

# TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DISFUNÇÃO SEXUAL NA MULHER CONTEMPORÂNEA

MARÍA VICTORIA BERTOLINO

## RESUMO

**Introdução:** A disfunção sexual feminina é uma entidade multidimensional e multifatorial, tanto em sua gênese quanto em sua manutenção. Todo indivíduo tem direito a uma sexualidade saudável. Apesar de limitações diferentes, há avanços na área da farmacoterapia da disfunção sexual feminina. **Objetivo:** Realizar uma mini revisão do tema. **Material e método:** Revisão bibliográfica com opinião pessoal. **Resultado:** Existem enfoques terapêuticos diferentes, pouco aprovados, a maioria em investigação. São incluídos comentários sobre hormonioterapia, terapia vasoativa, terapia da dor, psicotrópicos e terapias em desenvolvimento. **Comentários finais:** A terapia farmacológica para a disfunção sexual feminina é relativamente nova. Existem poucas drogas aprovadas e várias linhas de investigação. Cabe lembrar que os fatores biológicos não incluem a importância da história de vida e os aspectos emocionais do indivíduo, todavia, a terapia farmacológica poderia possibilitar uma abordagem mais completa. Conhecer

e favorecer as investigações científicas em relação à sexualidade feminina, de modo interdisciplinar, é uma forma de contribuir para a qualidade da atenção nesse aspecto.

**Palavras-chave:** disfunção sexual feminina; tratamento farmacológico; hormonioterapia; terapia vasoativa; novas drogas.

## INTRODUÇÃO

A disfunção sexual feminina (DSF) é uma entidade multidimensional e multifatorial (fatores bio-psico-sociais), tanto em sua gênese como em sua manutenção. O impacto que gera na qualidade de vida do indivíduo e sua parceira é inegável, assim como é a existência da disfunção (Bertolino e Bechara, 2006).

Três conceitos são importantes antes de qualquer tratamento:

- primeiro, não prejudicar;
- segundo, corrigir as alterações associadas à DSF;
- terceiro, tratar de acordo com as normas da eficácia clínica e da segurança farmacológica, unindo a melhor evidência científica, a experiência profissional e as expectativas da paciente.

Os tratamentos para a DSF podem ser farmacológicos ou psicossociais (terapia sexual, psicoterapia, terapia de casal, educação e fisioterapia). Na prática clínica abordo a disfunção de forma integral, incluo o parceiro, quando necessário. Neste artigo farei referência ao tratamento farmacológico, uma área relativamente nova, cujos vários aspectos ainda estão em investigação. Na maioria dos países existe um arsenal vasto de drogas não aprovadas e poucas aprovadas (Fooladi e Davis, 2012). Há limitações financeiras e de desenhos dos estudos. Dada à complexidade da sexualidade feminina e sua disfunção, não é fácil encontrar um “*endpoint*” claro para extrair conclusões válidas e clinicamente relevantes. Além disso, na maior parte das vezes, é difícil chegar a um diagnóstico etiológico preciso, sobretudo de causa exclusivamente orgânica ou psicológica.

Estas são algumas das restrições da FDA (Food and Drugs Administration) com respei-

to à aprovação das drogas para o tratamento da DSF (FDA, 2013):

- eficácia e segurança para cada fase alterada;
- diagnóstico de DSF confiável;
- exclusão de fatores confusos;
- avaliação do número de atividades bem sucedidas e satisfatórias, não a *angústia*;
- novos instrumentos para medição;
- os achados serão válidos se forem clinicamente significativos.

De modo didático abordarei sucintamente alguns dos seguintes tratamentos: hormonioterapia, drogas vasoativas, terapia psicotrópica, terapia específica para a dor e drogas em investigação.

## HORMÔNIOS

A evidência do papel dos hormônios na DSF é controversa. Embora a relação não seja linear (Basson *et al.*, 2005; Burger e Papalia, 2006), estudos diversos

Respostas que fazem a diferença.

em animais e humanos avaliaram algum papel nas fases de desejo e excitação (Guay, 2001; Park *et al.*, 2001; Guay e Jacobson, 2002; Traish *et al.*, 2002; Bolour e Braunstein, 2005). Quando correspondente, o tratamento hormonal deve ser adequadamente indicado e monitorizado. São poucas as drogas aprovadas para a DSF: estrogênios locais aprovados para atrofia vulvovaginal e dispareunia e adesivos de testosterona para o desejo sexual hipoaivo (DSH) em mulheres com menopausa cirúrgica. Toda a terapêutica com drogas não aprovadas deve ser realizada dentro de protocolos de investigação com controle estrito dos critérios de inclusão/exclusão e relato de eventos adversos (EAs).

## ESTROGÊNIO-TERAPIA

Existem formulações sistêmicas (oral, injetável, adesivos, géis) e locais (creme, óvulos). Se fosse necessário para tratar sintomas do climatério associados à DSF, seria possível administrar o esteroide sistêmico (a menor dose no menor tempo) com precaução para com a mama e o endométrio. Lembrar-se que para todo tratamento com estrogênio na mulher não histerectomizada deve-se contrapor um com progesterona. A terapia estrogênica poderia estimular a síntese do hormônio transportador de esteroides sexuais e diminuir a testosterona livre. Nas pacientes histerectomizadas, não é necessário adicionar a progesterona já que não há risco de câncer endometrial. A terapia local para a disfunção da excitação e a dispareunia é a única aprovada.

## ANDROGÊNIOTERAPIA

Em comprimidos, injeções, adesivos, cremes ou géis. A metil-testosterona (oral) não está aprovada e sua aplicação, em pesquisa, deveria ser limitada devido à possibilidade de toxicidade hepática. Os preparados locais com testosterona, também não aprovados, são utilizados para estimular o crescimento do pelo pubiano e aumentar o tamanho do clítoris. As injeções intramusculares (de depósito), comercializadas para os homens, embora não devesse, são utilizadas em mulheres, assim como os géis de testosterona. O LibiGel apresentou os requisitos para conseguir sua aprovação pela FDA (NDA – New Drug Application). Trata-se de um gel de aplicação tópica, de dose baixa (300 µg), indicado para a mulher após a menopausa com DSH (BioSante, 2012). Há poucos anos, na Europa (EMA – European Medicines Agency), foram aprovados os adesivos de testosterona 300mcv/dia. Os estudos que avaliaram o papel da testosterona transdérmica na função sexual mostraram melhora na satisfação com a atividade sexual e diminuição da angústia. Os eventos adversos foram leves e relacionados à irritação local do adesivo (Davis *et al.*, 2006; Kingsberg, 2007). Outros EAs são acne, hirsutismo, clitoromegalia, retenção hídrica e alteração lipídica até um perfil aterogênico. Porém, a FDA observa que faltam estudos de segurança a longo prazo (eventos cardiovasculares e mamários).

## TIBOLONA

A tibolona é um fármaco cujos metabólitos têm atividade estrogênica, progesterônica e androgênica. Tem sido utilizada por anos para o tratamento dos sintomas associados à menopausa. Deve-se tomar algumas precauções no caso de pacientes com risco de ACV (acidente cerebrovascular), tromboembolismo, tumores estrógeno dependentes, hipertensão, hepatopatia, diabetes, colelitíase, enxaqueca, lupus eritematoso sistêmico e icterícia. Os EAs mais frequentes incluem metrorragia, aumento de peso (18%), hipertensão (10%), hipersensibilidade mamária (4,6%), trombose (4,6%) e cefaleia (5%). Uygur *et al.* (2005) observaram que a tibolona 2,5 mg comparada com os estrógenos/acetato de medroxiprogesterona melhorou o desejo, a frequência do coito e a secura vaginal. O estudo LISA (Livial International Study in Sexual Arousal Disorders) comparou a tibolona vs E2/NETA (estradiol (E2)/noretisterona) e observou maior pontuação na escala da função sexual feminina (FSFI – Female Sexual Function Index) em pacientes após a menopausa com DSF que receberam tibolona, possivelmente pelas ações estrogênicas e androgênicas (Davis, 2002; Nijland *et al.*, 2008).



## DEHIDROEPIANDROSTERONA

Em diversos países, a dehidroepiandrosterona (DHEA), denominada como o “hormônio da juventude”, é vendida sem receita médica, como suplemento dietético, em grande escala. É conhecida por sua ação suplementar em pacientes com insuficiência adrenal, entretanto, em mulheres euadrenais, sua ação é controversa. Está relacionada à melhora das funções cognitivas, sexuais e o bem-estar em geral. Segundo explicação teórica, ela surgiria da conversão da DHEA em esteroides sexuais, mesmo que recentemente tenha sido sugerida uma ação provável sobre o eNOS (óxido nítrico sintase endotelial). Vários estudos epidemiológicos avaliam seu uso na população idosa (Mortola e Yen, 1990; Berr *et al.*, 1996; Morales *et al.*, 1998; Gleit *et al.*, 2004). Spark (2002) demonstrou que a administração oral de 50 mg/dia de DHEA aumenta, na mulher ou no homem, a produção de andrógenos. Essa diferença de gênero foi estudada por Bloch *et al.* (2013) que compararam a administração de 100mg/dia de DHEA em 27 mulheres após a menopausa vs homens, ambos com DSH, e observaram que o efeito benéfico só se manifestou nas mulheres. Naquelas com insuficiência adrenal, a administração de DHEA aumentou as fantasias sexuais e a sensação de bem-estar geral e em quem tinha mais de 70 anos, a satisfação sexual e a libido (Spark, 2002). Em 2007, a Cochrane publicou uma revisão sobre a segurança (a não eficácia sobre a sexualidade) e

concluiu que ela era bem tolerada, sem eventos adversos significativos, embora se deveria avaliar sua segurança a longo prazo (Huppert e van Niekerk, 2007). Estudos fase 3 avaliam o uso de óvulos intravaginais de DHEA (Labrie *et al.*, 2009).

## DROGAS VASOATIVAS (SILDENAFILA, TADALAFILA, VARDENAFILA)

A sildenafil é um fármaco facilitador da resposta vascular do músculo erétil. O estímulo sexual induz à liberação de óxido nítrico (ON), esse estimula a enzima guanilatociclase que converte a GTP em GMPc, mediador final da resposta de relaxamento muscular cavernoso. O GMPc se degrada pela enzima fosfodiesterase 5 (PDE5). A sildenafil, vardenafila e tadalafila bloqueiam essa enzima para provocar o acúmulo de GMPc a fim de facilitar e manter o relaxamento muscular (Park *et al.*, 1998). No clítoris, nas glândulas de Skene e na vagina existe PDE5 (D'Amati *et al.*, 2002). Em um estudo randomizado, duplo-cego, cruzado e controlado com placebo, Bechara *et al.* (2002) estudaram oito pacientes com disfunção da excitação e do orgasmo. Observaram melhora subjetiva nas sensações clitorianas e maior índice de satisfação global logo após a administração de 100mg de sildenafil. Outros estudos demonstraram eficácia similar na DSF associada à histerectomia (Berman *et al.*, 2000), ou disfunção da

excitação (Berman *et al.*, 2001, 2003). Os estudos com vardenafila e tadalafila em mulheres são anedóticos. Uma revisão recente chegou à conclusão de que a falta de eficácia dessas drogas seria atribuível às diferenças de gênero (Chivers e Rosen, 2010). Um estudo mais recente, realizado com animais, demonstrou que o sistema AMPc/PDE4 tem um papel funcional tão importante como o ON/GMPc/PDE5 na resposta neurovascular da fêmea, já que a inibição da PDE4 com rolipram induziu maior resposta vascular do que com a sildenafil (Castiglione *et al.*, 2013).

## DISPOSITIVO A VÁCUO

O EROS CTD®, único aprovado pela FDA, demonstrou sua eficácia ao melhorar a satisfação de mulheres com DSF (Billups *et al.*, 2001; Billups, 2002) e tem um lugar particular para pacientes irradiadas por câncer cervical. Munarriz *et al.* (2003) observaram um aumento significativo do diâmetro clitoridiano e nos parâmetros vasculares.

## GEL DE PROSTAGLANDINA PGE1 (ALPROSTADIL)

A PGE1 é uma droga vasoativa que atua na melhora da tumescência genital e na sensibilidade aferente (Bechara *et al.*, 2001). A avaliação da resposta vascular clitoridiana com Doppler (VPS – velocidade pico sistólica e VFD – velocidade de fim de diástole) em 18 mulheres pré e pós-aplicação de



alprostadil mostrou diferenças significativas. Todas referiram tumescência labial e clitoridiana (Becher *et al.*, 2001). Bechara *et al.* (2003) avaliaram pacientes com falta de lubrificação ou anorgasmia (menor VPS e VFD basal). Esses índices melhoraram depois da aplicação tópica de alprostadil. No estudo de Goldstein *et al.* (2012), a aplicação tópica de gel de alprostadil a 0,4% melhorou o FSFI.

## PSICOTRÓPICO BUPROPION

É um antidepressivo, inibidor da recaptção de dopamina e noradrenalina, sem os efeitos desfavoráveis sobre a resposta sexual que possuem os antidepressivos do tipo tricíclicos ou inibidores da recaptção de serotonina (IRSS). Safarinejad (2011) avalia agregar bupropion 150mg/bid/12 semanas em pacientes com DSF associada aos

IRSS e conclui que essa combinação melhorou o desejo e a lubrificação. Apesar de haver sido demonstrada sua eficácia em pacientes não depressivas com DSH, o bupropion não está aprovado para essa entidade (Segraves *et al.*, 2001).

## TERAPIAS ESPECÍFICAS DA DOR

Esta é uma área muito interessante, na qual encontramos fatores orgânicos para tratar: candidíase recorrente, tricomoníase, herpes, endometriose, cicatrizes retraídas, bloqueio do nervo pudendo, líquen escleroatrofíco, e etc. A dor deve ser interpretada dentro do conceito de “dor total” (emocional, espiritual, física e social). O foco do tratamento inclui piso pelviano, mucosa e sistema nervoso. Os tratamentos vão desde medidas higiênico-dietéticas até antiepilépticos para dores neuropáticas (gabapentina, pregabalina,

carbameceptina), antidepressivos (amitriptilina), antibióticos, hormônios, lubrificantes, imunomoduladores, fisioterapia, *biofeedback*, entre outras. Todos esses tratamentos merecem um artigo a parte.

## EM INVESTIGAÇÃO: Drogas Duais

A patogênese da DSH poderia dever-se a um mecanismo dual, um sistema cerebral pouco sensível a estímulos sexuais ou a um aumento da atividade inibitória. Há alguns anos, investigadores da mesma equipe que desenvolveu a combinação de drogas Lybrido/s publicaram que a testosterona sublingual aumentou a sensibilidade do sistema nervoso central a estímulos sexuais, embora esse efeito podia depender do estado motivacional da mulher. Se ela era propensa à inibição sexual, poderia fortalecer o mecanismo inibitório (Tuiten *et al.*, 2002; van Honk *et al.*, 2004; van Rooij *et al.*, 2012). Em um segundo estudo desenvolveram uma segunda hipótese na qual a ação de um agonista do receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>1</sub>) poderia reduzir a mencionada inibição mediada pelo córtex pré-frontal. Já vimos que a ação dos inibidores de PDE5 requer o estímulo sexual prévio no cérebro. Assim, a combinação andrógeno+inibidor de PDE5 poderia favorecer a resposta sexual. Desta forma surgem Lybrido (testosterona + inibidor de PDE5) (Poels *et al.*, 2013) e Lybridos (testosterona + agonista 5-HT<sub>1r</sub> – buspirona) (Bloemers *et al.*, 2013). O

primeiro seria utilizado em mulheres com DSH, possivelmente secundário à hipossensibilidade central a estímulos sexuais, e o segundo estaria indicado para mulheres com aumento da inibição sexual (van Rooij *et al.*, 2013).

## Flibanserina

A flibanserina, um agonista 5-HT<sub>1A</sub>, antagonista 5-HT<sub>2A</sub>, com alguma ação sobre os receptores DA<sub>4</sub>, inicialmente, foi investigada como antidepressivo. A hipótese de um papel sobre a área do desejo sexual se fundamenta na modulação em áreas seletivas do cérebro, do sistema estimulatório (norepinefrina, dopamina) e do inibitório (serotonina) da resposta sexual feminina (Marazziti *et al.*, 2002). A flibanserina modularia o tono serotoninérgico-dopaminérgico favorecendo o equilíbrio até chegar a uma resposta sexual positiva (Allers *et al.*, 2010). Os estudos BOUQUET incluíram mais de 5.000 mulheres em pré-menopausa com DSH e, no lado europeu, a flibanserina 100mg/dia melhorou o número de eventos sexuais satisfatórios; o FDA não a aprovou (FDA, 2010). A Boehringer descontinuou os estudos, todavia, em 2013, a Sprout Pharmaceutical solicitou a aprovação depois do estudo de Katz *et al.* (2013) o qual demonstrou que a flibanserina melhorava o desejo sexual e diminuía a angústia relacionada à disfunção.

## Apomorfina

A apomorfina, agonista dopaminérgico investigado para a disfunção da excitação, era comercializado via oral/sublingual, contudo, em alguns países foi descontinuada. Nunca foi aprovada para a disfunção sexual feminina. Os resultados não são concludentes. Um estudo randomizado, cruzado, com 24 mulheres em pré-menopausa com anorgasmia, avaliou a resposta objetiva (doppler clitorídeo) e subjetiva pré e pós-apomorfina vs placebo. Observou-se melhora na VPS (velocidade pico sistólica) e na lubrificação com apomorfina (Bechara *et al.*, 2004).

## Outros

Bremelanotide (agonista MSH,PT-141), ocitocina, agonistas VIP (peptídeo intestinal vasoativo), doadores de óxido nítrico.

## COMENTÁRIOS FINAIS

O tratamento farmacológico da disfunção sexual feminina é relativamente “jovem” e a maior parte se encontra em fase de investigação. Avanços nos determinantes da sexualidade feminina e sua disfunção abririam portas para a investigação de fármacos mais orientados à etiologia. Entretanto, há várias considerações a serem feitas:

- a DSF é complexa e multifatorial;
- em algumas DSFs a etiologia orgânica é mais clara que em outras. Porém, os aspectos

emocionais devem ser avaliados antes do início de qualquer tratamento farmacológico;

- ter precaução ao extrapolar os dados de estudos pré-clínicos (animais, .) ou assumir teorias de modelos utilizados para os homens;
- registrar nossas observações para orientar estudos de investigação;
- abordar o parceiro, quando necessário, trás um valor substancial.

**Lembrar que a disfunção sexual feminina tem alta prevalência e gera aflição em um indivíduo que tem direito a gozar da saúde sexual.**

O Programa Nacional de Saúde Sexual e Procriação Responsável do Ministério da Saúde da República Argentina diz:

“... Direito à Saúde compreende a Saúde Sexual, que inclui a possibilidade de desenvolver uma vida sexual gratificante e sem coerção... Baseia-se na autonomia de todas as pessoas para escolher individual e livremente...”

Promove-se o “Conselho” em Saúde Sexual e Reprodutiva nos serviços de saúde pública de todo o país... acesso gratuito ao atendimento de qualidade que contribua à autonomia e à tomada de decisões na questão da saúde sexual e reprodutiva.”

Conhecer e favorecer as investigações científicas em sexualidade feminina, de forma interdisciplinar, é uma maneira de contribuir para a qualidade da atenção nesse aspecto.



## REFERÊNCIAS

- Allers KA, Dremencov E, Ceci A, Flik G, Ferger B, Cremers TI, Ittrich C, Sommer B. Acute and repeated flibanserin administration in female rats modulates monoamines differentially across brain areas: a microdialysis study. *J Sex Med.* 2010;7(5):1757-67.
- Basson R, Brotto LA, Laan E, Redmond G, Utian WH. Assessment and management of women's sexual dysfunctions: problematic desire and arousal. *J Sex Med.* 2005;2(3):291-300.
- Bechara A, Bertolino MV, Casabé A, Fredotovich N. A double-blind randomized placebo control study comparing the objective and subjective changes in female sexual response using sublingual apomorphine. *J Sex Med.* 2004;1(2):209-14.
- Bechara A, Bertolino MV, Casabé A, Munarriz R, Goldstein I, Morin A, Secin F, Literat B, Pesaresi M, Fredotovich N. Duplex Doppler ultrasound assessment of clitoral hemodynamics after topical administration of alprostadil in women with arousal and orgasmic disorders. *J Sex Marital Ther.* 2003;29(Suppl 1):1-10.
- Bechara A, Casabé A, Becher E, Chéлиз G, Fredotovich N. Cambios hemodinámicos clitorídeos luego de la aplicación tópica de alprostadil. *Rev Arg Urol.* 2001;66:102.
- Bechara A, Casabé A, Bertolino M, Literat B, Secín F, Pesaresi M, Fredotovich N. Eficacia y seguridad del sildenafil en mujeres con disfunción sexual. *Rev Arg Urol.* 2002;67(2):86.
- Becher EF, Bechara A, Casabe A. Clitoral hemodynamic changes after a topical application of alprostadil. *J Sex Marital Ther.* 2001;27(5):405-10.
- Berman JR, Berman LA, Lin H, Flaherty E, Lahey N, Goldstein I, Cantey-Kiserb J. Effect of sildenafil on subjective and physiologic parameters of the female sexual response in women with sexual arousal disorder. *J Sex Marital Ther.* 2001;27(5):411-20.
- Berman JR, Berman LA, Toler SM, Gill J, Haughie S, The Sildenafil Study Group. Safety and efficacy of sildenafil citrate for the treatment of female sexual arousal disorder: a double-blind, placebo controlled study. *J Urol.* 2003;170(6, Part 1):2333-8.
- Berman LA, Berman JR, Padwa R, Goldstein I. Hysterectomy and sexual dysfunction: effects of sildenafil in a clinical setting. *J Urol.* 2000;Meeting AUA A853:192.
- Berr C, Lafont S, Debuire B, Dartigues JF, Baulieu EE. Relationships of DHEAs in the elderly with functional, psychological and mental status, and short-term mortality: a French community-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(23):13410-5.
- Bertolino V, Bechara AJ. Female sexual dysfunction: a tale of two sides. *J Sex Med.* 2006;3(2):375.
- Billups K. The role of mechanical devices in treating female sexual dysfunction and enhancing the female sexual response. *World J Urol.* 2002;20:137-41.
- Billups KL, Berman L, Berman J, Metz ME, Glennon ME, Goldstein I. A new non-pharmacological vacuum therapy for female sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther.* 2001;27(5):435-41.
- BioSante Pharmaceuticals. BioSante Pharmaceuticals announces positive LibiGel phase III safety data review and decision to conclude the safety study. Lincolnshire, IL: BioSante Pharmaceuticals. [press release], fev 9, 2012.
- Bloch M, Meiboom H, Zaig I, Schreiber S, Abramov L. The use of dehydroepiandrosterone in the treatment of hypoactive sexual desire disorder: A report of gender differences. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23(8):910-8.
- Bloemers J, van Rooij K, Poels S, Goldstein I, Everaerd W, Koppeschaar H, Chivers M, Gerritsen J, van Ham D, Olivier B, Tuiten A. Toward personalized sexual medicine (part 1): integrating the "dual control model" into differential drug treatments for hypoactive sexual desire disorder and female sexual arousal disorder. *J Sex Med.* 2013;10(3):791-809.
- Bolour S, Braunstein G. Testosterone therapy in women: a review. *Int J Imp Res.* 2005;17(5):399-408.
- Burger HG, Papalia MA. A clinical update on female androgen insufficiency-testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sex Health.* 2006;3(2):73-8.
- Castiglione F, Bergamini A, Russo A, La Croce G, Castagna G, Colciago G, Salonia A, Rigatti P, Montorsi F, Hedlund P. Inhibition of phosphodiesterase 4 enhances clitoral and vaginal blood flow responses to dorsal clitoral nerve stimulation or PGE1 in anesthetized female rats. *J Sex Med.* 2013;10(4):939-50.
- Chivers ML, Rosen RC. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and female sexual response: faulty protocols or paradigms? *J Sex Med.* 2010;7(2 Pt 2):858-72.

D'Amati G, di Gioia CR, Bologna M, Giordano D, Giorgi M, Dolci S, Jannini EA. Type 5 phosphodiesterase expression in the human vagina. *Urology*. 2002;60(1):191-5.

Davis SR. The effects of tibolone on mood and libido. *Menopause*, New York. 2002;9(3):162-70.

Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RH, Lopes P, Ribot C, Ribot J, Rees M, Moufarege A, Rodenberg C, Buch A, Purdie DW. Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*, New York. 2006;13(3):387-96.

FDA. Flibanserin. NDA 22-526. Division of Reproductive and Urologic Products. Office of New Drugs. Center for Drug Evaluation and Research. Food and Drug Administration. 20 maio 2010. Acessado em 2013. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/ReproductiveHealthDrugsAdvisoryCommittee/UCM215437.pdf>.

FDA. Guidance for Industry. Female Sexual Dysfunction: Clinical development of drug products for treatment. Draft guidance. United States Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD 2000. Acessado em 2013. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3312dft.htm>.

Fooladi E, Davis SR. An update on the pharmacological management of female sexual dysfunction. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(15):2131-42.

Glei DA, Goldman N, Weinstein M, Liu IW. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and health: does the relationship differ by sex? *Exp Gerontol*. 2004;39(3):321-31.

Goldstein I, Bassam D, Frank D, Hachicha M, Fernando Y, Schupp J. Results of a phase 3 clinical trial for female sexual arousal disorder (FSAD) with Femprox, a topical alprostadil 0.4% cream with a novel transdermal delivery technology. *J Sex Med*. 2012;9(suppl 1):22.

Guay AT, Jacobson J. Decreased free testosterone and Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEAs) levels in women with decreased libido. *J Sex Marital Ther*. 2002;28(Suppl 1):129-42.

Guay AT. Advances in the management of androgen deficiency in women. *Medical Aspects of Human Sexuality*. 2001;1(4):32-38.

Huppert FA, van Niekerk JK. WITHDRAWN: DHEA supplementation for cognitive function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18; (2): CD000304.

Katz M, DeRogatis LR, Ackerman R, Hedges P, Lesko L, Garcia M Jr, Sand M. BEGONIA trial investigators. Efficacy of flibanserin in women with hypoactive sexual desire disorder: results from the BEGONIA trial. *J Sex Med*. 2013;10(7):1807-15.

Kingsberg S. Testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. *J Sex Med*. 2007;4(Suppl 3):227-34.

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(5):923-31.

Marazziti D, Palego L, Giromella A, Mazzoni MR, Borsini F, Mayer N, Naccarato AG, Lucacchini A, Cassano GB. Region-dependent effects of flibanserin and buspirone on adenylyl cyclase activity in the human brain. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5(2):131-40.

Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol*, Oxford. 1998;49(84):421-32.

Mortola JF, Yen SS. The effects of DHEA on endocrine-metabolic parameters in postmenopausal women. *JCEM*. 1990;71(3):696-704.

Munarriz R, Maitland S, Garcia SP, Talakoub L, Goldstein I. A prospective duplex Doppler ultrasonographic study in women with sexual arousal disorder to objectively assess genital engorgement induced by EROS therapy. *J Sex Marital Ther*. 2003;29(Suppl 1):85-94.

Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Boös J, Helmond FA, Van Lunsen RH, Palacios S, Norman RJ, Mulder RJ, Davis SR. LISA study investigators 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(3):646-56.

Park K, Moreland RB, Goldstein I, Atala A, Traish A. Sildenafil inhibits phosphodiesterase type 5 in human clitoral corpus cavernosum smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;249(3):612-7.

Park K, Ahn K, Lee S, Ryu S, Park Y, Azadzoi KM. Decreased circulating levels of estrogen alter vaginal and clitoral blood flow and structure in the rabbit. *Int J Imp Res*. 2001;13:116-24.

Poels S, Bloemers J, van Rooij K, Goldstein I, Gerritsen J, van Ham D, van Mameren F, Chivers M, Everaerd W, Koppeschaar H, Olivier B, Tuiten A. Toward personalized sexual medicine (part 2): testosterone combined with a PDE5 inhibitor increases sexual satisfaction in women with HSDD and FSAD, and a low sensitive system for sexual cues. *J Sex Med.* 2013;10(3):810-23.

Safarinejad MR. Reversal of SSRI-induced female sexual dysfunction by adjunctive bupropion in menstruating women: a double-blind, placebo-controlled and randomized study. *J Psychopharmacol.* 2011;25(3):370-8.

Segraves RT, Kavoussi R, Ascher JÁ, Batey SR, Croft H, Bolden-Watson C, Metz A. Bupropion Sustained Release (SR) for the treatment of hypoactive sexual desire disorder (HSDD) in nondepressed women. *J Sex Mar Ther.* 2001;27:303-16.

Spark RF. DHEA: a spingboard hormona for female sexuality. *Fert Steril.* 2002;77(4): S19-25.

Traish AM, Kim N, Min K, Munárriz R, Goldstein I. Androgens in female genital sexual arousal function: a biochemical perspective. *J Sex Marital Therapy.* 2002;28(Suppl 1): 233-44.

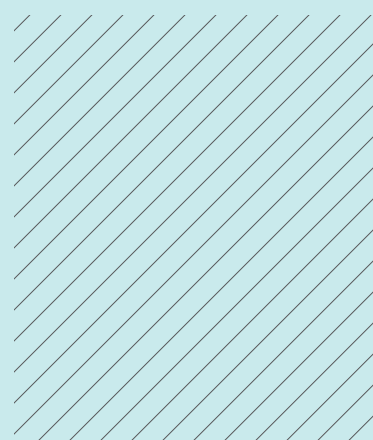
Tuiten A, van Honk J, Verbaten R, Laan E, Everaerd W, Stam H. Can sublingual testosterone increase subjective and physiological measures of laboratory-induced sexual arousal? *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(5):465-6.

Uygur D, Yesildaglar N, Erkaya S. Effect on sexual life – a comparison between tibolone and continuous combined conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Gynecol Endocrinol.* 2005;20(4):209-12.

van Honk J, Schutter DJ, Hermans EJ, Putman P, Tuiten A, Koppeschaar H. Testosterone shifts the balance between sensitivity for punishment and reward in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(7):937-43.

van Rooij K, Bloemers J, de Leede L, Goldstein I, Lentjes E, Koppeschaar H, Olivier B, Tuiten A. Pharmacokinetics of three doses of sublingual testosterone in healthy premenopausal women. *Psychoneuroendocrinology.* 2012;37(6):773-81.

van Rooij K, Poels S, Bloemers J, Goldstein I, Gerritsen J, van Ham D, van Mameren F, Chivers M, Everaerd W, Koppeschaar H, Olivier B, Tuiten A. Toward personalized sexual medicine (part 3): testosterone combined with a Serotonin1A receptor agonist increases sexual satisfaction in women with HSDD and FSAD, and dysfunctional activation of sexual inhibitory mechanisms. *J Sex Med.* 2013;10(3):824-37.



**María Victoria Bertolino:** Médica Especialista em Ginecologia e Obstetrícia; Mestre em Saúde Reprodutiva da Universidade de Edimburgo; Coordenadora da Área de Saúde Sexual e Reprodutiva do Centro de Investigações em Saúde Populacional (CISAP), Área de Saúde Sexual e Qualidade de Vida do Hospital Durand, Unidade Docente Hospitalar da Universidade de Buenos Aires, Argentina.  
E-mail: [mbertolino@intramed.net](mailto:mbertolino@intramed.net)

