

Artigo de Revisão/Review Article

Tratamento farmacológico das disfunções sexuais femininas: uma revisão sumária

Pharmacological therapy of female sexual dysfunctions : a brief review

Joana Pauleta*, Luís Mendes-da-Graça**

*Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução
Hospital de Santa Maria, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa
Centro Hospitalar Lisboa-Norte, EPE*

ABSTRACT

Sexuality is an important part of women's life and well being. Problems with sexual function can occur in any stage of the sexual response cycle, promoting personal or interpersonal distress, and causing sexual dysfunctions. Although sexual dysfunctions are prevalent, there are some difficulties in addressing sexual female problems. Education about female sexual dysfunctions and communications skills should be development among gynecologists and obstetricians in order to allow correct diagnosis and adequate attendance.

We review female sexual dysfunctions: definitions, causes, evaluation and treatments. There are a large variety of treatment modalities: pharmacotherapy, psychotherapy, sexual therapy, and couple therapy. We restrict our review to pharmacological treatment, presenting some recent studies of different available and promising drugs for some sexual dysfunctions.

Keywords: female sexual dysfunction; diagnosis; pharmacological treatment

INTRODUÇÃO

As disfunções sexuais femininas são muito prevalentes na população e podem afectar a mulher em qualquer idade. Laumann *et al*¹ referiram que 31% dos homens e 43% das mulheres apresentavam algum tipo de disfunção sexual, no seu estudo efectuado nos Estados Unidos da América (EUA) ao abordarem

1749 mulheres e 1410 homens, com idades compreendidas entre os 18 e os 59 anos. Salientaram que as disfunções sexuais são um problema de saúde pública que deve merecer muita atenção por parte dos clínicos.

Apesar da elevada prevalência das disfunções sexuais, a saúde sexual é um tema que raramente é abordado pelos médicos. Num estudo realizado

* Interna do Internato Médico de Ginecologia/Obstetrícia, Pós-graduada em Medicina Sexual

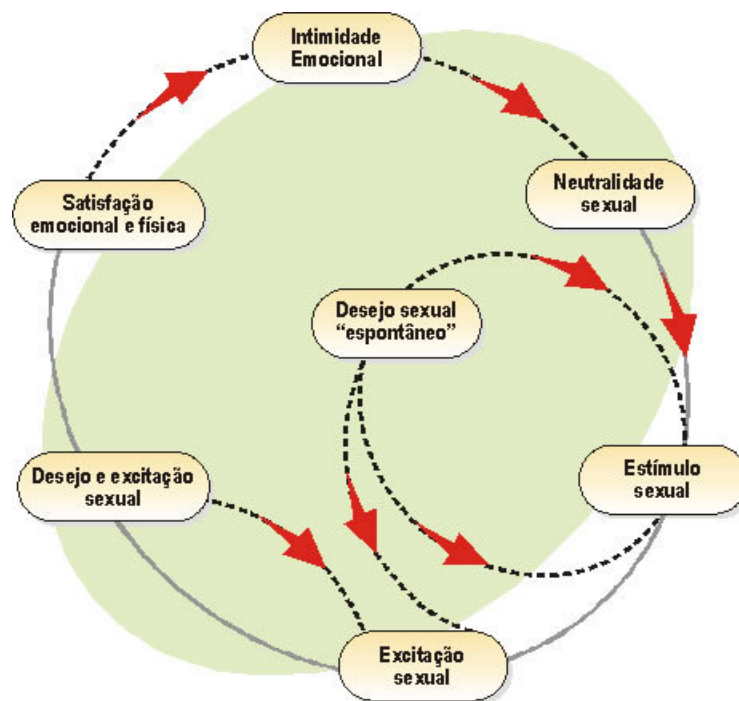
** Director do Departamento de Obstetrícia/Ginecologia e Medicina da Reprodução; Professor Catedrático de Obstetrícia e Ginecologia FML

nos EUA², onde foram avaliadas 31 582 mulheres por questionários via email, verificou-se que 3351 apresentavam critérios de disfunção sexual mas apenas 34,5% tinha procurado ajuda médica. Em 80% dos casos o diálogo sobre o tema tinha sido iniciado pela paciente e somente 6% das mulheres referiram que o motivo da consulta tinha sido por apresentarem algum problema sexual. Estes resultados evidenciam o distanciamento que existe entre clínicos e pacientes em relação a este assunto. Para o médico a falta de tempo, a escassez de tratamentos disponíveis, a pouca experiência e treino em lidar com estes assuntos e algum desconforto pessoal em abordar o tema, são possíveis explicações que levam os clínicos a não questionar directamente sobre a sexualidade das mulheres que recorrem à sua clínica. Por outro lado, as próprias pacientes referem sentir pudor por falta de privacidade, embaraço em iniciar a conversação, e muitas têm a percepção que os problemas sexuais fazem parte do envelhecimento e não têm tratamento. Encarar estas informações permitirá ao médico iniciar um diálogo que se pretende que seja cada vez mais incentivado.

RESPOSTA SEXUAL FEMININA

A resposta sexual feminina foi definida inicialmente por Masters e Johnson³ em 1962 como uma resposta sexual linear, um modelo que era sobreponível para o homem e para a mulher. Este modelo baseava-se em quatro fases sequencias: excitação, *plateau*, orgasmo e resolução. Esse modelo preconizava que os estímulos sexuais internos (provocados por pensamentos e fantasias) e externos (desencadeados pelos estímulos recebidos pelos órgãos dos sentidos), promoveriam a excitação (erecção no homem e vasocongestão da vagina e da vulva na mulher). A continuidade do estímulo aumentaria o nível de tensão sexual, conduzindo à fase de *plateau* da excitação, à qual se seguiria, caso o estímulo persistisse, o orgasmo. A resolução seria a última fase, na qual ocorreria a regressão das alterações fisiológicas desencadeadas anteriormente. Anos mais tarde, em 1979, Kaplan, reformulou este modelo e introduziu a fase de desejo que precede a excitação e retirou o conceito de *plateau*. O desejo foi definido como um conjunto de pensamentos, fantasias e estímulos sensoriais que incentivam a procura de actividades sexuais.

Figura 1: Modelo de resposta sexual feminina elaborado por Basson



O modelo de resposta sexual feminina actualmente aceite foi elaborado por Rosemary Basson ⁴ em 2001. Trata-se de um modelo de resposta circular (Figura 1) que introduz um novo conceito – o conceito de intimidade emocional e que dá ênfase à interferência dos factores bio-psico-sociais na resposta sexual. Assim, a busca de intimidade emocional será o motivo pelo qual uma mulher sexualmente neutra se torna receptiva ao estímulo sexual. Se esses estímulos forem percebidos de forma positiva poderão desencadear desejo sexual e excitação, o que poderá consequentemente conduzir à satisfação física (orgasmo) e/ou satisfação emocional, sendo que estas reforçam a própria intimidade emocional do casal. Deste modo, este modelo é capaz de explicar o motivo pelo qual algumas mulheres, sem desejo sexual espontâneo inicial, têm actividade sexual, o que ocorre mais frequentemente em mulheres com relações estáveis e prolongadas.

Basson definiu ainda a existência de dois tipos de excitação, a excitação física (traduzida pela vasocongestão genital) e a excitação subjectiva (sentimento de excitação que antecede a resposta fisiológica). Estas não têm correlação directa, podendo existir vasocongestão genital mesmo na ausência de excitação subjectiva e vice-versa. Daí se depreende a dificuldade no tratamento da disfunção da excitação sexual.

DISFUNÇÕES SEXUAIS FEMININAS: DEFINIÇÃO

As disfunções sexuais femininas classificam-se em 4 categorias, segundo as orientações da 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM - IV) publicado pela Associação Americana de Psiquiatria. A presença de sofrimento pessoal ou interpessoal é um critério essencial para o seu diagnóstico, bem a persistência ou recorrência da perturbação. Assim, as disfunções sexuais femininas podem ser classificadas em:

1. Disfunção do desejo sexual (engloba dois tipos de disfunção):

- Desejo sexual hipoactivo: ausência ou diminuição persistente ou recorrente de fantasias sexuais e/ou desejo para ter actividade sexual ou para a sua re-

ceptividade, que causa sofrimento pessoal ou interpessoal.

- Aversão sexual: persistente ou recorrente aversão fóbica e evitamento de contacto genital sexual com o parceiro, que causa sofrimento pessoal ou interpessoal.

2. Disfunção da excitação sexual: incapacidade persistente ou recorrente para atingir ou manter excitação sexual, que causa sofrimento pessoal ou interpessoal. Pode ser expressa por ausência subjectiva de excitação ou por ausência de excitação genital (falta de lubrificação genital).

3. Disfunção do orgasmo: incapacidade persistente ou recorrente para atingir o orgasmo, após adequada estimulação e excitação, que causa sofrimento pessoal ou interpessoal.

4. Disfunção sexual por dor (engloba três tipos de disfunção):

- Dispareunia: dor genital persistente ou recorrente associada a estimulação sexual coital, que causa sofrimento pessoal ou interpessoal.
- Vaginismo: espasmo involuntário persistente e recorrente da musculatura do terço externo da vagina, que interfere com a penetração vaginal e que causa sofrimento pessoal ou interpessoal.
- Dor sexual não coital: dor genital persistente ou recorrente induzida por estimulação sexual não coital, que causa sofrimento pessoal ou interpessoal.

Assinala-se que estas disfunções raramente se apresentam como entidades clínicas independentes. Assim, é frequente uma mulher apresentar mais do que uma disfunção sexual em simultâneo.

DISFUNÇÕES SEXUAIS: CAUSAS

Segundo Basson ⁵, a resposta sexual é individual e é modulada por diversos factores, nomeadamente factores interpessoais, factores psicológicos e factores biológicos. Enumeram-se em seguida alguns dos factores que interferem na resposta sexual podendo predispor ou precipitar o aparecimento das disfunções sexuais ou mantê-las: idade; fase reprodutiva (gravidez, me-

Quadro I: Etiologia das disfunções sexuais femininas

Disfunções Sexuais Femininas	Etiologia
Disfunção do desejo sexual	Factores psicológicos Medicamentos Alterações endócrinas
Disfunção da excitação sexual	Factores psicológicos Compromisso vascular Patologia neurológica Medicamentos
Disfunção do orgasmo	Factores psicológicos Compromisso vascular Lesão dos nervos pélvicos (cirurgia) Lesão da medula espinhal Medicamentos
Disfunção sexual por dor	Factores psicológicos Lesão dos nervos pélvicos (cirurgia) Compromisso vascular Alterações vulvo-vaginais Alterações endócrinas Hipertonicidade dos músculos perineais Medicamentos

nopausa espontânea ou cirúrgica); acontecimentos de vida (experiências sexuais do passado, abuso sexual); estado de saúde (depressão, psicoses, ansiedade, cancro, doenças crónicas, endocrinopatias, doenças neurológicas, cirurgias, medicamentos); características da relação (intimidade, duração, qualidade, presença de conflitos relacionais); factores psicológicos (humor deprimido, imagem corporal, baixa auto-estima); educação repressiva e negativa em relação à sexualidade; religião; cultura; nível sócio-económico, etc.

No Quadro I estão enumeradas as diversas etiologias para cada tipo de disfunção sexual⁶⁻⁸.

DISFUNÇÕES SEXUAIS FEMININAS: PREVALÊNCIA

Existe uma grande disparidade em relação aos valores publicados^{1,9,10} sobre a prevalência dos diversos tipos de disfunções sexuais. Esta disparidade resulta do tipo de população incluída nos estudos (idades, população geral ou população clínica), do tipo de critérios utilizados para diagnóstico da disfunção (uso ou não de questionários validados). O desejo sexual hipoactivo é em todos os estudos o tipo de disfunção

sexual mais prevalente, embora os seus valores possam variar entre 16 e 75%. Segundo dados da literatura internacional a disfunção da excitação pode variar entre 12 e 64%, a disfunção do orgasmo entre 16 e 48% e por fim a disfunção sexual por dor pode existir entre 7 e 58% da população.

Em Portugal¹⁰, foram realizados dois estudos, um em 2003 por Pedro Nobre e colaboradores que avaliou 263 mulheres da população geral com idades compreendidas entre os 18 e os 79 anos e que revelou 15% de desejo sexual hipoactivo, 5% de disfunções da excitação, 15% de disfunções do orgasmo e 9% de disfunção sexual por dor. Porém, outro estudo realizado, mais tarde, em 2005 por Pedro Vendeira e colaboradores, a 1250 mulheres da população com idades entre os 18 e os 75 anos revelou uma prevalência de 35%, 32%, 32% e 35%, respectivamente em relação aos quatro tipos de disfunção sexual assinalados.

DISFUNÇÕES SEXUAIS FEMININAS: ABORDAGEM CLÍNICA

Algumas mulheres estarão em maior risco de desenvolverem algum tipo de disfunção sexual no decurso

das suas vidas por apresentarem determinados antecedentes pessoais⁷. Assim, mulheres que tenham doenças neurológicas (acidente vascular cerebral, esclerose múltipla, lesão da medula espinhal, epilepsia, Parkinson); doenças psiquiátricas (depressão, psicoses); endocrinopatias (hiperprolactinemia, Diabetes mellitus, hipotireoidismo, insuficiência hepática ou renal); doença vascular periférica; história de abuso sexual, que estejam em menopausa ou que façam determinada medicação deverão ter uma atenção re-

Quadro II: Medicamentos que interferem negativamente com a resposta sexual feminina

- ◆ Antihistamínicos
- ◆ Anticonvulsivantes
- ◆ Metronidazol
- ◆ Metoclopramida
- ◆ Anti-hipertensivos: diuréticos, β bloqueantes, bloqueadores de canais de cálcio
- ◆ Antiandrogêneos: cimetidina, espironolactona
- ◆ Agentes alquilantes: ciclofosfamida
- ◆ Anticolinérgicos
- ◆ Antidepressivos (SSRI)
- ◆ Hipnóticos, sedativos, anti-psicóticos
- ◆ Anti-estrogêneos: tamoxifeno, raloxifeno, agonistas
- ◆ GnRH
- ◆ Contraceptivos orais

dobrada. Os medicamentos que interferem negativamente com a resposta sexual feminina encontraram-se enumerados no Quadro II.

Trinta a cinquenta por cento das mulheres medicadas com inibidores selectivos da recaptção da serotonina desenvolvem disfunção sexual¹¹, sobretudo disfunção do desejo e do orgasmo. Assim, e dada a prevalência do seu uso na nossa população, é importante acompanharmos estas mulheres. Existem medidas que podem ser preconizadas com a finalidade de minimizar o impacto do fármaco na sexualidade. Deste modo, a redução da sua dose ou a substituição ou adição de outros anti-depressivos^{8,12} como a bupropiona e a mirtazapina, podem ser considerados e discutidos com o psiquiatra ou médico assistente.

A avaliação clínica^{7,12,13} passa pelos antecedentes pessoais, nomeadamente os antecedentes ginecológicos (endometriose, neoplasias) e obstétricos (tipo de parto, episiotomia, lacerações), a história sexual e a

história psico-social. Na história clínica será importante determinar se a disfunção sexual é primária (se sempre existiu) ou se é secundária (se se desenvolveu após um período de normalidade) e se ela ocorre de forma generalizada (independentemente da situação) ou se é situacional (se ocorre apenas em determinadas ocasiões).

Existem indicadores específicos que permitem avaliar o grau de satisfação sexual e determinar o tipo de disfunção sexual que a paciente apresenta. Estes indicadores baseiam-se em questionários validados internacionalmente, alguns, porém, ainda sem validação para a nossa população. Os mais importantes e utilizados são o índice da função sexual feminina - IFSF, o *life satisfaction checklist* e o *female sexual distress index - FSDI*.

No exame objectivo^{7,8,13,14} devemos dar ênfase à detecção de sinais de doença sistémica (anemia, bradicardia) que podem interferir com o desejo sexual; sinais de doença do tecido conjuntivo (esclerodermia, Síndrome de Sjögren) que podem justificar a presença de dispareunia; doenças musculoesqueléticas (osteoartrite, artrite reumatóide); galactorreia que está associada ao desejo sexual hipoactivo; humor depressivo associado também ao desejo sexual hipoactivo, à disfunção da excitação e do orgasmo, entre outros sinais.

O exame ginecológico é particularmente relevante nas situações de disfunção sexual por dor. Devemos avaliar^{8,13,14} a existência de atrofia genital, infecções vulvo-vaginais, aderências dos pequenos lábios, variações anatómicas do hímen, bartholinite, vestibulite, cicatrizes perineais, estenoses vulvo-vaginais pós radioterapia, líquen escleroso, neoplasias vulvares, vaginais, do colo do útero, prolapso urogenitais (cistocelo, histerocelo, rectocelo), incontinência urinária, hipertonicidade dos músculos perivaginais, presença de pontos “gatilho” de dor perineal, focos de endometriose no fundo de saco vaginal posterior, útero em retro-flexão, mobilidade uterina diminuída, etc.

A avaliação laboratorial raramente é necessária, mas pode ser solicitada em casos específicos para exclusão de algumas endocrinopatias. Podem ser determinados os valores da FSH, LH, estradiol, testosterona total, testosterona livre, prolactina, SHBG, TSH, 5-DHEA.

Em relação aos exames imagiológicos, a ecografia ginecológica com Doppler pode clarificar a presença de algumas doenças que sejam responsáveis pela existência de dispareunia. A fotopletismografia vaginal permite a determinação da intensidade da vasocongestão vaginal, reflectindo o grau de excitação genital. Este exame é cada vez mais utilizado em termos experimentais na determinação da eficácia clínica de algumas medidas terapêuticas¹⁵. O color Doppler das artérias clitorianas é também utilizado em termos experimentais para avaliar as disfunções da excitação e do orgasmo, embora não haja valores padronizados da fluxometria que reflectam quer a normalidade, quer a disfunção^{16,17}.

DISFUNÇÕES SEXUAIS FEMININAS: TRATAMENTO

O tratamento das disfunções sexuais femininas é um verdadeiro desafio para o clínico. Pela presença frequente de uma forte componente psicológica, as disfunções sexuais femininas são mais difíceis de tratar do que as disfunções sexuais masculinas. Para o sucesso terapêutico é imprescindível a comunicação entre os diferentes clínicos – médicos de medicina geral e familiar, ginecologistas, psiquiatras, psicólogos, terapeutas sexuais e de casal. Esta comunicação e diálogo entre as diferentes áreas, permite uma visão holística da disfunção e a sua correcta orientação. Assim, em termos globais temos ao nosso dispor terapêuticas farmacológicas (ainda com escassa implementação prática), terapêuticas não farmacológicas, psicoterapia, terapia cognitiva, terapia sexual e terapia de casal.

A educação do casal sobre a resposta sexual normal e sobre a anatomia feminina é muitas vezes necessária e deve ser reforçada. As alterações fisiológicas associadas à menopausa, bem como as alterações que decorrem de algumas doenças e da interferência de certos medicamentos devem ser também explicadas.

Em seguida serão abordados os fármacos listados no Quadro III. Iremos apresentar os fármacos mais promissores para o tratamento das disfunções sexuais femininas, porém, é importante assinalar que nenhum fármaco foi aprovado pela *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) com esta finalidade. As restantes

Quadro III: Fármacos utilizados nas disfunções sexuais femininas

- ◆ Estrogénios
- ◆ Testosterona
- ◆ 5-DHEA
- ◆ Sildenafil
- ◆ Fentolamina
- ◆ Tibolona
- ◆ Alprostadil
- ◆ Bremelanotide
- ◆ Zestra®

abordagens terapêuticas (psicoterapia, terapia cognitiva, terapia sexual e de casal) estão fora do âmbito desta revisão clínica, mas têm como objectivo a identificação e modificação de factores psicológicos que contribuem para a disfunção sexual; o reforço da proximidade emocional do casal, bem como a sua comunicação e o ensino da estimulação sexual, utilizando técnicas de focalização sensorial¹³.

Estrogénios

A terapêutica hormonal (estrogénios isolados ou em conjugação com os progestagénios), independentemente da via de administração, diminui a atrofia vulvovaginal e melhora a função sexual global nas mulheres pós-menopausa com atrofia genital¹⁸⁻²⁰. Em termos fisiológicos os estrogénios têm a capacidade de aumentar o índice de maturação epitelial vaginal, de aumentar a sensibilidade e a vascularização clitoriana, a transudação e a lubrificação vaginal, e por isso diminuem a dispareunia e aumentam a excitação genital¹⁵.

Testosterona

Embora não haja uma relação directa entre os níveis de testosterona endógenos e a disfunção sexual²¹, sabe-se que a terapêutica hormonal com testosterona melhora os sinais e sintomas relacionados com o desejo sexual hipoactivo. Nos últimos anos foram publicados alguns estudos aleatorizados, controlados e duplamente cegos, utilizando questionários validados internacionalmente para avaliação da função sexual feminina, que evidenciaram o benefício da utilização de testosterona em mulheres pós-menopausa com desejo sexual hipoactivo.

O estudo APHRODITE²² avaliou 814 mulheres em pós-menopausa não medicadas com estrogénios e com diagnóstico de desejo sexual hipoactivo. A população foi dividida em 3 grupos consoante a medicação (placebo, adesivo que libertava 150 ou 300 mcg de testosterona por dia). A eficácia do tratamento foi determinada ao fim de 24 semanas e a segurança à 52ª semana. Os resultados do estudo evidenciaram um aumento dos episódios sexuais satisfatórios com a utilização de 300 mcg de testosterona diária (2,1 episódios vs 0,7 no grupo de controlo, $p > 0,001$). Nesse mesmo grupo foi detectado ainda aumento do desejo, da excitação, do orgasmo, do prazer e melhoria da auto-estima. Em relação à segurança, o grupo controlo apresentou 23,1% de eventos androgénicos (acne, alopecia, hirsutismo, voz grave) vs 30% no grupo medicado com 300 mcg de testosterona. Neste estudo foram detectados 4 casos de neoplasia da mama no grupo medicado vs 1 caso no grupo de controlo. Por este motivo os autores concluem que os efeitos a longo prazo deste tipo de medicação devem ser avaliados com maior precisão nas mulheres sem estrogénio-terapia.

Em 2010, foi publicado outro estudo importante ADORE²³ realizado em 272 mulheres com menopausa espontânea e com diagnóstico de desejo sexual hipoactivo, aleatorizadas em dois grupos, um grupo controlo e um grupo medicado com 300 mcg de testosterona diária. Detectou-se uma melhoria do desejo, da excitação, do orgasmo, dos episódios sexuais satisfatórios, e portanto, uma melhoria global da função sexual ao fim de 6 meses, sendo que não houve diferenças estatisticamente significativas em relação aos efeitos secundários e à taxa de abandono da terapêutica entre os dois grupos. Refira-se que apenas 27% das mulheres em ambos os grupos estavam medicadas com estrogénios.

Assim, em termos globais podemos dizer que a testosterona está indicada para o tratamento do desejo sexual hipoactivo^{12,13,24-27}. As vias de administração preferenciais são os adesivos transdérmicos e os géis tópicos pela menor metabolização hepática que os caracteriza²⁴. Actualmente, estão a decorrer estudos de Fase III em relação ao LibiGel (gel de testosterona). Os efeitos secundários da medicação são a alopecia, o acne, o hirsutismo, a policitémia, a hiperglicémia

(sobretudo em mulheres com Diabetes mellitus tipo 1) e a retenção hídrica (em mulheres com cardiopatia ou doença renal)⁷, no entanto, estes efeitos secundários são bem tolerados e são reversíveis após interrupção da medicação²⁴. Em todas as mulheres medicadas deverá ser realizada uma avaliação clínica (tensão arterial e peso) e avaliação laboratorial trimestral da testosterona livre, do hemograma, da glicémia em jejum, da função hepática e do perfil lipídico^{7,24,28}. O uso de testosterona está contra-indicado em mulheres que apresentem neoplasias hormono-dependentes, doença hepática e doença cardio-vascular.

A utilização do sistema transdérmico (28cm²) bi-semanal com libertação de 300 mcg/d de testosterona (Intrinsa®) foi provada pela *European Medicines Agency* em Julho 2006 para as mulheres com desejo sexual hipoactivo, com antecedentes de histerectomia total e ooforectomia bilateral e medicadas com estrogénios. Nos EUA este fármaco ainda não está aprovada pela FDA para estas indicações clínicas, devido aos seus efeitos secundários. Com base na avaliação dos estudos apresentados anteriormente (estudo APHRODITE e o estudo ADORE) é provável que as recomendações para a utilização de testosterona se estendam futuramente também às mulheres com menopausa espontânea e que não façam estrogénio-terapia.

A eficácia da testosterona em mulheres pré-menopausa com desejo sexual hipoactivo e com baixos valores de testosterona livre foi avaliada em apenas dois estudos^{29,30} e os resultados evidenciaram uma melhoria da função sexual quer com 10 mg/d de creme de testosterona²⁹, quer com spray transdérmico de 90mcg de testosterona³⁰.

5-DHEA

Existem alguns estudos publicados sobre a eficácia da dehidroepiandrosterona na função sexual de mulheres pré e pós-menopausa, no entanto, segundo Panjari e Davis³¹, que efectuaram uma revisão da literatura, esses estudos são pouco consistentes para se obterem conclusões. Contudo, esta terapêutica parece ser mais benéfica em mulheres com insuficiência da supra-renal.

Um estudo (fase III) prospectivo, aleatorizado, duplamente cego e controlado, publicado em 2009³²,

mostrou que a aplicação diária intravaginal de óvulos 1% de 5-DHEA (Prasterone®) durante 12 semanas melhorava o desejo, a excitação, a lubrificação e o orgasmo em mulheres pós-menopausa. A sua utilização ainda não foi aprovada para estes fins.

Sildenafil

O sildenafil foi aprovado pela FDA a 27 de Março de 1998 para tratamento da disfunção eréctil masculina. Desde há alguns anos têm sido realizados inúmeros estudos para avaliar os seus efeitos no tratamento das disfunções sexuais femininas.

Em termos fisiológicos, o ingurgitamento genital (clitoriano e do tecido eréctil dos bulbos vestibulares – Figura 2) depende da vasodilatação mediada pelo óxido nítrico, pela acetilcolina e pelo VIP (*vasoactive intestinal peptide*). O sildenafil é um inibidor selectivo da 5-fosfodiesterase (5-PDE) que se encontra presente no músculo liso vaginal, clitoriano e labial, e que tem a capacidade de aumentar o óxido nítrico clitoriano e consequentemente incrementar o fluxo vascular genital, a vasocongestão clitoriana, o ingurgitamento clitoriano e a lubrificação genital^{33,34}.

Um dos estudos com maior amostragem clínica (781 mulheres com disfunção da excitação) realizados para determinar a eficácia e a segurança do sildenafil, evidenciou que este não melhorava a função sexual feminina³⁵ e podia desencadear alguns efeitos secundários como cefaleias, rinite, náuseas, altera-

ções visuais, dispepsia. Estes resultados advêm do facto da excitação ser composta por duas vertentes, a física e a psicológica. Assim, embora ocorra aumento da vasocongestão vaginal isso não se traduz no aumento da excitação subjectiva.

Numa revisão clínica realizada até 2009, Brown *et al*³⁶ referem que o uso de sildenafil em mulheres com disfunções sexuais poderá ter um benefício discreto; no entanto, salientam que não se podem tirar conclusões definitivas, uma vez que a maioria dos estudos apresenta populações pequenas, usam testes não validados e testes estatísticos inapropriados. Porém, as mulheres com esclerose múltipla, Diabetes mellitus tipo 1, lesões da medula espinhal e as mulheres medicadas com anti-depressivos, podem beneficiar com a toma de 50 ou 100mg de sildenafil^{34,36}.

Fentolamina

A fentolamina é um antagonista adrenérgico não selectivo. Foram realizados dois estudos piloto, um com 6³⁷ e outro com 41³⁸ mulheres pós-menopausa, em que se verificou que a toma de 40mg de fentolamina aumenta a vasocongestão genital e melhora a disfunção da excitação^{37,38}. Não há recomendações para a sua utilização.

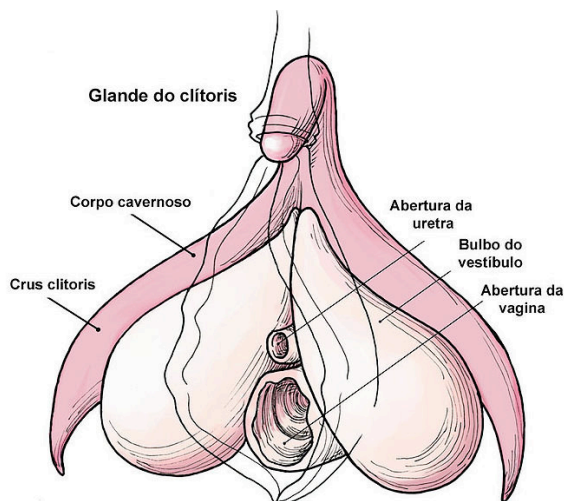
Tibolona

O único estudo que compara a utilização de tibolona com a terapêutica hormonal combinada em mulheres pós-menopausa com disfunção sexual foi publicado por Nijand *et al*³⁹. O estudo aleatorizado, multicêntrico, duplamente cego, utilizando 2,5mg de tibolona *versus* 50mcg de estradiol/140mcg noretisterona transdérmica revelou aumento da frequência das relações sexuais e melhoria da função sexual global determinada a partir do IFSF e da FSDS no grupo da tibolona comparativamente à terapêutica hormonal combinada.

Alprostadil

Existem alguns estudos que avaliam a eficácia do alprostadil tópico (creme), uma prostaglandina E1, com propriedades vasodilatadora, no tratamento das disfunções da excitação. Apesar dos resultados promissores^{40,41} ainda não há orientações para a sua implementação no tratamento das disfunções da excitação.

Figura 2: Clítoris



Bremelanotide

A bremelanotide é um análogo da hormona estimulante do melanócito que começou a ser estudada recentemente em mulheres pré-menopausa com disfunção da excitação. A utilização de 20mg de bremelanotide em *spray* nasal aplicado 45 a 60 minutos antes da relação sexual aumenta a excitação, o desejo, a congestão vaginal e melhora os índices de função sexual feminina^{42,43}. Apesar de promissores estes resultados são preliminares e são necessários mais estudos que avaliem a sua eficácia clínica e a sua segurança.

Zestra®

É um óleo com extractos botânicos, cuja compra está disponível através da Internet e que ao ser aplicado (14 – 28 gotas) nos genitais externos, 5 minutos antes das relações sexuais, poderá aumentar a excitação, o desejo, a satisfação e o orgasmo. Estão publicados dois estudos^{44,45} aleatorizados, controlados, duplamente cegos que evidenciaram estes efeitos. Trata-se de um fármaco bem tolerado, apenas 15% das 256 mulheres referiram ardor vulvar⁴⁵.

CONCLUSÃO

Dada a prevalência de disfunções sexuais femininas e o seu impacto no bem estar pessoal e no relacionamento inter-pessoal, é importante que os clínicos desenvolvam capacidade para discutir as dificuldades sexuais das suas pacientes a fim de poderem diagnosticá-las e fornecer um acompanhamento dirigido. A especialidade de Ginecologia, pela proximidade que implica, é uma mais valia para essa abordagem; contudo, o trabalho multidisciplinar em rede é essencial para o sucesso terapêutico. A psicoterapia, a terapia cognitiva, sexual e de casal é muitas vezes necessária em resultado dos factores psicológicos, interpessoais e sociais que determinam, precipitam ou mantêm essas disfunções.

Apesar de haver uma grande diversidade de medicamentos estudados para o tratamento das disfunções sexuais, poucos são os consensos relativamente ao seu uso nesta área. Os fármacos que reúnem maior concordância nos resultados (eficácia e segurança) são os estrogénios, a tibolona e a testosterona, no entanto, o seu uso terá de ser realizado sempre sob mo-

nitorização clínica rigorosa. São necessários estudos mais alargados, multicêntricos, aleatorizados, duplamente cegos, com critérios de avaliação metódicos, utilizando questionários validados, para se obterem respostas claras em relação aos outros fármacos referidos nesta revisão.

A resposta sexual feminina é muito complexa, uma vez que ultrapassa a esfera do biológico, sendo por isso um verdadeiro desafio para quem se debruça nesta área. Espera-se que num futuro próximo se desenvolvam soluções que ajudem a responder de forma adequada e completa a estas questões.

BIBLIOGRAFIA

1. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA*. 1999;281:537-44.
2. Shifren JL, Johannes CB, Monz BU, Russo PA, Bennett L, Rosen R. Help-seeking behavior of women with self-reported distressing sexual problems. *J Womens Health*. 2009;18:461-8.
3. Masters WH, Johnson VE. The sexual response cycle of the human female. III. The clitoris: anatomic and clinical consideration. *West J Surg Obstet Gynecol*. 1962;70:248-57.
4. Basson R. Human sex-response cycles. *J Sex Marital Ther*. 2001;27:33-43.
5. Basson R. Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions. *CMAJ*. 2005;172:1327-33.
6. Mimoun S, Wylie K. Female sexual dysfunctions: definitions and classification. *Maturitas*. 2009;63:116-8.
7. Lightner DJ. Female sexual dysfunction. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:698-702.
8. Frank JE, Mistretta P, Will J. Diagnosis and treatment of female sexual dysfunction. *Am Fam Physician*. 2008;77:635-42.
9. Derogatis LR, Burnett AL. The epidemiology of sexual dysfunctions. *Sex Med*. 2008;5:289-300.
10. Pedro Nobre. In: *Disfunções sexuais*. 1ª edição. Climepsi Editores. Lisboa; 2006: 55-74.
11. Balon R. SSRI-associated sexual dysfunction. *Am J Psychiatry*. 2006;163:1504-9.
12. Basson R, Wierman ME, van Lankveld J, Brotto L. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in women. *J Sex Med*. 2010;7:314-26.
13. Basson R. Clinical practice. Sexual desire and arousal disorders in women. *N Engl J Med*. 2006;354:1497-506.
14. Pasqualotto EB, Pasqualotto FF, Sobreiro BP, Lucon AM. Female sexual dysfunction: the important points to remember. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005;60:51-60.
15. Alatas E, Yagci B, Oztekin O, Sabir N. Effect of hormone replacement therapy on clitoral artery blood flow in healthy postmenopausal women. *J Sex Med*. 2008;5:2367-73.
16. Kukkonen TM, Paterson L, Binik YM, Amsel R, Bouvier F, Khalifé S. Convergent and discriminant validity of clitoral color Doppler ultrasonography as a measure of female sexual arousal. *J Sex Marital Ther*. 2006;32:281-7.
17. Khalifé S, Binik YM, Cohen DR, Amsel R. Evaluation of clitoral blood flow by color Doppler ultrasonography. *J Sex Marital Ther*.

- 2000;26:187-9.
18. Gast MJ, Freedman MA, Vieweg AJ, De Melo NR, Girão MJ, Zinaman MJ. A randomized study of low-dose conjugated estrogens on sexual function and quality of life in postmenopausal women. *Menopause*. 2009;16:247-56.
 19. Huang A, Yaffe K, Vittinghoff E, Kuppermann M, Addis I, Hanes V, Quan J, Grady D. The effect of ultralow-dose transdermal estradiol on sexual function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:265.e1-7.
 20. Cayan F, Dilek U, Pata O, Dilek S. Comparison of the effects of hormone therapy regimens, oral and vaginal estradiol, estradiol + drospirenone and tibolone, on sexual function in healthy postmenopausal women. *J Sex Med*. 2008;5:132-8.
 21. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, Braunstein GD, Hirschberg AL, Rodenberg C, Pack S, Koch H, Moufàrege A, Studd J. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med*. 2008;359:2005-17.
 22. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA*. 2005;294:91-96.
 23. Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, Davis SR, Eden J, Lodhi I, Rees M, Rodenberg CA, Rymer J, Schwenkhagen A, Sturdee DW. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric*. 2010;13:121-31.
 24. Hubayter Z, Simon JA. Testosterone therapy for sexual dysfunction in postmenopausal women. *Climacteric*. 2008;11:181-91.
 25. North American Menopause Society. The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2005;12:496-511.
 26. Krapf JM, Simon JA. The role of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *Maturitas*. 2009;63:213-9.
 27. Schwenkhagen A, Studd J. Role of testosterone in the treatment of hypoactive sexual desire disorder. *Maturitas*. 2009;63:152-9.
 28. Marnach ML, Casey PM. Understanding women's sexual health: a case-based approach. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:1382-6.
 29. Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis SR. Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 2003;10:390-8.
 30. Davis S, Papalia MA, Norman RJ, et al. Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treating decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;148:569-77.
 31. Panjari M, Davis SR. DHEA therapy for women: effect on sexual function and wellbeing. *Hum Reprod Update*. 2007;13:239-48.
 32. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, Girard G, Baron M, Ayotte N, Moreau M, Dubé R, Côté I, Labrie C, Lavoie L, Berger L, Gilbert L, Martel C, Balser J. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause*. 2009;16:923-31.
 33. Cavalcanti AL, Bagnoli VR, Fonseca AM, Pastore RA, Cardoso EB, Paixão JS, Soares JM Jr, Saad F, Baracat EC. Effect of sildenafil on clitoral blood flow and sexual response in postmenopausal women with orgasmic dysfunction. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;102:115-9.
 34. Schoen C, Bachmann G. Sildenafil citrate for female sexual arousal disorder: a future possibility? *Nat Rev Urol*. 2009;6:216-22.
 35. Basson R, McInnes R, Smith MD, Hodgson G, Koppiker N. Efficacy and safety of sildenafil citrate in women with sexual dysfunction associated with female sexual arousal disorder. *J Womens Health Gend Based Med*. 2002;11:367-77.
 36. Brown DA, Kyle JA, Ferrill MJ. Assessing the clinical efficacy of sildenafil for the treatment of female sexual dysfunction. *Ann Pharmacother*. 2009;43:1275-85.
 37. Rosen RC, Phillips NA, Gendrano NC 3rd, Ferguson DM. Oral phentolamine and female sexual arousal disorder: a pilot study. *J Sex Marital Ther*. 1999;25:137-44.
 38. Rubio-Aurioles E, Lopez M, Lipezker M, Lara C, Ramírez A, Rampazzo C, Hurtado de Mendoza MT, Lowrey F, Loehr LA, Lammers P. Phentolamine mesylate in postmenopausal women with female sexual arousal disorder: a psychophysiological study. *Sex Marital Ther*. 2002;28 Suppl 1:205-15.
 39. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boös J, Helmond FA, Van Lunsen RH, Palacios S, Norman RJ, Mulder RJ, Davis SR. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. *J Sex Med*. 2008;5:646-56.
 40. Kielbasa LA, Daniel KL. Topical alprostadil treatment of female sexual arousal disorder. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1369-76.
 41. Liao Q, Zhang M, Geng L, Wang X, Song X, Xia P, Lu T, Lu M, Liu V. Efficacy and safety of alprostadil cream for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo-controlled study in chinese population. *J Sex Med*. 2008;5:1923-31.
 42. Diamond LE, Earle DC, Heiman JR, Rosen RC, Perelman MA, Harning R. An effect on the subjective sexual response in premenopausal women with sexual arousal disorder by bremelanotide (PT-141), a melanocortin receptor agonist. *J Sex Med*. 2006;3:628-38.
 43. Safarinejad MR. Evaluation of the safety and efficacy of bremelanotide, a melanocortin receptor agonist, in female subjects with arousal disorder: a double-blind placebo-controlled, fixed dose, randomized study. *J Sex Med*. 2008;5:887-97.
 44. Ferguson DM, Steidle CP, Singh GS, Alexander JS, Wehmler MK, Crosby MG. Randomized, placebo-controlled, double blind, crossover design trial of the efficacy and safety of Zestra for Women in women with and without female sexual arousal disorder. *J Sex Marital Ther*. 2003;29 Suppl 1:33-44.
 45. Ferguson DM, Hosmane B, Heiman JR. Randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel design trial of the efficacy and safety of Zestra in women with mixed desire/interest/arousal/orgasm disorders. *Sex Marital Ther*. 2010;36:66-86.