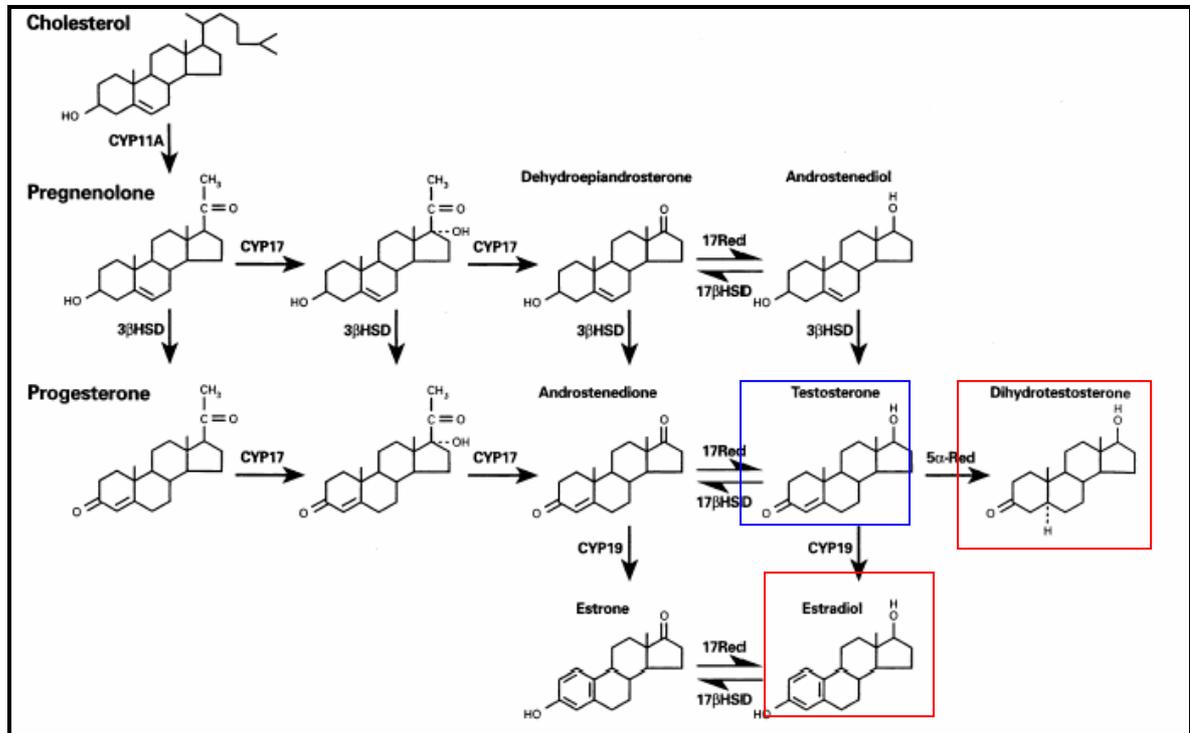


FIGURA 6-SÍNTESE DE HORMÔNIOS ESTERÓIDES
FONTE: HENDRICK (2000)

2.2 DISFUNÇÃO SEXUAL

Disfunção sexual pode ser definida como qualquer alteração em alguma das fases do ciclo de resposta sexual humano como inibição do desejo e da excitação sexual; inibição, retardo ou ausência de ejaculação nos homens e nas mulheres, ou ainda, dor durante a relação sexual.

As possíveis causas dessas alterações podem incluir tanto fatores psicológicos, como a insatisfação com a relação interpessoal ou o aparecimento de doenças psiquiátricas, quanto fatores fisiológicos, como desordens circulatórias que causem disfunção erétil em homens (MONTGOMERY *et al.*, 2002).

Na população em geral a ocorrência de disfunção sexual está longe de ser uma doença pouco comum. Baseados em estudos de prevalência em várias regiões dos Estados Unidos, Laumann *et al.*, (1999) reportaram que entre as mulheres os principais problemas sexuais incluem diminuição da libido (22%), problemas de excitação sexual (14%) e dor durante a relação (7%), pelo menos em alguma fase

de sua vida. Já entre os homens, as maiores incidências são de ejaculação precoce (21%), disfunção erétil (5%) e diminuição de libido (5%) (LAUMANN *et al.*, 1999 *apud* MONTGOMERY *et al.*, 2002).

No Brasil um estudo realizado através de questionários, com homens e mulheres de 40 a 80 anos, demonstrou que o principal problema sexual entre os homens é de ejaculação precoce (30%) seguido pela incapacidade de alcançar o orgasmo (14%), dificuldades de ereção (13%) e falta de interesse sexual (11%). Entre as mulheres, os problemas mais comuns foram dificuldades de lubrificação (23%) e falta de interesse sexual (23%) (JUNIOR *et al.*, 2005).

A prevalência de altas incidências de comprometimento da função sexual, seja por qualquer motivo, leva a uma piora na qualidade de vida dessas pessoas ocasionando prejuízos no âmbito social e pessoal.

Nos últimos anos vem aumentando o interesse pelo conhecimento de disfunção sexual como um potencial efeito colateral de várias drogas. Medicamentos como antihipertensivos e antipsicóticos são bem conhecidos por provocarem disfunção sexual. Esse tipo de alteração é classificado pelo Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais como disfunção sexual induzida por substâncias, a qual ocorre somente em contato com uma determinada droga e é explicada pelos efeitos fisiológicos diretos desta (DSM-IV, 2002).

Medicamentos antidepressivos também têm sido demonstrados por causarem disfunção sexual em uma significativa parcela de pacientes que são tratados com esses fármacos (SAKS, 1999). O número de estudos examinando os efeitos indesejáveis dos antidepressivos na função sexual vem aumentando de maneira considerável (KENNEDY *et al.*, 1999).

A disfunção sexual mais comum associada ao uso de antidepressivos é a ejaculação tardia (MONTGOMERY *et al.*, 2002); entretanto, vários outros tipos de disfunção são relatados e podem ser classificadas da seguinte maneira:

- alteração do desejo sexual, incluindo diminuição ou falta de desejo;
- disfunção de ejaculação e orgasmo, incluindo anorgasmo, hiperorgasmo, orgasmo doloroso e inibição de ejaculação;
- problemas de ereção (impotência);
- outros problemas, incluindo redução da satisfação sexual, lubrificação e problemas de estimulação sexual (TAYLOR *et al.*, 2005).

A disfunção sexual tem sido relatada com maior frequência para três classes especiais de antidepressivos; os antidepressivos tricíclicos, os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e os inibidores da monoamina oxidase (MONTGOMERY *et al.*, 2002).

2.3 ANTIDEPRESSIVOS

A neurotransmissão de monoaminas no cérebro como da serotonina, noradrenalina e dopamina ocorrem em circuitos neurais os quais enviam projeções para várias regiões do cérebro como o sistema límbico e o córtex cerebral e também, projeções descendentes para o controle do sistema nervoso autônomo. Esses circuitos controlam muitos aspectos de funções comportamentais, incluindo respostas de humor, ansiedade e o comportamento sexual.

A principal teoria para a origem da depressão propõe ser a depressão causada por uma deficiência na neurotransmissão monoaminérgica em certos locais no cérebro. Assim, drogas que facilitam a ação de monoaminas, na fenda sináptica, são utilizadas como medicamentos antidepressivos.

O aumento da atividade monoaminérgica pode ocorrer de várias formas, incluindo diminuição na recaptção do neurotransmissor por bloqueio da proteína transportadora, diminuição do metabolismo por inibição de enzimas de degradação e aumentando a liberação do neurotransmissor por bloqueio de auto-receptores inibitórios (NASH & NUTT, 2007).

Dessa forma, a maioria dos antidepressivos tem ações importantes sobre a neurotransmissão monoaminérgica, principalmente noradrenalina, dopamina e serotonina (GOODMAN & GILMAN, 2003; HAMON & BOURGOIN, 2006).

Os mecanismos pelos quais esses medicamentos causam disfunção sexual envolvem complexas interações entre esses sistemas de monoaminas. Os efeitos adversos sexuais podem ser causados central ou periféricamente e podem resultar de mudanças na função de um ou mais neurotransmissores (TAYLOR *et al.*, 2005).

2.3.1 Antidepressivos Tricíclicos (ATC)

A imipramina foi o primeiro composto dessa classe a descobrirem o tão quanto ela era eficaz no tratamento da depressão. Outros exemplos incluem a

amitriptilina, clomipramina, desipramina, nortriptilina e protriptilina (RANG *et al.*, 2001).

Todos os compostos desse grupo apresentam uma estrutura molecular semelhante com um núcleo molecular de três anéis, daí serem chamados de antidepressivos tricíclicos (**FIGURA 7**) (GOODMAN & GILMAN, 2003).

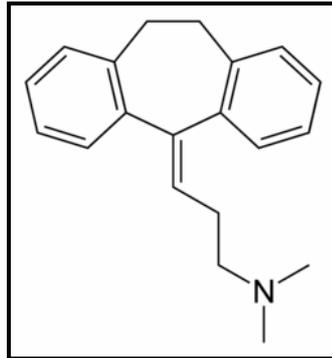


FIGURA 7- ESTRUTURA QUÍMICA DA AMITRIPTILINA

FONTE: http://pt.wikipedia.org/wiki/Antidepressor_triciclico

O efeito antidepressivo desses medicamentos consiste em bloquear a recaptação de noradrenalina e, em alguns casos, também de serotonina nas terminações nervosas através de sua competição e bloqueio pelo sítio de ligação da proteína transportadora (**FIGURA 8**). De maneira indireta, os tricíclicos parecem aumentar a neurotransmissão ao bloquear, também, os receptores α_2 -adrenérgicos pré-sinápticos inibitórios (RANG *et al.*, 2001).

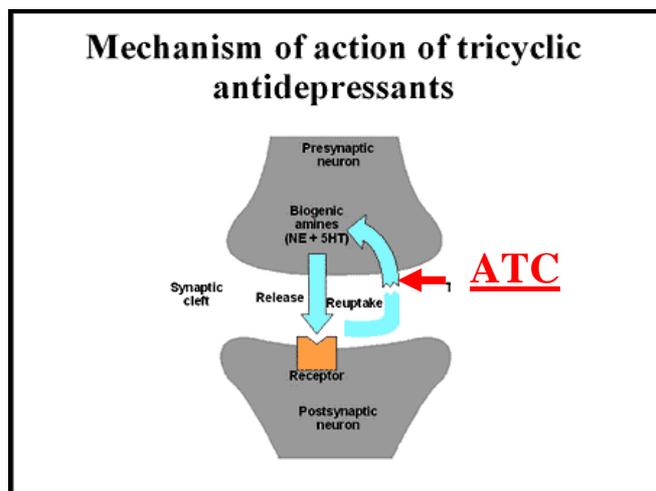


FIGURA 8- MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS

FONTE: <http://www.medscape.com/pi/editorial/cmecircle/2001/220/slide10.gif>

Além de esses medicamentos agirem aumentando a neurotransmissão monoaminérgica eles também atuam com propriedades antagonistas em receptores muscarínicos, histamínicos e α 1-adrenérgicos promovendo ações responsáveis pelos efeitos adversos da droga. Dentre esses efeitos incluem-se sedação, constipação, hipotensão, ganho de peso corporal e distúrbios de memória (HAMON & BOURGOIN, 2006). Alguns antidepressivos tricíclicos também podem antagonizar receptores de serotonina 5HT₂ (NASH & NUTT, 2007).

Disfunção sexual também aparece como um efeito adverso de antidepressivos tricíclicos (KENNEDY, 2006). Huang (1997) e Saks (1999) já haviam relatado que tricíclicos como amitriptilina e imipramina podem causar efeitos sexuais adversos. Alguns estudos demonstram que 20% dos pacientes tratados com essa classe de antidepressivos apresentam redução de libido e que 30% tem orgasmo prejudicado (SAKS, 1999). A clomipramina é responsável por 96% da incidência de anorgasmo associado com o uso de antidepressivos (ROTHSCHILD, 2000). Os tricíclicos, principalmente a clomipramina, também estão relacionados com o aumento significativo da latência de ejaculação em pacientes que sofrem de ejaculação precoce. Este efeito parece ocorrer como consequência do aumento da neurotransmissão central de serotonina (SEO *et al.*, 2001).

Além de agirem alterando a atividade de vários neurotransmissores centralmente, esses antidepressivos podem promover ação periférica nos órgãos reprodutores. Medina *et al.*, (2002) demonstraram que a amitriptilina age na musculatura lisa, dos ductos sexuais deferentes de humanos, inibindo a contração destes por agir como um antagonista de receptores adrenérgicos inibindo a entrada de cálcio.

2.3.2 Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO)

A enzima monoamina oxidase (MAO) é encontrada em quase todos os tecidos e existe em duas formas moleculares: a MAO-A e a MAO-B. Estas são de localização intracelular associada principalmente com as mitocôndrias e exercem a função de degradar as monoaminas endógenas e exógenas em todo corpo. A MAO-A possui preferência de substrato para a 5-HT e constitui o principal alvo dos antidepressivos IMAO. A MAO-B possui preferência para a feniletilamina, e ambas

as enzimas atuam sobre a degradação de noradrenalina e dopamina (RANG *et al.*, 2001).

Historicamente, o primeiro antidepressivo usado na prática clínica foi um IMAO. No final dos anos de 1950, a iproniazida, inicialmente utilizada para o tratamento de tuberculose, passou a ser usada para tratar pacientes deprimidos. Exemplos dessa classe de medicamentos incluem fenelzina e tranilcipromina, inibidores não-seletivos da MAO, a selegilina, seletivo para a MAO-B. Todos esses fármacos promovem inativação irreversível da enzima causando interrupção prolongada da degradação das monoaminas que pode estender-se por até 2 semanas após a interrupção do tratamento (**FIGURA 9**). Atualmente, são desenvolvidos inibidores seletivos e reversíveis da MAO-A de ação curta como a brofaromina, a moclobemida, a toloxatona e a clorgilina (GOODMAN & GILMAN, 2003).

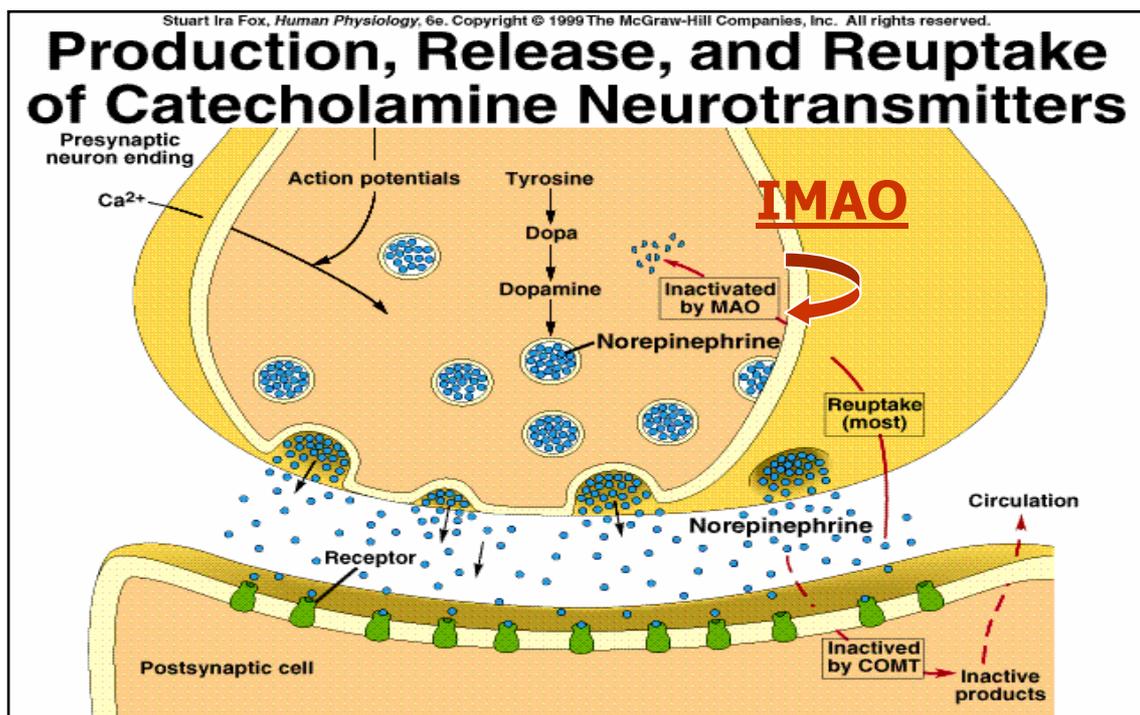


FIGURA 9- MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES DA ENZIMA MONOAMINA OXIDASE
FONTE: HUMAN PHYSIOLOGY (1999)

Da mesma forma que outros medicamentos, os inibidores da MAO também provocam efeitos indesejáveis, os quais podem resultar diretamente da inibição da MAO, porém alguns são produzidos por outros mecanismos. Esses efeitos incluem

hipotensão, estimulação central excessiva, aumento do peso corporal, efeitos colinérgicos (RANG *et al.*, 2001) e disfunção sexual (KENNEDY, 2006).

As principais alterações sexuais as quais os inibidores da MAO estão associados incluem diminuição de libido e diminuição do orgasmo. De acordo com Saks (1999), esses medicamentos estão associados a 30% de diminuição de libido e 40% diminuição de orgasmo.

2.3.3 Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)

No final da década de 80, uma nova classe de antidepressivos foi introduzida no mercado, os chamados inibidores seletivos da recaptação de serotonina, os quais atualmente, são os mais utilizados para o tratamento de depressão (KENT, 2000). O primeiro inibidor desenvolvido foi a zimelidina, entretanto, por ela estar associada com doença febril e paralisia ascendente de Guillain-Barré, ela foi retirada do mercado. Por essa razão, a fluoxetina e a fluvoxamina foram os primeiros inibidores da recaptação de serotonina utilizados amplamente (GOODMAN & GILMAN, 2003).

Esses fármacos elevam a concentração de serotonina, predominantemente na área somatodendrítica dos neurônios serotoninérgicos por bloqueio específico da recaptação (**FIGURA 10**). Esses processos são responsáveis pelo aparecimento dos efeitos terapêuticos e adversos desses medicamentos (YARIS *et al.*, 2003).

Dentre os principais efeitos adversos causados pelos inibidores da recaptação de serotonina estão: náusea, anorexia, insônia (RANG *et al.*, 2001), alterações gastrintestinais e disfunção sexual (HAMON & BOURGOIN, 2006).

Vários estudos clínicos revelam que os antidepressivos que mais provocam riscos à função sexual, tanto de homens quanto de mulheres, são os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (KENNEDY, 2006).

De 30% a 40% dos pacientes tratados com ISRS desenvolvem disfunção sexual, caracterizada principalmente por diminuição de libido, disfunção erétil, anorgasmo e ejaculação tardia (YARIS *et al.*, 2003).

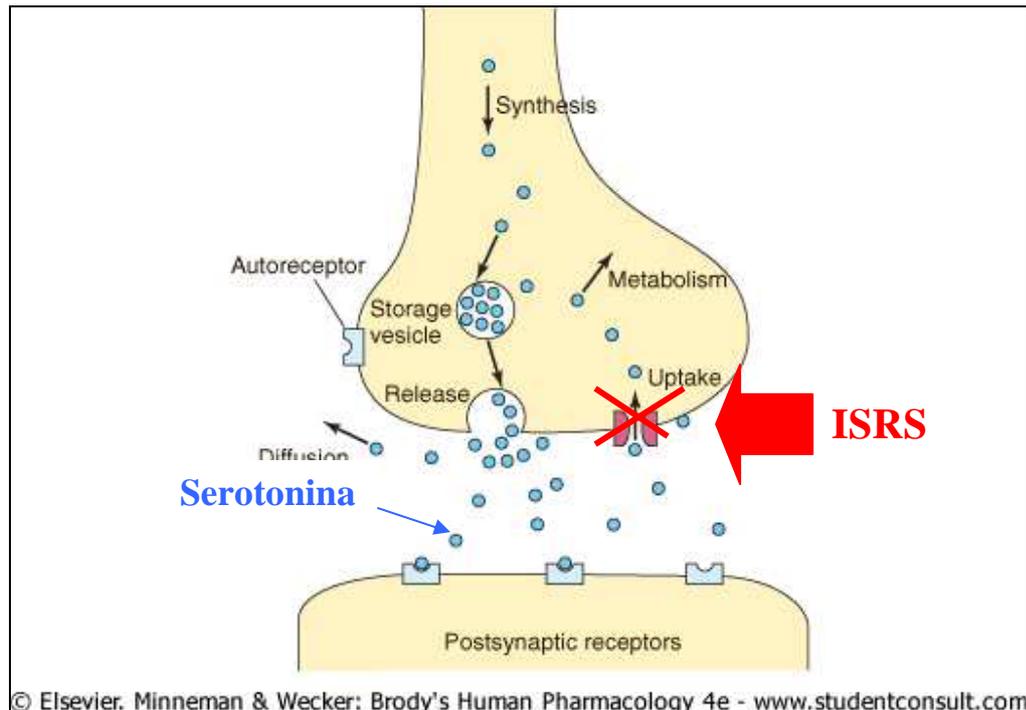


FIGURA 10- MECANISMO DE AÇÃO DOS ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA
FONTE: MINNEMAN & WECKER (2006)

Os ISRS incluem, entre outras, a fluoxetina, zimeldina, paroxetina, sertralina e o citalopram. Desses compostos, a paroxetina é um dos inibidores mais potente da recaptação de serotonina tanto *in vitro* quanto *in vivo*. Além de agir centralmente, a paroxetina também inibe a síntese de óxido nítrico, um mediador da ereção peniana, podendo provocar diminuição da pressão sanguínea nos corpos cavernosos e induzir disfunção erétil (AHN *et al.*, 2005).

A incidência de disfunção sexual é maior para a paroxetina quando comparada a outros ISRS (YARIS *et al.*, 2003). Ela é administrada oralmente e a dose efetiva no tratamento de depressão é de 20 mg/dia. Ela é facilmente absorvida pelo trato gastrointestinal, mas grande parte é metabolizada pelo efeito de primeira passagem hepática. O tempo de meia vida é variável dependendo da dose e duração da administração. Após 15 dias de administração oral de paroxetina o tempo de meia vida é aumentado por até 100% (VASWANI *et al.*, 2003).

2.3.4 *HYPERICUM PERFORATUM* L.

2.3.4.1 Classificação e aspectos botânicos

-Nome científico: *Hypericum perforatum* L. (FIGURA 11)



**FIGURA 11-*Hypericum perforatum* L.
FONTE: BEERHUES (2006)**

-Nomes populares: hipérico, orelha-de-gato, alecrim-bravo, arruda-de-São-Paulo, arruda-do-campo, milfurada, Erva de São João e St. John`s Wort.

-Período de colheita: antes ou durante a florescência (BILIA *et al.*, 2002).

-Partes utilizadas: as preparações farmacêuticas mais comuns são feitas a partir das partes aéreas da planta (MENNINI & GOBBI, 2004).

-Aspectos botânicos: a planta é um arbusto perene pertencente à família das Hypericaceae, ou também chamada Guttiferae, largamente encontrada na Europa, Ásia, norte da África e América do Norte (GAMBARANA *et al.*, 1999). O gênero *Hypericum* é representado por 89 espécies, das quais 43 são endêmicas e a espécie mais abundante e mais conhecida é a *Hypericum perforatum* L. (DAVIS, 1988 *apud* ÇIRAK *et al.*, 2006). Esta possui um tamanho médio de 60 cm. As folhas apresentam pontos transparentes ou glândulas oleosas que secretam óleo formando uma camada incolor sobre as folhas. As flores são amarelo-alaranjadas brilhantes. O cálice e a corola são marcados com pontos pretos; as sépalas e as pétalas são em número de cinco e as pétalas são salpicadas com pontos pretos (BILIA *et al.*, 2002). No Brasil algumas espécies encontradas, principalmente na região sul, são *Hypericum brasiliense*, *Hypericum myrianthum* e *Hypericum caprifoliatum*, a qual também apresenta atividade antidepressiva (DAUDT *et al.*, 2000).

2.3.4.2 Histórico da Planta

Hypericum perforatum L. foi inicialmente conhecida, na antiguidade, como uma planta que possuía propriedades sobrenaturais e, só mais tarde, como planta

medicinal. O nome “hypericum” é derivado do Grego e refere-se à suposta capacidade da planta de fazer as pessoas voarem por poder evocar espíritos. A palavra “perforatum” deriva do Latim “perfurado” porque as folhas, quando submetidas à luz, revelam pontos translúcidos dando a impressão de que as folhas são perfuradas.

A Erva de São João é tradicionalmente utilizada para muitas aplicações terapêuticas. O uso de suas partes florais foi originalmente documentado na Grécia antiga para vários fins terapêuticos como, por exemplo, para o tratamento de feridas, contusões e como diurético, e, atualmente, ela tem sido muito utilizada para o tratamento de doenças psiquiátricas como ansiedade e depressão (BILIA *et al.*, 2002).

2.3.4.3 Constituintes químicos *Hypericum perforatum* L.

Análises fitoquímicas das partes aéreas têm revelado a presença de uma grande variedade de substâncias com atividades biológicas diversas (RODRIGUEZ-LANDA & CONTRERAS, 2003).

GREESON *et al.*, (2001) relacionaram esses principais constituintes:

- Naftodiantronas: hipericina e pseudohipericina (flores e brotos);
- Floroglucínóis: hiperforina e adiperforina (flores e brotos);
- Flavonóides: quercetina (folhas), hiperósido (talo), quercetrina, rutina, campferol, mirecetina, amentoflavona, 13,118-biapegenina (brotos);
- Procianidinas: procianidina, catequina, polímeros, epicatequinas (flores e brotos);
- Tanina: ácido tanínico;
- Aminoácidos: GABA, cisteína, glutamina, leucina, lisina, ortinina, prolina, treonina;
- Óleos essenciais: terpenos e álcool;
- Fenilpropanos: ácido cafeíco, ácido clorogênico;
- Xantonas;
- Outros compostos: ácidos orgânicos, peptídeos, polissacarídeos.

As preparações de *Hypericum perforatum* L. são, freqüentemente, padronizadas pela concentração de hipericina, que pode variar de 0,1 a 0,3% do extrato alcoólico. O conteúdo de hiperforina varia de 1 a 5% e, apesar de ser um composto instável a luz e ao ar, pode ser encontrado e mantido no extrato por longos períodos, se bem estocado (**FIGURA 12**) (MENNINI & GOBBI, 2004).

2.3.4.4 Farmacocinética

Um estudo realizado com ratos por Biber *et al.*, (1998) demonstrou que após a administração oral de 300 mg/kg de extrato de *Hypericum perforatum* L (WS5572, contendo 5% de hiperforina) a concentração plasmática máxima de hiperforina estimada em 3 horas foi de 370ng/ml e o tempo de meia vida de aproximadamente 6 horas (BIBER *et al.*, 1998 *apud* BHATTARAM *et al.*, 2002).

Estudos farmacocinéticos em humanos realizados têm revelado que doses clinicamente relevantes de hipericina (1mg/dia) atingem concentrações plasmáticas máximas após 4-6 horas e permanecem estáveis por até 4 dias. O tempo da absorção de hipericina é de aproximadamente 1 hora e o tempo de eliminação de 25 horas (UPTON *et al.*, 1997; KERB *et al.*, 1994; BROCKMOLLER *et al.*, 1997 *apud* GREESON *et al.*, 2001).

Um outro experimento clínico investigou a farmacocinética do composto hiperforina de um extrato contendo 300mg/kg *Hypericum perforatum* L (14,8mg hiperforina) e foi demonstrado que a concentração plasmática máxima deste composto foi de 150 µg/l em 3,5 horas, o tempo de meia vida de 9 horas e o de eliminação de 12 horas (BIBER *et al.*, 1998 *apud* GREESON *et al.*, 2001).

Embora não ocorra acúmulo de hiperforina no plasma, a concentração plasmática seguindo um regime terapêutico normal é uma concentração similar em magnitude para a fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina (GREESON *et al.*, 2001).

2.3.4.5 Doses

A dose recomendada de *Hypericum perforatum* L, para o tratamento de depressão leve ou moderada, é de 900mg/dia de extrato padronizado de 0,3% hipericina. Altas doses de 1.200 para 1.800 mg/dia têm sido utilizadas para o tratamento de casos de depressão severa (CASS, 2003).

2.3.4.6 Principais atividades biológicas

Atividade antidepressiva

Extratos de *Hypericum perforatum* L são largamente utilizados para o tratamento de depressão. Estudos têm demonstrado que esses extratos são mais efetivos que placebo e semelhantes a outros antidepressivos sintéticos em casos de depressão leve e moderada (BIFFIGNANDI & BILIA, 2000; LINDE & KNUPPEL, 2005).

Inicialmente, sugeria-se que a hipericina era responsável pelo efeito antidepressivo do *Hypericum perforatum* L, devido à sua propriedade de inibir a enzima monoamina oxidase. Entretanto, este efeito só era alcançado quando se utilizavam altas concentrações do extrato, as quais não são utilizadas clinicamente.

Mais tarde observou-se que os extratos inibiam a recaptação de serotonina, dopamina e noradrenalina com alta potência e este efeito foi atribuído a hiperforina (MENNINI & GOBBI, 2004).

Atividade fotodinâmica

Muitas plantas, dentre elas o *Hypericum perforatum* L, possuem propriedade fotodinâmica. A terapia fotodinâmica é baseada na administração de drogas, conhecidas como fotossensíveis, as quais são preferencialmente retidas por tecidos com neoplasias (ZEISSER-LABOUEBE *et al.*, 2006).

A hipericina é um composto fotossensível que demonstra atividade antineoplásica, provavelmente por induzir a apoptose e necrose das células tumorais (SKALKOS *et al.*, 2006).

Atividade antibacteriana

O potencial antibiótico de hiperforina explica o tradicional uso do *Hypericum perforatum* L. para o tratamento local de feridas infecciosas. A hiperforina inibe o crescimento de bactérias gram-positivas, em concentrações bem baixas, mas não de bactérias gram-negativas (BEERHUES, 2006). Estudo realizado por SCHEMPP *et al.*, em 2003, demonstraram que o *Hypericum perforatum* L. é um eficiente

tratamento para dermatite subaguda, entretanto mais estudos devem ser realizados comparando-o com outros tratamentos padronizados.

Indução do citocromo P450 e glicoproteína-P

Recentes estudos têm demonstrado que *Hypericum perforatum* L. e alguns compostos isolados podem ativar ou inibir certos tipos de enzimas, principalmente as enzimas do sistema do citocromo P450. Uma enzima ativada é a glicoproteína-P e as isoformas 3A4, 1A2 e 2C9. Esta ativação pode reduzir os níveis sanguíneos e os efeitos terapêuticos de algumas drogas que são metabolizadas por essas enzimas (BIFFIGNANDI & BILIA, 2000).

Os receptores pregnane X, os quais são responsáveis pela metabolização de hormônios esteróides também são ativados por compostos presentes no extrato (BILIA *et al.*, 2002). Dessa forma, a co-administração de *Hypericum perforatum* L. com outras drogas podem levar a uma redução, ou aumento, dos níveis plasmáticos da droga co-administrada, alterando sua eficácia (BEERHUES, 2006).

2.3.4.7 Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns atribuídos ao *Hypericum perforatum* L. são: irritação gastrintestinal, reações alérgicas, fotossensibilização, fadiga e inquietação.

Hypericum perforatum L. é considerada uma planta segura para o tratamento de depressão por apresentar poucos efeitos adversos, principalmente reprodutivos. Entretanto, pesquisas realizadas com *Hypericum perforatum* L. demonstraram que ela inibe de forma direta a contratilidade das vias deferentes de ratos e humanos, da mesma forma que outros antidepressivos sintéticos como a paroxetina, a qual está associada à ocorrência de disfunção sexual masculina (CAPASSO *et al.*, 2005). Além disso, relatos espontâneos de pacientes que utilizaram *Hypericum perforatum* L. (BHOPAL, 2001; ASSALIAN, 2000) indicam a ocorrência de efeitos adversos na função sexual, o que leva a suspeitar que a planta *Hypericum perforatum* L. possa provocar algum tipo de toxicidade reprodutiva

3 JUSTIFICATIVA

Atualmente, no Brasil e no mundo, há um grande consumo de *Hypericum perforatum* L., principalmente, para o tratamento de transtornos depressivos. Assim, esta planta é considerada, por muitos autores, uma forma segura de tratamento por ela promover poucos efeitos adversos, inclusive não interferindo na função sexual. Entretanto, existem poucos trabalhos que relacionam *Hypericum perforatum* L. com a função sexual masculina.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Este projeto de pesquisa teve como objetivo geral avaliar os possíveis efeitos adversos do *Hypericum perforatum* L. sobre o sistema reprodutor masculino de ratos Wistar tratados pelo medicamento por um período crônico.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar possíveis alterações nos vários parâmetros utilizados nos estudos de comportamento sexual;

- Avaliar o peso relativo e absoluto de órgãos relacionados à reprodução (testículos, epidídimo, próstata, vesícula seminal), assim como dos rins e do fígado para a avaliação de possível toxicidade;

- Avaliar a produção e o número de espermatozóides;

- Avaliar a produção de testosterona, hormônio responsável pelo desenvolvimento e manutenção do sistema reprodutor masculino.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 ANIMAIS

Para a experimentação foram utilizados ratos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus albinus*), machos e fêmeas (com aproximadamente três meses de idade), criados no biotério do Setor de Ciências Biológicas e mantidos no Laboratório de Toxicologia Reprodutiva do Departamento de Farmacologia, ambos na Universidade Federal do Paraná (UFPR). Os animais foram mantidos em sala com temperatura controlada ($20 \pm 2^{\circ}\text{C}$), água e ração comercial ad libitum e iluminação artificial estabelecendo um fotoperíodo de 12 horas claro e 12 horas escuro, considerando o período de luz das 22:00 às 10:00 horas da manhã (ciclo invertido). Todos os animais, antes do início dos experimentos, permaneceram três semanas na sala com ciclo claro/escuro invertido para adaptação. Todos os procedimentos experimentais realizados foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da UFPR, através do número de protocolo 0199.

5.2 SUBSTÂNCIAS UTILIZADAS

Neste experimento foram utilizados dois medicamentos antidepressivos. Um deles o extrato de *Hypericum perforatum* L., doado pela Fundação Herbarium de Saúde e Pesquisa, utilizado para a fabricação do antidepressivo fitoterápico Hipérico padronizado com 0,38% de hipericina e 3,5% e hiperforina. O outro antidepressivo utilizado foi o sal de paroxetina (cloridrato de paroxetina) comercializado e vendido pela Farmácia de manipulação Vico Farma na cidade de Curitiba, Paraná.

5.3 DOSES E TRATAMENTO

As doses utilizadas do extrato de *Hypericum perforatum* foram determinadas de acordo com a dose terapêutica em humanos de 15 mg/kg/dia (900 mg/dia) (CASS, 2003). A dose de paroxetina inicial foi de 20 mg/kg, entretanto, como os

animais perderam muito peso, a partir do décimo dia de tratamento a dose foi diminuída para 10 mg/kg. Esta foi determinada de acordo com o trabalho de Jong et al., (2005), no qual essa dose também alterou alguns parâmetros do comportamento sexual de ratos machos tratados com esse medicamento.

Os ratos machos foram divididos em cinco grupos de 15 animais cada:

-grupo controle (C): tratados com salina (veículo);

-**grupo PA**: tratados com paroxetina;

-**grupo H15**: tratados com *Hypericum perforatum* L. 15 mg/kg;

-**grupo H150**: tratados com *Hypericum perforatum* L. 150 mg/kg;

-**grupo H300**: tratados com *Hypericum perforatum* L. 300 mg/kg.

Os animais foram mantidos em caixas com 2 ou 3 animais cada, e foram tratados via oral, gavagem (**FIGURA 13**), com volume de 5 mL/kg de peso corporal pela manhã durante 90 dias, estabelecendo um protocolo crônico de tratamento (EPA, 1996). Ambos os compostos foram preparados diariamente dissolvidos em salina e sonicados, em ultra-som, por 20 minutos.



FIGURA 13- ADMINISTRAÇÃO POR GAVAGE

FONTE: LABORATÓRIO DE TOXICOLOGIA DA UFPR (2007)

5.4 SELEÇÃO DOS RATOS MACHOS SEXUALMENTE EXPERIENTES

Para os estudos de comportamento sexual são normalmente utilizados ratos sexualmente ativos e experientes. Assim, ratos machos com idade adulta (90 dias) passaram por um processo de triagem para a separação desses animais.

Todos os ratos selecionados permaneceram com fêmeas em estro e foram separados somente aqueles que ejacularam o que foi confirmado pela presença de espermatozoides no esfregaço vaginal das ratas (**FIGURA 14**). Esses esfregaços foram realizados com auxílio de micropipeta através de lavagens vaginais com 50 μ l de salina e posterior avaliação, a fresco, em microscopia ótica. Os animais separados foram colocados na sala de ciclo claro/escuro invertido por três semanas para adaptação, em caixas com no máximo 4 animais.



FIGURA 14-LAVADO VAGINAL

FONTE: LABORATÓRIO DE TOXICOLOGIA DA UFPR (2007)

5.5 PREPARAÇÃO DAS FÊMEAS SEXUALMENTE RECEPTIVAS

A maioria dos métodos para a avaliação do comportamento sexual em ratos utiliza ratas fêmeas adultas ovariectomizadas tornando-as sexualmente receptivas através de tratamento hormonal. A utilização de ratas castradas tem como objetivo evitar uma possível prenhez durante os estudos de comportamento, o que implicaria a utilização de um número elevado de animais.

Para a realização da cirurgia de castração, as ratas foram anestesiadas, via intraperitoneal, com uma combinação de ketamina (Vetaset 10 ml, Fort Dodge) e xilazina (Virbaxyl 2%, Virbac) nas concentrações de 75 mg/kg e 1,5 mg/kg, respectivamente. Com a fêmea em decúbito dorsal foram feitas à depilação e a assepsia, com iodopovedine, da região central do abdome. Em seguida, uma incisão ventral de aproximadamente 1,5 cm sobre a pele e os músculos expôs a cavidade abdominal. Os ovários foram localizados, abaixo de uma camada de gordura, e antes de serem retirados os ovidutos foram amarrados com um fio reabsorvível orgânico (categute simples número 0000) (**FIGURA 15**). Encerrada a retirada do segundo ovário, a incisão foi suturada com fio mononylon 0 e feita à assepsia da região.

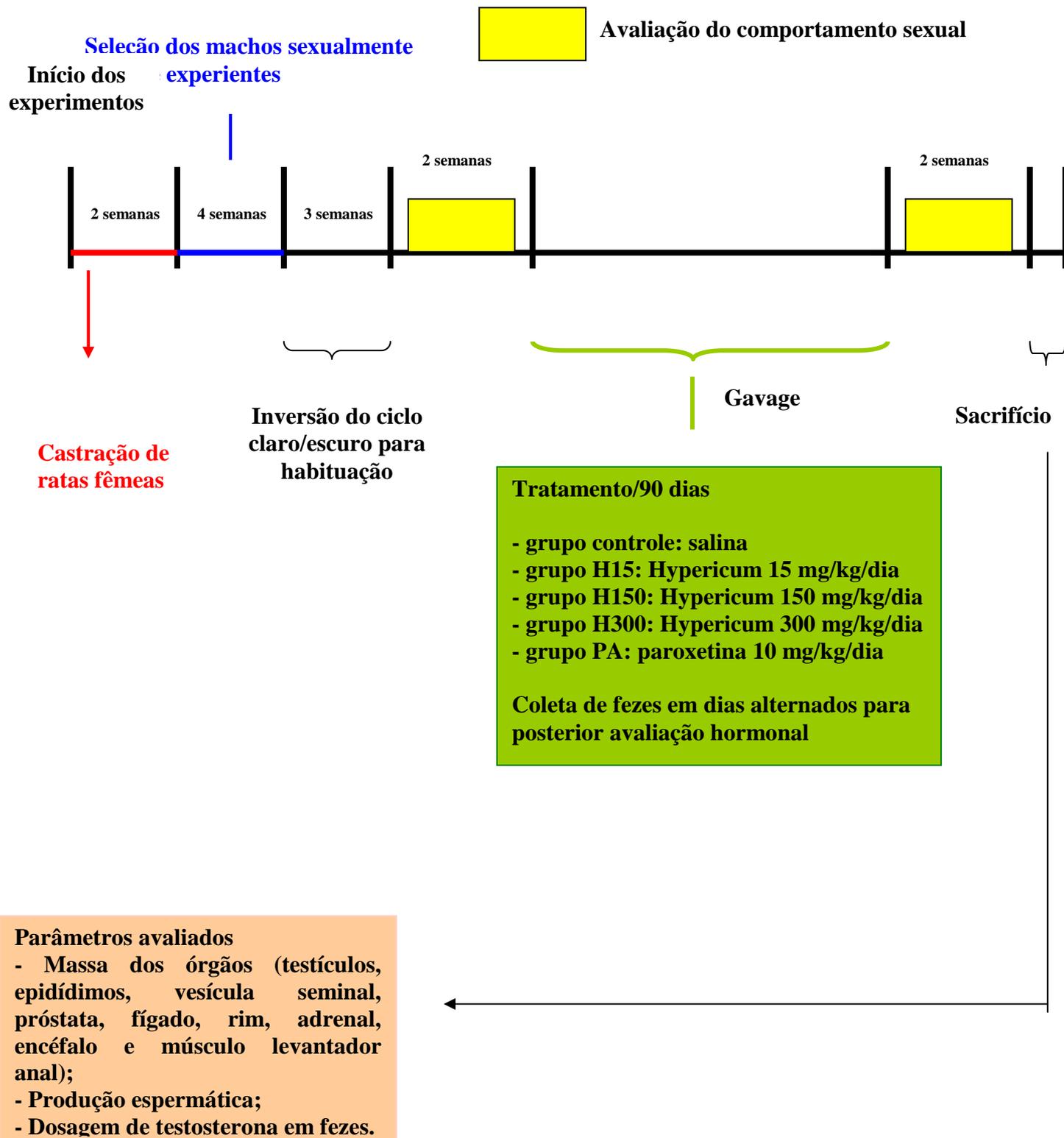
As ratas receberam, via-subcutânea, analgésico (D-500, FortDodge 50 ml) na dose de 66 mg/kg e antibiótico (Gentatec 10ml, Chemitec Agro-Veterinária) na dose de 5 mg/kg e, foram mantidas em observação para recuperação pós-cirúrgica por 20 dias. Em seguida, foram colocadas na sala de ciclo invertido por três semanas para adaptação.



FIGURA 15- OVARIECTOMIA EM RATAS

FONTE: LABORATÓRIO DE TOXICOLOGIA DA UFPR (2007)

5.6 DESENHO EXPERIMENTAL



5.7 PARÂMETROS AVALIADOS

5.7.1 Comportamento Sexual

A avaliação do comportamento sexual dos ratos machos foi realizada em dois momentos distintos: antes e após o tratamento de 90 dias. O comportamento sexual foi realizado durante a fase escura do ciclo e filmado no intervalo das 13:00 às 20:00 horas, para posterior análise. Cada macho, durante o acasalamento, permaneceu sozinho com uma fêmea em estro em uma sala apropriada para filmagens.

5.7.1.1 Indução do estro em fêmeas castradas

Antes de cada análise de comportamento sexual, a receptividade sexual das fêmeas foi induzida por hormônios sexuais femininos sintéticos. Aproximadamente 52 horas antes do acasalamento, as ratas receberam 17α -etinilestradiol (Sigma, E-4876) na dose de 20 $\mu\text{g}/\text{rata}$ e, quatro horas antes progesterona (Sigma, P0130) na dose de 1 mg/rata . Ambos os hormônios foram dissolvidos em óleo de canola e sonificados por 10 minutos, diariamente. A concentração final foi de 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de 17α -etinilestradiol e 5 mg/ml de progesterona. Os hormônios foram injetados subcutaneamente em volume de 0,2 ml/rata , no dorso do animal. As fêmeas foram usadas somente uma vez por semana (AGMO, 1997).

5.7.1.2 Filmagem do comportamento sexual dos machos

Após a indução do estro nas fêmeas, os machos acasalavam com estas em uma caixa transparente de polipropileno (414x344x168 mm) e os acasalamentos foram filmados utilizando uma câmera de vídeo compacta (Vídeo 8 Handycam CCD-TR517, SONY®). Dez minutos antes do acasalamento o macho, individualmente, foi colocado na caixa de polipropileno para exploração do ambiente, evitando a interferência do comportamento exploratório desse animal no comportamento

sexual. Em seguida, a fêmea foi colocada na caixa com o macho e o acasalamento filmado por 30 minutos. Foram consideradas sexualmente inativas as fêmeas que não apresentaram receptividade sexual (lordose, vibração das orelhas) num tempo de cinco minutos após serem colocadas com os machos. Se isso acontecesse, a fêmea era trocada por outra.

Depois de transcorridos 30 minutos de filmagem, a fêmea foi retirada da caixa e foi realizado o esfregaço vaginal para detecção de espermatozoides e confirmação da ejaculação.

5.7.1.3 Avaliação do comportamento sexual

Após o término das filmagens foram analisadas as seguintes variáveis reprodutivas (AGMO, 1997):

- ❖ **Latência de monta (seg):** tempo decorrido entre a introdução da fêmea na caixa de filmagem e a primeira monta (com ou sem penetração);
- ❖ **Latência de penetração (seg):** tempo decorrido entre a introdução da fêmea na caixa de filmagem e a primeira penetração;
- ❖ **Latência de ejaculação (min):** tempo decorrido entre a primeira penetração e a ejaculação;
- ❖ **Latência pós-ejaculação (min):** tempo decorrido entre a ejaculação e a primeira penetração após a ejaculação;
- ❖ **Número de penetrações até a primeira ejaculação;**
- ❖ **Número de penetrações totais.**

Após o tratamento e as filmagens, os animais foram sacrificados por decapitação para a avaliação de outros parâmetros reprodutivos.

5.7.2 Determinação da Massa Corporal e da Massa Absoluta e Relativa dos Órgãos

A determinação das massas relativa e absoluta dos órgãos e, também, da massa corporal pode dar indicações do estado de saúde do animal e da função de cada órgão. Com o objetivo de observar alterações nestes parâmetros, foi monitorada a mudança de massa corporal dos animais durante o tratamento. Além disso, após o sacrifício foram retirados os seguintes órgãos para análise: rins, fígado, encéfalo, adrenais, os órgãos sexuais (testículos e epidídimos) e glândulas acessórias sexuais (próstata e vesícula seminal). A pesagem de todos os órgãos foi realizada utilizando-se balança analítica.

5.7.3 Contagem Espermática

Para a avaliação da produção espermática foram utilizados os testículos direitos dos animais. Após a retirada e pesagem dos testículos estes foram submetidos à excisão da túnica albugínea e homogeneizados, durante 1 minuto, em 10 ml de salina (solução de cloreto de sódio 0,9%) contendo 0,5% de Triton X-100. A solução obtida foi diluída com salina 10 vezes e submetida à contagem microscópica do número de espermátides em câmara hemocitométrica (câmara de Bürker), diariamente.

O número de espermátides diárias por animal corresponde à contagem de espermátides do testículo direito multiplicada pelo fator de correção ($3 \times 0,520833$) e dividido por 6,1. O divisor corresponde ao número de dias em que as espermátides estão presentes nos estágios 17 e 19 do ciclo do epitélio seminífero. Estes estágios, nos ratos, correspondem a 48% de um ciclo completo, o qual tem duração total de 12,75 dias (ROBB, 1978).

Para a contagem do número de espermatozóides foram utilizadas as caudas dos epidídimos. Após estes serem pesados, fragmentados e homogeneizados em 10 ml de salina (solução de cloreto de sódio 0,9%) contendo 0,5% de Triton X-100 foram feitas as contagens de maneira semelhante aos testículos. As contagens obtidas dos epidídimos direito e esquerdo foram somadas e multiplicadas também pelo fator de correção ($3 \times 0,520833$) (ROBB, 1978).

5.7.4 Dosagem hormonal

Durante o período de tratamento, especificamente a cada dois dias, foram recolhidas amostras das fezes dos animais machos, as quais foram utilizadas para a dosagem de hormônio sexual masculino. Este método de avaliação hormonal serviu como um parâmetro para a observação e análise de possíveis variações dos níveis hormonais em quatro períodos durante o tratamento: as fezes do início e final do tratamento e fezes após 30 e 60 dias de tratamento.

A pesagem das fezes e a extração hormonal da amostra foram realizadas de acordo com Brown *et al.* (2004). Em seguida, os níveis de androgênios foram quantificados por meio de teste de ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*). O princípio deste ensaio está baseado na competição entre androgênios da amostra e a testosterona conjugada utilizada como reagente para uma quantidade constante de anticorpo antitestosterona.

As microplacas (NUNC Immuno TM plates, Maxisorp) utilizadas foram cobertas com 50 µl de anticorpo anti-testosterona (R156/7; CORALIE Munro-Universidade da Califórnia, Davis, CA, USA) diluído 1:7500 e acondicionada a 4°C, por pelo menos 12 horas.

A leitura dos resultados foi realizada utilizando-se dois controles, padrões com quantidades conhecidas de testosterona e amostras, tudo em duplicata, e ao final a quantidade de androgênios foi dada em ng/grama de fezes. Os coeficientes de variação intra-ensaio e inter-ensaio foram < 10%.

5.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as variáveis foram analisadas através de análise de variância (ANOVA) e as diferenças entre os grupos foram determinadas pelo teste de Tukey. Para a avaliação da dosagem hormonal nas fezes e ganho de massa corporal foi utilizada análise de variância de duas vias (ANOVA de duas vias). Para a análise do percentual de animais que ejacularam foi utilizado o teste de qui quadrado. O nível de significância estatístico utilizado foi de 5% ($p < 0,05$). Para análise estatística e confecção dos gráficos foram utilizados os programas Graphpad Prism® versão 3.0 e Statistica.

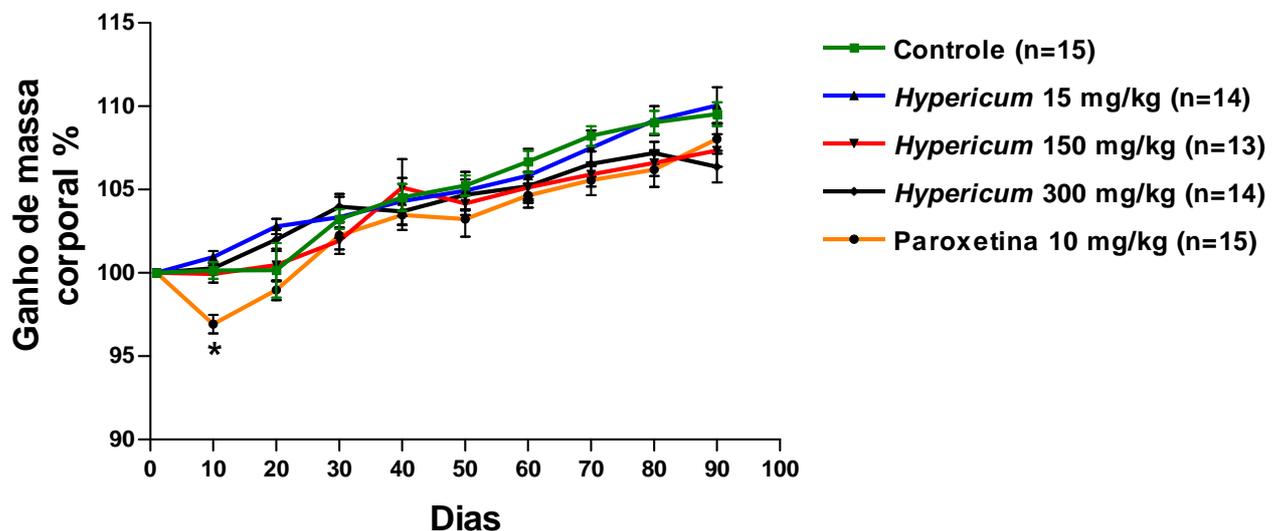
6 RESULTADOS

6.1 AVALIAÇÃO DO PESO CORPORAL

6.1.1 Massa Corporal Durante o Tratamento

A administração diária de *Hypericum perforatum* L. não afetou o ganho de massa corporal dos animais em comparação ao grupo controle. Entretanto, os animais do grupo paroxetina apresentaram uma redução estatisticamente significativa do ganho de massa corporal em relação ao grupo controle, e aos demais grupos aos 10 dias de tratamento (**GRÁFICO 1**). Durante os 90 dias de tratamento, um animal do grupo H15, um animal do grupo H300 e dois animais do grupo H150 morreram devido à administração incorreta por gavagem.

GRÁFICO 1-GANHO DE MASSA CORPORAL DOS ANIMAIS DURANTE 90 DIAS DE TRATAMENTO



Notas: n= número de animais por grupo. Os resultados expressam média \pm erro padrão

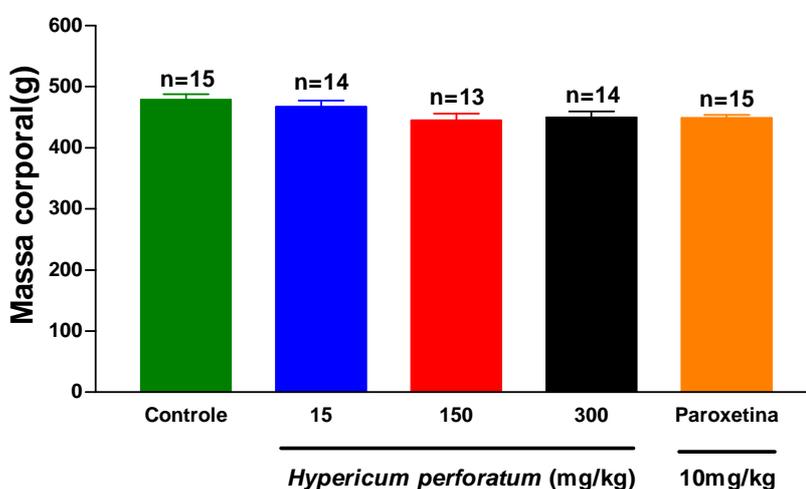
* Significativamente diferente do grupo controle

($p < 0,05$)-ANOVA de duas vias. Análise pontual; Anova de uma via seguida do teste de Tukey

6.1.2 Massa Corporal no Dia do Sacrifício

Após os 90 dias de tratamento, os animais foram filmados para a avaliação do comportamento sexual e foram sacrificados após 7 dias, a partir da filmagem. No dia do sacrifício, a massa corporal média dos animais não diferiu de forma estatisticamente significativa entre os grupos (**GRÁFICO 2**).

GRÁFICO 2-MASSA CORPORAL DOS ANIMAIS NO DIA DO SACRIFÍCIO



Notas: n= número de animais por grupo. Os resultados expressam média \pm erro padrão ANOVA de uma via

6.2 MASSA ABSOLUTA E RELATIVA DOS ÓRGÃOS

O cálculo da média das massas absoluta e relativa dos rins, adrenais, testículos e epidídimos foi calculado a partir da média dos órgãos direito e esquerdo.

O tratamento com *Hypericum perforatum* e paroxetina não afetou as massas absoluta e relativa dos órgãos: fígado, rins, adrenais e encéfalo, em nenhuma das doses testadas (**TABELA 1**).

Em relação aos órgãos sexuais, observamos que também não houve diferença estatisticamente significativa nas médias das massas absoluta e relativa dos órgãos testículos e epidídimos entre os grupos tratados com *Hypericum perforatum*, paroxetina e o grupo controle.

O número menor de animais nos grupos H150 e paroxetina, para os órgãos encéfalo e adrenais, é devido à perda destes órgãos no momento da retirada durante o sacrifício.

TABELA 1-MASSA ABSOLUTA E RELATIVA DOS ÓRGÃOS DE ANIMAIS MACHOS TRATADOS POR 90 DIAS

VARIÁVEIS	CONTROLE (salina)	<i>Hypericum perforatum</i> (mg/kg)			PAROXETINA 10 mg/kg
		15	150	300	
Número de animais por grupo	15	14	13	14	15
Massa corporal (g)	479 ± 9,45	467 ± 9,96	445 ± 11,06	450 ± 9,88	449 ± 5,28
MASSA ABSOLUTA					
Fígado (g)	13,0 ± 0,38	12,5 ± 0,33	12,3 ± 0,33	13,0 ± 0,38	12,2 ± 0,30
Encéfalo (g)	2,12 ± 0,021	2,10 ± 0,028	2,12 ± 0,023(a)	2,08 ± 0,017	2,11 ± 0,015
Rim (g)	1,37 ± 0,030	1,37 ± 0,036	1,32 ± 0,032	1,36 ± 0,032	1,32 ± 0,025
Adrenal (mg)	24,0 ± 1,34	23,0 ± 1,24	24,0 ± 0,71	23,0 ± 1,37	24,0 ± 0,98(b)
MASSA RELATIVA					
Fígado (%)	2,71 ± 0,037	2,69 ± 0,042	2,76 ± 0,056	2,88 ± 0,059	2,72 ± 0,062
Encéfalo (%)	0,45 ± 0,0092	0,45 ± 0,0088	0,48 ± 0,0092 (a)	0,47 ± 0,010	0,47 ± 0,0071
Rim (%)	0,29 ± 0,0046	0,29 ± 0,0050	0,30 ± 0,0063	0,30 ± 0,0055	0,29 ± 0,0050
Adrenal (%)	0,0048 ± 0,0003	0,0048 ± 0,0003	0,0052 ± 0,0002	0,0051 ± 0,0003	0,0050 ± 0,0003 (b)

Notas: Os resultados expressam média ± erro padrão

(a) número de animais por grupo igual a 11. (b) número de animais por grupo igual a 14

Em relação à massa absoluta e relativa da vesícula seminal também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas quando comparado os grupos tratados com *Hypericum perforatum* e paroxetina com o grupo controle.

Entretanto, apesar de ter havido uma diminuição das massas absoluta e relativa da próstata para os animais dos grupos H150, H300 e paroxetina, não foi diminuição estatisticamente significativa em relação ao grupo controle.

As médias das massas absoluta e relativa dos órgãos sexuais estão apresentadas na **TABELA 2**.

TABELA 2-MASSA ABSOLUTA E RELATIVA DOS ÓRGÃOS SEXUAIS DE ANIMAIS MACHOS TRATADOS POR 90 DIAS

VÁRIÁVEIS	CONTROLE (salina)	<i>Hypericum perforatum</i> (mg/kg)			PAROXETINA 10 mg/kg
		15	150	300	
Número de animais por grupo	15	14	13	14	15
Massa corporal (g)	479 ± 9,45	467 ± 9,96	445 ± 11,06	450 ± 9,88	449 ± 5,28
MASSA ABSOLUTA					
Testículos (g)	2,02 ± 0,024	2,00 ± 0,028	2,02 ± 0,046	2,03 ± 0,036	2,01 ± 0,056
Epidídimos (g)	0,68 ± 0,0072	0,64 ± 0,0141	0,65 ± 0,0110	0,67 ± 0,0166 (a)	0,66 ± 0,0116
Vesícula seminal (g)	0,81 ± 0,042	0,81 ± 0,040	0,76 ± 0,041	0,86 ± 0,043	0,73 ± 0,026
Próstata (g)	0,48 ± 0,021	0,47 ± 0,035	0,41 ± 0,037	0,42 ± 0,017	0,40 ± 0,019
MASSA RELATIVA					
Testículos (%)	0,42 ± 0,0076	0,43 ± 0,010	0,46 ± 0,012	0,44 ± 0,023	0,45 ± 0,011
Epidídimos (%)	0,14 ± 0,0028	0,14 ± 0,0027	0,15 ± 0,0040	0,15 ± 0,0041 (a)	0,15 ± 0,0025
Vesícula seminal (%)	0,17 ± 0,0068	0,17 ± 0,0076	0,17 ± 0,0090	0,19 ± 0,0113	0,16 ± 0,0065
Próstata (%)	0,10 ± 0,0050	0,10 ± 0,0068	0,09 ± 0,0087	0,09 ± 0,0041	0,09 ± 0,0041

Notas: Os resultados expressam média ± erro padrão

(a) número de animais por grupo igual a 13.

6.3 COMPORTAMENTO SEXUAL

6.3.1 Avaliação do Comportamento Sexual Antes do Tratamento

Os resultados da avaliação do comportamento sexual antes do tratamento são apresentados na **TABELA 3**.

Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada entre os grupos, em relação as variáveis analisadas. Apesar de todos os animais serem machos sexualmente ativos e experientes nem todos ejacularam. A percentagem de animais que ejacularam foi de 60% (n=9) para o grupo controle, 71% (n=10) e 69% (n=9) para os grupos H15 e H 150, respectivamente. O percentual de animais que ejacularam do grupo H300 foi o menor sendo de 43% (n=6) enquanto o do grupo da paroxetina foi o maior de 87% (n=13).

TABELA 3-AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO SEXUAL DE RATOS MACHOS ADULTOS SEXUALMENTE EXPERIENTES ANTES DO TRATAMENTO

VARIÁVEIS	CONTROLE (salina)	<i>Hypericum perforatum</i> (mg/kg)			PAROXETINA 10 mg/kg
		15	150	300	
Número de animais por grupo	15	14	13	14	15
Número de animais que ejacularam	9	10	9	6	13
Latência de monta (seg)	37,0 ± 5,19	29,6 ± 5,77	33,0 ± 5,24	27,6±4,82	27,9 ± 5,15
Latência de penetração (seg)	43,0 ± 5,38	33,1 ± 7,76	34,8 ± 5,02	30,2 ± 4,64	31,6 ± 6,42
Latência de ejaculação (min.)	14,4 ± 2,03	17,3 ± 2,47	16,3 ± 2,78	15,7 ± 3,01	14,0 ± 1,45
Latência de pós-ejaculação (min.)	3,54 ± 0,207 (a)	4,17± 0,380 (b)	3,86 ± 0,396 (a)	4,02± 0,327	4,23 ± 0,319
Número de penetrações até a ejaculação	29,9 ± 3,16	37,6 ± 5,87	32,4 ± 5,23	36,3 ± 7,32	28,3 ± 3,71
Número de penetrações totais	43,9 ± 4,02	47,2 ± 5,50	41,4 ± 5,31	45,7 ± 4,59	45,5 ± 3,37

Notas: Os resultados expressam média ± erro padrão. (seg) = segundos, (min) = minutos

(a) = 8 animais /grupo; (b) = 9 animais /grupo

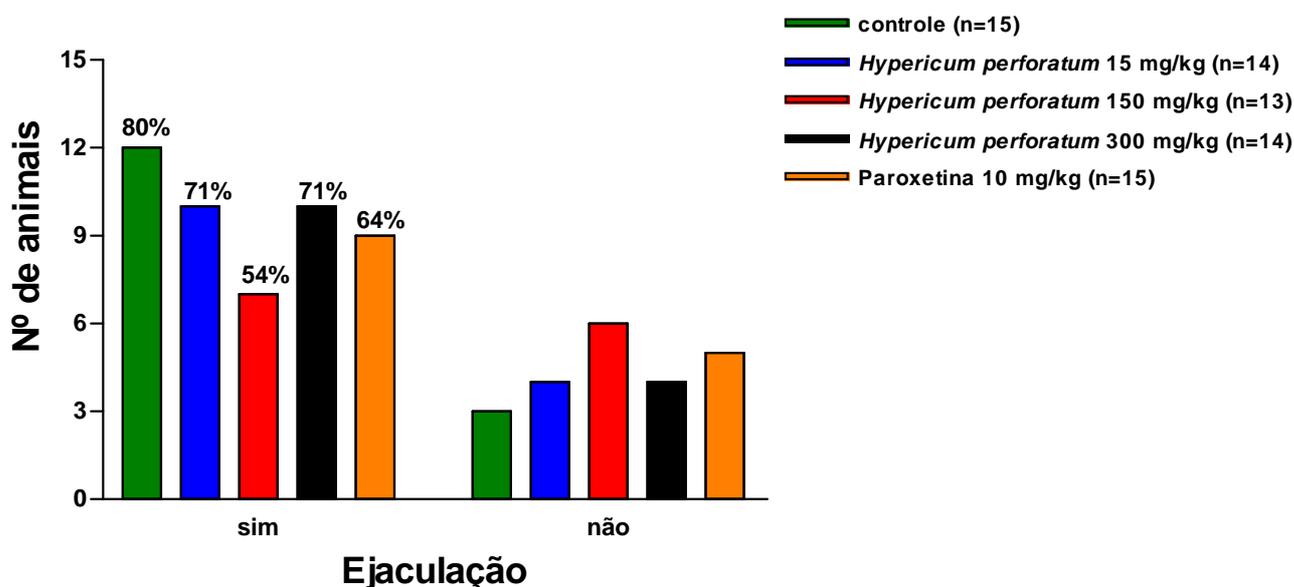
O número de animais dos grupos H15 e H150 foram menores para o parâmetro latência de pós-ejaculação porque alguns animais após a ejaculação não retornaram ao comportamento sexual dentro dos trinta minutos de filmagem.

6.3.2 Avaliação do Comportamento Sexual Depois do Tratamento

Os resultados da avaliação do comportamento sexual depois do tratamento são apresentados na **TABELA 4**.

A percentagem de animais que ejacularam foi de 80% (n=12) para o grupo controle e 71% (n=10) para os grupos H15 e H300. Os menores percentuais de animais que ejacularam foram de 54% (n=7) para o grupo H150 e 64% (n=9) para grupo da paroxetina. Dessa forma, após o tratamento os grupos controle e H300 apresentaram um aumento no percentual de animais que ejacularam enquanto, os grupos H150 e paroxetina apresentaram uma redução. Entretanto, essas diferenças não são estatisticamente significativas (**GRÁFICO 3**).

GRÁFICO 3-NÚMERO DE ANIMAIS QUE EJACULARAM APÓS O TRATAMENTO



Notas: n= número de animais por grupo.

Os resultados expressam percentagem de animais que ejacularam ($p < 0,05$)-teste qui quadrado

TABELA 4-AVALIAÇÃO DO COMPORTAMENTO SEXUAL DE RATOS MACHOS ADULTOS SEXUALMENTE EXPERIENTES DEPOIS DO TRATAMENTO

VARIÁVEIS	CONTROLE (salina)	<i>Hypericum perforatum</i> (mg/kg)			PAROXETINA 10 mg/kg
		15	150	300	
Número de animais por grupo	15	14	13	14	14
Número de animais que ejacularam	12	10	7	10	9
Latência de monta (s.)	12,3 ± 2,59	7,21 ± 1,07	20,8 ± 4,72	14,9 ± 2,98	17,4 ± 4,13
Latência de penetração (s.)	14,3 ± 3,43	10,5 ± 3,36	24,6 ± 6,56	15,4 ± 3,11	19,9 ± 4,35
Latência de ejaculação (min.)	16,4 ± 1,95	12,36 ± 1,05	14,5 ± 2,61	15,5 ± 1,23	18,5 ± 2,11
Latência de pós-ejaculação (min.)	4,42 ± 0,256 (a)	3,92 ± 0,279	4,30 ± 0,443 (b)	4,74 ± 0,256	4,01 ± 0,137(c)
Número de penetrações até a ejaculação	29,1 ± 3,11	25,7 ± 2,40	29,7 ± 2,54	30,8 ± 4,32	38,1 ± 4,02
Número de penetrações totais	42,4 ± 3,54	42,3 ± 3,96	38,2 ± 4,21	47,4 ± 5,50	43,1 ± 3,60

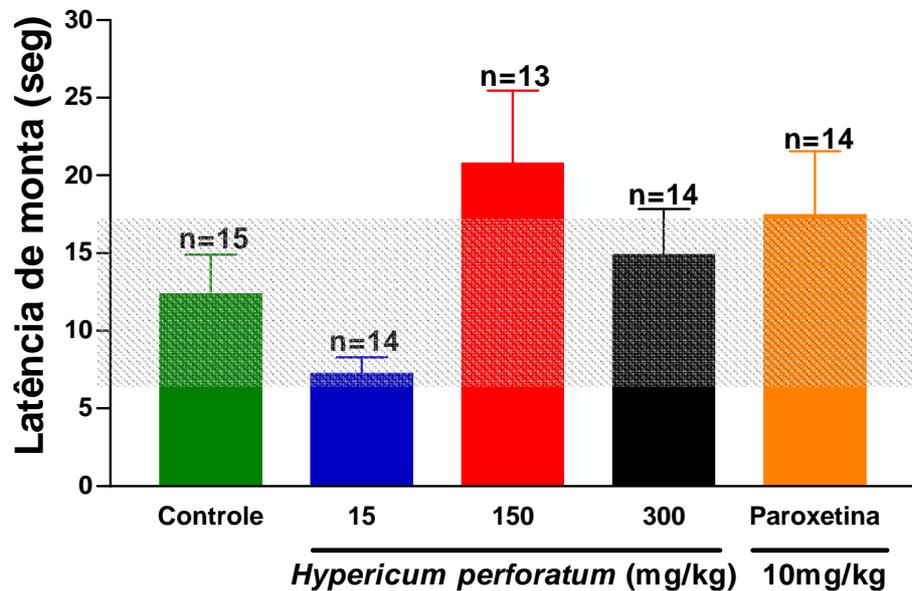
Notas: Os resultados expressam média ± erro padrão. (seg) = segundos, (min) = minutos

(a) = 10 animais/grupo; (b) = 6 animais/grupo; (c) = 8 animais /grupo

Em relação à latência de monta, nenhum grupo tratado diferiu de forma estatisticamente significativa em relação ao grupo controle, apesar dos animais tratados com a dose intermediária de *Hypericum perforatum* (150 mg/kg) e com paroxetina apresentarem um aumento neste parâmetro e o grupo H15 apresentar uma redução (**GRÁFICO 4**).

Com relação à latência de penetração, os animais tratados com *Hypericum perforatum* e paroxetina também não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparado ao grupo controle. Da mesma forma que a latência de monta, os animais tratados com a dose de 150 mg/kg de *Hypericum perforatum* e com paroxetina apresentaram uma maior latência de penetração em relação ao grupo controle, mas essa diferença não foi estatisticamente significativa (**GRÁFICO 5**). Para os dois parâmetros analisados o grupo da paroxetina apresentou um número de animais menor (n=14) porque houve falhas durante as filmagens.

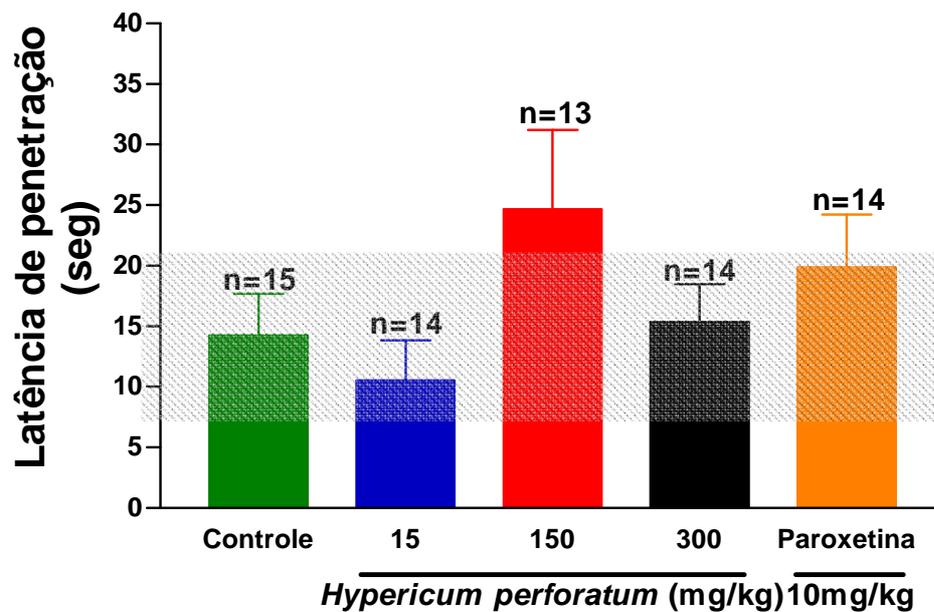
GRÁFICO 4-LATÊNCIA DE MONTA DE ANIMAIS TRATADOS POR 90 DIAS



Notas: n= número de animais por grupo. Os resultados expressam média \pm erro padrão

ANOVA de uma via. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois erros padrões da média) da latência de monta de ratos machos tratados com veículo (salina)

GRÁFICO 5-LATÊNCIA DE PENETRAÇÃO DE ANIMAIS TRATADOS POR 90 DIAS

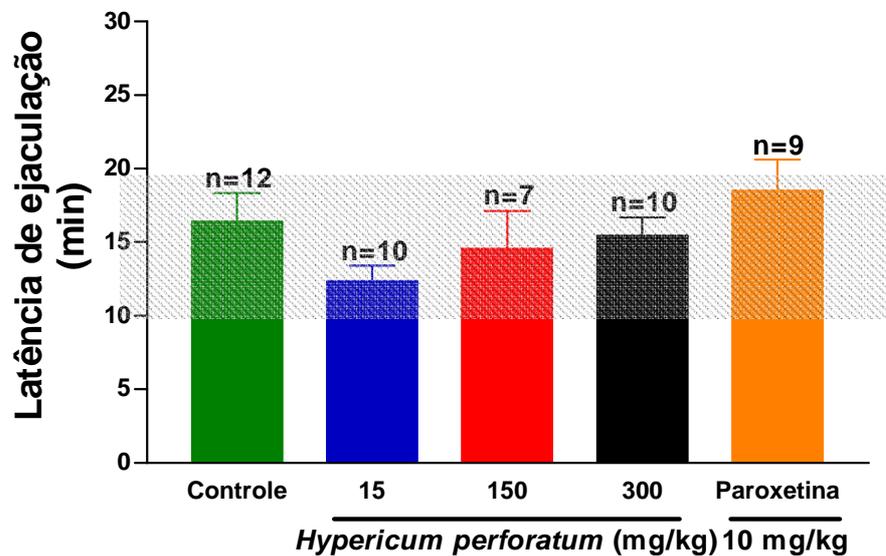


Notas: n= número de animais por grupo. Os resultados expressam média \pm erro padrão

ANOVA de uma via. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois erros padrões da média) da latência de penetração de ratos machos tratados com veículo (salina)

Não foi observada diferença estatisticamente significativa na latência de ejaculação entre os grupos tratados com *Hypericum perforatum* e o grupo controle. Apesar de não ter havido diferença estatística, os animais tratados com paroxetina apresentaram uma latência de ejaculação maior que a do grupo controle e os animais tratados com as doses de 15 e 150 mg/kg de *Hypericum perforatum* apresentaram uma redução neste parâmetro (**GRÁFICO 6**).

GRÁFICO 6-LATÊNCIA DE EJACULAÇÃO DE ANIMAIS TRATADOS POR 90 DIAS



Notas: n= número de animais por grupo. Os resultados expressam média \pm erro padrão

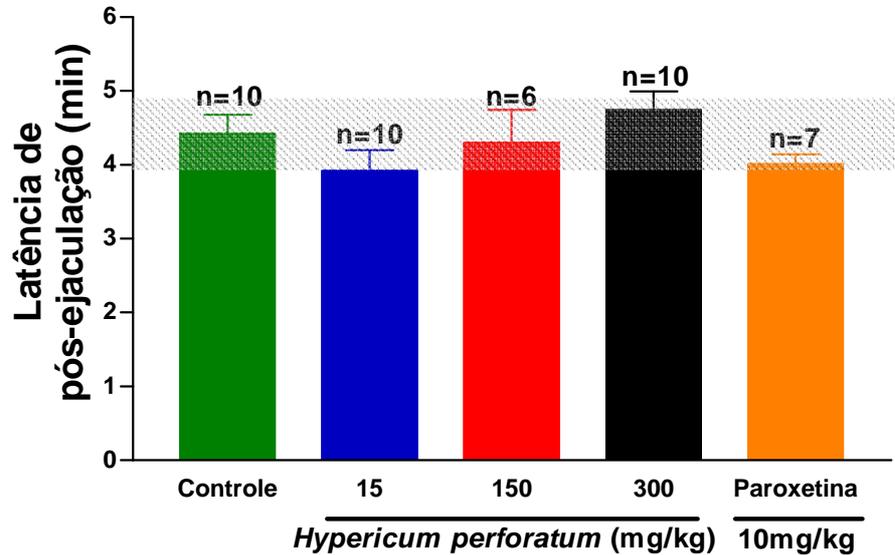
ANOVA de uma via. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois erros padrões da média) da latência de ejaculação de ratos machos tratados com veículo (salina)

A latência de pós-ejaculação dos grupos tratados com *Hypericum perforatum* e paroxetina não foi estatisticamente significativa em relação ao grupo controle (**GRÁFICO 7**).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos tratados com *Hypericum perforatum* e o grupo controle quanto ao número de penetrações até a ejaculação e número de penetrações totais (**GRÁFICOS 8 e 9**).

Os animais tratados com paroxetina apresentaram maior número de penetrações até a ejaculação, entretanto, esse valor não diferiu significativamente dos animais o grupo controle.

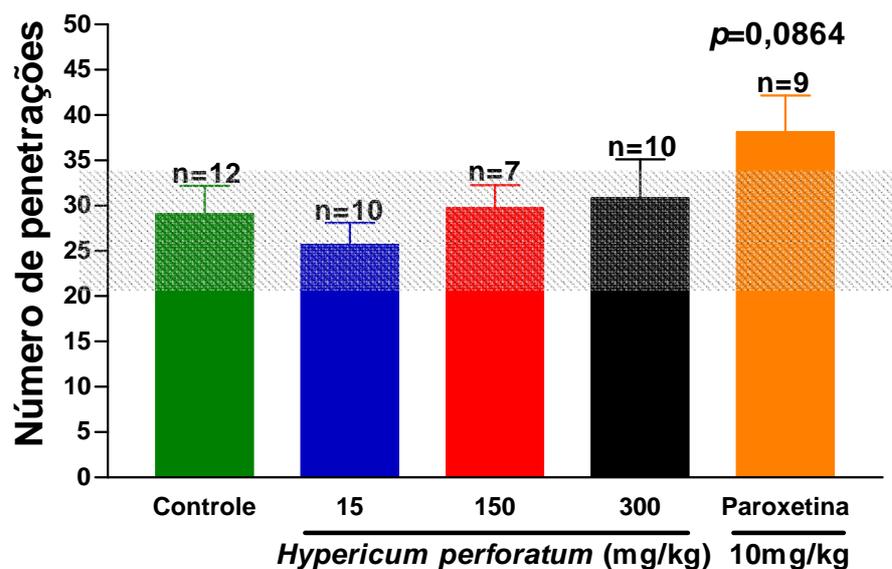
GRÁFICO 7-LATÊNCIA DE PÓS-EJACULAÇÃO DE ANIMAIS TRATADOS POR 90 DIAS



Notas: n= número de animais por grupo. Os resultados expressam média \pm erro padrão

ANOVA de uma via. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois erros padrões da média) da latência de pós-ejaculação de ratos machos tratados com veículo (salina)

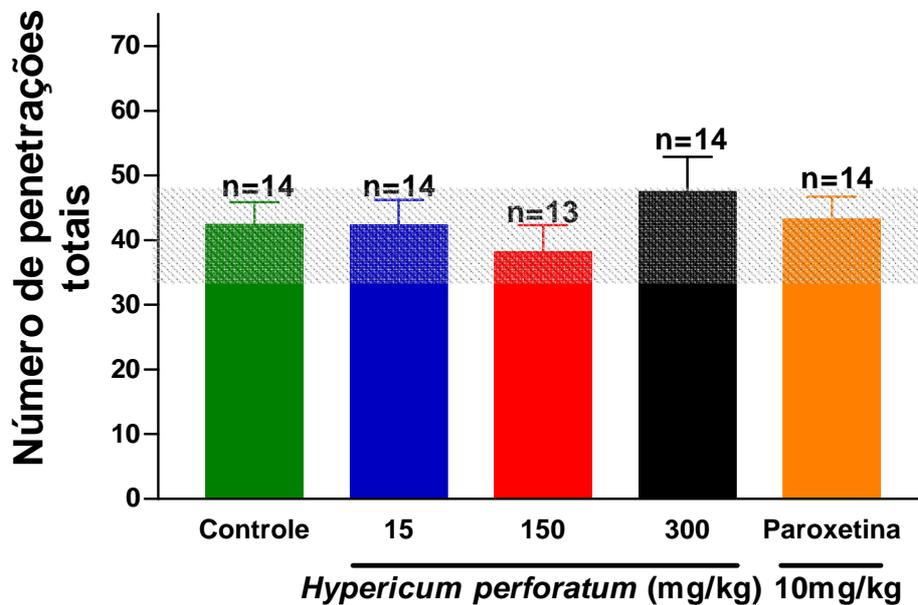
GRÁFICO 8-NÚMERO DE PENETRAÇÕES ATÉ A EJACULAÇÃO



Notas: n= número de animais por grupo. Os resultados expressam média \pm erro padrão

ANOVA de uma via. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois erros padrões da média) de ratos machos tratados com veículo (salina)

GRÁFICO 9-NÚMERO DE PENETRAÇÕES TOTAIS DE ANIMAIS TRATADOS POR 90 DIAS



Notas: n= número de animais por grupo. Os resultados expressam média \pm erro padrão

ANOVA de uma via. A faixa cinza representa o intervalo de confiança (média \pm dois erros padrões da média) de ratos machos tratados com veículo (salina)

6.4 AVALIAÇÃO DA CONTAGEM ESPERMÁTICA

A produção de espermátides diária apresentou um decréscimo nos animais expostos a maior dose de *Hypericum perforatum* e a paroxetina, entretanto, esses valores não apresentaram diferenças estatisticamente significativas em relação ao grupo controle, da mesma forma que outros grupos.

O número de espermatozóides encontrado na cauda do epidídimo também foi menor para os animais tratados com *Hypericum perforatum* e paroxetina, mas, esses valores também não diferiram do grupo controle significativamente.

Na **TABELA 5** encontram-se as médias referentes à avaliação espermática dos animais.

TABELA 5-AVALIAÇÃO ESPERMÁTICA EM ANIMAIS EXPOSTOS AO *Hypericum perforatum* E A PAROXETINA POR 90 DIAS

VARIÁVEIS	CONTROLE (salina)	<i>Hypericum perforatum</i> (mg/kg)			PAROXETINA 10 mg/kg
		15	150	300	
Número de animais por grupo	15	14	13	14	15
Produção espermática diária (x 10 ⁶ /testículo)	58,3 ± 5,34	58,2 ± 4,28	55,8 ± 4,15	52,6 ± 5,03	51,2 ± 4,27
Produção espermática diária (x 10 ⁶ /g/testículo)	14,4 ± 1,30	14,7 ± 1,15	13,9 ± 1,10	13,1 ± 1,30	12,9 ± 1,15
Número de espermatozóides (x 10 ⁶)	1146 ± 89,4	969 ± 77,9	1072 ± 46,5	1042 ± 69,0	960 ± 44,4 (p=0,0717)

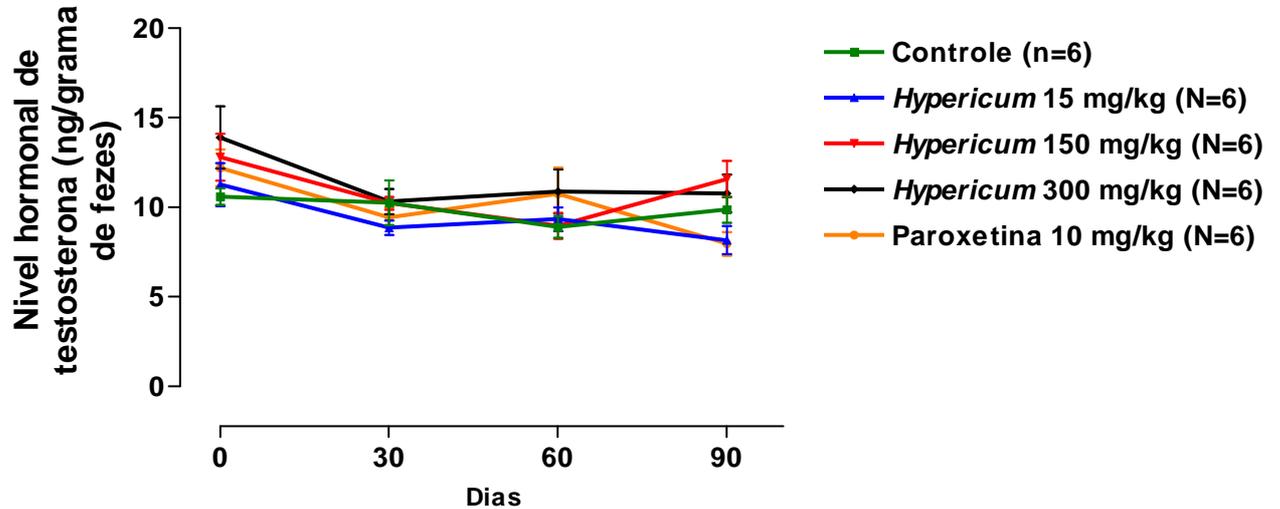
Notas: Os resultados expressam média ± erro padrão

6.5 DOSAGEM HORMONAL

Analisando a variação dos níveis hormonais de testosterona ao longo do tratamento, observamos que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados com *Hypericum perforatum* ou paroxetina e o grupo controle (**GRÁFICO 10**).

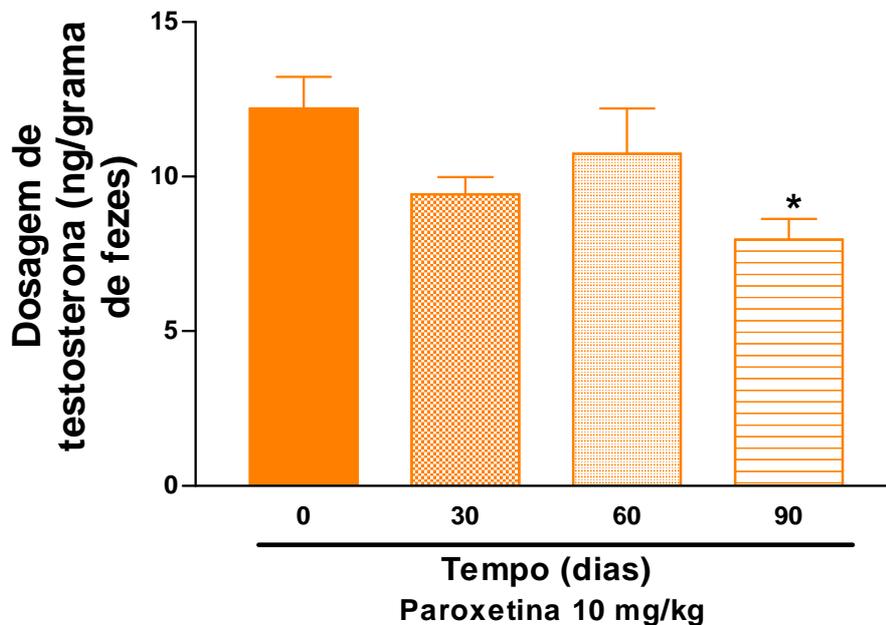
A única diferença significativa ocorreu entre os níveis hormonais dos animais do grupo da paroxetina, que apresentaram uma redução desses níveis ao final do tratamento (**GRÁFICO 11**).

GRÁFICO 10-DOSAGEM HORMONAL DE ANDROGÊNIOS EM FEZES DE ANIMAIS TRATADOS 90 DIAS



Notas: n= número de animais por grupo. Os resultados expressam média \pm erro padrão ANOVA de duas vias

GRÁFICO 11-VARIAÇÃO HORMONAL DE ANDROGÊNIOS EM ANIMAIS TRATADOS COM PAROXETINA POR 90 DIAS



Notas: n= número de animais por grupo. Os resultados expressam média \pm erro padrão (p<0,05)- ANOVA de uma via seguido do teste de Tukey

* Significativamente diferente do grupo paroxetina no início do tratamento

Na **TABELA 6** encontram-se as médias referentes à avaliação dos níveis hormonais de androgênios em períodos diferentes.

TABELA 6-DOSAGEM HORMONAL DE ANDROGÊNIOS EM FEZES DE ANIMAIS EXPOSTOS POR 90 DIAS

VARIÁVEIS	CONTROLE (salina)	<i>Hypericum perforatum</i> (mg/kg)			PAROXETINA 10 mg/kg
		15	150	300	
Número de animais por grupo	6	6	6	6	6
Tempo					
Início do tratamento	10,6 ± 0,467	11,3 ± 1,20	12,8 ± 1,31	13,9 ± 1,73	12,2 ± 1,02
30 dias de tratamento	9,55 ± 1,05	8,85 ± 0,399	10,2 ± 0,360	10,3 ± 0,701	9,43 ± 0,566
60 dias de tratamento	8,90 ± 0,611	8,93 ± 0,645	8,98 ± 0,725	10,9 ± 1,23	10,8 ± 1,47
90 dias de tratamento	9,87 ± 0,733	8,16 ± 0,786	11,6 ± 1,01	10,8 ± 1,06	7,97 ± 0,659

Notas: Os resultados expressam média ± erro padrão

7 DISCUSSÃO

A toxicidade reprodutiva pode ser definida como a ocorrência de efeitos adversos no sistema reprodutivo que pode resultar da exposição a vários fatores incluindo agentes ambientais, medicamentos, doenças em geral, ou seja, qualquer fator que altere a função reprodutiva normal.

Para a avaliação do risco de uma substância sobre o sistema reprodutor o mais indicado é a utilização de informações derivadas de estudos em humanos. No entanto, na ausência destas, o conhecimento dos mecanismos que controlam a reprodução assim como os riscos reprodutivos oferecidos por algumas substâncias vêm do uso de dados de experimentação animal. Vários agentes têm sido demonstrados causarem toxicidade reprodutiva tanto em humanos quanto em animais de laboratório.

O *Hypericum perforatum* é um fitoterápico que vem sendo comercializado há muitos anos. De fato, nas últimas décadas, vários extratos padronizados têm sido aprovados na Alemanha e, em outras partes da Europa, para o tratamento de depressão leve a moderada. Assim como na Europa, nos Estados Unidos as preparações de *Hypericum perforatum* L também são vendidas livremente com regulamentações mínimas pela Food and Drug Administration (FDA) (BILIA *et al.*, 2002).

No Brasil, o *Hypericum perforatum* está classificado entre as dez plantas que apresentaram um aumento significativo no volume de vendas entres os anos de 1999 e 2002. Entretanto, existem poucos dados sobre a toxicidade pré-clínica desta planta. As principais informações referem-se a fototoxicidade e experimentos em animais revelam baixa toxicidade aguda, subaguda e crônica, bem como não demonstram atividade mutagênica ou teratogênica para essa planta (TUROLLA & NASCIMENTO, 2006).

Dessa forma, pela planta ser muito utilizada para o tratamento de depressão e pela falta de estudos relacionando a planta *Hypericum perforatum* com a função reprodutiva, nós utilizamos ratos machos Wistar para avaliar os efeitos desta planta sobre vários parâmetros reprodutivos.

Durante todo o tratamento, o peso corporal dos animais foi monitorado para coletar dados sobre a saúde desses animais e assim, obter informações que possam ser importantes para a interpretação dos efeitos reprodutivos (EPA, 1996). Nos

primeiros 10 dias de tratamento os animais que foram tratados com paroxetina apresentaram uma redução no ganho de massa corporal. No início do experimento, a dose utilizada de paroxetina foi de 20 mg/kg. Uma provável explicação para redução do ganho de massa foi aparecimento de sintomas “maníacos” decorrentes da dose utilizada deste medicamento, os quais diminuíram quando a dose do antidepressivo foi reduzida pela metade. Todos os outros animais mantiveram um ganho de massa corporal constante durante todo o tratamento e não apresentaram sinais de toxicidade, concluindo que a planta *Hypericum perforatum* não provocou toxicidade geral durante os 90 dias de tratamento.

Além da massa corporal, vários órgãos também foram pesados sendo útil também, para a avaliação da possível toxicidade do tratamento. A massa dos órgãos pode ser apresentada como massa absoluta e massa relativa. Mudanças significativas nesses parâmetros podem constituir um efeito adverso. A avaliação da massa absoluta de um órgão é importante porque uma diminuição pode ocorrer sem, necessariamente, estar relacionada com a redução da massa corporal (EPA, 1996).

Com relação aos órgãos reprodutivos que foram pesados (testículos, epidídimos, vesícula seminal, próstata), não houveram alterações estatisticamente significativas das massas desses órgãos quando comparado os grupos tratados com o grupo controle. Os outros órgãos que também foram pesados (rins, adrenais, fígado e encéfalo) e também não apresentaram alterações nas massas absoluta e relativa. Isso indica que tanto a paroxetina quanto a planta *Hypericum perforatum* não provocaram toxicidade reprodutiva relacionada aos órgãos sexuais nem toxicidade, principalmente, aos órgãos metabolizadores.

Uma outra forma que avalia a toxicidade reprodutiva de uma substância é através dos testes de comportamento sexual. O comportamento sexual monitorado é um ponto de avaliação e por ser um fenômeno complexo que envolve vários sistemas, e qualquer alteração em algum dos parâmetros avaliados durante o teste de comportamento sexual pode ser considerada como um efeito reprodutivo adverso (CHAHOU & FAQI, 1998).

Medicamentos psiquiátricos, como os antidepressivos, promovem disfunção sexual por atuar no sistema nervoso central e periférico, em regiões específicas, alterando a transmissão de neurotransmissores, os quais estão envolvidos com a regulação da função sexual de homens e mulheres (HENDRICH *et al.*, 2000).

Inúmeros trabalhos demonstram que os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, os quais são os principais medicamentos promotores de disfunção sexual em humanos, também promovem disfunção sexual em experimentos com animais (KENNEDY *et al.*, 1999). Assim, avaliar o efeito desses medicamentos na função sexual desses animais pode ajudar a identificar substâncias nocivas a reprodução humana.

De acordo com Jong *et al.* (2005), o tratamento subcrônico de 22 dias com paroxetina, na dose de 10 ou 20 mg/kg, afetou o comportamento sexual de ratos machos Wistar sexualmente experientes. A paroxetina significativamente inibiu ou promoveu um retardo na ejaculação desses animais quando comparado ao grupo controle. Da mesma forma, em um outro trabalho realizado por Waldinger *et al.*, (2002), ratos machos Wistar foram tratados com paroxetina, na dose de 10 mg/kg, por um período de 15 dias e o comportamento sexual foi analisado no dia 7 e 14 de tratamento. Os animais também apresentaram diminuição do comportamento sexual, incluindo inibição da ejaculação, nos dois dias de análise da função sexual.

Neste trabalho, os animais tratados com paroxetina, na dose de 10 mg/kg, apresentaram um aumento no número de penetrações até a ejaculação e na latência de ejaculação quando comparado com o grupo controle, entretanto, essas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Os fármacos ISRS são conhecidos por serem os principais antidepressivos causadores de retardo de ejaculação em homens (GIULIANO, 2006). A ejaculação é um processo complexo que envolve um grande número de neurotransmissores dentre eles serotonina, dopamina, óxido nítrico, adrenalina e acetilcolina. Todavia, a inervação serotoninérgica tem papel central neste controle (GIULIANO & CLÉMENT, 2005).

A distribuição dos neurônios que contêm serotonina é muito disseminada. Estas células formam vários agrupamentos na região da ponte e do bulbo e são freqüentemente denominados núcleos da Rafe (RANG, 2006).

A ejaculação é um processo coordenado e integrativo, que envolve várias estruturas cerebrais. Ela é mediada pelo circuito gerador ejaculatório espinhal, o qual está localizado na região lombar da medula espinhal e integra os impulsos sensoriais genitais com os impulsos motores e autônomos (GIULIANO, 2006).

O neurotransmissor serotonina, através de impulsos descendentes cerebrais, exerce efeitos inibitórios na ejaculação. Três subtipos de receptores parecem estar

envolvidos nessa modulação (GIULIANO & CLÉMENT, 2005). A serotonina é liberada, no momento da ejaculação, na área hipotalâmica anterior lateral diminuindo a motivação sexual e promovendo a quiescência sexual. O período da liberação de serotonina está relacionado ao período refratário, o qual no homem impossibilita uma nova fase de excitação sexual, mesmo na presença de um novo estímulo (HULL *et al.*, 2004).

A transmissão dos neurônios serotoninérgicos, no sistema nervoso central, é regulada por mecanismos de autorreceptores inibitórios (5-HT₁) nas membranas pré-sinápticas e também, pela presença de proteínas transportadoras que fazem a recaptação de serotonina nesses neurônios (GIULIANO, 2006). Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina bloqueiam as proteínas transportadoras levando a um aumento dos níveis de serotonina na fenda sináptica e, conseqüentemente, ativam os autorreceptores 5-HT₁. A ativação desses receptores diminui o número de disparos dos neurônios serotoninérgicos e conseqüentemente diminuem a liberação de serotonina (WALDINGER, 2005).

Com a administração crônica desses medicamentos ocorrem adaptações que são relevantes para o aparecimento dos efeitos adversos sexuais. O bloqueio contínuo das proteínas transportadoras resulta em persistente aumento dos níveis de serotonina na fenda sináptica, levando a dessensibilização dos autorreceptores de serotonina em poucas semanas de tratamento e, assim, redução da inibição na liberação de serotonina. Dessa forma, o tratamento diário com esses medicamentos leva a uma elevada estimulação de receptores pós-sinápticos do tipo 5-HT₂, principalmente 5-HT_{2C} e, conseqüente, enfraquecimento da ejaculação após uma ou duas semanas de uso contínuo (WALDINGER, 2005).

Há poucos trabalhos que demonstram o papel dos receptores 5-HT_{2C} na ejaculação. Sabe-se que a administração de agonistas desses receptores suprimem a ejaculação em ratos e, tem se postulado que a hipoatividade desses receptores possa, em parte, esclarecer a etiologia da ejaculação precoce (GIULIANO, 2006).

Todavia, o efeito inibitório destes fármacos no comportamento ejaculatório apesar de ser muito mais evidente quando administrado cronicamente pode ser alterado, em longo prazo, através de mudanças adaptativas celulares/moleculares no sistema serotoninérgico, ou outros, os quais podem explicar os diferentes efeitos entre os tratamentos (GIULIANO & CLEMENT, 2006).

Os animais tratados com paroxetina neste experimento não apresentaram uma alteração significativa no comportamento ejacutório talvez por adaptações ocorridas nos sistemas que controlam a ejaculação ou, até mesmo, pela grande variabilidade nos parâmetros comportamentais que esses animais apresentaram. Seria necessário fazer a avaliação das alterações ocorridas no encéfalo desses animais, principalmente no circuito serotoninérgico.

Além de provocarem retardo de orgasmo, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina também são conhecidos por causarem diminuição da libido e disfunção erétil, alterações que também não foram observadas neste experimento.

Os neurônios dopaminérgicos formam três sistemas principais. Cerca de 75% da dopamina no cérebro ocorrem na via nigro-estriatal, cujos corpos celulares se situam na substância negra e os axônios terminam no corpo estriado. O segundo sistema é a via mesolímbica-cortical, com fibras que se projetam para partes do sistema límbico, particularmente, o núcleo acumbente e o núcleo amigdalóide. Por fim, o sistema túbero-hipofisário é um grupo de neurônios curtos que seguem seu trajeto do núcleo arqueado do hipotálamo para a eminência mediana e hipófise, cujas secreções são reguladas (RANG, 2001).

A dopamina é liberada antes e durante o ato sexual. Na região nigroestriatal ela influencia a atividade motora relacionada ao ato sexual; na região mesolímbica ela contribui para a motivação sexual e, na área pré-óptica medial ela controla os todos os reflexos genitais e, também, a motivação sexual. A dopamina liberada auxilia os mecanismos reflexos genitais facilitando a ereção e promovendo a ejaculação, por atuarem, principalmente, em receptores D1 e D2 (HULL *et al.*, 2004).

Acredita-se que diminuição do interesse sexual que ocorre com esta classe de medicamentos seja devido a uma redução na liberação de dopamina no núcleo acumbente, uma região importante mesolímbica, pelos altos níveis de serotonina (HULL *et al.*, 2004).

Já em relação à ereção peniana, esta ocorre somente com o relaxamento das fibras musculares lisas do tecido erétil e com a dilatação das artérias penianas. Ambos os eventos são controlados por vários neurotransmissores dentre eles noradrenalina, dopamina e serotonina. Durante o ato sexual, a transmissão dopaminérgica aumenta e esta mudança em várias regiões cerebrais, especialmente no núcleo hipotalâmico paraventricular, pode ser necessária para uma série de

respostas motoras incluindo a ereção peniana (GIULIANO & RAMPIN, 2000). Nessa região os neurônios que liberam ocitocina são de grande importância (OLIVIER *et al.*, 2007).

A serotonina também parece ser um neurotransmissor capaz de provocar ereção peniana. Agonistas de receptores 5-HT₂ são capazes de induzir ereção peniana em ratos e camundongos enquanto, agonistas 5-HT₁ provocam bloqueio da ereção. Outro neurotransmissor envolvido seria o GABA, o qual teria um efeito inibitório sobre as aferências periféricas assim, inibindo a ereção peniana. Em conclusão, vários neurotransmissores estão envolvidos na regulação peniana (GIULIANO & RAMPIN, 2000) e, a desregulação desses sistemas pode provocar disfunção erétil.

O outro medicamento antidepressivo utilizado no experimento *Hypericum perforatum*, o qual foi administrado nas doses de 15, 150 e 300 mg/kg, também não alterou de maneira estatisticamente significativa o comportamento sexual dos animais tratados por um período crônico. Os relatos clínicos demonstram que a planta *Hypericum perforatum* pode provocar alteração sexual por provocar disfunção erétil e retardo de orgasmo, o que não foi observado.

O mecanismo de ação antidepressiva do extrato de *Hypericum perforatum* ainda não é totalmente estabelecido já que o extrato é uma complexa mistura de compostos que exercem seus efeitos terapêuticos por uma variedade de mecanismos diferentes (Hippius, 1998). O que atualmente se conhece é que um composto presente no extrato, a hiperforina seria a responsável pela ação antidepressiva desse medicamento. Alguns estudos demonstraram que este composto, com apenas uma única dose de 300 mg/kg de extrato, inibiu a recaptação de vários neurotransmissores. O mecanismo de ação do extrato de *Hypericum perforatum* é único, sendo ele o único antidepressivo capaz de inibir a recaptação de serotonina, dopamina e noradrenalina com similar potência além de, inibir, também, a recaptação de GABA e glutamato (SCHULTE-LOBBERT *et al.*, 2004).

O tratamento crônico com extratos de *Hypericum perforatum* produz, ao longo do tratamento, mudanças adaptativas em alguns tipos de receptores como uma menor densidade de β -receptores e um significativo aumento na densidade de receptores pós-sinápticos 5-HT₂ e receptores 5-HT₁ (CHATTERJEE *et al.*, 1998).

Vários estudos clínicos demonstram que a quantidade de hiperforina interfere com a ação antidepressiva do extrato. Pela sua não especificidade de inibição da

recaptação de neurotransmissores, a hiperforina medeia seu efeito antidepressivo por um mecanismo diferente da ação de outros agentes antidepressivos. O mecanismo é provavelmente não associado com locais de ligações específicos nas diferentes moléculas transportadoras, mas sim, mecanismos que envolvam a atividade de transporte de neurotransmissores em geral (DI CARLO *et al*, 2001).

Todas as proteínas transportadoras são propulsionadas por um gradiente de íons sódio. Condições que diminuem o gradiente de íons sódio da membrana neuronal, seja por diminuição de sódio extracelular ou por elevação intracelular de sódio, são conhecidas por inibir o transporte de neurotransmissores. A hiperforina aumenta a concentração intracelular de sódio, um efeito que pode ser devido à ativação da bomba $\text{Na}^+\text{-H}^+$, a qual leva a um aumento na captação de íons sódio para o interior da célula e/ou o bloqueio de canais de sódio, o qual reduz a expulsão de sódio da célula. Apesar da ação no mecanismo de recaptação de neurotransmissores pela hiperforina representar o principal mecanismo de ação pelo qual os extratos de *Hypericum perforatum* promovem atividade antidepressiva, outras ações podem contribuir para sua eficácia clínica (DI CARLO *et al*, 2001).

Dessa forma, os resultados obtidos neste experimento em relação as variáveis reprodutivas de comportamento sexual utilizando um extrato de *Hypericum perforatum* podem ser o resultado de mecanismos compensatórios devido a grande variedade de ações que o extrato *Hypericum perforatum* promove na neurotransmissão de diversas substâncias no cérebro. Um outro fator a ser analisado é que quantidade real de hiperforina no extrato, utilizado neste experimento, não foi conhecida, o que não se pode saber da verdadeira atividade desse extrato sobre a neurotransmissão central de algumas substancias.

Além disso, Thomas *et al.*, (2007) demonstraram que um extrato de *Hypericum perforatum* enriquecido de hiperforina foi capaz de reduzir os efeitos de 8-OH-DPAT (agonista 5-HT1), o qual acelera a ejaculação. Sugeriu-se que sua atividade seja devido a sua ação no centro gerador ejaculatório espinhal ou diretamente nos neurônios que inervam o músculo bulbocavernoso. As concentrações utilizadas de hiperforina variaram de 5 a 80 mg/kg, o que corresponde a 0,5 e 8,8% do extrato, respectivamente.

Outro parâmetro reprodutivo analisado foi à avaliação da produção espermática (EPA, 1996). Para as avaliações espermáticas são utilizadas principalmente amostras de testículos e da cauda do epidídimo. Nas amostras

testiculares foi analisado o número de espermátides enquanto nos epidídimos analisamos o número de espermatozóides maduros.

A infertilidade masculina pode resultar de uma variedade de condições incluindo fatores endócrinos, anatômicos, genéticos e ambientais. Na maioria dos casos de infertilidade há a presença de espermatozóides no sêmen, entretanto, em pequenas quantidades ou com morfologia anormal. Oligospermia, ou pequena quantidade de espermatozóides, pode variar de leve (concentração espermática de 5 a 20 milhões/ml) a severa (abaixo de 1 milhão/ml) e teratospermia que refere-se a espermatozóides com morfologia anormal em mais de 85% da amostra analisada, todas as análises realizadas em humanos (HENDRICK, 2000).

Poucos estudos têm avaliado a relação entre o uso de medicamentos antidepressivos e fertilidade masculina. Estudos *in vitro* têm demonstrado que os medicamentos imipramina, desmetilimipramina e nortriptilina promovem inibição dose-dependente da motilidade espermática (LEVIN *et al.*, 1981). Amostras obtidas de pacientes tratados com clomipramina também foram anormais incluindo redução no volume e na motilidade espermática (MAIER & KOINING, 1994).

Em estudos de relatos clínicos, a análise espermática de pacientes que estavam sendo medicados com inibidores seletivos da recaptção de serotonina, apresentou oligospermia, enfraquecimento da motilidade e morfologia anormal nesses pacientes. Repetidas análises realizadas após dois meses de interrupção do tratamento ainda demonstravam diminuição da concentração espermática (TANRIKUT & SCHLEGEL, 2007).

Neste experimento, o número de espermátides e espermatozóides nos animais tratados com paroxetina foi menor quando comparado com o grupo controle, entretanto, essas diferenças não foram estatisticamente significativas. Essa redução pode estar relacionada à diminuição dos níveis de testosterona encontrada nesses animais ao final do tratamento. A testosterona é o principal hormônio que regula o processo de espermatogênese. O tratamento crônico com substâncias que alterem os níveis de testosterona, seja por alterar sua síntese ou metabolização, prejudicam o processo de espermatogênese.

O mecanismo pelo qual os antidepressivos podem causar alterações na função espermática resulta, principalmente, de fatores neuroendócrinos. Medicamentos serotoninérgicos, como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina aumentam os níveis de prolactina por inibirem a liberação de dopamina.

A prolactina, por sua vez, pode alterar a função espermática através da supressão da liberação dos dois hormônios hipotalâmicos, o hormônio luteinizante e o hormônio folículo estimulante. Estes por sua vez alteram a liberação de testosterona e desregulam o processo de espermatogênese (HENDRICK, 2000).

Por último, nós avaliamos se os fármacos antidepressivos testados alteravam os níveis hormonais de androgênios. Os hormônios esteróides, nos homens em especial a testosterona, regulam o comportamento sexual, principalmente, por intensificar a resposta do organismo a relevantes estímulos sexuais. Para isso, alteram a síntese, a liberação e/ou os receptores para diversos neurotransmissores em diferentes áreas cerebrais (HULL *et al.*, 1999).

Os medicamentos antidepressivos podem também influenciar os níveis de hormônios esteróides por alterar o metabolismo destes ou por afetar o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas em muitos níveis e, dessa forma, influenciar a liberação hormonal (HENDRICH *et al.*, 2000).

Neste trabalho nós observamos que nenhum dos fármacos antidepressivos utilizados foi capaz de alterar de maneira estatisticamente significativa os níveis hormonais de testosterona, medidos das fezes dos animais, durante os 90 dias de tratamento. Somente os animais que receberam paroxetina apresentaram uma redução dos níveis hormonais ao final do tratamento quando comparado ao início do tratamento.

Rehavi *et al.*, (2000) analisaram o impacto da administração por três semanas de inibidores da recaptação de dopamina e de serotonina nos níveis plasmáticos de hormônios esteróides, em ratos machos e fêmeas. Ambos os inibidores diminuíram os níveis de estradiol e progesterona em ratas fêmeas e o bloqueio do transporte de dopamina suprimiu os níveis de testosterona nos machos, enquanto os inibidores da recaptação de serotonina induziram somente uma redução não significativa deste hormônio.

A produção e a liberação de testosterona dependem do hormônio luteinizante, secretado pela hipófise. A secreção de LH depende do equilíbrio entre o hipotálamo, hipófise e gônadas, através da ação de vários neurotransmissores. O papel exato da serotonina na secreção deste hormônio ainda permanece incerto, entretanto, vários estudos demonstram que diferentes circuitos serotoninérgicos podem mediar efeitos opostos na secreção de LH. Aparentemente, a dopamina parece ter um efeito inibitório ou estimulatório na liberação de LH, dependendo das circunstâncias. A

elevação dos níveis de dopamina na fenda sináptica induzida por bloqueio das proteínas transportadoras de recaptção inibem a liberação do GnRH. A redução do hormônio hipotalâmico leva a uma diminuição do nível de hormônio testosterona (REHAVI *et al.* 2000).

Dessa forma, nenhum dos animais tratados com os medicamentos estudados, paroxetina e *Hypericum perforatum*, apresentaram alterações significativas nos parâmetros reprodutivos avaliados neste experimento.

8 CONCLUSÃO

Neste trabalho foram avaliados os efeitos do tratamento, por 90 dias, de *Hypericum perforatum* e paroxetina sobre o sistema reprodutor de ratos machos Wistar, através de vários parâmetros reprodutivos. Dessa forma concluímos:

- ✓ Ambos os medicamentos não alteraram o comportamento sexual dos animais em nenhum parâmetro analisado.
- ✓ A planta *Hypericum perforatum* e o antidepressivo sintético paroxetina não provocaram toxicidade nos animais durante o tratamento nem nos órgãos relacionados com a reprodução e metabolização.
- ✓ A contagem espermática e a produção espermática diária dos animais tratados não foram diferentes dos animais tratados somente com salina (grupo controle).
- ✓ Os fármacos também não induziram alterações nos níveis hormonais de testosterona durante o período de tratamento.

Assim, concluímos que o extrato de *Hypericum perforatum* e o fármaco paroxetina não foram tóxicos para os animais tratados por um período crônico, entretanto, devem ser feitos novos experimentos para a avaliação das estruturas cerebrais envolvidas com a função reprodutiva e também, testes de comportamento sexual durante o tratamento para avaliar a função reprodutiva em outros períodos.

REFERÊNCIAS

AGMO, A. Male rat sexual behavior. **Brain Research Protocols**, v. 1, 1997.

AHN, G.J. *et al.* DA-8159 Reverses selective serotonin reuptake inhibitor-induced erectile dysfunction in rats. **Urology**, v. 65, p. 202-207, 2005.

ANTUNES-RODRIGUEZ, J.; FAVARETTO, A.L.V. Sistema reprodutor. **Fisiologia**. 2ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999.

ASSALIAN, P. Sildenafil for St. John wort-induced sexual dysfunction. **Journal of Sex & Marital Therapy**, v. 26, p. 357-358, p. 203-209, 2000.

BEERHUES L. Hyperforin. **Phytochemistry**, 2006.

BHATTARAM, V.A. *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of herbal medicinal products. **Phytomedicine**, v. 9, p. 1-33, 2002.

BHOPAL, J.S. St. John`s wort-induced sexual dysfunction. **Can. J. Psychiatry**, v. 46, p. 456, 2001.

BIFFIGNANDI, P.M.; BILIA, A.R. The growing knowledge of St. John`s Wort (*Hypericum perforatum* L.) drug interactions and their clinical significance. **Current Therapeutic Research**, v. 61, n 7, p. 389-394, 2000.

BILIA, A.R.; GALLORI, S.; VINCIERI, F.F. St. John`s wort and depression. Efficacy, safety and tolerability-an update. **Life Sciences**, v. 70, p. 3077-3096, 2002.

BRILL, M. Antidepressant and sexual dysfunction. **Sexuality, reproduction & menopause**, v. 2, n. 1, 2004.

BROWN, J.; WALKER, S.; STEIMAN, K. **Endocrine Manual for the Reproductive Assessment of Domestic and Non-Domestic Species**. Revisado, 2004.

CAPASSO, R. *et al.* Effects of the antidepressant St. John`s wort (*Hypericum perforatum*) on rat and human vas deferens contractility. **The Journal of Urology**, v. 173, p. 2194-2197, 2005.

CASS, H. St. John`s wort as an herbal treatment for depression and general considerations for the use of herbs in mental health. **Seminars in Integrative Medicine**, v. 1, n. 4, p. 191-198, 2003.

CHAHOU D I.; FAQI, A.S. Na optimized approach for the assessment of sexual behavior in male rats. **Reproductive Toxicology**, v. 12, n. 6, p. 667-671, 1998.

CHATTERJEE, S.S. *et al.* Hyperforin as a possible antidepressant component of *Hypericum* extracts. **Life Sciences**, v. 63, n. 6, p. 499-510, 1998.

COUCEIRO, M.A.; AFREEN, F.; ZOBAYED, S.M.A.; KOZAI, T. Variation in concentrations of major bioactive compounds of St. John`s wort: Effects of harvesting time, temperature and germplasm. **Plant Science**, v. 170, p. 128-134, 2006.

ÇIRAK, C.; SAGLAM, B.; AYAN, A.K.; KEVSEROGLU, K. Morphogenetic and diurnal variation of hypericin in some *Hypericum* species from Turkey during the course of ontogenesis. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 34, p. 1-13, 2006.

DAUDT, R. *et al.* Screening for the antidepressant activity of some species of *Hypericum* from south Brazil. **Phytotherapy Research**, v. 14, p. 344-346, 2000.

DESPOUPOLOS, A.; SILBERNAGL, S. **Color Atlas of Physiology**. 5^aed. New York: Thieme Stuttgart, 2003.

DI CARLO, G. *et al.* St John`s wort: prozac from the plant kingdom. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 22. n. 6, p. 292-297, 2001.

DSM-IV- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Porto Alegre: Editora Artemed, 2002.

EPA – US Environmental Protection Agency. **Guidelines for reproductibe toxicity risk assessment**. EPA/630/R-96/009. Washington, 1996.

FOX, S.I. **Human Physiology**, 6^aed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 1999.

GAMBARANA, C. *et al.* Efficacy of na *Hypericum perforatum* (St. John`s wort) extract in preventing and reverting a condition of escape deficit in rats. **Neuropsychopharmacology**, v. 21, p. 247-257, 1999.

GIULIANO, F.; RAMPIN, O. Central neural regulation of penile erection. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 24, p. 517-533, 2000.

GIULIANO, F.; CLÉMENT, P. Physiology of ejaculation: emphasis on serotonergic control. **European Urology**, v. 48, p. 408-407, 2005.

GIULIANO, F. 5-hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. **Trends in Neurosciences**, v. 30, n. 2, 2006.

GIULIANO, F.; CLÉMENT, P. Serotonin and premature ejaculation: from physiology to patient management. **European Urology**, v. 50, p. 454-466, 2006.

GOODMAN e GILMAN, A. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 10ªed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2001.

GREESON, J.M.; SANFORD, B.; MONTI, D.A. St. John`s wort (*Hypericum peforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. **Psychopharmacology**, v. 153, p. 402-414, 2001.

GREGER, R.; WINDHORST, U. **Comprehensive Human Physiology**. V 2. Alemanha: Springer, 1996.

GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Funções reprodutoras e hormonais masculinas. **Tratado de Fisiologia Médica**. 10ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.

HAMON, M.; BOURGOIN, S. Pharmacological profile of antidepressants: a likely basis for their efficacy and side effects. **European Neuropsychopharmacology**, v. 16, p. 5625-5632, 2006.

HENDRICK, V. *et al.* Antidepressant medications, mood and male fertility. **Psychoneuroendocrinology**, v. 25, p. 37-51, 2000.

HIPPIUS, H. St John`s Wort (*Hypericum perforatum*)-a herbal antidepressant. **Current Medical Research and Opom**, v. 14, p. 171-184, 1998.

- HUANG, Y. Inhibition of contractions by tricyclic antidepressants and xylamine in rat vas deferens. **European Journal of Pharmacology**, v. 327, p. 41-47, 1997.
- HULL, E.M. *et al.* Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. **Behavioural Brain Research**, v. 105, p. 405-116, 1999.
- HULL, E.M.; MUSCHAMP, J.W.; SATO, S. Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior. **Physiology & Behavior**, v. 83, p. 291-307, 2004.
- HULL, E.M.; DOMINGUEZ, J.M. Sexual behavior in male rodents. **Hormones and Behavior**, v.52, n 1, p. 45-55, 2007.
- JONG, T.R. de *et al.* Effects of chronic selective serotonin reuptake inhibitors on 8-OH-DPAT-induced facilitation of ejaculation in rats: comparison of fluvoxamine and paroxetine. **Psychopharmacology**, v. 179, p. 509-515, 2005.
- KENNEDY, S.H. *et al.* Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. **Journal of Affective Disorders**, v. 56, p. 201-208, 1999.
- KENNEDY, S.H. A review of antidepressant treatments today. **European Neuropsychopharmacology**, v. 16, p. 5619-5624, 2006.
- KENT, J.M. SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. **The Lancet**, v. 355, p. 911-918, 2000.
- LEVIN, R.M. *et al.* Effects of psychotropics on human sperm motility. **Fertil. Steril.**, v. 36, p. 503-506, 1981.
- LEVIN, R.; RILEY, A. The physiology of human sexual function. **Psychiatry**, v. 6, n. 3, 2007.
- LINDE, K.; KNUPPEL, L. Large-scale observational studies of *hypericum* extracts in patients with depressive disorders-a systematic review. **Phytomedicine**, v. 12, p. 148-157, 2005.
- MAIER, U.; KOINIG, F. Andrological findings in young patients under long-term antidepressive therapy with clomipramine. **Psychopharmacology**, v. 166, p. 357-359, 1994.

MEDINA, P. *et al.* Effects of antidepressants in adrenergic neurotransmission of human vas deferents. **Urology**, v. 55, p. 592-597, 2000.

MENNINI, T.; GOBBI, M. The antidepressant mechanism of *Hypericum perforatum*. **Life Sciences**, v. 75, p. 1021-1027, 2004.

MINNEMAN, K.P. *et al.* **Brody's Human Pharmacology**, 4^aed. Elsevier, 2006.

MONTGOMERY, S.A.; BALDWIN, D.S.; RILEY, A. Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. **Journal of Affective Disorders**, v. 69, p. 119-140, 2002.

MOREIRA JUNIOR, E.D. *et al.* Prevalência de problemas sexuais e de comportamentos relacionados à busca de ajuda para estes problemas em adultos no Brasil: resultados do estudo global de atitudes e comportamentos sexuais. **São Paulo Medical Journal**, v. 123, n. 5, p. 234-241, 2005.

NASH, J.; NUTT, D. Antidepressant. **Psychiatry**, v. 6, n. 7, p. 289-294, 2007.

OLIVIER, J.D.A; *et al.* Effects of acute and chronic apomorphine on sex behavior and copulation-induced neural activation in the male rat. **European Journal of Pharmacology**, v. 576, p. 61-76, 2007.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 4^aed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 5^aed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

REHAVI, M. *et al.* Suppression of serum gonadal steroids in rats by chronic treatment with dopamine and serotonin reuptake inhibitors. **European Neuropsychopharmacology**, v. 10, p. 145-150, 2000.

ROBB, G. W.; AMANN, R. P.; KILLIAN, G. J. Daily sperm production and epididymal sperm reserves of pubertal and adult rats. **J. Reprod. Fétil.** v. 54, n. 1, p. 103-107, 1978.

RODRÍGUEZ-LANDA, J.F.; CONTRERAS, C.M. A review of clinical and experimental observations about antidepressant actions and effects produced by *Hypericum perforatum*. **Phytomedicine**, v. 10, p. 68-699, 2003.

ROTHSCHILD, A.J. New directions in the treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction. **Clinical Therapeutics**, 2000.

SAKS, B.R. Sexual dysfunction (sex, drugs, and women's issues). **Psychiatry update**, v. 6, n. 2, 1999.

SCHULTE-LÖBBERT, S. *et al.* Comparison of the synaptosomal uptake inhibition of serotonin by St John's wort products. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 56, p. 813-818, 2004.

SEO, K.K.; KIM, S.C.; LEE, M.Y. Comparison of peripheral inhibitors effects of clomipramine with selective serotonin reuptake inhibitors on contraction vas deferens: in vitro and in vivo studies. **The Journal of Urology**, v. 165, p. 2110-2114, 2001.

SKALKOS, D.; GIOTI, E.; STALIKAS, C.D.; MEYER, H.; PAPAZOGLU, Th.G.; FILIPPIDIS, G. Photophysical properties of *Hypericum perforatum* L. extracts-Novel photosensitizers for PDT. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 82, p. 146-151, 2006.

SNYDER, P.J. Androgênios. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11ªed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, p. 1421, 2006.

TANRIKUT, C.; SCHLEGEL, P.N. Antidepressant-associated changes in semen parameters. **Urology**, v. 69, p. 185, 2007.

TAYLOR, M.J.; RUDKIN, L.; HAWTON, K. Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: Systematic review of randomized controlled trials. **Journal of Affective Disorders**, v. 88, p. 241-254, 2005.

THOMAS, C.A. *et al.* Effect of hyperforin-enriched extract on pro-ejaculatory effect of 8-hydroxy-2-(di-Npropylamino) tetralin in anesthetized rats. **Urology**, v. 70, p. 813-816, 2007.

TUROLLA, M.S. DOS REIS; NASCIMENTO, E. DE SOUZA. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, 2006.

VASWANI, M; LINDA, F.K.;RAMESH, S. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 27, p. 85-102, 2003.

YARIS, E. *et al.* The effects of paroxetine on rat isolated vas deferens. **Pharmacological Research**, v. 48, p. 335-345, 2003.

WALDINGER, M.D. Drug treatment of premature ejaculation: Pharmacodynamic and pharmacokinetic paradigms. **Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies**, v. 2, p. 37-40, 2005.

WHO-World Health Organization. Depression. Disponível em http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/. Acesso em: 19 set. 2007.

ZEISSER-LABOUÈBE, M.; LANGE, N.; GURNY, R.; DELIE, F. Hipericin-loaded nanoparticles for the photodynamic treatment of ovarian cancer. **International Journal of Pharmaceutics**, 2006.

<http://www.sci.sdsu.edu/classes/bio100/Lectures/Lect+18/Image281.gif>. Acesso em: 12/11/2007.

http://cellbio.utmb.edu/microanatomy/Male_Reproductive/Testis_and_ducts.htm. Acesso em: 12/11/2007.

<http://www.rincon.com.br/Imagens/ggEspermatogenese.gif>. Acesso em: 26/11/2007.

<http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeOcho/Articulos/Actualidad/enoma/archivosGif/espermatozoide.gif>. Acesso em: 28/1/2007.

http://pt.wikipedia.org/wiki/Antidepressor_triciclico. Acesso em: 06/12/2007.

<http://www.medscape.com/pi/editorial/cmecircle/2001/220/slide10.gif>. Acesso em: 06/12/2007.