



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
CURSO DE FARMÁCIA

Victor Hugo Folster de Barcelos

**ESTRATÉGIAS EXPERIMENTAIS PARA O MANEJO FARMACOLÓGICO
DA DISFUNÇÃO SEXUAL INDUZIDA POR INIBIDOR SELETIVO DA
RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA EM RATOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Florianópolis, SC

2020

Victor Hugo Folster de Barcelos

**ESTRATÉGIAS EXPERIMENTAIS PARA O MANEJO FARMACOLÓGICO
DA DISFUNÇÃO SEXUAL INDUZIDA POR INIBIDOR SELETIVO DA
RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA EM RATOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso (TCC) submetido ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito para obtenção título de Farmacêutico.

Orientadora: Prof a Dr a Áurea Elizabeth Linder

Florianópolis, SC

2020

*Dedico esse trabalho aos meus pais,
meus amigos que me acompanharam
por todo o percurso e a todas as
pessoas que lutam ou lutaram contra a
depressão*

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho de conclusão de curso envolveu apoio físico e emocional, concedidos por várias pessoas, de fundamental importância para a execução:

Aos meus pais, Andrea Folster e Márcio Barcelos, por todo cuidado, carinho durante esses 22 anos de minha existência, a quem eu devo muito e nunca poderei pagar o amor infinito que me dão;

Aos meus familiares, por todo estímulo e apoio que mesmo distantes fisicamente, se fizeram presentes na minha vida, eu amo vocês;

Ao meu namorado, Tiago Brand por todo apoio, carinho, amor, paciência, incentivo compreensão e abdições neste período, por acreditar e nunca me deixar desanimar, Te amo <3.

À profa. Dra. Aurea Elizabeth Linder pela orientação, paciência, disponibilidade, dedicação, contribuição à minha formação e por tudo o que me ensinou ao longo destes anos. Em termos pessoais posso dizer que foi um grande privilégio poder trabalhar diariamente e ao longo destes anos com uma pessoa extremamente inteligente, exigente a quem serei eternamente grato;

À Universidade Federal de Santa Catarina, pela oportunidade criada através do Programa de cotas de escola pública;

A todos os professores e colaboradores do Curso de Graduação em Farmácia.

Ao “Panela”, pela verdadeira amizade, pelo divertido convívio diário, pelo companheirismo em todos os meus desafios profissionais e pessoais, e por tantas outras coisas. A vocês minha eterna amizade e admiração;

Ao “Ejalei”, pelas quatro irmãs que me foram concebidas no momento que entrei na graduação, Anna, Dani morena, Dani Loira e Gi, meu eterno amor a todas vocês, por me tornarem uma pessoa melhor e transformarem minha vida. Amo vocês.**

Ao Professor Jamil, Professor Leandro e Karolina, por terem aceitado o convite de serem membros da banca de defesa do TCC, obrigado pelo conhecimento trocado.

A todas as pessoas não mencionadas e que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho de conclusão de curso.

Dialética

*É claro que a vida é boa
E a alegria, a única indizível emoção
É claro que te acho linda
Em ti bendigo o amor das coisas simples
É claro que te amo
E tenho tudo para ser feliz*

Mas acontece que eu sou triste...

Vinicius de Moraes

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo Funcional da Ereção	16
Figura 2. Sistema Reprodutor Masculino.....	18
Figura 3. Comportamento de cópula de ratos.....	19
Figura 4. Fluxograma de busca dos artigos da revisão sistemática	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Método de Busca PubMed, 2020.....	25
Tabela 2. Método de busca EMBASE, 2020.....	26
Tabela 3. Avaliação do risco de viés para os estudos primários, 2020.....	40

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICO.....	23
Quadro 2. Domínios analisados pela ferramenta SYRCLE'S	28
Quadro 3. Artigos excluídos e razão da exclusão	29
Quadro 4. Artigos incluídos na revisão. Características segundo autor/ano, título, Periódicos de publicação e país.....	31
Quadro 5. Características dos estudos incluídos: Estudos/ano, Animais/peso, Indutor de DS, Terapia reversora e Parâmetros utilizados para análise.....	34

LISTA DE ABREVIÇÕES

5-HT	Serotonina (5-hidroxitriptamina)
AD	Antidepressivo
AEAC	Acetato de etila de <i>Allium cepa</i>
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CAT	Catalase
CS	Comportamento Sexual
DA	Dopamina
DE	Disfunção Erétil
EAL	Extrato de <i>Anogeissus leiocarpus</i>
EBC	Extrato de <i>Bryocarpus coccineus</i>
ECE	Extrato de <i>Cyperus esculentus</i>
EL	Latência de ejaculação
ELC	Extrato de <i>Lecaniodiscus cupanioides</i>
EN	Número de ejaculações
EPN	Extrato de <i>Parquetina nigress</i>
GSH	Glutationa redutase
ICL	Infusão de Casca de Laranja
IL	Latência de Intromissão
IN	Número de intromissões
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina.
LH	Hormônio Luteinizante
MAO	Monoamina Oxidase
ML	Latência de Montagem
MN	Número de montagens
MPO	Mieloperoxidase
NANC	Não-adrenérgico e Não-colinérgico
NO	Óxido Nítrico
nNOS	Óxido Nítrico Sintase Neuronal
PEI	Intervalo de recuperação pós-ejaculatório
ROS	Espécies reativas de oxigênio

SAC	Suco de <i>Allium cepa</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNS	Sistema Nervoso Somático
VIP	Peptídeo Vasoativo Intestinal
XO	Xantina oxidase

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
1.1 SAÚDE DO HOMEM	14
1.2 FUNÇÃO SEXUAL MASCULINA	14
1.2.1 Libido	15
1.2.2 Função erétil	15
1.2.3 Ejaculação	17
1.3 MODELOS ANIMAIS: COMPORTAMENTO SEXUAL	18
1.4 AFRODISÍACOS NATURAIS	19
1.5 ANTIDEPRESSIVOS	20
2. OBJETIVO	22
2.1. OBJETIVO GERAL	22
2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO	22
3. METODOLOGIA	23
3.1 TIPO DE PESQUISA	23
3.2 DEFINIÇÃO DA QUESTÃO NORTEADORA	23
3.3 PROTOCOLO	23
3.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	24
3.5 PESQUISA EM BASE DE DADOS	25
3.5.1 Bases de dados	25
3.5.2 Estratégias de Busca	25
3.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	27
3.7 COLETA DE DADOS	27
3.8 RISCO DE VIÉS	27
4. RESULTADOS	29
4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	29
4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS	31
4.2.1 Países de correspondência dos autores	32
4.2.2 Tipo de análise	32
4.2.3 Droga indutora da disfunção sexual	32
4.2.4 Intervenção e Comparadores	33
4.3 RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS	36
4.3.1 Análise dos parâmetros de comportamento sexual	36
4.3.2 Parâmetros Bioquímicos	38
4.3.3 Parâmetros Histológicos	39
4.4 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INDIVIDUAIS	40
4.4.1 Sequência de alocação	40
4.4.2 Características de Base	41
4.4.3 Ocultamento da alocação	41
4.4.4 Alojamento aleatório	41

4.4.5 Cegamento do pesquisador: Intervenção	41
4.4.6 Avaliação aleatória do desfecho	41
4.4.7 Cegamento: Avaliação dos resultados	42
4.4.8 Exclusão de animais da pesquisa	42
4.4.9 Relato seletivo do desfecho	42
4.4.10 Outras fontes de viés	42
5.1 Principais resultados	43
5.1.1 Anogeissus leiocarpus	43
5.1.2 Lecaniodiscus cupanioides	43
5.1.3 Parquetina nigrescens	44
5.1.4 Allium cepa	44
5.1.5 Brysocarpus coccineus	45
5.1.6 Cyperus rotundus	45
5.1.7 Citrus sinensis	46
5.2 Aplicabilidade das evidências	46
5.3 Qualidade da evidência	46
5.4 Potenciais preconceitos no processo de revisão	47
6. CONCLUSÃO	48
REFERÊNCIAS	48

RESUMO

Objetivo: Revisar sistematicamente a literatura de estudos de experimentação animal com ratos, avaliando as estratégias farmacológicas experimentais para o tratamento da disfunção sexual induzida por antidepressivos serotoninérgicos.

Material e Métodos: Desenvolveu-se estratégias de busca individuais para as bases de dados bibliográficos, PubMed e EMBASE. Os critérios de inclusão implementados abrangem estudos que realizaram estratégias de manejo farmacológico para disfunção sexual induzida por antidepressivos serotoninérgicos em ratos. Foram excluídos os estudos que não mostravam que a disfunção sexual tivesse sido observada exclusivamente após a administração de antidepressivos. Todos os anos e línguas foram considerados no momento de seleção dos estudos. Para a revisão utilizamos um guia de Revisões Sistemáticas (PRISMA) e a ferramenta SYRCLÉ para avaliação de risco de viés dos estudos selecionados.

Resultado: Foram identificados 968 estudos. Após a fase de seleção e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 8 estudos.

Em todos os estudos selecionados, o antidepressivo inibidor da recaptção de serotonina, a paroxetina, foi o responsável por induzir disfunção sexual em ratos e as estratégias farmacológicas para reverter essa disfunção foram à base de extratos e suco de plantas. A disfunção sexual e a maioria das alterações bioquímicas (diminuição de atividade antioxidante e de síntese de óxido nítrico, por exemplo) e histológicas (degeneração dos túbulos seminíferos) avaliadas nesses estudos induzidas por paroxetina foram revertidas com as ferramentas farmacológicas utilizadas. Todos os estudos incluídos nesse trabalho apresentaram baixo risco de viés.

Conclusão: Foi possível demonstrar a eficácia dos extratos e suco naturais como reversores da disfunção sexual induzida por paroxetina. No entanto, outros estudos serão necessários para avaliar a toxicidade desses compostos, bem como a interação desses compostos com a paroxetina no tratamento de transtornos do humor..

Palavras-chaves: Antidepressivos; 5-hidroxitriptamina; Efeito Adverso; Ereção peniana; libido, excitação, orgasmo, ejaculação, Tratamento.

1. INTRODUÇÃO

1.1 SAÚDE DO HOMEM

A atenção à saúde masculina foi negligenciada no Brasil, comparada àquela dada às mulheres e idosos. Campanhas contra o alcoolismo e o enfrentamento de doenças sexualmente transmissíveis são registradas desde a década de 40 do século passado, sendo que neste período também teve início o desenvolvimento da área de andrologia, a ciência que compreende os problemas masculinos. De maneira lenta vêm sendo discutidas e implementadas novas políticas de saúde pública. Em 2008, o Ministério da Saúde desenvolveu a Política Nacional de atenção à saúde do homem (CARRARA; RUSSO; FARO, 2009; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

A influência cultural é um dos elementos essenciais no brando avanço dos projetos e no engajamento dos homens, que indubitavelmente demonstram pouco entusiasmo em temas de saúde quando comparado às mulheres, contribuindo para a menor procura por unidades de saúde (CARRARA; RUSSO; FARO, 2009).

1.2 FUNÇÃO SEXUAL MASCULINA

A função sexual masculina compreende as etapas de libido, excitação, orgasmo e ejaculação e é mediada por diversos fatores ligados a diferentes sistemas orgânicos, entre eles o sistema reprodutor. A sua avaliação é dada a partir dos componentes necessários para a obtenção da função sexual satisfatória medida normalmente pela função erétil, orgasmo, libido e satisfação sexual como um todo (COELHO et al., 2003).

Os aspectos mencionados apresentam características fisiológicas particulares e modulação complexa do sistema nervoso central (SNC), sistema nervoso autônomo (SNA) e sistema nervoso somático (SNS), além do suporte dos sistemas circulatório e endócrino (BENEVENTO; SIPSKI, 2002).

Além dos fatores fisiológicos de regulação, o contexto psicossocial é de grande impacto na satisfação sexual. A diminuição da percepção de masculinidade se apresenta como um dos fatores importantes na perda ou redução da identidade sexual, diminuindo a motivação para encontrar um(a) parceiro(a) (SUNILKUMAR; BOSTON; RAJAGOPAL, 2015a)

1.2.1 Libido

A libido, caracterizada como o início da função e interação sexual, depende de diversos fatores inerentes: intrapsíquicos, pessoais e sociais. O controle cerebral pelas áreas frontais é responsável pela regulação e execução do comportamento sexual, responsável pela libido e a excitação sexual, ocasionadas sem contato primordial (CARDOSO, 2008; VODUŠEK, 2014).

Determinantes biopsicossociais e estimuladores da libido masculino relacionados aos aspectos cognitivos exercem mais influência sobre a regulação do desejo sexual, quando comparado a doenças secundárias como a doença renal crônica. Aspectos culturais à restrição de ações e comportamentos sexuais (castidade), preocupações de desempenho sexual e a diminuição de pensamentos eróticos estão relacionadas à redução da libido (CARVALHO; NOBRE, 2011a; CARVALHO; NOBRE, 2011b). Diversas evidências indicam que os aspectos ligados ao desejo sexual são controlados por um conjunto de regiões do SNC, podendo ser modificados pelo uso de certos medicamentos, incluindo antidepressivos (AD), capazes de alterar o desejo sexual (LUE et al. 2004).

1.2.2 Função erétil

A ereção envolve o processo de alargamento e enrijecimento do pênis, um fenômeno vascular. A expansão dos sinusóides (Figura 1) ocorre pelo preenchimento de sangue, e depende do influxo sanguíneo arterial, juntamente com a diminuição do retorno venoso (HULL et al., 2006).

Durante a tumescência, impulsos nervosos levam ao relaxamento das artérias (helicoidais e da musculatura lisa do corpo cavernoso), aumentando o fluxo sanguíneo para o pênis. A dilatação do corpo cavernoso (CC) desencadeia diminuição do retorno venoso do plexo subalbugíneo e da veia dorsal peniana (VDP), fenômeno mecânico conhecido como veno-oclusão (Figura 1-C).

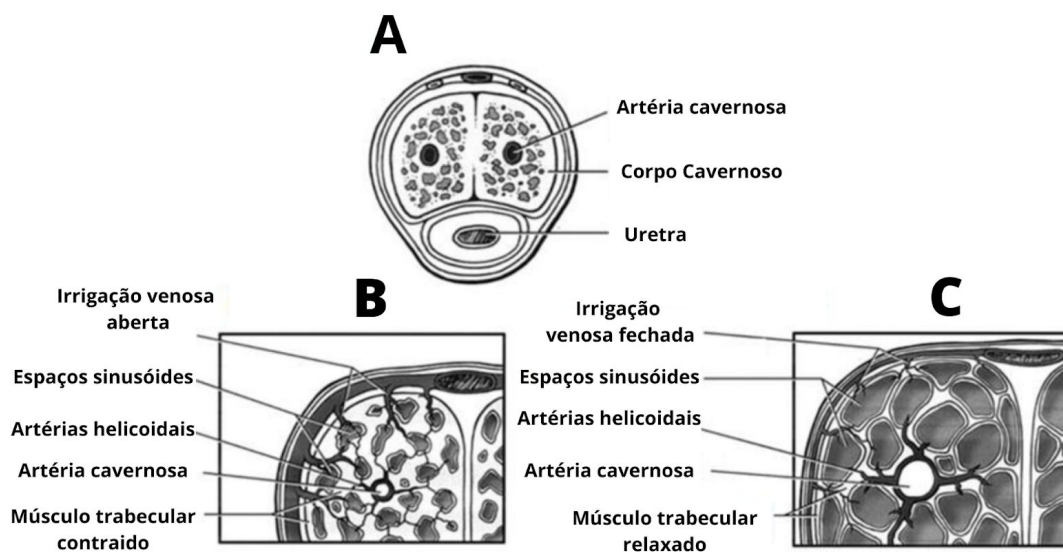
A veno-oclusão está entre os mais importantes mecanismos que mantém a ereção (HULL et al., 2006; AWAD et al., 2011). De Lima e Silva, em 2013, demonstrou que a serotonina é capaz de gerar vasoconstrição da VDP o que pode auxiliar, juntamente a outros mecanismos, na redução do retorno venoso.

Os principais mediadores envolvidos na ereção atuam em diversas áreas do SNC, auxiliando ou dificultando a ereção, entre eles a serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT), a

dopamina (DA), o óxido nítrico (NO), os aminoácidos excitatórios, a adrenocorticotropina e os peptídeos opióides. Além destes mediadores, os andrógenos também apresentam um papel importante na tumescência e no controle dela. A falta de testosterona leva a uma diminuição ou total ausência da ereção (ANDERSSON; WAGNER, 1995; ANDERSSON, 2001). O controle periférico da ereção peniana é mediado pelo envolvimento das inervações simpática, parassimpática e somática, e de seus diversos mediadores e neurotransmissores responsáveis pela regulação do tônus peniano. Os nervos são classificados de acordo com os neurotransmissores liberados, adrenérgicos, colinérgicos e não-adrenérgicos e não colinérgicos (NANC), sendo que todo o tipo de nervo pode conter mais de uma variedade de neurotransmissores. Os NANC têm como mediadores neuropeptídeos, como o peptídeo vasoativo intestinal (VIP), e podem apresentar enzimas como a óxido nítrico sintase neuronal (nNOS) que, quando ativada leva ao aumento de NO na região (ANDERSSON, 2001).

Além da produção de NO a partir de neurônios, o endotélio dos sinusóides também é capaz de sintetizar e liberar NO, capacidade atribuída à enzima óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). O NO é um importante mediador para o relaxamento da musculatura lisa (ANDERSSON; WAGNER, 1995; HEDLUND et al., 2000). A enzima guanilil ciclase, responsável pela formação do nucleotídeo cíclico GMP-c é o alvo do NO. Por outro lado, a enzima fosfodiesterase V, responsável pela degradação do GMP-c, é o alvo da sildenafil. A sildenafil inibe a fosfodiesterase V favorecendo os efeitos vasodilatadores do NO (YETIK-ANACAK et al., 2015).

Figura 1. Mecanismo funcional da ereção



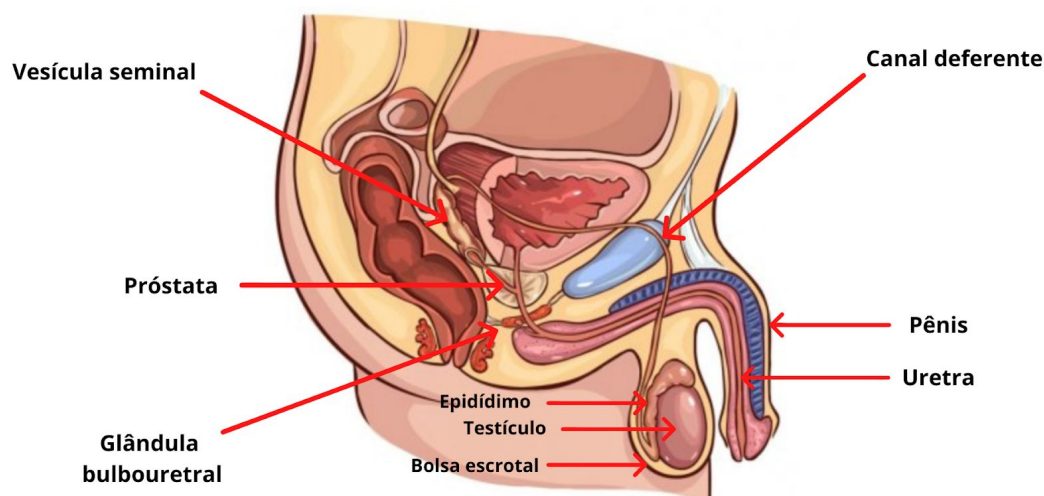
Em A, corte transversal do pênis. Em B, representação anatômica das estruturas penianas no estado flácido, evidenciando o músculo cavernoso e as artérias contraídas. Em C, representação anatômica das estruturas penianas no estado ereto, evidenciando os sinusóides dilatados e a venooclusão, aumentando a irrigação peniana e evitando o retorno venoso, mantendo desta forma a ereção. Adaptado de Billups, 2005.

1.2.3 Ejaculação

A ejaculação é caracterizada como a expulsão do sêmen pela uretra peniana (CHÉHENSSE et al., 2013). Apresenta controle complexo, pelos sistemas parassimpático e simpático, envolvendo o equilíbrio entre ereção, impulsão do sêmen e prevenção do fluxo seminal retrógrado. É dividida em duas etapas principais, a emissão e a ejaculação (DIMITRIADIS et al., 2010).

A emissão, fase em que os espermatozóides e a secreção das glândulas permanecem armazenados no segmento interno da uretra, é controlada pelo sistema autonômico simpático e parassimpático (NADELHAFT; MCKENNA, 1987; FODE; OHL; SØNKSEN, 2015). A segunda fase, a ejaculação propriamente dita, que é a saída do sêmen pelo orifício externo da uretra, com o auxílio dos músculos ísquio cavernoso, bulbocavernoso e esfíncter externo da uretra, caracterizando contrações rítmicas, ocasionando a expulsão do fluido (FALAVIGNA et al., 2012). Uma maior estimulação colinérgica, leva ao aumento das secreções do epidídimo distal, da vesícula seminal e da próstata e por fim levando à emissão (Figura 2). Com o aumento da estimulação adrenérgica, a emissão fica mais forte, devido às contrações do ducto deferente, vesícula seminal, próstata e colo da bexiga. Dessa forma, com o aumento da pressão da uretra prostática se efetiva a ejaculação, ocasionadas por atividade adrenérgica aumentada e com o estímulo dos músculos do assoalho pélvico (EVERAERT et al., 2010; PHILLIP ; CARPENTER; OATES, 2014).

Figura 2. Sistema Reprodutor Masculino



Fonte: Adaptado de Shutterstock.

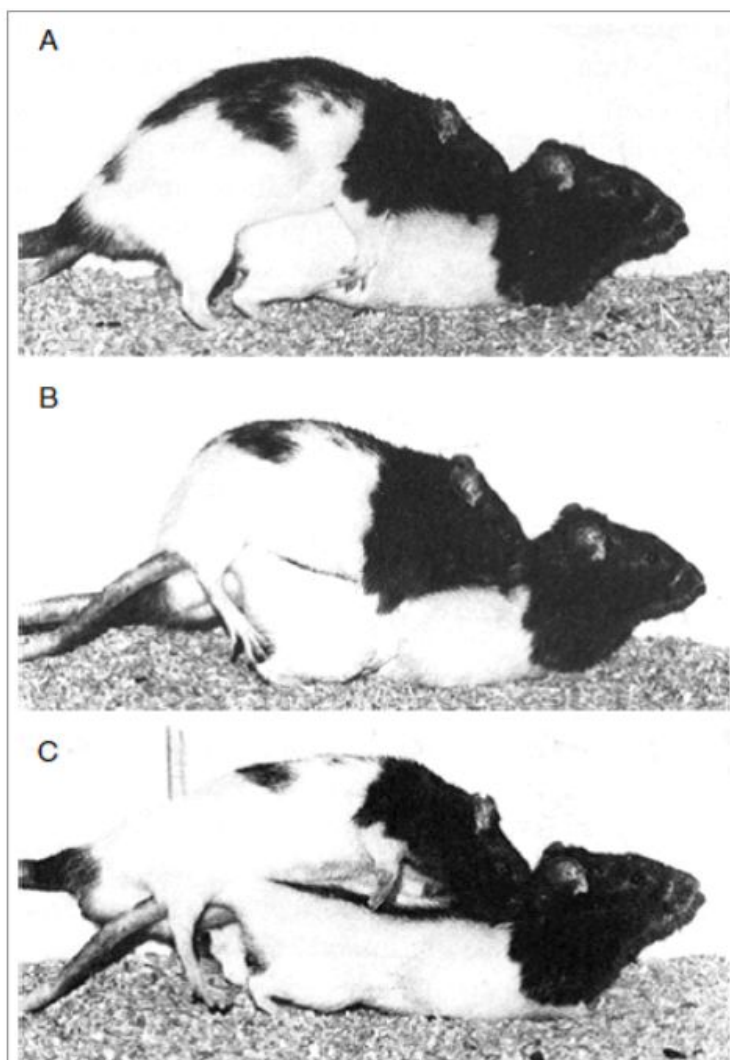
1.3 MODELOS ANIMAIS: COMPORTAMENTO SEXUAL

A utilização de modelos animais é de grande importância para decifrar possíveis mecanismos relacionados ao comportamento sexual (CS) e para analisar as diferentes interações neuroendócrinas do CS. A análise do CS em ratos e mamíferos em geral, tem início com a exposição de uma fêmea receptiva, a partir da administração de benzoato de estradiol. Mantendo-se imobilizada, o macho se aproxima de sua região traseira, apoiando-se em suas laterais com suas patas dianteiras, e inicia movimentos perfunctórios na pélvis (Figura 3-A), tipificando a chamada monta. Em alguns casos, mesmo estando sexualmente receptiva, a fêmea pode rejeitar o macho. Como característica comportamental de rejeição inclui-se a fuga, movimentação de sua cauda e parte traseira abaixada ou chutes no focinho do macho com as patas traseiras. Durante a monta adequada, a fêmea posiciona-se rigidamente em postura de lordose (HULL et al, 2006).

A segunda fase do comportamento sexual, denominada intromissão, é o evento que caracteriza a cópula (Figura 3-B). Após a monta, o macho irá realizar a penetração vaginal, desmonta rápida e frequentemente realiza a limpeza de sua genitália. A quantidade de intromissões demonstra-se como importante fator para promoção da fertilidade, devido ao aumento do número de intromissões que precedem a ejaculação, levando ao aumento da quantidade de espermatozoides, facilitando a fecundação da fêmea (ADLER, 1986; HULL et al, 2006). A ejaculação somente se consuma após a estimulação de diversas intromissões,

caracterizada por uma penetração profunda e longa, seguida do movimento de desmonte e relaxamento (Figura 3-C).

Figura 3. Comportamento de cópula de ratos



A: Monta; **B:** Intromissão ejaculatória; **C:** Desmonta após ejaculação

Fonte: HULL et al , 2006

1.4 AFRODISÍACOS NATURAIS

As substâncias afrodisíacas fazem parte do grupo de substâncias conhecidas como “Adaptógenos”, termo atribuído por Nikolai Lazarev, em 1947. A esse grupo de substâncias capazes de melhora da resistência inespecífica do organismo quando exposto a fatores estressantes, ocasionando um estágio de adaptação (MENDES, 2011). Os termos afrodisíacos, estimulantes da memória, anti-estresse, fortificantes, estimulante sexual, neurotônicos, entre outros, são referentes às substâncias adaptogênicas, e muitas são advindas

de plantas medicinais (MENDES, 2011). As substâncias responsáveis pela ação afrodisíaca podem ser classificadas em substâncias que aumentam a libido, a ereção e o prazer sexual (SANDRONI, 2001).

A ação farmacológica de plantas medicinais é oriunda das interações sinérgicas do conjunto de princípios ativos, de uma ou mais classes, presentes em sua composição (MENDES, 2011). Entre os princípios ativos estão os flavonóides, alcalóides e as saponinas.

Os flavonóides são estruturas polifenólicas encontradas em plantas, e apresentam diversas propriedades biológicas como antiviral, antialérgica, antiespasmódica, antimutagênica, anticancerígena, antiúlceras, cardioprotetora, hepatoprotetora, antiinflamatória e antioxidante (SILVA; BORGES; VELOZO, 2012). Os alcalóides representam outra classe de metabólitos secundários naturais, apresentam-se em altas concentrações em plantas consideradas afrodisíacas. Sua estrutura está relacionada à sua bioatividade, principalmente como inibidor da fosfodiesterase-5 (PDE-5) (SILVA; BORGES; VELOZO, 2012). As saponinas, são compostos sem nitrogênio, sendo em sua maioria glicosídeos de esteróides ou terpenos policíclicos, apresentam diversas propriedades biológicas, incluindo anti-inflamatória, leishmanicida, antiviral, antimutagênica, hepatoprotetora e hemolítica (SILVA; BORGES; VELOZO, 2012).

O conhecimento de seus metabólitos e possíveis mecanismos de ação, possibilitam avaliar a estrutura e a possível atividade biológica analisada, contribuindo para o desenvolvimento de novos fármacos e preparações com plantas medicinais.

1.5 ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos (AD) apresentam efetividade comprovada no tratamento da depressão desde 1950. O uso destes medicamentos tem reduzido a morbidade e tratando de forma eficiente os casos de depressão em todo o mundo (NEVES, 2015). As limitações dos tratamentos estão ligadas à refratariedade, pois cerca de 20% dos pacientes deprimidos em tratamento, são refratários a diferentes AD e suas doses (in)adequadas (GOODMAN; GILMAN, 2012).

No tratamento da depressão são normalmente utilizados AD com o objetivo de aumento da concentração de diferentes neurotransmissores monoaminérgicos na fenda sináptica seja pela inibição da recaptção dos mesmos ou pela inibição de sua metabolização pela enzima monoamina oxidase (MAO) (CUNHA; GANDINI, 2009). A efetividade dos fármacos AD se manifesta de forma lenta, sendo necessárias 3 a 4 semanas de tratamento antes de uma resposta terapêutica evidente. No entanto, este é o período médio, visto que diferentes pacientes respondem de forma singular às mais diversas substâncias (GOODMAN; GILMAN, 2012).

Os distúrbios depressivos apresentam prevalência global superior a 4% (VOS et al.,2012), e estima-se que seja a principal causa da carga de doenças até 2030 (OMS, 2008). Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS's) são a linha de frente no tratamento da depressão moderada a grave (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000), sendo que a prevalência da utilização de ISRS's chega a 3,5% na população global (OLIÉ et al., 2002). Os ISRS's apresentam uma alta incidência de efeitos adversos, como amenorréia, infertilidade, anorgasmia, disfunção erétil (DE) e libido prejudicada, sendo vários destes efeitos subnotificados (MONTEJO-GONZÁLEZ et al., 1997). No entanto, quando avaliado de forma sistêmica, estes efeitos são experimentados por aproximadamente 40% de todos os usuários de ISRS's (CLAYTON et al.,2002), muitas vezes sendo o motivo da interrupção do tratamento medicamentoso (GEFFEN et al.,2007).

Diante do exposto, é visto que a utilização de AD serotoninérgicos é capaz de provocar alterações na função sexual masculina. No entanto, os mecanismos relacionados aos efeitos adversos sexuais ainda não foram bem delimitados.

Nesse sentido, neste trabalho avaliamos as ferramentas farmacológicas utilizadas para o tratamento dos efeitos adversos sexuais associados ao uso de antidepressivos serotoninérgicos em ratos, com o objetivo de buscar entender os possíveis mecanismos de ação causal desses efeitos.

2. OBJETIVO

2.1. OBJETIVO GERAL

Compilar, organizar, sintetizar e compartilhar conhecimentos referentes aos tratamentos experimentais para a disfunção sexual ocasionada pela administração de antidepressivos serotoninérgicos.

2.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

2.2.1 Identificar substâncias capazes de reverter a disfunção sexual ocasionada por AD's serotoninérgicos, em ratos.

2.2.2 Avaliar os mecanismos de ação dessas substâncias para compreender o mecanismo de disfunção sexual causado por antidepressivos serotoninérgicos.

3. METODOLOGIA

3.1 TIPO DE PESQUISA

Os objetivos deste trabalho foram alcançados através da realização de uma revisão sistemática. No final do século XX, a revisão sistemática tornou-se difundida devido à crescente onda de informações advindas de estudos primários. Dessa forma, esse método reúne, organiza e avalia criticamente, as informações obtidas pelos estudos, transformando-as em conhecimentos que podem ser utilizados para tomada de decisões e como demonstradores de lacunas de conhecimento no meio científico (COOK; MULROW; HAYNES, 1997).

3.2 DEFINIÇÃO DA QUESTÃO NORTEADORA

Na presente pesquisa, para a elaboração da pergunta em foco foi utilizado o acrônimo PICO, sendo “P” população, “I” intervenção, “C” comparador e “O” de outcome, referente ao desfecho esperado (AKOBENG, 2005).

Quadro 1. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICO.

P	População	Ratos machos com DS ocasionada por AD Serotoninérgico
I	Intervenção	Tratamento para DS
C	Comparador	Não realizar tratamento para DS
O	Outcome/Desfecho	Melhora nos parâmetros referentes à função sexual

DS= disfunção sexual; AD= antidepressivo. Fonte: O autor, 2020

3.3 PROTOCOLO

A presente revisão sistemática foi guiada seguindo as etapas dispostas pelo Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA) (MOHER et al, 2009). As recomendações segundo a metodologia PRISMA contemplam 27 itens em formato de checklist e um fluxograma, com o objetivo de auxiliar autores e melhorar a qualidade da sistematização da revisão. O foco principal desta ferramenta são estudos clínicos

randomizados, mas é muito utilizada em diversas vertentes de estudos, particularmente em avaliações de intervenções (MOHER et al, 2009).

3.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Nesta revisão sistemática foram incluídos trabalhos experimentais que abordam a temática de tratamentos experimentais para reversão da disfunção sexual ocasionada por AD's serotoninérgicos em ratos machos, seguindo os seguintes passos:

- 1 - Foram pesquisados trabalhos em todos os idiomas e sem restrição do ano de publicação.
- 2 - Esta revisão considerou estudos experimentais, em ratos, de pesquisa primária.
- 3 - Foram considerados nesta revisão os estudos que demonstraram o tratamento efetivo da disfunção sexual ocasionada por AD's serotoninérgicos.
- 4 - A seleção dos trabalhos obedeceu aos seguintes critérios:
 - Critérios de exclusão 1: trabalhos encontrados em duplicata.
 - Critérios de exclusão 2: revisões narrativas e revisões sistemáticas.
 - Critério de exclusão 3: Artigos que não demonstram o desenvolvimento da disfunção sexual exclusivamente aos AD's serotoninérgicos.
 - Critério de inclusão 1: Foi efetuada a leitura dos títulos e resumos dos artigos restantes após aplicação dos critérios de exclusão 1 e 2. Desses, foram incluídos os artigos relacionados ao tratamento da disfunção sexual ocasionada por antidepressivos serotoninérgicos em ratos. Para tanto, foram incluídos apenas os estudos que apresentavam a análise de comportamento sexual, comprovando dessa forma que a disfunção sexual era observada após a administração do antidepressivo (critério 3)
 - Dos artigos incluídos, foi realizada a leitura completa com exclusão dos trabalhos que não se enquadraram nos critérios citados no tópico anterior. Depois foi feita a compilação dos dados encontrados com subsequente discussão dos mesmos.

3.5 PESQUISA EM BASE DE DADOS

3.5.1 Bases de dados

As bases de dados usadas para nossas buscas foram a US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed) e Excerpta Medica dataBASE (EMBASE).

3.5.2 Estratégias de Busca

O protocolo de busca é uma sintaxe que envolve dois, três ou os 4 elementos fundamentais da questão norteadora, conforme o acrônimo PICO (HIGGINS; GREEN,2004). A busca foi realizada utilizando descritores que filtrassem o maior número de estudos que abordassem a pergunta norteadora.

Nas diferentes bases de dados, foram identificados descritores para cada plataforma, as palavras chaves foram identificadas previamente, em artigos conhecidos, que abordavam o tema de interesse do estudo (Tabela 1 e 2).

Tabela 1 - Método de busca PubMed,2020

Grupo	Palavra-chave	Termos Mesh
1	Antidepressivo	("antidepressive agents"[MeSH Terms] OR "antidepressive agents, second-generation"[MeSH Terms]) OR "antidepressive agents, tricyclic"[MeSH Terms] OR "antidepressive agents"[MeSH Terms] OR "monoamine oxidase inhibitors"[MeSH Terms] OR "antidepressive agents, second-generation/adverse effects"[MeSH Terms])
2	Disfunção Sexual	("sexual behavior, animal/drug effects"[MeSH Terms] OR "copulation/drug effects"[MeSH Terms] OR "erectile dysfunction/chemically induced"[MeSH Terms]) OR "erectile

		dysfunction/drug effects"[MeSH Terms]) OR "libido/drug effects"[MeSH Terms]) OR "premature ejaculation/chemically induced"[MeSH Terms]) OR "premature ejaculation"[MeSH Terms])
3	Tratamento	("therapeutics"[MeSH Terms])
4	Ratos	"rats"[MeSH Terms]) OR "rodent control/drug effects"[MeSH Terms]
5		1-2-4
6		1-2-3-4

Fonte: O autor, 2020.

Tabela 2. Método de busca EMBASE, 2020.

Grupo	Palavra-chave	Termos
1	Antidepressivo	('tricyclic antidepressant agent'/exp OR 'tricyclic antidepressant agent' OR 'antidepressant agent'/exp OR 'antidepressant agent')
2	Disfunção Sexual	('sexual function'/exp OR 'sexual function' OR 'sexual dysfunction'/exp OR 'sexual dysfunction')
3	Tratamento	('management'/exp OR management)
4	Ratos	('rat'/exp OR rat OR 'mouse'/exp OR mouse OR 'wistar rat'/exp OR 'wistar rat')
5		1-2-4

Fonte: O autor,2020

3.6 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os resultados obtidos a partir das buscas nas diferentes bases de dados foram exportados para o Rayyan QCRI (*Qatar Computing Research Institute (Data Analytics)*), um software disponibilizado gratuitamente, para uma melhor gestão dos dados obtidos, permitindo a análise dos títulos e resumos de forma independente por dois revisores (V.H.F.B. A.E.L.). Nesta etapa todos os artigos que se caracterizavam como revisões da literatura e em duplicata foram excluídos, após esta exclusão foram realizadas as análises propriamente ditas (Título e resumo), sendo artigos que não correspondiam aos critérios de inclusão excluídos pelos analistas. Alguns títulos e resumos fornecem informações parciais, ou insuficientes para aplicar critérios de inclusão e/ou exclusão, portanto, uma análise dos artigos na íntegra foi realizada para a seleção final. (V.H.F.B. e A.E.L.).

3.7 COLETA DE DADOS

A extração de dados dos artigos selecionados foi realizada de forma independente por dois examinadores, sendo que as seguintes informações foram evidenciadas: autor(es), título, ano de publicação, tamanho de amostra e peso dos animais, fármaco indutor (dose e tempo de tratamento) da DS, parâmetros analisados, intervenção reversora da DS, resultados. Em casos de dados de interesse omissos, o protocolo de revisão sistemática traz como possibilidade a tentativa de contato com os autores do trabalho em questão, para recuperação das informações pertinentes. A presente revisão sistemática não necessitou contatar nenhum autor.

3.8 RISCO DE VIÉS

A avaliação do risco de viés foi realizada com o auxílio da ferramenta *Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation* (SYRCLE's), desenvolvida exclusivamente para estudos com animais. O desenvolvimento desta ferramenta ocorreu a partir da adaptação do Risco de Viés (RoB, do inglês *Risk of Bias*) da colaboração com a Cochrane, tem como finalidade evitar a implementação de estudos inconsistentes, possibilitando a avaliação crítica da qualidade dos Ensaio Controlados Randomizados (RCT-

do inglês *Randomized Controlled Trial*) em humanos. A ferramenta SYRCLE's foi implementada para a avaliação da qualidade metodológica dos estudos primários, adaptada para analisar os vieses empregados no desenvolvimento de pesquisas científicas com animais.

O SYRCLE's possibilita a análise de dez domínios (Quadro 2) específicos que estão estritamente ligados aos seguintes vieses: viés de seleção, viés de desempenho, viés de detecção, viés de atrito, viés de relato e outros vieses. Muitos desses itens, são igualmente aplicados na ferramenta RoB (HOOIJMANS et al, 2014).

Ao analisar cada domínio compreendido pela ferramenta, pode-se aplicar três classificações, “YES” (sim), indicando baixo risco de viés, “NO” (não), indicando alto risco de viés, e “?” (incerto), o que indica risco de viés incerto (HOOIJMANS et al, 2014).

A avaliação a partir do SYRCLE'S, para apuração da qualidade metodológica dos estudos primários foi realizada por dois revisores de forma independente e, em casos de não concordância, o estudo foi avaliado por um terceiro avaliador.

Quadro 2 - Domínios analisados pela ferramenta SYRCLE'S

Viés	Questões analisadas
Viés de Seleção	1. A sequência de alocação dos animais foi randomizada?
	2. Sexo, idade e peso dos animais estavam unificados?
	3. A alocação dos animais foi adequadamente encoberta?
Viés de Performance	4. Os animais foram alocados em condições idênticas?
	5. Os investigadores/cuidadores foram encobertos sobre a intervenção que cada animal recebeu?
Viés de detecção	6. Os animais foram selecionados aleatoriamente para análise dos resultados?
	7. O avaliador dos resultados estava encoberto?
Viés de Atrito	8. Todos os animais foram incluídos na análise?
Viés de Relato	9. Os resultados foram livremente reportados?
Outras fontes de Viés	10. Existem outras fontes de viés no estudo?

Fonte: O autor

4. RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Após a compilação de todos os trabalhos encontrados nas bases de dados, 968 referências foram encontradas. Após a exclusão das duplicatas e estudos referente a revisões da literatura, 765 estudos foram avaliados por meio da ferramenta Rayyan, utilizando como base seus títulos e resumos. Após a análise, 16 estudos foram selecionados para leitura na íntegra e seleção final dos estudos que fizeram parte do compilado de evidências. A avaliação completa do corpo do texto levou à seleção final de 8 artigos que atenderam à elegibilidade. Os artigos restantes (8) foram reprovados, quando aplicados os critérios de seleção (Quadro 3). Nenhum estudo necessitou da análise de um terceiro revisor.

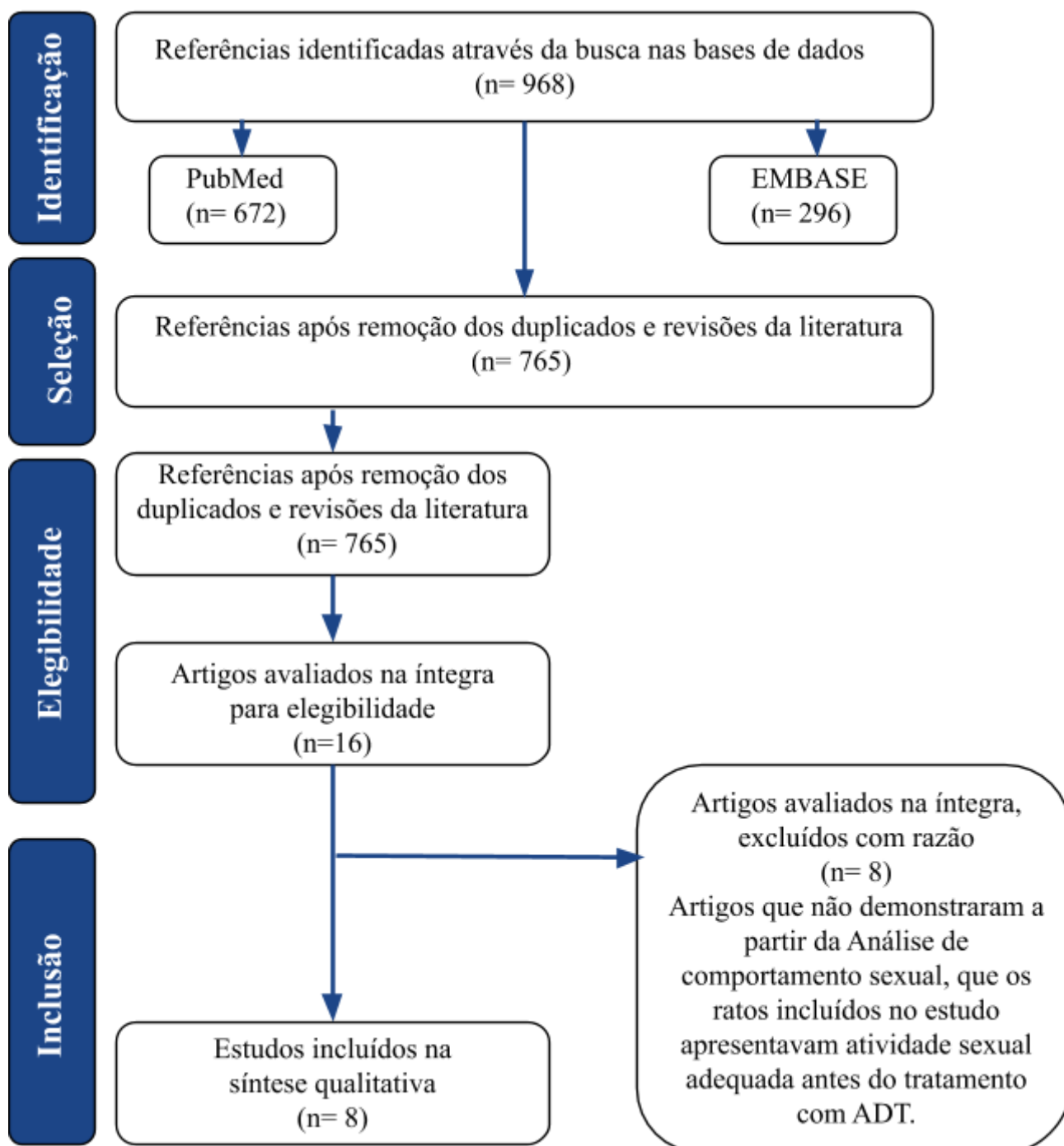
O fluxograma do processo de seleção, inclusão e exclusão dos estudos é explicitado na Figura 3.

Quadro 3 - Artigos excluídos e razão da exclusão

Autor (Ano)	Razão da exclusão
Adefegha et al. (2018)	Estudo não realizou análise de comportamento sexual, deixando de comprovar que os ratos incluídos no experimento apresentavam função sexual adequada antes do tratamento com antidepressivo serotoninérgico.
Shekar et al. (2017)	
Abdullah Gul et al. (2015)	
Yakubu et al. (2015)	
Sukoff et al. (2009)	
Aizawa et al. (2007)	
AHN et al. (2005)	
Angulo et al. (2003)	

Fonte: Autor

Figura 4 - Fluxograma de busca dos artigos da revisão sistemática



Fonte: Autor

4.2 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os oito estudos selecionados estavam de acordo com os critérios de elegibilidade e foram incluídos na síntese qualitativa (ADEMOSUS et al., 2019A; ADEMOSUS et al., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE et al., 2017; SAHEED et al, 2016; NURUDEEN et al., 2015; ALLOUH et al., 2013; MALVIYA et al., 2013).

O Quadro 4 demonstra os artigos incluídos na revisão.

Quadro 4 - Artigos incluídos na revisão. Características segundo autor/ano, Título, Periódicos de publicação e país.

Autor/Ano	Título	Periódico	País
Ademosus et al., 2019	Orange peels modulate antioxidant markers and key enzymes relevant to erection in the penile tissue of paroxetine-treated rats.	Journal Andrologia	Nigéria
Ademosus et al., 2019	Anogeissus leiocarpus attenuates paroxetine-induced erectile dysfunction in male rats via enhanced sexual behavior, nitric oxide level and antioxidant status.	Journal Biomed	Nigéria
Yakubu, 2018	Bryocarpus coccineus (Schum & Thonn) root reinstates sexual competence and testicular function in paroxetine-induced sexual dysfunction in male Wistar rat	Journal Andrologia	Nigéria
Kayode et al., 2017	Parquetina nigrescens leaves: chemical profile and influence on the physical and biochemical indices of sexual activity of male Wistar rats	Journal of Integrative Medicine	Nigéria
Saheed et al., 2016	Aqueous extract of Cyperus esculentus L. restores and boosts sexual competence in paroxetine-dysfunctioned male wistar rats.	Journal of Experimental and Integrative Medicine	Nigéria
Nurudeen et al., 2015	Aqueous root extract of Lecaniodiscus cupanioides restores nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway in sexually impaired male rats	Journal of Ethnopharmacology	Nigéria
Allouh et al., 2013	Fresh onion juice enhanced	Journal of	Jordânia

	copulatory behavior in male rats with and without paroxetine-induced sexual dysfunction.	Experimental Biology and Medicine.	
Malviya et al., 2013	Management of drug induced sexual dysfunction in male rats by ethyl acetate fraction of onion	Polish Pharmaceutical Society	India

Fonte: Autor

4.2.1 Países de correspondência dos autores

Os países de correspondência dos autores dos estudos selecionados foram: Índia (MALVIYA ET AL., 2013), Jordânia (ALLOUH et al., 2013) e Nigéria (ADEMOSUN et al., 2019A; ADEMOSUN et al., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE et al., 2017; SAHEED et al., 2016; NURUDEEN et al., 2015).

4.2.2 Tipo de análise

Nos 8 estudos incluídos foram analisadas as alterações no comportamento sexual de ratos tratados com AD serotoninérgico (ADEMOSUS et al., 2019A; ADEMOSUS et al., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE et al., 2017; SAHEED et al., 2016; NURUDEEN et al., 2015; ALLOUH et al., 2013; MALVIYA et al., 2013), sendo que 7 estudos também realizaram testes bioquímicos diversos (ADEMOSUS et al., 2019A; ADEMOSUS et al., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE et al., 2017; SAHEED et al., 2016; NURUDEEN et al., 2015; ALLOUH et al., 2013) e apenas um estudo realizou análise histológica dos túbulos seminíferos (YAKUBU, 2018).

4.2.3 Droga indutora da disfunção sexual

Todos os estudos utilizaram paroxetina (10mg/Kg) como droga indutora de disfunção sexual, representando 100% dos estudos incluídos (ADEMOSUS et al., 2019A; ADEMOSUS et al., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE et al., 2017; SAHEED et al., 2016; NURUDEEN et al., 2015; ALLOUH et al., 2013; MALVIYA et al., 2013).

4.2.4 Intervenção e Comparadores

Nos oito estudos a intervenção utilizada para realizar a reversão da disfunção sexual foram advindas de produtos naturais (ADEMOSUS et al., 2019A; ADEMOSUS et al., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE et al., 2017; SAHEED et al., 2016; NURUDEEN et al., 2015; ALLOUH et al., 2013; MALVIYA et al., 2013).

Nos estudos de Ademosun et al., (2019A), os autores utilizaram a infusão de cascas de laranja (ICL) como ferramenta de manejo da DS. A comparação foi realizada primeiramente entre ratos tratados com veículo e ratos tratados com paroxetina, para que fosse observada a DS induzida por antidepressivo. Após esta análise, a resposta sexual foi avaliada entre 4 grupos distintos. Um grupo recebeu paroxetina isolada, outro recebeu paroxetina e 5 mg/Kg de Sildenafil, 2 grupos receberam paroxetina e ICL, sendo que um grupo recebeu ICL na dose de 50mg/Kg e outro 100 mg/Kg.

Outro estudo do mesmo grupo (ADEMOSUN et al. 2019B), avaliou a administração de extrato de *Anogeissus leiocarpus* (EAL) para o manejo da DS. Da mesma forma que o estudo anterior, a comparação inicial foi realizada a partir do grupo controle (placebo) em comparação com o grupo tratado com a paroxetina 10 mg/Kg. Também foram incluídos o grupo que recebeu sildenafil + paroxetina e dois grupos que receberam paroxetina combinada com 50 mg/Kg ou 100 mg/Kg de EAL. Neste estudo, dois grupos experimentais adicionais foram incluídos, tratados apenas com o extrato isoladamente.

Yakubu e Atoyebi (2018), utilizaram o extrato aquoso da raiz de *Bryocarpus coccineus* (EBC) para o manejo da DS. A realização da comparação inicial, para demonstrar a DS desenvolvida pela paroxetina 10 mg/Kg em comparação com o grupo controle recebendo apenas água destilada. Neste estudo foi empregado um grupo experimental recebendo tratamento combinado de paroxetina e Powmax M (Controle positivo), e três grupos utilizando EBC em diferentes concentrações (50, 100 e 150 mg/Kg) em combinação com a paroxetina.

Koyode e Yakubu (2017), neste estudo ocorreu a administração do extrato aquoso de folhas de *Parquetina nigrescens* (EPN). Realizou-se a comparação inicial entre ratos tratados com fluoxetina e o grupo controle, dessa forma analisando as alterações nos parâmetros de comportamento sexual, após os ratos foram subdivididos em outros grupos experimentais, um recebendo Powmax M (controle positivo) juntamente a paroxetina e dois grupos experimentais tratados com EPN em diferentes concentrações 20 e 40 mg/Kg.

Saheed et al. (2016), realizaram a análise dos efeitos do extrato aquoso de *Cyperus esculentus* (ECN) sobre a função sexual de ratos tratados com paroxetina. A comparação inicial foi realizada como nos estudos descritos anteriormente. Três diferentes grupos foram avaliados em comparação ao grupo que recebeu paroxetina isolada, um grupo recebeu Powmax M, foi adotado como um controle positivo, e outros dois grupos experimentais receberam ECE em diferentes concentrações 500 e 1000 mg/Kg.

Nurudeen et al., (2015), demonstraram a utilização de extrato aquoso da raiz de *Lecaniodiscus cupanioides* (ELC). Primeiramente realizou-se a comparação entre o grupo controle, tratado com água destilada, e o grupo tratado com 10 mg/Kg de paroxetina. Após essa comparação os ratos foram divididos em seis grupos, os grupos de interesse para comparação com os ratos tratados isoladamente com paroxetina, foram tratados com a própria paroxetina combinada com Powmax M, foi adotado como um controle positivo, ou diferentes concentrações do ELC (25, 50, 100 mg/Kg).

Allouh et al. (2014), realizaram a análise do comportamento sexual em ratos tratados com paroxetina e suco de *Allium cepa* (SAC). Inicialmente foi realizada a comparação entre o grupo controle, tratado com água destilada e os grupos tratados apenas com o SAC em diferentes quantidades, 0,5mL, 1,0 mL, 2,0mL. Em seguida foi realizada a comparação, desta vez um grupo comparador com DS causada por paroxetina isolada e a combinação de paroxetina e SAC em outros dois grupos experimentais, recebendo 1,0 mL ou 2,0 mL de SCF.

Malviya et al.(2013), conduziram um estudo que analisou a ação da fração de acetato de etila de *Allium cepa* (AEAC), sobre a disfunção sexual causada por paroxetina.

Neste estudo apenas três grupos experimentais foram articulados, um grupo controle sexualmente ativo, fazendo o uso apenas de água destilada, um grupo controle com disfunção sexual, tratados apenas com paroxetina 10 mg/Kg e o grupo de interesse, tratado com paroxetina em combinação com uma suspensão de 200 mg/kg da AEAC.

O quadro 5 demonstra o resumo de características dos estudos;

Quadro 5. Características dos estudos incluídos: Estudos/ano, Animais/peso, Indutor de DS, Terapia reversora e Parâmetros utilizados para análise.

Estudos	Animais/ peso	Indutor da DS	Terapia	Parâmetros Analisados
Ademosus et al. , 2019	42 Ratos Wistar machos, pesando 160-180g.	Paroxetina: 10mg/kg via oral, tratados por 21	<i>Anogeissus Leiocarpus</i> 50 ou 100 mg/kg	Análise de comportamento sexual; Atividade de Arginase; Atividade de

		dias.	via gavagem	PDE-5; Determinação de NO sérico; Atividade de AChE; Peroxidação lipídica; Tiol total e nível de tiol não proteico.
Ademosus et al., 2019	30 Ratos Wistar machos, pesando 150-180g.	Paroxetina: 10mg/kg via oral, tratados por 21 dias	Infusão de casca de laranja 50 ou 100 mg/kg	Análise de comportamento sexual; Determinação de NO sérico; Atividade de Arginase; Atividade de PDE-5; Atividade de ADA; Atividade de AChE; Tiol total e nível de tiol não proteico; Atividade de catalase e superóxido dismutase; Determinação de MDA sérico.
Yakubu, 2018	90 Ratos Wistar machos, pesando 150,88 ± 5.53 g	Paroxetina 10mg/kg via oral, tratados por 21 dias	<i>Byrsocarpus coccineus</i> 50, 100 ou 150 mg/kg	Análise de comportamento sexual; Ereção sem contato; Determinação de hormônios séricos; Determinação de NO sérico; Determinação dos índices de função testicular; Exame histológico
Kayode et al., 2017	30 Ratos Wistar machos, pesando 180.50 ± 6.20g	Paroxetina 10mg/kg via oral, tratados por 21 dias.	<i>Parquetina nigrescens</i> 20, 40 e 80 mg/kg	Análise de comportamento sexual; Determinação de hormônios séricos; Atividade de PDE-5; Determinação de NO sérico.
Saheed et al., 2016	45 Ratos Wistar machos, pesando 180 ± 1,01 g	Paroxetina 10mg/kg via oral, tratados por 21 dias.	<i>Cyperus esculentus</i> 500 a 1000mg/kg	Análise de comportamento sexual; Determinação de hormônios séricos.
Nurudeen et al., 2015	30 Ratos Wistar machos, pesando 156.24 ± 3.22 g	Paroxetina 10mg/kg via oral.	<i>Lecaniodiscus cupanioides</i> 20/50/100 mg/Kg	Análise de comportamento; Determinação de GMPc em tecido peniano; Determinação de NO em tecido peniano.
Allouh et al, 2013	Ratos Sprague–Dawle machos, pesando aproximadamente 250g	Paroxetina 10mg/kg via oral, tratados por 20 dias	<i>Allium cepa</i> 0,5/ 1/ 2 mL	Análise de comportamento sexual; Determinação de testosterona sérica;
Malviya et al., 2013	18 Ratos Wistar machos, pesando de 150 - 200g	Paroxetina 10mg/kg via oral.	<i>Allium cepa</i> /Acetato de etila 200 mg / kg	Análise de comportamento sexual.

Fonte: O Autor

4.3 RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS

4.3.1 Análise dos parâmetros de comportamento sexual

A análise de comportamento sexual, foi avaliada a partir de alguns parâmetros como:

- Número de montagens (MN)
- Número de intromissões (IN)
- Latência de montagem (ML)
- Latência de intromissão (IL)
- Latência de ejaculação (EL)
- Número de ejaculações (EN)
- Intervalo de recuperação pós-ejaculatório (PEI).

Alguns estudos demonstraram que a administração de paroxetina (10 mg/Kg) alterou significativamente os parâmetros de comportamento sexual, aumentando latência de montagem e latência de intromissão, em contrapartida diminuindo número de montagem e número de intromissão. Quando administrados antes da paroxetina, ICL e EAL foram capazes de reverter esta disfunção, levando ao aumento de número de montagem e número de intromissão e diminuindo latência de montagem e latência de intromissão, em comparação ao grupo tratado apenas com paroxetina (ADEMOSUN et al., 2019A; ADEMOSUN et al., 2019B).

Segundo Yakubu et al (2018), quando comparado ao grupo controle que recebeu água destilada, a administração de paroxetina (10 mg/Kg) levou à diminuição da frequência de ejaculação em 83% quando comparado ao grupo controle que recebeu água destilada. Além disso, induziu aumento na latência de montagem, latência de intromissão, latência de ejaculação e no intervalo de recuperação pós ejaculatório em 62%, 50%, 33% e 39% respectivamente, além do aumento de 48% de número de montagem e 64% de número de intromissão. A administração concomitante de paroxetina com EBC, foi capaz de produzir o aumento da frequência de ejaculação em todas as concentrações de EBC utilizadas. Os ratos tratados com paroxetina na presença de 150 mg/Kg apresentaram valores comparáveis ao grupo controle e ao grupo tratado com paroxetina e Powmax M, foi adotado como um controle positivo. A latência de montagem se demonstrou dependente da dose de extrato aplicada, sendo que quanto maior a dose menores foram os valores desse parâmetro. Nos valores de latência de intromissão, latência de ejaculação e intervalo de recuperação pós

ejaculatório foram observados o encurtamento do tempo nesses parâmetros, sendo comparáveis ao grupo controle.

Kayode e Yakubu (2017), demonstraram que a paroxetina reduziu significativamente os valores de número de montagem, número de intromissões e número de ejaculações. Em contrapartida houve o aumento de latência de montagem, latência de intromissão e latência de ejaculação. Os valores do intervalo de recuperação pós-ejaculatório tiveram um aumento de 60%. A aplicação de forma combinada da paroxetina e do EPN tornou possível a recuperação dos parâmetros analisados aos níveis do grupo controle. Quando aplicada a maior concentração do extrato foram observados valores de número de intromissão, latência de intromissão e de intervalo de recuperação pós-ejaculatório comparáveis aos ratos que não foram induzidos à DS.

Saheed et al. (2016), demonstraram que administração de paroxetina 10 mg/Kg durante 21 dias diminuiu significativamente os números de montagem, de intromissões, de ejaculações e a latência de ejaculação, enquanto os valores de latência de montagem, latência de intromissão e intervalo de recuperação pós-ejaculatório aumentaram. A administração do ECE conseguiu normalizar os parâmetros alterados pela paroxetina sendo que, na dose de 500 mg/Kg pode-se notar a semelhança com os valores do grupo tratado com o Powmax M, enquanto na concentração de 1 g/Kg observou-se valores muito próximos do grupo controle, sexualmente ativo.

Nurudeen (2015), com o modelo animal de comportamento sexual, utilizou-se para selecionar os ratos com DS, para a realização das próximas análises.

Allouh (2014), demonstrou que o SAC foi capaz de reverter significativamente os parâmetros alterados pela paroxetina. Houve a diminuição da latência de montagem, quando comparado ao grupo controle. O grupo tratado com 2 ml de suco, apresentou um menor número de montagens do que o grupo que recebeu apenas paroxetina. Foi observado que a porcentagem de ratos que ejacularam diminuiu significativamente, passando de 100% do grupo controle para 50% no grupo tratado apenas com paroxetina. Quando administrados 1,0 mL e 2,0 mL de SAC, não houve diferença significativa comparado ao controle, dessa forma revertendo a DS produzida.

Malviya (2013), demonstrou que o tratamento com paroxetina levou à diminuição do número de montagens, de intromissões e de ejaculações e aumento da latência de montagem, latência de intromissão, latência de ejaculação e do intervalo de recuperação pós-ejaculatório em comparação com o grupo controle. Em contrapartida a administração de AEAC restaurou a função sexual de ratos tratados com paroxetina, devido ao aumento de número de montagens, número de intromissões, número de ejaculações e a diminuição

de latência de montagem, latência de intromissões, latência de ejaculação e intervalo de recuperação pós-ejaculatório em relação ao grupo controle.

Apenas um artigo complementou sua análise do comportamento sexual, realizando o estudo de ereções penianas sem contato, Yakubu e Atoyebi em 2018, demonstraram uma diminuição de 75% e 70% de índice de ereções sem contato e aliciamento peniano, respectivamente, comparado ao grupo controle. O tratamento com EBC foi eficaz na normalização destes parâmetros, visto que 50 mg/Kg desenvolveu valores comparáveis ao grupo controle, enquanto os tratados com 100 mg/Kg e 150 mg/Kg apresentaram um aumento nestes parâmetros entre 3 e 4 vezes, comparado ao grupo controle (YAKUBU; ATOYEBI, 2018).

4.3.2 Parâmetros Bioquímicos

O tratamento com a paroxetina 10mg/Kg (21 dias), antidepressivo inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS's), demonstrou-se capaz de levar a alterações bioquímicas no soro e no tecido peniano de ratos.

Três artigos incluídos relatam o comportamento da atividade da fosfodiesterase-5 (PDE-5) frente ao tratamento com este antidepressivo de forma isolada e em combinação com a droga reversora da DS em estudo. Observou-se nestes estudos que a administração de paroxetina leva ao aumento da atividade de PDE-5 (ADEMOSUN et al., 2019A; ADEMOSUN et al., 2019B; YAKUBU et al., 2018), sendo este aumento normalizado com a administração da droga reversora utilizadas nos estudos, neste caso EAL 50 ou 100 mg/Kg (ADEMOSUN et al., 2019A), ICL (ADEMOSUN et al., 2019B), EBC (YAKUBU et al., 2018).

A administração de diferentes terapias, como EAL 50 ou 100mg/Kg (ADEMOSUN et al. 2019A), ICL (ADEMOSUN et al. 2019B), EBC (YAKUBU et al. 2018), EPN (KAYODE et al. 2017) E ELC (NURUDEEN, 2015) aumentou significativamente os níveis de NO sérico quando comparado ao grupo tratado isoladamente com paroxetina 10 mg/Kg.

Ademosun et al. (2019 A e B), demonstraram as variações bioquímicas de diversas enzimas e substâncias no soro. A atividade de arginase aumentou durante o tratamento com paroxetina, e retornou aos níveis basais com o tratamento complementar para a DS (sildenafil). Além disso os compostos naturais, EAL e ICL, mostraram-se eficazes em

diminuir a atividade da arginase, sendo essa diminuição dependente da dose utilizada no caso do ICL.

Paroxetina aumenta significativamente a atividade de acetilcolinesterase, enquanto os grupos de animais receberam sildenafil apresentaram uma diminuição da atividade dessa enzima. Os grupos tratados com ICL ou EAL, chegaram a patamares comparáveis ao grupo controle (ADEMOSUN et al., 2019 A/B).

Devido à maior atividade de peroxidação de lipídios durante o tratamento com paroxetina há um aumento de MDA (malondialdeído). Quando feita a adição do tratamento para DS, os níveis de MDA apresentaram-se comparáveis aos do grupo controle (ADEMOSUN et al., 2019 A/B).

Após o tratamento com paroxetina, os níveis de tióis totais e não proteicos mostraram-se diminuídos. Entretanto, após o tratamento com as drogas reversoras de DS, os níveis aumentaram significativamente em relação ao grupo controle (ADEMOSUN et al., 2019 AB).

A atividade de catalase e superóxido dismutase foi realizada apenas por um dos estudos incluídos, e houve diminuição para ambas as enzimas com o tratamento com AD. Além disso, as substâncias reversoras de DS, desse estudo, normalizaram a atividade destas enzimas (ADEMOSUN ET AL., 2019).

Yakubu e Atoyebi (2018), realizaram a dosagem sérica de hormônios sexuais em seus grupos experimentais, e observaram que a exposição à paroxetina levou à diminuição de testosterona, hormônio folículo estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) circulantes no soro em 68%, 68% e 51%, respectivamente. Esses autores também observaram que essas alterações foram revertidas após o tratamento com EBC.

4.3.3 Parâmetros Histológicos

Yakubu e Atoyebi (2018) a partir do exame histológico do testículo de ratos dos diferentes grupos experimentais, observaram que a paroxetina induziu degeneração dos túbulos seminíferos e diminuição na contagem de espermatozoides no lúmen. O tratamento com o EBC foi capaz de reverter a degeneração dos túbulos e a contagem de espermatozoides.

4.4 RISCO DE VIÉS NOS ESTUDOS INDIVIDUAIS

Para a avaliação do risco de viés dos estudos primários, foi utilizada a ferramenta SYRCLE disponibilizada pela SYRCLE at Central Animal Laboratory. A análise foi realizada individualmente para cada estudo. Os estudos incluídos foram classificados como sendo de baixo risco de viés ou indeterminados (Tabela 3).

Tabela 3 - Avaliação do risco de viés para os estudos primários, 2020

Autor/ Ano	Viés de seleção			Viés de performance		Viés de detecção		Viés de atrito	Viés de relato	Outras fontes de viés
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ademosus et al., 2019	S	S	?	S	?	?	?	S	S	S
Ademosus et al., 2019	S	S	?	S	?	?	?	S	S	S
Yakubu, 2018	S	S	?	S	?	?	?	S	S	S
Kayode et al., 2017	S	S	?	S	?	?	?	S	S	S
Nurudeen et al., 2015	S	S	?	S	?	?	?	S	S	S
Saheed et al., 2016	S	S	?	S	?	?	?	S	S	S
Allouh et al., 2013	S	S	?	S	?	?	?	S	S	S
Malviya et al., 2013	S	S	?	S	?	?	?	S	S	S

S - SIM (baixo risco de viés); N - não (alto risco de viés); ? - incerto (risco de viés incerto); 1- Sequência de alocação; 2- Características de base; 3 - Ocultamento da alocação; 4 - Alojamento aleatório; 5 - Cegamento do pesquisador; 6 - Avaliação aleatória do desfecho; 7 - Cegamento na avaliação dos resultados; 8 - Exclusão de animais da pesquisa; 9 - Relato seletivo do desfecho; 10 - Outras fontes de viés.

Fonte: O Autor

4.4.1 Sequência de alocação

“A sequência de alocação dos animais foi randomizada?” Em todos os estudos incluídos os grupos experimentais caso e controle foram alocados de modo randomizado (aleatório), pelos pesquisadores (ADEMOSUS et al., 2019A; ADEMOSUS et al., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE et al., 2017; SAHEED et al, 2016; NURUDEEN et al., 2015; ALLOUH et al., 2013; MALVIYA et al., 2013).

4.4.2 Características de Base

“Sexo, idade e peso dos animais estavam unificados?” Em todos os estudos sexo, idade e peso dos animais estavam unificados, havendo o emprego de ratos machos e fêmeas, onde o objeto de pesquisa foram os machos (ADEMOSUS et al., 2019A; ADEMOSUS et al., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE et al., 2017; SAHEED et al, 2016; NURUDEEN et al., 2015; ALLOUH et al., 2013; MALVIYA et al., 2013).

4.4.3 Ocultamento da alocação

“A alocação dos animais foi adequadamente encoberta?” Nenhum dos estudos incluídos relatou se houve cegamento no momento de alocação dos animais experimentais em seus devidos grupos (ADEMOSUS ET AL., 2019A; ADEMOSUS ET AL., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE ET AL., 2017; SAHEED ET AL, 2016; NURUDEEN ET AL., 2015; ALLOUH ET AL., 2013; MALVIYA ET AL., 2013;).

4.4.4 Alojamento aleatório

“Os animais foram alocados em condições idênticas?” Em todos os estudos os animais foram alojados de maneira aleatória entre os alojamentos, estando expostos às mesmas condições ambientais (ADEMOSUS et al., 2019A; ADEMOSUS et al., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE et al., 2017; SAHEED et al, 2016; NURUDEEN et al., 2015; ALLOUH et al., 2013; MALVIYA et al., 2013).

4.4.5 Cegamento do pesquisador: Intervenção

“Os investigadores/cuidadores foram encobertos sobre a intervenção que cada animal recebeu?” Em nenhum dos estudos incluídos foi relatado se houve o cegamento do pesquisador, em relação a intervenção aplicada em cada grupo de animais (ADEMOSUS et al., 2019A; ADEMOSUS et al., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE et al., 2017; SAHEED et al, 2016; NURUDEEN et al., 2015; ALLOUH et al., 2013; MALVIYA et al., 2013).

4.4.6 Avaliação aleatória do desfecho

“Os animais foram selecionados aleatoriamente para análise dos resultados?” Nenhum dos estudos incluídos relatou se houve avaliação aleatória dos ratos experimentais

(ADEMOSUS et al., 2019A; ADEMOSUS et al., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE et al., 2017; SAHEED et al., 2016; NURUDEEN et al., 2015; ALLOUH et al., 2013; MALVIYA et al., 2013).

4.4.7 Cegamento: Avaliação dos resultados

“O avaliador dos resultados estava encoberto?” Nenhum dos estudos incluídos relatou o cegamento do pesquisador responsável pela análise dos dados obtidos (ADEMOSUS ET AL., 2019A; ADEMOSUS ET AL., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE ET AL., 2017; SAHEED ET AL, 2016; NURUDEEN ET AL., 2015; ALLOUH ET AL., 2013; MALVIYA ET AL., 2013;).

4.4.8 Exclusão de animais da pesquisa

“Todos os animais foram incluídos na análise?” Em todos os estudos analisados não foi relatado a exclusão de animais no momento da realização da análise de dados (ADEMOSUS ET AL., 2019A; ADEMOSUS ET AL., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE ET AL., 2017; SAHEED ET AL, 2016; NURUDEEN ET AL., 2015; ALLOUH ET AL., 2013; MALVIYA ET AL., 2013;).

4.4.9 Relato seletivo do desfecho

“Os resultados foram livremente reportados?” Em nenhum dos estudo incluídos foi realizado relato de desfechos seletivos em que os resultados foram significativos (ADEMOSUS et al., 2019A; ADEMOSUS et al., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE et al., 2017; SAHEED et al., 2016; NURUDEEN et al., 2015; ALLOUH et al., 2013; MALVIYA et al., 2013).

4.4.10 Outras fontes de viés

“Existem outras fontes de viés no estudo?” Em nenhum dos artigos incluídos foram encontradas outras fontes de viés que pudessem comprometer a qualidade dos estudos analisados (ADEMOSUS et al., 2019A; ADEMOSUS et al., 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE et al., 2017; SAHEED et al., 2016; NURUDEEN et al., 2015; ALLOUH et al., 2013; MALVIYA et al., 2013).

5. DISCUSSÃO

5.1 Principais resultados

Oito estudos experimentais preencheram os critérios de inclusão para a revisão. Esta incluiu a análise de diversas estratégias de manejo para DS induzida por antidepressivos serotoninérgicos (ADEMOSUS et al, 2019A; ADEMOSUS et al. 2019B; YAKUBU, 2018; KOYODE et al. 2017; SAHEED et al. 2016; NURUDEEN et al. 2015; ALLOUH et al. 2013; MALVIYA et al. 2013). Dentre as estratégias temos *Anogeissus leiocarpus*, *Lecaniodiscus cupanioides*, *Parquetina nigrescens*, *Allium cepa*, *Bryocarpus coccineus*, *Cyperus rotundus* e *Citrus sinensis*.

Vamos agora discutir sobre cada uma delas.

5.1.1 *Anogeissus leiocarpus*

O extrato de *Anogeissus leiocarpus* (EAL) contém polifenóis com capacidade de induzir relaxamento da musculatura lisa dependente de óxido nítrico endotelial com envolvimento da via da PI3-K (BELEMNABA et al. 2018). O relaxamento dependente do endotélio está relacionado a mecanismos redox, sequestrantes de espécies reativas de oxigênio (ROS), capazes de inibir o relaxamento induzido por EAL (BELEMNABA et al. 2018). Aos polifenóis, especialmente os flavonóides, é atribuída a capacidade de inibir a atividade de arginase por meio de ligações de hidrogênio em seu sítio ativo (DOS REIS et al. 2013). Estudos mostram que a diminuição na atividade da arginase auxilia na produção de NO e vasodilatação induzida por acetilcolina em ratos hipertensos, diabéticos e com alimentação rica em gordura (DEMOUGEOT et al. 2005). A atividade antioxidante do EAL e seus efeitos sobre a enzima PDE-5, demonstram seu poder erectogênico e propriedades para o manejo da disfunção sexual (OBOH et al. 2017). No entanto, mais estudos em ensaios clínicos para uma definição de perfil de segurança do tratamento são necessários.

5.1.2 *Lecaniodiscus cupanioides*

O extrato de *Lecaniodiscus cupanioides* é rico em alcalóides e saponinas (AJIBOYE et al. 2013). Esses compostos podem ser os possíveis responsáveis pelo aumento da competência sexual de ratos com DS, devido a um aumento do desejo sexual induzido pela concentração aumentada de hormônios reprodutivos, principalmente a testosterona (AJIBOYE et al. 2013). Em contrapartida há evidências de que o ELC em concentrações de 800 mg/Kg e 1600 mg/Kg altera parâmetros bioquímicos e histopatológicos, como o aumento

de aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e creatinina em níveis significativos (OLADIMEJI-SALAMI et al. 2014). Adicionalmente, essas concentrações de EAL levam a uma diminuição significativa de enzimas antioxidantes como Superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e Glutathione redutase (GSH) com elevação de valores de MDA em todos os órgãos, a diminuição de enzimas antioxidantes pode levar ao aumento da peroxidação lipídica e consequente destruição de membrana celular (OLADIMEJI-SALAMI et al. 2014; SAEED et al. 2005). No estudo apresentado nesta revisão realizado por Nurudeen e colaboradores (2005), o ELC foi utilizado em concentrações que não ultrapassaram 100 mg/Kg. No entanto devido à evidência de potencial toxicidade atribuída a este extrato em altas concentrações, mais estudos devem ser realizados para identificar a janela terapêutica desse composto de modo a definir um tratamento eficaz e seguro para a DS.

5.1.3 *Parquetina nigrescens*

A *Parquetina nigrescens* pertencente à família *Apocynaceae* é amplamente encontrada na África (ALVAREZ CRUZ, 2012). Sua utilização perpassa diversas doenças de acordo com a medicina tradicional, pois já foi relatado que os extratos da folha da planta são utilizados para o tratamento de raquitismo, lesões de pele, distúrbios menstruais, úlcera gástrica (ADERIBIGBE ET AL. 2011), febre, dores de cabeça e diabetes (OWOYELE et al. 2008). Foi demonstrada sua ação sobre a mieloperoxidase (MPO) e a xantina oxidase (XO), diminuindo a ação de ambas enzimas, responsáveis pela geração de ROS (BHATTACHARYYA et al. 2014). Ao suprimir a atividade de ambas as enzimas ocorre o aumento das concentrações de NO, com consequente maior vasodilatação (OYAGBEMI et al. 2017).

5.1.4 *Allium cepa*

A *Allium cepa*, conhecida como cebola comum ou cebola bulbosa, representa as hortaliças e vem sendo cultivada há mais de sete mil anos (BREWSTER, 2008). Em 2009 Willcox e colaboradores observaram que pacientes de Okinawa apresentavam concentração sérica de testosterona mais elevada quando comparados a homens americanos da mesma idade. Esses autores sugerem que esta relação tem base na constituição alimentar da população de Okinawa que abrange diversos vegetais e grandes quantidades de cebola, quando comparado ao modo alimentar americano (WILLCOX et al. 2009). Os mecanismos sugeridos para a melhora no desempenho sexual estão relacionados ao aumento da produção de hormônio luteinizante (LH) (KHAKI et al. 2009). O LH, catalisa a conversão de androstenediona em testosterona levando a um aumento na produção de esperma devido ao

transporte da testosterona para as células de Sertoli (GRISWOLD, 1998). Outro mecanismo envolvido relaciona a cebola com a atividade antioxidante nas células de Leydig, com diminuição do dano oxidativo causado pela malondialdeído, principalmente advindo da peroxidação lipídica (JAISWAL, 2014). Outros achados demonstraram a capacidade do suco de cebola em proteger a degeneração das células de Leydig melhorando a produção de testosterona (KHAKI, 2017). Há evidências de que a administração de cebola em ratos está relacionada à liberação de NO (GRMAN et al. 2011), que levaria a um aumento do fluxo sanguíneo para os testículos com aumento na síntese de testosterona, afetando positivamente a espermatogênese (BANIHANI, 2018; WANG et al. 1985). Apesar de apresentar diversas comprovações na literatura, necessita-se da realização de ensaios clínicos que comprovem a mesma ação em humanos.

5.1.5 *Bryocarpus coccineus*

O *Bryocarpus coccineus* é um arbusto encontrado em toda África Ocidental (BURKILL, 1985). Suas propriedades medicinais são empregadas para tratar diversos sintomas e patologias como dor de ouvido, icterícia (AYENSU, 1978), é também hepatoprotetora e antioxidante *in vivo* (AKINDELE et al. 2010), entre outras funcionalidades. Não existem muitos estudos sobre a atividade biológica dessa planta. *In vitro* foi constatada sua atividade como indutora enzimática do citocromo P450 (CYPB1/2 e CYP3A4), podendo dessa forma interferir na biodisponibilidade de outras drogas e maior metabolização das mesmas, interferindo em sua ação terapêutica (AKINDELE et al. 2010). *In vivo* foram demonstradas propriedades anti-hipertensivas relacionadas à sua capacidade de reduzir os níveis de oxidantes enzimáticos e não enzimáticos no fígado, rim, coração e aorta (AKINDELE et al. 2010). Essa sua atividade antioxidante pode estar relacionada aos seus efeitos benéficos na DS.

5.1.6 *Cyperus rotundus*

Cyperus rotundus, conhecida como tiririca roxa ou capim-nozes, pertence à família Cyperaceae (GAVAERTS & DAVID, 2007). Seu extrato apresenta atividade antioxidante devido à sua composição, rica em polifenóis, flavonóides, ácido ascórbico e outros componentes (KAMALA ET AL. 2018). Aqui também pode haver relação de sua atividade de melhora na DS com sua atividade antioxidante. No entanto, mais estudos relacionados a este extrato e seus efeitos sobre DS devem ser realizados para o melhor entendimento de seu mecanismo.

5.1.7 *Citrus sinensis*

A *Citrus sinensis* rica em flavonóides (TRIPOLI et al. 2007), apresenta uma gama de propriedades potencialmente benéficas à saúde, como anti-cancerígena, antimicrobiana, antioxidante e anti-inflamatória (BENAVENTE-GARCIA et al. 1995). Sua ação antioxidante está relacionada à maior síntese de NO endotelial (RIZZA et al. 2011) e pela inibição de ROS (CHOI, 2010) o que pode contribuir para sua efetividade no tratamento da DS.

5.2 Aplicabilidade das evidências

A utilização de fármacos AD's está acompanhada muitas vezes de efeitos adversos, sendo o efeito sexual muito vivenciado por usuários. Desta forma, o manejo da função sexual pode levar a menores taxas de abandono de terapia e agravamento dos quadros depressivos, levando a uma farmacoterapia adequada (GEFFEN et al.,2007).

Os dados obtidos dos estudos primários desvendam as estratégias farmacológicas naturais para a reversão da DS induzida pelo AD's serotoninérgicos. No entanto, apenas estudos com paroxetina foram incluídos nessa revisão. Isso pode ser devido à ausência ou baixa qualidade de artigos utilizando outros AD's. O levantamento destas estratégias na presente revisão desvenda a necessidade de estudos que investiguem se as alterações realizadas pelos reversores da DS não interferem de algum modo sobre o efeito antidepressivo da paroxetina.

5.3 Qualidade da evidência

Oito estudos foram incluídos na revisão. A análise de risco de viés deixou incertezas, devido à falta de relatos claros da metodologia empregada quanto à alocação dos animais e cegamento dos pesquisadores envolvidos (Tabela 3). Os desenhos da metodologia de pesquisas estavam bem especificados, porém os protocolos dos estudos originais não estavam disponíveis, dessa forma os dados foram analisados com base nos gráficos e dados apresentados no próprio artigo.

Por outro lado, por empregarem o mesmo método de indução de DS em ratos (paroxetina 10 mg/Kg aproximadamente 21 dias de tratamento), os resultados podem ser considerados confiáveis em relação ao diagnóstico de disfunção sexual feito a partir dos parâmetros de comportamento sexual analisados.

5.4 Potenciais preconceitos no processo de revisão

Apesar da utilização de métodos de busca que possibilitam uma maior varredura de trabalhos, apenas oito trabalhos foram selecionados. A maior causa de exclusão dos trabalhos encontrados na literatura foi a falta de comprovação da DS ocasionada pelo AD serotoninérgico.

A análise de diversas estratégias farmacológicas, e o uso de diferentes parâmetros para avaliar o tratamento da DS dentro desta revisão aumentam os riscos de viés de relato referente a resultados falsos positivos para a eficácia de estratégias específicas.

Além disso, observamos que nenhum dos estudos incluídos no presente trabalho utilizou algum modelo experimental de transtorno de humor que permitisse avaliar tanto os comportamentos relacionados a transtornos de humor como sexuais nesses animais. Desta maneira não sabemos se o tratamento proposto para reversão da DS induzida por AD também reverte o seu efeito antidepressivo.

6. CONCLUSÃO

Em resumo, o presente trabalho mostrou que a DS causada por antidepressivos pode ser revertida com o uso de produtos naturais em ratos. Os efeitos benéficos dos extratos de plantas utilizados para reversão da DS parecem estar relacionados aos efeitos antioxidantes e vasodilatadores dos compostos existentes nesses extratos. Além disso, parecem também relacionados a uma melhora nos níveis de hormônios sexuais como a testosterona e LH.

Desta forma, podemos sugerir que a DS causada por antidepressivos se dá por um aumento de radicais livres que sequestram o NO e impedem vasodilatação e diminuem a síntese de testosterona. Esses efeitos diminuem a libido, a ereção e a espermatogênese.

Mais importante, este trabalho evidencia a necessidade de um maior rigor nos estudos primários que abordem o tema.

REFERÊNCIAS

- ADEMOSUN, AYOKUNLE O.; ADEBAYO, ADENIYI A.; OBOH, GANIYU. Anogeissus leiocarpus attenuates paroxetine-induced erectile dysfunction in male rats via enhanced sexual behavior, nitric oxide level and antioxidant status. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.L.], v. 111, p. 1029-1035, mar. 2019.
- ADEMOSUN, AYOKUNLE O.; ADEBAYO, ADENIYI A.; OBOH, GANIYU. Orange peels modulate antioxidant markers and key enzymes relevant to erection in the penile tissue of paroxetine-treated rats. **Andrologia**, [S.L.], v. 51, n. 9, p. 100-110, 26 jul. 2019.
- ADERIBIGBE OR, ODETOLA AA, OLUWOLE FS, FAROMBI EO, ONABANJO OO, JIBOKU OA. Antioxidant properties of methanol extract of Parquetina nigrescens in ulcerated rats. **Int J Trop Med**. 2011.
- ADLER, N. T; TONER, J. P. The effects of copulatory behavior on sperm transport and fertility in rats. **Ann. N Y Acad. Sci.**, v. 474, p. 21–32, 1986.
- AGMO, A. Male rat sexual behavior. **Brain Res Braian Protoc.**, v. 1, n. 2, p. 203-209, 1997.
- AHLENIUS, SVEN; LARSSON, KNUT. Effects of the dopamine D3 receptor ligand 7-OH-DPAT on male rat ejaculatory behavior. **Pharmacology Biochemistry And behavior**, [S.L.], v. 51, n. 2-3, p. 545-547, jun. 1995.
- AKINDELE, ABIDEMI J.; EKSIUGLU, ERIKA A.; KWAN, JASON C.; ADEYEMI, OLUFUNMILAYO O.; LIU, CHEN; LUESCH, HENDRIK; JAMES, MARGARET O.. Biological effects of Byrsocarpus coccineus in vitro. **Pharmaceutical Biology**, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 152-160, 26 nov. 2010.
- AKINDELE AJ, EZENWANEBE KO, ANUNOBI CC, ADEYEMI OO. Efeitos hepatoprotetores e antioxidantes in vivo de Byrsocarpus coccineus Schum. e Thonn. (Connaraceae) **J Ethnopharmacol**. 2010.
- AKOBENG, A K. Principles of evidence based medicine. **Archives Of Disease In Childhood**, [S.L.], v. 90, n. 8, p. 837-840, 1 ago. 2005.
- ALLOUH, MOHAMMED Z; DARADKA, HAYTHAM M; BARBARAWI, MOHAMMED M AL; MUSTAFA, AYMAN G. Fresh onion juice enhanced copulatory behavior in male rats with and without paroxetine-induced sexual dysfunction. **Experimental Biology And Medicine**, [S.L.], v. 239, n. 2, p. 177-182, 3 dez. 2013.
- ALVAREZ CRUZ NS. Parquetina nigrescens (Afzel.) Bullock In: Schmelzer GH, Gurib-Fakim A, editors. Prota 11 (2): Medicinal Plants / Medicinal Plants. Wageningen, Netherlands: **PROTA**.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). **Am J Psychiatry**. 2000.

ANDERSSON, K. E.; WAGNER, G. Physiology of penile erection. **Physiological Reviews**, v. 75, n. 1, p. 191-236, January 1, 1995.

ANDERSSON, K.-E. Pharmacology of Penile Erection. **Pharmacological Reviews**, v. 53, n. 3, p. 417-450, September 1, 2001.

AWAD, AYMÁN; ALSAID, BAYAN; BESSEDE, THOMAS; DROUPY, STÉPHANE; BENOÎT, GÉRARD. Evolution in the concept of erection anatomy. **Surgical And Radiologic Anatomy**, [S.L.], v. 33, n. 4, p. 301-312, 5 ago. 2010.

AYENSU ES. Michigan: Reference Publications Inc., **Algonac**; 1978.

Medicinal plants of West Africa Banihani SA Ginger and testosterone. **Biomolecules**. 2018.

BELEMNABA, LAZARE; OUÉDRAOGO, SYLVIN; NITIÉMA, MATHIEU; CHATAIGNEAU, THIERRY; GUISSOU, INNOCENT PIERRE; SCHINI-KERTH, VALÉRIE B.; BUCHER, BERNARD; AUGER, CYRIL. An aqueous extract of the *Anogeissus leiocarpus* bark (AEAL) induces the endothelium-dependent relaxation of porcine coronary artery rings involving predominantly nitric oxide. **Journal Of Basic And Clinical Physiology And Pharmacology**, [S.L.], v. 29, n. 6, p. 599-608, 27 nov. 2018.

BENAVENTE-GARCIA O., CASTILLO J., SABATER F., DEL RIO J.A. Characterization of a S-adenosyl-l-methionine: Eriodictyol 4'-O-methyltransferase from *Citrus aurantium*. Developmental changes in the levels of 4'-O-methoxyflavonoids and S-adenosyl-l-methionine: Eriodictyol 4'-O-methyltransferase activity. **Plant Physiol. Biochem**. 1995;

BENEVENTO, BARBARA T; SIPSKI, MARCA L. Neurogenic Bladder, Neurogenic Bowel, and Sexual Dysfunction in People With Spinal Cord Injury. **Physical Therapy**, [S.L.], v. 82, n. 6, p. 601-612, 1 jun. 2002.

BERGMAN, B.; NILSSON, S.; PETERSEN, I. The Effect on Erection and Orgasm of Cystectomy, Prostatectomy and Vesiculectomy for Cancer of the Bladder: a clinical and electromyographic study. **British Journal Of Urology**, [S.L.], v. 51, n. 2, p. 114-120, abr. 1979.

BHATTACHARYYA, ASIMA; CHATTOPADHYAY, RANAJAY; MITRA, SANKAR; CROWE, SHEILA E. Oxidative Stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. **Physiological Reviews**, [S.L.], v. 94, n. 2, p. 329-354, abr. 2014.

BILLUPS, KEVIN L; BANK, ALAN J; PADMA-NATHAN, HARIN; KATZ, STUART; WILLIAMS, RICHARD. ORIGINAL RESEARCH—EPIDEMIOLOGY: erectile dysfunction is a marker for cardiovascular disease. **The Journal Of Sexual Medicine**, [S.L.], v. 2, n. 1, p. 40-50, jan. 2005.

BRASIL. **Ministério da Saúde. Política Nacional de Atenção Integral à Saúde do Homem (princípios e diretrizes)**. Disponível em:
<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2008/PT-09-CONS.pdf>

- BREWSTER J. Onions and Other Vegetable Alliums. **CABI**; Wallingford, Reino Unido: 2008
- BURKILL HM. Vol. 1. Kew: Royal Botanic Gardens; 1985. The useful plants of western tropical Africa.
- CARDOSO, Fernando Luiz. O conceito de orientação sexual na encruzilhada entre sexo, gênero e motricidade. **Interam. j. psychol.**, Porto Alegre, v. 42, n. 1, p. 69-79, abr. 2008
- CARRARA, Sérgio; RUSSO, Jane A.; FARO, Livi. A política de atenção à saúde do homem no Brasil: os paradoxos da medicalização do corpo masculino. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 19, n. 3, p. 659-678, 2009.
- CARVALHO, Joana; NOBRE, Pedro. Biopsychosocial Determinants of Men's Sexual Desire: testing an integrative model. **The Journal Of Sexual Medicine**, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 754-763, mar. 2011.
- CARVALHO, Joana; NOBRE, Pedro. Predictors of Men's Sexual Desire: the role of psychological, cognitive-emotional, relational, and medical factors. **The Journal Of Sex Research**, [S.L.], v. 48, n. 2-3, p. 254-262, 25 fev. 2010.
- CHÉHENSSE, Clément; BAHRAMI, Stéphane; DENYS, Pierre; CLÉMENT, Pierre; BERNABÉ, Jacques; GIULIANO, François. The spinal control of ejaculation revisited: a systematic review and meta-analysis of anejaculation in spinal cord injured patients. **Human Reproduction Update**, [S.L.], v. 19, n. 5, p. 507-526, 2 jul. 2013.
- CHOI EM, LEE YS. Effects of hesperetin on the production of inflammatory mediators in IL-1beta treated human synovial cells. **Cell Immunol**, 2010.
- CLAYTON, Anita H.; PRADKO, James F.; CROFT, Harry A.; MONTANO, C. Brendan; LEADBETTER, Robert A.; BOLDEN-WATSON, Carolyn; BASS, Kristin I.; DONAHUE, Rafe M. J.; JAMERSON, Brenda D.; METZ, Alan. Prevalence of Sexual Dysfunction Among Newer Antidepressants. **The Journal Of Clinical Psychiatry**, [S.L.], v. 63, n. 4, p. 357-366, 15 abr. 2002.
- CLÉMENT, P.; BERNABÉ, J.; DENYS, P.; ALEXANDRE, L.; GIULIANO, François. Ejaculation induced by i.c.v. injection of the preferential dopamine D3 receptor agonist 7-hydroxy-2-(di-N-propylamino)tetralin in anesthetized rats. **Neuroscience**, [S.L.], v. 145, n. 2, p. 605-610, mar. 2007.
- CLÉMENT, Pierre; BERNABÉ, Jacques; GENGO, Peter; DENYS, Pierre; LAURIN, Miguel; ALEXANDRE, Laurent; GIULIANO, François. Supraspinal Site of Action for the Inhibition of Ejaculatory Reflex by Dapoxetine. **European Urology**, [S.L.], v. 51, n. 3, p. 825-832, mar. 2007.
- CLÉMENT, Pierre; BERNABÉ, Jacques; GENGO, Peter; DENYS, Pierre; LAURIN, Miguel; ALEXANDRE, Laurent; GIULIANO, François. Supraspinal Site of Action for the Inhibition of Ejaculatory Reflex by Dapoxetine. **European Urology**, [S.L.], v. 51, n. 3, p. 825-832, mar. 2007.

CLÉMENT, Pierre; BERNABÉ, Jacques; KIA, Hosein Kami; ALEXANDRE, Laurent; GIULIANO, François. D2-Like Receptors Mediate the Expulsion Phase of Ejaculation Elicited by 8-Hydroxy-2-(di-N-propylamino)tetralin in Rats. **Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, [S.L.], v. 316, n. 2, p. 830-834, 12 out. 2005.

CLÉMENT, Pierre; POZZATO, Chiara; HEIDBREder, Christian; ALEXANDRE, Laurent; GIULIANO, François; MELOTTO, Sergio. Delay of Ejaculation Induced by SB-277011, a Selective Dopamine D3 Receptor Antagonist, in the Rat. **The Journal Of Sexual Medicine**, [S.L.], v. 6, n. 4, p. 980-988, abr. 2009.

CLEMENT P, GIULIANO F. Physiology of ejaculation. In: Mulhall JP, Incrocci L, Goldstein I, editors. **Cancer and sexual health**. Springer Science; New York: pp. 77–89. 2011.

COELHO, J. C. U.; MATIAS, J. E. F.; ZENI NETO, C.; GODOY, J. L. D.; CANAN JÚNIOR, L. W.; JORGE, F. M. F. Função sexual de homens submetidos a transplante hepático. **Rev Assoc Med Bras**, 49, 4, 413-417, 2003.

COMARR, A.e.. Sexual Function Among Patients with Spinal Cord Injury. **Urologia Internationalis**, [S.L.], v. 25, n. 2, p. 134-168, 1970.

CUNHA, M. F. E; GANDINI, R. C. Adesão e Não-Adesão ao Tratamento Farmacológico para Depressão. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, p. 409-418, 2009

DAIL, W.G.; MOLL, M.A.; WEBER, K.. Localization of vasoactive intestinal olypeptide in penile erectile tissue and in the major pelvic ganglion of the rat. **Neuroscience**, [S.L.], v. 10, n. 4, p. 1379-1386, dez. 1983.

DE LIMA E SILVA, A. K. **Abordagem farmacológica do papel da serotonina na função erétil de ratos**. 2013. (Mestrado em farmacologia). Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis - SC

DEMOUGEOT C, PRIGENT-TESSIER A, MARIE C, BERTHELOT A. Arginase inhibition reduces endothelial dysfunction and blood pressure rising in spontaneously hypertensive rats. **J Hypertens** 2005.

DIMITRIADIS, F.; KARAKITSIOS, K.; TSOUNAPI, P.; TSAMBALAS, S.; LOUTRADIS, D.; KANAKAS, N.; WATANABE, N.; SAITO, M.; MIYAGAWA, I.; SOFIKITIS, N. Erectile function and male reproduction in men with spinal cord injury: a review. **Andrologia**, 42, 3, 139-165, 2010

D J Cook , C D Mulrow, R B Haynes. **Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions**. Ann Intern Med. 1997.

DOS REIS MB, MANJOLIN LC, MAQUIAVELI CD, SANTOS-FILHO OA, DA SILVA ER. Inhibition of Leishmania (Leishmania) amazonensis and rat arginases by green tea EGCG, (+)-catechin and (-)-epicatechin: a comparative structural analysis of enzyme-inhibitor interactions. **PLoS One** 2013.

FALAVIGNA, Asdrubal; FINGER, Guilherme; SOUZA, Olívia Egger de; PASQUALOTTO, Fabio Firmbach. Spinal cord injury and male infertility: a review. **Coluna/columna**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 322-325, dez. 2012.

FERRARI, F.; GIULIANI, D.. Behavioral effects induced by the dopamine D3 agonist 7-OH-DPAT in sexually-active and -inactive male rats. **Neuropharmacology**, [S.L.], v. 35, n. 3, p. 279-284, mar. 1996.

FERRARI, F.; GIULIANI, D.. Sexual attraction and copulation in male rats: effects of the dopamine agonist snd 919. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, [S.L.], v. 50, n. 1, p. 29-34, jan. 1995.

FERRARI, F.; GIULIANI, D.. The selective D2 dopamine receptor antagonist eticlopride counteracts the ejaculatio praecox induced by the selective D2 dopamine agonist SND 919 in the rat. **Life Sciences**, [S.L.], v. 55, n. 14, p. 1155-1162, jan. 1994.

FODE, M.; OHL, D. A.; SØNKSEN, J. A step-wise approach to sperm retrieval in men with neurogenic anejaculation. **Nature Reviews Urology**, 12, 11, 607-616, 2015

GERSTENBERG, T. C.; LEVIN, R. J.; WAGNER, G.. Erection and Ejaculation in Man. Assessment of the Electromyographic Activity of the Bulbocavernosus and Ischiocavernosus Muscles. **British Journal Of Urology**, [S.L.], v. 65, n. 4, p. 395-402, abr. 1990.

GIULIANO, François; CLÉMENT, Pierre. Physiology of Ejaculation: emphasis on serotonergic control. **European Urology**, [S.L.], v. 48, n. 3, p. 408-417, set. 2005.

GIULIANO, François; CLÉMENT, Pierre. Serotonin and Premature Ejaculation: from physiology to patient management. **European Urology**, [S.L.], v. 50, n. 3, p. 454-466, set. 2006.

GIULIANO, François. 5-hydroxytryptamine in premature ejaculation: opportunities for therapeutic intervention. **Trends In Neurosciences**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 79-84, fev. 2007.

GOODMAN, L. S. e GILMAN, A. **As bases da farmacologia farmacêutica de Goodman & Gilman**. 12ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2012

GRISWOLD MD The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. **Semin. Cell Dev. Biol.** 1998.

GRMAN M., MISAK A., CACANYIOVA S., KRISTEK F., TOMASKOVA Z., BERTOVA A., ONDRIAS K. The aqueous extracts of garlic, onion and leeks release nitric oxide from S-nitrosoglutathione and prolong the relaxation of aortic rings. **Gen. Physiol. Biophys.** 2011.

HEDLUND, P. et al. Cholinergic nerves in human corpus cavernosum and spongiosum contain nitric oxide synthase and heme oxygenase. **The Journal of Urology**, v. 164, n. 3, Part 1, p. 868-875, 2000.

HERDE, C. Neuroanatomy and neurophysiology related to sexual dysfunction in male neurogenic patients with lesions to the spinal cord or peripheral nerves. **Spinal Cord**, 48, 3, 182- 191, 2010.

HOBBS DA, KAFFA N, GEORGE TW, METHVEN L, LOVEGROVE JA. Blood pressure-lowering effects of beetroot juice and novel beetrootenriched bread products in normotensive male subjects. **Br J Nutr** 2012.

- HOLMES, Gregory M.; SACHS, Benjamin D.. The ejaculatory reflex in copulating rats: normal bulbospongiosus activity without apparent urethral stimulation. **Neuroscience Letters**, [S.L.], v. 125, n. 2, p. 195-197, abr. 1991.
- HOOIJMANS, C. R., Rovers, M. M., de Vries, R. B., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M. & Langendam, M. W. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Med Res Methodol** 14, 43. 2014.
- HULL, E. M.; WOOD, R. I.; MCKENNA, K. E. **Neurobiology of male sexual behavior**. Em: The Physiology of Reproduction,. 3. Elsevier Press, 2006.
- HULL, Elaine M.; MUSCHAMP, John W.; SATO, Satoru. Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior. **Physiology & Behavior**, [S.L.], v. 83, n. 2, p. 291-307, nov. 2004.
- JAISWAL N., RIZVI SI onion extract (*Allium cepa* L.), quercetin and catechin regulate paraoxonase 1 activity with concomitant protection against oxidation of low density lipoprotein in male wistar rats subjected to oxidative stress. **J. Sci. Food Agric**. 2014.
- KARIGAR, Chandrakants; KAMALA, Arunagiri; MIDDHA, Sushilkumar; GOPINATH, Chitra; SINDHURA, Hs. In vitro antioxidant potentials of *Cyperus rotundus* L. rhizome extracts and their phytochemical analysis. **Pharmacognosy Magazine**, [S.L.], v. 14, n. 54, p. 261-265, 2018.
- KAYODE, Omowumi Titilola; YAKUBU, Musa Toyin. Parquetina nigrescens leaves: chemical profile and influence on the physical and biochemical indices of sexual activity of male wistar rats. **Journal Of Integrative Medicine**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 64-76, jan. 2017.
- KEAST JR. **Pelvic ganglia**. In: McLahlan EM, editor. Autonomic ganglia. Harwood Academic; Luxemburg: 1995.
- KHAKI A., FATHIAZAD F., NOURI M., KHAKI AA, KHAMENEHI HJ, HAMADEH M. Evaluation of androgenic activity of *Allium cepa* on spermatogenesis in the rat. **Folia Morphol**. 2009; 68 : 45–51
- KHAKI A., KHAKI AA, RAJABZADEH A. The effects of permethrin and antioxidant properties of *Allium cepa* (onion) on male rat testicle parameters. **Toxin Rev**. 2017.
- KITREY, N.D.; CLÉMENT, P.; BERNABÉ, J.; ALEXANDRE, L.; GIULIANO, F.. Microinjection of the preferential dopamine receptor D3 agonist 7-hydroxy-N,N-di-n-propylaminotetralin hydrobromide into the hypothalamic medial preoptic area induced ejaculation in anesthetized rats. **Neuroscience**, [S.L.], v. 149, n. 3, p. 636-641, nov. 2007.
- LUE, Tom F.; GIULIANO, François; MONTORSI, Francesco; ROSEN, Raymond C.; ANDERSSON, Karl-Erik; ALTHOF, Stanley; CHRIST, George; HATZICHRISTOU, Dimitrios; HIRSCH, Mark; KIMOTO, Yasasuke. Summary of the Recommendations on Sexual Dysfunctions in Men. **The Journal Of Sexual Medicine**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 6-23, jul. 2004.

LUE, Tom F.. Erectile Dysfunction. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 342, n. 24, p. 1802-1813, 15 jun. 2000.

MASTER, Viraj A.; TUREK, Paul J.. EJACULATORY PHYSIOLOGY AND DYSFUNCTION. **Urologic Clinics Of North America**, [S.L.], v. 28, n. 2, p. 363-376, maio 2001.

MCKENNA, K. E.; CHUNG, S. K.; MCVARY, K. T.. A model for the study of sexual function in anesthetized male and female rats. **American Journal Of Physiology-Regulatory, Integrative And Comparative Physiology**, [S.L.], v. 261, n. 5, p. 1276-1285, 1 nov. 1991.

MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J., ALTMAN, D. G. & GROUP, P. (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med**, v.6, n.7, 2009.

MONTEJO-GONZÁLEZ, Angel L.; LLORCA, G.; IZQUIERDO, J. A.; LEDESMA, A.; BOUSONO, M.; CALCEDO, A.; CARRASCO, J. L.; CIUDAD, J.; DANIEL, E.; LAGANDARA, J. de. Fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. **Journal Of Sex & Marital Therapy**, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 176-194, set. 1997.

NADELHAFT I AND MCKENNA KE. Sexual dimorphism in sympathetic preganglionic neurons of the rat hypogastric nerve. **J Comp Neurol** 256: 308–315. 1987.

NEELES MALVIYA; SANJAY JAIN; VIPIN BIHARI GUPTA; SAVITA VYAS. management of drug induced sexual dysfunction in male rats by ethyl acetate fraction of onion. **Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research**, Vol. 70 No. 2 pp. 317–322, 2013.

NEVES, A. L. A. **Tratamento farmacológico da depressão**. Dissertação (Mestrado) –Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

NURUDEEN, Quadri O.; AJIBOYE, Taofeek O.; YAKUBU, Musa T.; OWEH, Oghenetega T.; NOSARIEME, Omoregie. Aqueous root extract of *Lecaniodiscus cupanioides* restores nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway in sexually impaired male rats. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 175, p. 181-184, dez. 2015.

OBOH, Ganiyu; ADEBAYO, Adeniyi Abiodun; ADEMOSUN, Ayokunle Olubode; BOLIGON, Aline August. In vitro inhibition of phosphodiesterase-5 and arginase activities from rat penile tissue by two Nigerian herbs (*Hunteria umbellata* and *Anogeissus leiocarpus*). **Journal Of Basic And Clinical Physiology And Pharmacology**, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 1-2, 1 jan. 2017.

OLADIMEJI-SALAMI, J.A.; AKINDELE, A.J.; ADEYEMI, O.O.. Effects of ethanolic dried leaf extract of *Lecaniodiscus cupanioides* on antioxidant enzymes and biochemical parameters in rats. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 155, n. 3, p. 1603-1608, set. 2014.

OLIÉ JP, ELOMARI F, SPADONE C, LÉPINE JP. Antidepressants consumption in the global population in France. **Encéphale**. 2002.

OWOYELE BV, NAFIU AB, OYEWOLE IA, OYEWOLE LA, SOLADOYE AO. Studies on the analgesic, antiinflammatory and antipyretic effects of *Parquetina nigrescens* leaf extract. **J Ethnopharma**. 2008.

OYAGBEMI, A.A.; OMOBOWALE, T.O.; ASENUGA, E.R.; AFOLABI, J.M.; ADEJUMOBI, O.A.; ADEDAPO, A.A.; YAKUBU, M.A.. Effect of arsenic acid withdrawal on hepatotoxicity and disruption of erythrocyte antioxidant defense system. **Toxicology Reports**, [S.L.], v. 4, p. 521-529, 2017.

PEETERS, Magali; GIULIANO, François. Central neurophysiology and dopaminergic control of ejaculation. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, [S.L.], v. 32, n. 3, p. 438-453, jan. 2008.

PHILLIPS, E.; CARPENTER, C.; OATES, R. D. Ejaculatory dysfunction. **Urologic Clinics of North America**, 41, 1, 115-128, 2014.

RATTMANN YD, ANSELM E, KIM JH, DAL-ROS S, AUGER C, MIGUEL OG, ET AL. Natural product extract of *Dicksonia sellowiana* induces endothelium-dependent relaxations by a redox-sensitive Src and Akt-dependent activation of eNOS in porcine coronary arteries. **J Vasc Res** 2012.

RIZZA S, MUNIYAPPA R, IANTORNO M, KIM JA, CHEN H, PULLIKOTIL P, SENESE N, TESAURO M, LAURO D, CARDILLO C, QUON MJ (2011) Citrus polyphenol hesperidin stimulates production of nitric oxide in endothelial cells while improving endothelial function and reducing inflammatory markers in patients with metabolic syndrome. **J Clin Endocrinol Metab**. 2011.

SABIU, Saheed; AJANI, Emmanuel; TEMITOPE, Bamishile; BASHIRAT, Yinusa. Aqueous extract of *Cyperus esculentus* L. restores and boosts sexual competence in paroxetine-dysfunctioned male Wistar rats. **Journal Of Experimental And Integrative Medicine**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 12-18, 2016.

SAEED, S.A.; URFY, M.Z.S; ALI, T.M.; KHIMANI, W.F., GILANI, A.H.. Antioxidants: their role in health and disease. **International Journal of Pharmacology** 1, 2005.

SANDRONI, P. Aphrodisiacs past and present: a historical review. *Clinical Autonomic Research* 303-307, 2001.

SCHLEGEL, Peter N.; WALSH, Patrick C.. Neuroanatomical Approach to Radical Cystoprostatectomy with Preservation of Sexual Function. **Journal Of Urology**, [S.L.], v. 138, n. 6, p. 1402-1406, dez. 1987.

SHEU G, REVENIG LM, HSIAO W. **Physiology of ejaculation**. In: Mulhall JP, Hsiao W, editors. Men's sexual health and fertility. Springer Science; New York: 2014.

SILVA, C.V.; BORGES, F.M.; VELOZO, E.S. Phytochemistry of some Brazilian Plants with Aphrodisiac Activity. **Phytochemicals- A global perspective of their role in nutrition and health**, 2012.

STAFFORD, S; COOTE, J H. Activation of D2-like receptors induces sympathetic climactic-like responses in male and female anaesthetised rats. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 148, n. 4, p. 510-516, 29 jan. 2009.

STAFFORD, S.A.; BOWERY, N.G.; TANG, K.; COOTE, J.H.. Activation by p-chloroamphetamine of the spinal ejaculatory pattern generator in anaesthetized male rats. **Neuroscience**, [S.L.], v. 140, n. 3, p. 1031-1040, jan. 2006.

SUNILKUMAR, M.; BOSTON, P.; RAJAGOPAL, M. Sexual functioning in men living with a spinal cord injury—A narrative literature review. **Indian journal of palliative care**, 21, 3, 274, 2015a

TRIPOLI E., LA GUARDIA M., GIAMMANCO S., DI MAJO D., GIAMMANCO M. Citrus flavonoids: Molecular structure, biological activity and nutritional properties: A review. **Food Chem**. 2007.

VAN GEFFEN, E. C. G.; WAL, S. W. van Der; VAN HULTEN, R.; GROOT, M. C. H. de; EGBERTS, A. C. G.; HEERDINK, E. R.. Evaluation of patients' experiences with antidepressants reported by means of a medicine reporting system. **European Journal Of Clinical Pharmacology**, [S.L.], v. 63, n. 12, p. 1193-1199, 15 set. 2007.

VODUŁEK, David B.. Lower Urinary Tract and Sexual Dysfunction in Neurological Patients. **European Neurology**, [S.L.], v. 72, n. 1-2, p. 109-115, 2014.

VOS T, FLAXMAN AD, NAGHAVI M, LOZANO R, MICHAUD C, EZZATI M, SHIBUYA K, SALOMON JA, ABDALLA S, ABOYANS V, ABRAHAM J, ACKERMAN I, AGGARWAL R, AHN SY, ALI MK, ALVARADO M, ANDERSON HR, ANDERSON LM, ANDREWS KG, ATKINSON C, ET AL. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. **Lancet**. 2012.

WANG JM, GU CH, TAO L., WU XL Effect of surgery and eferent duct ligation on testicular blood flow and testicular steroidogenesis in the rat. **J. Reprod. Fertil**. 1985..

WILLCOX DC, WILLCOX BJ, TODORIKI H., SUZUKI M. The Okinawa diet: Health implications of a low-calorie dietary pattern, rich in nutrients and rich in antioxidants with low glyceemic load. **Jelly. Coll. Nutr**. 2009.

WORLD HEALTH ORGANISATION. The global burden of disease: 2004. **Geneva: World Health Organisation**; 2008.

YAKUBU, M. T.; ATOYEBI, A. R.. Brysocarpus coccineus(Schum & Thonn) root reinstates sexual competence and testicular function in paroxetine-induced sexual dysfunction in male Wistar rats. **Andrologia**, [S.L.], v. 50, n. 4, p. 1-2, 22 fev. 2018.

YETIK-ANACAK, G; SORRENTINO, R; LINDER, A e; MURAT, N. Gas what: no is not the only answer to sexual function. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 172, n. 6, p. 1434-1454, 2 jul. 2014.