

SOPHIA CONSUELO SOUTO

**IMPACTO DA APLICAÇÃO TÓPICA DO GEL DOADOR DE
ÓXIDO NÍTRICO NO FLUXO SANGUÍNEO CLITORIDIANO,
AVALIADO PELO ULTRA-SOM DOPPLER.**

CAMPINAS

UNICAMP

2008

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
CÉSAR LATTES
DESENVOLVIMENTO DE COLEÇÃO

SOPHIA CONSUELO SOUTO

**IMPACTO DA APLICAÇÃO TÓPICA DO GEL DOADOR DE
ÓXIDO NÍTRICO NO FLUXO SANGUÍNEO CLITORIDIANO,
AVALIADO PELO ULTRA-SOM DOPPLER.**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas para Obtenção do título de Mestre em
Cirurgia, área de Concentração Pesquisa Experimental

ORIENTADOR: PROF DOUTOR PAULO CÉSAR RODRIGUES PALMA

CO-ORIENTADOR: PROF DOUTOR CÁSSIO LUIS ZANETTINI RICCETTO

CAMPINAS

UNICAMP

2008

//

UNICAMP BIBLIOTECA CENTRAL CÉSAR LATTES DESENVOLVIMENTO DE COLEÇÃO

UNIDADE BC

Nº CHAMADA

UNICAMP

V. EX.

TOMBO BCOL 18837

PROC 16P-129-03

C D X

PREÇO 1,00

DATA 04-10-08

BIB-ID 446170

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA

BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

So89i Souto, Sophia Consuelo
Impacto da aplicação tópica do gel doador de óxido nítrico no fluxo sanguíneo clitoriano, avaliado pelo ultra-som doppler / Sophia Consuelo Souto. Campinas, SP : [s.n.], 2008.

Orientadores : Paulo César Rodrigues Palma, Cássio Luis Zanettini Riccetto

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Óxido nítrico. 2. Fluxo sanguíneo. 3. Disfunção sexual fisiológica. I. Palma, Paulo César Rodrigues. II. Riccetto, Cássio Luis Zanettini. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em inglês : "The impact of the topic administration of a nitric oxide donor gel in the blood flow of the clitoris using the doppler ultrasound"

Keywords: • Nitric oxide
• Blood flow
• Sexual Dysfunction, Physiological

Titulação: Mestre em Cirurgia

Área de concentração: Pesquisa Experimental

Banca examinadora:

Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Palma

Profa. Dra. Telma Guarisi

Prof. Dr. Wagner Eduardo Matheus

Data da defesa: 06 - 08 - 2008

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Sophia Consuelo Souto

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Palma

Membros:

1. Prof. Dr. Paulo César Rodrigues Palma -

2. Prof. Dr. Wagner Eduardo Matheus -

3. Prof^ª. Dr^ª. Telma Guarisi -

Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 06/06/2008

DEDICATÓRIA

*.... ao meu irmão Moisés (in memorian) que sempre foi muito mais que um irmão, foi meu melhor amigo, meu protetor, meu companheiro e sempre me apoiou em todas minhas decisões e acreditou em meus sonhos.
Te Amo Muito meu irmão!*

A Deus...

"Por vezes, senti meu corpo fraquejar, e tu estendeste tua mão e ergueste-me.

Por vezes, senti minha alma se abater, e tu me deste coragem para prosseguir.

Por vezes, senti meu próprio espírito desvanecer, e tu enviaste teu próprio espírito para me consolar.

Hoje, a vitória é minha... e a ti meu Deus, toda honra e toda a glória, eternamente, amém..."

Aos meus pais e irmãos...

Que sempre acreditaram em meus sonhos, me apoiaram e me ajudaram a caminhar até aqui.

Ao prof. Dr. Paula César Rodrigues Palma...

Que me deu a oportunidade de estar aqui, sempre me ensinando e mostrando o "caminho das pedras" e hoje se tornou um segundo pai para mim.

Ao prof. Dr. Cássio Luiz Zanettini Riccetto...

Pelas vezes que me ajudou e fez grandes problemas serem muito mais fáceis de resolver.

A todos os professores da Disciplina de Urologia da Unicamp...

Que de alguma forma colaboraram com meu aprimoramento científico e crescimento profissional.

Ao Dr. Rui Nakamura e Jamal Bakkarat...

Que fizeram todos os exames de ultra-sonografia Doppler deste estudo.

A Virginia Muller...

Que confiou este trabalho em minhas mãos.

Ao Dr. Marcelo Ganzarole e Dra. Amedea Seabra do Instituto de Química da Unicamp...

Que são os responsáveis pela elaboração do gel doador de óxido nítrico e nos cedeu o gel para o estudo.

A Alice Adelaide de Andrade Garcia...

Que fez muito mais que seu papel de secretária da disciplina, me ajudando a aprender as regras da casa e sendo uma grande amiga.

A Vera Maria Barbosa, secretária da pós-graduação, pela colaboração na solução de questões burocráticas.

Aos funcionários do Hospital das Clínicas da Unicamp que contribuíram direta ou indiretamente para realização deste trabalho.

Aos colegas da pós-graduação, que proporcionaram o meu crescimento científico através de discussões e troca de experiências.

As pacientes que falaram de sua intimidade e estiveram presente para o estudo.

As minhas amigas Ângela Naccarato e Mara Ando que Deus colocou no meu caminho para me ajudar e apoiar, sempre estando ao meu lado nos momentos bons e principalmente nos momentos de dificuldades.

Ao Felipe Naccarato que apesar de ter conhecido a pouco tempo, me deu força para continuar essa minha caminhada.

A todos que acreditaram em mim.....

Muito obrigada por tudo!

PRONOMINAIS

Não sei....

Se a vida é curta ou longa demais,

Mas sei que nada do que vivemos tem sentido,

Se não tocamos o coração das pessoas enquanto estamos por aqui.

E foi isso que você sempre fez,

Chegava como não quem queria nada, mas dava de tudo:

Amizade,

Companheirismo,

Amor

E principalmente alegria contagiante,

Sem pedir nada em troca.

Isso é o que dá sentido a vida.

É o que faz com que ela não seja nem curta

E nem longa,

Mas que seja intensa, verdadeira

E pura como você foi para nós.....

*Sua alma generosa só soube fazer o bem. Sua lembrança ficará
sempre viva dentro de nós!*

Te Amo meu irmão!!!!

	PÁG.
RESUMO.....	xv
ABSTRACT.....	xviii
1- INTRODUÇÃO.....	21
2- OBJETIVOS.....	24
3- REVISÃO DA LITERATURA.....	26
4- PACIENTES E MÉTODOS.....	44
4.1- Desenho do Estudo.....	45
4.2- Aspectos Éticos.....	45
4.3- Critérios de Inclusão.....	45
4.4- Critérios de Exclusão.....	46
4.5- Procedimentos.....	46
4.5.1- Avaliação inicial.....	46
4.5.2- Ultra-sonografia com Doppler da artéria clitoridiana.....	46
4.6- Variáveis e Conceitos.....	47
4.7- Análise Estatística.....	47
5- RESULTADOS.....	48
6- DISCUSSÃO.....	58
7- CONCLUSÃO.....	66
8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	68
9- APÊNDICES.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS

SNC	Sistema Nervoso Central
NO	Óxido Nítrico
DSM IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana
CID 10	10 Classificação Internacional de Doenças
DSFs	Disfunções Sexuais Femininas
DSF	Disfunção Sexual Feminina
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
GMPc	Guanosina Monofosfato Cíclica
GC-L-arginina	Guanilato Ciclase L-arginina
NMDA	Aspartato
NOS	Óxido Nítrico Sintase
e-NOS	Óxido Nítrico Sintase Endotelial
Ca	Cálcio
VCAM1	Molécula de Adesão da Célula Vascular
ICAM	Molécula de Adesão Intercelular
MCP1	Proteína Quimiotática de Monócitos
PDGF	Fator de Crescimento Derivado das Plaquetas
SOD	Enzima Superóxido Dismutase
O ₂	Oxigênio
ONOO	Peróxido de Nitrito
i-NOS	Óxido Nítrico Sintase Induzível

OH	Radical Hidróxido
PDE5	Enzima Fosfodiesterase Tipo 5
MHz	Mega Hertz
c-NOS	Óxido Nítrico Sintase Constitutiva
n-NOS	Óxido Nítrico Sintase Neuronal
GCa	Molécula Guanilato Ciclase
GTP	Molécula Guanosina Trifosfato
GCGMPc	Sistema Guanosina Ciclase Guanosina Monofosfato Ciclase.
HbO ₂	Hemoglobina Oxigenada
GSNO	S-nitrosoglutationa
EVSb	Estudo da Vida Sexual dos Brasileiros
PEO-PPO- PEO	Poli(Óxido de Etileno)-Poli(Óxido de Propileno)-Poli(Óxido de Etileno)
PEO	Poli Óxido de Etileno
PPO	Poli Óxido de Propileno
RSNOs	S-nitrosotióis

	PÁG.
Tabela 1- Resultados dos parâmetros ultra-sonográficos analisados...	49

	PÁG.
Figura 1- Representação da localização do hipotálamo.....	28
Figura 2- Dissecção do nervo pudendo, de sua origem até nervo dorsal do clitóris.....	29
Figura 3- Borda inferior do ilíaco, trajeto do nervo pudendo.....	29
Figura 4- O que contribui para satisfação sexual.....	31
Figura 5- Prevalência de dificuldade de excitação em mulheres segundo EVSB.....	33
Figura 6- Frequência de sentimento de aversão sexual.....	34
Figura 7- Frequência da dificuldade de atingir orgasmo em mulheres brasileiras.....	35
Figura 8- Frequência de dispaurenia nas mulheres avaliadas no EVSB.....	36
Figura 9- Vaso sanguíneo.....	40
Figura 10- Clitóris em estado de repouso.....	43
Figura 11- Clitóris em fase pré-orgasmo.....	43
Figura 12- Variação da velocidade sistólica.....	50
Figura 13- Variação da velocidade diastólica.....	51
Figura 14- Variação da resistência.....	52
Figura 15- Ultra-sonografia Doppler antes da aplicação do gel doador de NO, com resistência do vaso igual 0.77.....	53
Figura 16- Ultra-sonografia Doppler após 10 minutos de aplicação do gel doador de óxido nítrico, apresentando uma queda na resistência do vaso para 0.69.....	54

Figura 17-	Ultra-sonografia Doppler após 15 minutos de aplicação do gel doador de NO já com o aumento da resistência do vaso para 0.90 devido à congestão venosa local.....	54
Figura 18-	Exame de ultra-sonografia Doppler com resistência inicial do vaso de 0.61.....	55
Figura 19-	Exame de ultra-sonografia Doppler com um pequeno aumento da resistência inicial do vaso para resistência após 15 minutos de aplicação do gel doador de NO para 0.66.....	56
Figura 20-	Exame de ultra-sonografia Doppler com resistência inicial do vaso de 0.78.....	56
Figura 21-	Exame de ultra-sonografia Doppler apresentando grande aumento da resistência do vaso para após 15 minutos de aplicação do gel doador de NO, comparada com valor inicial. Resistência igual a 0.86.....	57
Figura 22-	Processo de produção de óxido nítrico que leva a vasodilatação.....	59
Figura 23	Copolímero em bloco PEO-PPO-PEO.....	62
Figura 24-	Representação do diagrama de fases do F-127.....	63
Figura 25-	Representação esquemática do processo de micelização e gelificação devido ao aumento de temperatura e/ou concentração. Os segmentos vermelhos representam as unidades de poli(óxido de etileno) e os segmentos azuis representam as unidades de poli(óxido de propileno).....	64

LISTA DE APÊNDICES

	PÁG.
Apêndice 1- Aprovação do Comitê de Ética Em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp.....	
Apêndice 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	
Apêndice 3- Questionamento utilizado na Avaliação Inicial para Classificar Presença ou não de Disfunção Sexual Feminina.....	

RESUMO

Introdução

O sexo é parte do cotidiano das pessoas não estando limitado à concepção.

Diversos fatores podem inibir a resposta sexual da mulher, tanto de forma transitória como prolongada. A resposta sexual sofre efeitos da: idade, tabaco, colesterol, hipertensão e diabetes. É uma condição multifatorial, com componentes anatômicos, fisiológicos, médicos, psicológicos e sociais. (Wyman JF; et al, 1987)

O aumento do fluxo sanguíneo clitoridiano ocorre em decorrência do estímulo sexual, sendo parte da resposta sexual feminina. (Levin RJ, 1980) Sendo, portanto, uma boa forma de avaliar um método de tratamento para disfunção sexual feminina.

O óxido nítrico (NO) e peptídeos vasoativos intestinais estão implicados no ingurgitamento de tecido clitoridiano após estimulação sexual. O NO constitui uma das menores e mais simples moléculas biossintetizadas, é um radical livre, gasoso, inorgânico, incolor, que possui sete elétrons do nitrogênio e oito do oxigênio, tendo um elétron de oxigênio desemparelhado. (Beckman JS & Koppenol WH, 1996)

Objetivo

Avaliar através do exame de ultra-sonografia Doppler se a aplicação tópica de um gel doador de óxido nítrico aumentaria o fluxo sanguíneo clitoridiano de mulheres normais.

Materiais e Métodos

No presente estudo, foram avaliadas vinte mulheres normais das quais passaram por exame de ultra-sonografia Doppler na artéria clitoridiana, comparando o fluxo sanguíneo normal e o fluxo sanguíneo com a utilização do gel doador de óxido nítrico. A análise hemodinâmica constou de: velocidade sistólica de pico, velocidade diastólica e índice de resistência do vaso.

Resultados

Na análise estatística verificou-se diferença significância para todos os parâmetros estudados ($p < 0,05$). A velocidade sistólica mediana inicial foi de 104 e após aplicação do gel doador de óxido nítrico foi de 109 ($p=0,002$). A velocidade diastólica mediana inicial foi de 107 e após aplicação do gel passou a 106 ($p=0,043$) e a resistência mediana inicial foi de 105 e após aplicação do gel tornou-se 107 ($p=0,005$).

Conclusão

Concluimos que a utilização tópica deste gel doador de óxido nítrico foi eficaz para aumentar o fluxo sanguíneo na região clitoridiana.

ABSTRACT

Introduction

Sex is a part of the daily life of people and it is not just limited to conception.

Different factors may inhibit female's sexual response, in a transitory or prolonged way. The sexual response is affected by age, tobacco, cholesterol, hypertension and diabetes. It is a multifactor condition, with anatomical, physiological, medical, psychological and social factors. (Wyman JF; et al, 1987)

The increase of blood flow in the clitoris is due to sexual stimulation, being a part of the female's sexual response. (Levin RJ, 1980) That makes it a good way to assess a treatment for female sexual dysfunction.

The nitric oxide (NO) and intestinal vasoactive peptides are involved in the engorgement of clitoral tissue after sexual stimulation. The nitric oxide is one of the smallest and most simple biosynthesized molecules, and it is a gaseous, inorganic, colorless free radical, with seven electrons from nitrogen and eight from oxygen, and one oxygen electron is uneven. (Beckman JS & Koppenol WH, 1996)

Objective

Evaluate through the Doppler ultra-sound if the topical use of a nitric oxide donor gel would increase the blood flow in the clitoris of healthy women.

Materials and method

In this study we evaluated twenty healthy women who underwent ultrasound of the clitoris artery, comparing the normal blood flow and the flow with the use of the gel. The hemodynamic analysis considered: systolic peak speed, diastolic speed and vaso resistance index.

Results

In the statistical analysis we found significant statistical differences in all the parameters measured ($p < 0,05$). The mean initial systolic speed was 104 and after the gel use it was 109 ($p=0,002$). The mean initial diastolic speed was 107 and with

the gel it was 106 ($p=0,043$) and the mean initial resistance was 105 and after the use of the gel it was 107 ($p=0,005$).

Conclusion

The use of the topic gel proved to be effective to increase the blood flow in the area of the clitoris.

1- INTRODUÇÃO

Uma das principais conquistas femininas das últimas décadas, tratando-se de sexualidade, é o poder da palavra. Hoje, elas podem falar de seus desejos, frustrações, emoções, problemas e dúvidas. Têm a liberdade de expor seus sentimentos - os quais, para a mulher, estão intrinsecamente ligados ao sexo.

Segundo a Organização Mundial da Saúde a disfunção sexual é um importante problema de saúde pública devido às perdas que causa à qualidade de vida, afetando 30- 50% das mulheres nos EUA. 9,7 milhões de mulheres apresentam desconforto no intercurso e dificuldade de atingir o orgasmo, segundo o censo americano. Estudo sobre menopausa mostrou a prevalência de 88% de disfunção sexual. (Organização Mundial da Saúde, 1995)

Em um Estudo da Vida Sexual dos Brasileiros (EVSB), realizado entre novembro de 2002 e fevereiro de 2003, com 7.103 indivíduos de 13 Estados brasileiros, observou-se freqüência de disfunções sexuais de 48,1% para os homens e de 50,9% para as mulheres. (Abdo C, 2004)

A resposta sexual sofre efeitos da: idade, tabaco, colesterol, hipertensão e diabetes. É uma condição multifatorial, com componentes anatômicos, fisiológicos, médicos, psicológicos e sociais. (Wyman JF. et al, 1987) A dificuldade de excitação e de orgasmo são extremamente prevalentes entre as disfunções sexuais femininas.

O papel potencial dos mecanismos vasculares na fisiopatologia do distúrbio de excitação e orgasmo levou ao estudo do efeito de drogas, para facilitar os estágios iniciais da excitação (desejo, excitação e orgasmo). (Rosen RC. et al, 1999)⁴⁵ Entre estas drogas podemos citar a oxitocina que pode aumentar a receptividade sexual, porém não foi utilizada como tratamento para disfunção sexual por não ter um veículo para sua liberação. Sabe-se que o clitóris tem um papel importante durante essa fase. (Levin RJ, 1980)

O aumento do fluxo sanguíneo clitoridiano ocorre em decorrência do estímulo sexual, sendo parte da resposta sexual feminina. (Levin RJ, 1980)

O óxido nítrico de fórmula química NO, é um gás solúvel, altamente lipofílico sintetizado pelas células endoteliais, macrófagos e certo grupo de neurônios do cérebro. É um importante sinalizador intracelular e extracelular, e actua induzindo a guanil ciclase, que produz guanosina monofosfato cíclico (GMP) que tem entre outros efeitos o relaxamento do músculo liso o que provoca, como acções biológicas, a vaso e a broncodilatação. (The Free Encyclopedia Wikipedia, 2007)

O óxido nítrico (NO) é um gás de potente ação vasodilatadora que decorre do relaxamento da musculatura lisa. (Hause-Kronberger C. et al, 1999) Os doadores de NO podem ser utilizados incorporados em matrizes que atuem como veículo para sua liberação, como a S-nitrosoglutathione (GSNO), com o intuito de melhorar o suprimento sanguíneo. (Ricardo KFS. et al, 2002)

Atualmente, está bem estabelecido que o NO resultante da enzima óxido nítrico sintase tem um papel crucial na proteção do vaso sanguíneo. (Knowles RG. et al, 1989)

A disfunção endotelial é caracterizada pela diminuição da capacidade vasodilatadora das arteríolas principalmente devido ao reduzida liberação de óxido nítrico (NO). Aplicação de doadores de NO podem impedir ou mesmo reverter às consequências desta disfunção, como úlceras diabéticas na perna. Disfunção endotelial desempenha um papel importante na patogênese das doenças vasculares periféricas. A principal característica da disfunção endotelial é que vasoconstritores compensam os efeitos de vasodilatadores na microcirculação. (Seabra AB. et al, 2007)

2- OBJETIVOS

2.1- Objetivo geral

Avaliar, através da utilização da ultra-sonografia Doppler, o impacto da administração tópica do óxido nítrico no fluxo sanguíneo clitoridiano de mulheres voluntárias normais.

2.2- Ojetivos específicos

- Avaliar velocidade sistólica de pico.
- Avaliar velocidade diastólica.
- Avaliar índice de resistência do vaso sanguíneo.

3- REVISÃO DA LITERATURA

Por razões culturais o sexo até há algum tempo era visto somente como algo ligado a reprodução, o prazer era reprimido, por ser considerado pecaminoso ou moralmente condenável. (Gozzo TO; et al, 2000)

Hoje, o sexo é parte do cotidiano das pessoas não estando limitado à concepção, já que o prazer humano independe da reprodução, extrapolando também os aspectos orgânicos e associando-se a estes os fatores biopsicossociais. Neste sentido, surge a necessidade da sexualidade ser englobada e não relegada ao avaliarmos alguém. (Gozzo TO; et al, 2000)

“... sexualidade não designa apenas as atividades e o prazer que dependem do funcionamento do aparelho genital, mas de toda uma série de excitações e de atividades presentes desde a infância, que proporcionam um prazer irredutível à satisfação de uma necessidade fisiológica fundamental e que se encontram a título de componentes na chamada forma normal do amor sexual”. (Laplanche J, 1995)

Embora ainda existam grandes lacunas na nossa compreensão do controle do sistema nervoso central (SNC) na função sexual feminina, parece que a resposta genital feminina é decorrente de várias áreas, incluindo o tronco cerebral, estruturas do hipotálamo (representado na figura 1 (Sobotta J, 2006)) e estruturas anteriores do cérebro. A resposta sexual é primariamente mediada pelas respostas de reflexo da medula espinhal afetando áreas anatômicas genitais e não genitais.

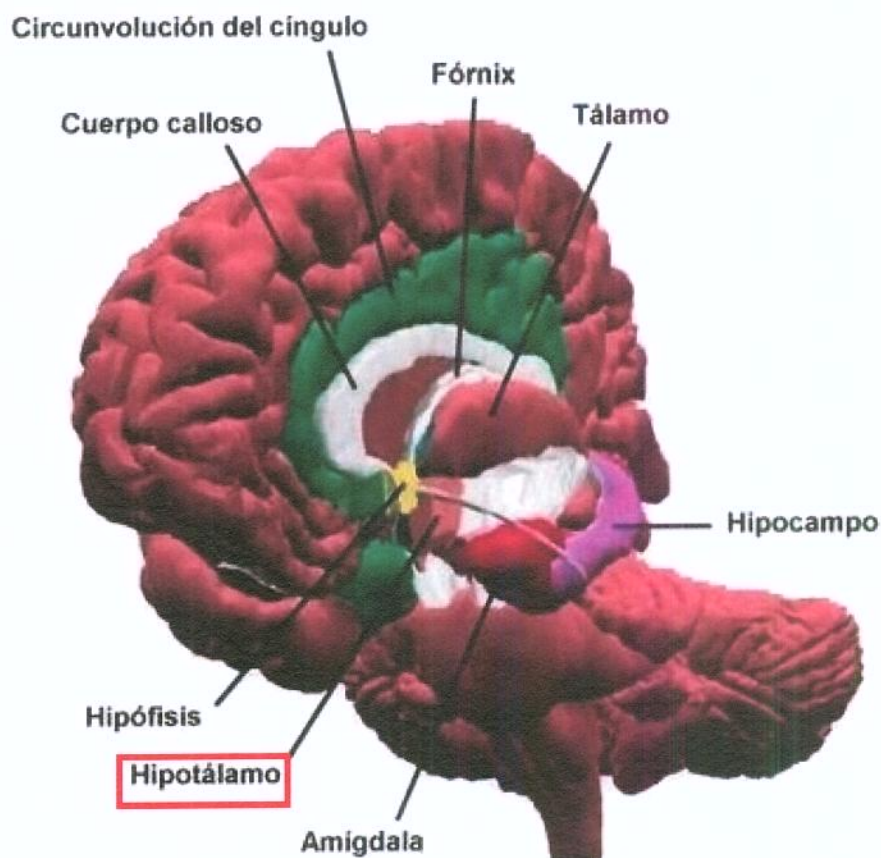


Figura 1- Representação da localização do hipotálamo.

O nervo pudendo provê o reflexo aferente primário, enquanto que o reflexo eferente é coordenado pela atividade somática, incluindo contração muscular do assoalho pélvico mediado através do reflexo bulbocavernoso que emana do segmento do cordão sacro, bem como, a estimulação do nervo autônomo vaginal e clitoriadiano cavernoso. (Anita H; Clayton MD, 2007) Na figura 2 podemos observar, em azul, a localização do nervo pudendo no assoalho pélvico, deste sua origem até o nervo dorsal do clitóris. E na figura 3 a representação esquemática, em vermelho, do trajeto do nervo pudendo na borda inferior do osso íliaco (Achtari C; et al, 2005), o qual quando recoberto por uma fásia tênue de tecido conjuntivo forma então o Canal do pudendo ou Canal de Alcock.

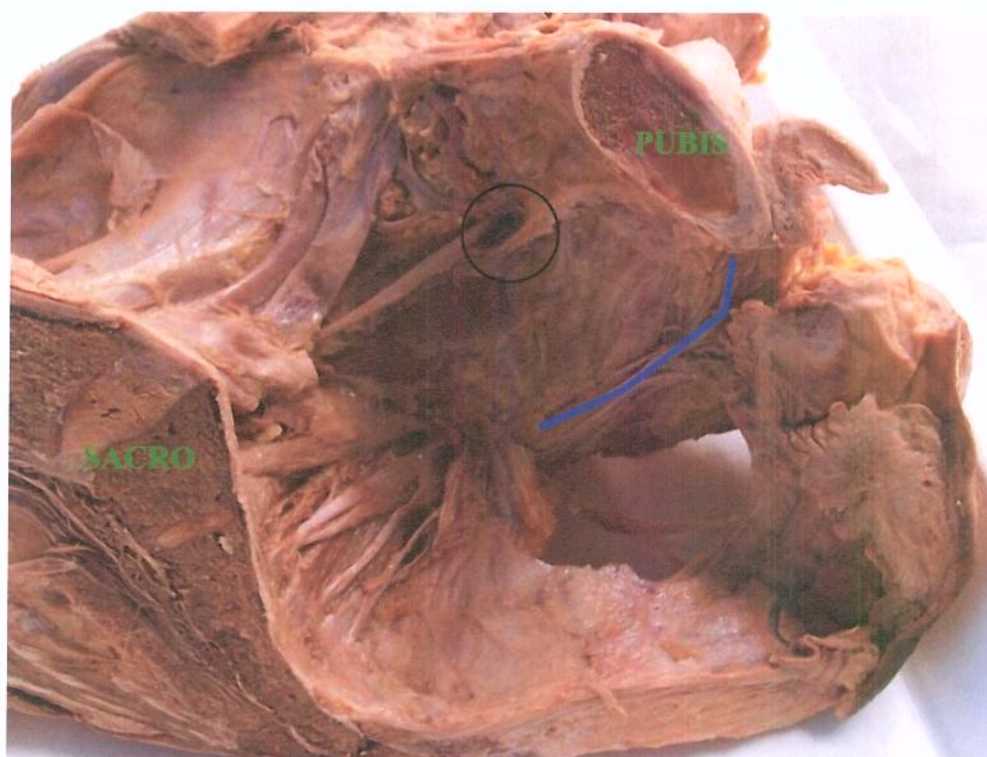


Figura 2- Dissecção do nervo pudendo, de sua origem até nervo dorsal do clitóris.

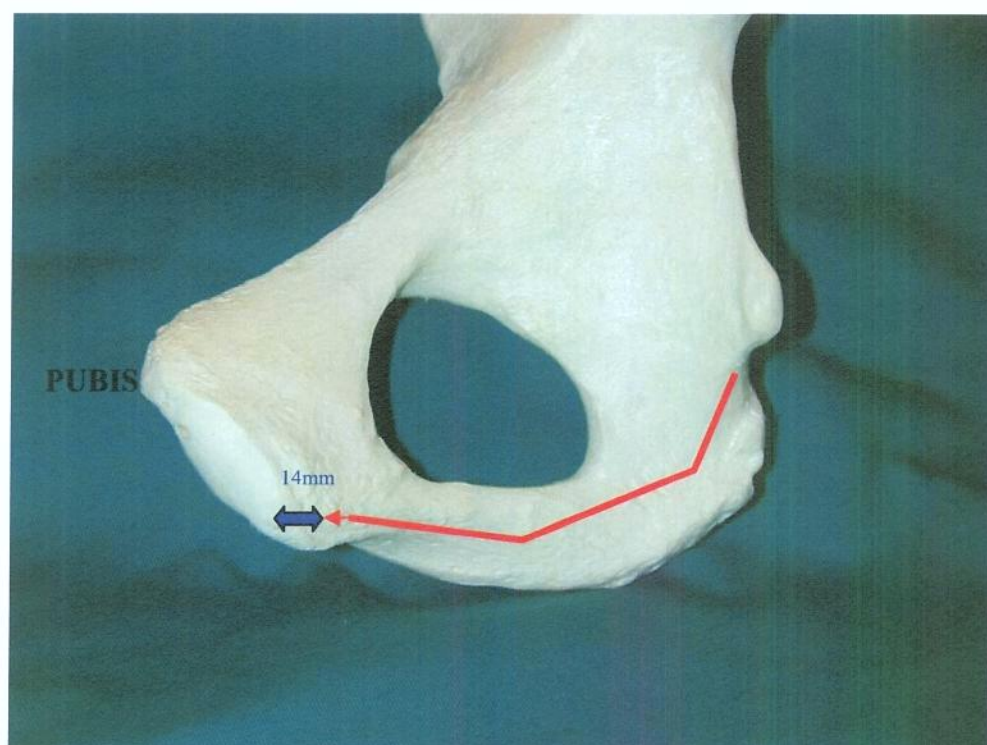


Figura 3- Borda inferior do ilíaco, trajeto do nervo pudendo.

No SNC, o neurotransmissor dopamina modula o desejo sexual. Além disso, a dopamina, juntamente com a norepinefrina, aumenta a sensação de excitação sexual e da vontade de continuar a atividade sexual. O aumento dos níveis de serotonina pode diminuir os efeitos de ambos dopamina e norepinefrina. (Anita H; Clayton MD, 2007)

A função do estrogênio e testosterona pode, pelo menos em parte, ser modulada pelos efeitos da atividade da serotonina no hipotálamo e estruturas límbicas associadas. Estrogênio, porém, desempenha apenas um papel indireto no ciclo de resposta sexual. (Anita H; Clayton MD, 2007)

Outros hormônios também estão envolvidos na modulação do comportamento sexual no SNC. Estes incluem oxitocina, que pode aumentar a receptividade sexual e está associada com contrações perineais e aumento da pressão arterial sistólica no momento do orgasmo. O hormônio pituitário prolactina influencia negativamente a fase de excitação sexual, e é inversamente relacionada com a função da dopamina. (Anita H; Clayton MD, 2007)

O óxido nítrico (NO) e peptídeos vasoativos intestinais estão implicados no ingurgitamento de tecido clitoridiano após estimulação sexual; no entanto, os níveis adequados de estrógeno e testosterona livre são necessários a fim de estimular o NO à congestão venosa. Serotonina periférica tem efeitos negativos sobre congestão venosa, na função do NO e na sensação. (Beckman JS; et al, 1996)

Comparativamente à sexualidade masculina, pouco se sabe a respeito da sexualidade feminina. Menos ainda em que proporção elementos de ordem biopsicossociocultural influenciam o desempenho e a satisfação sexual das mulheres, em diferentes etapas da vida. O pouco conhecimento sobre esse assunto tem como fatores coadjuvantes situações que variam desde a anatomia genital feminina até preconceitos diante desse tema. (Gozzo TO; et al, 2000)

Diversos fatores podem inibir a resposta sexual da mulher, tanto de forma transitória como prolongada. Além dos bloqueios resultantes de educação rígida, abuso sexual na infância ou na adolescência, vale lembrar: conflitos conjugais, ansiedade, depressão, fadiga, falta de atração pelo parceiro, estimulação inadequada das zonas erógenas, doenças físicas e medicamentos ou drogas. (Diamantino EMV; et al., 1993)

De acordo com o estudo da vida sexual do brasileiro, realizado em 13 estados, avaliando 7.103 indivíduos, sendo 45,4% mulheres que mostraram que para 68,2% delas a atração física pelo parceiro contribui para a satisfação sexual e 66,5% consideram que tempo suficiente e tranquilidade para o ato sexual são importantes para satisfação sexual como mostra a figura 4. (Abdo C, 2004)

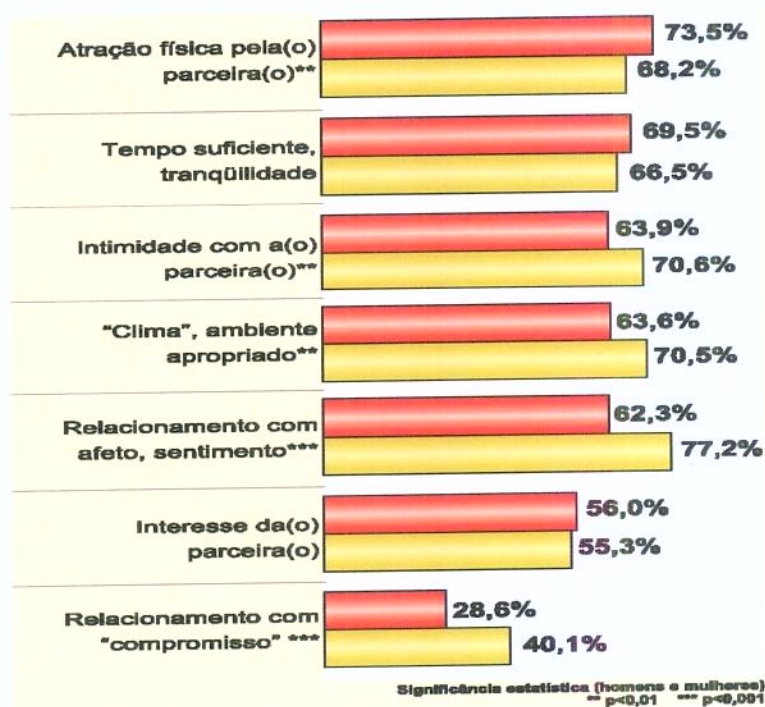


Figura 4- O que contribui para satisfação sexual.

As disfunções sexuais femininas, ainda que prevalentes na população, frequentemente não são diagnosticadas, em decorrência das dificuldades tanto das pacientes como dos profissionais da saúde para lidar com aspectos da intimidade sexual da mulher. As disfunções sexuais femininas podem ser: primárias quando surgem desde o início da vida sexual, ou secundárias, quando adquiridas após um tempo variável de atividade sexual satisfatória. Podem ser ainda, psicogênicas, orgânicas ou mistas. (Achtari C & Dwyer, 2005)

Em 1998, uma conferência interdisciplinar composta de 19 especialistas em disfunção sexual feminina, selecionados a partir de cinco países, foi convocada pelo *Conselho de Saúde de Função Sexual da Fundação Americana de Doenças Urológicas* para desenvolver um consenso de definições e classificações. O atual quadro da Classificação Internacional de Doenças-10 e DSM-IV: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana, que se limitaram a considerar os transtornos psiquiátricos. As quatro grandes categorias de disfunções, que são desejo, excitação, orgasmo sexual e transtornos de dor, descritos no DSM-IV e CID-10 foram preservados, o que foi considerado necessário para manter a continuidade da prática clínica e da investigação. Uma nova categoria de dor de desordem sexual foi adicionada, que é a alteração de dor não coital. (Achtari C & Dwyer, 2005) (Basson R; et al., 2000)

Os transtornos do desejo sexual são classificados como:

- **Alteração de desejo sexual hipoativo** é a persistente ou recorrente deficiência (ou ausência) de fantasias sexuais/ pensamentos, e / ou vontade de receptividade ou a atividade sexual, que causa angústia pessoal. Presente em 26,6% das mulheres avaliadas no estudo da vida sexual do brasileiro (EVSB), como mostra a figura 5. (Abdo C, 2004)

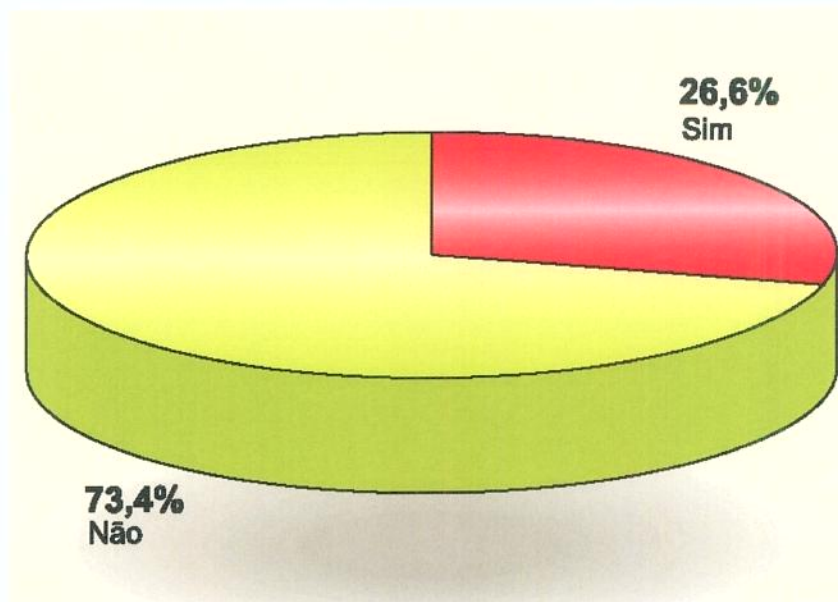


Figura 5- Prevalência de dificuldade de excitação em mulheres segundo EVSB.

- **Alteração de aversão sexual** é a persistente ou recorrente fobia/ aversão de contato sexual com um parceiro sexual, que causa angústia pessoal. Relato por 7,9% das mulheres avaliadas no EVSB (figura 6). (Abdo C, 2004)

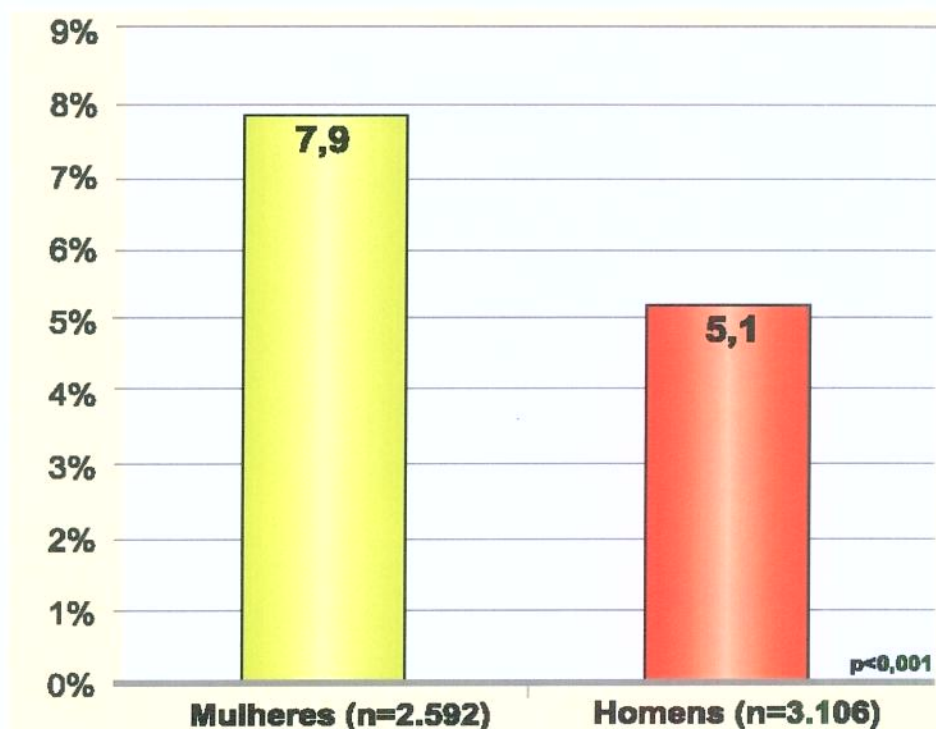


Figura 6- Frequência de sentimento de aversão sexual.

- **Alteração de Excitação Sexual** é a incapacidade persistente ou recorrente para alcançar ou manter suficiente excitação sexual, causando sofrimento pessoal, que pode ser expressa em termos de falta de excitação subjetiva, ou genital (lubrificação / inchaço) ou outras respostas somáticas.
- **Alteração de Orgasmo** é a persistente ou recorrente dificuldade, em atraso ou ausência de atingir orgasmo após suficiente estimulação e excitação sexual, que causa angústia pessoal. Alteração referida por 26,2% das mulheres avaliadas no EVSB (figura 7). (Abdo C, 2004)

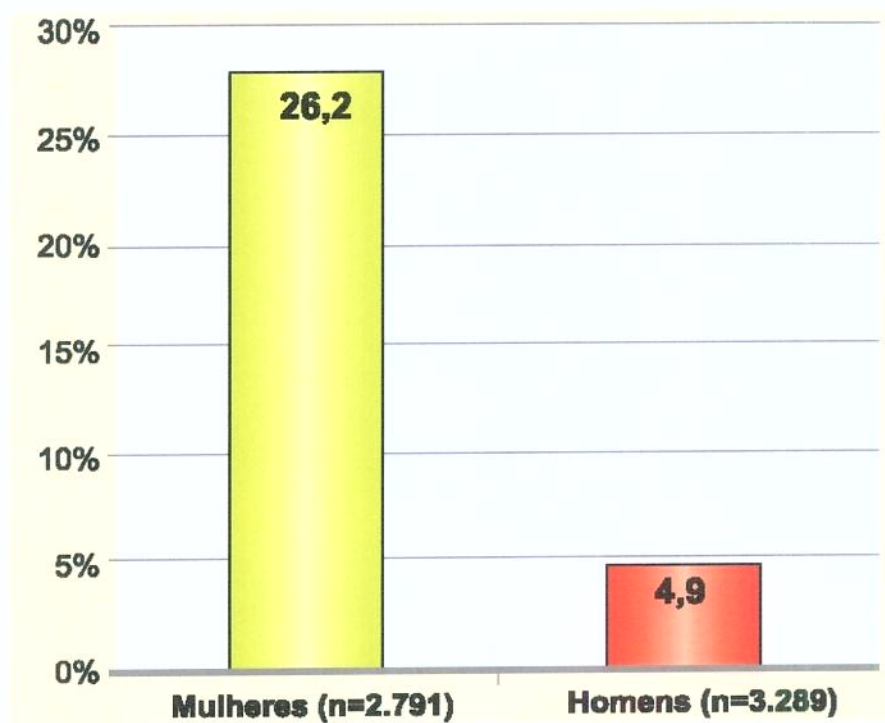


Figura 7- Frequência da dificuldade de atingir orgasmo em mulheres brasileiras.

Os transtornos de dor sexuais são definidos como:

- **Dispareunia** é a persistente ou recorrente dor genital associada com intercurso sexual. Referido por 17,8% das mulheres avaliadas no EVSB (figura 8). (Abdo C, 2004)

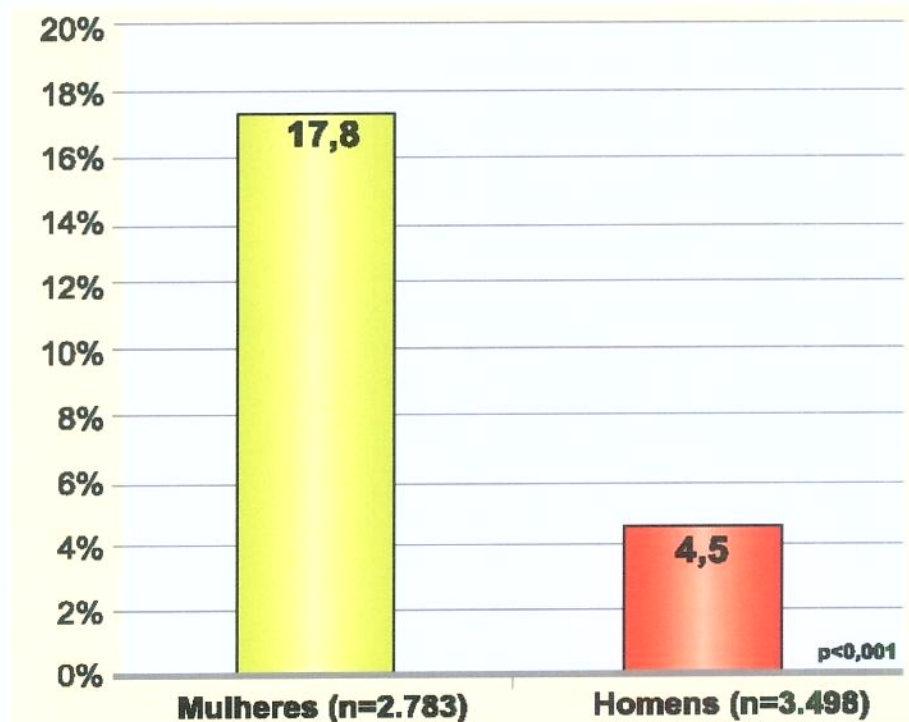


Figura 8- Frequência de dispareunia nas mulheres avaliadas no EVSB.

- **Vaginismo** é a persistente ou recorrente espasmo involuntário da musculatura do terço externo da vagina que interfere na penetração vaginal, o que causa angústia pessoal.
- **Alteração de dor não coital** é a persistente ou recorrente dor genital induzida por estimulação sexual não coital. (Achtari C & Dwyer, 2005) (Basson R; et al., 2000)

Entre os medicamentos em estudo nesse campo citam-se o alprostadil (Caridade A, 1995) e o sildenafil (Achtari C & Dwyer, 2005), nas disfunções de excitação, e a bupropiona (Modell G; et al., 2000), na disfunção do desejo sexual.

A psicoterapia sexual é uma forma breve de tratamento que tem tido sucesso considerável desde a década de 70. Essa modalidade terapêutica visa a combater a ansiedade sexual (ou associada à sexualidade), modificar fatores interpessoais, reestruturar cognitivamente, desenvolver ou modificar comportamentos e atitudes sexuais. (Instituto Paulista de Sexualidade, 2001) (Lopes GP; et al., 1995)

Entre os recursos psicoterapêuticos para uso em DSF relacionam-se os seguintes:

- **métodos cognitivos** – combate às crenças irracionais, fornecimento de informações, ataque aos mitos, educação da parceria sexual, biblioterapia e audiovisuais, modificação de processos cognitivos irracionais;
- **métodos emotivos** – renovação da confiança e do apoio, autoverbalizações emotivas, técnicas assertivas e de expressividade emocional;
- **métodos comportamentais** – “proibir” a disfunção, experimentar outros prazeres sexuais, uso de lubrificantes na auto-estimulação e masturbação mútua, estimulação oral, “não se auto-observar”/distração, desenvolvimento de técnicas sexuais, desenvolvimento de formas de comunicação para o casal. (Instituto Paulista de Sexualidade, 2001) (Lopes GP; et al., 1995)

Davis et al. (2006) utilizaram 400 µL de gel de testosterona a 5% (dose total de 2 mg), por 16 semanas, em mulheres com nível de testosterona abaixo de 1,2 nmol/L. Por outro lado, a North American Menopause Society recomenda que, embora algumas evidências de estudos controlados e

randomizados indiquem que a testosterona tenha efeitos positivos sobre o desejo, a excitação e o orgasmo, os dados são ainda insuficientes para apoiar a recomendação de seu uso. (Shifren L. et al, 2005)

A terapia de reposição hormonal (TRH – estrogênio e/ou androgênio) possibilita melhora significativa da lubrificação vaginal (dor, “ferida” etc.). A psicoterapia sexual deve ser indicada nas entidades de etiologia psicológica, não devendo prescrever o uso de lubrificantes. (Lopes GP. et al, 2003)

No uso de drogas, em pacientes com anorgasmia, deve-se avaliar a interferência da droga na inibição orgástica e, se necessário, substituí-las, retirá-las ou reduzir suas dosagens. Não há relação entre a dispareunia e o vaginismo com o ciclo da resposta sexual, pois muitas mulheres com tais problemas podem apresentar desejo, excitação e orgasmo preservados. (Lopes GP. et al, 2003)

Diante da alta frequência de causas orgânicas, o tratamento da dispareunia visa sempre ao diagnóstico correto e o ataque à etiologia por meio de medicações ou cirurgias. (Lopes GP. et al, 2003)

O tratamento das DSF deve ser orientado de acordo com a etiologia. Os quadros de natureza psicológica devem ser tratados por meio de psicoterapia sexual. Os agentes farmacológicos, em muitos casos, ainda são experimentais e requerem mais estudos antes de serem ostensivamente utilizados. (Kuriansky JB. et al, 1982)

O óxido nítrico (NO) constitui uma das menores e mais simples moléculas biossintetizadas. (Morris S & Billar TR, 1994) O NO é um radical livre, gasoso, inorgânico, incolor, que possui sete elétrons do nitrogênio e oito do oxigênio, tendo um elétron desemparelhado. (Beckman JS & Koppenol WH, 1996)

Até meados da década de 1980, o NO era considerado apenas membro de uma família de poluentes ambientais indesejáveis e carcinógenos potenciais (James SL, 1995). O interesse pelas funções biológicas do NO foi conseqüente ao

desfecho, praticamente simultâneo, de três linhas de pesquisa, absolutamente independentes, que culminou com um ponto em comum, o envolvimento desta molécula no processo em questão.

A primeira linha de pesquisa constava da investigação do papel do endotélio vascular no processo de relaxamento do vaso sanguíneo. (Garthwaite J. et al, 1989)

A segunda linha de pesquisa tratava da questão da produção de óxidos de nitrogênio pelos mamíferos. (Schmidt HHHW & Walter U, 1994)

A terceira linha de pesquisa referida estava associada à investigação do mecanismo de ação de neurotransmissores. Ferrendelli et al. (1974) demonstraram que o glutamato, um conhecido neurotransmissor, provocava um aumento de guanosina monofosfato ciclase (GMPc) no sistema nervoso central. Miki et al. (1977) demonstraram a ativação da guanilato ciclase cerebral pelo NO. Nessa mesma época, foi constatada a presença de um fator endógeno, de baixo peso molecular, capaz de ativar a guanilato ciclase (GC) em sinaptossomas do cérebro de rato (Deguchi T, 1977) (Yoshikawa K & Kuriyama K, 1988) Posteriormente, o ativador endógeno da GC em células de neuroblastoma foi identificado. (Deguchi T & Yoshioka M, 1982) Naturalmente, nessa época não havia, ainda, qualquer conhecimento do NO como molécula mensageira e tampouco da sua formação a partir da arginina. O estabelecimento da via L-arginina: NO (Palmer RMJ. et al, 1988) e do paralelismo entre síntese de NO e acúmulo de GMPc (Rapaport RM & Murad F, 1983) nas células endoteliais levou vários grupos a pesquisar a existência desta via no sistema nervoso central. Em 1989, foi confirmada a produção de óxido nítrico no sistema nervoso (Bredt DS & Snyder SH, 1989) (Knowles RG. et al, 1989) e demonstrado que o glutamato é o mediador da liberação de NO por receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) estimulados. (Knowles RG. et al, 1989) No ano seguinte, foi isolada do cerebelo de rato e purificada uma isoforma da enzima responsável pela formação de NO, a óxido nítrico sintase (NOS). Atualmente, está bem estabelecido que o NO

resultante da enzima óxido nítrico sintase (e-NOS) tem um papel crucial na proteção do vaso sanguíneo (representado na figura 9). (Oliveira M, 2007)

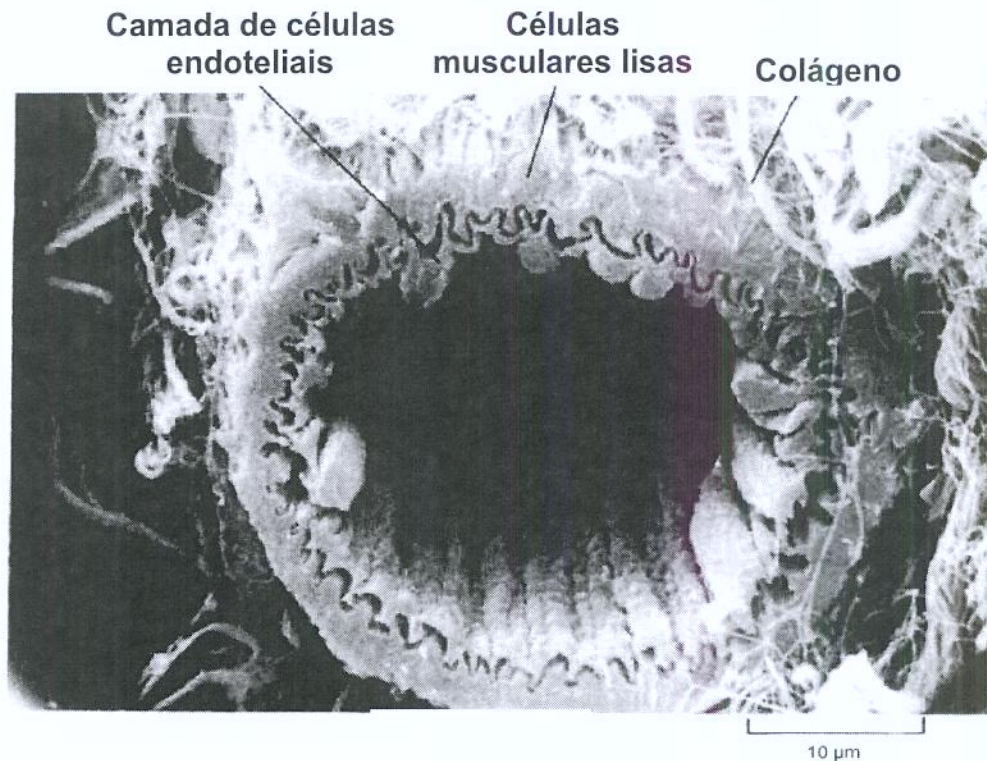


Figura 9- Vaso sanguíneo.³³

A ação do NO está associada a:

- **Manutenção do tônus vascular:** O tônus vascular é normalmente mantido por uma constante liberação de quantidades ínfimas de NO sempre que há um aumento do atrito exercido pelas células circulantes sobre a camada endotelial do vaso, resultando em uma discreta vasodilatação. (Wennmalm A, 1994) Além disso, a pressão sanguínea e o fluxo pulsátil contribuem para regular a liberação de NO em condições fisiológicas. (Nava E & Lüscher TF, 1995)

- **Regulação da pressão sanguínea:** Experimentos com modelos animais comprovam que a inibição de NO resulta em um aumento drástico da pressão arterial. (Nava E & Lüscher TF, 1995)
- **Prevenção da agregação plaquetária:** Através da elevação da GMPc e da diminuição do cálcio (Ca^{++}) intraplaquetário. (Vasta V. et al, 1995)
- **Inibição da adesão de monócitos e neutrófilos ao endotélio vascular:** A adesão de neutrófilos ao endotélio vascular é um complicador importante para a patogênese da aterosclerose. A adesão depende da expressão de moléculas de adesão na superfície da célula endotelial, como a molécula de adesão da célula vascular (VCAM-1), a molécula de adesão intercelular (ICAM), a proteína quimiotática de monócitos (MCP-1), a selectina e as citocinas. Estas moléculas são expressas quando há um aumento do estresse oxidativo na célula endotelial. Doadores de NO têm mostrado potentes inibidores da adesão de monócitos e neutrófilos à camada endotelial. (Kubes P. et al, 1991)
- **Efeito antiproliferativo:** A proliferação das células da camada muscular do vaso tem um papel-chave no estreitamento da luz vascular. Um estímulo proliferativo é o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF). Nesse processo, as células da camada muscular apresentam alterações importantes da sua função, com perda da atividade contrátil. As células musculares podem migrar para a íntima, contribuindo para a hiperplasia desta. Tem sido demonstrado que o NO produzido pelo endotélio vascular ou oriundo de doadores exógenos é capaz de inibir a proliferação da camada muscular, embora o mecanismo de atividade antiproliferativa não esteja completamente esclarecido. (Gewaltig MT & Kojda G, 2002) (Scott-Burden T & Vanhoutte PM, 1993)

- **Efeito antioxidativo:** O estresse oxidativo do vaso contribui para as doenças tromboembólicas. O NO produzido pela e-NOS induz a produção da enzima superóxido dismutase (SOD) na camada muscular do vaso e extracelular, diminuindo o oxigênio (O_2) disponível e, conseqüentemente, a produção de peróxido de nitrito ($ONOO^-$). O NO também induz a síntese de ferritina, que se liga a íons ferro livres e previne a geração de O_2^- . Por outro lado, na presença da placa aterosclerótica, os macrófagos ativados produzem O_2^- , expressam óxido nítrico sintase induzível (i-NOS) e produzem NO. Desta forma, são produzidos $ONOO^-$ e radical hidróxido ($OH\cdot$), comprometendo, ainda mais, a integridade tissular, favorecendo a ativação da coagulação e contribuindo para a obstrução da luz vascular. (Wolin MS, 2000)

O NO derivado das células endoteliais é atualmente considerado essencial para a homeostase vascular e tem sido o alvo para a prevenção de doenças cardiovasculares. (Moilanen E & Vappatalo H, 1995)

Recentemente, o citrato de sildenafil mostrou-se eficaz para tratamento da disfunção erétil no homem. A ação deste medicamento se dá pela inibição potente e seletiva da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), que promove a degradação da GMPc. Assim, o citrato de sildenafil promove a manutenção de níveis elevados de GMPc, responsável pelo relaxamento da musculatura lisa do corpo cavernoso do pênis, facilitando a ereção e mantendo-a por mais tempo. (Marletta MA, 1993)

O aumento do fluxo sanguíneo clitoridiano ocorre em decorrência do estímulo sexual, sendo parte da resposta sexual feminina. (Levin RJ, 1980)³ Sendo, portanto, uma boa forma de avaliar um método de tratamento para disfunção sexual feminina. Podemos observar na figura 10 uma ressonância do clitóris em estado de repouso e na figura 11 após sua estimulação em uma fase pré-orgasmo, apresentando uma congestão venosa local. (Caruso S. et al, 2006)



Figura 10- Clitóris em estado de repouso.

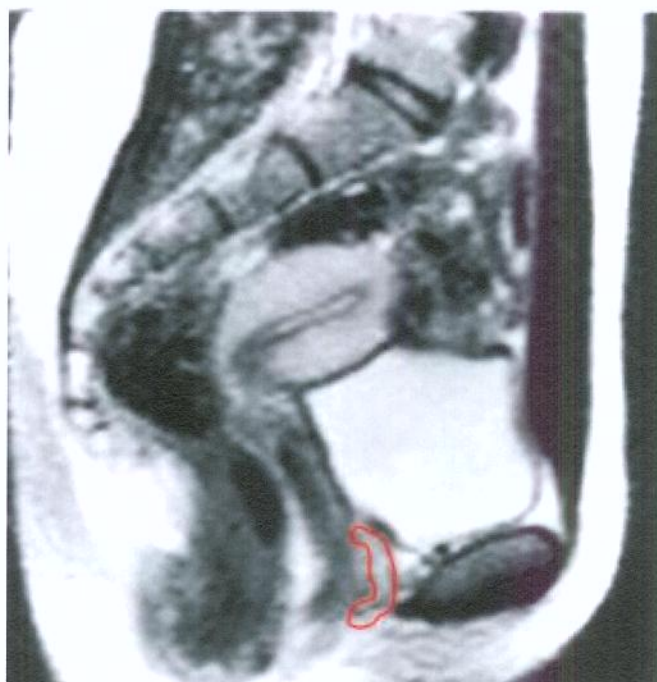


Figura 11- Clitóris em fase pré-orgasmo.

Dessa forma, justifica-se o estudo de formas de induzir o aumento do fluxo sanguíneo clitoridiano, como proposto no presente estudo.

4- PACIENTES E MÉTODOS

4.1- Desenho do Estudo

Este é um estudo prospectivo onde foram avaliadas vinte mulheres normais com vida sexual ativa que se apresentaram como voluntárias no ambulatório de uroginecologia do Hospital das Clínicas da Unicamp, local onde foi realizado este estudo.

4.2- Aspectos Éticos

O trabalho foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp pelo parecer número 060/2006.

Todas as pacientes que participaram deste estudo assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, comprovando que estavam cientes que participavam de um estudo e autorizando utilização os dados colhidos.

4.3- Critérios de Inclusão

As pacientes tiveram de satisfazer as seguintes exigências para serem consideradas elegíveis para participar deste estudo:

- a. Pacientes com idade acima de 18 anos que estivesse na menacme.
- b. Pacientes sem alteração hormonal comprovada por exame laboratorial.
- c. Pacientes sem queixas sexuais avaliada por questionamentos realizados pelo investigador principal (em Apêndice).

4.4- Critérios de Exclusão

Pacientes não foram elegíveis para entrada no estudo se elas preencherem um dos critérios seguintes:

- a. Gravidez.
- b. Disfunção sexual.
- c. Tenha infecções urinária ou vaginal atual.
- d. Menopausa.
- e. Prolapso genital acentuado.
- f. Diabetes.

4.5- Procedimentos

4.5.1- Avaliação inicial

Para a identificação das pacientes que foram submetidas ao estudo, a primeira consulta constou de:

- 1. Dados demográficos da paciente.
- 2. História médica específica.
- 3. Exame físico.

4.5.2- Ultra-sonografia com Doppler da artéria clitoridiana.

Antes de ser realizado o exame de ultra-sonografia Doppler nas pacientes, foi feito um teste para verificarmos qual seria a ação do gel após a aplicação tópica e verificado quantos minutos levaria para atingir o pico de ação. Este teste foi realizado com aplicação tópica, no investigador do estudo, e realizado o exame de ultra-sonografia Doppler anotando todas as variações hemodinâmicas até atingir o pico de ação do gel, o que encontramos com

aproximadamente quinze minutos da aplicação do gel de NO. Já a concentração adequada para o gel que utilizamos foi fornecida pelo Instituto de Química da Unicamp, responsável pela produção deste gel.

Nas pacientes foi realizado inicialmente o exame de ultra-sonografia com Doppler da artéria clitoridiana sem a utilização do gel doador de óxido nítrico para observar os valores basais do fluxo. A análise hemodinâmica incluiu velocidade sistólica de pico, velocidade diastólica e índice de resistência. Em seguida, foi aplicado um mililitro do gel doador de óxido nítrico com concentração de 100 micromolar sobre o clitóris e após quinze minutos realizou-se um novo exame de ultra-sonografia com Doppler, para comparar o valores hemodinâmicos iniciais com os valores pós aplicação do gel. O exame foi realizado com um probe linear da marca Toshiba de 7,5 MHz via translabial. Sempre realizado pelo mesmo examinador utilizando à mesma técnica.

4.6- Variáveis e Conceitos

Velocidade máxima (Vmáx) é a velocidade sistólica de pico arterial.

Velocidade mínima (Vmín) é a velocidade diastólica do vaso.

Índice de resistência (IR) é a resistência apresentada pelo vaso para o fluxo sanguíneo, essa é calculada subtraindo do valor da velocidade sistólica o valor da velocidade diastólica e o resultado divide-se pela velocidade sistólica:

$$IR = \frac{Vmáx - Vmín}{Vmáx}$$

4.7- Análise Estatística

Para análise estatística foi utilizado o teste de Wilcoxon pareado. Foi determinado nível de significância de 5% ($p < 0,05$) para rejeição da hipótese de nulidade.

5- RESULTADOS

Na Tabela 1 encontram-se os resultados dos parâmetros ultra-sonográficos analisados.

Tabela 1- Resultados dos parâmetros ultra-sonográficos analisados

	N	Média	Mínimo	Máximo	Desvio Padrão
V1 Pré Gel	20	104 cm/s	15	117	22
V2 Pré Gel	20	107 cm/s	100	116	5
Resistência Pré Gel	20	105 cm/s	100	112	4
V1 Pós Gel	20	109 cm/s	100	119	6
V2 Pós Gel	20	106 cm/s	100	115	5
Resistência Pós Gel	20	107 cm/s	100	114	4

Legenda:

V1 Pré Gel= Velocidade sistólica inicial

V2 Pré Gel= Velocidade diastólica inicial

Resistência Pré Gel= Resistência do vaso pré aplicação do gel de NO

V1 Pós Gel= Velocidade sistólica após aplicação do gel de NO

V2 Pós Gel= Velocidade diastólica após aplicação do gel de NO

Resistência Pós Gel= Resistência do vaso após aplicação do gel de NO

Após a realização da ultra-sonografia Doppler, foi analisada a velocidade sistólica inicial e após quinze minutos da aplicação do gel de NO, as quais foram significativamente diferentes ($p=0,002$) (Figura 12).

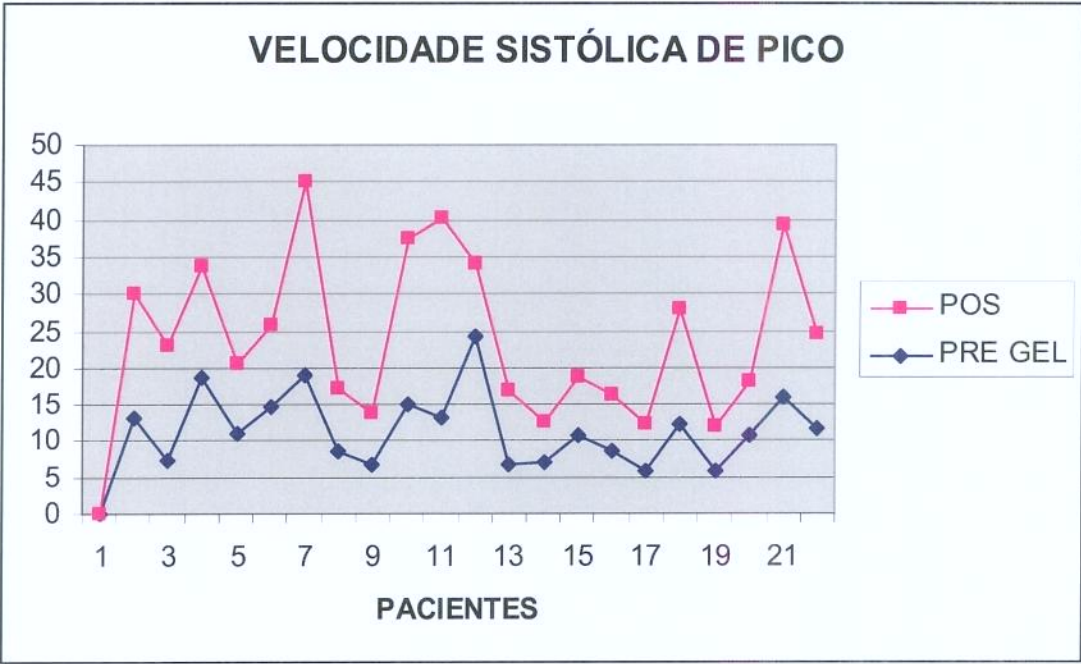


Figura 12- Variação da velocidade sistólica

Quando analisado a velocidade diastólica inicial e após 15 minutos de aplicação do gel de NO a diferença foi considerada significativa com $p=0,043$.

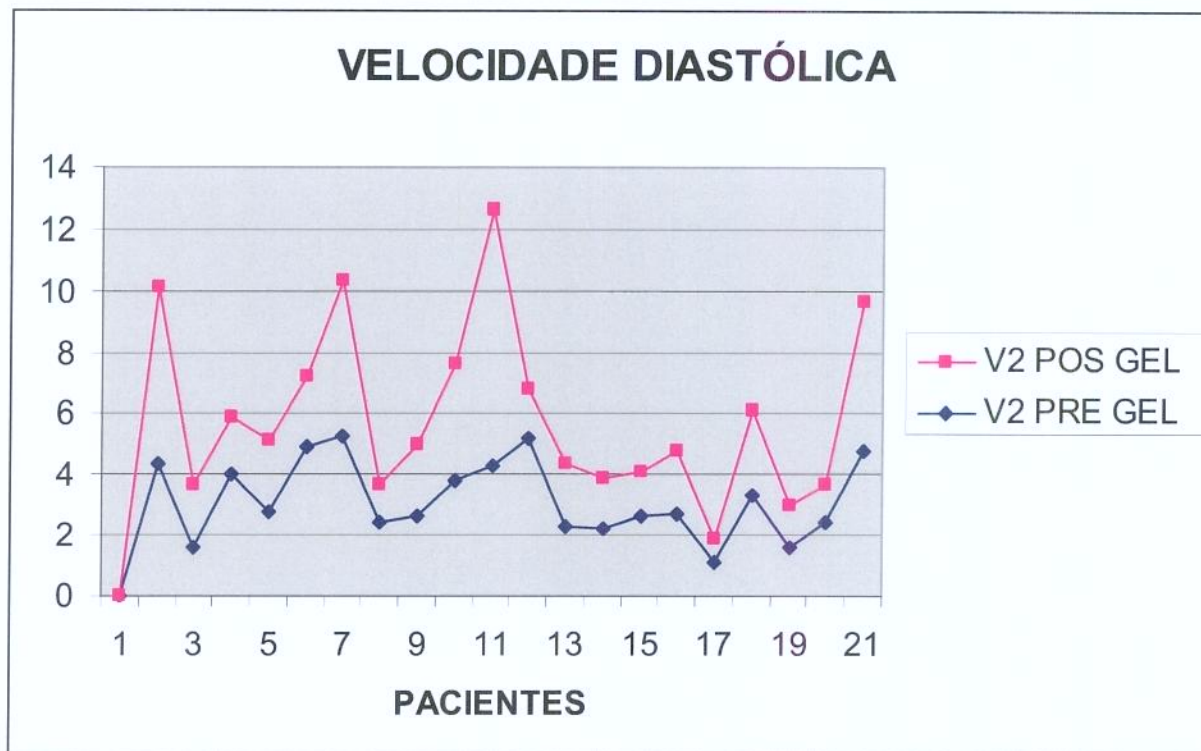


Figura 13- Variação da velocidade diastólica

Já quando foi analisada a resistência inicial para resistência após 15 minutos de aplicação do gel de NO a diferença foi considerada significativa com $p=0,005$.

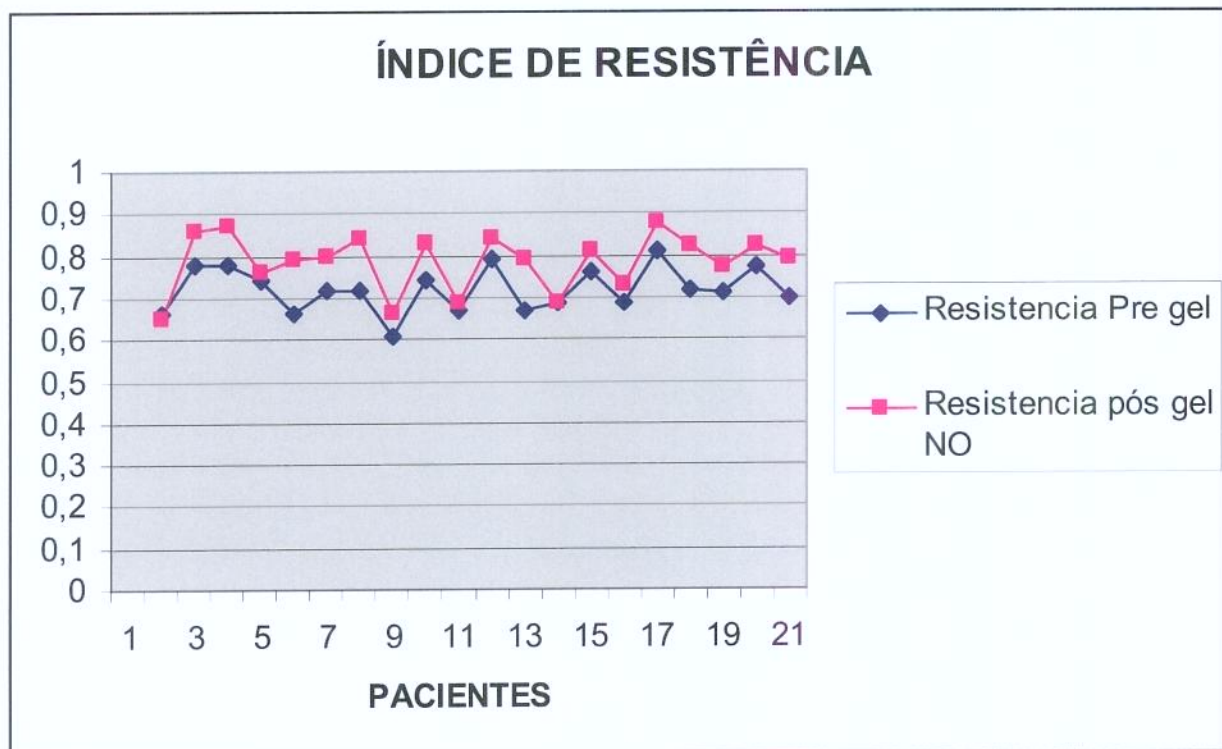


Figura 14- Variação da resistência.

A resistência após a aplicação do gel, sofreu uma diminuição comparando a resistência inicial devido à vasodilatação local causada pelo gel de NO(fig. 16) e com aumento do fluxo sanguíneo na artéria clitoridiana esta resistência é aumentada em consequência ao ingurgitamento clitoridiano (fig. 17). Portanto, a média da resistência inicial para resistência após quinze minutos de aplicação do gel doador de óxido nítrico apresentou um aumento devido à congestão venosa local. Alteração que podemos observar nos resultados das ultra-sonografias ilustradas a seguir:

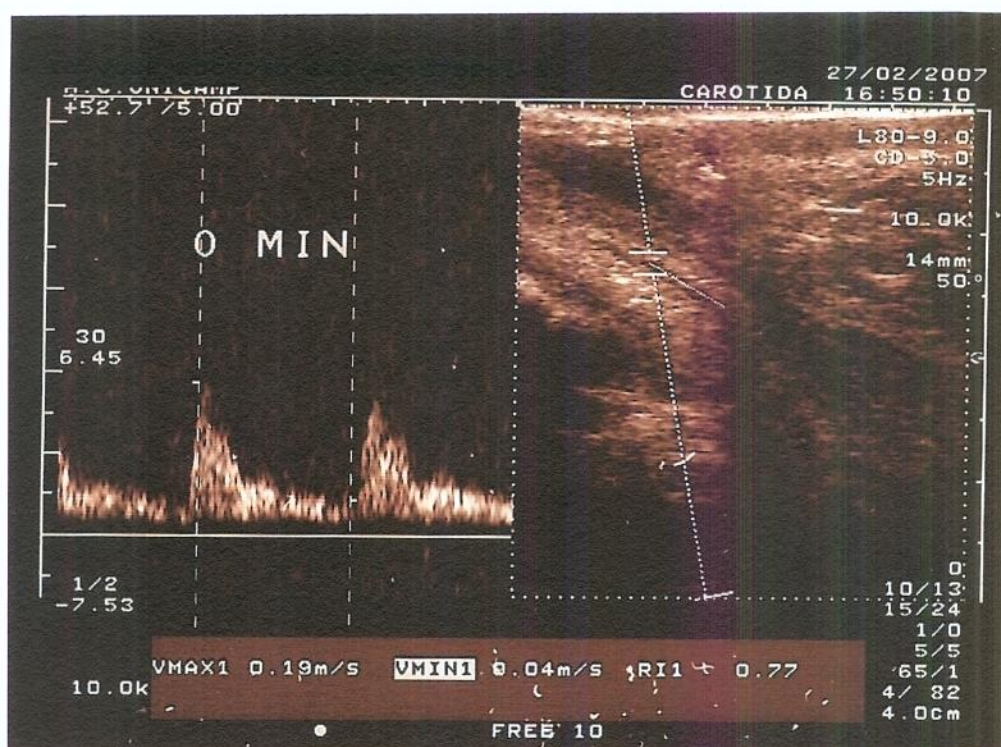


Figura 15- Ultra-sonografia Doppler antes da aplicação do gel doador de NO, com resistência do vaso igual 0.77.

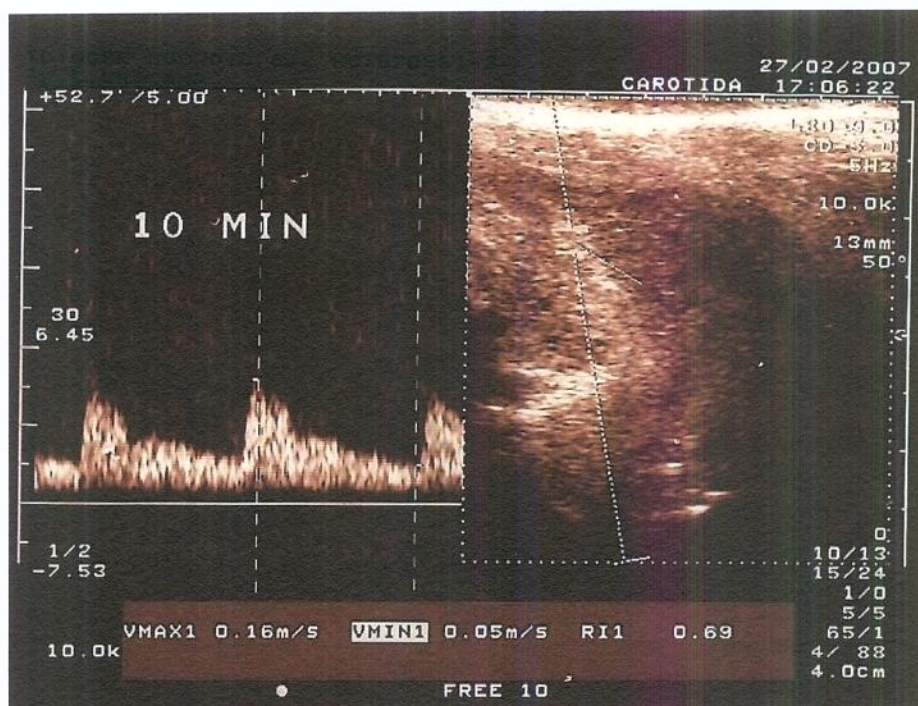


Figura 16- Ultra-sonografia Doppler após 10 minutos de aplicação do gel doador de óxido nítrico, apresentando uma queda na resistência do vaso para 0.69.

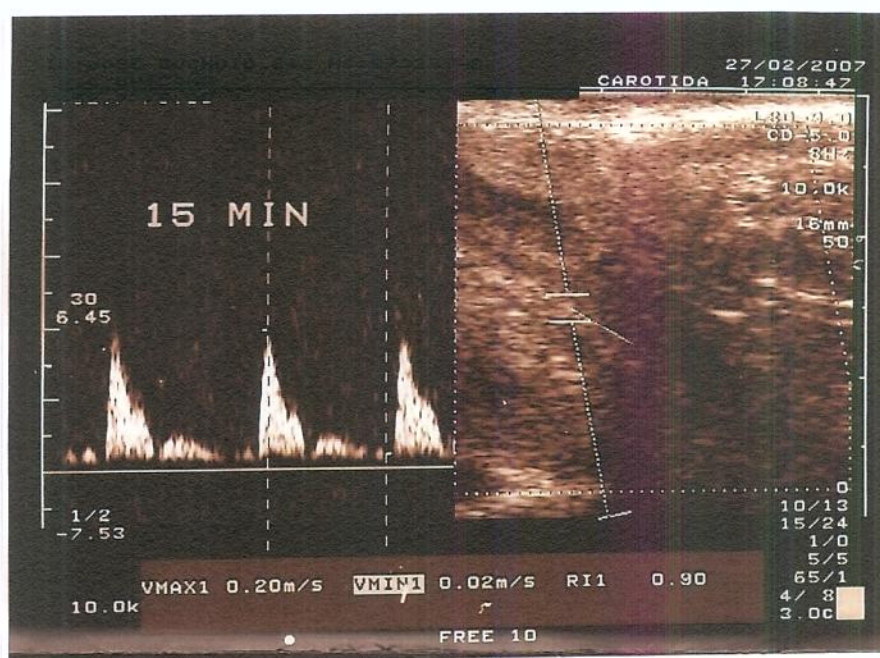


Figura 17- Ultra-sonografia Doppler após 15 minutos de aplicação do gel doador de NO já com o aumento da resistência do vaso para 0.90 devido à congestão venosa local.

Apesar de todas pacientes avaliadas pelo exame de ultra-sonografia Doppler ter apresentado um aumento da resistência inicial do vaso para a resistência após 15 minutos de aplicação do gel doador de óxido nítrico, essa alteração apresentou uma grande variação de paciente para paciente como podemos observar nos exames ilustrados abaixo:

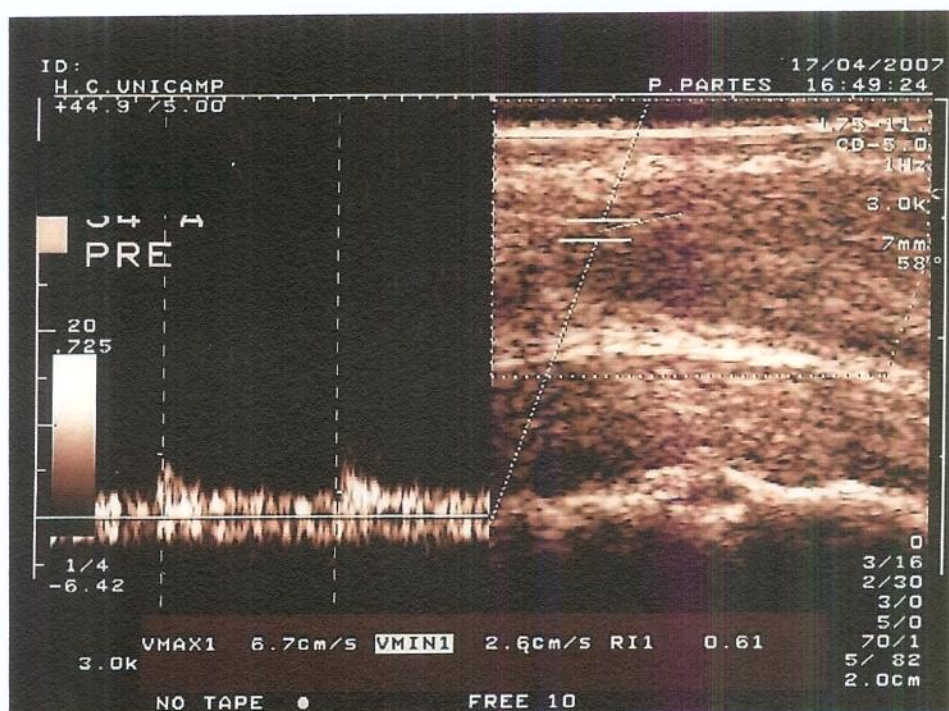


Figura 18- Exame de ultra-sonografia Doppler com resistência inicial do vaso de 0.61.

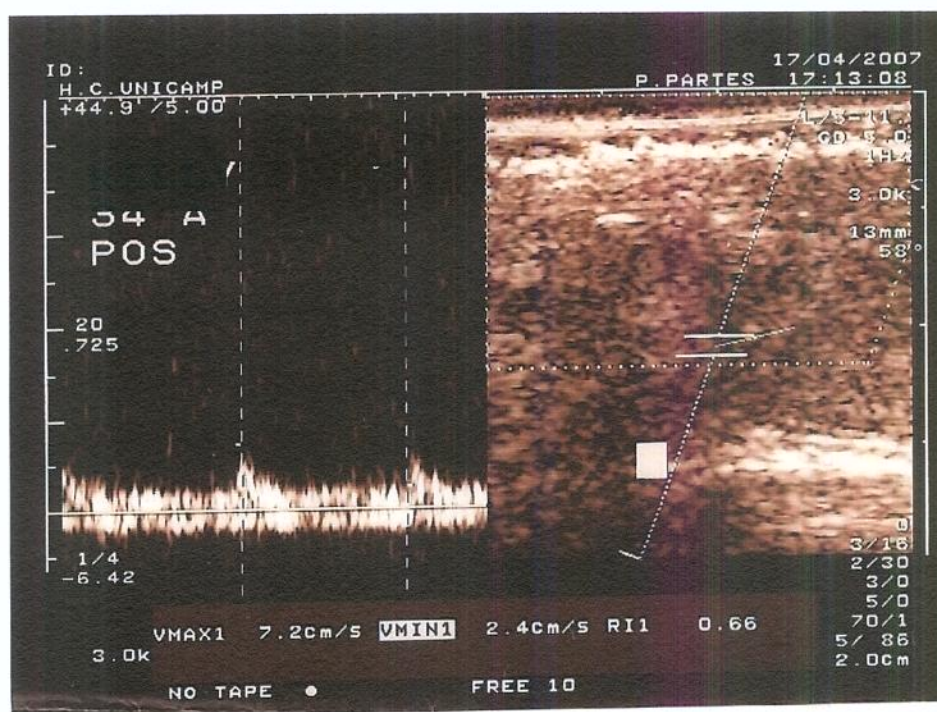


Figura 19- Exame de ultra-sonografia Doppler com um pequeno aumento da resistência inicial do vaso para resistência após 15 minutos de aplicação do gel doador de NO para 0.66.

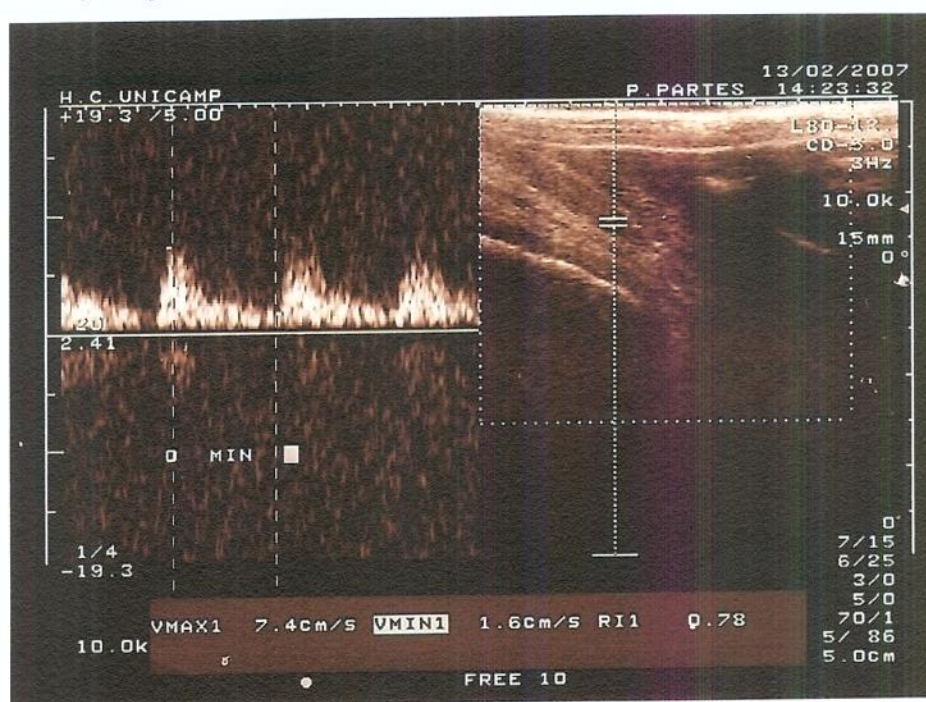


Figura 20- Exame de ultra-sonografia Doppler com resistência inicial do vaso de 0.78.

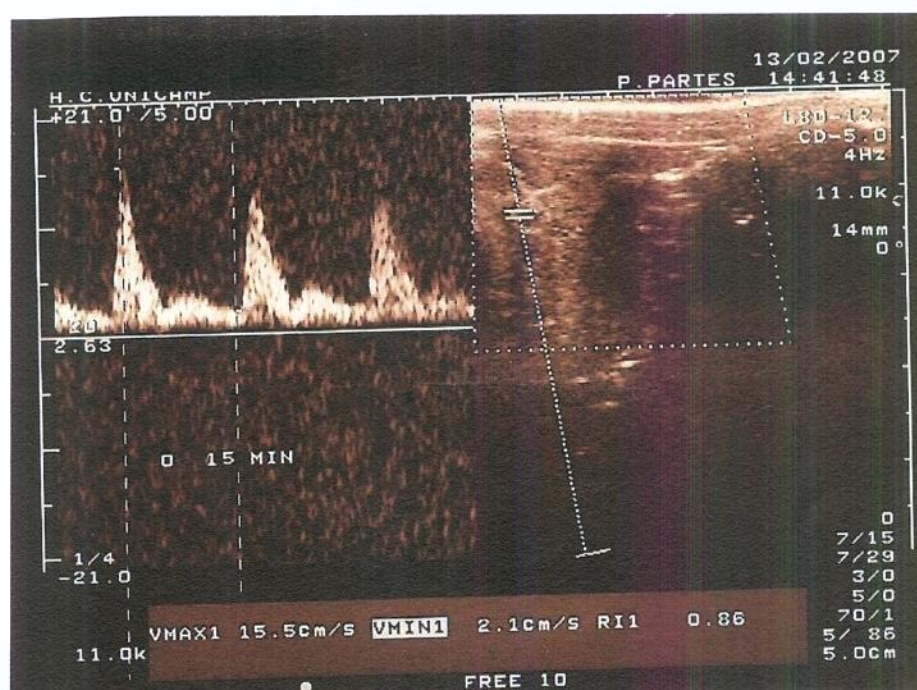


Figura 21- Exame de ultra-sonografia Doppler apresentando grande aumento da resistência do vaso para após 15 minutos de aplicação do gel doador de NO, comparada com valor inicial. Resistência igual a 0.86.

6- DISCUSSÃO

Como podemos observar na figura 22, a síntese do NO resulta da oxidação de um dos dois nitrogênios guanidino da L-arginina, que é convertida em L-citrulina. Esta reação é catalisada pela enzima NO-sintase (NOS). (Marletta MA, 1993) (Moncada S. et al, 1991) Estudos bioquímicos e análise seqüencial de aminoácidos revelaram que estas isoformas representam uma família de proteínas e, aparentemente, são produtos de três genes distintos. Assim, as isoformas da NOS são agrupadas em duas categorias, a NOS constitutiva (c-NOS), dependente de íons cálcio (Ca^{++}) e de calmodulina, que está envolvida na sinalização celular, e a NOS induzível (iNOS), produzida por macrófagos e outras células ativadas por citocinas. (Marletta MA, 1994) (Moncada S. et al, 1991)

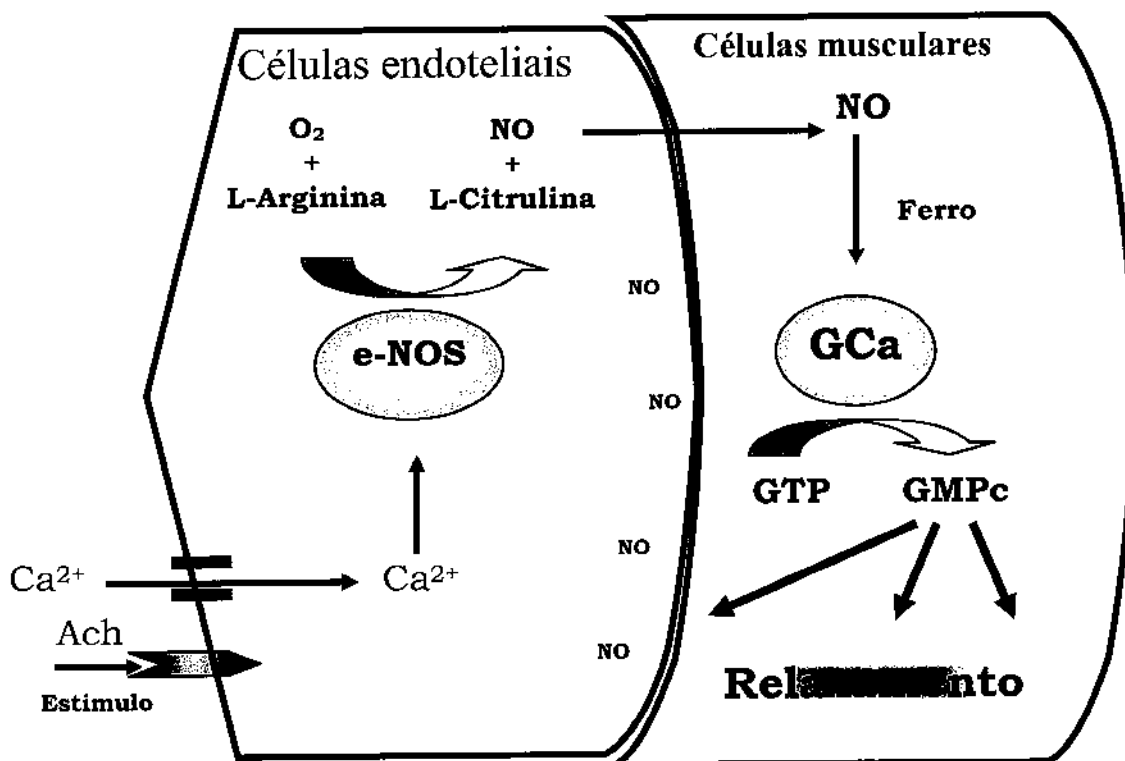


Figura 22- Processo de produção de óxido nítrico que leva a vasodilatação.

A c-NOS e a i-NOS diferem quanto ao peso molecular, à forma de ativação e à capacidade de síntese de NO (Moncada S. et al, 1991) A isoforma constitutiva compreende a NOS neuronal (n-NOS, tipo I), presente normalmente nos neurônios (Bredt DS. et al, 1989) (Knowles RG. et al, 1989), e a NOS endotelial (e-NOS, tipo II), presente normalmente nas células endoteliais vasculares (Moncada S et al, 1991) e nas plaquetas. (Radomski MW. et al, 1990)

O NO produzido pelas células endoteliais tem um papel essencial no processo de relaxamento do vaso sanguíneo. Em condições fisiológicas, o relaxamento vascular ocorre quando receptores da membrana das células endoteliais são ativados por estímulos solúveis (incluindo-se acetilcolina, bradicinina, adenosina difosfato, substância P, serotonina e outros) ou quando há um aumento do atrito exercido pelas células circulantes sobre a camada endotelial, levando à ativação da e-NOS presente nestas células e à conseqüente produção de NO. (Busconi L & Michel T, 1993) A e-NOS está estrategicamente ancorada à membrana da célula endotelial, o que favorece a presença de grandes quantidades de NO próximo à camada muscular do vaso e às células sanguíneas circulantes. Em resposta a agonistas como a bradicina, ocorre a fosforilação da e-NOS, determinando sua translocação para o citosol. Este mecanismo provavelmente tem um papel na regulação da produção de NO in situ e na sua atividade biológica. (Michel T. et al, 1993) O NO produzido na célula endotelial difunde-se rapidamente para a célula muscular e para o lúmen vascular. A difusão rápida e a facilidade com que esta molécula penetra em outras células, graças ao seu pequeno tamanho e à sua característica lipofílica, são cruciais para o entendimento das suas atividades biológicas (Moncada S et al, 1991). No interior da célula muscular, o NO interage com o ferro do grupo heme da enzima guanilato ciclase, acarretando uma alteração da conformação desta enzima, tornando-a ativa (GCa). A GCa catalisa a saída de dois grupamentos fosfato da molécula de guanosina trifosfato (GTP), resultando na formação de guanosina monofosfato cíclica (GMPc). O sistema GCGMPc parece ter uma importância central para a ação fisiológica do NO (Lenhinger AL, 1986) (Snyder SH & Bredt DS, 1992).

O aumento da concentração de GMPc na célula muscular resulta no relaxamento desta célula. O mecanismo de relaxamento envolve a diminuição da entrada de Ca^{++} para a célula, a inibição da liberação de Ca^{++} do retículo endoplasmático e o aumento do seqüestro de Ca^{++} para o retículo endoplasmático. (Gewaltig MT & Kojda G, 2002)

Desde a sua primeira descrição como um fator relaxante, em 1987, o óxido nítrico (NO) foi considerado um dos principais mensageiros bioquímicos, com uma ampla gama de funções e ampla distribuição no humano. A aparente simplicidade química do NO o têm sugerido como um promissor agente terapêutico. Muitos dos problemas de doação da droga são evitados quando se lida com a pele, com aplicação tópica de doadores de NO. (Seabra AB. et al, 2004)

Embora a extensa gama de funções do NO existem dúvidas como, para onde terapias baseadas neste radical livre poderiam ser pertinente, os dados mais recentes in vivo dão forte indicações das condições específicas em que a terapia com NO pode ser benéfica, como cicatrização de feridas diabéticas, infecções cutâneas e o tratamento da psoríase. (Seabra AB. et al, 2007)

A S-nitroglutathione (GSNO) foi incorporadas em hidrogel do copolímero em bloco poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno) (PEO-PPO-PEO) da marca comercial Pluronic F-127. Pluronic F-127 é um polímero biocompatível e já é utilizado em formulações farmacêuticas. (Yokoyama M, 1992) (Henry RL. et al, 1989)

Por serem constituídos por blocos hidrofílicos (PEO) e blocos hidrofóbicos (PPO) (Figura 23), este copolímero exibe uma característica única: sofre gelificação reversível com o aumento da temperatura e/ou concentração, que pode ser revertida através do abaixamento da temperatura. Esta propriedade permite que soluções do copolímero em altas concentrações (~20 % m/m) se comportem como fluidos a baixas temperaturas (~5° C) e como géis semi-sólidos rígidos temperatura fisiológica (37° C) ou acima desta temperatura. (Yokoyama M, 1992) (Henry RL. et al, 1989)

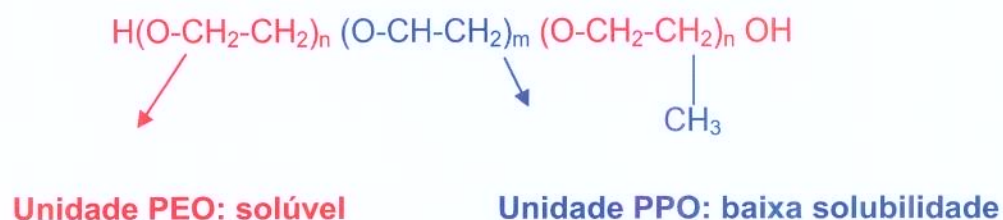


Figura 23- Copolímero em bloco PEO-PPO-PEO.

A Figura 23 mostra a representação do diagrama de fases deste copolímero. (Wanka G. et al, 1994) O diagrama mostra que em temperaturas baixas (abaixo de 10°C) a solução do copolímero F-127 se mantém como solução isotrópica, em toda a faixa de concentração. Wanka et al. (1994), mostraram, através de medidas de tensão superficial, que toda a região isotrópica é formada por soluções contendo micelas, exceto na região com temperaturas e concentrações de F-127 muito baixas. Com o aumento da temperatura (acima de 20 °C) as micelas se empacotam formando uma estrutura cúbica, e nesta região as soluções se apresentam na forma de hidrogel. Em temperaturas altas, ocorre a fusão do gel obtendo-se novamente um líquido. Nesta região os cristais de F-127 coexistem com a solução micelar estruturada em sua forma cúbica, entretanto, a rigidez do gel é perdida.

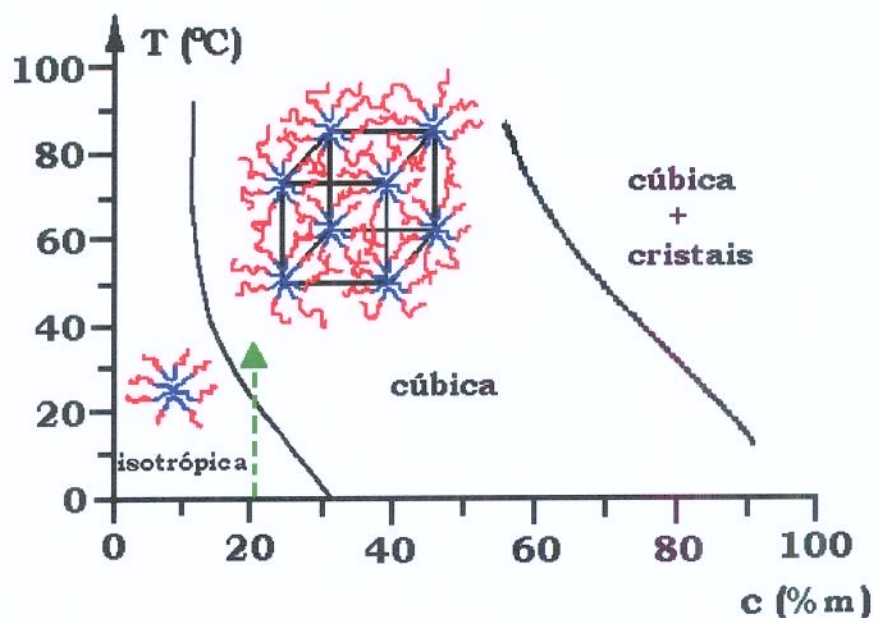


Figura 24- Representação do diagrama de fases do F-127 (Wanka et al., 1994).

A Figura 24 mostra uma representação esquemática da formação de micelas e do hidrogel com o aumento de temperatura e/ou concentração. Em temperaturas e/ou concentrações baixas as macromoléculas estão dissolvidas na solução aquosa. O processo de micelização inicia-se com o aumento da temperatura e/ou concentração com a segregação dos segmentos polares (unidades de óxido de etileno) os quais se voltam para a água e dos apolares (unidades de óxido de propileno), os quais se voltam para o interior das micelas. Em concentrações suficientemente altas (acima de 20% m/m de Pluronic F-127) e com o aumento da temperatura, as micelas assumem um arranjo de empacotamento cúbico formando o hidrogel. (Wanka G. et al, 1994)

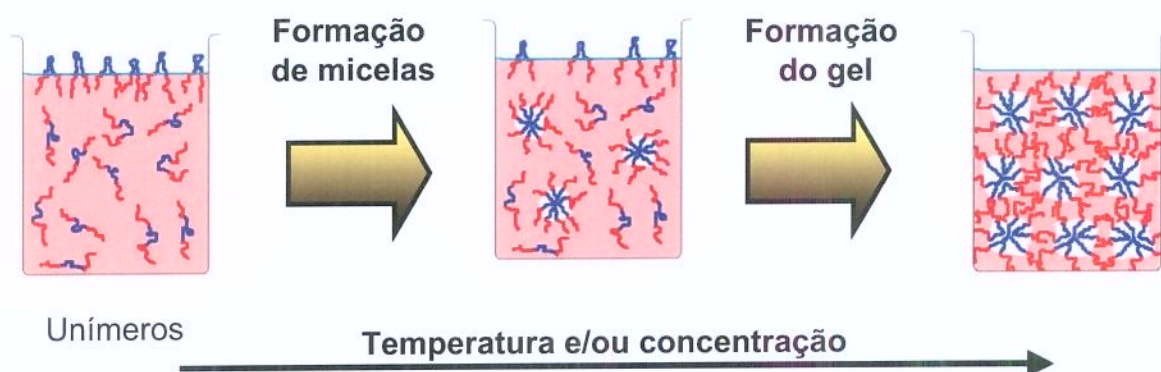


Figura 25- Representação esquemática do processo de micelização e gelificação devido ao aumento de temperatura e/ou concentração. Os segmentos vermelhos representam as unidades de poli(óxido de etileno) e os segmentos azuis representam as unidades de poli(óxido de propileno).

Devido a esta propriedade, esses copolímeros vêm sendo utilizados para liberação controlada de drogas, (Wang YY. et al, 2001) no recobrimento de feridas, como veículo na administração de drogas via intramuscular ou subcutânea, (Paavola A, 2000) ou associado a outras formas de liberação como micro e nano esferas. (Jackson JK. et al, 2000) Por sofrerem gelificação com o aumento da temperatura, esses hidrogéis permitem a incorporação dos S-nitrosotióis (RSNOs), em baixas temperaturas, obtendo-se um líquido viscoso, o qual pode ser aplicado na pele (Seabra AB. et al, 2004), em feridas (Henry RL & Schomolka IR, 1989), ou injetado em injeções subcutâneas. (Guzmán M. et al, 1992) Em contato com a temperatura fisiológica, o líquido viscoso de Pluronic gelifica, permitindo a difusão de drogas para um sítio específico de aplicação.

Além de permitirem a liberação controlada de drogas, hidrogéis de F-127 aumentam a estabilidade de proteínas e facilitam a manipulação e a permeabilidade de drogas. (Wang YY. et al, 2001) Como estes géis são transparentes, eles permitem a irradiação de drogas que tenham a capacidade de liberar o princípio ativo fotoquimicamente. Esta característica permite a liberação

fotoquímica de NO a partir de RSNOs incorporados nesta matriz. (Shishido SM. et al, 2000)

Pluronic_ F127 é um polímero biologicamente estudado, que é usado em formulações de medicamentos controlados. Como, para cobertura de queimadura, administração retal, oftalmológicos, parenteral, nasal ou administração subcutânea. A utilização de hidrogel tópico como droga doadora pode permitir a liberação controlada de GSNO na microcirculação cutânea resultando em uma vasodilatação local, não dependente e sem alteração na circulação sistêmica. (Seabra AB. et al, 2004)

Devido a esta vasodilatação surge a perspectiva da utilização deste gel doador de NO para casos selecionados de mulheres com disfunção sexual.

7- CONCLUSÃO

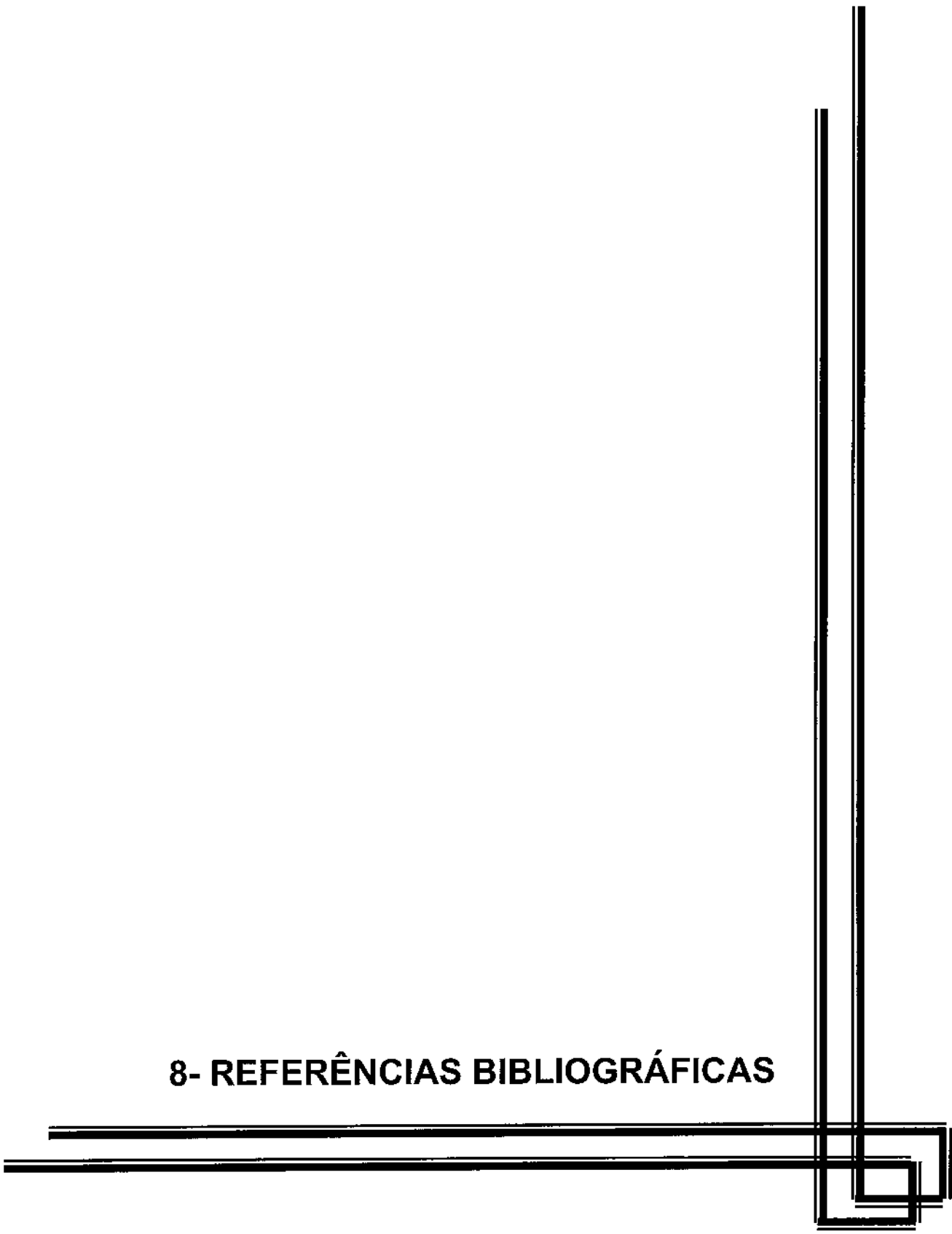
A utilização tópica deste gel doador de óxido nítrico foi eficaz para aumentar o fluxo sanguíneo na região clitoridiana.

A velocidade sistólica de pico inicial aumentou após quinze minutos da aplicação do gel doador de óxido nítrico.

A velocidade diastólica após quinze minutos da aplicação do gel doador de óxido nítrico aumentou em relação a velocidade diastólica inicial.

O índice de resistência final aumentou em comparação ao índice de resistência inicial.

8- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Beckman, J.S. & Koppenol, W.H. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. *Am. J. Physiol.*, 1996; 271: C1424-37.
2. Wyman JF; Harkins SW; Choi SC; Taylor JR; Fantl JA. Psychosocial Impact of Urinary Incontinence in Women. *Obstet Gynaecol.* Vol. 70(3); Part. 1: 378-80. sep 1987.
3. Levin RJ: The physiology of sexual function in women. *Clin Obstet Gynaecol* 7:213-252,1980.
4. Gozzo, T.O.; Fustinoni, S.M.; Barbieri, M.; Roehr, W.M.; Freitas, I.A. Sexualidade feminina: compreendendo seu significado. *Rev.latino-am. Enfermagem*, Ribeirão Preto, julho 2000; v. 8, n. 3, p. 84-90.
5. Laplanche, J. Vida e morte em psicanálise. Porto Alegre: Artes Médicas, 1995; 619.
6. Sobotta, J. Atlas de Anatomia Humana. Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2006; v.22, p. 243.
7. Anita H. Clayton MD (2007) Epidemiology and Neurobiology of Female Sexual Dysfunction .*The Journal of Sexual Medicine* novembro 2007; 4 (s4), 260–268.
8. Achdari, C & Dwyer, PL. **Sexual function and pelvic floor disorders**. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, v.19, n.6, p. 993-1008. 2005.
9. Diamantino, E.M.V. et al. Aspectos básicos da sexualidade humana na parte clínica. Parte II. *Femina*, 1993; v. 21, n. 11, p. 1152-80.
10. Abdo, C. Estudo da Vida Sexual do Brasileiro. São Paulo: Editora Bregantini, 2004; p. 57-129.
11. Basson, R. et al. Report of International Consensus Development Conference on Female Sexual Dysfunction: Definitions and Classifications. *The Journal of Urology*, março 2000; 163: 888-893.

12. Caridade, A. Abordagem corporal em terapia sexual. Recife, maio 1995; 619-20.
13. Modell G, May RS, Catholi CR. Facts of bupropiona on orgastic dysfunction of non depressed patients: a pilot study. *J Sex Mar Ther*, 2000; 26: 231-40.
14. Instituto Paulista de Sexualidade. Aprimorando a saúde sexual – manual de técnicas de terapia sexual. São Paulo: Summus Editorial, 2001.
15. Lopes GP, Torres DO, Nascimento LG, Marques CM, Maia MB, Montgomery M. Patologia e terapia sexual. Rio de Janeiro: Medsi Editora, 1995; 29-33.
16. Lopes, G.P.; Claro, J.A.; Rodrigues Junior, O.M. Disfunções sexuais femininas. *International Braz J Urol*. Novembro2003; Volume 29: 29-34.
17. Davis, S.R. et al. - Effects of aromatase inhibition on sexual function and well-being in postmenopausal women treated with testosterone: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 13 (1): 37-45, 2006.
18. Shifren, L. et al. - The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society [NAMS Position Statement]. *Menopause* 12 (5): 497-511, 2005.
19. Kuriansky JB, Sharpe L, O'Connor D. The treatment of anorgasmia: long term effectiveness of a short term behavioral group therapy. *J Sex Mar Ther*, 1982; 8: 29-43.
20. Morris, S.M. & Billiar, T.R. New insights into regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am. J. Physiol.*, 1994; 266: E829-39.
21. James, S.L. Role of nitric oxide in parasitic infections. *Microbiol.Rev.*, 1995; 59(4): 533-47.
22. Garthwaite, J. et al. NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices. *Eur. J. Pharmacol.*, 1989; 172: 413-6.
23. Schmidt, H.H.H.W. & Walter, U. NO at work. *Cell*, 1994; 78: 919-25.
24. Ferrendelli, J.A. et al. Elevation of cyclic GMP levels in central nervous system by excitatory and inhibitory amino acids. *J. Neurochem.*, 1974; 22: 535-40.

25. Miki, N. *et al.* Activation of cerebral guanylate cyclase by nitric oxide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1977; 75: 851-6.
26. Deguchi, T. Endogenous activating factor for guanylate cyclase in synaptosomal soluble fraction of rat brain. *J. Biol. Chem.*, 1977; 252: 7617-9.
27. Yoshikawa, K. & Kuriyama, K. Characterization of cerebellar guanylate cyclase using N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. Presence of two types of guanylate cyclase in soluble and particulate fractions. *Biochim. Biophys. Acta*, 1988; 157: 87-94.
28. Deguchi, T. & Yoshioka, M. Arginine identified as an endogenous activator for soluble guanylate cyclase from neuroblastoma cells. *J. Biol. Chem.*, 1982; 257:10147-52.
29. Palmer, R.M.J.; Ashton, D.S. & Moncada, S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, 1988; 333: 664-6.
30. Rapoport, R.M. & Murad, F. Agonist induced endotheliumdependent relaxation in rat thoracic aorta may be mediated through cyclic GMP. *Circ. Res.*, 1983; 52: 352-7.
31. Brett, D.S. & Snyder, S.H. Nitric oxide mediates glutamate-linked enhancement of cGMP levels in the cerebellum. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989; 86: 9030-3.
32. Knowles, R.G. *et al.* Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: a transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989; 86: 5159-62.
33. Oliveira, M. Doadores de Óxido Nítrico: Ações fisiológicas e terapêuticas. 2007; 12.
34. Wennmalm, A. Endothelial nitric oxide and cardiovascular disease. *J. Int. Med.*, 1994;235: 317-27.
35. Nava, E. & Lüscher, T.F. Endothelium-derived vasoactive factors in hypertension: nitric oxide and endothelin. *J. Hypert.*, 1995; 13(suppl. 2): S39-48.

36. Vasta, V. *et al.* Identification of a specific transport system for Larginine in human platelets. *Bioch. Biophys. Res. Commun.*, 1995; 206(3): 878-84.
37. Kubes, P. *et al.* Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1991; 88: 4651-5.
38. Gewaltig, M.T. & Kojda, G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potencial. *Cardiovasc. Research*, 2002; 55: 250-60.
39. Scott-Burden, T. & Vanhoutte, P.M. The endothelium as a regulator of vascular smooth muscle proliferation. *Circulation*, 1993; 87(suppl. 5): 51-5.
40. Wolin, M.S. Interations of oxidants with vascular signaling systems. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2000; 20:1430-42.
41. Moilanen, E. & Vappatalo, H. Nitric oxide in inflammation and immune response. *Ann. Med.*, 1995; 27: 359-67.
42. Marletta, M.A. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J. Biol. Chem.*, 268(17): 12231-4, 1993.
43. Caruso, S. *et al.* Changes in clitoral blood flow in premenopausal women affected by type 1 diabetes after single 100-mg administration of sildenafil. *Urology*, Jul 2006; 68(1):161-5.
44. Organização mundial de saúde, definição de saúde; The WHOQOL Group 1995. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): position paper from the WorldHealth Organization. *Social Science and Medicine* 10:1403-1409.
45. Rosen RC, Phillips NA, Gndrano NC III *et al.* Oral phentolamine and female sexual arousal disorder. *J Sex Marital Ther.* 25:137-144, 1999.
46. The Free Encyclopedia Wikipedia, November 2007. Available: http://en.wikipedia.org/wiki/Nitric_oxide
47. Hause-Kronberger C, Cheung A, Hacker GW *et al.* Peptidergic innervation of the human clitoris. *Peptides.* 20:539-543, 1999.

48. Ricardo KFS, Shishido SM, Oliveira MG et al: Characterization of the hypotensive effect of S-nitroso-N-acetylcysteine in normotensive and hypertensive conscious rats. *Nitric Oxide*. 7:57-66, 2002.
49. Seabra, A. B. et al. S-nitrosoglutathione-containing hydrogel increases dermal blood flow in streptozotocin-induced diabetic rats. *British Journal of Dermatology*. 2007; 156, pp814–818.
50. Moncada, S. et al. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol. Reviews*, 1991; 43(2): 109-42.
51. Marletta, M.A. Nitric oxide synthase: aspects concerning structure and catalysis. *Cell*, 1994; 78: 927-30.
52. Bredt, D.S. & Snyder, S.H. Nitric oxide mediates glutamate-linked enhancement of cGMP levels in the cerebellum. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989; 86: 9030-3.
53. Knowles, R.G. et al. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: a transduction mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1989; 86: 5159-62.
54. Moncada, S. et al. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol. Reviews*, 1991; 43(2): 109-42.
55. Radomski, M.W. et al. An L-arginine: nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1990; 87: 5193-7.
56. Busconi, L. & Michel, T. Endothelial nitric oxide synthase. *J. Biol. Chem.*, 1993; 268(12): 8410-3.
56. Michel, T. et al. Phosphorylation and subcellular translocation of endothelial nitric oxide synthase. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1993; 90: 6252-6.
57. Lehninger, A.L. *Princípios de bioquímica*. São Paulo: Sarvier, 1986.
58. Snyder, S.H. & Bredt, D.S. Biological roles of nitric oxide. *Scientific American*, maio 1992; 28-35.

59. Seabra, A. B. et al. Topically applied S-nitrosothiol-containing hydrogels as experimental and pharmacological nitric oxide donors in human skin. *British Journal of Dermatology*.2004; 151: 977–983.
60. Yokoyama M. Block copolymers as drug carriers. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1992;9:213-248.
61. Henry RL, Schomolka IR. Burn wound coverings and the use of poloxamer preparations. *Crit Rev Biocompatibility* 1989;5:207-220.
62. Wanka G, Hoffmann H, Ulbricht W. Phase diagrams and aggregation behavior of poly(oxyethylene)-poly(oxypropylene)-poly(oxyethylene) triblok copolymers in aqueous solutions. *Macromolecules* 1994;27:4145-4159.
63. Wang YY, Hong CT, Fang JY. In vitro and in vivo evaluations of topically applied capsaicin and nonivamide from hydrogels. *Int J Pharm* 2001;224: 89-104.
64. Paavola A, Kilpelainen I, Yliruusi J, Rosenberg P. Controlled release injectable liposomal ge of ibuprofen for epidural analgesia. *Int J Pharm* 2000;199:85-93.
65. Jackson JK, Springate MK, Hunter WL, Burt HM. Neutrophil activation by plasma opsonized polymeric microspheres: inhibitory effect of Pluronic F 127. *Biomaterials* 2000; 21:4183-1491.
66. Guzmán M. García FF, Molpeceres J, Aberturas MR. Polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymer gels as sustained release vehicles for subcutaneous drug administration. *Int J. Pharm* 1992;80:119-127.
67. Shishido SM, de Oliveira MG. Polyethylene glycol matrix reduces the rates of photochemical and thermal release of nitric oxide from S-nitroso-N-acetylcysteine. *Photochem Photobiol* 2000;71:273-280.

9- APÊNDICES

APÊNDICE 1- Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.htm

CEP, 25/03/08
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 060/2006
CAAE: 0039.0.146.000-06

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: "ESTUDO DO EFEITO HEMODINÂMICO DE UM GEL DOADOR DE ÓXIDO NÍTRICO SOBRE A ARTÉRIA CLITORIDIANA E SUA IMPLICAÇÃO CLÍNICA NO TRATAMENTO DE MULHERES PRÉ-MENOPÁUSICAS COM DISFUNÇÃO SEXUAL"

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Sophia Consuelo Souto

INSTITUIÇÃO: HC/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 10/02/2006

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 21/02/07

II - OBJETIVOS

Determinar a efetividade do gel doador de óxido nítrico no tratamento da disfunção sexual feminina, através da análise do fluxo sanguíneo na artéria clitoridiana com doppler fluxometria e questionário do "Female Sexual Function Index"(FSFI). Avaliar a segurança do uso tópico do gel doador de óxido nítrico pela avaliação de efeitos adversos.

III - SUMÁRIO

Estudo prospectivo com aproximadamente 20 pacientes do sexo feminino entre 21 e 40 anos, com sintomas de disfunção sexual há mais de 3 meses e acompanhadas no ambulatório de Uroginecologia do HC-Unicamp. Será realizado ultrassom com doppler da artéria clitoridiana antes e após 20 minutos da aplicação do gel doador de óxido nítrico. No seguimento as pacientes deverão utilizar o mesmo gel, aplicando-o no clitóris 20 minutos antes da relação sexual. O FSFI será realizado no início do estudo e após a utilização do gel em 8 relações sexuais. Critérios de inclusão e exclusão adequados, assim como a metodologia.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Protocolo sem riscos para os pacientes. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido adequado. Projeto sem orçamento: o gel de óxido de nítrico será doado pelo Instituto de Química da Unicamp, a ultrassonografia com doppler será realizado no HC-Unicamp.

Estudo interessante, para avaliação de gel doador de óxido nítrico, com o objetivo de melhorar a disfunção sexual feminina

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Joséfa Silva de Carvalho, 100
Cidade: Campinas
Estado: SP

CEP 01315-070
FAX: (019) 3091-4157
cep@fcm.unicamp.br

- 1 -

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

www.fcm.unicamp.br/pos-graduacao/etica/index.html

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou entendidas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na II Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 21 de fevereiro de 2006.


Prof.ª Dra. Carmen Silyia Bertuzzo
PRESIDENTE DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP

Comitê de Ética em Pesquisa - FCM/UNICAMP
Rua: Francisco Vilela de Castro, 126
Cidade: Campinas/SP
CEP: 13081-970 - Fone: (19) 3156-9100

CEP/FCM (096) 3788-8736
FAX: (096) 3788-1187
cep@fcm.unicamp.br

APÊNDICE 2- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Consentimento livre e esclarecido do paciente para

ESTUDO DO EFEITO HEMODINÂMICO DE UM GEL DOADOR DE ÓXIDO NÍTRICO SOBRE A ARTÉRIA CLITORIDIANA E SUA RELEVÂNCIA CLÍNICA NO TRATAMENTO DE MULHERES PRÉ-MENOPÁUSICAS COM DISFUNÇÃO SEXUAL

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Paulo Cesar Rodrigues Palma

Dra. Virgínia Müller

Dra. Sophia Consuelo Souto

Prof. Dr. Cássio Luís Zanettini Riccetto

Fone para contato: (19) 3521-7481

Local da pesquisa: Hospital das Clínicas/CAISM- Unicamp

Nome do paciente: _____

Prontuário: _____

1. Objetivo do estudo:

Avaliar através da utilização da ultra-sonografia Doppler o impacto da administração tópica do óxido nítrico no fluxo sanguíneo clitoridiano de mulheres voluntárias normais.

Procedimento:

A paciente participante do estudo será submetida a história clínica, exame físico e ultra-sonografia com Doppler da artéria clitoridiana.

2. Riscos e desconfortos:

Os riscos do procedimento são raros e incluem: Benefícios:

O paciente receberá tratamento com gel de uso tópico no clitóris.

3. Custos:

A participação nesse estudo não envolve alteração da rotina de avaliação para o paciente, portanto, não modifica seus custos.

Por este termo de consentimento livre e esclarecido, declaro que fui informada de forma clara e detalhada dos motivos desse trabalho e da forma como será feita a participação no estudo. Fui igualmente informada:

- da garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento a qualquer dúvida que possa ter.

- da liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem que isso traga prejuízo à continuação do tratamento.
- do compromisso de dar informações atualizadas durante o estudo.

Os registros médicos do paciente permanecerão confidenciais. No caso de qualquer dúvida com relação a este estudo, a equipe médica poderá ser contactada através da secretária da urologia, pelo telefone (19) 3521-7481, ou por intermédio da emergência à noite e nos finais de semana.

Esse documento foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética Científica da UNICAMP (telefone 3521-8936) em _____.

Paciente

Pesquisador responsável

Campinas, _____.

APÊNDICE 3- Questionamento utilizado na Avaliação Inicial para Classificar Presença ou não de Disfunção Sexual Feminina.

- Idade;
- Número de gestações;
- Estado civil;
- Idade do parceiro;
- Presença de disfunção sexual no parceiro;
- Frequência com que sentiu desejo ou interesse sexual nas ultimas semanas;
- Qual o grau de confiança sobre sentir-se excitada durante a atividade sexual;
- Frequência com que fica lubrificada durante a atividade sexual;
- Frequência com que atingi o orgasmo quando sexualmente estimulada;
- Satisfação do grau de envolvimento emocional com parceiro;
- Presença de desconforto ou dor durante a penetração vaginal;