SANDRA LÉA BONFIM REIS

Benefícios e riscos da testosterona para tratamento de desejo sexual hipoativo de mulheres: uma revisão crítica da literatura referente às décadas pré e após o advento dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre de Ciências

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientadora: Profa. Dra. Carmita Helena Najjar Abdo

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Reis, Sandra Léa Bonfim
Benefícios e riscos da testosterona para tratamento de desejo sexual hipoativo de mulheres : uma revisão crítica da literatura referente às décadas pré e após o advento dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 / Sandra Léa Bonfim Reis. -- São Paulo, 2013.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Fisiopatologia Experimental.
Orientadora: Carmita Helena Najjar Abdo.

Descritores: 1.Disfunções sexuais/terapia 2.Testosterona 3.Inibidores de fosfodiesterase 4.Sexualidade 5.Envelhecimento 6.Mulheres 7.Literatura de revisão como assunto

USP/FM/DBD-055/13

Dedicatória

Dedico este trabalho

A todos que não me deixaram desistir.

Ao meu marido Renato, que abriu mão de horas de convívio, para que o meu objetivo fosse alcançado.

Aos meus filhos, às minhas noras e ao meu genro.

Aos meus pais que me ensinaram ser perseverante.

“Nunca é tarde demais para ser aquilo que sempre se desejou ser”.

George Eliot

Agradecimentos

À Profa. Dra. *Carmita Helena N Abdo*, minha orientadora, que com experiência conduziu-me na realização deste trabalho;

Ao *Prof. Dr. César Eduardo Fernandes e ao Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá* pela gentileza e condução das sugestões, em meu exame de qualificação;

Ao *Prof. Dr. Fernando Nestor Facio Jr* pela disponibilidade e incentivo nos momentos difíceis;

A *Profa. Dra. Ligia de Fátima Nóbrega Reato,* pelo incentivo;

Ao programa de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela oportunidade;

Aos aqui não nomeados, que de alguma forma contribuíram para a elaboração deste trabalho.

Normatização adotada

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento da sua publicação:

Referências: adaptado de *International Commitee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos, de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Gráficos xiii
Lista de Tabelas..... xv
Lista de Figuras xvi
Lista de Siglas e Abreviaturas..... xvii
Resumo xix
Summary xxi

1 INTRODUÇÃO 1
1.1 A resposta sexual humana 2
1.2 Mecanismo de ação da testosterona sobre a resposta sexual humana 4
1.3 Produção de androgênio no envelhecimento feminino..... 6
1.4 Desejo hipoativo feminino e envelhecimento 8
1.4.1 Definição de transtorno do desejo sexual hipoativo..... 8
1.4.2 Prevalência do desejo hipoativo no envelhecimento feminino 9
1.4.3 Nível de andrógeno e comportamento sexual no envelhecimento feminino 10
1.5 Tratamento do desejo hipoativo feminino com androgênios 12
1.5.1 Controvérsia do diagnóstico e do tratamento da deficiência androgênica na mulher 12
1.5.2 Terapia androgênica em mulheres com sintomas do climatério e disfunção sexual.....18
1.5.3 Testosterona, sono, humor e cognição 19
1.5.4 Testosterona e câncer de mama 22
1.5.5 Testosterona e câncer de endométrio 24
1.5.6 Testosterona e risco cardiovascular 25
1.5.7 Outros efeitos adversos da testosterona 28

2 JUSTIFICATIVA 30

3 OBJETIVOS 32
3.1 Objetivo geral 33
3.2 Objetivo específico 33

4 HIPÓTESE 34

5 MÉTODOS 36
5.1 Tipo de estudo 37
5.2 Período de estudo 37
5.3 Critérios de busca.....37
5.3.1 Fontes de dados 37
5.4 Estratégias de busca 38
5.5 Tipos de artigos 39
5.6 Critérios de Inclusão e exclusão.....40
5.7 Leitura do material e análise de dados.....41
5.8 Variáveis estudadas 42

6 ASPECTOS ÉTICOS.....43

7 RESULTADOS 45
7.1 Estudos incluídos 46
7.2 Relação dos artigos selecionados e tipo de estudo.....48
7.2.1 Distribuição dos 80 estudos selecionados, segundo o ano de publicação.....55
7.2.2 Distribuição dos 80 artigos selecionados entre 1988 e 2012 e classificados por desenho de estudo 57
7.2.3 Distribuição dos 80 artigos selecionados entre 1988 e 2012 e classificados quanto à origem das publicações 58
7.3 Artigos encontrados na Base PubMed sobre uso de testosterona por mulheres com disfunção sexual, separados por dois períodos distintos, ou seja, entre 1988 a 1998 e entre 1999 a 2012 59
7.4 Artigos encontrados na base PubMed sobre tratamento de desejo sexual hipoativo em mulheres, sem utilização de testosterona e publicados em dois períodos distintos (1988 a 1998 e 1999 a 2012) 62
7.5 Comparação entre o número de publicações, utilizando testosterona, ou outras drogas entre 1988 e 2012.....65
7.6 Estudos randomizados e placebo controlado, utilizando tratamento com testosterona em mulheres com disfunção sexual e publicados entre 1988 e 2012. 66
8 DISCUSSÃO 73
8.1 Uso de testosterona e desejo sexual hipoativo feminino nas décadas pré e após o advento dos Inibidores da fosfodiesterase tipo 5.....74
9 CONCLUSÕES 79
10 REFERÊNCIAS 82

Listas

Gráficos

Gráfico 1 - Níveis de testosterona livre em mulheres jovens provenientes de dois estudos separados e independentes. Os valores de testosterona livre calculada estão expressos em pmole/L (Traish et al., 2007). 16

Gráfico 2 - Distribuição anual dos artigos por nós estudados, referentes ao tratamento do desejo sexual hipoativo das mulheres por meio de androgênios/ testosterona, e publicado entre 1988 e 2012 55

Gráfico 3 - Número de artigos selecionados por ano de publicação e pesquisados entre 1988 e 2012 56

Gráfico 4 - Classificação dos 80 estudos selecionados em nossa pesquisa, segundo os respectivos desenhos 57

Gráfico 5 - Distribuição e classificação dos artigos por nós estudados, de acordo com o local de origem das publicações 58

Gráfico 6 - Número de estudos por ano de publicação, pesquisados na base PubMed entre 1988 e 1998, utilizando o descritor “terapia com testosterona em mulheres e disfunção sexual” e os limites “clinical trial, randomized controlled trial e review”.....60

Gráfico 7 - Número de estudos por ano de publicação, pesquisados na base PubMed entre 1999 e 2012, utilizando o descritor “terapia com testosterona em mulheres e disfunção sexual” e os limites “clinical trial, randomized controlled trial e review”.....60

Gráfico 8 - Número de estudos por ano de publicação, pesquisados na base PubMed entre 1988 e 1998, utilizando o descritor “terapia com testosterona em mulheres e disfunção sexual” e os limites “clinical trial, randomized controlled trial e review”.....61

Gráfico 9 - Número de estudos por ano de publicação, pesquisados na base PubMed entre 1999 e 2012, utilizando o descritor “terapia com testosterona em mulheres e disfunção sexual” e os limites “clinical trial, randomized controlled trial e review”.....61

Gráfico 10 - Número de estudos selecionados na base PubMed, utilizando o descritor “tratamento do desejo sexual hipoativo feminino sem testosterona (female hypoactive sexual desire treatment not testosterone)” e, os limites “randomized controlled trial; clinical Trial e review)”, publicados entre 1988 a 1998 63

Gráfico 11 - Número de estudos selecionados na base PubMed, utilizando o descritor “tratamento do desejo sexual hipoativo feminino sem testosterona (female hypoactive sexual desire treatment not testosterone)” e, os limites “randomized controlled trial; clinical Trial e review”, publicados de 1999 a 2012 63

Gráfico 12 - Número de estudos selecionados na base PubMed, utilizando o descritor “tratamento do desejo sexual hipoativo feminino sem testosterona (female hypoactive sexual desire treatment not testosterone)” e, os limites “randomized controlled trial; clinical trial e review”, publicados de 1988 a 1999 64

Gráfico 13 - Número de estudos selecionados na base PubMed, utilizando o descritor “tratamento do desejo sexual hipoativo feminino sem testosterona (female hypoactive sexual desire treatment not testosterone)” e, os limites “randomized controlled trial; clinical trial e review”, publicados entre 1999 a 2012 64

Gráfico 14 - Número de estudos selecionados na base PubMed, e publicados entre 1988 e 2012, comparando os traçados obtidos por meio dos descritores “tratamento do desejo sexual hipoativo feminino sem testosterona (female hypoactive sexual desire treatment not testosterone)” e “terapia com testosterona em mulheres e disfunção sexual (testosterone therapy in women and sexual dysfunction)”.....65

Gráfico 15 - Distribuição dos estudos randomizados e placebo-controlados selecionados por ano de publicação.....71

Gráfico 16 - Número de estudos randomizados e placebo-controlados, distribuídos por ano de publicação.....72

Gráfico 17 - Número de estudos sobre androgênios e função ou disfunção sexual em mulheres, publicados entre os anos de 1930 e 2000, separados por décadas em dois períodos distintos (TRAISH et al., 2009) 75

Tabelas

Tabela 1 - Características dos desenhos de pesquisa quanto aos eixos de planejamento (Nobre e Bernardo, 2007) 40

Tabela 2 - Artigos selecionados, apresentados com seus respectivos tipos de desenvolvimento, referentes ao uso de testosterona ou de androgênios, por mulheres, para tratar a disfunção sexual (testosterone or androgen use in women and sexual dysfunction), e publicados entre 1988 e 2012 48

Tabela 3 - Distribuição e frequência dos artigos por nós estudados, de acordo com o local de origem das publicações 58

Tabela 4 - Estudos randomizados e placebo-controlados, utilizando testosterona para tratar disfunção sexual em mulheres, selecionados por meio do descritor “uso de testosterona ou androgênios por mulheres e disfunção sexual” (testosterone or androgens use with womens and sexual dysfunction), publicados entre 1988 e 2012 67

Figuras

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos sobre uso de testosterona ou de androgênios por mulheres com disfunção sexual (Testosterone or androgen use in women and sexual dysfunction) 47

Siglas e abreviaturas

BVS	- Biblioteca Virtual em Saúde
CEE	- Estrógenos Equinos Conjugados
DeCS	- Descritores de Ciência e Saúde
DHEA	- Dehidroepiandrosterona
DSH	- Desejo Sexual Hipoativo
DSM-IV- TR IV	- Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais, quarta edição revisada
EE	- Estrógenos Esterificados
ERT	- Terapia de Reposição Estrogênica
GABA	- Ácido Gama-Aminobutírico
GMPc	- Guanidina Monofosfato Cíclica
GnRH	- Fator Liberador de Gonadotrofinas
HDL	- Lipoproteína de Alta Densidade
iPDE 5	- Inibidores da Fosdiesterase do tipo 5
Lilacs	- Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MeSH	- Subject Headings Sections
MPA	- Acetato de Medroxiprogesterona
MT	- Metiltestosterona
NANC	- Neurotransmissor não Adrenérgico e não Colinérgico
NLM	- National Library of Medicine
OMS	- Organização Mundial de Saúde
ON	- Óxido Nítrico
PDE-5	- Fosdiesterase do tipo 5

SDHEA	- Sulfato de Dehidroepiandrosterona
SHBG	- Globulina Transportadora de Hormônios Sexuais
SWAN	- Study of Womens Health Across the Nation
T	- Testosterona
TRH	- Terapia de Reposição Hormonal
VTA	- Área Tegumentar Ventral
WHI	- Womens Health Initiative
WISHeS	- Women’s International Study of Health and Sexuality

Resumo

Reis SLB. *Benefícios e riscos da testosterona para tratamento de desejo sexual hipoativo de mulheres: uma revisão crítica da literatura referente às décadas pré e após o advento dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: Vários são os fatores que alteram a atividade sexual de homens e mulheres. Com o envelhecimento observa-se aumento das queixas de desejo hipoativo feminino e de disfunção erétil. Visto que o homem e sua parceira constituem um sistema dinâmico, antes do advento dos inibidores da fosfodiesterase eles se adaptavam às condições disfuncionais do casal. A eficácia aliada a poucos efeitos colaterais e à facilidade de administração da sildenafila e, posteriormente, da vardenafila e tadalafila, revolucionou o tratamento da disfunção erétil. Por outro lado, até a presente data, a terapêutica medicamentosa com testosterona para o desejo sexual hipoativo de mulheres, ainda gera controvérsias. **Objetivo:** Avaliar o uso de androgênio, utilizado para tratamento das queixas de desejo sexual hipoativo em mulheres, comparando dois períodos, ou seja, pré e após o aparecimento iPDE 5. Os efeitos colaterais e as divergências em relação a este tratamento também serão analisados. **Método:** Foram selecionados estudos em inglês, português e espanhol, publicados entre 1988 e os dias atuais, ou seja, na década pré-advento dos inibidores da fosfodiesterase 5 e após. A busca dos artigos foi feita em periódicos indexados nas bases Lilacs, Cochrane, Embase e Medline/PubMed, utilizando-se os seguintes descritores e suas combinações: sexualidade (*sexuality)*, desejo sexual hipoativo em mulheres (*female hypoactive sexual desire disorder*), testosterona (*testosterone*), terapia androgênica em mulheres (*androgen therapy in women*). **Discussão:** Embora haja evidência sobre a efetividade do tratamento com testosterona para desejo hipoativo em mulheres, este uso ainda gera muitas controvérsias. **Resultados:** O número de estudos randomizados sobre uso de testosterona para tratamento de DSH feminino aumentou de 10%, comparando o período compreendido entre 1988 e 1998, para 90% entre 1999 e 2012. Todos os estudos randomizados analisados demonstraram benefícios sobre a resposta sexual, melhorando a libido, a excitação e/ou o orgasmo. Porém, como tiveram seguimento por um período máximo de 24 semanas, os riscos dessa administração não foram esclarecidos. **Conclusão:** A partir de 1988, ou seja, após a liberação comercial dos inibidores da fosfodiesterase do tipo 5, para tratamento da disfunção erétil, houve um aumento significativo do número de pesquisas com a finalidade de avaliar o uso de testosterona em mulheres com desejo hipoativo. Porém, ainda são necessários estudos de longo prazo para que os riscos e os benefícios, desta administração, sejam esclarecidos.

Descritores: Disfunções sexuais/terapia; Testosterona; Inibidores de fosfodiesterase; Sexualidade; Envelhecimento; Mulheres; Literatura de revisão como assunto.

Summary

Reis SLB. *Benefits and risks of testosterone treatment for hypoactive sexual desire in women: a critical review of the literature related to the decades before and after the advent of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

Introduction: There are several factors that alter the sexual activity of both men and women. With age, an increase in complaints about hypoactive feminine desire and erectile dysfunction can be observed. Since the man and his partner constitute a dynamic system, before the advent of phosphodiesterase inhibitors, they would adapt to the dysfunctional conditions of the couple. The efficacy with few collateral effects and the easy administration of sildenafil and later, vardenafil and tadalafil, has revolutionized the treatment of erectile dysfunction. On the other hand, until now, the drug therapy with testosterone for hypoactive sexual desire of women still generates controversies. **Objective:** Assess the use of androgen, used for treating complaints of hypoactive sexual desire in women, comparing two periods, that is, before and after the emergence of iPDE 5. Side effects and divergences regarding this treatment are also analyzed. **Method:** Studies in English, Portuguese and Spanish were selected, published between 1988 and the present, that is, in the decade before the advent of phosphodieterase 5 inhibitors and after this fact. The search for papers was made in indexed journals on Lilacs, Cochrane, Embase and Medline/PubMed data bases, using the following descriptors and their combinations: sexuality, female hypoactive sexual desire disorder, testosterone or androgen therapy in women. **Discussion:** Although there is evidence on the effectiveness of treatment with testosterone for hypoactive desire in women, this use still generates many controversies. **Results:** The number of randomized studies on the use of testosterone for the treatment of female HSD has increased 10%, comparing the period between 1988 and 1998, to 90% between 1999 and 2012. All randomized studies analyzed showed benefits on the sexual response, improving libido, excitation and/or orgasm. However, since they were followed for a maximum of 24 weeks, the risks of this dosage were not clarified. **Conclusion:** From 1988, that is, after the commercial release of phosphodiesterase type 5 inhibitors, for the treatment of erectile dysfunction, there was a significant increase in the number of papers with the purpose of evaluating the use of testosterone in women with hypoactive desire. However, there is the need of long-term studies in order to clarify the risks and benefits of this use.

Descriptors: Sexual dysfunctions/therapy; Testosterone; Phosphodiesterase inhibitors; Sexuality; Aging; Women; Review literature as topic.

1 Introdução

1.1 A resposta sexual humana

Na última década, atenção crescente tem sido dada à pesquisa sobre a neurobiologia da função sexual, fomentada pela conscientização dos efeitos deletérios dos agentes farmacológicos sobre o comportamento sexual, pelo reconhecimento da alta incidência de dificuldades sexuais em homens e mulheres e, mais recentemente, pelo enorme sucesso do uso do citrato de sildenifila, utilizado no tratamento da disfunção erétil (Meston, Frohlich, 2000).

De acordo com Argiollas e Mellis (2003), a adequada resposta sexual não só depende de integração entre estímulos sensoriais, processamento de informações, elementos motivacionais e motores, mas também, está sob o controle de vários sistemas neurais, centrais e periféricos. Vale lembrar que áreas centrais supraespinhais são responsáveis pela motivação, apetência e desempenho sexual e estão localizadas no sistema límbico (núcleo olfativo, área pré-óptica medial, núcleo accumbens, amígdala, hipocampo) e nos núcleos paraventricular e ventromedial do hipotálamo.

Para Rowland (2006) outras áreas estão envolvidas, tais como, lobo frontal, occipital e temporal, que quando ativados, interpretam os estímulos sensoriais e os transformam em resposta. Esse autor afirma que, em mulheres, o hipotálamo e o tálamo são menos estimulados que nos homens, explicando as diferenças observadas entre os dois sexos, no processamento e na resposta sexual, induzidos pelo sentido da visão. Também esclarece que os Impulsos iniciados nessas áreas chegam aos genitais por meio do tronco cerebral, do bulbo e da medula espinal, estando, nesse mecanismo, envolvidos vários neurotransmissores e neuropeptídios.

Assim, o óxido nítrico (ON), que é um neurotransmissor não adrenérgico e não colinérgico (NANC), atua no trato reprodutivo, induzindo

vasodilação, sendo responsável pelo ingurgitamento dos lábios vaginais, clitóris e pela lubrificação. Portanto, tem importante ação sobre a fase de excitação sexual feminina (Traish et al., 2002; Traish et al., 2009). Em pesquisa com ratas, Calka (2006) observou que o aumento de óxido nítrico no núcleo ventromedial do hipotálamo facilitava o comportamento de lordose.

Por outro lado, segundo Sato et al. (2005) e Tillmann (2005), a dopamina tem sido considerada a chave para a modulação do desejo, uma vez que esse neurotransmissor é produzido, principalmente na área tegumentar ventral (VTA) sob estímulo da testosterona e se difunde por três vias, a saber: 1- pela via mesolímbica, atinge o núcleo accumbens, estimulando a apetência sexual; 2- pela via cortical, chega ao córtex frontal (área pré-óptica medial), impulsionando para alvos especificamente sexuais; 3- pela via nigroestriatal atinge o núcleo striatum, controlando o desempenho sexual e a integração motora.

Enquanto a dopamina facilita a cópula, a serotonina inibe (Fernandez-Guasti et al., 1992), atuando sobre importantes áreas cerebrais, envolvidas na resposta sexual, tais como, núcleos da rafe e córtex pré-frontal (Halaris, 2003). Rowland (2006) diz que os sistemas serotoninérgicos presentes na medula espinal e no tronco cerebral estão relacionados com a resposta orgástica, nas mulheres. Devido a isso, o uso de drogas que inibem a recaptação de serotonina, também, pode prejudicar essa fase da resposta sexual.

Esse autor, ainda, esclarece que o ácido gama-aminobutírico (GABA) é um neurotransmissor que inibe o comportamento sexual e que a administração de drogas que aumentam a atividade de GABA, como os benzodiazepínicos, pode resultar em orgasmos menos satisfatórios.

Também são relevantes para a resposta sexual os fatores endócrinos que incluem, além dos androgênios, os estrogênios, a prolactina e a ocitocina (Meston et al., 2000).

Argiolas (1999) aponta que a ocitocina, que é produzida no núcleo paraventricular do hipotálamo, difunde-se para circulação periférica e parece estar associada à excitação sexual. Já Cadwell (2002) diz que foi constatado, em seres humanos, aumento da ocitocina plasmática após o orgasmo.

A prolactina, por inibir a ação da dopamina, pode atuar diminuindo a apetência sexual (Halaris, 2003). Segundo Tillmann et al. (2005), o aumento dos níveis de prolactina, em mulheres, além de resultar em diminuição do desejo sexual, pode levar à anorgasmia.

Quanto ao estrogênio, de acordo com Berman et al. (1999) e Musicki et al. (2009), por induzir a expressão da enzima óxido nítrico sintetase, que produz óxido nítrico, melhora o fluxo vaginal e clitorial, que é importante para a resposta sexual das mulheres.

Convém ressaltar que a primeira observação, correlacionando testosterona e libido feminina, segundo Traish et al. (2009), foi realizada por Loeser (1940) e, posteriormente, confirmada em trabalhos como os de Greenblatt et al. (1942) e Salmon et al. (1943). Os mecanismos de ação da testosterona sobre a libido feminina serão descritos a seguir, porém devemos ter em mente que, além dos neurotransmissores e dos hormônios acima citados, fatores psicológicos e sociais também podem interferir na resposta sexual, tornando, por vezes, difícil a avaliação da específica ação do androgênio nas queixas de desejo sexual hipoativo da mulher (Bancroft, 2005).

1.2 Mecanismo de ação da testosterona sobre a resposta sexual humana

A testosterona no cérebro, além de ter ação direta sobre a resposta sexual, por meio de ligação com receptores específicos, também age

indiretamente pela conversão em estrogênio sob ação da enzima aromatase (Schifren, 2002; Davis, 2002; Sarrel, 2002; Simon, 2002).

Conforme Hull et al. (1999), níveis adequados de testosterona no sistema nervoso central estimulam a enzima óxido nítrico sintetase, aumentando a liberação de óxido nítrico que, por sua vez, ativa a síntese de dopamina na área pré-óptica medial. Esse neurotransmissor, como já foi descrito, é importante para desencadear a apetência sexual. Traish et al. (2009) sugeriram que, além de atuar sobre o desejo, os androgênios perifericamente, também teriam ação na excitação sexual feminina. Deve-se esclarecer que esses autores avaliaram a expressão de receptores de androgênios em tecidos vaginais de coelhas submetidas à ooforectomia, às quais se administrou androgênios, estrogênios e androgênios associados a estrogênios. Observou-se, então, que somente os animais que receberam androgênios apresentaram aumento de expressão de óxido nítrico sintetase na vagina proximal. Esta enzima é responsável pela transformação da L-arginina em L-citrulina e óxido nítrico. Depois de formado, o ON liga-se diretamente ao grupo heme da enzima guanilato ciclase que, agindo sobre a guanidina trifosfato, produz a guanidina monofosfato cíclica (GMPc), que promove o relaxamento da musculatura lisa vaginal. Com esse estudo, os pesquisadores concluíram que futuras investigações seriam necessárias para definir os mecanismos bioquímicos e fisiológicos de atuação da testosterona, sobre essa fase da resposta sexual em mulheres.

Embora os mecanismos neuroquímicos da função sexual ainda não estejam bem esclarecidos, a partir dos anos 60, técnicas de microdiálise, métodos eletrofisiológicos, anatômicos e imuno-histoquímicos, em modelos animais, começaram a identificar e favorecer a compreensão dos mecanismos neuroendócrinos e de neurotransmissão (Tillmann et al., 2005).

Para que se possa estabelecer correlação entre envelhecimento, resposta sexual feminina e testosterona, é importante lembrar que a síntese e o metabolismo do hormônio masculino, em mulheres, ocorrem em diferentes órgãos, tais como: ovários, suprarrenais e tecidos periféricos, e

que a senescência modifica a produção dos androgênios, nesses diferentes locais.

1.3 Produção de androgênio no envelhecimento feminino

Fisiologicamente, a produção de andrógenos, em mulheres, inicia-se com a adrenarca, quando ocorre aumento dos níveis de DHEA e SDHEA. Tem pico máximo no início da vida adulta, sendo que, após este período, há um declínio constante. Aos 70-80 anos, essa produção é cerca de 10-20% menor, se comparada aos níveis dos 20 anos. De acordo com Arlt (2004), esse decréscimo, associado à idade, é denominado adrenopausa e é independente da menopausa.

Labrie et al. (2001) ratificaram que os humanos e alguns primatas são os únicos animais que secretam grandes quantidades de precursores de esteroides (DHEA e SDHEA) que, no sangue periférico, transformam-se em delta 4 androstenodiona e, a seguir, em andrógenos potentes. Em outra pesquisa, Labrie et al. (2003), apontam, ainda, que em mamíferos inferiores, os ovários e testículos são fontes exclusivas de andrógenos. Já em humanos e mamíferos superiores, essa situação é diferente, uma vez que grande parte dos esteroides sexuais ativos é sintetizada, localmente, em tecidos periféricos.

A transformação DHEA e SDHEA em androgênios e/ou estrogênios nas células alvos em tecidos periféricos depende da expressão de várias enzimas. Esse setor, que se refere à produção hormonal intracelular, é denominado de intacrinologia, termo que é usado para descrever a síntese de esteroides ativos em células alvos de tecidos periféricos. Nesse caso, sua ação é exercida no mesmo local onde ocorre a sua produção. Após a menopausa, quase 100% de esteroides sexuais são produzidos localmente em tecidos alvos periféricos (Labrie, 1991).

Também, em conformidade com Labrie et al. (2003), entre os 50-60 anos de idade, os níveis séricos de DHEA declinam em 70% dos valores de pico encontrados entre 20-30 anos. Apenas 10% da testosterona, produzida intracelularmente a partir de DHEA, caem na circulação geral. O restante, ou seja, 90% são convertidos localmente em diidrotestosterona, em 3 α diol G e 3 β diol G. Segundo os mesmos pesquisadores, as concentrações séricas desses metabólitos, produzidos intracelularmente, são os parâmetros mais confiáveis para avaliar os índices de andrógenos em mulheres

Por outro lado, ao atingir 40 anos, de acordo com Zumoff et al. (1995), o nível de testosterona, na mulher, sofre redução de 50%, se comparado ao valor encontrado aos 20 anos. Também vale lembrar que Mushayandebvu et al. (1996) relataram que os níveis de testosterona de origem ovariana começavam a diminuir alguns anos antes da última menstruação. Embora Davidson et al. (2005) tenham observado que a senescência levava à redução de testosterona total, testosterona livre, androstenediona e sulfato de DHEA, na circulação periférica, afirmaram que não havia queda brusca dos níveis séricos de androgênios, durante a transição menopausal. Entretanto, no climatério, há uma mudança crucial da função ovariana. Com o envelhecimento, os níveis de hormônio luteinizante se elevam, provocando aumento de estímulo sobre as células intersticiais do ovário que, por sua vez, passam a produzir mais testosterona e androstenediona. Em vista disso, o declínio de androgênio de origem ovariana, após a menopausa, torna-se imprevisível (Bancroft, Cawood, 1996; Burger et al., 2000).

Ainda, conforme Burger et al. (2000), outro aspecto a ser considerado é que, com a senescência, há aumento dos níveis circulantes de globulina transportadora de hormônios sexuais (SHBG), o que determina a redução da testosterona livre.

Entretanto, Arlt (2004) aponta que o impacto da menopausa natural sobre o nível circulante de testosterona é uma questão de debate, porém, Arlt (2006), Laughlin et al. (2000) e Davison et al. (2005) não duvidam de que a menopausa cirúrgica determina deficiência androgênica, confirmando

o importante papel das gônadas femininas na produção do hormônio masculino.

Em nossa revisão, observamos que embora não exista previsibilidade no declínio dos níveis de testosterona durante o envelhecimento, os valores de andrógenos circulantes diminuem nesse período de vida das mulheres.

1.4 Desejo hipoativo feminino e envelhecimento

1.4.1 Definição de transtorno do desejo sexual hipoativo

A Organização Mundial de Saúde (OMS) subdivide a classificação do transtorno de desejo sexual em: 1- Transtorno do desejo sexual hipoativo, definido como deficiência ou ausência de fantasias sexuais e desejo de ter atividade sexual (CID: 302.71) e 2-Transtorno de aversão sexual, definido como: aversão e esquiva ativa do contato sexual genital com um parceiro sexual (CID-302.79).

Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais, quarta edição revisada (DSM-IV-TR), a inapetência sexual (desejo sexual hipoativo) é caracterizada por três condições fundamentais, a saber:

1 - Diminuição ou ausência de fantasias ou desejo de atividade sexual de forma persistente ou recorrente. Essa avaliação deve levar em conta a idade, a compatibilidade da apetência sexual entre os parceiros, e as condições de vida em que a pessoa se encontra;

2 - O transtorno deve causar acentuado sofrimento ou dificuldade interpessoal (inadequação);

3 - A disfunção não é mais bem explicada por outro transtorno nem se deve exclusivamente aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de uma condição médica geral.

Subtipos de desejo sexual hipoativo são especificados, dependendo se o transtorno é vitalício, ou seja, ocorreu desde a puberdade até a fase adulta, ou se foi adquirida, se é generalizada ou situacional, e se é devido a fatores psicológicos e ou médicos. Mais frequentemente, desenvolve-se em idade adulta, após um período de interesse sexual adequado, podendo ser contínuo ou episódico.

1.4.2 Prevalência do desejo hipoativo no envelhecimento feminino

Um estudo transversal, denominado Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS), foi realizado com mulheres americanas e europeias. Estas foram avaliadas em dois grupos, ou seja, com idades entre 20-49 anos e entre 50-70 anos, com finalidade de avaliar a prevalência de desejo sexual hipoativo (DSH) na pré-menopausa e em menopausa natural e cirúrgica. Na Europa a pesquisa foi realizada em quatro países, a saber: França, Alemanha, Itália e Reino Unido, sendo que, os resultados obtidos, nestes locais, demonstraram que entre 20-49, a prevalência de DSH foi de 6%. Dentro dessa mesma faixa etária, naquelas que foram submetidas à ooforectomia bilateral, o índice alcançou 16% e entre 50-70 anos, a prevalência de inapetência sexual, em mulheres com menopausa natural, foi de 9% e, em menopausa cirúrgica, foi de 12 %. Já, nos Estados Unidos, a prevalência de desejo sexual hipoativo, em mulheres, entre 20-49 anos e menopausa cirúrgica foi de 26%. Entre 50-70 anos e menopausa natural, foi de 9%, não havendo diferença significativa quando se comparou com a menopausa cirúrgica (Leiblun et al., 2006; Dennerstein et al., 2006).

Outra pesquisa americana demonstrou que, em idade reprodutiva, 26,7% das mulheres queixavam-se de diminuição da libido e que, após menopausa, esse valor aumentava para 54,2% (West et al., 2008).

No Estudo da Vida Sexual do Brasileiro, a inibição do desejo sexual, entre 2916 mulheres avaliadas, foi de 5,8% entre 18 e 25 anos, crescendo

para 8,6% entre 41 e 50 anos; 15,25%, entre 51-60 anos; 19,9%, acima dos 60 anos (Abdo, 2004).

Em virtude dos dados apresentados, cabe dizer que eles demonstram que, com o envelhecimento, as queixas de desejo sexual hipoativo aumentam.

1.4.3 Nível de andrógeno e comportamento sexual no envelhecimento feminino

Com o intuito de investigar a correlação entre o comportamento sexual e andrógenos no envelhecimento feminino, Dennerstein et al. (2002) realizaram pesquisa e concluíram que, na senescência feminina, há redução da motivação e das fantasias sexuais, compatível com o declínio dos níveis de testosterona, encontrados neste período de vida da mulher. Porém, estudo de Santoro et al. (2005), envolvendo 2961 mulheres, entre 42 e 52 anos, não obteve o mesmo desfecho quando foram excluídos fatores, como: etnia, obesidade abdominal, atividade física, humor e tabagismo.

Outros trabalhos, como o de Davis et al. (2005), o de Schekhagen e Studd (2009) e o de Traisch et al. (2009), realizados com a finalidade de investigar a correspondência entre apetência, excitação, orgasmo e medidas de testosterona total e livre, androstenediona e SDHEA, mostraram-se inconclusivos. Esses autores não conseguiram determinar o nível de corte de androgênios, que pudessem definir a insuficiência androgênica feminina e ajudar no seu diagnóstico.

Por outro lado, o Study of Womens Health Across the Nation (SWAN) (Avis et al., 2005), embora não tenha observado correspondência entre queda da libido no envelhecimento feminino e os valores de testosterona total, encontrou correspondência quando comparou aumento de queixas de desejo sexual hipoativo e declínio dos níveis da fração livre de testosterona.

Deve ser lembrado que o comportamento sexual, no envelhecimento, não depende somente dos níveis de andrógenos. De acordo com Schwenkhagen (2007), a menopausa representa muito mais que o término da função ovariana, visto que envolve alterações fisiológicas, abrangendo hormônios e saúde geral. Ainda, conforme o autor, também são importantes as questões psicológicas (depressão, relacionamento com parceiro ou perda do mesmo) e as questões socioculturais, incluindo religião e ansiedade a respeito do futuro. Todos esses elementos estão interligados, já que os fatores sociais e emocionais incidem diretamente sobre o somático.

Basson (2006) comenta que, na perimenopausa, as flutuações dos níveis de estrogênio podem precipitar sintomas vasomotores, distúrbios do sono e mastalgia, os quais acabam tendo influência negativa sobre a resposta sexual da mulher. Após a menopausa, para Sarrel (1990), o declínio no nível sérico de estrogênio resulta em hipotrofia da mucosa vaginal, atrofia de sua musculatura e diminuição local de acidez, situações que culminam com dispareunia, podendo comprometer o desejo sexual feminino.

Com o intuito de pesquisar a percepção sobre as mudanças na sexualidade feminina durante a transição menopausal, Misha e Kuh (2006) acompanharam, por meio de questionários anuais, 1525 mulheres com idade entre 47-54 anos. Observaram que, em menos de um terço, não houve nenhuma alteração; um quinto relatou melhora; 20% tiveram dificuldade para o intercurso e, somente, 15-20% responderam que a atividade sexual tinha diminuído. Os autores concluíram que as mudanças hormonais, próprias dessa fase da vida, tinham tido pouca interferência na sexualidade daquelas mulheres. As ocorrências de ressecamento vaginal e de sintomas vasomotores, apesar de citados como fatores que modificavam o comportamento sexual nesse período, exerciam menor influência que os problemas emocionais e o stress.

Com base nas considerações apresentadas, é possível afirmar que, embora a prevalência de desejo sexual hipoativo aumente com o

envelhecimento, não se pode confirmar que as mudanças no comportamento sexual, encontradas nesse período de vida, sejam decorrentes diretamente da queda dos níveis de androgênios endógenos. Conforme observado, além da redução dos estrogênios, os fatores psicológicos e sociais são importantes e devem ser considerados quando se institui terapia com testosterona, para queixas de diminuição de libido em mulheres, no climatério.

1.5 Tratamento do desejo hipoativo feminino com androgênios

1.5.1 Controvérsia do diagnóstico e do tratamento da deficiência androgênica na mulher

Mesmo que a aplicação da testosterona em distúrbios ginecológicos venha ocorrendo desde 1930, o uso de androgênios para dificuldades sexuais na mulher ainda é discutido, havendo divergências na comunidade médica (Traish et al., 2009).

O Consenso de Princeton (Bachmann et al., 2002) avaliou problemas relacionados à insuficiência de testosterona em mulheres e definiu que:

1 - Os atuais estudos com esses esteroides são insatisfatórios, principalmente devido à falta de sensibilidade ou confiabilidade na determinação dos níveis considerados normais. É altamente recomendável que se desenvolvam métodos de diálise de equilíbrio para avaliação adequada da testosterona biodisponível em mulheres;

2 - Na ausência de método ideal, o índice de testosterona livre deve ser calculado para fins diagnósticos;

3 - Desde que a insuficiência androgênica possa resultar de aumento de SHBG, na presença de testosterona total normal, é necessário avaliar essa globulina para cálculo da testosterona biodisponível;

4 - A utilização de androgênios só deve ser considerada quando causas psicossociais forem excluídas;

5 - Os mecanismos fisiológicos, que regulam o controle homeostático dos androgênios em mulheres também não estão claramente definidos. Essa é uma importante área para futuras investigações.

A Endocrine Society (Wierman et al., 2006) publicou diretriz em que declarou não apoiar a prática clínica de terapia androgênica em mulheres. As recomendações foram formuladas com base nos seguintes argumentos:

1 - Falta de critérios bem definidos para diagnóstico da síndrome de insuficiência androgênica em mulheres;

2 - Ausência de dados normativos sobre os níveis séricos de testosterona total e livre durante o ciclo de vida das mulheres;

3 - Falta de dados de segurança sobre a administração de androgênios em longo prazo;

4 - Ausência de correlação entre distúrbios sexuais e níveis plasmáticos de testosterona;

5 - Indisponibilidade de ensaios precisos e confiáveis para dosagens de testosterona livre e total circulantes;

6 - Estudos pré-clínicos limitados ou ausentes;

7 - Falta de pesquisa extensa, necessária para a realização de julgamento clínico.

Ressaltamos que estas considerações ainda são citadas em trabalhos até 2012.

Para que se avance no conhecimento do diagnóstico e do tratamento da síndrome da deficiência androgênica em mulheres, a Endocrine Society (Wierman et al., 2006) sugere que estudos adicionais, em humanos, sejam realizados, nas seguintes condições: 1- na menopausa cirúrgica, pois os precursores de origem ovariana são rapidamente retirados, permanecendo a fonte adrenal; 2- no hipopituitarismo, que poderia ser utilizado para estudo

dos aspectos fisiológicos de substituição da produção desse esteroide, tanto pela gônada como pela adrenal; 3- na anorexia nervosa, que forneceria dados sobre a deficiência androgênica secundária à disfunção do hipotálamo e do eixo adrenal; 4- na insuficiência adrenal primária, que permitiria a investigação da perda de precursores de andrógeno, originados nesse órgão, na presença de função ovariana intacta; 5- em mulheres saudáveis, utilizando GnRH Fator Liberador de Gonadotrofinas (GnRH), que bloquearia somente a produção ovariana, oferecendo meio de estudo para avaliar os efeitos da retirada e substituição de androgênios. 6- em mulheres com síndrome de completa insensibilidade androgênica, para investigar os efeitos nos tecidos alvo deste hormônio, independentemente da aromatização.

Labrie et al. (2003) afirmam que um obstáculo para avaliar a deficiência de testosterona, em mulheres, decorre do conhecimento de que o androgênio pode ser produzido localmente nos tecidos periféricos a partir da dehidroepiandrosterona (DHEA), exercendo sua ação na mesma célula onde ocorre a sua síntese (ação autócrine). Segundo o autor, essa produção é difícil de ser dimensionada. Baseado nessa observação, a Endocrine Society (Wierman et al., 2006) recomenda que mais investigações sejam feitas, utilizando roedores e primatas para esclarecimento da ação da produção local de testosterona nos tecidos e de seu metabolismo intracelular.

Também, segundo Wierman et al. (2006), o melhor parâmetro para o diagnóstico de hipoandrogenismo feminino seria a dosagem de testosterona livre. Porém os métodos laboratoriais disponíveis não eram suficientemente sensíveis para detectar as baixas concentrações dessa fração livre, em mulheres.

Com esses dados, a Endocrine Society (Wierman et al., 2006) concluiu que como as dosagens de androgênios eram imprecisas, seria difícil diagnosticar, com segurança, se o desejo sexual hipoativo feminino decorria desta causa. Desta forma desaconselhava sua utilização para esta finalidade.

Lembramos que esta dificuldade persiste, pois, segundo Traish et al. (2009), a determinação sérica da testosterona é questionável, desde que os testes com radioimunoensaios, apresentam baixa especificidade e sensibilidade e, também, como não são capazes de detectar valores muito baixos de testosterona, não há um padrão de normalidade para a população feminina. Além disso, Fonseca et al. (2010) afirmam que o padrão ouro para determinação sérica da testosterona livre é a diálise por equilíbrio, porém, o custo alto e o difícil acesso tornam a indicação limitada.

A Endocrine Society (Wierman et al., 2006), também, não estava de acordo com as manipulações feitas em farmácias nos Estados Unidos, as quais, para contornar a restrição, utilizavam doses personalizadas com precursores da suprarrenal, como a dehidroepiandrosterona (DHEA) e androstenodiona. Argumenta que estes hormônios não são considerados verdadeiros androgênios, pois, não se ligam ao receptor de testosterona, além do que, sua ação e seu metabolismo são complexos. Sendo pró-hormônios poderiam ser convertidos tanto em testosterona, como em diidrotestosterona ou estrógeno. Portanto, sua ação no tecido poderia advir tanto do androgênio como do estrogênio.

Wierman et al. (2006) também não concordaram com a utilização de androgênio na forma de pellets ou injetáveis e justificaram que, logo após esta administração, o nível plasmático de testosterona se eleva acima do fisiológico, não conferindo, portanto, segurança.

Traish et al. (2007) questionaram as diretrizes da Endocrine Society (Wierman et al., 2006). Discutiram que o Consenso de Princeton (Bachmann et al., 2002) tinha fornecido dados claros para definição, classificação e avaliação da insuficiência androgênica feminina, que poderia ser estabelecido frente a pacientes com queixas de diminuição do bem estar, letargia, fadiga, perda do desejo, do interesse e da motivação sexual e que, concomitantemente, apresentassem níveis normais de estrogênio, porém com diminuição de testosterona biodisponível.

Vale lembrar que, em nossa revisão, observamos que o Consenso de Princeton (Bachmann et al., 2002) não cita qual é o nível normal de testosterona biodisponível.

Embora a Endocrine Society (Wierman et al., 2006) tenha declarado que não há dados normativos sobre os níveis de testosterona total e livre, ao longo da vida, Traish et al. (2007) discordaram desse posicionamento, alegando que o painel ignorou estudo como o de Davidson et al. (2005) e de Guay et al. (2004), que compararam os níveis de testosterona, em mulheres saudáveis com queixas de desejo sexual hipoativo na pré- menopausa, definindo intervalos normais para o valor de testosterona livre calculada.

No gráfico abaixo, Traish et al. (2007) apresentaram e compararam os resultados obtidos por Guay et al. (2004) e Davidson et al. (2005).

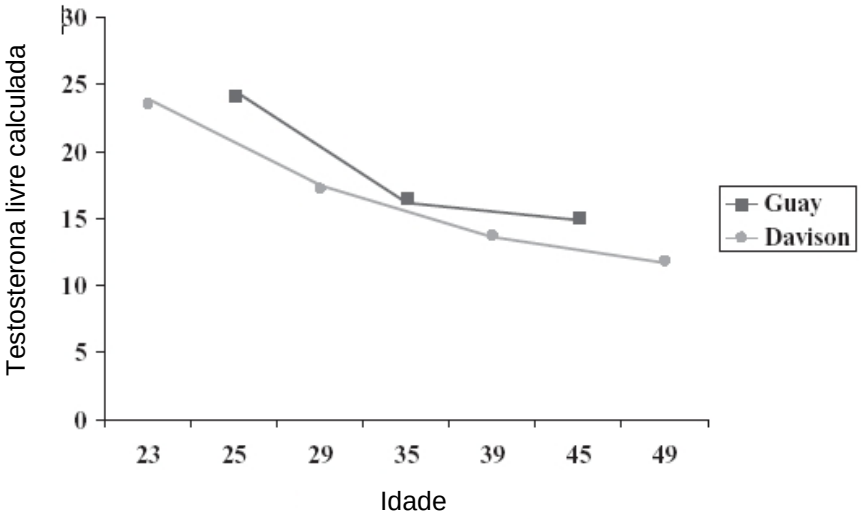

Gráfico 1 - Níveis de testosterona livre em mulheres jovens provenientes de dois estudos separados e independentes. Os valores de testosterona livre calculada estão expressos em pmole/L (Traish et al., 2007)

Traish et al. (2007) ainda argumentaram que a pesquisa de Davis et al. (2005), embora não tenha estabelecido correspondência entre níveis de testosterona total e disfunção sexual, tinha demonstrado compatibilidade entre os baixos níveis de sulfato de DHEA e desejo sexual hipoativo

feminino. Concluíram, então, que a falta de confiabilidade nos resultados se devia à dificuldade de medições precisas, que pudessem detectar os baixos níveis de testosterona livre nas mulheres.

Embora esses autores tenham defendido a existência de dados para diagnóstico de desejo sexual hipoativo, por meio de dosagens de testosterona, em sua conclusão, posicionam-se de acordo com a declaração da Society Endocrinology (Wierman et al., 2006), apontando a falta de sensibilidade dos exames laboratoriais, disponíveis na prática.

A argumentação da Endocrine Society (Wierman et al., 2006) sobre a falta de dados de segurança na administração de testosterona em mulheres, a longo prazo, também foi refutada por Traish et al. (2007). Estes autores justificaram que os resultados, obtidos pelo estudo Women Health Initiative (WHI), não poderiam ser tomados como exemplo e extrapolados, pois, nessa pesquisa, o androgênio não havia sido utilizado. Argumentaram que o medo infundado, produzido pela publicidade negativa, é que tinha colocado obstáculo para o manejo clínico das mulheres com insuficiência androgênica, mas que essa observação, não deveria barrar a indicação de testosterona para tratamento de desejo sexual hipoativo feminino.

Ao contrário, Traish et al. (2007) apoiaram esse tratamento e discutiram que, desde 1938, os achados clínicos indicam poucos efeitos adversos com o uso de testosterona no sexo feminino. Exemplificaram que estudos com patch de androgênio, em fase III, tais como os de Simon et al. (2005), Buster et al. (2005), Davis et al. (2006) e Brausntein et al. (2007) apenas têm demonstrado alterações na pele, como: oleosidade, acne e crescimento de pelos. Consideraram, também, que os efeitos benéficos dessa administração (tais como: melhora da libido, da satisfação sexual, da qualidade de vida e da mineralização óssea) deveriam ser valorizadas. Esse posicionamento é compatível com os estudos de revisão de literatura de Sherwin (2002), abrangendo o período de 1984 a 2000 e de Arlt (2006).

Em vista do acima exposto, conclui-se que, embora os androgênios estejam sendo utilizados para tratamento de desejo sexual hipoativo

feminino, muitas controvérsias, ainda, existem e necessitam ser esclarecidas, para que a testosterona possa ser usada para essa finalidade e administrada com segurança.

1.5.2 Terapia androgênica em mulheres com sintomas do climatério e disfunção sexual

Segundo Traish et al. (2009), as primeiras observações de que a libido feminina não dependia somente de problemas orgânicos foram descritas em 1942 por Grenblatte e colaboradores. Estes autores levantaram a hipótese de que a sexualidade da mulher era mais complexa do que se pensava, por ser regida não só pela disponibilidade dos hormônios, mas também, por experiências individuais.

Fatores estressores, saúde mental, intimidade emocional do casal, respeito, confiança e atração mútua também são relevantes para que a resposta sexual seja adequada. Além disso, os sintomas físicos, relacionados ao declínio dos estrogênios no período do climatério (tais como: ressecamento vaginal, insônia, sintomas vasomotores, e o significado psicológico dessa fase de vida, tanto para a mulher como para seu parceiro) também afetam a sexualidade feminina (Basson, 2006).

Embora a importância dos estrogênios para a integridade do tecido genital tenha sido considerada, Sherwin (1994) referiu que a testosterona revestia-se de maior relevância no desencadeamento da resposta sexual da mulher, uma vez que era responsável pela manutenção da libido. Esses dados foram confirmados em pesquisa de Sarrel et al. (1998), de Sherwin (2002), de Buster (2005), de Simon et al. (2005), de Braustein et al. (2005) e de Arlt (2006), quando esses pesquisadores utilizaram androgênios associados ao estrogênio, com a finalidade de tratar desejo sexual hipoativo de mulheres na pós-menopausa natural ou cirúrgica. Com a introdução da testosterona, observaram a melhora do desejo, da frequência e da satisfação sexual.

Entretanto, estudo de Lobo et al. (2003) não encontrou diferença na frequência de desejo, quando o androgênio foi adicionado ao estrogênio, embora tenham concordado que a resposta sexual tenha melhorado, em decorrência do aumento da receptividade.

A melhor dose de testosterona transdérmica a ser instituída, para o tratamento de desejo sexual hipoativo foi objetivo de investigação de Schifren et al. (2000). Estes pesquisadores realizaram estudo retrospectivo, em mulheres com queixas sexuais e que haviam sido submetidas à ooforectomia entre 1 até 10 anos antes.Todas tinham utilizado 0, 625 mg de estrógenos conjugados, diariamente, no mínimo por dois meses e não haviam obtido melhora da libido. A essa terapia, adicionaram placebo, 150 µg ou 300 µg de testosterona transdérmica, durante 12 semanas. Concluíram que houve uma melhora significativa do humor, da frequência das relações sexuais, do prazer e do orgasmo, com a dose de 300µg.

Mesmo que a utilização de testosterona para tratamento de desejo hipoativo feminino ainda gere controvérsias, observa-se, em todos os estudos descritos, que sua administração tem atuação favorável sobre a resposta sexual.

1.5.3 Testosterona, sono, humor e cognição

Segundo Barrett-Connor et al. (2008), pouca atenção tem sido dada à associação entre os distúrbios do sono e os níveis de testosterona endógena. Sabe-se que os andrógenos podem estimular a respiração diretamente por meio do sistema nervoso central ou via quimiorreceptores periféricos, determinando, por esse mecanismo, sua ação sobre o sono (Vidal, Vaughn, 2001; Saaresranta, Polo, 2002; Andersen, Tufik 2008).

Também é fato que os sintomas de deficiência androgênica incluem insônia entre outras queixas, tais como: sensação diminuída de bem-estar, humor disfórico (tristeza, depressão, ansiedade, irritabilidade), fadiga,

alterações na cognição e memória, que podem ocorrer antes da cessação da menstruação (Lobo, 2001).

De acordo Borst e Mulligan (2007), em homens, a concentração séria de testosterona apresenta ritmo circadiano, com valores máximos circulantes, durante o início da manhã, decrescendo no decorrer do dia. Para o sexo masculino, o aumento dos níveis de testosterona, durante o período noturno, está relacionado à fase de sono profundo (Veldhuis et al., 2000) e parece estar associado às ereções penianas noturnas involuntárias (Andersen et al., 2011).

Entretanto, pesquisas sobre a correlação entre os andrógenos e os distúrbios do sono, em mulheres, ainda são escassas. Fogel et al. (2001) observaram que na síndrome dos ovários policísticos existe elevação dos níveis de testosterona e, concomitantemente, maior índice de apneia. Porém, como a testosterona é aromatizada, transformado-se em estrogênio em muitos tecidos, incluindo o cérebro, fica difícil saber se o papel sobre o sono é decorrente diretamente do androgênio ou do estrogênio (Roselli et al., 1993).

Estudo de Sowers et al. (2008) encontrou um pequeno, mas significativo impacto da redução dos níveis de testosterona sobre a qualidade do sono. Anteriormente, Garret et al. (1991) haviam descrito que a administração de testosterona por via subcutânea, à mulheres no climatério determinava mellhora importante da insônia, do humor e do cansaço físico e mental. O resultado desse estudo está de acordo com os achados mais recentes de Glaser et al. (2011), quando administraram a mulheres, na pré e pós- menopausa, quatro doses diferentes de implantes subcutâneos de testosterona, calculadas em consonância com duas vezes o peso de cada paciente (75-80mg, 125-135 mg, 100mg e 150-160 mg) e observaram melhora do sono, do humor depressivo, da ansiedade, e do cansaço físico e mental. Entretanto, o Estudo Seattle sobre a Saúde de Mulheres na meia-Idade (Seattle Midlife Women`s Health Study) não conseguiu estabelecer

correspondência entre os níveis endógenos de testosterona e os distúrbios de sono (Woods et al., 2007).

Nas últimas décadas, um dos grandes avanços científicos foi a descoberta de que o sono é essencial para o bem-estar e para a saúde geral. Contudo, para elucidar o impacto total dos níveis de andrógenos sobre o sono e entender como a má qualidade deste pode afetar a vida sexual são necessários estudos interdisciplinares (Andersen, 2011).

A relação entre cognição e níveis de testosterona, também, tem sido motivo de estudo. Sabe-se que, durante o processo de envelhecimento, ocorre uma piora da função cognitiva. Neste período de vida, segundo Woods et al. (2000), são comuns as queixas de perda de memória e de atenção, dificuldade de desempenho de habilidades motoras e diminuição da capacidade de visão espacial, o que prejudica as atividades sociais e o desempenho ocupacional. Com a observação de que os valores de testosterona, no cérebro humano, são maiores durante os anos reprodutivos e declinam com o envelhecimento, tem-se procurado estabelecer correlação entre a diminuição do androgênio e a perda de memória e de atenção, encontrada na senescência (Bixo et al., 1995).

Assim, trabalhos de Wolf e Kirschbaum (2002) demonstraram que mulheres, com maior nível de estradiol e testosterona, têm melhor memória verbal. Sabe-se que, no cérebro, o androgênio exerce efeito neuroprotetor, atuando contra o stress oxidativo e a apoptose (Pik et al., 2009), além de promover vasodilatação (Worboys et al., 2001).

Também, com a finalidade de investigar os efeitos da testostosterona sobre o desempenho cognitivo de mulheres saudáveis na pós-menopausa, Davison et al. (2011) administraram terapia androgênica transdérmica por um período de 26 semanas. Concluíram que com esse tratamento houve melhora da aprendizagem visual, verbal e memória. Esse trabalho, no entanto, envolveu pequeno número de pacientes, e os autores sugeriram que esses achados mereceriam uma investigação randomizada, placebo controlada, com maior amostragem.

Embora as pesquisas apontem sobre os benefícios da testosterona sobre o humor, sono e cognição, Andersen et al. (2011) afirmam que o nosso conhecimento sobre a interação de androgênios e o sono, ainda, é limitado.

Em vista disso, entendemos que futuros estudos são necessários para esclarecer os mecanismos fisiológicos e patológicos mediados pela testosterona, e subjacentes às relações entre cognição, o sono e a função sexual.

1.5.4 Testosterona e câncer de mama

De acordo com Kotsopoulos e Narod (2012), a relação entre esteroides masculinos e câncer de mama é complexa porque, enquanto estudos epidemiológicos demonstram associação entre níveis maiores de andrógenos e o risco de tumores mamários, estudos experimentais não apresentam resultados uniformes, diferindo na dependência da linhagem celular, da dose, do tipo de androgênio e da presença ou ausência do receptor de estrógeno na célula. Estudos in vivo, realizados com roedores e macacos Rhesus, sugerem que os androgênios limitam, na mama, os efeitos mitogênicos e a promoção do câncer induzidos pelos estrogênios.

Dimitrakakis (2011) aponta que a proliferação celular do tecido mamário normal ou tumoral é regulada pelo equilíbrio dinâmico entre a ação estimulante dos estrogênios e os efeitos inibitórios dos androgênios. Contudo, ainda não estão bem estabelecidos quais são os níveis de andrógeno e estrógeno necessários para que esses dois mecanismos opostos ocorram.

A testosterona, segundo Von Schoultz (2007), pode exercer dois efeitos antagônicos sobre o tecido mamário, ou seja, por inibir a ação dos estrogênios, diminui a proliferação celular nesse órgão; por sofrer aromatização e se transformar em estradiol, estimula esse processo.

Pesquisa de Hofling et al. (2007) é concordante com essa observação, visto que esses autores concluíram que a hormonioterapia estroprogestativa, utilizada em mulheres para tratamento de sintomas do climatério, levava a um considerável aumento da proliferação de células epiteliais mamárias. Porém, quando a testosterona era adicionada, havia diminuição do estímulo induzido pelo estrogênio.

Dimitrakakis (2011) aponta que não parece plausível a existência de um mecanismo biologicamente aceitável para explicar a ação carcinogênica dos androgênios. Se níveis elevados deste hormônio contribuíssem, diretamente, para esse mecanismo, mulheres com hiperandrogenismo clinicamente evidente, como na síndrome do ovário policístico e na hiperplasia adrenal congênita, deveriam apresentar alta incidência de câncer de mama; o que não é observado. Contudo, por serem os andrógenos precursores obrigatórios para a síntese do estradiol, torna-se difícil interpretar o seu papel específico e desvinculado da ação estrogênica na indução da multiplicação celular.

Na pós-menopausa, o risco de câncer de mama, associado com terapia hormonal contendo testosterona, foi avaliado em pesquisas, tais como, o Nurse Health Study, realizada entre 1978-2002 (Tamini et al., 2006), o Women`s Initiative Observacional Study (Ness et al., 2009), e também em trabalhos de Jick et al. (2009) e de Davis et al. (2009).

No Nurse Health Study (Tamini et al., 2006), quando a metiltestosterona foi adicionada ao estrogênio, observou-se aumento de 2,5% de risco de câncer de mama. Porém, Ness et al. (2009), em estudo observacional, realizado com 31.842 mulheres que anteriormente haviam participado do Womens Health Initiative Observacional Study e, também, a pesquisa de Davis et al. (2009) não conduziram ao mesmo desfecho.

Em outro estudo, Jick et al. (2009) concluíram que a utilização de estrogênio isolado ou associado à testosterona não levava ao aumento de aparecimento de câncer de mama, porém este efeito indesejável era observado com a adição de progesterona a esses esquemas terapêuticos.

Posteriormente, Davis et al. (2012) publicaram que a testosterona transdérmica, associada ou não à terapia estrogênica ou estroprogestativa, utilizada para tratamento de queixas de desejo sexual hipoativo em mulheres na pós-menopausa natural ou cirúrgica, parecia eficaz e segura, não conduzindo ao aumento de risco de câncer de mama. Esses achados são concordantes com os resultados obtidos por Davis et al. (2009).

Todavia, Burger et al. (2007) afirmaram que, pelo fato dos estudos epidemiológicos que investigam a correlação entre androgênios e câncer de mama, terem grandes limitações teóricas e metodológicas, os trabalhos são inconclusivos, não havendo consenso. Esses autores, ainda, referiram que as pesquisas sobre defeitos moleculares das vias envolvidas na síntese de andrógeno e suas consequências sobre o risco de câncer de mama são uma grande promessa; entretanto, ainda, estão em estágio inicial. Lembraram, também, que a ação mitogênica decorrente do estrogênio, derivado perifericamente da aromatização da testosterona, é importante e não pode ser desprezada.

Segundo Kenemas et al. (2012), o uso de testosterona, a longo prazo, para tratamento de desejo sexual hipoativo em mulheres e seu efeito sobre o surgimento de câncer de mama ainda, exige mais investigação.

1.5.5 Testosterona e câncer de endométrio

Com a finalidade de avaliar a ação do androgênio sobre o endométrio de mulheres na pós- menopausa natural, Davis et al. (2008) utilizaram 2 doses diferentes de testosterona transdérmica (300µg ou 150µg), ou placebo por um período de 12 meses. Com a dose de 300µg, o sangramento vaginal ocorreu em 10,6% delas; com 150µg, foi de 2,7%; enquanto que, com o placebo, foi de 2,6%%. Na maioria dos casos, o sangramento foi discreto, e não relacionado com a duração do tratamento. Também, em sua maioria, eram devidos à atrofia endometrial e não à hiperplasia ou ao câncer

endometrial. Nesse trabalho, os autores concluíram que a testosterona não aumenta o risco de carcinoma de endométrio.

Na opinião de Davis et al. (2011), ainda existem poucos estudos para avaliar os efeitos sobre o endométrio, decorrentes da administração de testosterona. Portanto, se faz necessário maior número de pesquisas, para que o risco benefício dessa administração possa ser avaliado.

1.5.6 Testosterona e risco cardiovascular

A testosterona age sobre o sistema cardiovascular, por meio de ligação com seus receptores que se encontram distribuídos em toda vasculatura, incluindo células endoteliais, musculatura lisa e fibras miocárdicas. O número desses receptores, na aorta e no miocárdio, é semelhante tanto em homens como em mulheres, porém, no sexo masculino, a testosterona endógena provoca maior ativação dos mesmos (Lin et al., 1990; Knauthe et al., 1996). Ao se ligar ao seu receptor, a ação do hormônio masculino se faz por meio de três mecanismos distintos, a saber: 1-por via não genômica, a testosterona estimula a produção de óxido nítrico e bloqueia o influxo de cálcio no endotélio vascular através dos canais de cálcio, ocorrendo vasodilatação (Heilin et al., 2002); 2-por via genômica, atua por meio de proteínas correguladoras, que agem sobre o receptor de andrógeno, estimulando ou restringindo a transcrição, sendo que esse conhecimento ainda é limitado (Heilin et al., 2002); 3- a terceira via de ação se faz pela conversão da testosterona em estrogênio pela ação da enzima aromatase (Mukherjee et al., 2002).

Sabe-se que as células endoteliais participam da aterogênese e têm importante papel nas disfunções vasculares. Ao se ligar ao seu receptor, a testosterona pode, em condições isquêmicas, promover apoptose de células endoteliais que, em consequência, induzem ao aumento da adesividade plaquetária, à formação de trombos e à aterogênese (Ling et al., 2002).

Também, é conhecido que a lesão primária do processo aterosclerótico ocorre pela formação de estrias lipídicas, constituídas por macrófagos preenchidos por lipídios e linfócitos T, que são denominadas células de espuma. Os andrógenos aumentam a formação de células de espuma; portanto, favorecem processos isquêmicos (McCrohon et al., 2002).

Estudos que investigaram a relação entre os níveis endógenos de testosterona e doenças cardiovasculares são de difícil interpretação, pois, devido ao metabolismo intácrine, os níveis circulantes desse hormônio, em mulheres, não necessariamente refletem a concentração e os efeitos sobre os tecidos. Também, a testosterona é precursora obrigatória na produção de estrógenos, tanto ovariana como extragonadais; fato que dificulta diferenciar quais são os efeitos cardiovasculares que decorrem diretamente da ação dos andrógenos, e quais são devidos à ação dos estrogênios (Davis, 2011).

Por outro lado, a biodisponibilidade da testosterona é controlada pela concentração de globulina carreadora dos hormônios sexuais, que por sua vez é dependente da concentração de insulina (Nestler e Strauss, 1991; Shifren et al., 2006). Em mulheres, os níveis de SHBG são inversamente proporcionais aos de insulina (Akin et al., 2009), sendo que este efeito também deve ser considerado, quando se avalia ação da testosterona e o risco cardiovascular (Davis, 2011).

Jassem et al. (2010), utilizando testosterona livre calculada para avaliar o risco de cardiopatias, observaram que valores mais elevados aumentavam a probabilidade dessa patologia.

Anteriormente, pesquisas de Golden et al. (2004) e Sutton-Tyrrell et al. (2005), também, tinham demonstrado que o valor elevado de testosterona livre calculada (avaliada por meio dos níveis de testosterona total e de SHBG), em mulheres na pós-menopausa, induzia ao aumento de risco para doença cardiovascular. Porém, esses autores concluíram que essa correspondência não era obtida, quando a avaliação era realizada utilizando dosagens de testosterona total. Baseados nesses resultados, eles sugeriram que os níveis de SHBG, e não dos andrógenos, seriam responsáveis pelo

aumento do risco cardiovascular. Pesquisa de Calderon-Magalit et al. (2010) está de acordo com essa última observação.

Há crescente evidência de que os andrógenos podem influenciar a regulação da pressão arterial. Os homens têm níveis pressóricos maiores que as mulheres, durante a maior parte de suas vidas (Wiinber et al., 1995). No entanto, a pressão arterial aumenta em mulheres após a menopausa, equiparando-se ou sendo ainda maior que nos homens (Burl et al., 1995).

Os dados de segurança em relação ao risco cardiovascular com administração de testosterona, para tratamento de desejo sexual hipoativo, em mulheres, ainda são inconclusivos e controversos. Assim, Leão (2006) utilizando metiltestosterona oral, combinada com estradiol cutâneo, e Davis et al. (2008); Somboonporn et al. (2005) com aplicação de testosterona transdérmica, para tratamento de desejo hipoativo, em mulheres na pós-menopausa, não observaram aumento de risco cardiovascular. O estudo observacional de Van Staa e Sprafka (2009), também é compatível com esses resultados. Porém, em estudos experimentais com primatas ooforectomizadas, a utilização de decanoato de nandrolona por 1-2 anos (Wild et al., 2000) ou de testosterona por oito meses (Obasanjo et al., 1996), resultaram em aumento de tamanho da placa aterosclerótica.

Outro trabalho, ao contrário, mostrou indício de que a utilização de testosterona fornecia proteção cardiovascular (Lellamo et al., 2010). Esse autor avaliou o efeito do patch com 300µg de testosterona/dia, administrado em mulheres com doença cardíaca congestiva. As que receberam a droga, comparadas àquelas que receberam placebo apresentaram melhora funcional significativa, avaliadas por teste de caminhada, força muscular e resistência à insulina.

Também, segundo Davis (2011), na pré-menopausa, a evidência disponível não suporta a crença de aumento de risco de doença cardiovascular, em mulheres tratadas com testosterona por via transdérmica, quando são utilizadas doses que mantêm as concentrações séricas de testosterona total e livre dentro de valores normais. Segundo esse

pesquisador, ao contrário, a diminuição da testosterona endógena confere aumento de risco de doença cardiovascular, sendo que a terapia androgênica pode trazer benefícios. Porém, o mesmo autor adverte que como faltam dados de segurança sobre essa administração na pós-menopausa, ainda, não há suporte para essa utilização a longo prazo.

Com base nessas considerações, fica evidente que mais pesquisas são necessárias, para que se esclareça o risco ou o benefício cardiovascular da administração de testosterona, para tratamento de desejo sexual hipoativo de mulheres.

1.5.7 Outros efeitos adversos da testosterona

Os efeitos adversos mais comuns com uso de testosterona, por mulheres, incluem aumento de oleosidade da pele e do cabelo, acne, prurido no couro cabeludo e hirsutismo, sendo todos esses reversíveis (Arlt, 2006).

Todavia, quando se institui terapia com androgênios para mulheres, deve-se, também, ter em mente a possível ocorrência de voz grave e clitorimegalia (Davis, 1998). A masculinização é rara e decorrente da administração de altas doses. Os implantes com até 300 mcg/dia de testosterona produzem inicialmente picos sanguíneos suprafisiológicos, contudo estes são transitórios e não induzem à virilização (Arlt, 2006).

Segundo Gelfand e Wiita (1997), a ocorrência de hirsutismo, em mulheres que utilizaram testosterona para solucionar falta de libido ou sintomas vasomotores, varia entre 1 e 36 %, porém, de acordo com Barret-Connor et al. (1996), a maioria dos estudos descrevem frequência entre 3-8% e, somente, nas pacientes que usaram doses que elevaram os níveis sanguíneos a valores suprafisiológicos.

Acne foi relatada em 45% das mulheres que receberam 10 mg/dia de metiltestosterona por via oral, mas este valor cai para 10%, com doses menores de 1,25 ou 2,5 mg (Barret-Connor et al.,1996; Lobo et al., 2003;

Goldstat et al., 2003). Esse efeito colateral não foi diferente quando se utilizou terapia androgênica isolada ou associada ao estrogênio (Braustein et al., 2005).

Outro risco a ser observado, e que pode ser significativo é o de disfunção hepática, icterícia colestática e carcinoma hepatocelular (Phillips, Bauman, 1997). Porém, estas ocorrências somente são encontradas com administração de doses que elevam os valores de testosterona no sangue a níveis suprafisiológicos. Estes efeitos colaterais não são evidenciados com utilização de doses de 1,25mg/dia, ou de 2,5 mg/dia de metiltestosterona, administradas por via oral (Braustein, 2007), e nem com uso de 300 mcg de testosterona, administrada por via trandérmica (Shifren et al., 2000; Simon et al., 2005).

Mediante o exposto, percebe-se que como os efeitos sobre a pele e oleosidade de cabelo são reversíveis, estes não impedem a utilização de testosterona para tratamento de desejo sexual hipoativo feminino. Porém, a hepatotoxicidade merece ser avaliada durante a administração de terapia androgênica a essas pacientes.

Finalmente, vale lembrar que de acordo com a Sociedade Norte Americana de Menopausa (NAMS, 2005), não se deve recomendar a terapia androgênica desacompanhada da administração de estrogênios, para tratar DSH de mulheres na pós-menopausa. Portanto, inicialmente às contra-indicações associadas à estrogenioterapia devem ser respeitadas. Também, prossegue afirmando que a testosterona não deve ser indicada em pacientes com câncer de mamas ou de endométrio, doença cardiovascular e doença hepática. Além disso, sugere que a via de administração transdérmica (adesivos, cremes e gel) parece ser preferível à via oral. Segundo Fernandes et al. (2006), a via oral promove alterações no metabolismo lipídico e lipoproteico, efeito que não é encontrado quando a administração é realizada por via transdérmica.

2 Justificativa

A descoberta dos inibidores da PDE5 para tratamento da disfunção erétil masculina trouxe alívio para grande parte dos problemas sexuais do homem no envelhecimento e pode ter influenciado no aumento de queixas de desejo hipoativo em mulheres, pois, o casal antes deste advento, se adaptava às condições sexuais disfuncionais de ambos.

Até o momento, pouco se avaliou sobre a correlação entre tratamento para disfunção erétil e consequente uso de androgênios por mulheres. Esta análise se faz necessária para compreensão e orientação terapêutica de casais que estão envelhecendo e desejam se mater sexualmente ativos.

3 Objetivos

3.1 Objetivo geral

Analisar a repercussão do advento dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5) sobre o uso de testosterona para tratamento das dificuldades sexuais femininas, bem como, as consequências advindas dessa utilização.

3.2 Objetivo específico

Analisar:

1 - O nível e as condições de utilização da testosterona por mulheres, para tratar desejo sexual feminino, antes do advento dos inibidores da PDE-5.

2 - O impacto do uso dos inibidores da PDE-5 pelos homens sobre o uso de testosterona para tratamento de queixas de desejo hipoativo feminino.

3 - A repercussão sobre a saúde física das mulheres que se utilizaram de testosterona para tratar desejo sexual hipoativo.

4 Hipótese

Apesar do uso de testosterona para tratamento de desejo hipoativo feminino ainda gerar controvérsias, a descoberta dos inibidores da PDE5 pode ter influenciado o aumento de queixas de diminuição de libido por mulheres e a busca de terapia medicamentosa para este problema.

5 Métodos

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática de artigos originais da literatura corrente, versando sobre o uso de testosterona por mulheres. Portanto, essa revisão emprega métodos de identificação, avaliação e síntese de estudos originais, recuperados em fontes de informação científica, pertinentes à questão clínica estudada. Este tipo de investigação exige fidelidade às ideias dos autores consultados (Nobre, Bernardo, 2007).

5.2 Período de estudo

Buscou-se a literatura pertinente publicada, a partir de 1988 (década anterior à descoberta dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5) até o ano de 2012, inclusive.

5.3 Critérios de busca

5.3.1 Fontes de dados

A - A busca de evidência, realizada de forma sistemática e ampla pelos meios informatizados de acesso às bases de dados: Lilacs (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Medline/Pubmed (Literatura Médica Internacional), Cochrane, Embase. Os artigos não disponibilizados gratuitamente foram solicitados aos autores ou adquiridos.

B - Referências bibliográficas dos artigos selecionados por meio das bases de dados acima referidas.

C - Buscas *ad hoc* na internet (Google Scholar).

A base Medline/ PubMed é produzida pela National Library of Medicine (NLM) e contém referências e resumos de revistas médicas publicadas nos Estados Unidos e em outros 70 países, a partir de 1966. Foi selecionada por conter dados da literatura internacional de saúde.

Lilacs (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências e Saúde) é uma base de dados cooperativa do sistema BIREME e contém artigos das mais conceituadas revistas da área de saúde, publicados a partir de 1982. É editada pelo governo dos EUA.

Embase foi incluída por cobrir pesquisas com fármacos, reunindo referências bibliográficas de mais de 5000 revistas médicas, publicadas em 70 países, a partir de 1974. É editada pela Elsevier.

Dentro da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), foi acessada a base Cochrane Library por conter evidências de alta qualidade, principalmente, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados com enfoque em terapia. O acesso é gratuito no Brasil e suas atualizações são trimestrais.

5.4 Estratégias de busca

No contexto geral, as seguintes palavras chaves foram utilizadas: sexualidade (sexuality), desejo sexual hipoativo em mulheres (female hypoactive sexual desire disorder), testosterona (testosterone), terapia androgênica em mulheres (androgen therapy in women), envelhecimento (aging).

Como estratégia de busca, as seguintes combinações destas palavras foram introduzidas em cada uma das bases selecionadas: 1- Testosterone or androgen use in women and sexual dysfunction, 2- female

hypoactive sexual desire disorder and testosterone, 3- testosterone or androgen therapy in women and sexuality, 4-female sexuality and aging.

Os seguintes limites foram seguidos: textos em inglês, espanhol e português (English, Spanish, Portuguese); humanos (humans); feminino (female). Tipos de participantes (type of participants): meia-idade ou acima dos 45 anos (middle aged or aged 45 + year). Tipos de artigo (type of article): Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Review. Também se utilizaram os descritores publicados no Medical Subject Headings Sections (MeSH). Para as publicações da América Latina aplicaram-se os Descritores de Ciência e Saúde (DeCS), criado pela Birene a partir do MeSH.

A utilização dos descritores minimiza a perda de artigos por diferença de terminologia. Por exemplo: sexualidade x sexo, função sexual x atividade sexual.

Nesta primeira etapa, apenas pela leitura dos títulos encontrados nas diferentes bases, foram excluídos artigos que estavam em duplicata ou, que não eram pertinentes às questões pesquisadas. A seguir foram obtidos os resumos dos trabalhos eleitos. Alguns resumos também foram selecionados, pelos títulos obtidos das referências, por meio do Google Scholar (ad hoc) ou através dos Portais Capes Dedalus e da Cochrane Library. Após a leitura deste material, os artigos que não se enquadravam no desenho do estudo proposto também foram excluídos. Os artigos escolhidos e disponíveis (free) dentro das bases foram acessados e analisados na íntegra. Os artigos não disponíveis foram solicitados aos respectivos autores ou adquiridos por meio da bibliotecária da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

5.5 Tipos de artigos

Os desenhos básicos para pesquisa são três, a saber: estudo coorte (ou seu equivalente de natureza experimental, conhecido como ensaio clínico), estudo transversal e estudo caso-controle. O melhor desenho com

enfoque de pesquisa no tratamento, na prevenção ou no diagnóstico é o ensaio clínico randomizado. O estudo de coorte é o melhor delineamento para etiologia, prognóstico e dados clínicos decorrentes de tratamentos. O estudo transversal examina simultaneamente exposição e a doença, dentro de um período. No geral, utiliza um estudo coorte retrospectivo e é um estudo de prevalência. No estudo de caso-controle, os indivíduos são selecionados de acordo com a exposição a um determinado fator (expostos x não expostos, doentes x não doentes), ou seja, os casos de doença são identificados segundo o grau de exposição. As revisões são importantes por avaliar a força de evidência científica da pesquisa clínica (Nobre, Bernardo, 2007).

A Tabela 1 mostra as características dos desenhos de pesquisa quanto aos eixos de planejamento (Nobre, Bernardo, 2007), os quais foram utilizados neste trabalho.

Tabela 1- Características dos desenhos de pesquisa quanto aos eixos de planejamento (Nobre, Bernardo, 2007)

Desenho	**Controle**	**Seguimento**	**Coleta dos dados**	**Intervenção**
Ensaio clínico	Sim	Sim	Prospectivo	Sim
Coorte	Sim	Sim	Prospectivo	Sim
Transversal	Sim	Não	Simultâneo	Não
Caso-controle	Sim	Não	Retrospectivo	Não

5.6 Critérios de inclusão e exclusão

A identificação dos artigos foi realizada por dois revisores (Sandra Léa Bonfim Reis e Carmita H. Najjar Abdo). As seguintes combinações de palavras chaves foram inicialmente introduzidas nas diferentes bases

(Medline/PubMed, Lilacs, Embase e Cochrane): Testosterone or Androgen use in women and sexual dysfunction. Os seguintes limites, também, foram considerados: textos em inglês, espanhol e português (English, Spanish, Portuguese); humanos (humans); feminino (female); meia-idade ou acima dos 45 anos (middle aged + aged: 45 + year). Tipos de artigo (type of article): randomized controlled trial, review, clinical trial.

Foi elaborado um formulário contendo os seguintes tópicos: 1-revisor, 2-título, 3-autor, 4-ano, 5- fonte, 6- palavras-chaves, 7- abstract. Independentemente, cada revisor avaliou os títulos e resumos extraídos das diferentes bases e respondeu à questão: “o artigo é ou não adequado à pesquisa?”

Numa etapa posterior, os resultados foram cruzados para verificação de concordância, sendo que aqueles discordantes foram resolvidos por consenso. Estudos em duplicata foram excluídos.

5.7 Leitura do material e análise de dados

Os artigos recuperados nas bases de dados ou solicitados aos autores foram, na íntegra, submetidos ao processo de leitura rápida e exploratória. Nesta fase, alguns ainda foram excluídos, por não conterem dados relevantes à proposta do estudo.

Os artigos remanescentes foram submetidos à leitura de caráter analítico e realizados apontamentos dos aspectos essenciais de cada texto. Ao mesmo tempo, foram elaboradas fichas de leitura, onde foram transcritos os tópicos destacados e potencialmente relevantes para cumprir os objetivos que se pretendia alcançar nesta pesquisa. Estas fichas foram identificadas com nome do artigo, nomes dos autores, nome da revista, edição, página e ano de publicação, tendo sido separadas e catalogadas de acordo com o estudo de cada variável, ou seja, desejo hipoativo feminino, mecanismo de ação da testosterona sobre a resposta sexual humana, resposta sexual no

envelhecimento feminino e testosterona e terapia androgênica do desejo sexual hipoativo feminino e efeitos sobre a saúde.

5.8 Variáveis estudadas

Para melhor entendimento, o estudo das variáveis foi sistematizado em etapas, a saber:

1 - Desejo hipoativo feminino.

2 - Mecanismo de ação da testosterona sobre a resposta sexual humana.

3 - Resposta sexual no envelhecimento feminino e testosterona.

4 - Terapia androgênica do desejo hipoativo feminino e efeitos sobre a saúde.

6 Aspectos Éticos

Tratando-se de revisão bibliográfica, este estudo não está sujeito à resolução n° 190/96 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta a pesquisa envolvendo seres humanos.

7 Resultados

7.1 Estudos incluídos

Utilizando o descritor “uso de testosterona ou androgênios por mulheres e disfunção sexual” (testosterone or androgens use with womens and sexual dysfunction), juntamente com os limites pré-definidos, ou seja: textos em inglês, espanhol e português (English, Spanish, Portuguese); humanos (humans); feminino (female); tipos de participantes (type of participants) de meia-idade ou acima dos 45 anos (middle aged or aged 45 + year); tipos de artigo (type of article) sendo Randomized Controlled Trial, Clinical Trial, Review, foram encontrados 3.880 artigos. Pela leitura dos títulos, foram selecionados 531 trabalhos potencialmente relevantes.

Após leitura dos resumos, recuperados por meio dos títulos selecionados, apenas 274 foram escolhidos e submetidos à leitura integral dos textos. Nesta etapa, houve novas exclusões (n=194), restando 80 artigos.

Os principais motivos para exclusão foram a utilização de outras terapias para tratamento da disfunção sexual em mulheres (n=99), testosterona aplicada com outras finalidades (n=61) e por estarem em duplicata nas diferentes bases (n= 34).

A figura 1 apresenta o fluxograma de análise, inclusão e exclusão de estudos selecionados sobre o uso de testosterona para tratamento de desejo sexual hipoativo feminino entre 1988 e 2012.

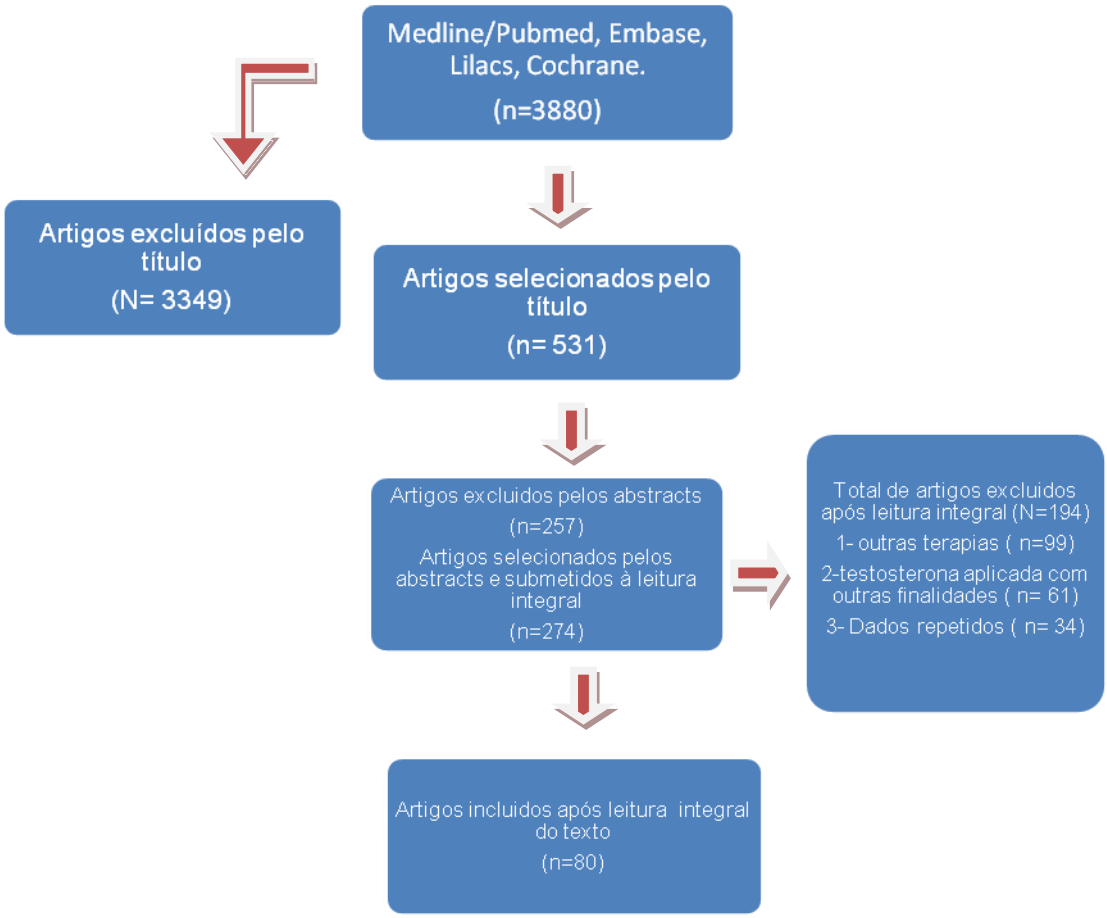

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos sobre uso de testosterona ou de androgênios por mulheres com disfunção sexual (Testosterone or androgen use in women and sexual dysfunction)

7.2 Relação dos artigos selecionados e tipo de estudo

Os oitenta artigos, publicados entre 1988 e 2012, com os critérios anteriormente descritos estão representados na tabela abaixo e foram classificados de acordo com o tipo do estudo que contêm.

Tabela 2 - Artigos selecionados, apresentados com seus respectivos tipos de desenvolvimento, referentes ao uso de testosterona ou de androgênios, por mulheres, para tratar a disfunção sexual (testosterone or androgen use in women and sexual dysfunction), e publicados entre 1988 e 2012

Autor/Artigo	**Tipo de Estudo**
1- Davis SR, Braunstein GD. Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. J Sex Med. 2012 Apr; 9 (4):1134-48.	Revisão
2- White WB, Grady D, Giudice LC, Berry SM, Zborowski J, Snabes MC. A cardiovascular safety study of LibiGel (testosterone gel) in postmenopausal women with elevated cardiovascular risk and hypoactive sexual desire disorder. Am Heart J. 2012 Jan; 163 (1):27-32.	Estudo Randomizado
3- Woods CB, McLendon AN, Musyk AJ. Testosterone supplementation for hypoactive sexual desire disorder in Women. Pharmacotherapy. 2012 Jan; 32(1):38-53	Revisão
4- Al-Imari L, Wolfman WL. The safety of testosterone therapy in women. J Obstet Gynaecol Can. 2012 Set; 34(9):859-65.	Revisão
5- 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 Jun; 37(6):773-81.	Estudo Randomizado
6- Andersen ML, Alvarenga TF, Mazaro-Costa R, Hachul HC, Tufik S. The association of testosterone, sleep, and sexual function in men and women. Brain Res. 2011 Oct 6; 1416:80-104.	Revisão
7- Kingsberg SA, Althof SE. Satisfying sexual events as outcome measures in clinical trial of female sexual dysfunction. J Sex Med. 2011 Dec; 8(12):3262-70.	Revisão
8- Davison SL, Davis SR. Androgenic hormones and aging--the link with female sexual function. Horm Behav. 2011 May; 59(5):745-53.	Revisão
9- Palacios S. Hypoactive Sexual Desire Disorder and current pharmacotherapeutic options in women. Womens Health (Lond Engl). 2011 Jan; 7(1):95-107.	Revisão

continua

Tabela 2 - Artigos selecionados, apresentados com seus respectivos tipos de desenvolvimento, referentes ao uso de testosterona ou de androgênios, por mulheres, para tratar a disfunção sexual (testosterone or androgen use in women and sexual dysfunction), e publicados entre 1988 e 2012 (continuação)

Autor/Artigo	**Tipo de Estudo**
10- Palacios S. Womens Health. Long Engl. 2011 Jan;7(1):95-107	Revisão
11- Fonseca HP, Scapinelli A, Aoki T, Aldrighi JM. Androgen deficiency in women. Rev Assoc Med Bras. 2010 Sep-Oct; 56(5):579-82.	Revisão
12- 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 Apr; 13(2):121-31.	Revisão
13- Wylie K, Rees M, Hackett G, Anderson R, Bouloux PM, Cust M, Goldmeier D, Kell P, Terry T, Trinick T, Wu F. Androgens, health and sexuality in women and men. Hum Fertil (Camb). 2010 Dec; 13(4):277-97.	Revisão
14- Simon JA. Low sexual desire--is it all in her head? Pathophysiology, diagnosis, and treatment of hypoactive sexual desire disorder. Postgrad Med. 2010 Nov; 122(6):128-36.	Revisão
15- Demers LM. Androgen deficiency in women; role of accurate testosterone measurements. Maturitas. 2010 Sep; 67(1):39-45.	Revisão
16- Wierman ME, Nappi RE, Avis N, Davis SR, Labrie F, Rosner W, Shifren JL. Endocrine aspects of women's sexual function. J Sex Med. 2010 Jan; 7(1 Pt 2):561-85.	Revisão
17- Feldhaus-Dahir M. The causes and prevalence of hypoactive sexual desire disorder: part I. Urol Nurs. 2009 Jul-Aug; 29(4):259-60, 263.	Revisão
18- Basson R. Pharmacotherapy for women's sexual dysfunction. Expert Opin Pharmacother. 2009 Jul; 10(10):1631-48.	Revisão
19- Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. Maturitas. 2009 Jun; 20:63(2):138-141.	Revisão
20- Shufelt CL, Braunstein GD. Safety of testosterone use in women. Maturitas. 2009 May 20; 63(1):63-66.	Revisão
21- Amato P, Buster JE. Diagnosis and treatment of hypoactive sexual desire disorder. Clin Obstet Gynecol. 2009 Dec; 52(4):666-74.	Revisão
22- Blümel JE, Del Pino M, Aprikian D, Vallejo S, Sarrá S, Castelo-Branco C. Effect of androgens combined with hormone therapy on quality of life in post-menopausal women with sexual dysfunction. Gynecol Endocrinol. 2008 Dec; 24(12):691-695	Estudos randomizados e placebo controlado
23- Davis SR, Nijland EA. Pharmacological therapy for female sexual dysfunction: has progress been made? Drugs. 2008; 68(3):259-264.	Revisão

continua

Tabela 2 - Artigos selecionados, apresentados com seus respectivos tipos de desenvolvimento, referentes ao uso de testosterona ou de androgênios, por mulheres, para tratar a disfunção sexual (testosterone or androgen use in women and sexual dysfunction), e publicados entre 1988 e 2012 (continuação)

Autor/Artigo	**Tipo de Estudo**
24- Penteado SR, Fonseca AM, Bagnoli VR, Abdo CH, Júnior JM, Baracat EC. Effects of the addition of methyltestosterone to combined hormone therapy with estrogens and progestogens on sexual energy and on orgasm in postmenopausal women. Climacteric. 2008 Feb;11(1):17-25	Estudos randomizados e placebo controlado
25- Davis S, Papalia MA, Norman RJ, O'Neill S, Redelman M, Williamson M, Stuckey BG, Wlodarczyk J, Gard'ner K, Humberstone A. 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 Apr 15; 148(8):569-577.	Estudo randomizado
26- El-Hage G, Eden JA, Manga RZA. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the effect of testosterone cream on the sexual motivation of menopausal hysterectomized women with hypoactive sexual desire disorder. Climacteric. 2007 Aug; 10(4):335-343.	Estudo randomizado
27- de Paula FJ, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. The benefits of androgens combined with hormone replacement therapy regarding to patients with postmenopausal sexual symptoms. *Maturitas. 2007 Jan; 56(1):69-77.	Estudo randomizado
28- Braunstein GD. Management of female sexual dysfunction in postmenopausal women by testosterone administration: safety issues and controversies. J Sex Med. 2007 Jul; 4(4 Pt 1):859-866.	Revisão
29- Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. Lancet. 2007 Feb 17; 369:597-611.	Revisão
30- Graham CA. Medicalization of women's sexual problems: a different story? J Sex Marital Ther. 2007 Oct-Dec; 33(5):443-447.	Revisão
31- Basson R. Hormones and sexuality: current complexities and future directions. Maturitas. 2007 May 20; 57(1):66-70.	Revisão
32- Abdallah RT, Simon JA. Testosterone therapy in women: its role in the management of hypoactive sexual desire disorder. Int J Impot Res. 2007 Sep-Oct;19(5):458-463.	Revisão
33- Schwenkhagen A. Hormonal changes in menopause and implications on sexual health. Sex Med. 2007 Mar; 4 Suppl 3:220-226.	Revisão
34- Martin-Du Pan R. Androgen deficiency in women: indication and risks of testosterone or DHEA treatment. Rev Med Suisse. 2007 Mar 28; 3(104):792-796.	Revisão

continua

Tabela 2 - Artigos selecionados, apresentados com seus respectivos tipos de desenvolvimento, referentes ao uso de testosterona ou de androgênios, por mulheres, para tratar a disfunção sexual (testosterone or androgen use in women and sexual dysfunction), e publicados entre 1988 e 2012 (continuação)

Autor/Artigo	**Tipo de Estudo**
35- Kingsberg S. Testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. J Sex Med. 2007 Mar; 4 Suppl 3:227-34.	Revisão
36- Palacios S. Androgens and female sexual function. Maturitas. 2007 May 20; 57(1):61-65.	Revisão
37- Kingsberg S, Shifren J, Wekselman K, Rodenberg C, Koochaki P, Derogatis L. Evaluation of the clinical relevance of benefits associated with transdermal testosterone treatment in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder. J Sex Med. 2007 Jul; 4(4 Pt 1):1001-8.	Estudo randomizado
38- Segraves R, Woodard T. Female hypoactive sexual desire disorder: History and current status. J Sex Med. 2006 May; 3(3):408-18.	Revisão
39- Martinez L. Testosterone for women's sexual health disorders: making our voices heard. AWHONN Lifelines. 2006 Jun-Jul; 10(3):210-1.	Revisão
40- Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RH, Lopes P, Ribot C, 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. 2006 May-Jun; 13(3):387-96.	Estudo randomizado
41- Braunstein GD. Androgen insufficiency in women. Growth Horm IGF Res. 2006 Jul; 16 Suppl A: S109-17.	Revisão
42- Basaria S, Dobs AS. Controversies regarding transdermal androgen therapy in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metabol. 2006 Dec; 91(12):4743-52	Revisão
43- 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 May; 3(2):73-8.	Revisão
44- Basson R. Clinical practice. Sexual desire and arousal disorders in women. N Engl J Med. 2006 Apr 6; 354(14):1497-506.	Revisão
45- Nappi RE, Wawra K, Schmitt S.Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol. 2006 Jun; 22(6):318-23.	Revisão
46- Somboonporn W. Testosterone therapy for postmenopausal women: efficacy and safety. Semin Reprod Med. 2006 Apr; 24(2):115-24.	Revisão
47- Arlt W. Androgen therapy in women. Eur J Endocrinol. 2006 Jan; 154 (1):1-11.	Revisão

continua

Tabela 2 - Artigos selecionados, apresentados com seus respectivos tipos de desenvolvimento, referentes ao uso de testosterona ou de androgênios, por mulheres, para tratar a disfunção sexual (testosterone or androgen use in women and sexual dysfunction), e publicados entre 1988 e 2012 (continuação)

Autor/Artigo	**Tipo de Estudo**
48- Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a Randomized trial. Obstet Gynecol. 2005; (105): 944-952.	Estudo randomizado
49- Johnson CE, Berman JR. The role of androgens in hormone replacement therapy. Expert Opin Pharmacother. 2005 Sep; 6(11):1815-31.	Revisão
50- Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. JAMA. 2005 Jul 6; 294(1):91-6.	Revisão
51- Corona G, Petrone L, Mannucci E, Ricca V, Balercia G, Giommi R, Forti G, Maggi M. The impotent couple: low desire. Int J Androl. 2005 Dec; 28 Suppl 2:46-52.	Revisão
52- Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C, Buch A, Watts NB. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. Arch Intern Med. 2005; 165(14): 1582-9.	Estudo Randomizado
53- Nathorst-Böös J, Jarkander-Rolff M, Carlström K, Flöter A, von Schoultz B. Percutaneous administration of testosterone gel in postmenopausal women--a pharmacological study. Gynecol Endocrinol. 2005 May; 20(5):243-8.	Estudo randomizado
54- Cameron DR, Braunstein GD. The use of dehydroepiandrosterone therapy in clinical practice. Treat Endocrinol. 2005; 4(2):95-114.	Revisão
55- Guay A. Commentary on androgen deficiency in women and the FDA advisory board's recent decision to request more safety data. Int J Impot Res. 2005 Jul-Aug; 17(4):375-6.	Revisão
56- Simon J, Braustein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller SS, Waldbaum AS, Bouchard C, Derzko C, Buch A, Rodemberg C, Lucas J, Davis S, Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90: 5226-5233	Estudo randomizado, placebo controlado
57- Warnock JK, Swanson SG, Borel RW, Zipfel LM, Brennan JJ; ESTRATEST Clinical Study Group. Combined esterified estrogens and methyltestosterone versus esterified estrogens alone in the treatment of loss of sexual interest in surgically menopausal women. Menopause. 2005; (12):374–384.	Estudo Radomizado
58- Shifren JL. The role of androgens in female sexual dysfunction. Mayo Clin Proc. 2004 Apr; 79(4 Suppl): S19-24.	Revisão

continua

Tabela 2 - Artigos selecionados, apresentados com seus respectivos tipos de desenvolvimento, referentes ao uso de testosterona ou de androgênios, por mulheres, para tratar a disfunção sexual (testosterone or androgen use in women and sexual dysfunction), e publicados entre 1988 e 2012 (continuação)

Autor/Artigo	**Tipo de Estudo**
59- Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. Menopause. 2004 Nov-Dec; 11(6 Pt 2):766-77.	Revisão
60- Papalia MA, Davis SR. What is the rationale for androgen therapy for women? Treat Endocrinol. 2003; 2(2):77-84.	Revisão
61- Mazer NA, Shifren JL. Transdermal testosterone for women: a new physiological approach for androgen therapy. Obstet Gynecol Surv. 2003 Jul; 58(7):489-500.	Revisão
62- Buvat J. Androgen therapy with dehydroepiandrosterone. World J Urol. 2003 Nov; 21(5):346-55.	Revisão
63- Nappi RE, Detaddei S, Ferdeghini F, Brundu B, Sommacal A, Polatti F. Role of testosterone in feminine sexuality. J Endocrinol Invest. 2003; 26 (3 Suppl):97-101.	Revisão
64- Davison SL. Davis S.R. Androgens in women. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 Jun; 85(2-5):363-6	Revisão
65- Lobo RA, Rosen RC, Yang HM, Block B, van der Hoop RG. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. Fertil Steril. 2003; (79):1341-1352.	Estudo randomizado controlado
66- 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):390-398.	Estudo randomizado controlado
67- Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, Goldstein I, Guay A, Leiblum S, Lobo R, Notelovitz M, Rosen R, Sarrel P, Sherwin B, Simon J, Simpson E, Shifren J, Spark R, Traish A. Princeton. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. Fertil Steril. 2002 Apr; 77 (4):660-5.	Revisão Consenso
68- Braunstein GD. Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. Fertil Steril. 2002 Apr; 77 Suppl 4:S94-9.	Revisão
69- Guay AT. Screening for androgen deficiency in women: methodological and interpretive issues. Fertil Steril. 2002 Apr;77 Suppl 4:S83-8	Revisão
70- Dobs AS, Nguyen T, Pace C, Roberts CP. Differential effects of estrogen- androgen replacement therapy on body composition in post menopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2002, 87: 1509-1516.	Estudo Randomizado, placebo controlado

continua

Tabela 2 - Artigos selecionados, apresentados com seus respectivos tipos de desenvolvimento, referentes ao uso de testosterona ou de androgênios, por mulheres, para tratar a disfunção sexual (testosterone or androgen use in women and sexual dysfunction), e publicados entre 1988 e 2012 (conclusão)

Autor/Artigo	**Tipo de Estudo**
71- Floter A, Nathorst-Boos, Carlstrom K, Schoultz B. Addition of testosterone to estrogen replacement in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. Climacteric. 2002; (05):357-365.	Estudo randomizado
72- Louie KD. Transdermal testosterone replacement to improve women's sexual functioning. Can Fam Physician. 2001 Aug; 47:1571-3.	Estudo Randomizado
73- Gelfand MM. Sexuality among older women. J Womens Health Gend Based Med. 2000; 9 Suppl 1:S15-20.	Revisão
74- Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. N Engl J Med. 2000; (343):682-688.	Estudo randomizado
75- Sarrel P, Dobay B, Wiita B. Estrogen and estrogen–androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogenonly therapy. J Reprod Med.1998; (43):847-856.	Estudo randomizado
76- Davis S.R. The clinical use of androgens in female sexual disorders. J Sex Marital Ther, 1998; 24 (3):153-63.	Revisão
77- Wang C, Swerdloff RS. Androgen replacement therapy. Ann Med. 1997; 29 (5): 365-70	Revisão
78- Tuiten A, Laan, E, Panhuysen, G, Everaerd W, Haan E, Koppeschaar H, Vroon P. Discrepancies between genital responses and subjective sexual function during testosterone substitution in women with hypothalamic amenorrhea. Psychosom Med.1996; (58):234-241.	Estudo randomizado
79- Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol’s effects on postmenopausal bone density and sexuality. Maturitas. 1995; (21): 227-236.	Estudo Randomizado
80- Myers LS, Dixen J, Morrissette D, Carmichael M, Davidson JM. Effects of estrogen, androgen, and progestin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1990; (70): 1124-1131.	Estudo randomizado

7.2.1 Distribuição dos 80 estudos selecionados, segundo o ano de publicação

O gráfico abaixo apresenta a distribuição anual dos 80 artigos selecionados em nossa pesquisa, demonstrando incremento a partir dos anos 2000.

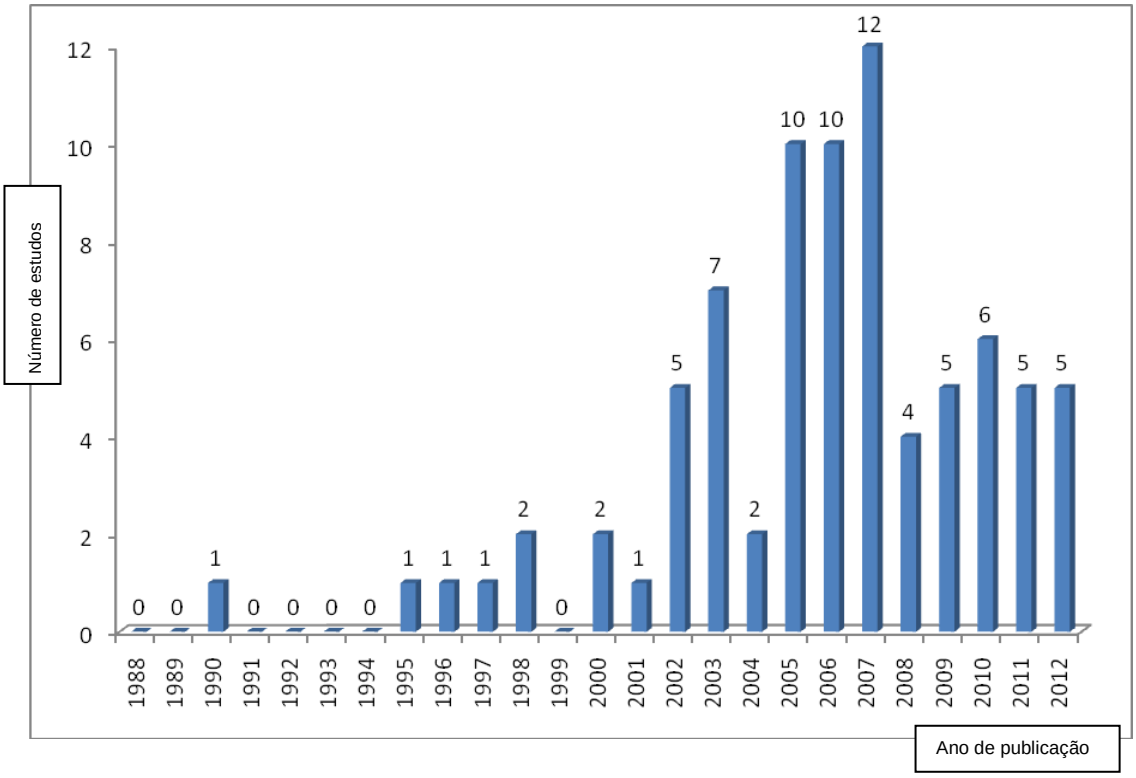

Gráfico 2 - Distribuição anual dos artigos por nós estudados, referentes ao tratamento do desejo sexual hipoativo das mulheres por meio de androgênios/testosterona, e publicado entre 1988 e 2012.

O próximo gráfico apresenta a oscilação dessas publicações, ao longo dos últimos 24 anos, demonstrando índices crescentes, a partir de 2000, com picos em 2003, 2005 e 2007.

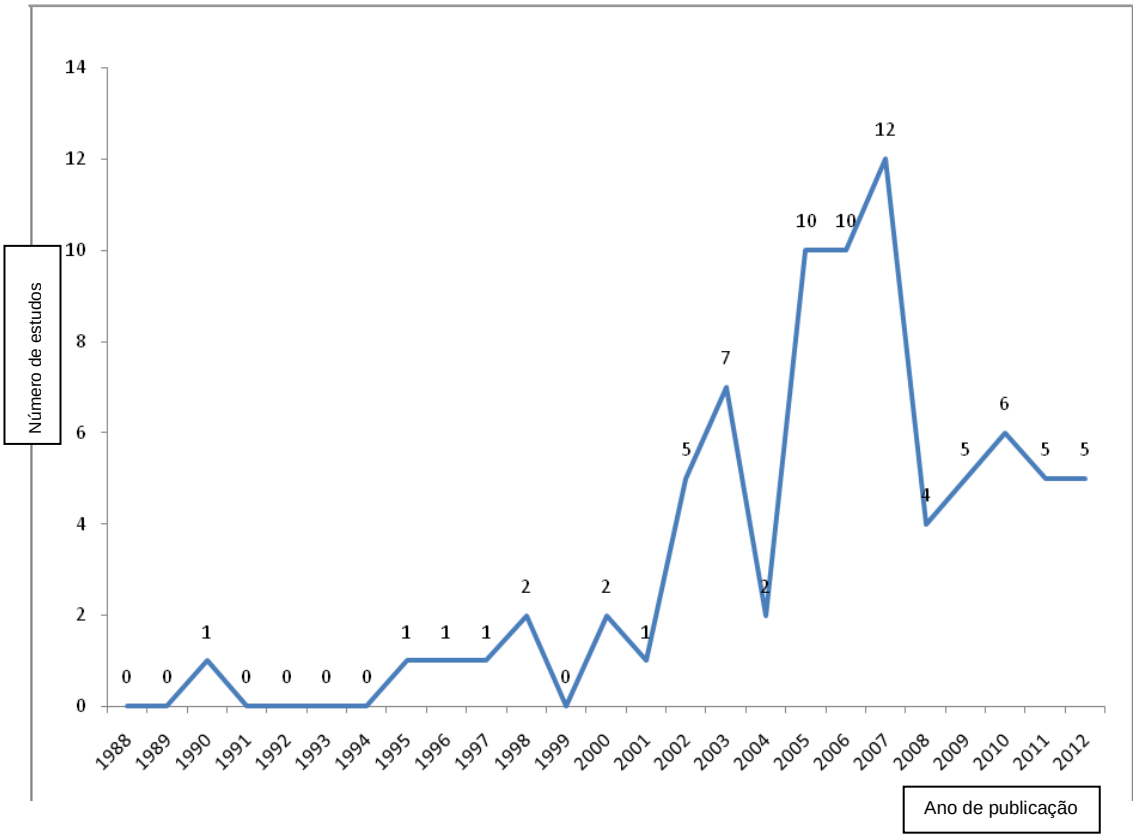

Gráfico 3 - Número de artigos selecionados por ano de publicação e pesquisados entre 1988 e 2012

7.2.2 Distribuição dos 80 artigos selecionados entre 1988 e 2012 e classificados por desenho de estudo

Os 80 estudos selecionados em nossa pesquisa, a seguir, foram classificados segundo os respectivos desenhos, tendo-se encontrado 56 artigos de revisão, 24 estudos randomizados.

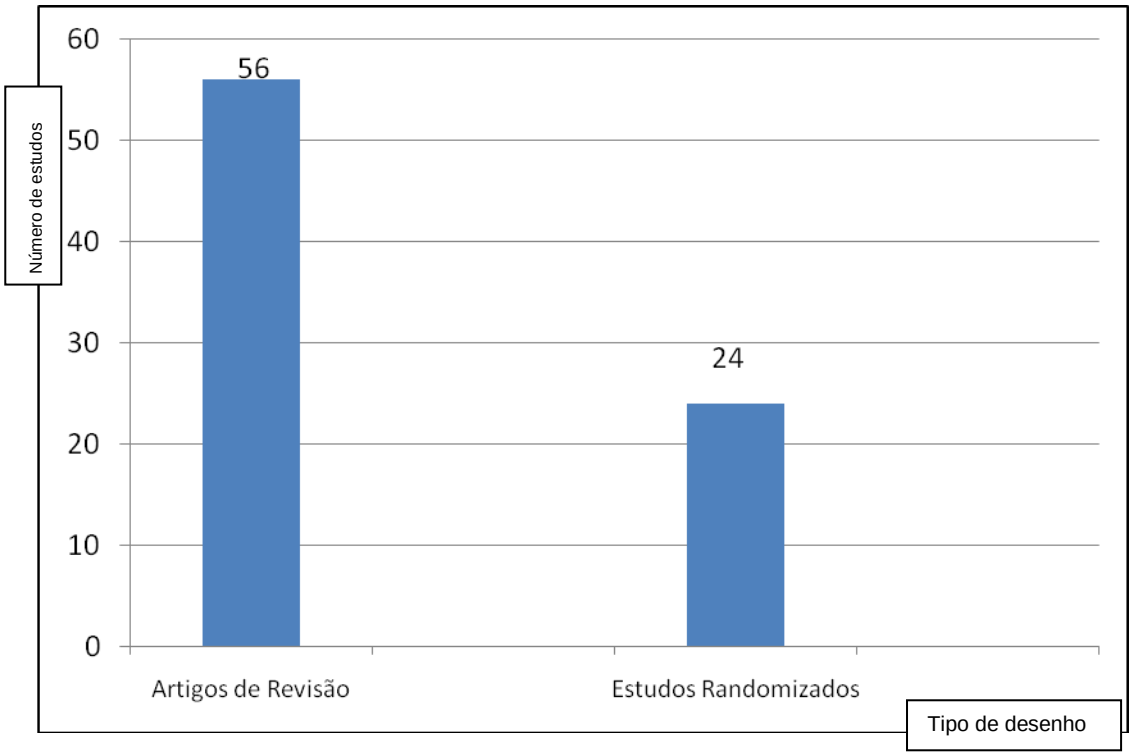

Gráfico 4 - Classificação dos 80 estudos selecionados em nossa pesquisa, segundo os respectivos desenhos

7.2.3 Distribuição dos 80 artigos selecionados entre 1988 e 2012 e classificados quanto à origem das publicações

A maioria dos estudos selecionados em nosso trabalho, ou seja, 56% (45/80) foram conduzidos na América do Norte. A Europa contribuiu com 22% (17/80) e a Oceania (Austrália e Nova Zelândia) com 15% (12/80). Um menor número de artigos derivou da América do Sul (6%) e da Ásia (1%).

A tabela 3 e o gráfico 5, mostram a distribuição desses estudos por local de origem de publicação.

Tabela 3 - Distribuição e frequência dos artigos por nós estudados, de acordo com o local de origem das publicações

Origem das Publicações	Número	Frequência
América do Norte	45	56%
América do Sul	05	6%
Europa	17	22%
Ásia	1	1%
Oceania (Austrália e Nova Zelândia)	12	15%
Total	80	100%

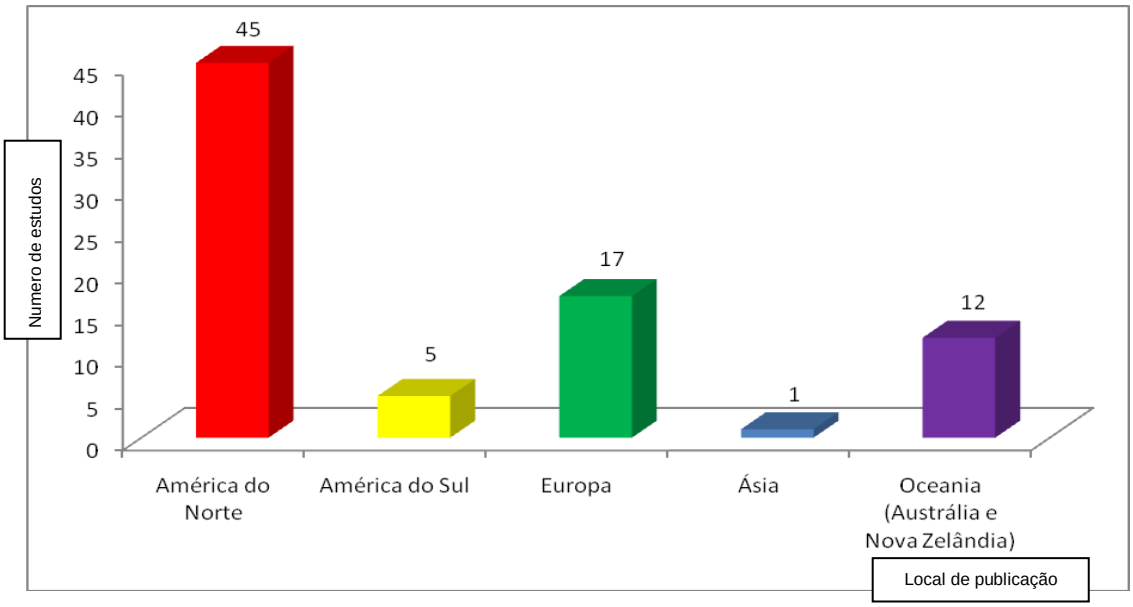

Gráfico 5 - Distribuição e classificação dos artigos por nós estudados, de acordo com o local de origem das publicações

7.3 Artigos encontrados na base PubMed sobre uso de testosterona por mulheres com disfunção sexual, separados por dois períodos distintos, ou seja, entre 1988 a 1998 e entre 1999 a 2012

Devido ao grande número de trabalhos encontrados, a seleção por ano tornou-se inviável. Portanto, excluímos o termo “androgênio” e utilizamos apenas “terapia com testosterona em mulheres e disfunção sexual” (testosterone therapy in women and sexual dysfunction), e que foram introduzidos, somente, na base Medline/PubMed.

A exclusão do termo androgênio não prejudica nossos resultados, pois, a sua inserção gera inúmeros tratamentos com outras drogas, como por exemplo, o SDHEA, que por ser considerado pró-hormônios, não faz parte de dessa revisão. Além disso, o estudo é válido, pois na base PubMed estão inseridos a maioria dos trabalhos que, também, estão publicados nas outras fontes de pesquisa.

Com os demais limites mantidos, ou seja, tipos de artigo “clinical trial, randomized controlled trial e review”, publicados entre 1988 a 1998 e entre 1999 a 2012, encontramos 156 artigos. Trinta e quatro foram excluídos pelo título, por utilizarem testosterona com finalidade terapêutica diferente da que está sendo aqui estudada, ou seja, para endometriose, endocrinopatias, depressão, câncer, incontinência urinária, fibromialgia, doenças reumáticas entre outras. Foram incluídos 122 artigos sendo, seis artigos publicados entre 1988-1998 e, 116 entre 1999-2012.

Nos gráficos 6 e 7, estes números estão apresentados por ano de publicação e divididos em dois períodos distintos, ou seja: 1988 a 1998 e 1999 a 2012.

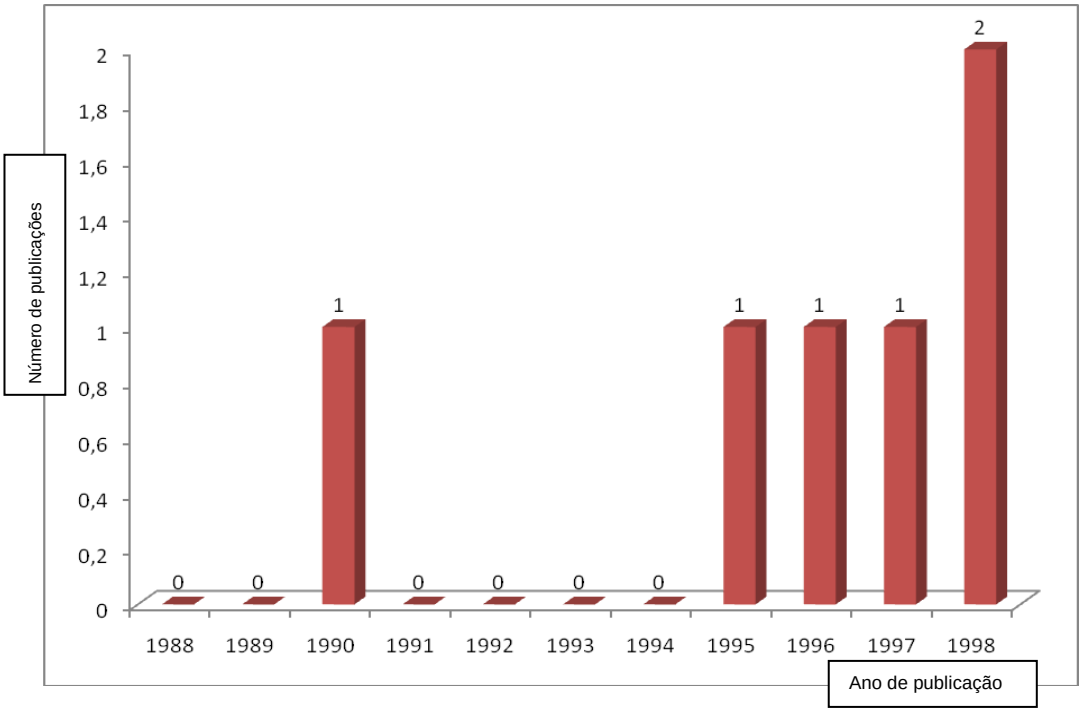

Gráfico 6 - Número de estudos por ano de publicação, pesquisados na base PubMed entre 1988 e 1998, utilizando o descritor “terapia com testosterona em mulheres e disfunção sexual” e os limites “clinical trial, randomized controlled trial e review”

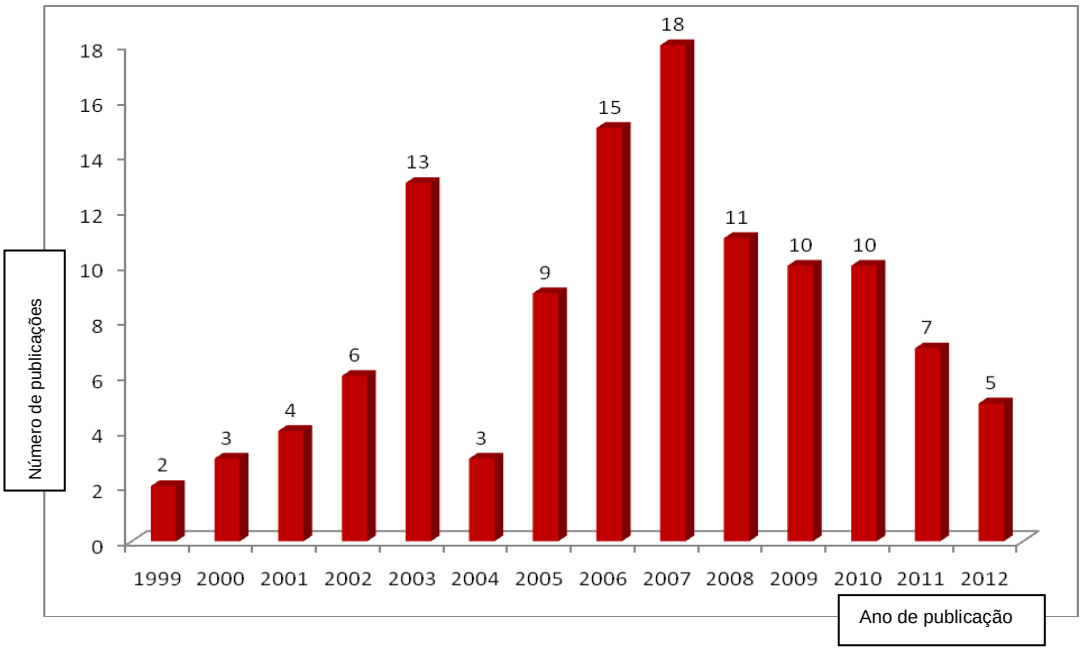

Gráfico 7 - Número de estudos por ano de publicação, pesquisados na base PubMed entre 1999 e 2012, utilizando o descritor “terapia com testosterona em mulheres e disfunção sexual” e os limites “clinical trial, randomized controlled trial e review”

A seguir, os gráficos 8 e 9 representam o crescimento do número destas publicações, comparando a década anterior e posterior ao advento dos inibidores da PDE-5.

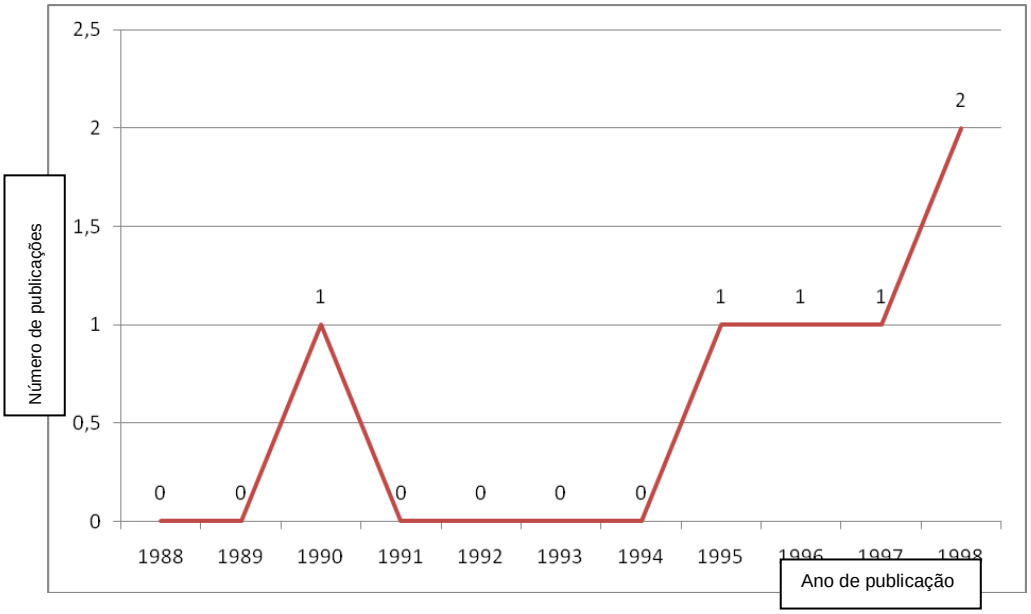

Gráfico 8 - Número de estudos por ano de publicação, pesquisados na base PubMed entre 1988 e 1998, utilizando o descritor “terapia com testosterona em mulheres e disfunção sexual” e os limites “clinical trial, randomized controlled trial e review”

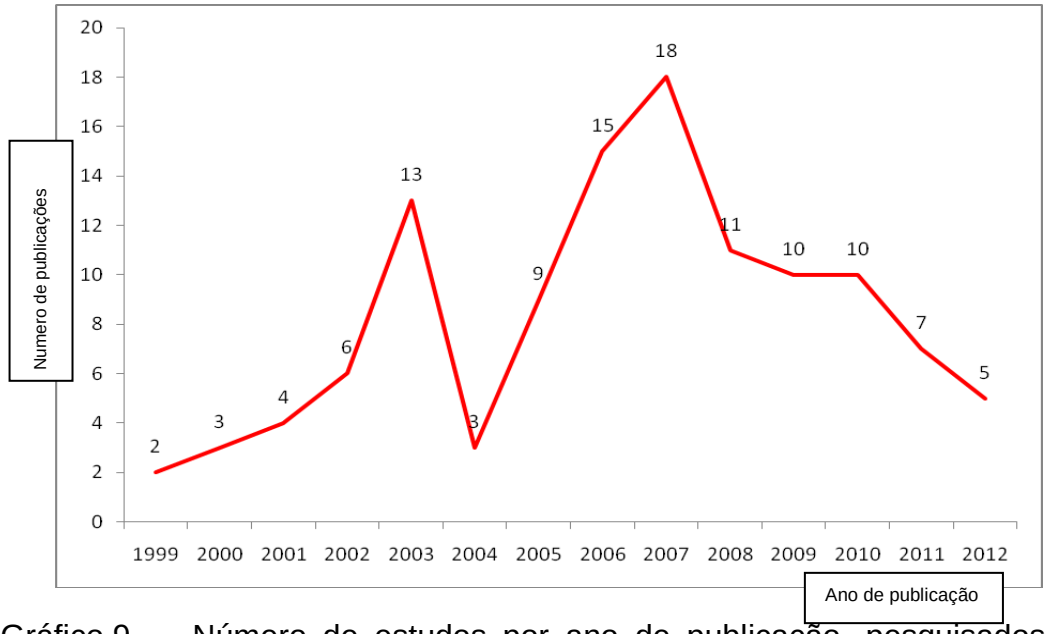

Gráfico 9 - Número de estudos por ano de publicação, pesquisados na base PubMed entre 1999 e 2012, utilizando o descritor “terapia com testosterona em mulheres e disfunção sexual” e os limites “clinical trial, randomized controlled trial e review”

7.4 Artigos encontrados na base PubMed sobre tratamento de desejo sexual hipoativo em mulheres, sem utilização de testosterona e publicados em dois períodos distintos (1988 a 1998 e 1999 a 2012)

Inserindo na base PubMed o descritor “tratamento do desejo sexual hipoativo feminino sem testosterona (female hypoactive sexual desire treatment not testosterone)” e os limites “randomized controlled trial; clinical trial e review”, para os artigos publicados de 1988 a 1998 e de 1998 a 2012, foram encontrados 61 artigos. Nove foram excluídos pelo título, por não serem pertinentes a esta pesquisa; cinco foram selecionados entre 1988 e 1998 e 47 entre 1999 e 2012.

Os tratamentos de desejo sexual hipoativo em mulheres, sem utilização de testosterona, incluem: yombina, gynkgo biloba, inibidores da fosfodiesterase do tipo 5, bupropiona, flibanserina e cirurgias para correção das distopias.

Nos gráficos 10 e 11, estes números estão representados por ano de publicação e divididos em dois períodos, ou seja, década anterior e posterior ao advento dos inibidores da PDE-5.

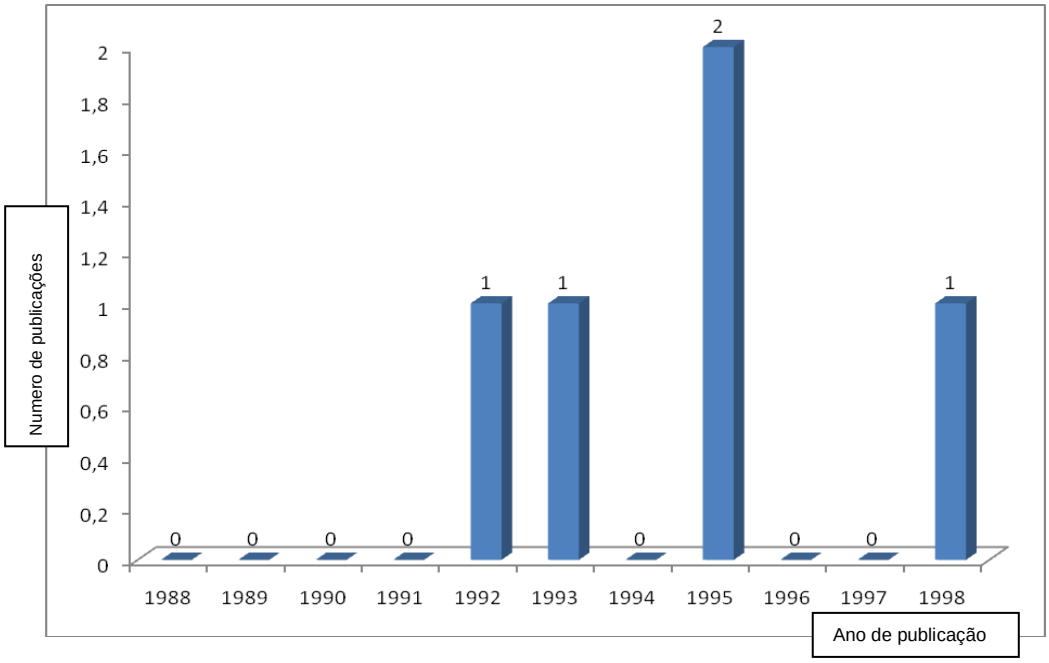

Gráfico 10 - Número de estudos selecionados na base PubMed, utilizando o descritor "tratamento do desejo sexual hipoativo feminino sem testosterona (female hypoactive sexual desire treatment not testosterone)" e, os limites "randomized controlled trial; clinical Trial e review)", publicados entre 1988 a 1998

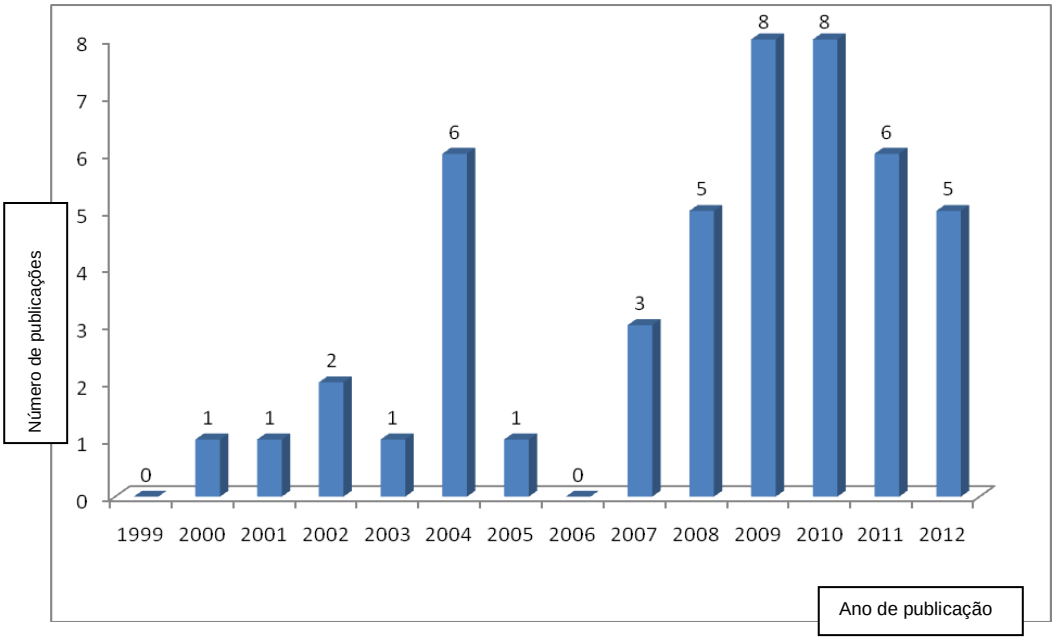

Gráfico 11 - Número de estudos selecionados na base PubMed, utilizando o descritor "tratamento do desejo sexual hipoativo feminino sem testosterona (female hypoactive sexual desire treatment not testosterone)" e, os limites "randomized controlled trial; clinical Trial e review", publicados de 1999 a 2012

Os gráficos 12 e 13 representam a oscilação do número dessas publicações, em dois períodos distintos, ou seja, década anterior e posterior ao advento dos inibidores da PDE-5.

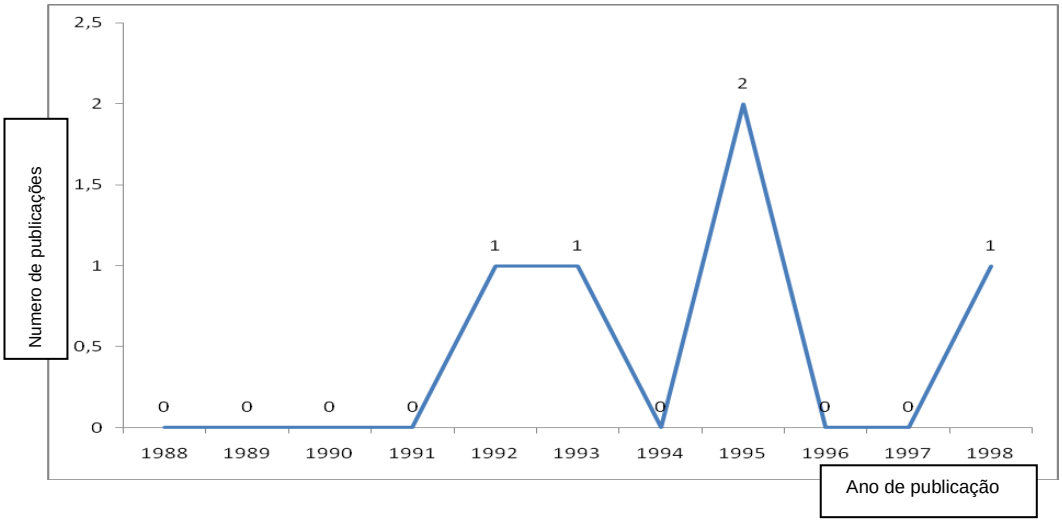

Gráfico 12 - Número de estudos selecionados na base PubMed, utilizando o descritor “tratamento do desejo sexual hipoativo feminino sem testosterona (female hypoactive sexual desire treatment not testosterone)” e, os limites “randomized controlled trial; clinical trial e review”, publicados de 1988 a 1999

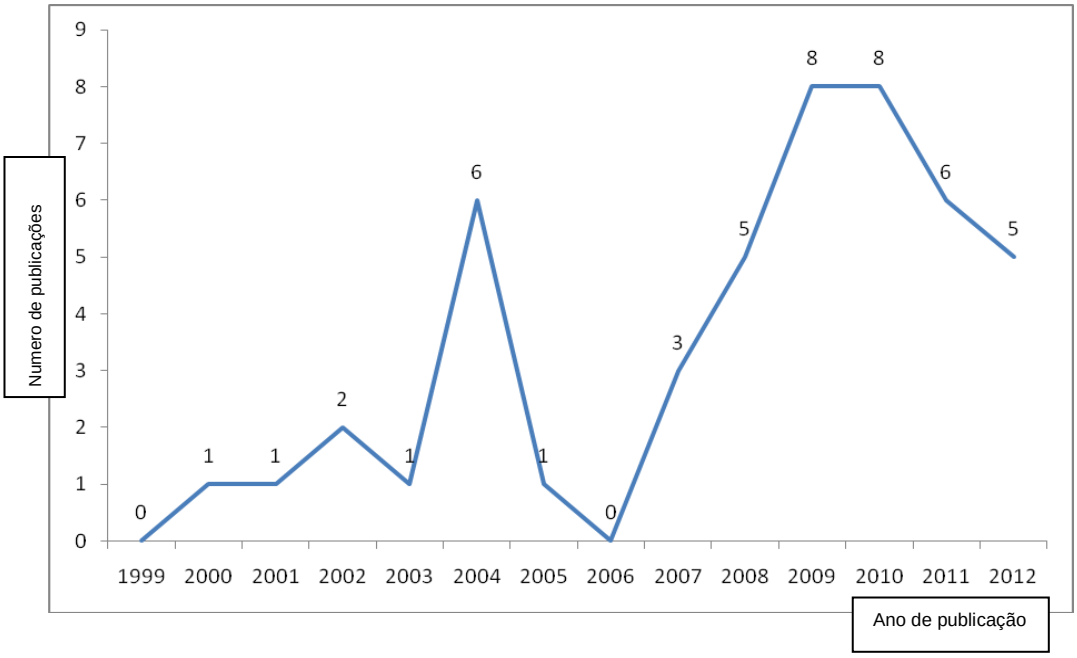

Gráfico 13 - Número de estudos selecionados na base PubMed, utilizando o descritor “tratamento do desejo sexual hipoativo feminino sem testosterona (female hypoactive sexual desire treatment not testosterone)” e, os limites “randomized controlled trial; clinical trial e review”, publicados entre 1999 a 2012

7.5 Comparação entre o número de publicações, utilizando testosterona, ou outras drogas entre 1988 e 2012

Comparando o número de estudos selecionados na base PubMed, com a utilização dos descritores “tratamento do desejo sexual hipoativo feminino sem testosterona (female hypoactive sexual desire treatment not testosterone)” e “terapia com testosterona em mulheres e disfunção sexual (testosterone therapy in women and sexual dysfunction)”, com os limites “randomized controlled trial; clinical trial e review”, publicados entre1988 e 2012, verificamos que houve incremento de ambos, com maior crescimento dos estudos com utilização de testosterona entre 2000 e 2007, com picos em 2003 e 2007, declinando a partir desse ano. Já as pesquisas com outras drogas, embora em menor número, apresentam pico em 2004 declinam até 2007, quando voltam a crescer até 2010 e 2011, diminuindo a seguir.

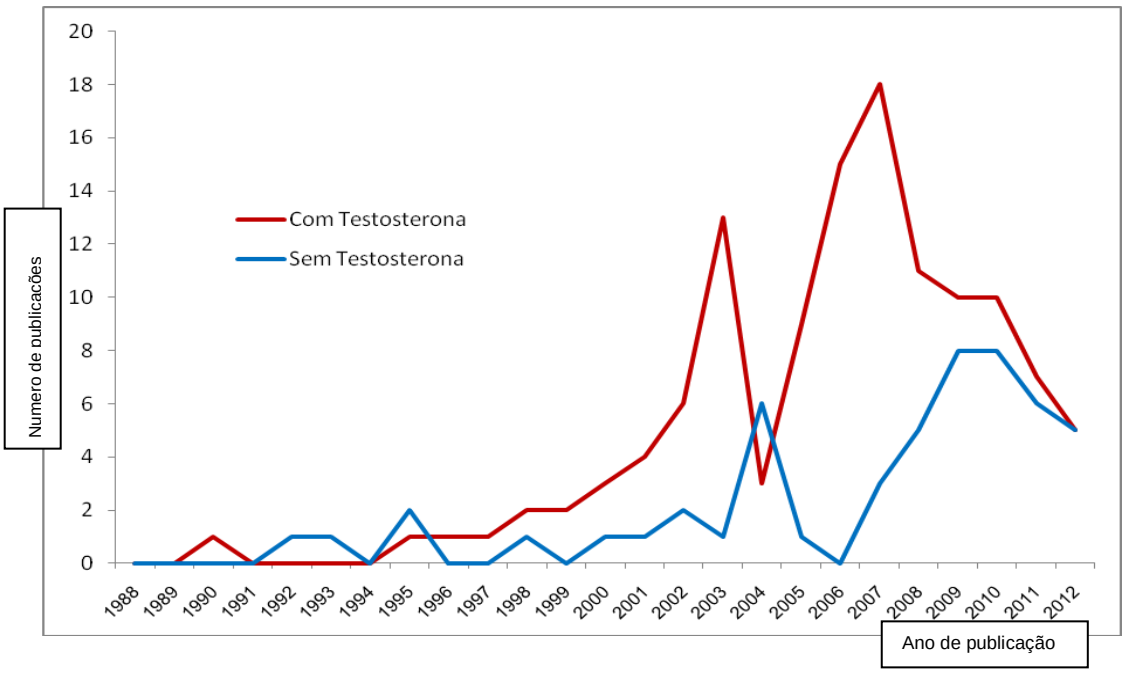

Gráfico 14 - Número de estudos selecionados na base PubMed, e publicados entre 1988 e 2012, comparando os traçados obtidos por meio dos descritores “tratamento do desejo sexual hipoativo feminino sem testosterona (female hypoactive sexual desire treatment not testosterone)” e “terapia com testosterona em mulheres e disfunção sexual (testosterone therapy in women and sexual dysfunction)”

7.6 Estudos randomizados e placebo controlado, utilizando tratamento com testosterona em mulheres com disfunção sexual e publicados entre 1988 e 2012

Para análise do desfecho, ou seja, dos riscos e dos benefícios da ação da testosterona sobre a resposta sexual e sobre a saúde física das mulheres, foram selecionados 20 artigos randomizados e placebo controlados, publicados entre 1988 e 2012, com os limites: textos em inglês, espanhol e português (english, spanish, portuguese); humanos (humans); feminino (female); tipos de participantes (type of participants): meia-idade ou acima dos 45 anos (middle aged or aged 45 + year) e que estão descritos na tabela 4.

Tabela 4 - Estudos randomizados e placebo-controlados, utilizando testosterona para tratar disfunção sexual em mulheres, selecionados por meio do descritor "uso de testosterona ou androgênios por mulheres e disfunção sexual" (testosterone or androgens use with womens and sexual dysfunction), publicados entre 1988 e 2012

Referência	Sujeito de Estudo	Desenho de Estudo	Duração; Folow-up	Dose	Desfecho
1- Myers LS et al., 1990	Mulheres com menopausa fisiológica (N=40)	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado	10 semanas	Grupo 1: CEE, 0.625 mg/dia, VO Grupo 2: CEE, 0.625 mg/dia + MPA, 5mg/dia, VO Grupo 3: CEE, 0.625 mg/dia + MT, 5mg/dia, VO Grupo 4: Placebo	Aumento do prazer à masturbação. Nenhuma alteração no humor, no comportamento e na excitação sexual Obs. A função sexual era normal no começo e não houve reposição com estrogênio antes do início do estudo
2- Davis SR et al., 1995	Mulheres com menopausa fisiológica (N=34)	Estudo randomizado, simples cego	3 meses – 2 anos	Grupo 1: Implantes com 50 mg de T + implantes de 50 mg de estradiol Grupo 2: somente implantes de 50 mg de estradiol Progesterona foi administrada às mulheres com útero	Aumento na atividade sexual, na satisfação, no prazer e no orgasmo. Aumento da DMO
3- Shifren JL et al., 2000	Mulheres com menopausa cirúrgica e disfunção sexual (N=75)	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado	12 semanas	Grupo 1: CEE, 0.625 mg/dia VO + T patches transdérmicos, 150 ug/dia Grupo 2: CEE, 0.625 mg/dia VO +T patches transdérmicos, 300 ug/dia Grupo 3: CEE, 0.625 mg/dia VO + Placebo Progesterona foi administrada às mulhes com útero	Aumento da atividade sexual, prazer, do orgasmo, da fantasia e do bem estar no grupo com dose de 300ug/dia
4- Louie KD, 2001	Mulheres entre 31- 56 anos com menopausa cirúrgica (N= 75)	Estudo randomizado, duplo cego, cruzado, placebo controlado.	12 semanas	Grupo 1: T patches transdérmicos , 150 µg/dia Grupo 2: T patches transdérmicos, 300 µg/dia Grupo 3: Placebo	Foi encontrado melhora significatia da frequencia, do prazer e do orgasmo com a dose de 300mµ/dia, porém não houve melhora do desejo e da receptividade
5- Dobs AS et al., 2002	Mulheres com menopausa fisiológica (N=36)	Estudo paralelo, randomizado, duplo-cego	16 semanas	Grupo 1: EE, 1.25 mg/dia, VO (n=18) Grupo 2: EE, 1.25 mg/dia +MT, 2.5 mg/dia, VO (n=18)	Aumento da atividade sexual e do prazer. Aumento da massa corporal magra, aumento da força muscular, redução da gordura corporal, com dose de EE 1,25 mg/dia + MT 2,5 mg/dia

continua

Tabela 4 - Estudos randomizados e placebo-controlados, utilizando testosterona para tratar disfunção sexual em mulheres, selecionados por meio do descritor "uso de testosterona ou androgênios por mulheres e disfunção sexual" (testosterone or androgens use with womens and sexual dysfunction), publicados entre 1988 e 2012 (continuação)

Referência	Sujeito de Estudo	Desenho de Estudo	Duração; Folow-up	Dose	Desfecho
6- Floter A et al., 2002	Mulheres na pós-menopausa cirúrgica (N=50)	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado	24 semanas	Grupo 1: Undecanoato de T, 40 mg/dia + valerato de estradiol, 2 mg/dia Grupo 2: Placebo + valerato de estradiol, 2 mg/dia	A adição de undecanoato de testosterona melhorou a resposta sexual de forma mais significativa do que o tratamento apenas com estrogênio Melhorias no bem estar foram semelhantes nos dois grupos
7- Goldstat R et al., 2003	Mulheres na pré-menopausa com DSH (N=49)	Estudo randomizado, cruzado, placebo controlado	12 semanas	Grupo 1:T creme, 10 mg/dia Grupo 2: Placebo	Houve melhora da função sexual, bem estar e humor
8- Lobo RA et al., 2003	Mulheres pós-menopausadas (N=218)	Estudo randomizado, duplo-cego	16 semanas	Grupo 1: EE, 0.625 mg/dia, VO (n=111) Grupo 2 : EE, 0.625 mg/dia + MT, 1.25 mg/dia, VO (n=107)	Aumento significativo do desejo, da frequência de atividade sexual nas mulheres que receberam MT .
9- Buster JE et al., 2005	Mulheres com menopausa cirúrgica (N=533)	Estudo multicêntrico paralelo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado	24 semanas	Gupo 1: ERT diária + patches trandérmicos de T, 300 ug/dia, aplicados 2 vezes por semana Grupo 2: ERTdiária+ placebo, aplicado 2 vezes por semana	Aumento significativo do desejo, da frequência de atividade sexual com T Melhora do humor com T Pequena Incidência de efeitos secundários androgênicos sobre a pele
10- Simon J et al., 2005	Mulheres com menopausa cirúrgica (N=562)	Estudo multicêntrico paralelo, randomizado, duplo-cego, placebo controlado	24 semanas	Gupo 1: ERT diária + patches trandérmicos de T, 300 ug/dia, aplicados 2 vezes por semana Grupo 2: ERT diária + placebo, aplicado 2 vezes por semana	Aumento significativo do desejo, da frequência de atividade sexual com T Melhora do humor com T Pequena Incidência de efeitos secundários androgênicos sobre a pele

continua

Tabela 4 - Estudos randomizados e placebo-controlados, utilizando testosterona para tratar disfunção sexual em mulheres, selecionados por meio do descritor "uso de testosterona ou androgênios por mulheres e disfunção sexual" (testosterone or androgens use with womens and sexual dysfunction), publicados entre 1988 e 2012 (continuação)

Referência	Sujeito de Estudo	Desenho de Estudo	Duração; Folow-up	Dose	Desfecho
11- Braunstein GD et al.,2005	Mulheres com menopausa cirúrgica (N=447)	Estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado, grupos paralelos, multicêntrico	24 semanas	Grupo 1: ERT diária + patches transdérmicos de T, 150 ug/dia, aplicados 2 vezes por semana (n=107) Grupo 2: ERT diária + patches transdérmicos de T, 300 ug/dia, aplicados 2 vezes por semana (n= 110) Grupo 3: ERT diária + patches transdérmicos de T, 450 ug/dia, aplicados 2 vezes por semana (n=111) Grupo 4: ERT diária + Placebo (n=119)	Aumento significativo do desejo, da frequência de atividade sexual e satisfação no grupo com dose de 300 e 450ug Aumento dos efeitos secundários androgênicos sobre a pele na dose de 450ug
12- Davis S R et al., 2006	Mulheres com DSH, após ooforectomia e que estavam usando estrogênio via transdérmica. (N= 77)	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado.	24 semanas	Para mulheres que estavam usando estrogênio por via transdérmica associou-se testosterona 300 µg/dia (n=37), ou placebo (n=40)	Houve melhora do desejo, da excitação e do orgasmo
13- Paula FJ, et al, 2007	Mulheres na pós-menopausa com disfunção sexual (N= 85)	Estudo randomizado, cruzado, duplo-cego, placebo controlado	4 meses	Grupo 1:TRH + placebo (4 meses) Grupo 2: TRH+ MT, 2.5 mg/dia (4 meses) Grupo 3: TRH + placebo (2 meses) e a seguir, TRH acrescido de MT, 2.5 mg/dia + 2 meses. Grupo 4: TRH + MT, 2.5 mg/dia por 2 meses, e a seguir, retirou-se MT e utilizou-se TRH + placebo por + 2 meses.	As pacientes dos grupos 2, 3 e 4, quando utilizaram MT apresentaram melhora da disfunção sexual, principalmente da satisfação e do desejo, porém o grupo 3 apresentou resultados semelhantes nos dois tempos A associação de TRH com metiltestosterona não alterou as enzimas hepáticas e não aumentou os fatores de risco cardiovascular
14- Kingsberg S et al., 2007	Mulheres com DSH na pós-menopausa cirúrgica (N=132)	Estudo randomizado, placebo controlado	6 meses	Grupo 1: T transdérmica, 300 µ/dia (n=64) Grupo 2: placebo (n=68)	Houve melhora da satisfação sexual e do desejo
15- El Hage G et al., 2007	Mulheres histerectomi-zadas na pós-menopausa e que estavam utilizando estrogênio por via transdérmica (N= 36)	Estudo randomizado,cruzado, duplo-cego, placebo controlado	3 meses	Grupo 1: 10 mg de T tópica / dia (AndroFeme® 1; Lawley Pharmaceuticals, Perth, Australia) Grupo 2: Placebo	Houve melhora do desejo sexual, da receptividade e da satisfação sexual Não houve melhora da energia e do humor Não houve alteração no perfil lipídico

continua

Tabela 4 - Estudos randomizados e placebo-controlados, utilizando testosterona para tratar disfunção sexual em mulheres, selecionados por meio do descritor "uso de testosterona ou androgênios por mulheres e disfunção sexual" (testosterone or androgens use with womens and sexual dysfunction), publicados entre 1988 e 2012 (conclusão)

Referência	Sujeito de Estudo	Desenho de Estudo	Duração; Folow-up	Dose	Desfecho
16- Penteado SR et al., 2008	Mulheres na pós-menopausa fisiológica com disfunção sexual. (N= 60)	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado.	6 meses	Grupo 1: CEE, 0.625 mg/dia + MPA, 2.5 mg/dia + placebo, VO (n=29) Grupo 2: CEE, 0.625 mg/dia + MPA, 2.5 mg/dia + MT, 2.0 mg/dia, VO (n=31)	Com MT houve melhora do desejo sexual, porém, não houve diferença na capacidade de obter orgasmo
17- Davis SR, et al., 2008	Mulheres na pós-menopausa, com DSH e com nível de testosterona livre no soro, pela manhã, inferior a 3,8 pmpl/L (n=261)	Estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado	16 semanas .	Grupo 1: T, 56 µl/dia, spray transdérmico Grupo 2: T, 90 µl/dia, spray transdérmico Grupo 3: 2 doses diárias de T, 90 µl, spray transdérmico Grupo 4: placebo	Com uma dose diária de 90 µl houve melhora da libido O efeito colateral mais relatado foi hipertricose, relacionado à dose e ao local de aplicação
18- Blümel JE et al., 2008	Mulheres na pós-menopausa fisiológica e com disfunção sexual (N= 40)	Estudo randomizado, duplo-cego, duplo-simulado, com dois braços paralelos de tratamento.	3 meses	Grupo 1: CEE, 0.625 mg+ progesterona micronizada,100 mg + MT, 1.25 mg, VO (n=20) Grupo 2: placebo (n=20)	A terapia com adição de metiltestosterona melhorou a qualidade de vida e a sexualidade das mulheres na pós-menopausa com disfunção sexual
19- Panay N et al., 2010	Mulheres na pós-menopausa natural (N= 272)	Estudo randomizado, multicêntrico, placebo controlado	6 meses	Grupo 1: T transdérmica, 300 µg/dia, aplicada duas vezes por semana Grupo 2: placebo, aplicado duas vezes por semana	Houve melhora da disfunção sexual no grupo tratado com testosterona
20- Withe W B et al., 2012	Mulheres com DSH e na pós- menopausa natural ou cirúrgica (inicialmente N=2500)	Estudo clínico randomizado, duplo-cego, placebo controlado	Iniciado em 2008, com duração prevista de 5 anos.	1- 0.22g/dia de gel de T hidroalcoólica a 1% (LibiGel; Biosante Pharmaceuticals, Inc., Lincolnshire, IL, USA) 2-gel placebo.	Não concluído

T, testosterona; MT, metiltestosterona; CEE, estrógeno equinos conjugados; EE, estrógenos esterificados; MPA, acetato de medroxiprogesterona; ERT, terapia de reposição estrogênica; TRH, terapia de reposição hormonal; HDL, lipoproteína de alta densidade; DSH, desejo sexual hipoativo; VO,via oral.

No gráfico 15, os 20 estudos randomizados e placebo-controlados, descritos na tabela 4, são apresentados por ano de publicação.

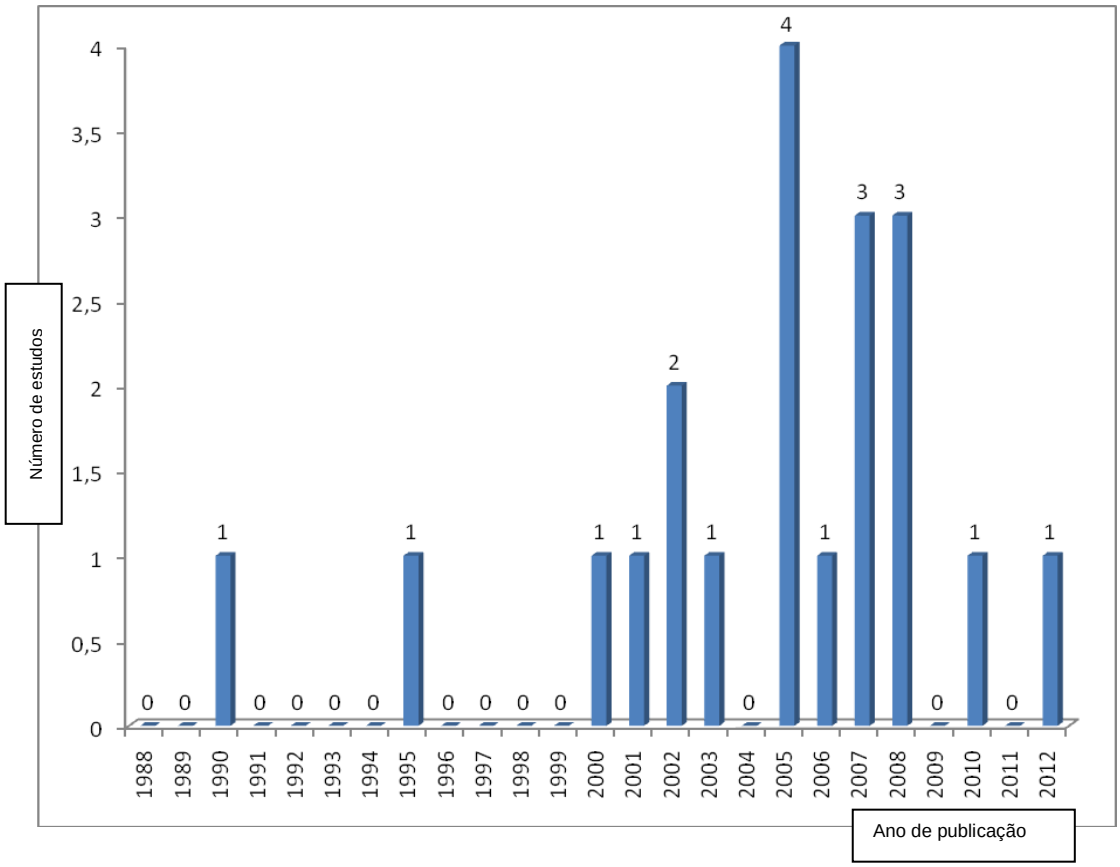

Gráfico 15- Distribuição dos estudos randomizados e placebo-controlados selecionados por ano de publicação

O gráfico 16 representa a oscilação desses estudos publicados entre 1988 e 2012.

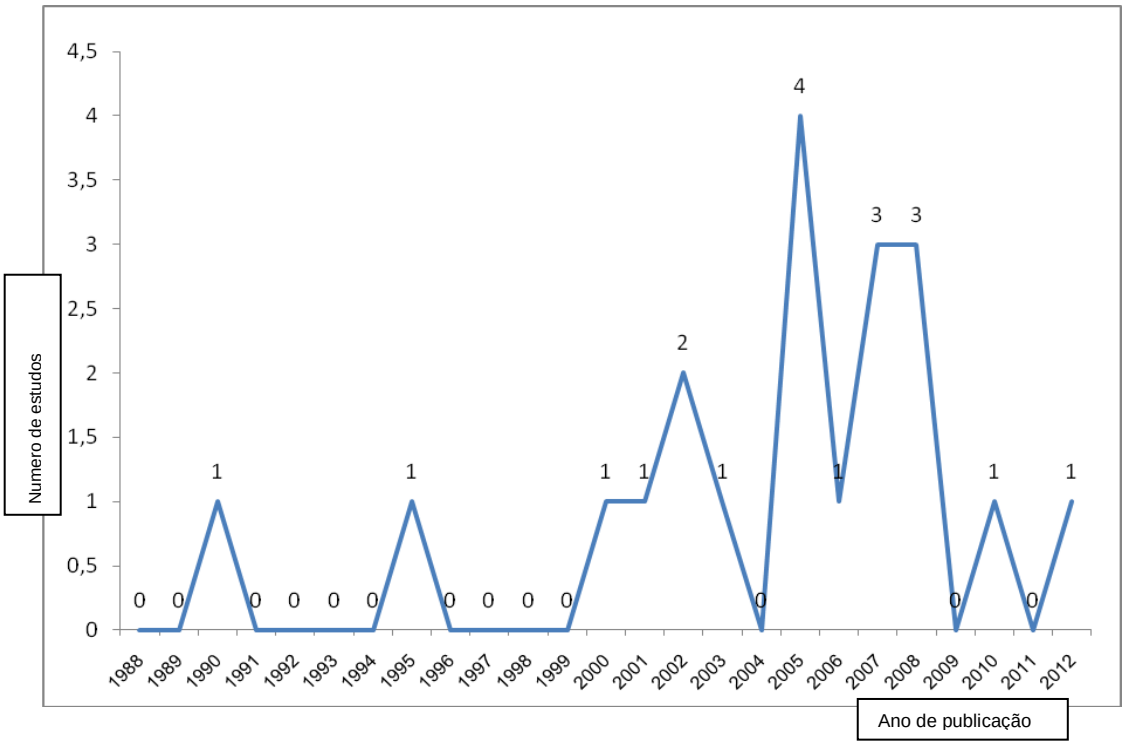

Gráfico 16- Número de estudos randomizados e placebo-controlados, distribuídos por ano de publicação

8 Discussão

Nos anos anteriores à descoberta dos inibidores da PDE-5, a testosterona foi amplamente utilizada para tratar sintomas de climatério, mastites crônicas, dismenorreia, tumores benignos e malignos de útero e câncer de mama (Traish et al., 2009). Embora essas pesquisas não tivessem o objetivo de esclarecer os efeitos dos andrógenos sobre a resposta sexual das mulheres, elas permitiram observar que o hormônio masculino, também, exerce ação sobre a libido.

A partir de 1998, ano em que a sildenafila foi lançada comercialmente, houve aumento do número de pesquisas sobre o uso de testosterona para tratar desejo sexual hipoativo de mulheres. Outras drogas, como a flibanserina, ginKgo biloba, bupropiona, e o próprio inibidor da PDE-5, igualmente, passaram a ser investigadas com essa finalidade.

8.1 Uso de testosterona e desejo sexual hipoativo feminino nas décadas pré e após o advento dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5

Em nossa revisão, do total de 122 artigos selecionados entre 1988 e 2012, sobre uso de testosterona por mulheres com disfunção sexual, apenas 6 (4,92%) foram publicados entre 1988 e1998 (Gráfico 6), e 116 (95,08%) entre 1999 e 2012 (Gráfico 7). Ao estimarmos o número de pesquisas que empregaram outras drogas, verificou-se que 9,62% dessas ocorreram entre 1988 e 1998 (Gráfico 10) e 90,38%, entre 1999 e 2012 (Gráfico 11).

Por outro lado, quando avaliamos a oscilação anual das 122 publicações, encontradas entre os anos de 1988 e 2012, os estudos que empregam testosterona para tratar desejo sexual hipoativo de mulheres concentram-se entre 2003 e 2007 (58%), sendo que, entre 2008 e 2012,

esse valor declina para 34,42% (Gráfico 9). Já o número de pesquisas que utilizam outras terapias com a mesma finalidade concentra-se entre 2007 e 2012 (67,30%) (Gráfico 13). Percebe-se, então que, no intervalo de tempo onde há diminuição dos trabalhos que empregaram testosterona, ou seja, entre 2008 e 2012, há aumento daqueles que avaliaram outras terapias (Gráfico 14). Esse dado pode sugerir uma preocupação em buscar novas alternativas de solucionar queixas de libido em mulheres.

Ainda cabe lembrar que Traish et al. (2009) investigaram estudos publicados durante 70 anos, ou seja, entre 1930 e 2000, relativos ao uso de androgênios, função e disfunção sexual em mulheres, e observaram que o número desses artigos cresceu entre 1990 e 2000. Esses dados estão representados no gráfico a seguir.

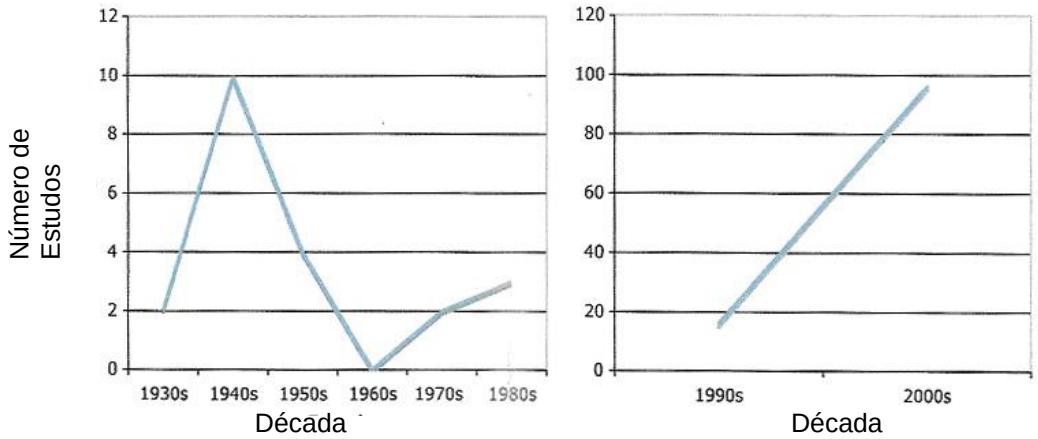

Gráfico 17- Número de estudos sobre androgênios e função ou disfunção sexual em mulheres, publicados entre os anos de 1930 e 2000, separados por décadas em dois períodos distintos (Traish et al., 2009)

Para estudar os riscos e os benefícios do uso de testosterona para tratamento de desejo sexual hipoativo de mulheres, seguimos o posicionamento de Nobre e Bernardo (2006), que colocam o ensaio clínico e randomizado no mais alto nível de evidência científica, por estabelecer

relação de causa e efeito. Assim, selecionamos 20 estudos randomizados e placebo- controlados, pesquisados na década pré e após o advento dos inibidores da PDE-5 (Tabela 4).

Observamos então, que muitas controvérsias ainda persistem e que os riscos e os benefícios não estão claramente estabelecidos, principalmente pela inexistência de coortes de longo tempo. Todas as pesquisas foram realizadas num prazo máximo de 24 semanas.

Assim, os trabalhos que analisaram o risco cardiovascular, além da atuação do androgênio sobre a resposta sexual, concluíram que a utilização da testosterona não aumentava o colesterol total, os triglicérides, o HDL e o LDL e, portanto, não aumentavam o risco de doenças cardíacas (El Hage et al., 2007; Paula et al., 2007).

Cabe lembrar, no entanto, que outros estudos, como de Ling et al. (2002), Mc Crohon et al. (2002), Jassen et al. (2010), Golden et al. (2004) e Sutton-Tyrrell et al. (2005) demonstram que os androgênios favorecem a aterogênese e a trombose e, há trabalho que sugere que os androgênios conferem proteção cardiovascular (Lellano et al., 2010). Em vista disso, ainda há muita contradição.

Outra preocupação com o emprego de testosterona em mulheres é o risco de surgimento de câncer de mama. A análise da Tabela 4, não nos permitiu concluir sobre esse parâmetro, uma vez que os estudos são de curta duração (no máximo de 24 semanas).

Apesar disso, entre cinco importantes trabalhos, realizados com finalidade de correlacionar o uso de testosterona e o câncer de mama, ou seja, o de Hofking, et al. (2007), o de Tamini et al. (2006), o de Ness et al. (2009), o de Jick et al. (2009), e o de Davis et al. (2009), em apenas Tamini et al. (2009), foi observado aumento de risco. É importante lembrar que a testosterona exerce ações antagônicas sobre as mamas, podendo tanto estimular como inibir a proliferação celular. Dado o exposto, concordamos com Davis et al. (2005) e Kenemas et al. (2012) sobre a necessidade de mais investigações de longo prazo.

O risco de hepatopatia, também deve ser avaliado quando se utiliza testosterona. Dentre os trabalhos randomizados e placebo-controlados, selecionados em nossa pesquisa, Paula (2007) fez referência a esse parâmetro e conclue que as enzimas hepáticas não sofrem alteração.

Cabe observar que efeitos indesejáveis sobre a pele, tais como acne e oleosidade, foram observadas nas pesquisas de Braustein et al. (2005), Buster et al. (2005) e Simon et al. (2005).

Em relação aos benefícios da administração dos androgênios, Goldastat et al. (2003) e Floter el al (2002) descrevem melhora no bem estar, sendo que Goldastat et al. (2002) também observam efeito positivo sobre o humor. Porém, El Hage et al. (2007) e Myers et al. (1990) não notaram melhora nem do bem estar e nem do humor, quando utilizaram testosterona para tratar desejo sexual hipoativo de mulheres.

Entre os 20 estudos randomizados e placebo-controlados selecionados, nenhum fez referência à ação da testosterona sobre a qualidade do sono e sobre a cognição

Porém, todos (Tabela-4) demonstram que o uso de testosterona melhora vários aspectos da atividade sexual, tais como o prazer à masturbação (Meyers et al., 1990), o desejo (Davis et al., 1995; Goldstat et al., 2003; Lobo et al., 2003; Braustein et al., 2005; Buster et al., 2005; Simon et al., 2005; Davis et al., 2006; de Paula, 2007; Kingsberg et al., 2007; El Hage et al., 2007; Penteado, 2008), a frequência das relações sexuais (Davis et al., 1995; Shifren et al., 2000; Louie, 2001; Dobs et al., 2002; Lobo et al., 2003; Braustein et al., 2005; Buster et al., 2005; Simon et al., 2005), a satisfação (Davis et al., 1995; Dobs et al., 2002; Braustein et al., 2005; de Paula, 2007; Kingsberg et al., 2007; El Hage et al., 2007), e também o orgasmo (Davis et al., 1995; Shifren et al., 2000; Louie et al., 2001; Davis et al., 2006).

Os benefícios sobre a libido foram encontrados independentemente da via de administração, ou seja, oral, transdérmica ou implante. Porém os estudos que compararam a eficácia e as doses de testosterona, empregadas

pela via transdérmica (150µg ou 300µg), tais como o de Braunstein et al. (2005), o de Shifren et al. (2000), o de Loui et al. (2000) e o de Davis et al. (2008) demonstraram que a ação benéfica sobre a resposta sexual somente era referida quando se empregava a dose de 300µg.

Cabe lembrar que, o tratamento do desejo sexual hipoativo feminino continua sendo um desafio e que, segundo Arlt (2006), a terapia androgênica somente poderá ser instituída com segurança quando as questões como “quem tratar, quando tratar e por quanto tempo” puderem ser respondidas. Lembramos, ainda, que nenhuma das preparações com testosterona, até hoje disponíveis, é oficialmente aprovada para uso em mulheres no Brasil, embora até o presente, a testosterona ainda seja o principal arsenal terapêutico pesquisado para solucionar a diminuição da libido em mulheres.

9 Conclusões

Embora as evidências apontem efeitos positivos da administração de androgênios sobre a resposta sexual feminina, o impacto sobre a saúde física das mulheres, a longo prazo, ainda precisa ser esclarecido. Não há na literatura trabalhos com finalidade de avaliar o uso de testosterona aplicada para resolução de desejo sexual hipoativo de mulheres, comparando esse tratamento nos períodos pré e após o advento dos inibidores da PDE5.

Nessa revisão, encontramos que, nos anos anteriores ao lançamento comercial da sildenafila, vardenafila e tadalafila, as pesquisas com androgênios eram principalmente realizadas com finalidade de tratar miomas, sintomas de climatério, câncer de mamas, dismenorreia, hemorragia uterina e permitiram, apenas, observar que, o hormônio masculino exercia ação sobre a resposta sexual das mulheres.

A partir de 1998, o número de estudos randomizados com objetivo de investigar a ação da testosterona sobre o desejo sexual hipoativo feminino cresceu de 10% para 90%, sendo que, essas pesquisas confirmaram o efeito positivo da administração de testosterona sobre a libido. Esse aumento foi expressivo e forneceu evidência de que o advento dos inibidores da PDE5 determinou a necessidade de mais investigações, para solucionar as queixas de libido das mulheres, e assim, adaptá-las sexualmente aos parceiros, que anteriormente eram disfuncionais.

Apesar de não haver dúvida sobre a atuação favorável da testosterona sobre a resposta sexual feminina, os estudos randomizados realizados com essa finalidade, entre 1998 e 2012 foram de curta duração (no máximo 24 semanas) e, portanto, não é possível concluir sobre os efeitos colaterais dessa administração, a longo prazo. Porém, pode-se afirmar que, dentro do tempo avaliado, não foi encontrado impacto negativo importante sobre a saúde física das mulheres que se submeteram a esse tratamento.

Também, as controvérsias sobre o diagnóstico de hipoandrogenismo feminino, existentes antes do advento dos iPDE-5, não foram solucionadas.

Portanto, apesar do número de trabalhos ter aumentado nos últimos anos, o uso de testosterona para o desejo sexual hipoativo em mulheres não é um consenso.

10 Referências

1- Abdallah RT, Simon JA. Testosterone therapy in women: its role in the management of hypoactive sexual desire disorder. Int J Impot Res. 2007 Sep-Oct; 19(5): 458-463.

2- Abdo C. Descobrimento sexual do Brasil. São Paulo: Summus; 2004.

3- Akin F, Bastemir M, Alkis E, Kaptanoglu B. SHBG levels correlate with insulin resistance in postmenopausal women. Eur J Intern Med. 2009; 20:162-167.

4- Al-Imari L, Wolfman WL. The safety of testosterone therapy in women. J Obstet Gynaecol Can. 2012 Set; 34(9): 859-65.

5- Amato P, Buster JE. Diagnosis and treatment of hypoactive sexual desire disorder. Clin Obstet Gynecol. 2009 Dec; 52(4): 666-74.

6- Andersen ML, Alvarenga TF, Mazaro-Costa R, Hachul HC, Tufik S. The association of testosterone, sleep, and sexual function in men and women. Brain Res. 2011 Oct 6; 1416: 80-104.

7- Andersen, ML, Tufik S. The effects of testosterone on sleep and sleep-disordered breathing in men: its bidirectional interaction with erectile function. Sleep Med Rev. 2008; 12(5): 365-379.

8- Argiolas A, Melis MR. The neurophysiology of the sexual cycle. J Endocrinol Invest. 2003; 26(3): 20-2.

9- Argiolas A. Neuropeptide and sexual behaviour. Neurosci Biobehav Rev. 1999; 23(8): 1127-1142.

10- Arlt W. Androgen therapy in women. Euro J Endocrinol. 2006; 154: 1-11.

11- Arlt W. Dehydroepiandrosterone and ageing. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2004;18(3): 363-380.

12- Avis NE, Zhao X, Johannes CB, Ory M, Brockwell S, Greendale GA. Correlates of sexual function among multi-ethnic middle-aged women: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Menopause. 2005 Jul-Aug;12(4): 385-98.

13- Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Davis S, Dennerstein L, Goldstein I, Guay A, Leiblum S, Lobo R, Notelovitz M, Rosen R, Sarrel P, Sherwin B, Simon J, Simpson E, Shifren J, Spark R, Traish A. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. Fertil Steril. 2002 Apr; 77(4): 660-665.

14- Bancroft J, Cawood EH. Androgens and the menopause; a study of 40-60-year-old women. Clin Endocrinol (Oxf). 1996 Nov; 45(5): 577-87.

15- Bancroft J. The endocrinology of sexual arousal. J Endocrinol. 2005; 186(3): 411-427.

16- Barrett-Connor E, Dam TT, Stone K, Harrison SL, Redline S, Orwoll E. The association of testosterone levels with overall sleep quality, sleep architecture, and sleep-disordered breathing. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(7): 2602-2609.

17- Barrett-Connor E, Timmons C, Young R, Wiita B. Interim safety analysis of a two-year study comparing oral estrogen-androgen and conjugated

estrogens in surgically menopausal women. J Womens Health. 1996; 5: 593-602.

18- Basaria S, Dobs AS. Controversies regarding transdermal androgen therapy in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metabol. 2006 Dec; 91(12): 4743-52

19- Basson R. Clinical practice. Sexual desire and arousal disorders in women. N Engl J Med. 2006 Apr 6; 354(14): 1497-1506.

20- Basson R. Hormones and sexuality: current complexities and future directions. Maturitas. 2007 May 20; 57(1): 66-70.

21- Basson R. Pharmacotherapy for women's sexual dysfunction. Expert Opin Pharmacother. 2009 Jul; 10(10): 1631-48.

22- Berman JR, Berman LA, Werbin TJ, Flaherty EE, Leahy NM, Goldstein I. Clinical evaluation of female sexual function: effects of age and estrogen status on subjective and physiologic sexual responses. Int J Impot Res. 1999; 11(Suppl 1): S31-S38.

23- Bhasin S, Enzlin P, Coviello A, Basson R. Sexual dysfunction in men and women with endocrine disorders. Lancet. 2007 Feb 17; 369: 597-611.

24- Bixo M, Backstrom T, Winblad B, Andersson A. Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states. J Steroid Biochem Mol Biol. 1995 December; 55(3-4): 297-303.

25- Blümel JE, Del Pino M, Aprikian D, Vallejo S, Sarrá S, Castelo-Branco C. Effect of androgens combined with hormone therapy on quality of life

in post-menopausal women with sexual dysfunction. Gynecol. Endocrinol. 2008 Dec; 24(12): 691-5.

26- Borst SE, Mulligan T. Testosterone replacement therapy for older men. Clin Interv Aging. 2007; 2(4): 561-566.

27- Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C, Buch A, Watts NB. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: A randomized, placebo controlled trial. Arch Intern Med. 2005; 165:1582-9.

28- Braunstein GD. Androgen insufficiency in women. Growth Horm IGF Res. 2006 Jul; 16 Suppl A: S109-17.

29- Braunstein GD. Androgen insufficiency in women: summary of critical issues. Fertil Steril. 2002 Apr; 77 Suppl 4: S94-9.

30- Braunstein GD. Management of female sexual dysfunction in postmenopausal women by testosterone administration: safety issues and controversies. J Sex Med. 2007; 4: 859-866.

31- Burger HG, Dudley EC, Cui J, Dennerstein L, Hopper JL. A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Aug; 85(8): 2832-2838.

32- 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 May; 3(2): 73-8.

33- Burger HG. Should testosterone be added to estrogen-progestin therapy for breast protection? Menopause. 2007 Mar-Apr; 14(2): 159-162.

34- Burl VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. Hypertension. 1995; 25: 305-313.

35- Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, Rodenberg CA, Wekselman K, Casson P. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. Obstet Gynecol. 2005 May; 105 (5 Pt 1): 944-952.

36- Buvat J. Androgen therapy with dehydroepiandrosterone. World J Urol. 2003 Nov; 21(5): 346-55.

37- Calderon-Margalit R, Schwartz SM, Wellons MF, Lewis CE, Daviglus ML, Schreiner PJ, Williams OD, Sternfeld B, Carr JJ, O'Leary DH, Sidney S, Friedlander Y, Siscovick DS. Prospective association of serum androgens and sex hormone-binding globulin with subclinical cardiovascular disease in young adult women: the 'Coronary Artery Risk Development in Young Adults' women's study. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 4424-4431.

38- Caldwell JD. A sexual arousability model involving steroid effects at the plasma membrane. Neurosci Biobehav Rev. 2002 Jan; 26 (1): 13-30.

39- Całka J. The role of nitric oxide in the hypothalamic control of LHRH and oxytocin release, sexual behavior and aging of the LHRH and oxytocin neurons. Folia Histochem Cytobiol. 2006; 44(1): 3-12.

40- Cameron DR, Braunstein GD. The use of dehydroepiandrosterone therapy in clinical practice. Treat Endocrinol. 2005; 4(2): 95-114.

41- Corona G, Petrone L, Mannucci E, Ricca V, Balercia G, Giommi R, Forti G, Maggi M. The impotent couple: low desire. Int J Androl. 2005 Dec; 28 Suppl 2: 46-52.

42- Davis SR, Braunstein GD. Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. J Sex Med. 2012 Apr; 9 (4): 1134-48.

43- Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. JAMA. 2005 Jul; 294 (1): 91-96.

44- Davis SR, McCloud P, Strauss BJ, Burger H. Testosterone enhances estradiol's effects on postmenopausal bone density and sexuality. Maturitas. 1995; 21: 227-23.

45- Davis SR, Papalia MA, Norman RJ, O'Neill S, Redelman M, Williamson M, Stuckey BG, Wlodarczyk J, Gardner K, Humberstone A. 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 Apr; 148(8): 569-77.

46- Davis SR, van der Mooren MJ, van Lunsen RH, Lopes P, Ribot C, 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. 2006 May-Jun; 13(3): 387-396.

47- Davis SR, Wolfe R, Farrugia H, Bell RJ. The incidence of invasive breast cancer among women prescribed testosterone for low libido. J Sex Med. 2009; 6 (7): 1850-6.

48- Davis SR. Cardiovascular and cancer safety of testosterone in women. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011; 18(3): 198-203.

49- Davis SR. The clinical use of androgens in female sexual disorders. J Sex Marital Ther. 1998; 24(3): 153-163.

50- Davis SR. When to suspect androgen deficiency other than at menopause. Fertil Steril. 2002; 77: 68-71.

51- Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Jul; 90(7): 3847-3853.

52- Davison SL, Davis SR. Androgenic hormones and aging--the link with female sexual function. Horm Behav. 2011 May; 59(5): 745-53.

53- Davison SL. Davis S.R. Androgens in women. J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 Jun; 85(2-5): 363-6

54- Demers LM. Androgen deficiency in women; role of accurate testosterone measurements. Maturitas. 2010 Sep; 67(1): 39-45.

55- Dennerstein L, Koochaki PE, Barton I, Graziottin A. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. J Sex Med. 2006; 3: 212-222.

56- Dennerstein L, Randolph J, Taffe J, Dudley E, Burger H. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. Fertil Steril. 2002; 77: S42-S48.

57- Dimitrakakis C. Androgens and breast cancer in men and women. Endocrinol Metab Clin North Am. 2011; 40 (3): 533-547.

58- Dobs AS, Nguyen T, Pace C, Roberts CP. Differential effects of oral estrogen versus oral estrogen-androgen replacement therapy on body composition in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(4): 1509-1516.

59- DSM-IV-TR. Diagnostic and statistical manual of mental disorder. 4th edition text revision, 2000. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

60- El-Hage G, Eden JA, Manga RZA. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the effect of testosterone cream on the sexual motivation of menopausal hysterectomized women with hypoactive sexual desire disorder. Climacteric. 2007 Aug; 10(4): 335-43.

61- Feldhaus-Dahir M. The causes and prevalence of hypoactive sexual desire disorder: part I. Urol Nurs. 2009 Jul-Aug; 29(4): 259-263.

62- Fernández-Guasti A, Escalante AL, Ahlenius S, Hillegaart V, Larsson K. Stimulation of 5-HT1 receptors in brain regions and its effects on male rat sexual behavior. Euro J Pharmacol. 1992 Jan; 210 (2): 121-129.

63- Fernandes CE, Rennó Jr J, Nahas EAP, Nilson RM, Ferreira JAS, Machado RB, Peixoto S. Síndrome de insuficiência androgênica-critérios diagnósticos e terapêuticos. Revista de Psiquiatria Clínica. 2006; 33 (3): 152-161.

64- Floter A, Nathorst-Boos J, Carlstrom K, Schoultz B. Addition of testosterone to estrogen replacement in oophorectomized women: effects on sexuality and well-being. Climacteric. 2002; 5: 357-365.

65- Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(3): 1175-1180.

66- Fonseca HP, Scapinelli A, Aoki T, Aldrighi JM. Deficiência androgênica na mulher. Rev Assoc Med Bras. 2010; 56 (5): 570-582.

67- Garnett T, Studd J, Watson N, Savvas MA. Cross-sectional study of the effects of long-term percutaneous hormone replacement therapy on bone density. Obstet Gynecol. 1991 Dec; 78(6): 1002-1007.

68- Gelfand MM, Wiita B. Androgen and estrogen androgen hormone replacement therapy: A review of the safety literature, 1941–1996. Clin Ther. 1997; 19: 383-404; discussion 367-368.

69- Gelfand MM. Sexuality among older women. J Womens Health Gend Based Med. 2000; 9 Suppl 1: S15-20.

70- Glaser R, York AE., Dimitrakakis C. Beneficial effects of testosterone therapy in women measured by the validated Menopause Rating Scale (MRS). Maturitas. 2011; 68: 355-361.

71- Golden SH, Ding J, Szklo M, Schmidt MI, Duncan BB, Dobs A. Glucose and insulin components of the metabolic syndrome are associated with hyperandrogenism in postmenopausal women. The atherosclerosis risk in communities study. Am J Epidemiol. 2004; 160: 540-548.

72- Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis SR. Transdermal testosterone therapy improves wellbeing, mood, and sexual function in premenopausal women. Menopause. 2003; 10: 390-398.

73- Graham CA. Medicalization of women's sexual problems: a different story? J Sex Marital Ther. 2007 Oct-Dec; 33(5): 443-447.

74- Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. Menopause. 2004 Nov-Dec; 11(6 Pt 2): 766-77.

75- Guay A, Munarriz R, Jacobson J, Talakoub L, Traish A, Quirk F, Goldstein I, Spark R. Serum androgen levels in healthy premenopausal women with and without sexual dysfunction: Part A. Serum androgen levels in women aged 20–49 years with no complaints of sexual dysfunction. Int J Impot Res. 2004; 16(2): 112-120.

76- Guay AT. Screening for androgen deficiency in women: methodological and interpretive issues. Fertil Steril. 2002 Apr; 77 Suppl 4:S83-8.

77- Halaris A. Neurochemical aspects of the sexual response cycle. CNS Spectr. 2003 Mar; 8(3): 211-216.

78- Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor (AR) coregulators: an overview. Endocr Rev. 2002; 23: 175-200.

79- Hofling M, Hirschberg AL, Skoog L, Tani E, Hägerström T, von Schoultz B. Testosterone inhibits estrogen/progestogen-induced breast cell proliferation in postmenopausal women. Menopause. 2007; 14 (2): 183-190.

80- Hull EM, Lorrain DS, Du J, Matuszewich L, Lumley LA, Putnam SK, Moses J. Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. Behav Brain Res. 1999 Nov; 105 (1): 105-116.

81- Janssen I, Powell LH, Kazlauskaite R, Dugan SA. Testosterone and visceral fat in midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. Obesity (Silver Spring). 2010; 18: 604-610.

82- Jick SS, Hagberg KW, Kaye JA, Jick H. Postmenopausal estrogen-containing hormone therapy and the risk of breast cancer. Obstet Gynecol. 2009; 113(1): 74-80.

83- Johnson CE, Berman JR. The role of androgens in hormone replacement therapy. Expert Opin Pharmacother. 2005 Sep; 6(11): 1815-31.

84- Kenemans P, van der Mooren MJ. Androgens and breast cancer risk. Gynecol Endocrinol. 2012 Mar; 28 (1):46-49.

85- Kingsberg S, Shifren J, Wekselman K, Rodenberg C, Koochaki P, Derogatis L. Evaluation of the clinical relevance of benefits associated with transdermal testosterone treatment in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder. J Sex Med. 2007 Jul; 4 (4 Pt 1): 1001-1008.

86- Kingsberg S. Testosterone treatment for hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. J Sex Med. 2007 Mar; 4 Suppl 3: 227-234.

87- Knauthe R, Diel P, Hegele-Hartung C, Engelhaupt A, Fritzemeier KH. Sexual dimorphism of steroid hormone receptor messenger ribonucleic

acid expression and hormonal regulation in rat vascular tissue. Endocrinology. 1996; 137: 3220-3227.

88- Kotsopoulos J, Narod SA. Androgens and breast cancer. Steroids. 2012; 77: 1-9.

89- Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Bélanger A, Simard J, Lin SX, Pelletier G. Endocrine and intracrine sources of androgens in women: inhibition of breast cancer and other roles of androgens and their precursor dehydroepiandrosterone. Endocr Rev. 2003 Apr; 24 (2): 152-82.

90- Labrie F, Luu-The V, Labrie C, Simard J. DHEA and its transformation into androgens and estrogens in peripheral target tissues: intracrinology. Front Neuroendocrinol. 2001 Jul; 22 (3): 185-212.

91- Labrie F. Intracrinology. Mol Cell Endocrinol. 1991; 78: C113-C118.

92- Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, von Mühlen D. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. J Clin Endocrinol Metab. 2000 Feb; 85(2): 645-51.

93- Leão LC, Durat MP, Silva DM, Bahia PR, Coeli CM, Farias MLF. Influence of methyltestosterone postmenopausal therapy on plasma lipids, inflammatory factors, glucose metabolism and visceral fat: a randomized study. Eur J Endocrinol. 2006; 154: 131-139.

94- Leiblum SR, Koochaki PE, Rodenberg CA, Barton IP, Rosen RC. Women’s International Study of Health and Sexuality (WISHeS) Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US

results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS). Menopause. 2006 Jan-Feb; 13 (1): 46-56.

95- Lellamo F, Volterrani M, Caminiti G, Karam R, Massaro R, Fini M, Collins P, Rosano GM. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Am Coll Cardiol. 2010; 56: 1310-1316.

96- Lin AL, Schultz JJ, Brenne RM, Shain SA. Sexual dimorphism characterize baboon myocardial androgen receptors but not myocardial estrogen and progesterone receptors. J Steroid Biochem Mol Biol. 1990; 37(1): 85-95.

97- Ling S, Dai A, Williams MR, Myles K, Dilley RJ, Komesaroff PA, Sudhir K. Testosterone (T) enhances apoptosis-related damage in human vascular endothelial cells. Endocrinology. 2002; 143: 1119-1125.

98- Lobo RA, Rosen RC, Yang HM, Block B, van der Hoop RG. Comparative effects of oral esterified estrogens with and without methyltestosterone on endocrine profiles and dimensions of sexual function in postmenopausal women with hypoactive sexual desire. Fertil Steril. 2003; 79: 1341-1352.

99- Lobo RA. Androgens in postmenopausal women: production, possible role, and replacement options. Obstet Gynecol Surv. 2001; 56 (6): 361-376.

100- Louie KD. Transdermal testosterone replacement to improve women's sexual functioning. Can Fam Physician. 2001 Aug; 47: 1571-3.

101- Martin-Du Pan R. Androgen deficiency in women: indication and risks of testosterone or DHEA treatment. Rev Med Suisse. 2007 Mar 28; 3(104): 792-796.

102- Martinez L. Testosterone for women's sexual health disorders: making our voices heard. AWHONN Lifelines. 2006 Jun-Jul; 10(3): 210-1.

103- Mazer NA, Shifren JL. Transdermal testosterone for women: a new physiological approach for androgen therapy. Obstet Gynecol Surv. 2003 Jul; 58(7): 489-500.

104- McCrohon JA, Death AK, Nakhla A, Jessup W, Handelsma DJ, Stanley KK, Celermajer DS. Androgen receptor expression is greater in macrophages from male than from female donors. A sex difference with implications for atherosclerosis. Circulation. 2002; 101: 224-226.

105- Meston CM, Frohlich PF. The neurobiology of sexual function. Arch Gen Psychiatry. 2000 Nov; 57(11): 1012-1030.

106- Mishra G, Kuh D. Sexual functioning throughout menopause: the perceptions of women in a British cohort. Menopause. 2006: 13 (6): 880-890.

107- Mukherjee TK, Dinh H, Chaudhuri G, Nathan L. Testosterone attenuates expression of vascular cell adhesion molecule-1 by conversion to estradiol by aromatase in endothelial cells: implications in atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99: 4055-4060.

108- Mushayandebvu T, Castracane VD, Gimpel T, Adel T, Santoro N. Evidence for diminished midcycle ovarian androgen production in older reproductive aged women. Fertil Steril. 1996 Apr; 65(4): 721-3.

109- Musicki B, Liu T, Lagoda GA, Bivalacqua TJ, Strong TD, Burnett AL. Endothelial nitric oxide synthase regulation in female genital tract structures. J Sex Med. 2009 Mar; 6(Suppl 3): 247-53.

110- Myers LS, Dixen J, Morrissette D, Carmichael M, Davidson JM. Effects of estrogen, androgen, and progestin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1990; 70: 1124-1131.

111- Myers LS, Dixen J, Morrissette D, Carmichael M, Davidson JM. Effects of estrogen, androgen, and progestin on sexual psychophysiology and behavior in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1990; (70): 1124-1131.

112- NAMS POSITION STATEMENT-The role of testosterone therapy in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. Menopause*. 2005;* 12(5): 497-511.

113- Nappi RE, Detaddei S, Ferdeghini F, Brundu B, Sommacal A, Polatti F. Role of testosterone in feminine sexuality. J Endocrinol Invest. 2003; 26 (3 Suppl): 97-101.

114- Nappi RE, Lachowsky M. Menopause and sexuality: prevalence of symptoms and impact on quality of life. Maturitas. 2009 Jun; 20:63(2):138-141.

115- Nappi RE, Wawra K, Schmitt S.Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women. Gynecol Endocrinol. 2006 Jun; 22(6): 318-23.

116- Nathorst-Böös J, Jarkander-Rolff M, Carlström K, Flöter A, von Schoultz B. Percutaneous administration of testosterone gel in postmenopausal

women--a pharmacological study. Gynecol Endocrinol. 2005 May; 20(5): 243-8.

117- Ness RB, Albano JD, McTiernan A, Cauley JA. Influence of estrogen plus testosterone supplementation on breast cancer. Arch Intern Med. 2009; 169(1): 41-46.

118- Nestler JE, Strauss JF III. Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am.1991; 20: 807-823.

119- Nobre M, Bernardo W. Prática clínica baseada em evidência. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2006.

120- Obasanjo IO, Clarkson TB, Weaver DS. Effects of the anabolic steroid nondrolone decanoate on plasma lipids and coronary arteries of female cynomolgus macaques. Metabolism. 1996; 45: 463-468.

121- Palacios S. Androgens and female sexual function. Maturitas. 2007 May 20; 57(1): 61-65.

122- Palacios S. Hypoactive Sexual Desire Disorder and current pharmacotherapeutic options in women. Womens Health (Lond Engl). 2011 Jan; 7(1): 95-107.

123- Palacios S. Womens Health. Long Engl. 2011 Jan; 7(1): 95-107.

124- 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 Apr; 13 (2): 121-31.

125- Papalia MA, Davis SR. What is the rationale for androgen therapy for women? Treat Endocrinol. 2003; 2(2): 77-84.

126- Paula FJ, Soares JM Jr, Haidar MA, Lima GR, Baracat EC. The benefits of androgens combined with hormone replacement therapy regarding to patients with postmenopausal sexual symptoms. Maturitas. 2007 Jan; 56 (1): 69-77.

127- Penteado SR, Fonseca AM, Bagnoli VR, Abdo CH, Júnior JM, Baracat EC. Effects of the addition of methyltestosterone to combined hormone therapy with estrogens and progestogens on sexual energy and on orgasm in postmenopausal women. Climacteric. 2008 Feb; 11(1): 17-25.

128- Phillips E, Bauman C. Safety surveillance of esterified estrogens-methyltestosterone (Estratest and Estratest HS) replacement therapy in the United States. Clin Ther 1997; 19:1070-84.

129- Pike CJ, Carroll JC, Rosario ER, Barron AM. Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. Front Neuroendocrinol. 2009; 30(2): 239-58.

130- Roselli CE, Thornton JE, Chambers KC. Age-related deficits in brain estrogen receptors and sexual behavior of male rats. Behav Neurosci. 1993; 107(1): 202-209.

131- Rowland DL. Neurobiology of sexual response in men and women. CNS Spectr. 2006; 11(9): 6-12.

132- Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. Chest. 2002; 122(6): 2165-2182.

133- Santoro N, Torrens J, Crawford S, Allsworth JE, Finkelstein JS, Gold EB, Korenman S, Lasley WL, Luborsky JL, McConnell D, Sowers MF, Weiss G. Correlates of circulating androgens in mid-life women: the study of women's health across the nation. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Aug; 90(8): 4836-4845.

134- Sarrel P, Dobay B, Wiita B. Estrogen and estrogen–androgen replacement in postmenopausal women dissatisfied with estrogenonly therapy. J Reprod Med.1998; 43: 847-856.

135- Sarrel PM. Androgen deficiency: menopause and estrogen-related factors. Fertil Steril. 2002 Apr; 77 Suppl 4: S63-67.

136- Sarrel PM. Sexuality and menopause. Obstet Gynecol. 1990 Apr; 75(4): 26S-30S; discussion 31S-35S.

137- Sato S, Braham CS, Putnam SK, Hull EM. Neuronal nitric oxide synthase and gonadal steroid interaction in the MPOA of male rats: co-localization and testosterone- induced restoration of copulation and nNOS immunoreactivity. Brain Res. 2005 May 10; 1043 (1-2): 205-213.

138- Schwenkhagen A, Studd J. Role of testosterone in the treatment of hypoactive sexual desire disorder. Maturitas. 2009; 63(2): 152-159.

139- Schwenkhagen A. Hormonal changes in menopause and implications on sexual health. J Sex Med. 2007 Mar; 4(3): 220-226.

140- Segraves R, Woodard T. Female hypoactive sexual desire disorder: History and current status. J Sex Med. 2006 May; 3(3): 408-18.

141- Sherwin BB. Randomized clinical trials of combined estrogen-androgen preparations: effects on sexual functioning. Fertil Steril. 2002 Apr; 77 Suppl 4: S49-54.

142- Sherwin BB. Sex hormones and psychological functioning in postmenopausal women. Exp Gerontol. 1994 May-Aug; 29(3-4): 423-30.

143- Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, Casson PR, Buster JE, Redmond GP, Burki RE, Ginsburg ES, Rosen RC, Leiblum SR, Caramelli KE, Mazer NA. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. N Engl J Med. 2000; 343(10): 682-688.

144- Shifren JL, Davis SR, Moreau M, Waldbaum A, Bouchard C, DeRogatis L, Derzko C, Bearnson P, Kakos N, O'Neill S, Levine S, Wekselman K,Buch A, Rodenberg C, Kroll R. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 study. Menopause. 2006 Sep-Oct; 13: 770-779.

145- Shifren JL. Androgen deficiency in the oophorectomized woman. Fertil Steril. 2002 Apr; 77 (4): S60-2.

146- Shifren JL. The role of androgens in female sexual dysfunction. Mayo Clin Proc. 2004 Apr; 79(4 Suppl): S19-24.

147- Shufelt CL, Braunstein GD. Safety of testosterone use in women. Maturitas. 2009 May 20; 63(1): 63-66.

148- Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, Utian W, Katz M, Miller S, Waldbaum A, Bouchard C, Derzko C, Buch A, Rodenberg C, Lucas J,

Davis S. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. J Clin Endocrinol Metab. 2005 Sep; 90(9): 5226-5233.

149- Simon JA. Estrogen replacement therapy: effects on the endogenous androgen milieu. Fertil Steril. 2002 Apr; 77(4): S77-82.

150- Simon JA. Low sexual desire--is it all in her head? Pathophysiology, diagnosis, and treatment of hypoactive sexual desire disorder. Postgrad Med. 2010 Nov; 122(6): 128-36.

151- Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Oct 19; (4).

152- Somboonporn W. Testosterone therapy for postmenopausal women: efficacy and safety. Semin Reprod Med. 2006 Apr; 24(2): 115-24.

153- Sowers MF, Zheng H, Kravitz HM, Matthews K, Bromberger JT, Gold EB, Owens J, Consens F, Hall M. Sex steroid hormone profiles are related to sleep measures from polysomnography and the Pittsburgh Sleep Quality Index. Sleep. 2008; 31(10): 1339-1349.

154- Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Matthews KA, Chae C, Lasley BL, Brockwell S, Pasternak RC, Lloyd-Jones D, Sowers MF, Torréns JI. Sex hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN). Circulation. 2005; 111: 1242-1249.

155- Tamimi RM, Hankinson SE, Chen WY, Rosner B, Colditz G. A. Combined estrogen and testosterone use and risk of breast cancer in postmenopausal women. Arch Intern Med. 2006; 166(14): 1483-1489.

156- Tillmann HC, Krüger UH, Manfred S. Prolactinergic and dopaminergic mechanisms underlying sexual arousal and orgasm in humans. World J Urolol. 2005; 23: 130-138.

157- Traish A, Guay AT, Spark RF, Testosterone Therapy in Women Study Group. Are the Endocrine Society's Clinical Practice Guidelines on Androgen Therapy in Women misguided? A commentary. J Sex Med. 2007 Sep; 4(5): 1223-1234.

158- Traish AM, Feeley RJ, Guay AT. Testosterone therapy in women with gynecological and sexual disorders: a triumph of clinical endocrinology from 1938 to 2008. J Sex Med. 2009 Feb; 6(2): 334-51.

159- Traish AM, Kim NN, Munarriz R, Moreland R, Goldstein I. Biochemical and physiological mechanisms of female genital sexual arousal. Arch Sex Behav. 2002 Oct; 31(5): 393-400.

160- 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 Jun; 37(6): 773-81.

161- Van Staa TP, Sprafka JM. Study of adverse outcomes in women using testosterone therapy. Maturitas. 2009; 62:76-80.

162- Veldhuis JD, Iranmanesh A, Godschalk M, Mulligan T. Older men manifest multifold synchrony disruption of reproductive neurohormone outflow. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(4):1477-1486.

163- Vidal AH, Vaughn BV. Testosterone levels in sleep related breathin disorders. Sleep. 2001; 24: A297-A298.

164- von Schoultz B. Androgens and the breast. Maturitas. 2007; 57: 47-49.

165- Wang C, Swerdloff RS. Androgen replacement therapy. Ann Med. 1997; 29(5): 365-70.

166- Warnock JK, Swanson SG, Borel RW, Zipfel LM, Brennan JJ; ESTRATEST Clinical Study Group. Combined esterified estrogens and methyltestosterone versus esterified estrogens alone in the treatment of loss of sexual interest in surgically menopausal women. Menopause. 2005; 12: 374–384.

167- West SL, D'Aloisio AA, Agans RP, Kalsbeek WD, Borisov NN, Thorp JM. Prevalence of low sexual desire and hypoactive sexual desire disorder in a nationally representative sample of US women**.** Arch Intern Med. 2008; 168(13): 1441-1449.

168- White WB, Grady D, Giudice LC, Berry SM, Zborowski J, Snabes MC. A cardiovascular safety study of LibiGel (testosterone gel) in postmenopausal women with elevated cardiovascular risk and hypoactive sexual desire disorder. Am Heart J. 2012 Jan; 163 (1): 27-32.

169- Wierman ME, Basson R, Davis SR, Khosla S, Miller KK, Rosner W, Santoro N. Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Oct; 91(10): 3697-710.

170- Wierman ME, Nappi RE, Avis N, Davis SR, Labrie F, Rosner W, Shifren JL. Endocrine aspects of women's sexual function. J Sex Med. 2010 Jan; 7(1 Pt 2): 561-85.

171- Wiinber N, Hoegholm A, Christensen H, Bang L, Mikkelsen K, Nielsen P, Svendsen T, Kampmann J, Madsen N, Bentzon M. 24-h Ambulatory blood pressure in 352 normal Danish subjects, related to age and gender. Am J Hypertens. 1995; 8: 978-986.

172- Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. Hum Fertil. 2000; 3: 101-105.

173- Wolf OT, Kirschbaum C. Endogenous estradiol and testosterone levels are associated with cognitive performance in older women and men. Horm Behav. 2002; 41: 259-66.

174- Woods NF, Mitchell ES, Adams C. Memory functioning among midlife women: observations from the Seattle Midlife Women’s Health Study. Menopause. 2000; 7: 257-65.

175- Woods NF, Smith-Dijulio K, Percival DB, Tao EY, Taylor HJ, Mitchell ES. Symptoms during the menopausal transition and early post menopause and their relation to endocrine levels over time: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. J Womens Health. 2007; 16(5): 667-677.

176- Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, McGrath B, Davis SR. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and-independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. J Clin Endocrinol Metab. 2001 January; 86 (1): 158–61.

177- Wylie K, Rees M, Hackett G, Anderson R, Bouloux PM, Cust M, Goldmeier D, Kell P, Terry T, Trinick T, Wu F. Androgens, health and sexuality in women and men. Hum Fertil (Camb). 2010 Dec; 13(4): 277-97.

178- Zumoff B, Strain GW, Miller LK, Rosner W. Twenty-four-hour mean plasma testosterone concentration declines with age in normal premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Apr; 80(4):1429-30.