

UNIVERSIDADE SAGRADO CORAÇÃO

CAROLINA MAZENADOR CORADI

**AVALIAÇÃO DA REGULARIDADE DAS FASES
DO CICLO ESTRAL E DA HISTOMORFOMETRIA
DO CORNO UTERINO E OVÁRIO DE
CAMUNDONGOS SUÍÇOS FÊMEAS SUBMETIDAS
AO USO DIÁRIO DO CLORIDRATO DE
FLUOXETINA**

BAURU
2015

CAROLINA MAZENADOR CORADI

**AVALIAÇÃO DA REGULARIDADE DAS FASES
DO CICLO ESTRAL E DA HISTOMORFOMETRIA
DO CORNO UTERINO E OVÁRIO DE
CAMUNDONGOS SUÍÇOS FÊMEAS SUBMETIDAS
AO USO DIÁRIO DO CLORIDRATO DE
FLUOXETINA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração, como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Biomedicina, sob orientação da Prof^a. Ms. Márcia Clélia Leite Marcellino.

BAURU
2015

Coradi, Carolina Mazenador

C787a

Avaliação da regularidade das fases do ciclo estral e da histomorfometria do corno uterino e ovário de camundongos suíços fêmeas submetidas ao uso diário de Cloridrato de Fluoxetina / Carolina Mazenador Coradi. -- 2015.

40f. : il.

Orientadora: Profa. Ma. Márcia Clélia Leite Marcellino.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina)
– Universidade do Sagrado Coração – Bauru – SP.

1. Cloridrato de Fluoxetina. 2. Ciclo estral. 3. Ingestão alimentar. 4. Variação ponderal. 5. Histomorfometria. I. Marcellino, Márcia Clélia Leite. II. Título.

CAROLINA MAZENADOR CORADI

**AVALIAÇÃO DA REGULARIDADE DAS FASES DO CICLO
ESTRAL E DA HISTOMORFOMETRIA DO CORNO UTERINO E
OVÁRIO DE CAMUNDONGOS SUÍÇOS FÊMEAS SUBMETIDAS
AO USO DIÁRIO DO CLORIDRATO DE FLUOXETINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Bacharel em Biomedicina, sob a orientação da Prof^a. Ms. Márcia Clélia Leite Marcellino.

Banca examinadora:

Prof^a Dra. Camila Peres Buzalaf
Universidade do Sagrado Coração

Prof^a. Ms. Márcia Clélia Leite Marcellino
Universidade do Sagrado Coração

Bauru, de dezembro de 2015.

Dedico este trabalho aos meus pais, amigos especiais, à minha querida orientadora e a todos que colaboraram para a execução deste.

AGRADECIMENTOS

A realização deste projeto contou com uma série de integrantes que de alguma forma puderam contribuir com seu conhecimento e à quem devo todo carinho e admiração pela oportunidade de poder contar com pessoas especiais que foram essenciais para obter estes resultados.

Primeiramente à Deus, pela força e coragem de todos os dias enfrentar e superar os desafios;

Aos meus pais que nunca deixaram de me incentivar durante esta caminhada, permitindo meu total comprometimento com o projeto, inclusive aos domingos;

À minha querida orientadora Márcia Clélia Leite Marcellino, por todo carinho, dedicação, paciência, esforço e pela oportunidade que tive de poder realizar este projeto sob sua orientação. Ensinaamentos que vou levar para toda vida!

À minha amiga de todas as horas Gabriela Moraes, por toda a ajuda que tive, não só na realização deste projeto, mas também em todos os anos de faculdade;

Ao David e ao Alexandre, funcionários do Biotério da USC, por terem contribuído todos os dias para a realização desde projeto;

À Fabiane e Lígia, do Laboratório de Biologia da USC, pelo incentivo de todos os dias;

Muito obrigada a todos que fizeram parte desta caminhada sem os quais nada teria sido possível!

“Posso ter defeitos, viver ansioso e ficar irritado algumas vezes, mas não esqueço de que minha vida é a maior empresa do mundo, e posso evitar que ela vá à falência. Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver apesar de todos os defeitos, incompreensões e períodos de crise. Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e se tornar um autor da própria história. É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar um oásis no recôndito da sua alma. É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida. Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos. É saber falar de si mesmo. É ter coragem para ouvir um “não”. É ter segurança para receber uma crítica, mesmo que injusta. Pedras no caminho? Guardo todas, um dia vou construir um castelo...”.

Fernando Pessoa

RESUMO

A depressão é reconhecida como um transtorno de humor que pode ocorrer em todas as faixas etárias, sendo sua característica principal a perda de interesse pelas atividades diárias. Fármacos da classe Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs) representam uma das principais opções terapêuticas para este transtorno, no entanto, publicações recentes estão associando o uso deste medicamento à redução funcional e estrutural nos órgãos da reprodução. Partindo do exposto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a variação ponderal, a ingestão de ração e a regularidade do ciclo estral de roedores submetidos ao uso diário do Cloridrato de Fluoxetina. Foram selecionados 20 camundongos suíços, fêmeas e adultas divididas em dois grupos: Grupo Controle (GC, n=10) tratadas com água e Grupo Fluoxetina (GF, n=10), tratadas como solução aquosa de fluoxetina na dose diária de 20 miligramas. Durante três semanas de tratamento foram realizados os testes de esfregaço vaginal para identificação das fases do ciclo estral. Os animais foram pesados semanalmente e a ingestão de ração consumida mensurada todos os dias. Os dados obtidos foram avaliados com auxílio do Software *Sigma Stat* versão 5 ®, pelo Teste T-Student ($p < 0,05$). De acordo com os resultados obtidos, quanto a variação ponderal, o grupo tratado com a Fluoxetina apresentou aumento estatisticamente significativo ($p = 0,003$) do peso durante as 3 semanas de tratamento. A mesma alteração não foi observada no grupo controle ($p = 0,358$). Em relação a ingestão alimentar, não foram evidenciadas alterações na comparação dos grupos. O grupo fluoxetina reduziu a ocorrência da fase estro nos animais tratados quando comparados ao grupo controle ($p = 0,030$). A fluoxetina utilizada por três semanas promoveu aumento de peso e reduziu a ocorrência da fase estro, que representa o “cio” ou período de acasalamento de roedores, sugerindo possível interferência na fertilidade dos animais tratados. Novos estudos estão sendo realizados para avaliação histológica do útero e ovários dos animais aqui tratados. Novas pesquisas devem ser realizadas quanto à dosagem hormonal dos estrógenos e da progesterona, principalmente porque regulam o ciclo estral dos roedores.

Palavras-chave: Cloridrato de Fluoxetina. Ciclo estral. Ingestão alimentar. Variação ponderal. Histomorfometria.

ABSTRACT

Depression is recognized as a mood disorder that can occur in all age groups, and its main characteristic is the loss of interest in daily activities. Selective inhibitors class of drugs Serotonin Reuptake (SSRIs) represent one of the main treatment options for this disorder, however, recent publications are associating the use of this medicine at the functional and structural reduction in reproductive organs. Based on the above, the aim of this study was to evaluate the changes in body weight, feed intake and regular estrous cycle of rodents subjected to daily use of fluoxetine hydrochloride. We selected 20 Swiss mice, females and adults divided into two groups: control group (CG, n = 10) treated with water and fluoxetine group (FG, n = 10), treated as an aqueous solution of fluoxetine in the daily dose of 20 milligrams. For three weeks of treatment were performed vaginal smear tests to identify the phases of the estrous cycle. The animals were weighed weekly and feed intake measured daily consumed. The data were evaluated with the aid of software Sigma Stat ® version 5, the T-Student test ($p < 0.05$). According to the results, as the changes in body weight, the group treated with fluoxetine showed a statistically significant increase ($p = 0.003$) of weight during the three weeks of treatment. The same change was observed in the control group ($p = 0.358$). In relation to food intake, no alteration was found when comparing the groups. The group fluoxetine reduced the occurrence of estrus phase in treated animals compared to the control group ($p = 0.030$). Fluoxetine used for three weeks promoted increased weight and reduced the occurrence of the estrus stage, which is the "heat" or mating period rodents, suggesting possible interference on the fertility of treated animals. Further studies are being carried out for histological evaluation of the uterus and ovaries of animals covered here. New research should be conducted on the hormonal dosage of estrogen and progesterone, mainly because they regulate the estrous cycle of rodents.

Keywords: Fluoxetine hydrochloride. Estrous cycle. Food intake. Changes in body weight. Histomorphometry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Apresentações disponíveis no Brasil e dose terapêutica usual dos ISRS.....	13
Figura 2 – Esfregaço vaginal de roedores.....	16
Figura 3 – Coleta do lavado vaginal de roedores.....	20
Figura 4 – Lavado de células.....	25
Figura 5 – Lavado de células em objetiva de 40 X.....	25
Figura 6 – Avaliação ponderal.....	26
Figura 7 - Exposição dos cornos uterinos e ovários para secção.....	27
Figura 8 - Comparação das médias obtidas do peso dos grupos de estudo.....	28
Figura 9 - Comparação das médias de consumo de ração dos Grupos Controle e Fluoxetina.....	29
Figura 10 – Comparação da ocorrência das fases do ciclo estral durante 3 semanas de experimento.....	31
Figura 11- Comparação das médias biométricas (comprimento e largura) mensurados com auxílio de paquímetro dos cornos uterinos de ambos os grupos.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

5HT - Serotonina

CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais

CID-10 - Classificação Internacional de Doenças

DSM-IV-TR - Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais

EUA - Estados Unidos da América

FDA - Food and Drug Administration

FL - Fases Leucocitárias

FSH - Hormônio folículo estimulante

FSL - Fases sem Leucócitos

GC – Grupo Controle

GF – Grupo Fluoxetina

GnRH - Hormônio liberador de gonadotrofinas

HIAA - Ácido 5-hidroxi-indolacético

ISRS - Inibidores seletivos de recaptção de serotonina

LH- Hormônio luteinizante

MHPG - 3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol

PRL- Prolactina

SNC - Sistema nervoso central

TOC - Transtorno obsessivo compulsivo

USC - Universidade do Sagrado Coração

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 JUSTIFICATIVA	20
3 OBJETIVOS	21
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
4 MATERIAL E MÉTODO	22
4.1 AMOSTRAGEM.....	22
4.2 DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS.....	22
4.3 ESFREGAÇÃO VAGINAL.....	22
4.4 AVALIAÇÃO DA VARIAÇÃO PONDERAL.....	23
4.5 ANÁLISE HISTÓLICA DESCRITIVA DOS OVÁRIOS E ÚTERO.....	23
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	24
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	25
5.1 AVALIAÇÃO PONDERAL.....	25
5.2 CONSUMO DE RAÇÃO.....	26
5.3 OCORRÊNCIA DAS FASES DO CICLO ESTRAL E BIOMETRIA DOS CORNOS UTERINOS.....	27
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
REFERÊNCIAS	33

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais - DSM-IV TR (2002), a depressão tem sido reconhecida como um transtorno de humor que pode ocorrer em todas as faixas etárias, sendo sua característica principal a perda de interesse pelas atividades diárias. Nos últimos anos houve um crescente aumento de casos de depressão em todo o mundo, e é por esse motivo que vem sendo comparado com uma epidemia (MATOS, MATOS, MATOS, 2006).

Embora haja grande dificuldade em diagnosticar a depressão, segundo Sonenreich (1991), são diversas as causas de ocorrência deste transtorno: causas externas (morte, estresse, problemas profissionais ou privados, solidão), hormonais (gravidez, menopausa, problemas ligados à glândula tireoide), físicas (após um acidente vascular, infecção, herpes zoster, entre outras.) ou ainda genéticas (hereditárias).

De acordo com a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios divulgada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, a depressão, identificada por profissional de saúde, atinge 7,8 milhões de brasileiros, o que corresponde a 4,1% da população (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2008).

A prevalência na população geral para transtornos depressivos tem alcançado números entre 4% e 10%, sendo observada uma maior incidência em mulheres, variando de 10% a 25%, enquanto nos homens a porcentagem é de 5% a 12 % (ZAVASCHI, 2002). Outro dado importante é que uma a cada 20 pessoas é atingida por um episódio depressivo durante o curso da vida, e em cada 50 casos diagnosticados com a patologia, um necessita de internação, e 15% dos deprimidos graves cometem suicídio (BOTEGA, et. al, 2006).

Em geral, estudos epidemiológicos mostram que o transtorno depressivo, seja ele maior, distímico ou menor é cerca de duas vezes mais prevalente nas mulheres que nos homens. A hipótese de que as diferenças hormonais explicariam a maior prevalência da depressão entre as mulheres é bastante forte. (HOLMES, 2001; NARDI, 2006; JUSTO e CALIL, 2006).

A palavra depressão tem sido utilizada, nos dias atuais como um estado melancólico normal (tristeza) quanto para designar um sintoma, uma síndrome e/ou uma (ou várias) doença. Como sintoma a depressão pode aparecer, concomitantemente, com os mais diversos quadros clínicos, tais como alcoolismo,

demência, esquizofrenia, doenças coronarianas e doenças renais, ou ainda como resposta a eventos estressantes ou a circunstâncias sociais e econômicas adversas. (PORTO, 1999; MORENO, DIAS e MORENO, 2007).

Como síndrome, os mesmos autores supracitados destacam que a depressão caracteriza-se não apenas pelas alterações típicas do humor, tais como tristeza, irritabilidade, anedonia, entre outras, mas também por alterações de natureza cognitiva, psicomotora e vegetativa. Para o correto diagnóstico da depressão, os médicos contam atualmente com o auxílio de manuais específicos de Saúde Mental, tais como os já citados “Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais – 4ª edição revisada” (DSM-IV-TR) e a “Classificação Internacional de Doenças” (CID-10). Esses manuais sugerem diagnosticar o transtorno depressivo com base em uma escala de sintomas, segundo critérios clínicos neles apontados (LEITE et al., 2006).

Quanto à causa que desencadeia o processo depressivo, a depressão pode ser classificada em endógena e reativa. A depressão endógena é caracterizada por iniciar-se sem um motivo aparente. Nesse caso, sintomas endógenos ao indivíduo, de natureza mais neurobiológica, parecem explicar melhor o aparecimento desse tipo de episódio depressivo. Normalmente, os indivíduos com diagnóstico de depressão endógena sofrem com os sintomas físicos costumeiramente ocasionados pela doença, de forma intensa, tais como a perda de apetite, peso e sono; despertar muito cedo pela manhã; diminuição da latência do sono (inversão da arquitetura do sono); piora na disposição e humor mais depressivo pela manhã, com melhora gradual ao longo do dia; perda significativa do desejo sexual e sentimentos de culpa (VIEIRA, 2008).

O mesmo autor classifica a depressão reativa como aquela na qual o episódio depressivo inicia-se como uma reação a um evento estressante, normalmente de natureza exógena ao indivíduo. É caracterizada pelo sofrimento psíquico ou dor moral desencadeada por uma situação ou acontecimento não desejado, que desencadeia uma série de interferências negativas sobre o nível de qualidade de vida e produtividade do indivíduo.

As causas da depressão são, ainda neste início da segunda década do século XXI, desconhecidas, contudo as evidências apontam para uma etiologia multifatorial, sendo praticamente impossível atribuir a um único evento ou fenômeno, seja ele social, ambiental, ou biológico (NARDI, 2006).

Segundo Holmes (2001), do ponto de vista fisiológico, a depressão pode se dever a um baixo nível de atividade neurológica nas áreas do cérebro que são responsáveis pelo prazer. Essa baixa atividade neurológica tem sua origem nas quantidades insuficientes de neurotransmissores nas sinapses nervosas. Os sinais elétricos passam de um neurônio para o outro (ou outros) através de um complexo mecanismo neuroquímico que ocorre nas sinapses. Os neurotransmissores são os compostos químicos responsáveis por possibilitar essa comunicação. Neste início da segunda década do século XXI a ciência conhece cerca de 30 neurotransmissores que, normalmente, interagem entre si. Contudo, é a deficiência em três deles, em especial, que é comumente apontada como a causa da depressão: a dopamina, a serotonina e a noradrenalina, cujos mecanismos de ação estão intimamente ligados ao transtorno depressivo (NARDI, 2006).

Para estabelecer os efeitos da escassez de neurotransmissores no cérebro vários estudos clínicos foram conduzidos, como os de Bunney & Davis (1965), Schildkraut (1965), Schildkraut & Kety (1967) e Maas (1975). Estes estudos mostraram que os indivíduos com depressão apresentavam baixos níveis de alguns metabólitos, especialmente o 3-Metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) que é um fragmento derivado da noradrenalina e o ácido 5-hidroxi-indolacético (5- HIAA) que são metabólitos da serotonina. Este resultado levou à crença de que isso se devia à baixa nos níveis de concentração de neurotransmissores nas sinapses e no cérebro (HOLMES, 2001).

Embora várias evidências clínicas corroborem o papel dos neurotransmissores nos transtornos depressivos, não se sabe ainda o motivo pelo qual o nível dessas substâncias se torna baixo no cérebro. Uma relação de causa e efeito não pôde ser ainda estabelecida, isto é, não se sabe se são os baixos níveis dos neurotransmissores que causam a depressão ou se é a depressão que leva aos baixos níveis daquelas substâncias no cérebro humano (MACKENZIE, 1999; HOLMES, 2001; NARDI, 2006).

Outro fator a ser considerado nessa teoria fisiológica da depressão é a influência do estresse sobre os neurotransmissores. Pesquisas apresentam evidências de que o estresse resulte em níveis mais baixos de neurotransmissores e que este efeito leva à depressão. O processo exato pelo qual o estresse diminui os níveis dos neurotransmissores ainda não é conhecido, mas sugere-se que o efeito se deva à atividade neuronal aumentada associada à intensa estimulação emocional que acompanha o estresse, isto é, a elevada atividade neurológica associada ao estresse,

consome, de algum modo, o neurotransmissor noradrenalina disponível no cérebro, resultando em depressão (HOLMES, 2001).

Apesar de toda a complexidade da depressão, da dificuldade de seu diagnóstico e das várias diferenciações entre seus quadros clínicos, os transtornos depressivos são passíveis de tratamento, com grande eficácia e segurança. Existem duas vias básicas para o tratamento da depressão: através de psicoterapia e/ou do uso de medicamentos antidepressivos. O tratamento farmacológico da depressão, por sua vez, visa proporcionar, na maioria dos casos (especialmente nos leves a moderados), uma recuperação inicial do indivíduo, de forma a permitir que ele perceba a necessidade de permanecer em tratamento psiquiátrico/farmacológico e para a manutenção do seu bem-estar e/ou para prevenir recaídas (NARDI, 2006).

Desde 1950, consistente evidência tem sido obtida acerca da efetividade do tratamento farmacológico nas depressões. Os medicamentos antidepressivos têm reduzido a morbidade e melhorado o desfecho clínico de milhares de casos de depressão em todo o mundo (DORIS et al., 1999).

Como a principal classe de antidepressivos utilizada atualmente é a dos medicamentos inibidores seletivos de recaptação de serotonina - ISRS, os principais marcadores biológicos estudados, até o presente, são componentes do sistema de transmissão serotoninérgico, incluindo-se enzimas de síntese, transportadores, receptores e metabolizadores desse neurotransmissor (VEENSTRA-VANDER, 2000).

A evolução dos antidepressivos deu-se com a introdução dos inibidores da recaptação de serotonina (ISRS), os quais se apresentaram tão eficazes quanto os antidepressivos tricíclicos, mas com um perfil mais elevado de segurança e de tolerabilidade. Durante duas décadas de popularidade, os ISRS tornaram-se a medicação mais extensamente prescrita na prática psiquiátrica (PACHER; KECSKEMETI, 2004).

Os ISRS constituem uma classe de fármacos com cinco membros, na qual respondem pela maioria das prescrições de antidepressivos. São eles: fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina e citalopram (STAHL, 2002). Estes fármacos são agentes de primeira linha para o tratamento da depressão, e de várias outras condições. São denominados ISRS porque compartilham a propriedade farmacológica de inibir a recaptação de serotonina pelos neurônios pré-sinápticos, com pouco efeito sobre a recaptação de noradrenalina e quase nenhum sobre a recaptação de dopamina (KAPLAN; SADOCK; GREBB, 2007).

Esta classe de antidepressivos possui ação seletiva que bloqueia a recaptação de serotonina nos receptores 5-HT-1, 5HT-2 e 5-HT-3, aumentando a concentração de serotonina na fenda sináptica (SILVA, 2002b).

A figura 1 apresenta os ISRS que estão disponíveis no Brasil em diversas apresentações:

Figura 1 - Apresentações disponíveis no Brasil e dose terapêutica usual dos ISRS

Nome genérico	Referência	Apresentações	Dose terapêutica usual (mg/dia)
Citalopram	Procimax®	Comprimidos: 20 mg	20-60 mg
Fluoxetina	Daforin® Prozac Durapac® Prozac® Daforin® Nortecm®	Cápsulas: 10, 20 mg Cápsulas: 90 mg (semanal) Solução oral: 20 mg/5ml Solução oral: 20 mg/ml Comprimidos: 10 e 20 mg	20-80 mg
Fluvoxamina	Luvox®	Comprimidos: 100 mg	50-300 mg
Paroxetina	Cebrilin® Pondera®	Comprimidos: 10 mg Comprimidos: 20, 30 e 40 mg	20-60 mg
Sertralina	Zoloft® Tolrest®	Comprimidos: 50 e 100 mg Comprimidos: 25, 50, 100 mg	50mg-200mg

Fonte: Korokolvas (2007); Caetano (2007).

Apesar da comprovada eficácia antidepressiva comum e das indicações semelhantes, cada ISRS tem propriedades individuais, não só farmacodinâmicas, mas também farmacocinéticas, nas quais contribuem para um diferente perfil de indicações clínicas, efeitos adversos e interações medicamentosas (TELLES et. al., 2007).

Em 1985, o primeiro ISRS, a fluoxetina foi lançada nos Estados Unidos da América (EUA). Esta nova classe de antidepressivos causou uma revolução no tratamento de casos de depressão, por sua maior tolerabilidade em relação aos antidepressivos tricíclicos e inibidores da monoamino-oxidase (HORIMOTO; AYACHE; SOUZA, 2005). Este fármaco é derivado da feniltrifluortoliloxipropilamina

e usado na forma de cloridrato (KOROLKOVAS, 2006).

A fluoxetina é um inibidor seletivo da captação da serotonina no nível do córtex cerebral, neurônios serotoninérgicos e das plaquetas. É indicada no tratamento da depressão maior, distúrbio obsessivo-compulsivo, desordem pré-menstrual e bulimia nervosa (MARTINDALE, 2002). É contraindicada na gravidez, lactação e hipersensibilidade a fluoxetina (KOROKOLVAS, 2006).

A disfunção sexual é um dos efeitos adversos promovidos por alguns antidepressivos, dentre os quais se destaca os ISRS. Os quadros depressivos podem promover disfunções sexuais por si só, contribuindo para isso dificuldades nas relações interpessoais e sociais. Por seu turno, os fármacos antidepressivos usados nessas circunstâncias, embora resolutivos em grande parte desses quadros, igualmente são capazes de provocar disfunções sexuais (CRESPO, 2012). Esses efeitos adversos são, comumente, subestimados pelos clínicos, embora nos últimos anos maior atenção venha sendo dada a essa ocorrência. A disfunção sexual é o mais frequente efeito adverso de determinadas drogas antidepressivas, tais como os inibidores seletivos de recaptura da serotonina (ISRSs), venlafaxina e clomipramina. Esse problema, o qual tem alta incidência, afeta a qualidade de vida do paciente e pode levar a não aderência em tratamento de longo prazo, além de ter sido citado entre os mais comuns efeitos (50.8%) para a desistência ou abandono do tratamento. (MONTEJO, 2004).

Virtualmente todos os antidepressivos podem provocar disfunções sexuais, enfatizando aqueles que atuam no sistema serotoninérgico, devido sua ação em nível do sistema nervoso central (SNC). Os antidepressivos de primeira geração são associados com a ocorrência de efeitos indesejáveis como sedação, ganho de peso, efeitos cardíacos e anticolinérgicos. Todavia, os ISRS e ISRN são os que mais apresentam efeitos adversos na esfera sexual. (CORONA et. al, 2009).

Segundo estudos, a incidência de disfunções sexuais difere de acordo com o antidepressivo empregado e intimamente relacionado aos diferentes mecanismos de ação dentro ou entre as classes, perfis diferentes dos pacientes, extensivos aos polimorfismos genéticos e dimensões de suas personalidades. Entretanto, mesmo que utilizando metodologias diferentes, com pacientes depressivos e ansiosos, preponderantemente têm apontado para o fato de que as drogas que apresentam mecanismo de ação serotoninérgica possuem maior potencial para gerar disfunções sexuais e desistências no tratamento (FROST et. al, 2010).

Entre os psicofármacos, em função de seu uso mais difundido, os antidepressivos são as drogas mais relacionadas com a disfunção sexual feminina. Os antidepressivos têm sido reportados como causadores de disfunção 70% das pacientes (KENNEDY, 2009).

Segundo Zajecka e cols. (1997), um estudo estudo aberto com 42 pacientes usando ISRS, encontraram disfunção sexual em 60% dos homens e 57% das mulheres. Montejo e cols. (2001), em estudo multicêntrico aberto com 1022 pacientes, com diagnósticos de depressão, distímia, transtorno obsessivo compulsivo (TOC), entre outros, relataram a ocorrência de disfunção sexual após utilizarem citalopram (72,7%), paroxetina (70,7%) sertralina (62,9%), fluvoxamina (62,3%), venlafaxina (67,3%), fluoxetina (57,7%), mirtazapina (24,4%), nefazodona (8%), amineptina (6,9%) e moclobemida (3,9%).

Inúmeras interferências pode afetar a integridade do sistema reprodutor feminino. Fatores como idade, estação do ano e luminosidade podem provocar variações no ciclo estral, levando a um ciclo irregular (SIMÕES et al., 2001). Uma vez que estrógenos derivados de plantas e de outras fontes têm, além de potencial terapêutico específico, potencial para alterar o ciclo estral, é importante a avaliação desta atividade. (MARCONDES, BIANCHI e TANNO, 2001).

Os roedores são mamíferos que apresentam ciclo estral regular, caracterizado por mudanças morfológicas nos ovários, útero e vagina, características facilmente observadas durante quatro a seis dias (SIMÕES, 1984).

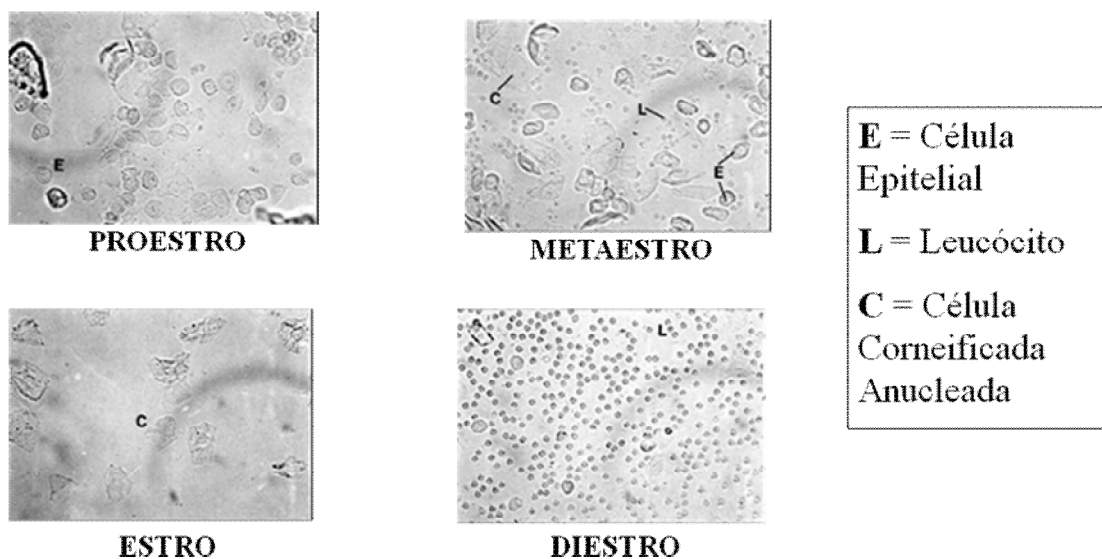
Segundo Aires (1999), nas ratas o ciclo hormonal dura de quatro a cinco dias e tem quatro fases, denominadas de estro, metaestro, diestro e proestro (Figura 5). Marcondes et al. (2002) afirma que as fases podem ser determinadas pelos tipos celulares observados em esfregaço vaginal.

A figura 2 apresenta o esfregaço vaginal de roedores. A fase do proestro dura de 12 a 14 horas, ocorrendo a maturação de um ou mais folículos, com a presença de células epiteliais grandes e nucleadas no esfregaço, sem leucócitos, e corresponde ao pico da ação do estradiol, precedendo a fase de estro (25 a 27 horas), único período em que a fêmea é receptiva ao macho e quando ocorre o coito, sendo identificada pela presença de células cornificadas no esfregaço, corresponde à ovulação e nesta fase a progesterona encontra-se em seu nível máximo. Se não há concepção, após o estro há um período de recuperação denominado metaestro, cuja duração é de 24 a 48 horas,

corresponde a fase entre os ciclos, na qual não há ação hormonal identificável e as células vaginais se mostram diversificadas, seguido pelo diestro, que dura cerca de 24 horas, correlativo à ação inicial do estradiol sobre o organismo, com níveis deste correspondentes à metade da taxa máxima, sendo que as células da vagina não apresentam descamação e há grande número de leucócitos. Segue-se a esta fase um novo proestro, quando reinicia a secreção de hormônios ovarianos para o próximo ciclo. (SCHWATZ, 1969; CARTER, 1993; KANDEL et al., 1995; AIRES, 1999).

Durante o ciclo estral, o útero das fêmeas domésticas sofre um variado número de transformações morfológicas sob a influência dos estrógenos e da progesterona. A atividade cíclica feminina se manifesta macro e microscopicamente, assim como mudanças comportamentais. Esses vários estágios morfológicos, funcionais e comportamentais estão diretamente relacionados ao ciclo estral (BANKS, 1991).

Figura 2 – Esfregaço vaginal de roedores



Fonte: Marcondes et al. (2002)

2 JUSTIFICATIVA

Os fármacos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs) representam uma das mais importantes alternativas terapêuticas para depressão, no entanto, apesar de apresentar inúmeras vantagens, estes fármacos não são isentos de efeitos adversos. De acordo com a literatura consultada, disfunções sexuais estão sendo correlacionadas ao uso destes fármacos. Desta maneira se torna importante o desenvolvimento de pesquisas que busquem esclarecimentos quanto aos possíveis efeitos secundários ocasionados no sistema reprodutivo durante a administração dos fármacos ISRSs.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Avaliar a ocorrência do ciclo estral em camundongos suíços submetidos ao tratamento com fármaco inibidor seletivo da receptação de serotonina.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Avaliar a variação ponderal dos grupos de animais durante o período de tratamento;
- ✓ Realizar a biometria dos cornos uterinos, do endométrio e do miométrio;
- ✓ Promover a análise histológica descritiva do útero e ovários após o término do tratamento;
- ✓ Quantificar microscopicamente os corpos lúteos para dedução da fertilidade dos animais em estudo.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 AMOSTRAGEM

A amostragem foi constituída de 20 camundongos da linhagem *Swiss*, fêmeas e com 60 dias de idade, provindas do Biotério da Universidade do Sagrado Coração (USC). Durante o período experimental, os animais permaneceram acondicionados em gaiolas de polietileno, contendo cada uma 10 animais. A alimentação foi feita com ração comercial para roedores e o fornecimento de água *ad libitum*. O ambiente de manutenção será mantido com ciclo claro-escuro de 12 horas, com temperatura entre 22 a 25°C, constantemente limpo e arejado. Durante todo o experimento, o controle, a manutenção e a observação dos animais serão executadas no Biotério da Universidade do Sagrado Coração – USC.

O projeto foi avaliado pela Comissão de Ética no Uso de Animais – CEUA da Universidade Sagrado Coração – USC.

PROTOCOLO N° 07/14

4.2 DISTRIBUIÇÃO DOS GRUPOS

Os animais foram distribuídos em dois grupos de experimento:

- ✓ Grupo Controle = durante o procedimento recebeu por gavagem 0,2 mL de solução fisiológica 0,9% ,durante 21 dias.
- ✓ Grupo Fluoxetina = foi administrada 20 mg/dia de cloridrato de fluoxetina (VEROTINA ®) dissolvida em 0,2 mL de solução fisiológica 0,9%. Esta é a dosagem inicial recomendada para o tratamento dos sintomas da depressão de acordo com a bula do referido fármaco. A dosagem usualmente utilizada para adultos será convertida de acordo com a média de peso dos animais deste grupo e a administração foi feita por 21 dias.

4.3 ESFREGAÇO VAGINAL

O esfregaço vaginal foi realizado segundo o fundamento proposto por Marcondes et al. (2002) com micropipetas de capacidade para 100 microlitros (μL) para obtenção dos lavados vaginais (Figura 3).

Figura 3 – Coleta do lavado vaginal de roedores

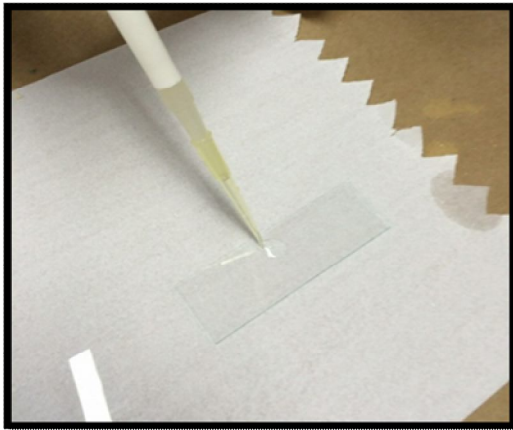


Fonte: Arquivo Pessoal (2008)

Os camundongos foram contidos e a ponteira (capacidade para 100 μL) foi cuidadosamente introduzida no canal vaginal. Cerca de 100 μL de solução de cloreto de sódio 0,9% foi aplicado no canal vaginal e recolhido com a ponteira. O lavado foi distendido em uma lâmina para microscopia de luz e observado a fresco em aumento de 40X. Os lavados vaginais foram coletados diariamente, às 15 horas, durante os 21 dias de tratamento, sendo observadas as fases Metaestro e Diestro, tidas como Fases Leucocitárias (FL), e Proestro e Estro, tidas como Fases sem Leucócitos (FSL).

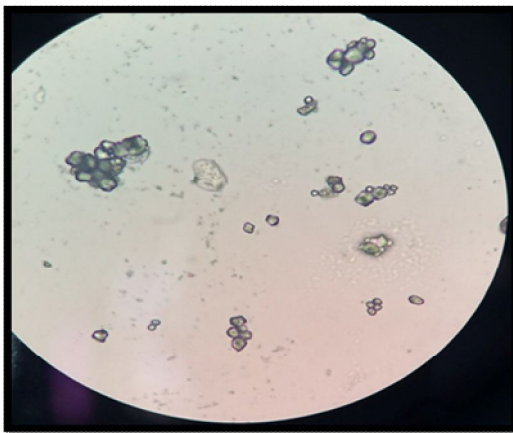
Os dados foram diariamente anotados em formulários para posterior análise histológica.

Figura 4 – Lavado de células



Fonte: Arquivo pessoal

Figura 5 – Lavado de células em objetiva de 40 X



Fonte: Arquivo pessoal

4.4 AVALIAÇÃO DA VARIAÇÃO PONDERAL

Uma vez por semana foi realizada a pesagem dos animais em balança analítica da marca Urano. Os valores obtidos foram anotados em prontuários para posterior análise estatística.

Figura 6 – Avaliação ponderal



Fonte: Arquivo pessoal

4.5 ANÁLISE HISTOLÓGICA DESCRITIVA DOS OVÁRIOS E ÚTERO

Após 21 dias de tratamento foi feita a eutanásia dos animais. As fêmeas foram submetidas à laparotomia com anestesia (dose letal) com Tiopental 150 mg/kg e Lidocaína 10mg/mL, administrada pela via intramuscular. Em seguida, os cornos uterinos e ovários foram expostos e seccionados, sendo posteriormente embebidos em solução fisiológica 0,9%. Os cornos uterinos foram submetidos a análise biométrica com auxílio de paquímetro, sendo avaliados seu comprimento (cm) e largura (cm). Em seguida foram individualmente pesados em balança analítica da marca Urano. Sequencialmente foram acondicionados, juntamente com os ovários, em potes com formol a 10% e encaminhados para o laboratório de Histologia da Universidade Sagrado Coração- USC, para a confecção dos cortes histológicos e lâminas, coradas com Hematoxilina-Eosina –HE.

Figura 7 - Exposição dos cornos uterinos e ovários para secção



Fonte: Arquivo Pessoal (2010)

Os ovários foram observados para contagem de corpos lúteos (vestígio de folículos ovarianos que residem no ovário após a ovulação), As lâminas do útero serão submetidas à análise histológica descritiva quanto a integridade de sua mucosa.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

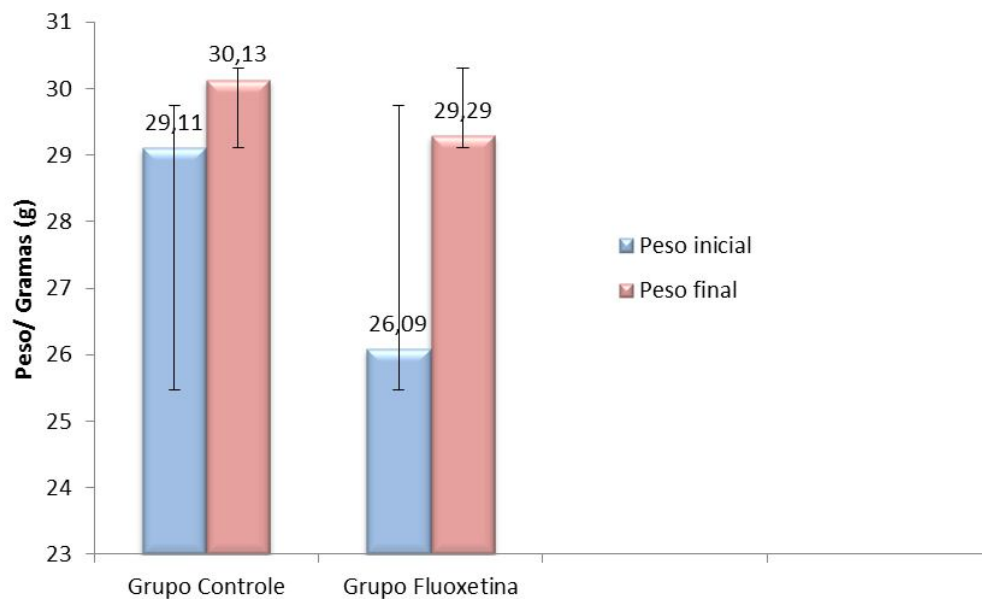
A análise estatística foi feita com auxílio do software Sigma Stat 3.5 ® pelo Teste *T de Student*, cujo $p < 0,05$.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 AVALIAÇÃO PONDERAL

A figura 8 apresenta a comparação da média do peso inicial e final entre os grupos de estudos, evidenciando que ambos ganharam peso. O grupo fluoxetina ganhou mais peso do que o grupo controle, sendo este aumento estatisticamente significativo ($p=0,003$). Quanto a comparação do peso final entre o grupo controle (GC) e grupo Fluoxetina (GF) não ocorreu diferença estatisticamente significativa entre a variação ponderal ($p=0,511$).

Figura 8 - Comparação das médias obtidas do peso dos grupos de estudo. Peso inicial Controle: ($p=0,358$ / Desvio padrão: 2,04/3,17); Peso inicial Fluoxetina ($p=0,003$ / Desvio padrão: 1,78/2,41); Comparação entre peso final Controle/Fluoxetina: ($p=0,511$ / Desvio padrão:3,17/2,41). Teste T-Student/ $p=0,05$.



O efeito dos antidepressivos no estado nutricional tem sido relatado por vários autores. De acordo com Marques et al, (1996) a serotonina (5HT) tem influência como regulador do apetite e da escolha de macronutrientes (hidratos de carbono, gorduras, proteínas), deste modo, altas concentrações de 5HT nos núcleos hipotalâmicos mediais levam à redução do apetite e à preferência por alimentos proteicos, porém, segundo

Carek et al., (1999) seu efeito na perda de peso a longo prazo ainda não foi demonstrado.

Mudanças no peso, associadas à depressão, são um fenômeno complexo e podem ser influenciadas por fatores específicos da doença, como alterações no apetite, na atividade física e por fatores específicos ligados às drogas antidepressivas (MICHELSON et al., 1999).

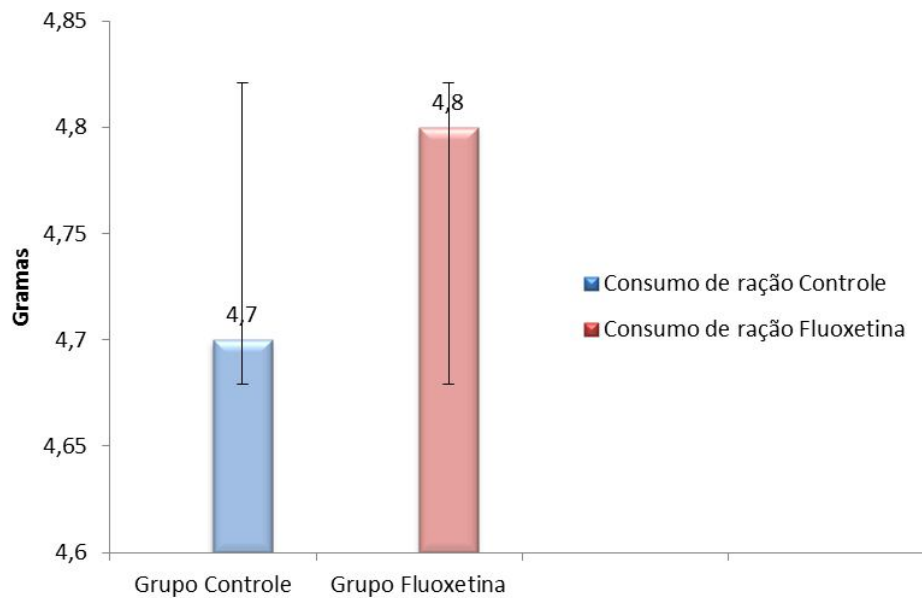
Segunda a World Health Organization (2003) com o aumento da obesidade na população em geral, tratamentos farmacológicos vêm se tornando cada vez mais comuns, entre eles, os inibidores do apetite, como a fluoxetina (antidepressivos inibidores da recaptção de serotonina - ISRS), sendo essa droga citada pelo Consenso Latino Americano de Obesidade e pelo Consenso Brasileiro de Diabetes, na intervenção coadjuvante ao tratamento anti-obesidade. Porém, nos Estados Unidos, essas drogas ainda não foram aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) para o uso na perda de peso. (CAREK et al., 1999).

Michelson et al. (1999) sugere que a mudança de peso parece ser o oposto a longo prazo e nem sempre há uma relação ao efeito colateral da droga, mas à recuperação da depressão. Diante desta situação encontra-se uma possível justificativa para o Grupo Fluoxetina (GF) tenha apresentado um maior aumento ponderal em relação ao Grupo Controle (GC), sendo este resultado estatisticamente significativo.

5.2 CONSUMO DE RAÇÃO

Quanto à média consumida de ração durante 3 semanas de tratamento, não foram evidenciadas na comparação dos grupos alterações estatisticamente significativa ($p=0,711$). Os dados obtidos estão expostos na figura 6.

Figura 9 - Comparação das médias de consumo de ração dos Grupos Controle e Fluoxetina ($p=0,711$). Teste T-Student ($p<0,05$).



Estudos demonstram que o sistema de neurotransmissão serotoninérgica está intimamente ligado à regulação do comportamento alimentar e transtornos de ansiedade em humanos e em modelos animais, sendo demonstrado na literatura que drogas antidepressivas agem sobre a transmissão serotoninérgica (5-HT) podendo causar redução da ingestão de alimentos e diminuição do peso corpóreo. Segundo Appolinario et al, (2007) a serotonina (5-HT) é um neurotransmissor com papel muito relevante no controle da ingestão alimentar, além de diversos comportamentos e emoções como a atividade motora e a ansiedade.

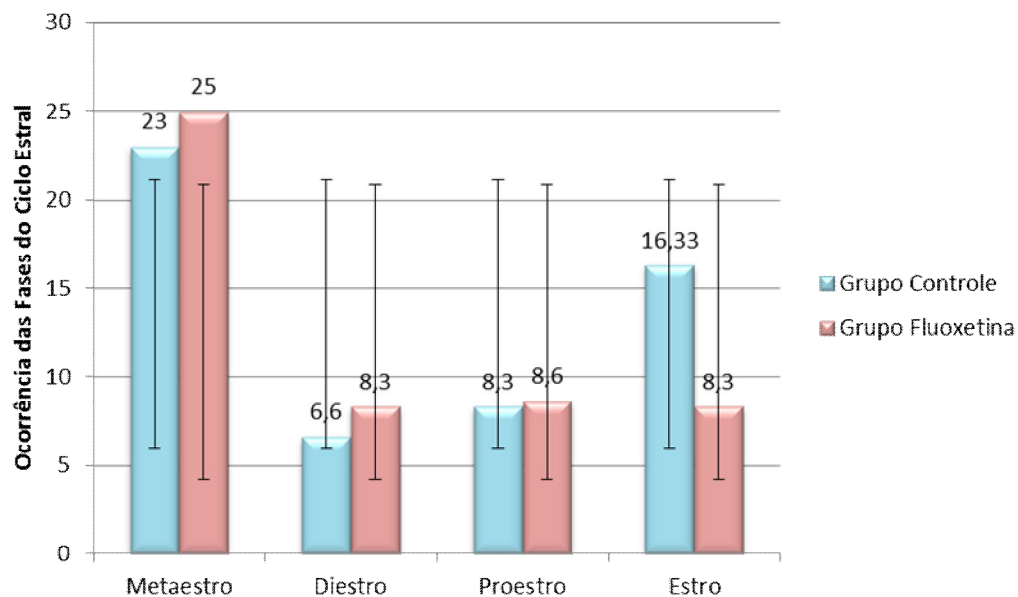
Em relação ao consumo de ração, não foram observadas diferenças significativas entre o Grupo Controle (GC) e o Grupo Fluoxetina, o que sugere que a fluoxetina na dose utilizada e tempo de administração (3 semanas) não causou efeito anorexígeno, pois o consumo de ração de manteve estável, não sendo estatisticamente significativo.

5.3 OCORRÊNCIA DAS FASES DO CICLO ESTRAL E BIOMETRIA DOS CORNOS UTERINOS

A figura 10 apresenta a média de ocorrência das fases do ciclo estral ocorridos em 3 semanas. A comparação entre o grupo controle (GC) e o grupo fluoxetina (GF) demonstra uma redução estatisticamente significativa ($p=0,030$) da fase estro do grupo

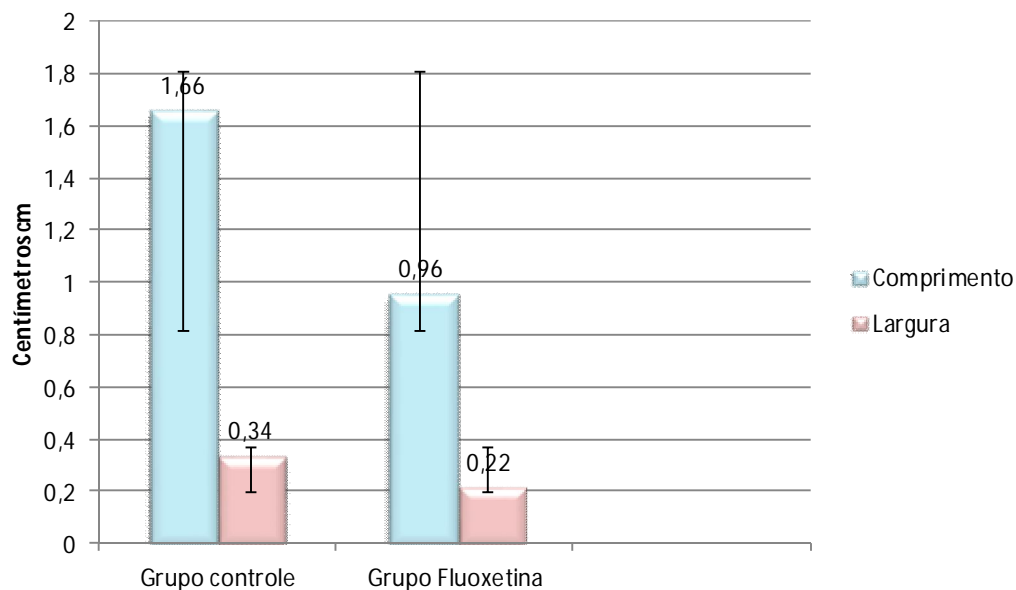
tratado com a Fluoxetina e comparado com o grupo controle. Quanto às fases metaestro ($p=0,368$), diestro ($p=0,530$) e proestro ($p=0,742$), não foram evidenciadas alterações na sua ocorrência na comparação dos grupos.

Figura 10 – Comparação da ocorrência das fases do ciclo estral durante 3 semanas de experimento. (Grupo Controle/Grupo Fluoxetina: Metaestro= $p=0,368$; Diestro= $p=0,530$; Proestro= $p=0,742$ e Estro $p=0,030$). Teste *T-Student* ($p<0,05$).



A figura 11 apresenta a média da biometria dos cornos uterinos (comprimento e largura expressos em centímetros) dos grupos controle (GC) e fluoxetina (GF). Nota-se redução estatisticamente significativa (comprimento: $p<0,001$; largura: $p<0,001$) dos parâmetros mensurados no grupo fluoxetina (GF) em relação ao grupo controle (GC).

Figura 11- Comparação das médias biométricas (comprimento e largura) mensurados com auxílio de paquímetro dos cornos uterinos de ambos os grupos. Ocorreu redução estatisticamente significativa (comprimento: $p < 0,001$; largura: $p < 0,001$) dos parâmetros mensurados no grupo fluoxetina (GF) em relação ao grupo controle (GC). Teste T-Student: $p < 0,05$.



Segundo Guyton (2002) e Junqueira & Carneiro (2004), o ciclo menstrual tem duração média de 28 dias, podendo variar de 20 a 45 dias sendo que a maior variabilidade ocorre nos anos que seguem o início na menarca e aos que precedem a menopausa. O funcionamento ovariano normal exige coordenação de atividade entre alguns órgãos e hormônios. O ciclo mensal feminino é regulado por três tipos de hormônios: o hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH) de liberação hipotalâmica; o hormônio folículo estimulante (FSH) e o hormônio luteinizante (LH), secretados após o estímulo do GnRH pela hipófise anterior; estrogênio e progesterona (hormônios ovarianos) secretados em resposta ao FSH e ao LH, salientando que esses hormônios são secretados em quantidades drasticamente diferentes durante o ciclo ovariano e em sua ausência os ovários permanecem inativos (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

Segundo Reiter et al., (1981) a glândula pineal possui papel específico no controle da atividade cíclica sexual em roedores, através da produção de substâncias antigonadotróficas que estão envolvidas na regulação de funções reprodutivas. Roedores

são animais do tipo poliestro, ou seja, apresentam ciclos estrais regulares e sucessivos caracterizado por mudanças morfológicas nos ovários, útero e vagina, que duram de quatro a seis dias, estando na dependência dos hormônios sexuais (LONG et al., 1922).

Segundo Harkness et al., (1994) as fases do ciclo estral são classificadas em proestro, estro, metaestro e diestro e cada fase se caracteriza por alterações de células no epitélio vaginal. A fase do proestro dura de 12 a 14 horas, ocorrendo a maturação de um ou mais folículos, com a presença de células epiteliais grandes e nucleadas no esfregaço, sem leucócitos, e corresponde ao pico da ação do estradiol, precedendo a fase de estro (25 a 27 horas), único período em que a fêmea é receptiva ao macho e quando ocorre o coito, sendo identificada pela presença de células cornificadas no esfregaço, corresponde à ovulação e nesta fase a progesterona encontra-se em seu nível máximo. Se não há concepção, após o estro há um período de recuperação denominado metaestro, cuja duração é de 24 a 48 horas, corresponde a fase entre os ciclos, na qual não há ação hormonal identificável e as células vaginais se mostram diversificadas, seguido pelo diestro, que dura cerca de 24 horas, correlativo à ação inicial do estradiol sobre o organismo, com níveis deste correspondentes à metade da taxa máxima, sendo que as células da vagina não apresentam descamação e há grande número de leucócitos. Segue-se a esta fase um novo proestro, quando reinicia a secreção de hormônios ovarianos para o próximo ciclo. (SCHWATZ, 1969; CARTER, 1993; KANDEL et al., 1995; AIRES, 1999). De acordo com os resultados apresentados no presente estudo, o grupo submetido ao tratamento com fluoxetina apresentou redução na ocorrência da fase estro ($p < 0,03$), sendo esta a única fase em que a fêmea fica receptiva ao macho e representa o auge na secreção do hormônio progesterona.

Segundo Goldstein e Goodnick (1998), os fármacos da classe inibidores da receptação de serotonina apresentam capacidade de gerar efeitos adversos no sistema reprodutivo, como retardo ejaculatório em homens e anorgasmia em mulheres, sendo que a ocorrência destes efeitos estão correlacionadas com seu mecanismo de ação. Estes fármacos, inclusive a fluoxetina, inibem da receptação do neurotransmissor serotonina e apresentam mínima interferência no sistema dopaminérgico.

A serotonina (5-HT) é um neurotransmissor que influi em quase todas as funções cerebrais, visto que é capaz de inibir ou estimular a função do neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) e desta forma é capaz de regular a atividade sexual (ROSSI e TIRAPEGUI, 2004). Desta forma, supostamente fármacos que aumentam a

concentração deste neurotransmissor na fenda sináptica, como a fluoxetina, poderia justificar a menor ocorrência do “cio” nos animais tratados do presente estudo.

Para Corona et al.,(2009), a dopamina é um neurotransmissor que melhora a função sexual, enquanto que a serotonina, inibe o desejo sexual, a ejaculação e o orgasmo. Desta forma, fármacos inibidores da receptação da serotonina por aumentar a concentração deste neurotransmissor podem ser causadores de importantes disfunções sexuais. Os mesmos autores ressaltam que por este efeito secundário, estes fármacos estão sendo utilizados no tratamento de pacientes com ejaculação precoce e excesso de libido. Esta citação corrobora com os resultados aqui apresentados, onde o uso de fluoxetina por 21 dias reduziu a ocorrência de estro nos animais tratados.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com os resultados obtidos, conclui-se que o uso do antidepressivo Cloridrato de Fluoxetina:

- ✓ Alterou o peso, mas não a conduta alimentar dos animais tratados;
- ✓ Ocasinou redução significativa da ocorrência do estro, sendo esta uma fase que indica o cio e é coordenada pela secreção do hormônio progesterona;
- ✓ Promoveu atrofia dos cornos uterinos dos animais tratados.

Novos estudos que avaliem a concentração hormonal e parâmetros histológicos dos órgãos reprodutivos devem ser realizados para elucidar os resultados aqui apresentados.

REFERÊNCIAS

AIRES, M. M. **Fisiologia**. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.908. 1999.

ALMEIDA-FILHO N. ,MARI J. J., COUTINHO E. , FRANÇA J. F., FERNANDES J., ANDREOLI S. B., BUSNELLO ED.. Brazilian multicentric study of psychiatry morbidity. *British Journal of Psychiatry*. Br J Psychiatry. 1997 Dec;171:524-9.

atípica: aspectos clínicos e psicodinâmicos. *Estudos de Psicologia*, Campinas, v.

BALLONE, G. J. Antidepressivos ISRS - in. *PsiquWeb*, 2005. Disponível em: <<http://www.psiqweb.med.br>>. Acesso em: 4 set. 2008.

BANKS, W. J. Sistema reprodutor feminino. **Histologia veterinária aplicada**. São Paulo: Manole, p. 565-587. 1991.

BOTEGA N. J.,FURLANETTO L., FRAGUAS R. Jr. Depressão. In Botega N J (org.). *Prática Psiquiátrica no Hospital Geral: Interconsulta e Emergência*. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 225-46.

BUNNEY, W. E. JR.; DAVIS, J. M. Norepinephrine in depressive reactions. *Archives of General Psychiatry*, Chicago, 13, n. 6, p. 483-494, Dec. 1965.

BURTON, Michael E. et al. *Applied pharmacokinetics & Pharmacodynamics: principles of therapeutic drug monitoring*. 4 ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. 784-788p.

CAETANO, Norival. *BPR Guia de remédios*. 8. ed. São Paulo: Escala, 2007. 294-474p

CARTER, C. S. Neuroendocrinology of sexual behavior in the female. **Behavioral Endocrinology**. 3 ed. Mass: MIT Press, Cambridge, p. 71-96. 1993.

CORONA, G., RICCA,V., BANDINI,E., MANNUCCI, E., LOTTI, F., BODDI, V. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. **J Sex Med.** 2009 May; 6(5): 1259-69.

CRESPO DE SOUZA CA. Antidepressivos e disfunções sexuais. Parte 3. *Psychiatry on line Brasil.* 2012 Outubro; vol. 17, nº 10.

DORIS, A.; EBMEIER, K.; SHAJAHAN, P. - Depressive Illness. *Lancet* 354: 1369-75, 1999.

DSM-IV-TR American Psychiatric Association (APA). – Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Braz. J. Biol.*, v. 62, p.

FROST J, SANDVIK P, SPIGSET O. Sexual dysfunction induced by antidepressants. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2010 Oct; 130 (19): 1930-1.

GOLDSTEIN,B.J., GOODNICK, P.J. SSRIs in the treatment of affective disorders – III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 12 (3 suppl B): S55-S88.

GRAHAME-SMITH, D.G.; ARONSON, J. K. Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p.516.

GUYTON, A.C., HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002. p. 148 e 869-872.

HAGNELL O. , LANKE J. ,RORSMAN B. , OJESJO L. Are we entering an age of melancholy? Depressive illness in a prospective epidemiological study over 25 years: The Lundby Study, Sweden. *Psychol Med* 1982;12:279-89.

HOLMES, D. S. Psicologia dos transtornos mentais. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.

HORIMOTO, Fabiano Coelho; AYACHE, Danuza Céspedes; SOUZA, Juberty Antônio de. *Depressão: diagnóstico e tratamento pelo clínico*. 1. ed. São Paulo: Roca, 2005. 132-137p.

HOSCHL C, PRASKO J. Management of depressed patients with sexual dysfunction. In: WPA Bulletin on Depression. Archives 1993-2006. Vol. 9 – nº 28, 2004.

IBGE. Síntese de indicadores sociais 2008. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/sinteseindicisociais2008>.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO. **Histologia Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p 206-219 e 444-447.

JUSTO, L. P.; KALIL, H. M. Depressão: o mesmo acometimento para homens e mulheres? *Revista de Psiquiatria Clínica*, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 74-79, 2006.

KANDEL, E. R.; SCHWARTZ J. H. & JESSELL, T. M. **Essentials in neural sciences and Behavior**. Londres, UK: Prentice Hall International, Inc.1995.

KAPLAN, Harold I.; SADOCK, Benjamin J.; GREBB, Jack A. *Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica*. 9. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2007. 277-295, 927p.

KENNEDY SH, RIZVI S. Sexual dysfunction, depression, and the impact of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Apr; 29(2):157-64.

KOROLKOVAS, Andrejus; FRANÇA, Francisco Faustino de Albuquerque Carneiro de. *Dicionário terapêutico* Guanabara. 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.

LEITE, V. M. M. et al. Depressão e envelhecimento: estudo nos participantes do Programa Universidade Aberta à Terceira Idade. *Revista Brasileira de Saude Materno Infantil*, Recife, v. 6, n.1, p. 31-38, jan./mar.2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbsmi/v6n1/a04v6n1.pdf>>.

Lemos, 2006.

M. R. L.; ELKIS, H. Psiquiatria básica. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

MAAS, J. W. Catecholamines and depression: a further specification of the catecholamine hypothesis of the affective disorders. In: FRIEDHOFF, A. J. (Ed.). Catecholamines and behavior. New York: Plenum, 1975. p. 119-133.

MARCONDES, F. K.; et al. Determination Of The Estrous Cycle Phases Of Rats: Some Helpful Considerations. **Brazilian Journal of Biology**, v. 62, p. 55-68, n.4a. 2002.

MARTINDALE, M. The complete drug reference. 33. ed. Grayslake, EUA: The Pharmaceutical Press, 2002. 281-309p.

MATOS, E. G.; MATOS, T.M.; MATOS, G. M. Depressão melancólica e depressão atípica: aspectos clínicos e psicodinâmicos. Estudos de Psicologia, Campinas, v. 23, n. 2, p. 173-179 abr.\jun. 2006.

MCKENZIE, Kwame. Depressão. Editora Três, 1999. (Coleção Guia da Saúde Familiar, 8).

MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. Farmacognosia - da planta ao medicamento.

MONTEJO AL, MAJADAS S. Sexual disturbances associated with antidepressant treatments. In: WPA Bulletin on Depression. Archives 1993-2006. Vol. 9 – nº 28, 2004.

MORENO, D. H.; DIAS, R. S.; MORENO, R. A. Transtornos do humor. In: NETO, M. R. L.; ELKIS, H. Psiquiatria básica. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

MORENO, D. H.; DIAS, R. S.; MORENO, R. A. Transtornos do humor. In: NETO,

NARDI, A. E. Questões atuais sobre depressão. 3. ed. rev. e ampl. São Paulo: Lemos, 2006.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Relatório sobre a saúde no mundo 2001: Saúde mental: nova concepção, nova esperança. Genebra, 2001.

PACHER, P.; KECSKEMETI, V. Trends in the development of new antidepressants. Is there a light at the end of the tunnel? *Curr Med Chem*, v. 11, n. 7, p. 925-943, apr. 2004.

PORTO, J. A. Depressão: conceito e diagnóstico. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, São Paulo, v. 21, p. 6-11, maio 1999. Suplemento 1.

PORTO, J. A.D. Depressão: Conceito e Diagnóstico. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. Maio 1999. vol. 21 . Disponível em:<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v21s1/v21s1a03.pdf>.

ROSSI, L., TIRAPEGUI, J. Implicações do Sistema Serotoninérgico no Exercício Físico. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004; 48(2):227-33.

SARAIVA C. VILHENA F. Sintomas somáticos na depressão. *Psiquiatria Clínica* 1981; 2: 163-67

SCHILDKRAUT, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American Journal of Psychiatry*, Washington, v. 122, n. 5, 509-522, Nov. 1965.

SCHILDKRAUT, J. J.; KETY, S. S. Biogenic amines and emotion. *Science*, v.

SCHWARTZ, N. B. A model for the regulation of ovulation in the rat. Recent progress in hormones research – Proceeding of the 1968 Laurentian hormones Conference. Nova York, NJ: Academic Press, vol. 25. 1969.

SILVA, Penildon. *Farmacologia*. 6 ed. Rio de janeiro: Guanabara Koogan, 2002b. 341p.

SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E. L.; GOSMANN, G.; MELLO, J. P. C. L.;

SIMÕES, M. J. Aspectos morfológicos e morfométricos de endométrio de ratas albinas nas subfases inicial, intermediária e final do poestro e do metaestro. 1984. Tese (Doutorado em Histologia) – Escola Paulista de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1984

SONENREICH, C. Temas Teoria e Prática do Psiquiatra. Vol. 21. São Paulo: Editora FCA, 1991.

STAHL S.M. Psychopharmacology of Antidepressants. London: Martin Dunitz; 1997.

STAHL, S.M. Psicofarmacologia: Base neurocientífica e aplicações práticas. 2 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002. 217p.

TELLES, Diogo Correia et al. Diferenças farmacodinâmicas e farmacocinéticas entre os SSRI implicações na prática clínica. Acta Med Port, v. 20, p.167-174, 2007.

VEENSTRA-VANDER WEELE, J.; ANDERSON, G.M.; COOK, E.H. - Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions. *Eur. J. Pharmacol.* 410: 165-81, 2000.

VIEIRA, K. F. L. Depressão e suicídio: uma abordagem psicossomática no contexto acadêmico. 2008. 159 f. Dissertação (Mestrado em Psicologia Social) – Centro de Ciências Humanas, Artes e Letras, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2008.

VORCARO CMR, UCHOA E. , LIMA-COSTA MFF. Prevalência e características associadas à depressão revisão de estudos epidemiológicos com base populacional. *J.bras.psiqiatr.* 2002;167-82.

ZAVASCHI, M. L. S. Associação entre trauma por perda na infância e depressão na vida adulta. *Rev Bras Psiquiatria* 2002; 24(4): 189-95.