

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA**

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO *TRIBULUS TERRESTRIS* EM
MULHERES NO MENACME COM DISTÚRBO DO DESEJO
SEXUAL HIPOATIVO**

Fabiene Bernardes Castro Vale

**Belo Horizonte
2016**

FABIENE BERNARDES CASTRO VALE

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DO *TRIBULUS TERRESTRIS* EM
MULHERES NO MENACME COM DISTÚRBIO DO DESEJO
SEXUAL HIPOATIVO**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Doutorado.

Área de concentração: Patologia Ginecológica e Reprodução Humana.

Orientador: Prof. Dr. Selmo Geber.

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2016

**Aos meus queridos avós
(*in memoriam*),
Carlos Bernardes (Lote)
e Dorvalina (Dodora),
amor eterno.**

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Selmo Geber, por me acolher com muito carinho nesta caminhada. Obrigada pelos ensinamentos, palavras de incentivos e momentos divididos!

Ao Gerson Lopes, minha eterna gratidão pelo carinho e pela oportunidade de estar ao seu lado a cada dia, proporcionando-me o conhecimento fantástico da Medicina Sexual.

Ao Ricardo Marinho e Marcos Vicente, por acreditarem em mim desde o começo.

A Karla e Camila, por me acompanharem diariamente neste estudo!

Ao meu irmão, Leandro, meu maior crítico e conforto desta caminhada, simplesmente te amo.

Aos meus grandes amores e queridos pais: Marcos e Shirley. Amo vocês!

Aos meus tios médicos, Geraldo, Shirlene e Maísa, meus grandes incentivadores.

À minha amiga, Amanda Arantes, pela sua trajetória profissional, um espelho para mim!

Ao meu primo, José Carlos, pelo carinho e ajuda estatística.

A toda a minha família, meu amor Winston Khouri e queridas amigas, por todos os momentos de apoio e boas energias.

Às pacientes, razão maior de nossa busca pelo conhecimento.

“Porque sou do tamanho daquilo que vejo,
e não do tamanho da minha altura”.

Carlos Drummond de Andrade.

RESUMO

Objetivo: estudar os efeitos do *Tribulus terrestris* em mulheres com disfunção do desejo sexual hipoativo na menacme, avaliando a sua eficácia no tratamento do HSDD e sua influência nos níveis séricos da testosterona. **Método:** foi realizado ensaio clínico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, com 40 pacientes na menacme e portadoras de *Hypoactive sexual desire disorder* (HSDD), que utilizaram *Tribulus terrestris* ou placebo e foram avaliadas pelos questionários *Female Sexual Function Index* (FSFI) e Quociente Sexual versão Feminina (QS-F) e pela dosagem da testosterona, no ambulatório de sexologia ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). **Resultados:** o uso do *Tribulus terrestris* em comparação ao placebo por meio do questionário FSFI mostrou significativa melhora nos domínios lubrificação e dor. Quando comparado o uso do *Tribulus terrestris* com o do placebo a partir do questionário QS-F, observou-se significativa melhora nos domínios desejo excitação/lubrificação, dor, orgasmo e satisfação nas mulheres que usaram *Tribulus terrestris*. Já em relação à testosterona, o uso do *Tribulus terrestris* alterou os níveis séricos de testosterona livre e biodisponível. **Conclusão:** o uso do *Tribullus terrestris* em mulheres com HSDD determina melhora dos sintomas, quando avaliados pelos instrumentos FSFI e QS-F.

Palavras-chave: Menacme. Disfunção sexual feminina. Distúrbio do desejo sexual hipoativo (HSDD). *Tribulus terrestris*.

ABSTRACT

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
Alb	Albumina
ANOVA	Análise de Variância
BIREME	<i>Regional Library of Medicine</i>
COEP	Comitê de ética em Pesquisa
DEO	Desejo, excitação e orgasmo
DHEA	Deidroepiandrosterona
DHT	Deidrotestosterona
DP	Desvio-padrão
DSF	Disfunção sexual feminina
EPOR	Excitação, platô, orgasmo e resolução
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Federal Drug Administration</i>
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FSFI	<i>Female Sexual Function Index</i>
FTe	Testosterona livre
GOSS-AR-F	Sexualidade <i>Online Global Survey</i> -árabe fêmeas
HC	Hospital das Clínicas
HDL	<i>High density lipoprotein</i>
HSDD	<i>Hypoactive sexual desire disorder</i>
LH	Hormônio luteinizante
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line</i>
MVFSFI	Versão malasiana do FSFI
NT	Neurotransmissores
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão arterial
Pro-Sex	Programa de Estudos em Sexualidade
PubMed	Publicações Médicas

QS-F	Quociente Sexual Geral
RSF	Resposta sexual feminina
RSH	Resposta sexual humana
SERPLAN	Serviço de Orientação e Planejamento Familiar
SHBG	Globulina ligadora do hormônio sexual
SIA	Síndrome de insuficiência androgênica
SNC	Sistema nervoso central
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
<i>T. terrestris</i>	<i>Tribulus terrestris</i>
TesBio	Testosterona biodisponível
TSH	Hormônio Estimulante da Tireoide
TT	Testosterona total
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VIP	Polipeptídeo intestinal vasoativo
WISHES	<i>Women's International Study of Health and Sexuality</i>

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Modelo circular da resposta sexual feminina (RSF).....	16
FIGURA 2 - Planta inteira de <i>Tribulus terrestris</i>	32
FIGURA 3 - Semente do <i>Tribulus terrestris</i>	33

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Comparação entre os resultados obtidos pelo FSFI em mulheres no menacme que utilizaram <i>Tribulus terrestris</i> e placebo antes e após o tratamento.....	43
TABELA 2 - Comparação entre os resultados obtidos pelo FSFI em mulheres no menacme pré e pós tratamento que utilizaram <i>Tribulus terrestris</i> e placebo	44
TABELA 3 - Comparação entre os resultados obtidos pelo escore geral do QS-F em mulheres na menacme, antes e após tratamento com <i>Tribulus terrestris</i> e placebo.....	45
TABELA 4 - Comparação entre os resultados obtidos pelo escore do desejo pelo QS-F em mulheres na menacme, antes e após tratamento com <i>Tribulus terrestris</i> e placebo.....	45
TABELA 5 - Comparação entre os resultados obtidos pelo domínio da excitação/lubrificação pelo QS-F em mulheres na menacme, antes e após tratamento com <i>Tribulus terrestris</i> e placebo	46
TABELA 6 - Comparação entre os resultados obtidos pelo domínio da dor pelo QS-F em mulheres na menacme, antes e após tratamento com <i>Tribulus terrestris</i> e placebo.....	46
TABELA 7 - Comparação entre os resultados obtidos pelo domínio do orgasmo pelo QS-F em mulheres na menacme, antes e após tratamento com <i>Tribulus terrestris</i> e placebo.....	47
TABELA 8 - Comparação entre os resultados obtidos pelo domínio da satisfação pelo QS-F em mulheres na menacme, antes e após tratamento com <i>Tribulus terrestris</i> e placebo.....	47
TABELA 9 - Comparação dos níveis de testosterona total, livre e biodisponível nas mulheres no menacme que utilizaram <i>Tribulus terrestris</i> e placebo antes e após o tratamento.....	48

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
1.1 Resposta sexual feminina: modelos científicos.....	15
1.2 Resposta sexual feminina: neurofisiologia.....	17
1.3 Resposta sexual feminina: regulação neuroendócrina.....	18
1.4 Classificação da disfunção sexual feminina.....	22
1.4.1 Disfunções do desejo sexual.....	22
1.4.2 Disfunções da excitação.....	22
1.4.3 Disfunções do orgasmo.....	23
1.4.4 Disfunções da dor sexual.....	23
1.5 Distúrbio do desejo sexual hipoativo (HSDD): prevalência no menacme.	24
1.6 Avaliação da função sexual: <i>Female Sexual Function Index</i> (FSFI) e Quociente Sexual - Versão Feminina (QS-F).....	29
1.7 <i>Tribullus Terrestris</i>	31
2 OBJETIVO.....	36
3 PACIENTE E MÉTODOS.....	37
3.1 Desenho do estudo.....	37
3.2 Pacientes.....	37
3.2.1 Critérios de inclusão.....	37
3.2.2 Critérios de exclusão.....	38
3.3 Métodos.....	38
3.3.1 Anamnese dirigida.....	38
3.4 Métodos estatísticos.....	41
3.5 Métodos bibliográficos.....	42
4 RESULTADOS.....	43
5 DISCUSSÃO.....	49

6 CONCLUSÃO.....	55
REFERÊNCIAS.....	56
ANEXOS E APÊNDICE.....	63

1 INTRODUÇÃO

A sexualidade envolve toda a vida de uma pessoa, e sua abordagem vem sendo cada vez mais valorizada nos consultórios médicos. A Organização Mundial de Saúde reconhece a sexualidade como um dos pilares da qualidade de vida, sendo um aspecto central que perpassa por toda a vida do ser humano. Todos os indivíduos têm garantido o direito à saúde sexual, definida como um estado de bem-estar emocional, físico e social relacionado à sexualidade. Para a boa saúde sexual, é importante a interação de fatores biológicos, psicológicos e sociais. Dessa forma, a qualidade da saúde sexual pode exercer significativa influência no bem-estar e na qualidade de vida de um indivíduo (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - OMS, 1992).

Nas últimas décadas, observou-se acentuado avanço no tratamento da disfunção sexual masculina a partir de novas e mais eficazes alternativas terapêuticas para a disfunção erétil. A exposição dessa disfunção contribuiu para maior abertura para discussão sobre a sexualidade feminina. A partir de então, a importância da satisfação sexual feminina tem sido cada vez mais reconhecida na sociedade atual, fazendo com que a Medicina Sexual avançasse nestes últimos anos, principalmente no que se refere à saúde sexual feminina.

A resposta sexual feminina é complexa e ainda não totalmente compreendida. Frequentemente, surgem controvérsias acerca dos problemas sexuais femininos e seus tratamentos. O reconhecimento de que o distúrbio sexual feminino é condição prevalente na atual sociedade, com forte impacto na qualidade de vida da mulher, impulsiona vários estudos no mundo todo. A disfunção sexual feminina afeta grande número de mulheres no mundo, sendo o distúrbio do desejo sexual hipotativo (HSDD) o mais prevalente das disfunções sexuais, estando fortemente ligado à qualidade de vida da mulher (DENNERSTEIN *et al.*, 2009; SHIFREN *et al.*, 2008).

Vários fatores biológicos podem contribuir para o surgimento do HSDD, o que envolve fatores anatômicos, neuronais, endócrinos e vasculares. Dessa forma, vários medicamentos são testados para o tratamento desse distúrbio, com a finalidade de melhorar a qualidade de vida dessas mulheres. Por conseguinte, o

presente estudo visa a avaliar os efeitos do *Tribulus terrestris* (Androsten®) nas mulheres no menacme com HSDD em relação à resposta sexual e seu perfil hormonal.

1.1 Resposta sexual feminina: modelos científicos

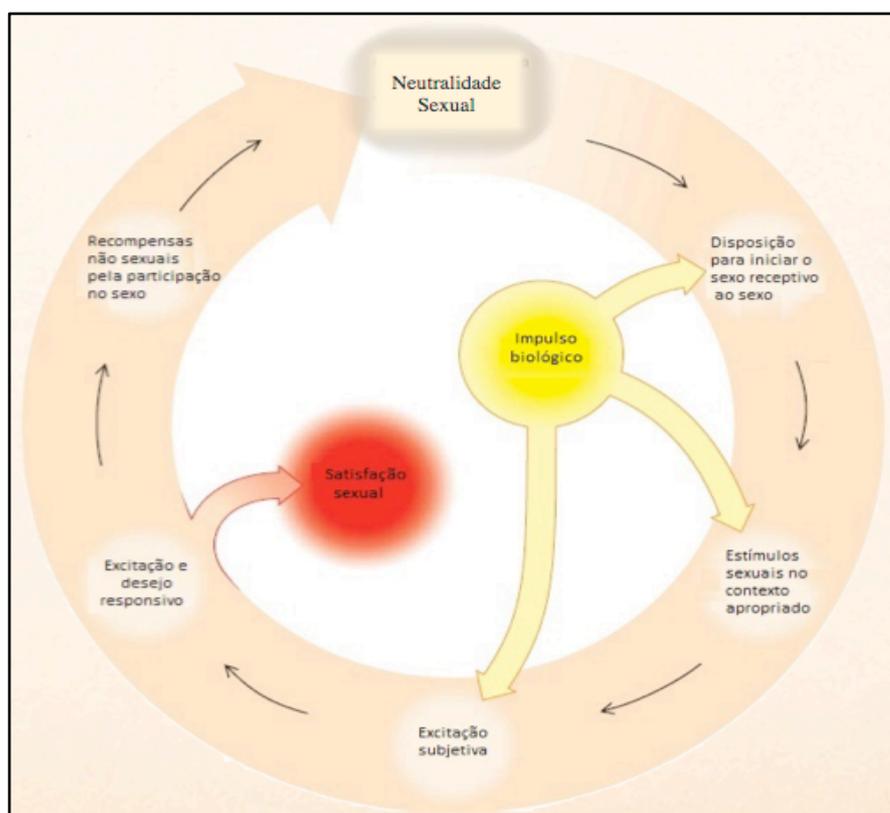
O entendimento atual da função sexual feminina tem evoluído ao longo das últimas décadas a partir de dados epidemiológicos, laboratoriais e modelos científicos. A primeira investigação formal do comportamento sexual feminino foi iniciada por Kinsey, em 1950 (KINSEY; POMEROY; MARTIN, 1953). O casal Masters e Johnson, em 1966, descreveu a resposta sexual feminina (RSF) como parte de um processo fisiológico e organizado. Eles caracterizaram a resposta sexual humana (RSH) como um modelo linear, composto de quatro fases sucessivas: excitação, platô, orgasmo e resolução (EPOR) (MASTERS; JOHNSON, 1984). Em 1979, Kaplan propôs que se incluísse a fase do desejo sexual. Diante de um estímulo sexual positivo, o desejo sexual pode ser desencadeado, evoluindo para a fase de excitação sexual. Em seguida, a continuação da excitação sexual pode culminar no orgasmo. Portanto, o que Kaplan propôs foi o modelo de RSH do tipo trifásico, constituído pelas fases de desejo, excitação e orgasmo (DEO) (KAPLAN, 1977).

Recentemente, em 2001, Rosemary Basson propôs um modelo não linear, em que enfatiza a importância da intimidade emocional e satisfação como parte integrante do ciclo da RSF. Segundo Basson, a RSF deve ser considerada circular, com quatro domínios principais: libido, excitação, orgasmo e satisfação, cada uma delas podendo se sobrepor negativamente ou positivamente à posterior (BASSON, 2001).

O modelo circular retira o foco do desejo sexual espontâneo (primeira fase do modelo trifásico de Kaplan). Portanto, a resposta sexual não começa pelo desejo, acreditando-se que a maioria das mulheres perde tal desejo após algum tempo de relacionamento. Uma mulher pode ter um fator de motivação pessoal para iniciar ou concordar com a atividade sexual ou pode ter desejo espontâneo, que depois é reforçado por estímulos sexuais - as respostas biológicas, psicológicas e perspectivas (BASSON, 2001).

Para Basson, o desejo sexual espontâneo existiria apenas nas situações de novidade de parceria, reatamento de relacionamento, mudança do cotidiano e em determinados dias do ciclo. A RSF inicia-se por um estado de neutralidade sexual e se alterará dependendo da motivação baseada na intimidade. O modelo cíclico mostra muitos pontos de entrada para o ciclo de RSF, que muitas vezes se sobrepõem. A partir disso, haverá um estado de desejo sexual responsivo e excitação, originários da cascata de eventos que sucederam a etapa de neutralidade sexual e da receptividade sexual. Caso tais fatores ocorram em perfeita sintonia, essa mulher poderá atingir um estado de satisfação sexual com ou sem orgasmo. Caso consiga ter orgasmo, este será um reforçador positivo para aquela relação e para os próximos ciclos. Caso não atinja o orgasmo e exista satisfação sexual, o reforço é dado por essa satisfação e pela conquista da intimidade emocional com seu parceiro. Com a evolução do conhecimento fisiológico da RSH, o modelo cíclico proposto por Basson para o sexo feminino é hoje o mais aceito pelos especialistas em Medicina Sexual (BASSON, 2001; BASSON, 2008).

FIGURA 1 - Modelo circular da resposta sexual feminina (RSF)



Fonte: adaptado de Basson (2001).

1.2 Resposta sexual feminina: neurofisiologia

O funcionamento normativo do ciclo de RSF envolve os órgãos genitais, as estruturas internas da pelve, o sistema nervoso central (SNC), principalmente o hipocampo, hipotálamo, sistema límbico e área pré-óptica medial, assim como os neuropeptídeos e os esteroides sexuais (BASSON *et al.*, 2003; BERMAN, 2005; JAMES, 2009). No SNC são liberados neurotransmissores (NT) excitatórios: dopamina, noradrenalina, melanocortinas e ocitocina. A dopamina promove a vontade de iniciar uma atividade sexual. Controla principalmente a atenção, incentiva a motivação sexual e estimula a iniciação da resposta autonômica. A noradrenalina, produzida principalmente no *locus ceruleus*, excita o aumento da atividade cerebral do impulso sexual e ativa o sistema nervoso autonômico, desencadeando alteração das funções viscerais, como a frequência cardíaca e a pressão arterial. As melanocortinas são peptídeos hormonais produzidos principalmente pelo eixo hipotálamo-hipofisário que potencializam o desejo sexual a partir da interação com os receptores dopaminérgicos. A ocitocina estimula o aumento do fluxo sanguíneo, aumentando a deflagração dos NT pelo sistema nervoso autônomo parassimpático, que provoca alterações físicas generalizadas no organismo, desencadeando a excitação sexual (BERMAN, 2005; JAMES, 2009).

Durante a excitação sexual, sinais parassimpáticos passam pelo plexo sacral para o órgão genital. Os sinais parassimpáticos liberam acetilcolina, Óxido Nítrico e polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) nas terminações nervosas, aumentando o fluxo sanguíneo. Ocorre o ingurgitamento da parede vaginal, em virtude do aumento da pressão no interior dos capilares, criando uma transudação do plasma através do epitélio vaginal, lubrificando o canal vaginal. Os sinais parassimpáticos também passam pela glândula de Bartholin, estimulando a secreção do muco no interior do introito vaginal, levando a umedecimento adicional durante a relação sexual. Além da lubrificação, os mediadores neuroquímicos aumentam o fluxo arterial em torno do introito vaginal e artérias cavernosas do clitóris, resultando na tumescência e protusão deste. A vagina alonga-se e se dilata durante a excitação sexual, como resultado do relaxamento do músculo liso da parede vaginal. Reações extragenitais também são observadas, como o aumento dos ritmos respiratório e cardiovascular, rubor

sexual, ereção mamilar e miotonias generalizadas. A seguir, quando as sensações de motivação sexual são sustentadas pelos sinais nervosos centrais e a estimulação sexual local atinge a intensidade máxima, são iniciados reflexos que causam o orgasmo feminino (BERMAN, 2005; HOYLE *et al.*, 1996; JAMES, 2009; SCHOBER; WEIL; PFAFF, 2011).

No orgasmo os músculos perineais e extragenitais apresentam contração generalizada, provocando uma tensão muscular em todo o corpo. Todavia, no próprio SNC, NTs inibitórios começam a ser liberados, como os opioides, endocanabinoides e a serotonina. Na fase do orgasmo ocorre a liberação de opioides (endorfinas e encefalinas), que inibem regiões hipotalâmicas associadas à excitação sexual e ao desejo. Já os endocanabinoides, que são neuromoduladores lipídicos, são ansiolíticos e sedativos naturais que, com o opioides, induzem a refratariedade e a saciedade sexual. A serotonina, ao interagir com vários tipos de receptores 5-HT, pode modular uma ação agonista, potencializando a resposta sexual ao ligar-se ao receptor 5-HT₁, ou antagonista, ao ligar-se ao receptor 5-HT₂, inibindo a resposta sexual. Na fase do orgasmo a serotonina tem ação inibidora nas regiões superiores do sistema nervoso, principalmente da dopamina e noradrenalina, proporcionando relaxamento e sonolência. A partir disso, ocorre a liberação de toda a tensão corporal, relaxamento e a sensação de satisfação (AIZENBERG *et al.*, 1997; BERMAN, 2005; JAMES, 2009).

1.3 Resposta sexual feminina: regulação neuroendócrina

Um fator importante e essencial na modulação da resposta sexual é a participação dos mecanismos neuroendócrinos, em especial a ação dos esteroides sexuais e hormônios do eixo hipotálamo-hipofisário. Os estrogênios sensibilizam os receptores específicos cerebrais responsáveis pela liberação de diferentes neurotransmissores que ativam a resposta sexual. Estes criam um estado em que os estímulos aos mediadores sexuais neuroquímicos são atendidos de forma seletiva e são mais suscetíveis de induzir a resposta sexual. Além disso, o estrogênio é extremamente importante para manter a integridade do epitélio da mucosa vaginal e da musculatura lisa da parede vaginal. Tem, ainda,

efeito vasoprotetor e vasodilatador, que resultam no aumento do fluxo vaginal e do clitóris e na manutenção da RSF (DAVIS *et al.*, 2005).

Os androgênios desempenham importante papel na função sexual feminina, especialmente ao estimularem a libido, o interesse sexual e a manutenção de desejo. Nas mulheres, a principal fonte de andrógenos circulantes são as glândulas suprarrenais e ovários, onde são produzidos igualmente, aproximadamente 25% cada, exceto em torno da ovulação, quando a contribuição ovariana aumenta 10 a 15%. Os outros 50% de testosterona circulante vêm da conversão periférica de androgênio produzido pelos ovários ou glândulas suprarrenais. A taxa de produção de testosterona em indivíduos normais do sexo feminino é de 0,2-0,3 mg/dia (ARLT, 2006.)

Aproximadamente 80% da testosterona estão ligados à globulina ligadora do hormônio sexual (SHBG), 19% à albumina e 1% é a fração livre, ou seja, fisiologicamente ativa (BURGER *et al.*, 2000).

A testosterona fisiologicamente ativa liga-se ao receptor de androgênio em situação fisiológica. O receptor de androgênio, um membro da família de receptores nucleares, desempenha papel central na sinalização de androgênio. No entanto, muitos efeitos dos andrógenos dependem de vias de sinalização mais complexas, incluindo os efeitos não genômicos e ação parácrina e autócrina. Nas mulheres, os receptores de androgênio são identificados no ovário, mama, cérebro, músculo, gordura, osso, fígado e pele. Dessa forma, a testosterona tem ação direta em receptores androgênicos específicos no SNC, endotélios, musculatura lisa vascular, epitélio vulvar, mucosa e submucosa vaginal (DE GENDT; VERHOEVEN, 2012).

Assim, a testosterona é um importante motor da sexualidade feminina, aumentando o interesse em iniciar a atividade sexual e resposta à estimulação sexual. Age positivamente na resposta sexual, propiciando mais capacidade de concentração e cognição, expressão de sentimentos de bem-estar, mais disposição, melhora do trofismo vaginal, fortalecimento muscular e aumento na densidade mineral óssea (BANCROFT, 2002).

Os andrógenos são conhecidos por terem efeitos anabólicos e são, pelo menos em parte, responsáveis pelo dimorfismo sexual acentuado no desenvolvimento e na função do músculo, gordura e osso (DE GENDT; VERHOEVEN, 2012). Além disso, a ação dos andrógenos no cérebro está

associada a mais bem-estar e à redução de ansiedade e depressão (EBINGER *et al.*, 2009).

O nível de androgênio circulante para que exista a ativação do centro cerebral do prazer, desencadeando o complexo mecanismo neuro-hormonal da função sexual ainda está indefinido. (BRUNDU *et al.*, 2003) Alguns estudos mostram que níveis baixos de testosterona podem desempenhar importante papel no HSDD e também causar diminuição da receptividade sexual, falta de motivação, fadiga e ausência da sensação geral de bem-estar (DAVIS; TRAN, 2001; SIMON, 2002). Isso é comparável às mulheres jovens com menopausa cirúrgica, que apresentam alta prevalência de HSDD, porque a ooforectomia bilateral diminui 50% da produção de testosterona total (BJORNSON *et al.*, 1981). Entretanto, Outro estudo não mostrou correlação direta da variação dos níveis da testosterona total ou livre com uma disfunção sexual, no entanto foi observado uma associações significativa entre o baixo desejo sexual e excitação sexual em mulheres mais jovens com baixo nível de sulfato-DHEA. (DAVIS *et al.*, 2005.)

O ovário e supra-renal são os maiores produtores dos androgênios circulante na mulher. O aumento da produção dos androgênios começa pela supra-renal, em torno da idade de oito anos, que produz androstenediona, dehidroepiandrosterona (DHEA) e o seu ester sulfatado (S-DHEA). O DHEA tem ação nos tecidos periféricos como precursor na produção intracelular de androgênios, estrogênios e na conversão em testosterona nos ovários. A atividade da androstenediona e o S-DHEA são manifestadas quando são convertidos em testosterona e deidrotestosterona (DHT). Esse processo é independente do início da menarca e sua regulação permanece indefinida. Há um gradual declínio dos níveis circulantes de androgênio com a idade. (ARLT W., 2006). O DHEA e S-DHEA atingem o pico máximo na circulação aos 20 anos e a partir disso os níveis plasmáticos declinam ao longo da vida, ocorrendo importante queda nos níveis plasmáticos nas mulheres na pós-menopausa. (ORENTREICH.N. *et al.*, 1984; ARLT W., 2004). A partir disso, a quantidade de testosterona total produzida ao longo da vida vai diminuindo gradativamente e diminui mais expressivamente na pós menopausa. Na idade reprodutiva a produção no sangue de DHEA é aproximadamente 6 a 8 mg/dia e S-DHEA 8 a 16 mg/dia. Já na pós menopausa a produção no sangue de DHEA é aproximadamente 1,5 a 4 mg/dia e S-DHEA 4 a 9 mg/dia . O nível circulante de

testosterona no menacme é aproximadamente de 20 a 80 ng/dl e na pós menopausa 15 a 70 ng/dl. (SPEROFF, L., FRITZ, M., 2005). No entanto, algumas mulheres podem apresentar acentuado declínio dos níveis de androgênio no seu período reprodutivo, associado à alteração na resposta sexual, ou seja, pode ocorrer a síndrome de insuficiência androgênica (SIA). Os principais sintomas atribuídos a essa síndrome estão relacionados a alterações na função sexual, como diminuição do desejo e da receptividade e dificuldade em atingir o orgasmo (NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2005).

A SIA foi definida no consenso Princeton, publicado em 2002, como a existência de sintomas de diminuição da libido e do bem-estar que ocorre em mulheres com níveis de andrógenos inferiores a um quarto da normalidade na faixa normal do sexo feminino com níveis adequados de estrógenos (BURGER; PAPALIA, 2006). No entanto, a falta de especificidade dos sintomas clínicos mencionados e a heterogeneidade em ensaios diagnósticos para dosar a testosterona representava grandes barreiras para a aceitação da definição. Em 2006, a Sociedade de Endocrinologia recomendou a não fazer diagnóstico da deficiência androgênica em mulheres, por causa da falta de uma síndrome clínica bem-definida e de dados normativos sobre os níveis de testosterona em todo o tempo de vida das mulheres que podem ser usados para definir a doença (WIERMAN *et al.*, 2006).

Em 2014, a Sociedade de Endocrinologia publicou diretriz em que as mulheres com causa definida de deficiência de androgênios, ou seja, perda de produção de andrógeno adrenal e/ou ovário inapropriado para a idade, associada a anormalidades na função sexual do desejo, paciente com HSDD, devem receber o tratamento com terapia androgênica sem a medição rotineiramente da testosterona total e Livre (WIERMAN *et al.*, 2014).

Assim, a utilização de terapia de testosterona em mulheres não se baseia em uma ligação estabelecida entre os sintomas e bioquímica, mas em uma evidência clínica de que a testosterona exógena melhora os parâmetros específicos da função sexual em mulheres. Dessa forma, a evidência disponível sugere que as mulheres com desordem persistente e recorrente do desejo/interesse sexual e diminuição do bem-estar são candidatas à reposição androgênica.

1.4 Classificação da disfunção sexual feminina

A partir do melhor entendimento da resposta sexual e do reconhecimento do modelo cíclico proposto por Basson, medidas subjetivas foram incluídas na classificação da disfunção sexual feminina (DSF). No 2º *International Consultation on Sexual Dysfunction*, em Paris, 2004, a DSF foi classificada como disfunção do desejo sexual, disfunção da excitação, disfunção do orgasmo e disfunção da dor sexual (BASSON, 2004; BASSON, 2005).

1.4.1 Disfunções do desejo sexual

A disfunção sexual do desejo engloba o HSDD e o distúrbio da aversão sexual.

No HSDD os sentimentos de interesse, pensamentos ou fantasia sexual estão diminuídos ou ausentes e/ou a receptividade à atividade sexual para tornar-se sexualmente excitado é escassa ou inexistente, causando angústia pessoal (*distress*). É importante ressaltar no diagnóstico o *distress*, que deve ser sentido pela própria mulher e não pelo relato do parceiro (BASSON, 2004; BASSON, 2005).

Já no distúrbio da aversão sexual, é observada extrema ansiedade ou repulsa na antecipação ou tentativa de qualquer atividade sexual, levando a dificuldades interpessoais. Essa fobia sexual pode ser ocasionada por fator psicológico, como história prévia de abuso sexual ou violência física (BASSON, 2004; BASSON, 2005).

1.4.2 Disfunções da excitação

A disfunção da excitação sexual é a incapacidade persistente ou recorrente de alcançar ou manter os estímulos suficientes durante a excitação sexual. São classificados quatro subtipos: distúrbio da excitação subjetiva, distúrbio de excitação genital, distúrbio da excitação combinado e o distúrbio da excitação genital persistente (BASSON, 2004; BASSON, 2005).

- a) Distúrbio da excitação sexual subjetiva: sentimentos diminuídos ou ausentes de excitação sexual por qualquer estimulação sexual, nas alterações físicas características de excitação, como a lubrificação e ingurgitamento vulvar.
- b) Distúrbio da excitação sexual genital: diminuição ou ausência da resposta fisiológica da excitação após qualquer tipo de estimulação sexual, seja física, seja mental. A vasocongestão e a lubrificação vaginal ficam prejudicadas, reduzindo as sensações táteis prazerosas e favorecendo sensações insatisfatórias e até mesmo dolorosas durante a penetração.
- c) Distúrbio da excitação combinado: sentimentos ausentes ou diminuídos de excitação sexual de qualquer tipo de estímulos sexuais (mental ou físico), associado à ausência ou à diminuição de excitação sexual genital.
- d) Distúrbio da excitação genital persistente: na ausência de interesse consistente de desejo sexual, sensações espontâneas e indesejáveis de excitação genital, como vasocongestão, miotonias, formigamento, dormência e lubrificação estão presentes. E a excitação não é aliviada por orgasmos e pode persistir por horas e/ou dias.

1.4.3 Disfunções do orgasmo

A disfunção do orgasmo é caracterizada quando, após suficiente estimulação sexual, surge dificuldade recorrente ou persistente em atingir as sensações orgásmicas ou atraso marcante de orgasmo a qualquer tipo de estimulação (BASSON, 2004; BASSON, 2005).

1.4.4 Disfunções da dor sexual

A dor referida na relação sexual pode ser definida como dispareunia ou vaginismo. Ambas podem existir no desejo, na excitação e no orgasmo (BASSON, 2004; BASSON, 2005).

A dispareunia trata-se de um processo que se caracteriza por algia coital. É uma dor recorrente ou persistente na tentativa ou durante a penetração.

O vaginismo é a dificuldade recorrente ou persistente, parcial ou total, da entrada vaginal de um pênis, dedo ou outro objeto, tendo em vista a contração espásmica e involuntária de toda a musculatura da pelve ao perceber uma possível introdução vaginal.

1.5 Distúrbio do desejo sexual hipoaetivo (HSDD): prevalência no menacme

O HSDD geralmente é a forma mais comum de DSF. No decorrer de sua vida, as mulheres podem experimentar alguma forma de disfunção sexual. Acredita-se que a ausência ou a diminuição do desejo afeta uma em cada 10 mulheres adultas nos Estados Unidos (CLAYTON, 2010). As mulheres com HSDD relatam desconforto com a perda do desejo, angústia pessoal e conflito interpessoal (DENNERSTEIN *et al.*, 2008). Essa perda do desejo sexual é comumente associado a outros problemas ou disfunções sexuais nas mulheres, como o distúrbio de excitação, orgasmo e de dor sexual (BANCROFT; GRAHAM; McCORD, 2001).

Alguns estudos mostram que a prevalência de HSDD aumenta com a idade (LEWIS *et al.*, 2004), enquanto outros não encontraram relação entre a idade e a prevalência de baixo desejo sexual (HAYES; DENNERSTEIN, 2005). Nos últimos anos, foram realizados alguns estudos de âmbito internacional para avaliar a prevalência do HSDD.

Laumann, Paik e Rosen (1999) avaliaram 1.749 mulheres com idades entre 18 e 59 anos e observaram que a disfunção sexual acomete 43% delas. Dessas, 30% apresentaram diminuição de desejo sexual; uma em quatro não atingia o orgasmo; 20% tinham dificuldade de lubrificação; e 20% não achavam o sexo prazeroso.

Em 2006, o *Women's International Study of Health and Sexuality* (WISHES) avaliou a prevalência do HSDD e como isso afetou a qualidade de vida entre as mulheres americanas, tendo como base o estado reprodutivo e a idade. O estudo WISHES concluiu que o HSDD é prevalente entre as mulheres de todas as idades, independentemente do estado reprodutivo. Constatou que 24 a 36% das

mulheres entre 20 e 70 anos de idade tiveram problemas com o baixo desejo sexual. Além disso, a porcentagem de jovens mulheres com menopausa cirúrgica com HSDD, entre 20 e 49 anos de idade, foi significativamente maior (26%), na comparação com as mulheres na pré-menopausa na mesma faixa etária (14%) (BARTON *et al.*, 2006).

No ano de 2010, o Comitê de Consulta Internacional de Medicina Sexual International (*Consultation Committee for Sexual Medicine on Definitions/ Epidemiology / Risk Factors for Sexual Dysfunction*) publicou resumo do relatório que avaliou a taxa de prevalência das DSFs estratificadas por idade, identificadas em grandes estudos de base populacional entre os anos 2002 e 2009. Esse relatório representou a opinião de oito especialistas de cinco países desenvolvidos, em um processo de consenso com a abrangência de detalhada revisão bibliográfica do período de dois anos. Os estudos razoavelmente válidos sobre a prevalência de disfunções sexuais das mulheres foram obtidos a partir de 18 estudos epidemiológicos descritivos, incluindo sete da Europa, quatro dos Estados Unidos, três da Austrália e um do Canadá, Irã, Marrocos e Porto Rico. O relatório mostrou que a prevalência HSDD varia entre 17 e 55%. O desejo sexual diminui conforme o aumento da idade, observando-se queixas em aproximadamente 10% das mulheres com até 49 anos, 22% na faixa de 50-65 anos e 47% entre 66 e 74 anos. O distúrbio de excitação/ lubrificação manifestou-se em 8-15% e a disfunção orgásmica em 16-25% das mulheres entre 18 e 74 anos de idade. A prevalência de disfunção da dor sexual foi relatada em 14-27% delas (LEWIS *et al.*, 2010).

Vários outros estudos foram realizados em diversos países utilizando o questionário *Índice de Função Sexual Feminino* (FSFI) para avaliar a prevalência do DSF e a porcentagem que apresentava HSDD. Em cada país, o FSFI foi validado para a língua local. Em 2008, Kogan, Kalinchenko e Avadieva (2008) publicaram estudo que avaliou a prevalência de disfunção sexual nas mulheres que vivem no sul da Rússia. O estudo incluiu 540 mulheres com idades entre 18 e 75 anos (idade média de 35,3 +/-0,50 anos), que responderam o questionário FSFI modificado para a Rússia. Demonstrou-se que 45,5% das mulheres tinham disfunção sexual, sendo o distúrbio do desejo o mais pronunciado, seguido pelo distúrbio da excitação, lubrificação e orgasmo.

No mesmo ano, foi publicada pesquisa realizada pela internet para avaliar a DSF de 504 mulheres coreanas entre 18 e 49 anos durante o período de dois meses, em julho e agosto de 2004. O inventário utilizado foi a versão coreana FSFI. Com base no autorrelato de disfunção sexual, 89 (17,7%) das 504 entrevistadas apresentavam disfunção sexual, tendo sido o problema de baixo desejo detectado em 221 mulheres (44,0%), problemas de excitação manifestados em 246 (49%), de lubrificação em 228 (45,4%), anorgasmia em 161 (32%), problema de satisfação em 186 (37,0%) e de dor em 174 (34,6%) (SONG *et al.*, 2008).

Em 2010, Ishak, Low e Othaman (2010) avaliaram a DSF das mulheres malasianas. Uma versão validada do FSFI em malasiano (MVFSFI) foi utilizada em 163 mulheres casadas, com idades entre 18 e 65 anos, em uma clínica de assistência hospitalar em Kuala Lumpur, Malásia. O estudo revelou prevalência de 25,8% de DSF entre as mulheres. O baixo desejo foi a maior disfunção sexual percebida em 39,3% delas, seguido por problemas excitação (25,8%), de lubrificação (21,5%), anorgasmia (16,6%), problema de satisfação (21,5%) e de dor (16,6%).

Pesquisa descritiva para se determinar a prevalência de DSF, publicada em 2010, foi realizada com 410 mulheres com idades entre 18 e 40 anos, em Medellín, na Colômbia. O instrumento utilizado foi o FSFI, versão espanhola validada no Chile. No estudo, a prevalência de disfunção sexual foi de 30%. Não foram descritas quais disfunções sexuais foram prevalentes (ECHEVERRY *et al.*, 2010). No mesmo ano, Hassanin *et al.* publicaram no Egito avaliação de DSF em 601 mulheres casadas, entre 18 e 65 anos, que frequentavam o ambulatório do Hospital Universitário Sohag no período de fevereiro de 2008 e março de 2009. Por meio do questionário FSFI, 462 mulheres participantes (76,9%) relataram um ou mais problemas sexuais. O baixo desejo sexual foi o problema mais comum (66,4%) entre as disfunções (HASSAMIN *et al.*, 2010).

Em 2011, foi publicado estudo usando FSFI para avaliar DSF em mulheres jovens universitárias peruanas. O estudo foi bem aceito pela população-alvo, 628 participantes convidadas, tendo apenas três se recusado a participar e 216 sido excluídas por nunca terem tido relação sexual vaginal e/ou não serem sexualmente ativas. Assim, os dados de 409 participantes sexualmente ativas (65,4%) foram considerados para análise final. Destas, 39,9% apresentaram DSF,

sendo o baixo desejo sexual a disfunção mais prevalente (ESCAJADILO-VARGAS *et al.*, 2011).

A publicação de estudo em 2011 que avaliou 1.489 mulheres gemelares de 18-85 anos do Reino Unido, a partir do FSFI e da Escala de Angústia Sexual Feminina, registrou taxa de prevalência de 15,5% de DSF. O baixo desejo sexual foi a queixa mais comum, correspondendo a 21,4%, seguida da dificuldade de excitação (11,4%), lubrificação (8,7%), orgasmo (8,8%), satisfação (10,4%) e a dor sexual (6%). As frequências de DFS ao longo da vida mostraram-se sempre superiores na comparação com as recentes disfunções sexuais em todos os domínios, exceto o desejo (21,4% x 17,3%) (BURRI; SPECTOR, 2011).

Nos últimos anos, alguns estudos foram realizados para avaliar a prevalência de DSF em países com cultura conservadora, política social rígida e regimes religiosos extremos. Em 2011, foi publicada pesquisa realizada pela internet por Shaeer, Shaeer e Shaeer (2012), em que se avaliou a prevalência da DSF no Oriente Médio; em função da natureza sensível e do tom conservador da população, foi difícil medi-la. A pesquisa foi proposta no ano de 2010 para mulheres com mais de 18 anos por meio do *facebook* e outras redes sociais. Essas mulheres responderam a um inquérito na versão árabe pela internet, *Sexualidade Online Global Survey-árabe fêmeas (GOSS-AR-F)*, que investigou vários aspectos da função sexual feminina. Participaram 2.920 mulheres, das quais 1.907 relataram atividade sexual regular, mas apenas 344 responderam a todas as perguntas da pesquisa. A maioria das participantes era do Egito (58%), seguido pela Arábia Saudita (23,5%) e pelo resto dos países de língua árabe no Oriente Médio (Líbia, Tunísia, Argélia, Marrocos, Sudão, Iêmen, Palestina, Líbano, Jordânia, Síria, Iraque, Kuwait, Catar, Emirados Árabes Unidos e Bahrein), sendo majoritariamente mulheres residentes em áreas urbanas, com apenas 9,3% provenientes das regiões rurais. A idade média foi de 28,9 anos \pm 5,9, faixa de 18-53 anos, com aqueles 18-39 anos de idade, compreendendo 93,9% (N=324), 40-49 anos sendo de 5,5% (N = 19) e 50-59 anos, contando-se a 0,6% (N=2).

Os resultados da investigação de Shaeer, Shaeer e Shaeer (2012) revelaram que 59,1% das participantes sofriam algum tipo de disfunção sexual, enquanto 40,9% tinham a função sexual normal. Em relação às disfunções, 39% das participantes tinham baixo desejo sexual, 19,1% apresentavam dor, 13,2%

aversão por sexo, 2,9% sentiam medo e 25,8% ausência de satisfação. As participantes que relataram disfunção da dor atribuíram-na à falta de preliminares (33,4%), infecções (26,4%), angústia psicológica (24,3%) e lubrificação insuficiente (20,7%).

Em 2011, investigou-se a prevalência de DSF entre as mulheres chinesas urbanas em Nanjing, na China, no período de agosto de 2008 a março de 2009. A função sexual de 609 mulheres com 20-56 anos foi avaliada com o FSFI. A pontuação total da FSFI <25 foi usada como o critério de diagnóstico para FSD. Os problemas mais comuns encontrados foram o baixo desejo sexual (43,2%), transtorno do orgasmo (41,7%), dor sexual (40,2%), baixa lubrificação (31,4%) e distúrbio de excitação (29,6%) (ZHANG *et al.*, 2011).

Em 2012, Zhang e Yip publicaram estudo com mulheres jovens e de meia-idade em Hong Kong. Amostra aleatória estratificada foi elaborada com o total de 1.510 mulheres com idade entre 19 e 49 anos. As participantes responderam a um questionário com itens sobre a falta de interesse em sexo, satisfação, dificuldades de lubrificação, incapacidade de atingir o orgasmo, atraso do orgasmo e dor física durante a relação sexual. Das 1.510 mulheres, foram excluídas 135 entrevistadas que não responderam às questões que abordavam a função sexual. Do total de 1.375 mulheres, 37,9% (476) relataram pelo menos uma forma de disfunção sexual. O problema mais comum foi a dificuldade de lubrificação - 16,3% (215) -, seguido pelo atraso do orgasmo - 16% (205) -, baixa satisfação sexual - 15,5% (204) -, incapacidade de atingir o orgasmo - 14,7% (191) -, dor durante o coito - 13,8% (180) - e baixo desejo sexual - 11,7% (154). A prevalência da DSF em cada componente individual aumentou com a idade, mas esta não foi estatisticamente significativa, exceto para o baixo desejo sexual (ZHANG; YIP, 2012).

Em Bangladesh, foi publicado estudo em 2012 com o objetivo de avaliar a DSF de 137 mulheres atendidas em ambulatórios de Ginecologia de Dhaka *Medical College Hospital* e *Shaheed Hospital Suhrawardy*, com questionário semiestruturado, de março a agosto de 2007. Metade (51,8%) das entrevistadas apresentava um ou mais problemas sexuais. A dor sexual durante a relação foi a principal queixa entre as disfunções, com relatos de 71,8% das participantes. O desejo reduzido correspondeu a 54,9%, seguido por disfunção orgásmica (43,66%) e problemas de excitação (32,39%). Este foi um estudo para postular a

sexualidade feminina, revelando a desordem da dor prevalente e que todas as mulheres com disfunção estavam insatisfeitas com sua vida sexual (JAHAN, 2012.).

De modo geral, conforme os estudos citados, sabe-se que cerca de 40% das mulheres sofrem alguma forma de distúrbio sexual (desejo, excitação, orgasmo e dor) e que isso está associado diretamente à angústia pessoal (*distress*). O distúrbio do desejo sexual hipoativo (HSDD), também conhecido como "libido baixa" ou "baixo desejo sexual", representa na maioria dos estudos a queixa mais comum entre as mulheres com disfunção sexual.

1.6 Avaliação da função sexual: *Female Sexual Function Index (FSFI)* e Quociente Sexual - Versão Feminina (QS-F)

A queixa de disfunção sexual é geralmente uma condição subjetiva, ou seja, é um autorrelato da mulher sobre a qualidade da sua saúde sexual associado a uma complexa patogenia. Com a finalidade de medir a queixa sexual e facilitar a investigação, ferramentas diagnósticas foram desenvolvidas para padronizar e validar uma medida de autorrelato, ou seja, quantificar uma medida qualitativa (BASSON *et al.*, 2000). Desde 1980, foram idealizadas várias ferramentas de avaliação específica da função sexual feminina, que são adequadas para avaliação das mulheres em consultório médico (ALTHOF *et al.*, 2005.)

O FSFI foi desenvolvido pela equipe de Rosen *et al.* (2000), sendo excelente para fins de investigação. Trata-se de questionários sofisticados que funcionam bem em pesquisa e na prática clínica. Atualmente é a ferramenta de diagnóstico mais poderosa e útil para o diagnóstico da DSF e monitorização do tratamento (MESTON, 2003).

O FSFI é um questionário composto de 19 questões sobre a atividade sexual nas últimas quatro semanas, que informa sobre os domínios da resposta sexual: desejo (questões 1 e 2); excitação (questões 3, 4, 5, e 6); lubrificação (questões 7, 8, 9, e 10); orgasmo (questões 11, 12 e 13); satisfação (questões 14, 15 e 16); e dor (questões 17, 18 e 19). A paciente seleciona em cada questão uma das seis alternativas possíveis que melhor descreva sua situação, sendo que

a alternativa zero indica que ela não teve relação sexual e as outras variam de um a cinco. Para escores de cada domínio, somam-se os escores individuais e multiplica-se pelo fator correspondente. Para obter o escore total da escala, somam-se os escores para cada domínio, que são então corrigidos e somados, originando um escore final. O escore final pode variar de dois a 36. Escore mais alto denota melhor grau da função sexual e escore mais baixo indica função sexual comprometida (ROSEN *et al.*, 2000).

Para aplicar o instrumento FSFI, este precisa ser validado para a língua do país onde ele vai ser aplicado. Em 2007, o Setor de Infertilidade do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e o Serviço de Orientação e Planejamento Familiar (SERPLAN) traduziu e validou o FSFI para utilização em mulheres brasileiras (HENTSCHEL *et al.*, 2007).

Em 2009, com o intuito de obter uma escala que abrangesse a avaliação dos vários domínios da atividade sexual da mulher brasileira e que fosse de fácil entendimento para essas pacientes, dada sua linguagem acessível à nossa população, foi idealizado e validado o Quociente Sexual – Versão Feminina (QS-F) por Carmita (2009), psiquiatra e coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

O QS-F é um questionário brasileiro que aborda o assunto de forma objetiva, oferecendo elementos essenciais ao raciocínio clínico. É composto de 10 questões que avaliam as fases do ciclo de resposta sexual, contemplando ainda outros domínios: desejo sexual (questões 1, 2 e 8); excitação/lubrificação (questões 3, 4, 5 e 6), dor (questões 7), orgasmo (questões 9) e satisfação (questões 10). As pacientes responderam cada questão com base nos últimos seis meses da atividade sexual, considerando a seguinte pontuação: (0) nunca; (1) raramente; (2) às vezes; (3) aproximadamente metade das vezes; (4) a maioria das vezes; (5) sempre. O escore final é calculado da seguinte maneira: soma dos escores das questões 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 + (5 - escore da questão 7) multiplicando-se o resultado dessa soma por 2. Escore final: $2 \times (Q1+Q2+Q3+Q4+Q5+Q6+ [5-Q7] + Q8+Q9+Q10)$.

O padrão de desempenho sexual é interpretado da seguinte forma: (0-20 pontos) nulo a ruim; (22-40 pontos) ruim a desfavorável; (42-60 pontos) desfavorável a regular; (62-80 pontos) regular a bom; (82-100 pontos) bom a

excelente. Questões com escore ≤ 2 representam domínio prejudicado. Nas questões 1, 2 e 8 escore ≤ 2 significa que o desejo sexual não é suficiente para que a mulher se interesse e aproveite a relação sexual. Dessa forma, um escore total ($2 \times Q1+Q2+Q8$) ≤ 12 avaliando apenas as questões 1, 2 e 8 significa que a paciente é portadora de HSDD. Nas questões 3, 4, 5 e 6 o escore ≤ 2 significa pouca capacidade de excitação e lubrificação. Assim, um escore total ($2 \times Q3+Q4+Q5+Q6$) ≤ 16 avaliando apenas as questões 3, 4, 5 e 6 indica que a paciente é portadora de disfunção da excitação e lubrificação. Já a pontuação ≥ 4 na questão 7 identifica dor no intercurso sexual. Nas questões 9 e 10, escore ≤ 2 denota dificuldade de atingir o orgasmo e pouca ou nenhuma satisfação com o sexo, respectivamente. Por fim, escore total < 62 revela disfunção sexual a ser identificada (se inibição do desejo e/ou excitação e/ou do orgasmo e/ou dor) pela análise dos escores dados a cada questão. Consequentemente, esse questionário permite identificar disfunções específicas do desejo, da excitação, do orgasmo e/ou dor. Por outro lado, ao instituir um tratamento, o QS-F é aplicado, de tempos em tempos, para acompanhar a evolução do quadro, em seus diversos aspectos (CARMITA, 2009).

1.7 *Tribulus terrestris*

O *Tribulus terrestris* é uma erva medicinal da família *Zygophyllaceae*, que compreende cerca de 20 espécies no mundo. A planta é nativa de regiões quentes, temperadas e tropicais. Encontra-se principalmente na Índia, China, no Mediterrâneo, Espanha, Bulgária, no sul dos Estados Unidos e México. A partir do ano de 1970 o uso do *Tribulus terrestris* foi sugerido para o tratamento de infertilidade, disfunção erétil masculina e na disfunção sexual do desejo em ambos os sexos. Esses estudos foram iniciados no Leste Europeu, principalmente na Bulgária (GAMA *et al.*, 2014; MATHUR; SUNDARAMOORTHY, 2012).

Na década de 1980 foi realizado na Bulgária estudo clínico com mulheres na menopausa que usaram o *Tribulus terrestris*. Esse trabalho envolveu 50 mulheres na menopausa, incluindo aquelas com menopausa natural e cirúrgica, exposta ao *Tribulus terrestris*. Os autores avaliaram queixas como a intensidade e frequência das ondas de calor, depressão, desconforto genital e a libido. Os resultados mostraram que 49 das 50 mulheres experimentaram melhoria de todos

ou da maioria dos sintomas. A partir de então, o *Tribulus terrestris* passou a ser conhecido mundialmente e também por supostamente ser um precursor natural da testosterona (TABAKOVA *et al.*, 2010).

A descrição botânica do *Tribulus terrestris* refere-se a uma herbácea pequena e rasteira. Tem 10 a 60 cm de altura, cujos troncos irradiam da coroa por um diâmetro de cerca de 1 cm a 1 metro, com muitas ramificações, geralmente prostradas, formando arbustos planos, embora possam crescer mais verticalmente em sombras ou entre plantas mais altas. As folhas são de cor amarela, compostas de pinhas com folíolos com menos de 7 mm de comprimento. A flor é de 4-10 mm de largura, com cinco pétalas de cor amarela. Uma semana depois de cada flor brotar, nasce o fruto, que facilmente deixa cair quatro a cinco sementes. Estas são duras, possuem dois espinhos afiados e são de natureza oleosa. O odor de frutas é fracamente aromático e o sabor é ligeiramente picante. As frutas e raízes são utilizadas principalmente como uma medicina popular para o tratamento de várias doenças (SAURABH *et al.*, 2014).

FIGURA 2 - Planta inteira de *Tribulus terrestris*



Fonte: http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Tribulus&lang=3

FIGURA 3 - Semente do *Tribulus terrestris*

Fonte: http://www.alibaba_tribulus-terrestris-seeds-promotion-list.html

Os estudos com o *Tribulus terrestris* mostram que a erva é rica em saponinas, flavonoides, alcaloides, glicosídeos, taninos e saponinas (USMAN; ABDULRAHMAN; LADAN, 2007). Os dois principais componentes da fração da saponina do *Tribulus terrestris*, chamados protodioscina e protogracillina, são responsáveis pela atividade biológica afrodisíaca. A protodioscina pode aumentar a produção de andrógenos endógenos, aumentando a liberação do LH da hipófise, elevando a conversão de testosterona em dihidrotestosterona, o que não só estimula a aumentar o desejo sexual, mas também a produção de glóbulos vermelhos na medula óssea, juntamente com desenvolvimentos musculares, contribuindo para a melhoria da circulação do sangue e os sistemas de transporte de oxigênio, levando à melhora da saúde em geral (ADAIKAN; GAUTHAMAN; PRASAD, 2001; GAUTHAMAN; ADAIKAN; PRASAD, 2002). Os efeitos colaterais descritos são: desconforto abdominal, distensão abdominal, dor abdominal, diarreia, eructação, flatulências, dor de estômago, halitose, cefaleia, insônia, irritabilidade, sono leve, perda de memória, labilidade emocional, náusea, pesadelo, pele oleosa, poliúria e prurido (GAMA *et al.*, 2014).

A dose preconizada do *Tribulus terrestris* (*Androsten*®) é de 250 mg (um comprimido) três vezes ao dia. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros e com quantidade suficiente de água para que possam ser deglutidos. Recomenda-se o uso por no mínimo 60 dias (NIKOLOVA; STANISLAVO, 2000).

Em 2000, estudo relatou o efeito do *Tribulus terrestris* por via oral uma vez ao dia por oito semanas, na musculatura lisa do corpos carvenosos do coelho. Foi observado significativo relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso nesses coelhos, devido ao aumento na liberação de Óxido Nítrico no endotélio e terminações nervosas nitrérgicos, devido à protodioscina (ADAIKAN; GAUTHAMAN; PRASAD, 2000).

Outra pesquisa publicada em 2008 afirma que o *Tribulus terrestris* pode elevar significativamente os níveis dos hormônios luteinizantes (LH) e da testosterona em animais com disfunção erétil (GAUTHAMAN; GANESAN, 2008). Em 2012, Sing, Nair e Gupta (2012) investigaram o efeito da administração de dose repetida e aguda do extrato aquoso liofilizado dos frutos secos de *Tribulus terrestris* sobre a função sexual em ratos albinos machos sexualmente lentos. Foi avaliada a ação do *Tribulus terrestris* no hipotálamo, hipófise e gônada, a estimativa nível de testosterona e a contagem de esperma. Esse estudo mostrou a utilização tradicional do *T. terrestris* como potenciador sexual no tratamento da disfunção sexual em ratos machos e significativo aumento nos níveis de testosterona no soro, sem qualquer efeito significativo na contagem de esperma.

Já em 2010 foi realizada pesquisa com plantas medicinais, entre elas o *Tribulus terrestris* para tratamentos alternativos da disfunção sexual feminina em climatéricas. Evidenciou-se que a protodioscina extraída do *Tribulus* promove aumento da libido, assim como melhora da disfunção do desejo sexual nessas mulheres, indicando que o *Tribulus terrestris* pode ser útil como alternativa possível e/ou abordagem complementar para o tratamento das disfunções sexuais femininas (MAZARO-COSTA *et al.*, 2010).

No ano de 2014 dois estudos mostraram os benefícios do uso do *Tribulus terrestris* nas disfunções sexuais femininas. Akhtari *et al.* (2014) estudaram a ação do *Tribulus terrestris* nas mulheres com HSDD durante seus anos férteis. As 30 mulheres que utilizaram *Tribulus terrestris* (7,5 mg/dia) durante quatro semanas tiveram melhoria significativa na avaliação FSFI geral, desejo ($p < 0,001$), excitação, lubrificação, satisfação e dor nos domínios do FSFI. E Gama *et al.* (2014) analisaram 144 mulheres brasileiras atendidas no Hospital das Clínicas de Teresópolis. As participantes tinham idade média de 41 anos, apresentavam disfunção sexual e foram tratadas com 250 mg *Tribulus terrestris* (um comprimido três vezes ao dia durante 90 dias). Análise de eficácia incluiu resultados da FSFI,

deidroepiandrosterona (DHEA), testosterona total e livre. Esse trabalho obteve melhoria estatisticamente significativa na pontuação total do FSFI no pós-tratamento. Houve diferença estatisticamente significativa no nível de DHEA, ao passo que os níveis de testosterona total e testosterona livre diminuíram.

O medicamento utilizado é constituído pelo extrato seco do *Tribulus terrestris* padronizado em saponinas esteroidais calculadas como protodioscina. A protodioscina regula o balanço hormonal do organismo sem interferir nos mecanismos fisiológicos de regulação hormonal (ANTONIO *et al.*, 2000; GAUTHAMAN; ADAIKAN; PRASAD, 2002). Eleva os níveis séricos de DHEA e estimula a enzima 5- α -redutase, a qual converte a testosterona em deidrotestosterona (DHT). Dessa forma, seu uso é indicado para o sexo feminino nos casos de disfunção sexual, falência ovariana, menopausa natural e/ou cirúrgica (ROWLAND; TAI, 2003). Até o momento, pelo nosso conhecimento, nenhum estudo analisou o efeito do *Tribulus terrestris* nas pacientes com HSDD na manacme utilizando para avaliação os instrumentos FSFI e QS-F nem a correlação direta da dosagem dos hormônios (testosterona total, livre e biodisponível).

2 OBJETIVO

Estudar os efeitos do *Tribulus terrestris* em mulheres com disfunção do desejo sexual hipoativo (HSDD) na menopausa, avaliando a sua eficácia no tratamento do HSDD por meio do *Female Sexual Function Index* (FSFI) e do *Quociente Sexual – Versão Feminina* (QS-F) e sua interferência nos níveis séricos da testosterona total, livre e biodisponível.

3 PACIENTE E MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Foi realizado ensaio clínico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado com 40 mulheres na menopausa, com queixa de diminuição de libido. As pacientes foram acompanhadas no ambulatório de sexologia ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) durante o período de maio de 2013 a dezembro de 2014. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP- 224.992) (ANEXO A) e cadastrado no *Clinical Trials* (NCT01975694).

Para o cálculo da amostra considerou-se como variável dependente principal a melhora clínica. Assim, avaliou um teste de hipótese bilateral, com tamanho de efeito 0.95, poder de teste 0.80 e poder alfa de 0.05 (valor de p) identificou-se a necessidade de 20 pacientes em cada amostra, sendo um total de 40 pacientes.

Todas as pacientes, após se inteirarem do conteúdo da pesquisa, sanarem todas as dúvidas e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2 Pacientes

3.2.1 Critérios de inclusão

- a. Pacientes na menopausa com idade variando de 18 a 44 anos com vida sexual ativa e relacionamento estável há dois anos.
- b) Paciente com ciclo menstrual regular, sem uso de contraceptivo hormonal nos últimos três meses.
- c) Pacientes sem uso de qualquer medicamento, drogas ou álcool.
- d) Pacientes saudáveis sem doença sistêmica ou psíquica.
- e) Autorização e conscientização prévia da paciente sobre o presente estudo.

3.2.2 Critérios de exclusão

- a) Pacientes com amenorreia e grávidas.
- b) Pacientes com hiperprolactinemia, hipotireoidismo e hipertireoidismo.
- c) Pacientes que realizaram ooforectomia bilateral.
- d) Paciente tabagista e/ou uso de álcool.
- e) Paciente com pressão arterial (PA) > 160/90 mmHg, história de infarto agudo do miocárdio e/ou qualquer doença sistêmica.
- f) Paciente com carcinoma de mama ou endométrio.

As mulheres selecionadas para o estudo foram submetidas a anamnese dirigida (ANEXO B), orientação do termo de consentimento esclarecido (APÊNDICE A) e questionários FSFI (ANEXO C) e QS-F (ANEXO D) de avaliação da resposta sexual. Após o diagnóstico de HSDD, foram realizados exames para a dosagem de prolactina, hormônio estimulante da tireoide (TSH), testosterona total e globulinas ligadoras dos hormônios sexuais (SHBG), sendo todos realizados no laboratório de análises clínicas do HC-UFG.

A aleatorização subsequente das pacientes recrutadas separou-as em dois grupos: placebo (O20) e droga (N10). A randomização foi feita pelo método de envelope, gerada por computador. O grupo 1 incluiu 20 pacientes que receberam placebo (O20) durante 120 dias; e o grupo 2 incluiu 20 pacientes que receberam *Tribulus terrestris* (N10) - (750 mg/dia) durante 120 dias. Transcorrida essa etapa, as pacientes foram novamente submetidas aos questionários e exames laboratoriais (prolactina, TSH, testosterona total, SHBG e cálculo da testosterona livre). Todos os dados foram armazenados em tabelas para o processamento dos dados.

3.3 Métodos

3.3.1 Anamnese dirigida

A anamnese teve o objetivo de diagnosticar o tipo de disfunção sexual feminina e selecionar as pacientes com HSDD para inclusão no estudo a partir dos seguintes pontos (ANEXO B):

- a) Identificação da paciente: nome, idade, escolaridade e profissão.
- b) Identificação do parceiro: nome, idade, escolaridade e profissão.
- c) Relacionamento conjugal atual: estado civil, tempo do relacionamento e filhos.
- d) Queixa principal: primária ou secundária; geral ou situacional; permanente ou temporária.
- e) História sexual: frequência, grau de satisfação (zero a 10), masturbação, estímulo sexual, desejo, excitação, orgasmo, dor.
- f) Antecedentes pessoais: doença atual, cirurgia e uso de medicações.
- g) História ginecológica: paridade, ciclo menstrual, uso de métodos contraceptivos e doença sexualmente transmitida.
- h) Antecedentes sociais: tabagismo, etilismo, uso de drogas ilícitas.
- i) Episódios relevantes: educação sexual (mitos, tabus e crenças), início da vida sexual, vida sexual anterior ao relacionamento atual, ambiente familiar, comunicação do casal e relacionamento conjugal.

Após a anamnese, foi aplicado o FSFI às pacientes selecionadas com HSDD e que preenchiam os critérios de inclusão. Esse instrumento é usado em ensaios clínicos, estudos epidemiológicos, diagnóstico e acompanhamento do tratamento das disfunção sexual feminina. Após a anamnese e o FSFI, as pacientes selecionadas com HSDD e que preenchiam os critérios de inclusão também responderam ao questionário brasileiro Quociente Sexual – Versão Feminina (QS-F).

Todas as pacientes realizaram exames no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital das Clínicas da UFMG para a identificação do perfil hormonal. Os exames laboratoriais foram realizados a partir de amostra de sangue colhido entre oito e 10 horas da manhã, após oito horas de jejum e repouso de 40 minutos. As pacientes também foram orientadas a não realizarem atividade física 24 horas antes do exame, com a finalidade de diminuir o estresse, que poderia interferir nos valores do exame. Verificaram-se as medidas dos níveis séricos: prolactina, TSH, testosterona total, SHBG, testosterona livre calculada e testosterona biodisponível.

A prolactina e TSH foram realizadas com o intuito de excluir as pacientes com hiperprolactinemia, hipotireoidismo e hipertireoidismo, pois é sabido que essas alterações hormonais influenciam negativamente na resposta sexual feminina. A dosagem do SHBG foi realizada para calcular a testosterona livre e a biodisponível. Testosterona total (TT) circula no plasma sem estar ligada (aproximadamente 2 a 3% livres) ou ligada fortemente às proteínas plasmáticas específicas (SHBG) e fracamente ligada às proteínas inespecíficas, como a albumina. As frações de TT ligadas à SHBG são biologicamente inativas devido à alta afinidade da ligação da SHBG com a TT. A testosterona livre calculada mede a fração livre da testosterona. A testosterona biodisponível inclui a fração livre mais a fração fracamente ligada à albumina.

- a) Prolactina: o método utilizado foi quimioluminescência, resultado em ng/dL e com o valor de referência de 3,30 a 26,70 ng/dL.
- b) TSH: o método utilizado foi quimioluminescência, resultado em micro UI/mL e valor de referência de 0,34 a 5,60 μ UI/mL.
- c) Testosterona total: o método utilizado foi quimioluminescência, resultado em ng/dL e com o valor de referência de 15 a 75 ng/dL.
- d) Globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG): o método utilizado foi quimioluminescência, resultado em nmol/L e com o valor de referência de 18 a 114 nmol/L.
- e) Testosterona livre calculada: a dosagem de testosterona livre apresenta alterações conforme os níveis de SHBG. Foi então calculada com base na fórmula utilizando as dosagens de TT e SHBG: $TT \text{ nM} / SHBG \text{ nM} \times 10$, resultado em ng/dL e com o valor de referência de 0,08 a 1,07 ng/dL.
- f) Testosterona biodisponível: a dosagem de testosterona biodisponível é calculada a partir das dosagens da TT em ng/dL, Testosterona livre em ng/dL, SHBG em nmol/L e da albumina sérica em g/dL aplicando-se a seguinte equação:

$$TesBio = FTe + \left(\frac{FTe \times 3,6 \times 10^4 \times Alb \times 10}{69.000} \right)$$

Sendo:

TesBio = testosterona biodisponível em ng/dL;

FTe = testosterona livre em ng/dL;

Alb = albumina em g/dL;

$3,6 \times 10^4$ = KA da albumina;

69.000 = PM da albumina em Da 10 = fator g/dL

3.4 Métodos estatísticos

Neste estudo foram apresentadas as medidas descritivas mínimo, máximo, mediana, média e desvio-padrão (DP), além de percentuais como medidas para descrever os resultados das variáveis estudadas. Utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney nas avaliações das variáveis independentes (grupo e droga), para detectar se existe ou não diferença significativa na distribuição das medidas da variável de interesse. Aplicou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon nas avaliações da variável dependente (fase do estudo) para comparar as medidas das variáveis de interesse de uma mesma paciente em dois momentos distintos (pré-tratamento e pós-tratamento) para cada um dos grupos e drogas estudados.

Com o objetivo de avaliar o efeito/ influência da droga (*Tribulus terrestris* ou placebo) e da fase de avaliação (pré-tratamento e pós-tratamento) na variação das médias do escore do QS-F, foi utilizada a Análise de Variância (ANOVA) baseada em um planejamento de medidas repetidas. Foi verificada e aceita a normalidade de resíduos (teste K-S – Kolmogorov-Smirnov) e variâncias constantes (teste de Levene).

Para avaliar a eficiência em situações do tipo “antes” e “depois” entre duas variáveis do tipo categóricas foi usado o teste do qui-quadrado de McNemar, teste não paramétrico que tem como objetivo analisar frequências (proporções) de duas amostras relacionadas (dependentes). Todos os resultados foram considerados significativos para uma probabilidade de significância inferior a 5% ($p < 0,05$), tendo, portanto, pelo menos 95% de confiança nas conclusões apresentadas e o *software* estatístico utilizado foi o *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 17.0 for Windows.

3.5 Métodos bibliográficos

Para a redação desta tese e da bibliografia descrita, foram consultadas e seguidas as normas da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) de 2011.

Os estudos e autores citados foram obtidos em pesquisa de artigos médicos e científicos, via Internet, por meio das bibliotecas virtuais do *Medical Literature Analysis and Retrieval System On-line* (MEDLINE), Publicações Médicas (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Regional Library of Medicine* (BIREME) e de livros-textos citados nas referências.

4 RESULTADOS

O total de 40 mulheres no menacme com distúrbio do desejo sexual hipoativo (HSDD) foi incluído no estudo. A idade variou de 20 a 44 anos, com média de $37,1 \pm 4,1$ anos.

Inicialmente foram comparados os resultados do questionário FSFI obtidos nos dois grupos de mulheres, antes e depois do tratamento. Não se observou diferença na avaliação geral nem nos domínios avaliados separadamente, no pré-tratamento, confirmando a homogeneidade dos grupos. Na avaliação pós-tratamento, houve diferença do domínio “satisfação” (TAB. 1).

TABELA 1 - Comparação entre os resultados obtidos pelo FSFI em mulheres no menacme que utilizaram *Tribulus terrestris* e placebo antes e após o tratamento

DOMÍNIOS	Pré tratamento			Pós tratamento		
	<i>T.terrestris</i>	Placebo	p	<i>T.terrestris</i>	Placebo	p
	N=20	N=20		N=20	N=20	
DESEJO	1,65	1,74	0,712	3,24	2,88	0,341
EXCITAÇÃO	2,01	1,71	0,304	3,27	3,08	0,503
LUBRIFICAÇÃO	2,60	2,60	0,946	3,98	3,38	0,261
ORGASMO	2,32	2,48	0,816	3,84	2,24	0,277
SATISFAÇÃO	3,02	2,60	0,275	4,36	3,34	0,008
DOR	3,84	3,78	0,902	4,58	4,38	0,843
GERAL	15,44	14,91	0,925	23,27	20,29	0,194

Os valores de **p** referem-se à probabilidade de significância do teste de Mann-Whitney.

Quando comparados os efeitos do *Tribulus terrestris* e do placebo a partir do questionário FSFI, verificou-se significativa melhora em todos os domínios avaliados nas mulheres que usaram *Tribulus terrestris*. No grupo de mulheres que

usaram placebo a melhora não foi constatada nos domínios lubrificação e dor (TAB. 2).

TABELA 2 - Comparação entre os resultados obtidos pelo FSFI em mulheres no menacme pré e pós tratamento que utilizaram *Tribulus terrestris* e placebo

DOMÍNIOS	<i>Tribulus terrestris</i> N=20			Placebo N=20		
	Pré Tratamento	Pós Tratamento	p	Pré Tratamento	Pós Tratamento	p
DESEJO	1,65	3,24	< 0,001	1,74	2,88	0,001
EXCITAÇÃO	2,01	3,27	0,005	1,71	3,08	0,003
LUBRIFICAÇÃO	2,60	3,98	0,001	2,60	3,38	0,093
ORGASMO	2,32	3,84	< 0,001	2,48	3,24	0,050
SATISFAÇÃO	3,02	4,36	0,001	2,60	3,34	0,032
DOR	3,84	4,58	0,030	3,78	4,38	0,247
GERAL	15,44	23,27	< 0,001	14,91	20,29	0,003

Os valores de **p** referem-se à probabilidade de significância do teste de *Wilcoxon*.

Na análise de quociente sexual geral do QS-F pré-tratamento, apurou-se valor médio de $1,83 \pm 0,76$ no grupo de mulheres que usaram *Tribulus terrestris* e $1,79 \pm 0,89$ no grupo que usou placebo. Os resultados no pós-tratamento foram de $3,19 \pm 1,19$ no grupo *Tribulus terrestris* e $2,81 \pm 1,52$ no grupo placebo. Em ambas as fases não se registraram diferenças entre os grupos ($p=0,932$), confirmando a homogeneidade dos grupos. Utilizando as mesmas médias, compararam-se os resultados obtidos para cada grupo antes e depois do uso da medicação, por intermédio do teste ANOVA. Obteve-se significativa melhora após o uso do *Tribulus terrestris*, mas não houve diferença no grupo placebo.

TABELA 3 - Comparação entre os resultados obtidos pelo escore geral do QS-F em mulheres no menacme pré e pós tratamento que utilizaram *Tribulus terrestris* e placebo

QS-F	<i>Tribulus terrestris</i>			Placebo		
	N=20			N=20		
	Pré- Tratamento	Pós- Tratamento	p	Pré- Tratamento	Pós- Tratamento	p
Geral	1,82	3,13	< 0,001	2,23	2,77	0,40

Os valores de **p** referem-se à probabilidade de significância do teste de *Análise de Variância baseado num modelo de Medidas Repetidas*.

Os resultados mostram significativa melhora ($p < 0,05$) após o tratamento somente para as pacientes que usaram a droga *Tribulus terrestris* em todos os domínios analisados (desejo, excitação/lubrificação, dor, orgasmo e satisfação) pelo QS-F.

TABELA 4 - Comparação entre os resultados obtidos pelo domínio do desejo do QS-F em mulheres no menacme pré e pós tratamento que utilizaram *Tribulus terrestris* e placebo

Droga	Fase	Pós-tratamento		Total
		Com DESEJO	Sem DESEJO	
<i>Tribulus terrestris</i>	Pré-tratamento			
	<i>Com DESEJO</i>	5	10	15 (75,0%)
	<i>Sem DESEJO</i>	1	4	5 (25,0%)
	Total	6 (30,0%)	14 (70,0%)	20
		p = 0,012		
Placebo	Pré-tratamento			
	<i>Com DESEJO</i>	5	9	14 (70,0%)
	<i>Sem DESEJO</i>	2	4	6 (30,0%)
	Total	7 (35,0%)	13 (65,0%)	20
		p = 0,065		

O valor de **p** refere-se à probabilidade de significância do teste qui-quadrado de McNemar.

TABELA 5 - Comparação entre os resultados obtidos pelo domínio da excitação/lubrificação do QS-F em mulheres no menacme pré e pós tratamento que utilizaram *Tribulus terrestris* e placebo

Droga	Fase	Pós-tratamento		Total
		Portadora	Não portadora	
<i>Tribulus terrestris</i>	Pré-tratamento			
	<i>Portadora</i>	3	10	13 (65,0%)
	<i>Não portadora</i>	0	7	7 (35,0%)
	Total	3 (15,0%)	17 (85,0%)	20
p = 0,002				
Placebo	Pré-tratamento			
	<i>Portadora</i>	4	1	5 (25,0%)
	<i>Não portadora</i>	2	13	15 (75,0%)
	Total	6 (30,0%)	14 (70,0%)	20
p = 1,000				

O valor de **p** refere-se à probabilidade de significância do teste qui-quadrado de McNemar.

TABELA 6 - Comparação entre os resultados obtidos pelo domínio da dor do QS-F em mulheres no menacme pré e pós tratamento que utilizaram *Tribulus terrestris* e placebo

Droga	Fase	Pós-tratamento		Total
		Com dor	Sem dor	
<i>Tribulus terrestris</i>	Pré-tratamento			
	<i>Com dor</i>	3	6	9 (45,0%)
	<i>Sem dor</i>	0	11	11 (55,0%)
	Total	3 (15,0%)	17 (85,0%)	20
p = 0,031				
Placebo	Pré-tratamento			
	<i>Com dor</i>	2	4	6 (30,0%)
	<i>Sem dor</i>	1	13	14 (70,0%)
	Total	3 (15,0%)	17 (85,0%)	20
p = 0,375				

O valor de **p** refere-se à probabilidade de significância do teste qui-quadrado de McNemar.

TABELA 7 - Comparação entre os resultados obtidos pelo domínio do orgasmo do QS-F em mulheres no menacme pré e pós tratamento que utilizaram *Tribulus terrestris* e placebo

Droga	Fase	Pós-tratamento		Total
		C/ anorgasmia	S/ anorgasmia	
<i>Tribulus terrestris</i>	Pré-tratamento			
	<i>Com anorgasmia</i>	8	9	17 (85,0%)
	<i>Sem anorgasmia</i>	0	3	3 (15,0%)
	Total	8 (40,0%)	12 (60,0%)	20
p = 0,004				
Placebo	Pré-tratamento			
	<i>Com anorgasmia</i>	11	3	14 (70,0%)
	<i>Sem anorgasmia</i>	1	5	6 (30,0%)
	Total	12 (60,0%)	8 (40,0%)	20
p = 0,625				

O valor de **p** refere-se à probabilidade de significância do teste qui-quadrado de McNemar.

TABELA 8 - Comparação entre os resultados obtidos pelo domínio de satisfação do QS-F em mulheres no menacme pré e pós tratamento que utilizaram *Tribulus terrestris* e placebo

Droga	Fase	Pós-tratamento		Total
		C/ insatisfação	S/ insatisfação	
<i>Tribulus terrestris</i>	Pré-tratamento			
	<i>Com insatisfação</i>	7	11	18 (90,0%)
	<i>Sem insatisfação</i>	0	2	2 (10,0%)
	Total	7 (35,0%)	13 (65,0%)	20
p = 0,001				
Placebo	Pré-tratamento			
	<i>Com insatisfação</i>	14	5	19 (95,0%)
	<i>Sem insatisfação</i>	0	1	1 (5,0%)
	Total	14 (70,0%)	6 (30,0%)	20
p = 0,063				

O valor de **p** refere-se à probabilidade de significância do teste qui-quadrado de McNemar.

Quando comparados os níveis de testosterona total, livre e biodisponível antes do uso da medicação em ambos os grupos, não se constatou diferença significativa ($p=0,11$, $p=0,37$, $p=0,36$, respectivamente). Quando se compararam os mesmos níveis após o uso da medicação, observou-se significativa elevação nas três avaliações para as mulheres que utilizaram o *Tribulus terrestris* ($p=0,008$, $p=0,048$, $p=0,048$, respectivamente). Esse resultado comprova a homogeneidade dos grupos antes do tratamento e demonstra interferência da medicação nos resultados.

Ao se comparar os níveis de TT, antes e após o uso do *T. terrestris* e do placebo, não houve diferença significativa em algum dos grupos estudados. Na comparação entre a testosterona livre e a biodisponível, entretanto, existiu significativo aumento nos níveis séricos no grupo de mulheres que usou o *T. terrestris* e não houve aumento no grupo de mulheres que usou placebo (TAB. 9).

TABELA 9 - Comparação dos níveis de testosterona total, livre e biodisponível nas mulheres no menacme que utilizaram *Tribulus terrestris* e placebo antes e após o tratamento

	<i>Tribulus Terrestris</i> N=20			Placebo N=20		
	Pré tto	Pós tto	p	Pré tto	Pós tto	p
T Total	18,12±8,40	20,46±9,69	0,092	14,62±9,17	13,89±10,67	0,793
T Livre	0,24±0,15	0,26±0,11	0,046	0,20±0,10	0,19±0,13	0,823
T Biodisponível	5,58±3,48	6,02±2,64	> 0,048	4,65±2,42	4,53±2,99	0,823

Valores são média ± desvio-padrão teste de *Wilcoxon*.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo é, no nosso entender, pioneiro em demonstrar a eficácia do uso do *Tribulus terrestris* no tratamento de mulheres na menopausa com HSDD, quando avaliado pelo FSFI e pelo Q-SF. Observou-se também aumento nos níveis de testosterona livre e biodisponível.

Utilizou-se o *Tribulus terrestris* por ser uma medicação com substâncias capazes de elevar significativamente os níveis dos hormônios luteinizante e testosterona em animais (ADAIKAN; GAUTHAMAN; PRASAD, 2001; GAUTHAMAN; ADAIKAN; PRASAD, 2002). É capaz de agir nas disfunções sexuais femininas, promovendo o aumento da libido e melhorando da disfunção do desejo sexual nessas mulheres (GAMA *et al.*, 2014).

Utilizou-se o instrumento FSFI por ser atualmente o questionário mais usado nos ensaios para a avaliação das mulheres com distúrbios sexuais e especificamente para as mulheres com HSDD (GERSTENBERGER *et al.*, 2010; ROSEN *et al.*, 2000). E, como o estudo foi realizado com pacientes brasileiras, foi adotado o QS-F, interpretando em termos de escore total, avaliando a qualidade geral do desempenho/satisfação sexual da mulher brasileira com HSDD e abordando também o desejo e interesse sexual, as preliminares, a excitação pessoal e sintonia com o parceiro, orgasmo e satisfação (ABDO, 2009).

Considerando-se que mulheres na menopausa podem apresentar deficiência de androgênios, ou seja, a perda de produção de andrógeno adrenal e/ou ovário inapropriado para a idade associada a anormalidades na função sexual do desejo, e que essas pacientes podem receber o tratamento com terapia androgênica (testosterona), sendo um hormônio que participa diretamente da fisiologia associada à sexualidade humana, decidiu-se estudar os efeitos do *T. terrestris* nesse grupo específico.

Uma vez que o objetivo era avaliar a resposta das pacientes à droga e que o tratamento com o uso do placebo não iria colocar as pacientes em risco, optou-se por utilizar a melhor metodologia para testar a nossa hipótese, um ensaio clínico randomizado placebo-controlado para aprimorar o nível de evidência e confiabilidade dos nossos resultados.

Quando realizada a análise das pacientes portadoras de HSDD no menacme, por meio do questionário FSFI, encontrou-se melhora no grupo que usou *Tribulus terrestris* significativa em todos os domínios (desejo, excitação, orgasmo, lubrificação, satisfação, dor) e na soma geral. Quando analisado o grupo de mulheres que usou placebo, também foram registradas significativas melhoras no desejo, excitação, orgasmo e na soma geral, mas não houve melhoras nos domínios de lubrificação, dor e satisfação. Essa diferença demonstra o efeito do *Tribulus terrestris* nesses domínios.

Sabe-se que as pacientes com HSDD encontram-se com deficiência ou ausência persistente ou recorrente de fantasias ou desejo de ter atividade sexual, causando acentuada angústia pessoal e dificuldades interpessoal e que não é justificada por uma condição médica, psiquiátrica e/ou relacionada a uso de substâncias. Portanto, quando se fala de falta de desejo sexual feminino está-se falando de mulheres que não têm fantasias, desejo espontâneo (interesse) ou responsivo (ao serem estimuladas não respondem com sensação de prazer). Conforme o modelo cíclico descrito por Basson, retira-se o foco do desejo sexual espontâneo, acreditando que a maioria das mulheres perde tal desejo após algum tempo de relacionamento.

Basson relata que as mulheres frequentemente iniciam experiências sexuais a partir de um estado de neutralidade sexual e se alterará dependendo da motivação baseada na intimidade emocional. A intimidade é preciosa, mas precária, de modo que a quebra de uma parte do ciclo é seguida pela quebra de várias outras partes. A aparente queda do desejo sexual na mulher se daria por esse caminho. A autora opina também que muitas mulheres depois de algum tempo de relacionamento sexual iniciam o ato sexual sem suficiente entusiasmo ou interesse: na verdade, elas desejam aproximação física e intimidade, antes que a sensação erótica as envolva. A partir da intimidade emocional é ativada a excitação subjetiva e posteriormente a excitação genital, e só assim é que o desejo responsivo é manifestado, levando-as a ficarem a cada vez mais excitadas, podendo ou não chegar ao orgasmo, mas obtendo boa satisfação sexual e bem-estar geral (BASSON, 2002).

Portanto, atualmente é enfatizado o valor da intimidade como motivação para a resposta sexual feminina. A melhora no pós-tratamento do desejo, excitação, orgasmo e na pontuação geral do questionário FSFI com o uso do

placebo pode ser devido ao “efeito placebo”. Têm sido propostas duas teorias para explicar o “efeito placebo”: a teoria do condicionamento, que afirma que o placebo condiciona a uma resposta positiva, e a teoria mentalista, que vê a expectativa do paciente como a principal causa do efeito placebo. Os mecanismos envolvidos nesses processos estão começando a ser entendidos a partir de novas técnicas de investigação em neurociência. A dopamina e as endorfinas foram claramente mostradas por serem mediadores “efeito placebo”. Imagiologia cerebral demonstrou que os placebos podem imitar o efeito das drogas ativas nas áreas do cérebro, reproduzindo as respostas biológicas esperadas (HAOUR, 2005).

Dessa forma, o “efeito placebo” no presente estudo pode ser explicado pelas duas teorias. É sabido que para desencadear a resposta sexual feminina é importante a ação da dopamina, sendo esta responsável por promover a vontade de iniciar uma atividade sexual e também tem-se a ação da endorfina que age na resposta orgásmica, o que justificaria pela teoria do condicionamento. O placebo também, conforme a teoria mentalista, pode ser capaz de reduzir a angústia pessoal dessa paciente, revertendo, assim, uma série de respostas sexuais negativas e levando essas pacientes a serem mais permissivas na intimidade com o parceiro.

Por outro lado, o tratamento com o *Tribulus terrestris* foi eficaz quando comparado ao placebo em termos de melhoria nos domínios de lubrificação, dor e satisfação do questionário FSFI. Isso pode ser atribuído à ação biológica da protodioscina contida no *Tribulus terrestris*, que ativa a produção do Óxido Nítrico nas terminações nervosas, durante a excitação genital, aumentando a congestão vaginal. O Óxido Nítrico modula o relaxamento da musculatura lisa vascular, seguido pelo aumento acentuado do fluxo capilar submucoso. Como consequência, é observado o aumento do transudato vaginal e essa lubrificação adicional é essencial para o coito prezeroso e sem dor. Com a lubrificação genital adequada as pacientes tem menos limiar de dor ao coito, obtendo mais satisfação sexual (ADAIKAN; GAUTHAMAN; PRASAD, 2000; HOYLE *et al.*, 1996).

Ao comparar nosso estudo com outros publicados, evidencia-se que existem apenas dois estudos utilizando o *T. terrestris* em um grupo específico de mulheres, como as pacientes na menacme. Nossos resultados estão de acordo com os achados de Gama *et al.* (2014), que avaliaram 144 pacientes com idade

média de 41 anos, a partir da aplicação do questionário FSFI antes e depois da terapia com o *Tribulus terrestris* na dose de 250 mg/dia durante 90 dias. Os escores FSFI melhoraram entre os 106 (88,33%) indivíduos, no final do período de tratamento, enquanto 14 pacientes (11,67%) tinham diminuído escores totais em comparação com os valores de pré-tratamento, havendo significativa melhora no escore total FSFI. Ao analisar os escores dos domínios individuais, o resultado foi significativo para desejo, excitação, orgasmo e satisfação, sendo a melhora mais significativa, observada no domínio desejo com aumento no escore médio de 1,84 ponto, com 85% dos pacientes com melhora 20% maior em relação a valores de pré-tratamento. Entretanto, Gama *et al.* (2014) não compararam os resultados obtidos com o grupo placebo.

De forma semelhante, Akhtari *et al.*, também em 2014, realizaram estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, após interrogar 60 pacientes com idade média de 36 anos, utilizando o FSFI antes e depois do tratamento. Os autores observaram melhora do desejo, lubrificação orgasmo, dor e satisfação das participantes.

A presente pesquisa revelou que quando as pacientes no menacme com HSDD foram avaliadas pelo QS-F, antes e após o tratamento com o *Tribulus terrestris*, houve melhora nos domínios desejo, excitação/lubrificação, dor, anorgasmia e satisfação. As mulheres que utilizaram o placebo, não obtiveram melhora em domínio algum. Esse resultado demonstra a eficácia do *Tribulus terrestris* na melhora de todos os domínios. Não se identificaram, na literatura, estudos utilizando o QS-F para a análise do distúrbio do desejo sexual hipotivo em pacientes tratadas com o *Tribulus*. Talvez o Q-SF seja mais representativo para essa amostra, uma vez que esse questionário foi formulado com base nas mulheres brasileiras, tornando-o mais confiável para a interpretação dessas pacientes.

Na avaliação da testosterona total, livre e biodisponível no pré e pós-tratamento, os resultados comprovaram que o *Tribulus terrestris* não afetou os níveis de TT, porém houve diferença significativa em relação aos seus níveis plasmáticos da testosterona livre e biodisponível. Singh, Nair e Gupta (2012) descreveram aumento significativo nos níveis de testosterona no soro de ratos albinos machos sexualmente lentos, após o uso do *Tribulus terrestris*. Por outro lado, Gama *et al.* (2014) descreveram diminuição na concentração da

testosterona livre nas mulheres que usaram *Tribulus*. No entanto, o aumento da forma ativa da testosterona mostra que o tratamento com *Tribulus* pode ter uma leve influência nesta variação hormonal, mas esta não tem importância clínica, pois a avaliação dos níveis da testosterona para medir a função sexual é ainda controversa, não sendo um papel independente importante para avaliar a melhoria da resposta sexual, conforme referenciado na literatura (DAVIS *et al.*, 2005; DAVIS; TRAN, 2001; VAN DER STEGE *et al.*, 2008).

Uma das drogas amplamente usadas no tratamento do distúrbio sexual hipoativo é a testosterona. A maioria dos estudos sobre a reposição androgênica em mulheres concentrara-se nos efeitos potenciais sobre a libido e bem-estar (WIEMAN *et al.*, 2006; WIEMAN *et al.*, 2014). O HSDD é caracterizado quando os sentimentos de interesse, pensamentos ou fantasia sexual estão diminuídos ou ausentes e/ou a receptividade à atividade sexual para tornar-se sexualmente excitada é escassa ou inexistente, causando angústia pessoal (*distress*). No entanto, ao prescrever a terapia androgênica, devem-se excluir fatores psicossociais e até mesmo outras doenças clínicas como distúrbios psiquiátricos (depressão) e endócrinos (hipotireoidismo e hiperprolactinemia).

As opções disponíveis de terapia androgênica incluem a administração de testosterona oral, transdérmica ou precursor androgênio DHEA oral e vaginal. Preparações de testosterona oral mostram ampla variabilidade no que diz respeito à absorção intestinal, resultando na flutuação dos níveis de testosterona circulante e geralmente têm meia-vida muito curta, devido ao metabolismo de primeira passagem no fígado (ARLT *et al.*, 1999).

A testosterona transdérmica evita o metabolismo de primeira passagem e pode fornecer níveis consistentes de hormônio ao longo do tempo (SWERDLOFF *et al.*, 2000). Alternativamente o DHEA oral tem sido usado, por ser um precursor de esteroides sexuais com propriedades farmacocinéticas favoráveis, sendo convertido em sulfato-DHEA e esteroides, com aumento predominante em androgênios circulantes nas mulheres (ARLT *et al.*, 1998).

No momento, nenhuma preparação para a terapia de reposição de testosterona foi licenciada pela *Federal Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos da América (EUA); pedidos anteriores visando à indicação de tratamento de HSDD foram rejeitados, principalmente por causa de preocupações com a falta de segurança a longo prazo e respostas clínicas significativas. Em 2006, a

Agência Europeia de Medicamentos licenciou os adesivos de testosterona para o tratamento de HSDD em mulheres com menopausa cirúrgica. Atualmente, não há preparação DHEA oral e vaginal disponíveis que tenha sido produzida de acordo com as normas de boas práticas farmacêuticas, com variabilidade significativa na qualidade das preparações disponíveis. A maioria dos estudos sobre a reposição androgênica em mulheres tem se concentrado em potenciais efeitos sobre a libido feminina e bem-estar e os efeitos androgênicos na pele (acne, hirsutismo e alopecia) e no perfil lipídico. Manifestações androgênicas podem ser observadas, como hirsutismo, acne e fortalecimento da voz.

É importante ressaltar que a testosterona tem absorção intestinal e metabolismo hepático, podendo alterar o metabolismo lipídico, como a redução do *high density lipoprotein* (HDL). No entanto, dados detalhados sobre os potenciais efeitos androgênicos sobre a sensibilidade à insulina, composição corporal, densidade óssea mineral, eventos cardiovasculares e câncer são muito mais escassos. As contraindicações relativas de reposição de testosterona em mulheres pré e pós-menopausa incluem alopecia androgênica, acne, hirsutismo, dislipidemia e disfunção hepática. As principais contraindicações incluem os casos de hirsutismo grave, acne grave e risco ou aumento do risco de câncer de mama, câncer de endométrio, episódios tromboembólicos e doença cardiovascular (NACHTIGALL *et al.*, 2011; SCHOVER, 2008).

O tratamento com *Tribulus* mostrou ser eficiente em pacientes portadoras de HSDD com uma leve influência nos níveis da testosterona biologicamente ativa. Assim, o *Tribulus terrestris* é apresentado como alternativa segura e com menos efeitos colaterais. Por conseguinte, com nossos resultados demonstrou-se que o *Tribulus terrestris* é uma droga que pode ser usada de forma eficaz no tratamento do HSDD em mulheres na menacme para a melhora dos sintomas associados, sem a necessidade do controle minucioso e sem a possibilidade de efeitos colaterais androgênicos indesejados e às vezes mais graves associados ao uso da terapia com testosterona sintética.

6 CONCLUSÃO

O uso do *Tribullus terrestris* em mulheres com HSDD na menopausa determina melhora nos sintomas, quando avaliados pelos instrumentos *Female Sexual Function Index* (FSFI) e Quociente Sexual - Versão Feminina (QS-F).

REFERÊNCIAS

- ABDO, C.H.N. Quociente sexual feminino: um questionário brasileiro para avaliar a atividade sexual da mulher. **Diagn Tratamento**, p. 89-1, 2009.
- ADAIKAN, P.G.; GAUTHAMAN, K.; PRASAD, R.N. History of herbal medicines with an insight on the pharmacological properties of *Tribulus terrestris*. **Aging Male**, v. 4, p. 163–9, 2001.
- ADAIKAN, P.G.; GAUTHAMAN, K.; PRASAD, R.N. Proerectile pharmacological effects of *Tribulus terrestris* extract on the rabbit corpus cavernosum. **Ann Acad Med**, v. 29, p. 22-6, 2000.
- AIZENBERG, D. *et al.* Mianserin, a 5-HT_{2a/2c} and alpha 2 antagonist, in the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors. **Clin Neuropharmacol**, v. 20, n. 3, p. 210-214, Jun 1997.
- AKHTARI, I. *et al.* *Tribulus terrestris* for treatment of sexual dysfunction in women: randomized double-blind placebo - controlled study. **Daru**, v. 22, n. 1, p. 40, 2014.
- ALTHOF, S.E. *et al.* Current perspectives on the clinical assessment and diagnosis of female sexual dysfunction and clinical studies of potential therapies: A statement of concern. **J Sex Med**, v. 2, Suppl. 3), p. 146-53, 2005.
- ANTONIO, J. *et al.* The effects of *Tribulus terrestris* on body composition and exercise performance in resistance-trained males. **Int J Sport Nutr Exerc Metab**, v. 10, n. 2, p. 208-215, 2000.
- ARLT, W. Androgen therapy in women. **Eur J Endocrinol**, v. 154, n. 1, p. 1-11, 2006.
- ARLT, W. Dehydroepiandrosterone and ageing. **Best Practice & Research in Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 18, p. 363 –380, 2004
- ARLT, W. *et al.* Biotransformation of oral dehydroepiandrosterone in elderly men: significant increase in circulating estrogens. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, n. 6, p. 2170-2176, 1999.
- ARLT, W. *et al.* Oral dehydroepiandrosterone for adrenal androgen replacement: pharmacokinetics and peripheral conversion to androgens and estrogens in young healthy females after dexamethasone suppression. **J Clin Endocrinol Metab**, V. 83, n. 6, p. 1928-1934, 1998.
- BANCROFT, J.; GRAHAM, C.; McCORD, C. Conceptualizing women's sexual problems. **J Sex Marit Ther**, v. 27, p. 95-103, 2001.
- BANCROFT J. Sexual effects of androgens in women: some theoretical considerations. **Fertil Steril**, v. 77 (Suppl. 4), p. S55-S59, 2002.

BARTON, I. *et al.* Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: U.S. results from the women's international study of health and sexuality (WISHeS). **Menopause**, v 13, n. 1, p 46-56, 2006.

BASSON, R. *et al.* Definitions of women's sexual dysfunctions reconsidered: advocating expansion and revision. **J Psychosom Obstet Gynaecol**, v. 24, n. 4, p. 221-229, Dec 2003.

BASSON, R. *et al.* Report of the international consensus development conference on female sexual dysfunction: Definitions and classifications. **J Urol**, v. 163, p. 888-93, 2000.

BASSON, R. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. **J Sex Med**, v. 1, n. 1, p. 24-34, Aug 2004.

BASSON, R. Using a different model for female sexual response to address women's problematic low sexual desire. **J Sex Marital The**, v. 27, p. 395-403, 2001.

BASSON, R. Women's sexual desire: disordered or misunderstood? **J Sex Marital Therapy**, n. 28, p. 7-28, 2002.

BASSON, R. Women's sexual dysfunction: revised and expanded definition's. **CMAJ**, v. 172, n. 10, p. 1327-1333, 2005.

BASSON, R. Women's sexual function and dysfunction: Current uncertainties, future directions. **Int J Impot Res**, v. 20, p 466-478, 2008.

BERMAN, J.R. Physiology of female sexual function and dysfunction. **Int J Impotence Res**, v. 17, p. S44-S51, 2005.

BJORNSON, E. *et al.* Sexual response after hysterectomy-oophorectomy: Recent studies and reconsideration of psychogenesis. **Am J Obstet Gynecol**, v. 140, n. 7, p. 725-729, 1981.

BRUNDU, B. *et al.* Role of testosterone in feminine sexuality. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 26, n.3, p. 97-101, 2003.

BURGER, H.G. *et al.* A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, p. 2832-2838, 2000.

BURGER, H.G.; PAPALIA, M.A. A clinical update on female androgen insufficiency: testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. **Sex Health**, v. 3, n. 2, p. 73-78, 2006.

BURRI, A.; SPECTOR, T. Recent and lifelong sexual dysfunction in a female UK population sample: prevalence and risk factors. **J Sex Med**, v. 8, n. 9, p. 2420-30, Sep. 2001.

CARMITA, A. Quociente sexual feminino: um questionário brasileiro para avaliar a atividade sexual da mulher. **Diagn Tratamento**, v. 14, n. 2, p. 89-1, 2009.

CLAYTON, A.H. The pathophysiology of hypoactive sexual desire disorder in women. **Int J Gynecol Obstet**, v. 110, p. 7-11, 2010.

DAVIS, S. R. *et al.* Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. **JAMA**, v. 294, p. 91-96, 2005.

DAVIS, S.; TRAN, J. Testosterone influences libido and well-being in women. **Trends Endocrinol Metab**, v. 12, n. 1, p. 33-37, 2001.

De GENDT, K.; VERHOEVEN, G. Tissue and cell-specific functions of the androgen receptor revealed through conditional knockout models in mice. **Mol Cell Endocrinol**, v. 352, n. 1-2, p. 13-25, 2012.

DENNERSTEIN, L. *et al.* Attitudes towards and frequency of partner interactions among women reporting decreased sexual desire. **J Sex Med**, v. 6, p. 1668-1673, 2009.

DENNERSTEIN, L. *et al.* Sexual function, dysfunction, and sexual distress in a prospective, population-based sample of mid-aged, Australian-born women. **J Sex Med**, v. 5, p. 2291-9, 2008.

EBINGER, M. *et al.* Is there a neuroendocrinological rationale for testosterone as a therapeutic option in depression? **J Psychopharmacol** (Oxford), v. 23, n. 7, p. 841-853, 2009.

ECHEVERRY, M.C. *et al.* Study of the prevalence of female sexual dysfunction in sexually active women 18 to 40 years of age in Medellín, Colombia. **J Sex Med**, v. 7, n. 8, p. 2663-9, Aug. 2010.

ESCAJADILLO-VARGAS, N. *et al.* Sexual dysfunction risk and associated factors in young Peruvian university women. **J Sex Med**, v. 8, n. 6, p. 1701-9, Jun 2011.

GAMA, C.R. *et al.* Clinical assessment of tribulus terrestris extract in the treatment of female sexual dysfunction. **Clin Med Insights Womens Health**, v. 7, p. 45-50, 2014.

GAUTHAMAN, K.; ADAIKAN, P.G.; PRASAD, R.N. Aphrodisiac properties of *Tribulus terrestris* extract (Protodioscin) in normal and castrated rats. **Life Sci**, v. 71, p. 385-96, 2002.

GAUTHAMAN, K.; GANESAN, A.P. The hormonal effects of *Tribulus terrestris* and its role in the management of male erectile dysfunction--an evaluation using primates, rabbit and rat. **Phytomedicine**, v. 15, n. 1-2, p. 44-54, 2008.

GERSTENBERGER, E.P. *et al.* Sexual desire and the female sexual function index (FSFI): a sexual desire cutpoint for clinical interpretation of the FSFI in

women with and without hypoactive sexual desire disorder. **J Sex Med**, v. 7, n. 9, p. 3096-103, 2010.

HAOUR, F. Mechanisms of the placebo effect and of conditioning. **Neuroimmunomodulation**, v. 12, n. 4, p. 195-200, 2005.

HASSAMIN, I.M. *et al.* Prevalence and characteristics of female sexual dysfunction in a sample of women from Upper Egypt. **Int J Gynaecol Obstet**, v. 108, n. 3, p. 219-23, Mar. 2010.

HAYES, R.; DENNERSTEIN, I. The impact of aging on sexual function and sexual dysfunction in women: A review of population-based studies. **J Sex Med**, v. 2, p. 317-30, 2005.

HENTSCHEL, H. *et al.* Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) for Portuguese language. **Rev HCPA**, v. 27, n. 1, 2007.

HOYLE, C.H. *et al.* Innervation of vasculature and microvasculature of human vagina by NOS and neuropeptide-containing nerves. **J Anat**, p. 188:633-644, 1996.

ISHAK, I.H.; LOW, W.Y.; OTHAMAN, S. Prevalence, risk factors, and predictors of female sexual dysfunction in a primary care setting: a survey finding. **J Sex Med**, v. 7, n. 9, p. 3080-7, Sep. 2010.

JAHAN, M.S. *et al.* Female sexual dysfunction: facts and factors among gynecology outpatients. **J Obstet Gynaecol Res**, v. 38, n. 1, p. 329-35, Jan 2012.

JAMES, G.P. Pathways of sexual desire. **J Sex Med**, v. 6, Issue 6, p. 1506-153, Apr 2009.

KAPLAN, H.S. **A nova terapia do sexo**. 3. ed., Rio de Janeiro: Nova Fronteira, v. I, 1977.

KINSEY, A.C.; POMEROY, W.B.; MARTIN, C.E. **Sexual behavior in the human female**. Philadelphia: WB Saunders; 1953.

KOGAN, M.I.; KALINCHENKO, S.U.; AVADIEVA, N.E. Prevalence of female sexual dysfunction in Rostov on Don. **Urologiia**, v. 6, p. 41-4, Nov-Dec. 2008.

LAUMANN, E.O.; PAIK, A.; ROSEN, R.C. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. **Am J Medical Association**, v. 281, n. 6, p. 537-44, fev 1999.

LEWIS, R.W. *et al.* Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. **J Sex Med**, v. 7, n. 4, p. 1598-607, Apr. 2010.

LEWIS, R. *et al.* Epidemiology/risk factors of sexual dysfunction. **J Sex Med**, v. 1, p. 35-9, 2004.

MASTERS, W.H.; JOHNSON, V.E. **A resposta sexual humana**. São Paulo: Roca, 1984.

MATHUR, M.; SUNDARAMOORTHY, S. Ethnopharmacological studies of *Tribulus terrestris* (Linn). in relation to its aphrodisiac properties. **Afr J Tradit Complement Altern Med**, v. 10, n. 1, p. 83-94, 2012./

MAZARO-COSTA, R. *et al.* Medicinal plants as alternative treatments for female sexual dysfunction: utopian vision or possible treatment in climacteric women? **J Sex Med**, v. 7, n. 11, p. 3695-714, 2010.

MESTON, C.M. Validation of the Female Sexual Function Index (FSFI) in women with female orgasmic disorder and in women with hypoactive sexual desire disorder. **J Sex Marital Ther**, v. 29, p. 39-46, 2003.

NACHTIGALL, L. *et al.* Safety and tolerability of testosterone patch therapy for up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal oestrogen. **Gynecol Endocrinol**, v. 27, n. 1, p. 39-48, 2011.

NIKOLOVA V.; STANISLAVOV R. *Tribulus terrestris* and human reproduction clinical laboratory data. **Dokl Bolg Akad Nauk**, v. 53, n. 12, p. 113-16, 2000.

NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The American menopause Society. **Menopause**, v. 12, n. 5, p. 496-511, 2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10**. Porto Alegre: Artmed, 1993.

ORENTREICH, N. *et al.* Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 59, p. 551 –555, 1984.

ROSEN, R. *et al.* The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. **J Sex Marital Ther**, v. 26, n. 2, p. 191-200, Apr-Jun, 2000.

ROWLAND, D.L.; TAI, W. A review of plant-derived and herbal approaches to the treatment of sexual dysfunctions. **J Sex Marital Ther**, v. 29, n. 3, p. 185-205, 2003.

SAURABH, C *et al.* Phytopharmacological overview of *Tribulus terrestris*. **Pharmacogn Rev**, v. 8, n. 15, p. 45-5, Jan-Jun, 2014.

SCHOBBER, J.; WEIL, Z.; PFAFF, D. How generalized CNS arousal strengthens sexual arousal (and vice versa). **Horm Behav**, v. 2010, p. 689-695(5), May 2011.

SCHOVER, L.R. Androgen therapy for loss of desire in women: is the benefit worth the breast cancer risk? **Fertil Steril**, v. 90, n. 1, p. 129-140, 2008.

SHAEER, O.; SHAEER, K.; SHAEER, E. The Global Online Sexuality Survey (GOSS): female sexual dysfunction among Internet users in the reproductive age group in the Middle East. **J Sex Med**, v. 9, n. 2, p. 411-24, Feb. 2012.

SHIFREN, J.L. *et al.* Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. **Obstet Gynecol**, v. 112, p. 970-978, 2008.

SIMON, J. Estrogen replacement therapy: Effects on the endogenous androgen milieu. **Fertil Steril**, v. 77, Suppl. 4, p. S77-S82, 2002.

SINGH, S.; NAIR, V.; GUPTA, Y.K. Evaluation of the aphrodisiac activity of *Tribulus terrestris* Linn in sexually sluggish male albino rats. **J Pharmacol Pharmacother**, v. 3, n. 1, p. 43-47, Jan-Mar, 2012.

SONG, S.H. *et al.* The prevalence and risk factors of female sexual dysfunction in young Korean women: an internet-based survey. **J Sex Med**, v. 5, n. 7, p. 1694-701, Jul. 2008.

SPEROFF, L., FRITZ, M. **Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility**, 7th ed: 7th. Lippincott Williams & Wilkins, p.634-635, 2005.

SWERDLOFF, R.S. *et al.* Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, n. 1, p. 4500-4510, 2000.

TABAKOVA, P. *et al.* **Obstetric-gynecological hospital in Sofia, Bulgaria: Clinical treatment with tribestan (pharmachin) in women with climacteric syndrome (1984-1987).** Unpublished research. 2010. Disponível em: <http://www.tribestan.com/females-with-endocrine-infertility.phtml>.

USMAN, H.; ABDULRAHMAN, F.; LADAN, A. Phytochemical and antimicrobial evaluation of *Tribulus terrestris* L. growing in Nigeria. **Res J Biol Sci**, v. 2, p. 244-7, 2007.

VAN DER STEGE, G. H. *et al.* Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure. **Menopause**, v. 15, n. 1, p. 23-31, Jan-Feb, 2008.

WIERTMAN, M.E. *et al.* Androgen therapy in women: an endocrine society clinical practice guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 91, n. 10, p. 3697-3710, 2006.

WIERTMAN, M.E. *et al.* Androgen therapy in women: a reappraisal: an endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 99, n. 10, p. 3489-510, Oct. 2014.

ZHANG, A.X. *et al.* An investigation on female sexual dysfunction among urban Chinese women in Nanjing. **Zhonghua Nan Ke Xue**, v. 17, n. 6, p. 488-91, Jun 2011.

ZHANG, H.; YIP, P.S. Female sexual dysfunction among young and middle-aged women in Hong Kong: prevalence and risk factors. **J Sex Med**, v.9,n.11,p.2911-918, May 2012.

ANEXOS E APÊNDICE

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS</p> 
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA
Título da Pesquisa: ESTUDO DOS EFEITOS DO TRIBULUS TERRESTRIS EM MULHERES NO MENACME E NO CLIMATÉRIO COM DISTÚRPIO DO DESEJO SEXUAL HIPOATIVO.
Pesquisador: Selmo Geber
Área Temática: Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.
Versão: 2
CAAE: 12384813.5.0000.5149
Instituição Proponente: Faculdade de Medicina ((UFMG))
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
DADOS DO PARECER
Número do Parecer: 245.553
Data da Relatoria: 10/04/2013
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Somos pela aprovação do projeto "ESTUDO DOS EFEITOS DO TRIBULUS TERRESTRIS EM MULHERES NO MENACME E NO CLIMATÉRIO COM DISTÚRPIO DO DESEJO SEXUAL HIPOATIVO" do pesquisador Selmo Geber.
Situação do Parecer: Aprovado
Necessita Apreciação da CONEP: Não
Considerações Finais a critério do CEP: Aprovado conforme parecer.
<p>BELO HORIZONTE, 15 de Abril de 2013</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Assinador por: Maria Teresa Marques Amaral (Coordenador)</p>

ANEXO C - Female Sexual Function Index (FSFI) validado em português

Female Sexual Function Index (FSFI)		
PERGUNTAS	RESPOSTAS	RESULTADO
1- Nas últimas 4 semanas com que frequência (quantas vezes) você sentiu desejo ou interesse sexual?	5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca	_____ x 0,6 = _____
2- Nas últimas 4 semanas como você avalia o seu grau de desejo ou interesse sexual?	5 = Muito alto ou interesse sexual? 4 = Alto 3 = Moderado 2 = Baixo 1 = Muito baixo ou absolutamente nenhum	
3- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você se sentiu sexualmente excitada durante a atividade sexual ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca	
4- Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau de excitação sexual durante a atividade ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Muito alto 4 = Alto 3 = Moderado 2 = Baixo 1 = Muito baixo ou absolutamente nenhum	_____ x 0,3 = _____
5- Nas últimas 4 semanas, como você avalia o seu grau de segurança para ficar sexualmente excitada durante a atividade sexual ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Segurança muito alta 4 = Segurança alta 3 = Segurança moderada 2 = Segurança baixa 1 = Segurança muito baixa ou Sem segurança	
6- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você ficou satisfeita com sua excitação sexual durante a atividade sexual ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca	
7- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) teve lubrificação vaginal (ficou com a "vagina molhada") durante a atividade sexual ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca	
8- Nas últimas 4 semanas, como você avalia sua dificuldade em ter lubrificação vaginal (ficar com a "vagina molhada") durante o ato sexual ou atividades sexuais?	0 = Sem atividade sexual 1 = Extremamente difícil ou impossível 2 = Muito difícil 3 = Difícil 4 = Ligeiramente difícil 5 = Nada difícil	_____ x 0,3 = _____
9- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você manteve a lubrificação vaginal (ficou com a "vagina molhada") até o final da atividade ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca	
10- Nas últimas 4 semanas, qual foi sua dificuldade em manter a lubrificação vaginal ("vagina molhada") até o final da atividade ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 1 = Extremamente difícil ou impossível 2 = Muito difícil 3 = Difícil 4 = Ligeiramente difícil 5 = Nada difícil	
11- Nas últimas 4 semanas, quando teve estímulo sexual ou ato sexual, com que frequência (quantas vezes) você atingiu orgasmo ("gozou")?	0 = Sem atividade sexual 5 = Quase sempre ou sempre 4 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 2 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 1 = Quase nunca ou nunca	

12- Nas últimas 4 semanas, quando você teve estímulo sexual ou ato sexual, qual foi sua dificuldade em você atingir o orgasmo ("climax/gozou")?	0 = Sem atividade sexual 1 = Extremamente difícil ou impossível 2 = Muito difícil 3 = Difícil 4 = Ligeiramente difícil 5 = Nada difícil	_____ x 0,4 = _____
13- Nas últimas 4 semanas, o quanto você ficou satisfeita com sua capacidade de atingir o orgasmo ("gozar") durante atividade ou ato sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Muito satisfeita 4 = Moderadamente satisfeita 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita 2 = Moderadamente insatisfeita 1 = Muito insatisfeita	
14- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com a proximidade emocional entre você e seu parceiro(a) durante a atividade sexual?	0 = Sem atividade sexual 5 = Muito satisfeita 4 = Moderadamente satisfeita 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita 2 = Moderadamente insatisfeita 1 = Muito insatisfeita	
15- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita com o relacionamento sexual entre você e seu parceiro(a)?	5 = Muito satisfeita 4 = Moderadamente satisfeita 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita 2 = Moderadamente insatisfeita 1 = Muito insatisfeita	_____ x 0,4 = _____
16- Nas últimas 4 semanas, o quanto você esteve satisfeita sua vida sexual de um modo geral?	5 = Muito satisfeita 4 = Moderadamente satisfeita 3 = Quase igualmente satisfeita e insatisfeita 2 = Moderadamente insatisfeita 1 = Muito insatisfeita	
17- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você sentiu desconforto ou dor durante a penetração vaginal?	0 = Não tentei ter relação 1 = Quase sempre ou sempre 2 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 4 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 5 = Quase nunca ou nunca	
18- Nas últimas 4 semanas, com que frequência (quantas vezes) você sentiu desconforto ou dor após a penetração vaginal?	0 = Não tentei ter relação 1 = Quase sempre ou sempre 2 = A maioria das vezes (mais do que a metade do tempo) 3 = Algumas vezes (cerca de metade do tempo) 4 = Poucas vezes (menos da metade do tempo) 5 = Quase nunca ou nunca	_____ x 0,4 = _____
19- Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu grau de desconforto ou dor durante ou após a penetração vaginal?	0 = Não tentei ter relação 1 = Muito alto 2 = Alto 3 = Moderado 4 = Baixo 5 = Muito baixo ou absolutamente nenhum	

ANEXO D - Quociente Sexual - Versão Feminina (QS-F)

Responda esse questionário, com sinceridade, baseando-se nos últimos seis meses de sua vida sexual, considerando a seguinte pontuação:

0 = nunca

1 = raramente

2 = às vezes

3 = aproximadamente 50% das vezes

4 = a maioria das vezes

5 = sempre

1. Você costuma pensar espontaneamente em sexo, lembra de sexo ou se imagina fazendo sexo?

0 1 2 3 4 5

2. O seu interesse por sexo é suficiente para você participar da relação sexual com vontade?

0 1 2 3 4 5

3. As preliminares (carícias, beijos, abraços, afagos etc.) a estimulam a continuar a relação sexual?

0 1 2 3 4 5

4. Você costuma ficar lubrificada (molhada) durante a relação sexual?

0 1 2 3 4 5

5. Durante a relação sexual, à medida que a excitação do seu parceiro vai aumentando, você também se sente mais estimulada para o sexo?

0 1 2 3 4 5

6. Durante a relação sexual, você relaxa a vagina o suficiente para facilitar a penetração do pênis?

0 1 2 3 4 5

7. Você costuma sentir dor durante a relação sexual, quando o pênis penetra em sua vagina?

0 1 2 3 4 5

8. Você consegue se envolver, sem se distrair (sem perder a concentração), durante a relação sexual?

0 1 2 3 4 5

9. Você consegue atingir o orgasmo (prazer máximo) nas relações sexuais que realiza?

0 1 2 3 4 5

10. O grau de satisfação que você consegue com a relação sexual lhe dá vontade de fazer sexo outras vezes, em outros dias?

0 1 2 3 4 5

Resultado – padrão de desempenho sexual:

82-100 pontos: bom a excelente

62-80 pontos: regular a bom

42-60 pontos: desfavorável a regular

22-40 pontos: ruim a desfavorável

0-20 pontos: nulo a ruim

Como somar os pontos:

$2 \times (Q_1 + Q_2 + Q_3 + Q_4 + Q_5 + Q_6 + [5 - Q_7] + Q_8 + Q_9 + Q_{10})$

(Q = questão)

APÊNDICE A - Termo de consentimento livre e esclarecido

O presente termo de consentimento informa o desenvolvendo de uma pesquisa no Ambulatório de Sexologia Ginecológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, de responsabilidade da médica ginecologista, Dra Fabiene Vale, orientada pelo Dr Selmo Geber, com o objetivo de avaliar os efeitos do *Tribulus Terrestris* (medicamento *Androsten* ® do laboratório Herbarium, aprovado pela ANVISA) em mulheres na idade reprodutiva (menacme) e no climatério que apresentam falta de libido - desejo sexual (Distúrbio do Desejo Sexual Hipoativo).

A participação da paciente consistirá em responder perguntas de um roteiro de entrevista (anamnese dirigida) e um questionário à pesquisadora do projeto. A entrevista e o questionário serão realizados no ambulatório, garantindo a privacidade das pacientes estudadas. Posteriormente, as participantes da pesquisa deverão fazer exame de sangue para avaliação hormonal, no Laboratório do Hospital das Clínicas. Os exames a serem realizados não causarão riscos e nem interferirão no bem-estar das pacientes. Todos os detalhes sobre os exames a serem realizados serão explicados. Em seguida, as pacientes objeto do estudo deverão utilizar o medicamento (*Androsten* ®) ou o placebo por um período de 120 dias, sendo que nenhum dos compostos lhe causarão efeitos adversos, não havendo exposição a riscos com a dosagem ministrada. No entanto, a paciente deve estar ciente que pode estar utilizando o placebo durante o estudo.

A paciente estará sob os cuidados da responsável pelo estudo durante todo este período, podendo recorrer à mesma sempre que julgar necessário. Caso a paciente não deseje mais manter o uso das medicação, essa não será obrigada a manter o uso independente de qual seja o motivo.

Serão resguardadas a identidade e a privacidade das participantes desta pesquisa, sendo consideradas confidenciais todas as informações pessoais das pacientes estudadas. Serão divulgadas apenas os resultados da pesquisa, em eventos ou publicações científicas, sem qualquer identificação das participantes.

Eu, _____, após a leitura deste documento, declaro que conversei com a pesquisadora responsável, Dra Fabiene Vale, para esclarecer todas as minhas dúvidas, estando suficientemente informada a respeito dos objetivos da pesquisa, dos procedimentos aos quais serei submetida, dos possíveis danos ou riscos deles provenientes e da garantia de confidencialidade e de esclarecimentos sempre que desejar. Declaro estar ciente de que a participação no estudo é voluntária e que não farei jus a nenhum tipo de remuneração ou indenização ao final da pesquisa, sendo a revogação deste consentimento permitida a qualquer tempo, por escrito, mediante recibo, sem qualquer penalidade. Diante do exposto, expresso minha concordância de espontânea vontade em participar deste estudo e permito a pesquisadora a utilização dos dados obtidos, para serem incluídos na pesquisa, sem que isso implique na minha identificação.

ASS:.....

ALUNA DE DOUTORADO : Fabiene Bernardes Castro Vale CRM: 22188

MÉDICO COORDENADOR: Selmo Geber (21026363) CRM: 22188

DATA: ____/____/____

BELO HORIZONTE – MG

