

# A acurácia da Escala de Experiência Sexual do Arizona (ASEX) para identificar disfunção sexual em pacientes do espectro da esquizofrenia

The accuracy of the Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) to identify sexual dysfunction in patients of the schizophrenia spectrum

LUCIANA VARGAS ALVES NUNES<sup>1</sup>, LUIZ HENRIQUE JUNQUEIRA DIECKMANN<sup>1</sup>, FERNANDO SARGO LACAZ<sup>1</sup>,  
RODRIGO BRESSAN<sup>1</sup>, TIEMI MATSUO<sup>2</sup>, JAIR DE JESUS MARI<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Médico do Departamento de Psiquiatria da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp)\*.

<sup>2</sup> Professor Doutor do Departamento de Estatística da Universidade Estadual de Londrina (UEL).

<sup>3</sup> Departamento de Psiquiatria da Unifesp, professor visitante honorário, Departamento de Serviços de Saúde e Pesquisa Populacional, Instituto de Psiquiatria, King's College, University of London.

Recebido: 21/1/2009 – Aceito: 17/3/2009

## Resumo

**Contexto:** A disfunção sexual é frequente entre pacientes com esquizofrenia, sendo relatada como um dos mais incômodos efeitos adversos dos antipsicóticos, e está diretamente relacionada com adesão ao tratamento. **Objetivos:** a) avaliar a acurácia da Escala de Experiência Sexual do Arizona (ASEX) para identificar a disfunção sexual; b) avaliar a frequência da disfunção sexual em uma amostra de pacientes do espectro da esquizofrenia em tratamento com antipsicóticos; e c) investigar o efeito dos diferentes antipsicóticos na função sexual. **Método:** Pacientes ambulatoriais com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo foram entrevistados por meio de questionários: ASEX e escala Dickson-Glazer (DGSFi) para avaliação do funcionamento sexual, em uma única entrevista. **Resultados:** Cento e trinta e sete pacientes foram entrevistados. A sensibilidade e a especificidade da ASEX em relação à DGSFi foram: 80,8% (95% IC = 70,0%-88,5%) e 88,1% (95% IC = 76,5%-94,7%), e a taxa de classificação incorreta foi 9,5%. A curva ROC comparando a pontuação da ASEX e da DGSFi revelou valor de 0,93 (IC = 0,879-0,970) com o ponto de corte da ASEX encontrado sendo 14/15. A disfunção sexual foi mais alta entre as mulheres (79,2%) que nos homens (33,3%) ( $\chi^2 = 27,41$ ,  $gl = 1$ ,  $p < 0,001$ ). **Conclusão:** Os pacientes em tratamento com antipsicóticos mostraram alta frequência de queixas sexuais e a ASEX provou ser um instrumento eficaz para identificar disfunção sexual em amostra de pacientes ambulatoriais do espectro da esquizofrenia. As mulheres apresentaram frequência mais alta de disfunção, e desejo sexual e habilidade para alcançar orgasmo foram as áreas mais afetadas. O uso de antipsicóticos, principalmente o uso de combinações, foi associado com piora do funcionamento sexual.

Nunes LVA, et al. / *Rev Psiq Clín.* 2009;36(5):182-9

**Palavras-chaves:** Esquizofrenia, disfunção sexual, antipsicóticos, ASEX.

## Abstract

**Background:** Sexual dysfunction is frequent in patients with schizophrenia, it is reported as one of the most distressing antipsychotic's adverse effects and it is directly related to treatment compliance. **Objectives:** a) to evaluate the accuracy of the Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) to identify sexual dysfunction; b) to assess the frequency of sexual dysfunction in a sample of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder under antipsychotic therapy; and c) to investigate the effect of different antipsychotics on sexual function. **Method:** Outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder were asked to fulfill both the ASEX and the Dickson Glazer Scale for the Assessment of Sexual Functioning Inventory (DGSFi) at a single interview. **Results:** 137 patients were interviewed.

The sensitivity and specificity of the ASEX in relation to DGSFi were: 80.8%, (95% CI = 70.0%-88.5%) and 88.1% (95% CI = 76.5%-94.7%), and the misclassification rate was 9.5%. The ROC curve comparing the ASEX and the DGSFi scores revealed a value of 0.93 (CI = 0.879-0.970), with the optimum cut-off point of ASEX being 14/15. Sexual dysfunction measured was higher in females (79.2%) than in males (33.3%) ( $\chi^2 = 27.41$ , d.f. = 1,  $p < 0.001$ ). **Discussion:** Patients under antipsychotic treatment showed a high level of sexual complaints, and the ASEX proved to be an accurate instrument to identify sexual dysfunction in an outpatient sample of patients with schizophrenia spectrum. Females showed a higher frequency of sexual dysfunctions and sexual drive and ability to reach orgasm were the most affected areas. The use of antipsychotics, especially the combinations, was more likely to impair sexual functioning.

Nunes LVA, et al. / Rev Psiq Clín. 2009;36(5):182-9

**Keywords:** Schizophrenia, sexual dysfunction, antipsychotics, ASEX.

## Introdução

O tratamento de longo prazo é indicado para todos os pacientes com esquizofrenia<sup>1</sup>. As medicações antipsicóticas são um grande benefício para a maior parte dos transtornos psicóticos, mas o tratamento pode estar associado a potenciais e desagradáveis efeitos adversos<sup>2</sup>. Os antipsicóticos podem recuperar o baixo desejo sexual de pacientes com esquizofrenia, mas podem também prejudicar a *performance* sexual destes pacientes<sup>3-5</sup>. Os antipsicóticos podem levar à disfunção sexual por meio de múltiplos mecanismos, incluindo sedação, hiperprolactinemia (que pode causar disfunção sexual diretamente e indiretamente por causar hipogonadismo) e antagonismo de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, dopaminérgicos, histamínicos e muscarínicos<sup>2</sup>. Outras comorbidades psiquiátricas, como depressão e abuso de substâncias, e também outras doenças endócrinas, vasculares ou geniturinárias podem levar à disfunção sexual<sup>6</sup>. Os sintomas negativos da doença, como anedonia, avolia e afeto embotado, relacionados à atividade hipodopaminérgica no córtex frontal, dificultam seriamente a habilidade de aproveitar a prática sexual. Estes pacientes também enfrentam dificuldade em estabelecer relacionamentos em decorrência dos episódios psicóticos recorrentes, obesidade e baixa autoestima<sup>7</sup>.

Um estudo conduzido por Plevin *et al.*<sup>8</sup> reportou que 73% dos homens apresentaram reclamações em pelo menos uma área de disfunção sexual, quando em uso de antipsicóticos: a) ereção, disfunção ejaculatória e orgástica<sup>9-16</sup> b) baixo desejo sexual<sup>11,13-16</sup> e priapismo<sup>12</sup>. Embora menos estudos tenham sido conduzidos com pacientes do sexo feminino, há evidência de disfunções sexuais nas seguintes áreas: a) disfunção orgástica<sup>11,13,17,18</sup> b) pouca lubrificação<sup>13,19</sup>; c) perda de libido<sup>14,19</sup> e amenorréia<sup>11</sup>. A disfunção sexual induzida pelo tratamento antipsicótico pode ser responsável pela não adesão ao tratamento<sup>20</sup>, que é um dos principais obstáculos para um adequado controle dos sintomas presentes em pacientes com esquizofrenia<sup>2</sup>. A disfunção sexual é taxada como um dos mais incômodos efeitos adversos do tratamento antipsicótico<sup>22,23</sup> e é experimentada pelos pacientes

como significativamente mais incômoda que sedação ou efeitos extrapiramidais<sup>22</sup>.

Três importantes escalas estão disponíveis para avaliação da disfunção sexual em pacientes que usam medicação antipsicótica: a) Dickson and Glazer Scale for the Assessment of Sexual Functioning Inventory (DGSFi)<sup>24</sup>; b) Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)<sup>25</sup>; c) Psychotropic-Related Sexual Dysfunction (PRSexDQ-SALSEX)<sup>26</sup>. A ASEX, ao contrário de escalas mais tradicionais e que levam mais tempo para serem preenchidas, pode ser completada em, aproximadamente, 5 minutos<sup>27</sup>, e foi designada para ser autopreenchível ou administrada pelo médico clínico. Além disso, a ASEX pode ser usada para populações heterossexuais ou homossexuais, assim como para pacientes que possuem ou não parceiros sexuais<sup>28</sup>.

As disfunções sexuais induzidas por antipsicóticos são pobremente reconhecidas e não são adequadamente investigadas pela maioria dos clínicos<sup>29</sup>. Entretanto, é muito importante ter instrumentos com adequada acurácia para ajudar os clínicos no diagnóstico de disfunções sexuais induzidas por antipsicóticos<sup>28</sup>. Os principais objetivos deste estudo são: a) avaliar a acurácia da Escala de Experiência Sexual do Arizona (ASEX) para identificar disfunção sexual; b) avaliar a frequência da disfunção sexual em uma amostra de pacientes do espectro da esquizofrenia em tratamento com antipsicóticos; e c) investigar o efeito dos diferentes antipsicóticos na função sexual.

## Métodos

Um estudo transversal para avaliação de função sexual foi conduzido durante um ano com pacientes ambulatoriais do Programa de Esquizofrenia (PROESQ) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), de fevereiro de 2007 a janeiro de 2008. O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética da Unifesp, e os participantes assinaram um termo de consentimento para fazerem parte do estudo. Os sujeitos recrutados eram pacientes ambulatoriais estáveis que preenchiam os critérios para esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo e

estavam em uso de terapia antipsicótica por, pelo menos, 4 semanas. Os pacientes estavam recebendo uma dose fixa de antipsicótico de primeira ou segunda geração (risperidona foi analisada separadamente, já que é um antipsicótico que frequentemente causa hiperprolactinemia), ou uma combinação de antipsicóticos de primeira e segunda geração, ou uma combinação de antipsicóticos e antidepressivos. Os pacientes que eram atendidos no ambulatório preencheram, de maneira consecutiva, questionários com informações sobre características sociodemográficas, sintomas clínicos, tratamento farmacológico, uso de substâncias, função sexual, presença de parceiro e tempo de início da doença, seguido pela aplicação da ASEX e da DGSFi.

### Instrumentos

O questionário DGSFi foi desenvolvido por Ruth Dickson e William Glazer na Universidade de Calgary, no Canadá, para avaliar disfunções sexuais em pacientes que sofrem de transtornos do espectro da esquizofrenia. O questionário é uma avaliação computadorizada, categórica e qualitativa sobre funcionamento sexual, e foi desenvolvida para facilitar o acesso do pesquisador à informação mais detalhada, reduzindo o desconforto e a vergonha dos pacientes. O questionário DGSFi é autopreenchível e possui versões paralelas desenvolvidas para pacientes do sexo masculino (32 questões) e pacientes do sexo feminino (41 questões). É um questionário de múltipla escolha que almeja avaliar a frequência da atividade sexual, o desejo, a excitação e o orgasmo, tanto para pacientes solitários quanto para pacientes que possuem parceiro sexual, e as percepções de efeitos adversos da medicação nas 2 semanas anteriores<sup>24</sup>. Uma versão brasileira do DGSFi foi adaptada e usada por Costa *et al.*<sup>30</sup> para comparar a frequência de disfunção sexual entre pacientes em uso de antipsicóticos de primeira geração e olanzapina.

A ASEX foi desenvolvida por McGahuey *et al.* na Universidade do Arizona em resposta a uma necessidade de avaliação da disfunção sexual induzida por medicação psicotrópica. Inicialmente, a escala foi testada para avaliar disfunção sexual em pacientes tratados com inibidores seletivos da recaptção de serotonina<sup>25</sup> e pacientes em estágio final de doença renal<sup>31</sup>. Byerly *et al.*<sup>28</sup> testaram as propriedades psicométricas da ASEX em pacientes com esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo e demonstraram que a ASEX representa uma ferramenta de fácil administração para acessar disfunção sexual nesta população. A ASEX é um questionário curto de cinco questões designado para mensurar funcionamento sexual nos seguintes domínios: desejo sexual, excitação, ereção peniana/lubrificação vaginal, habilidade em alcançar orgasmo e satisfação com orgasmo durante a última semana<sup>25</sup>. Os itens são pontuados em uma escala de 6 pontos, variando de 1 (hiperfunção) até 6 (hipofunção), providenciando uma pontuação total que varia de

5 a 30. Uma pontuação total > 18, ou uma pontuação ≥ 5 (muito difícil) em qualquer um dos itens, ou três itens com pontuação individual ≥ 4 é indicativo de disfunção sexual clinicamente significativa.

### Resultados

As características sociodemográficas e clínicas da amostra podem ser vistas na tabela 1. A amostra foi composta de 137 pacientes, com um excesso de pacientes do sexo masculino (61,3%). A idade média da amostra foi de  $37 \pm 10,3$  anos. A maioria dos pacientes era caucasiana (62,0%), com média de  $11,6 \pm 4,1$  anos de estudo. Os pacientes eram em sua maioria desempregados (78,1%), solteiros (82,6% homens e 78,4% mulheres), e apenas poucos pacientes (2,9%) eram casados (3,5 dos homens e 2% das mulheres), ou tinham parceiros estáveis (9,3% dos homens e 3,9% das mulheres). A duração média da doença era de  $14,4 \pm 9$  anos, sem diferença entre os sexos. Os pacientes em uso de antipsicóticos de segunda geração (sem risperidona) corresponderam a 46,7% ( $n = 64$ ) da amostra e os pacientes em uso de antipsicóticos de primeira geração corresponderam a 16,1% ( $n = 22$ ). A risperidona foi usada por 14 pacientes (10,2%). A combinação de antipsicóticos era usada por 13 pacientes (9,5%) e a combinação de antipsicóticos e antidepressivos foi prescrita a 24 pacientes (17,5%).

Todos os pacientes ( $n = 137$ ) preencheram ambos os questionários (ASEX e DGSFi). A consistência interna da ASEX foi estimada pelas médias do  $\alpha$ coeficiente de Cronbach's ( $\alpha = 0,81$ ), e a média da correlação de Pearson para os cinco itens da ASEX foi 0,47. A tabela 2 indica a distribuição da pontuação da ASEX em relação à pontuação do DGSFi. Como pode ser visto na tabela 2, a sensibilidade foi de 80,8% (IC 95% = 70-88,5), a especificidade foi de 88,1% (IC 95% = 76,5-94,7), o valor preditivo positivo (VPP) foi de 90% (IC 95% = 79,9-95,5), e o valor preditivo negativo (VPN) foi de 77,6% (IC 95% = 65,5-86,5). A taxa de classificação incorreta foi de 9,5%. Como pode ser visto na figura 1, a comparação entre a pontuação da ASEX e da DGSFi resultou em um valor de área abaixo da curva de  $0,93 \pm 0,021$  (IC 95% = 0,88-0,97,  $p = 0,0001$ ). O ponto de corte da ASEX para disfunção sexual foi de 14/15.

A tabela 3 mostra a distribuição da disfunção erétil ou de disfunção de lubrificação vaginal de acordo com o tipo de tratamento. As porcentagens mais altas de disfunção ocorreram para os pacientes em uso de combinação de antipsicóticos (61,5%), seguido pela combinação de antipsicóticos e antidepressivos (50%). Os pacientes em uso de antipsicóticos de segunda geração apresentaram maior probabilidade de disfunção (28,1%) que aqueles pacientes em uso de antipsicóticos de primeira geração (13,6%), a diferença sendo estatisticamente significativa (teste exato de Fisher,  $p = 0,00108$ ).

**Tabela 1.** Características sócio-demográficas e clínicas de pacientes ambulatoriais do espectro da esquizofrenia

	Homens	Mulheres	Total	Valor de P
Gênero (n e %)	84 (61.3%)	53 (38.7%)	137	< 0.001
Idade, anos (média, DP)	36.7 (DP = 9.6)	37.5 (DP = 11.4)	37.0 (DP = 10.3)	0.663 <sup>*</sup> t
Estado civil (n e %)				
Casado	3 (3.5%)	1 (2.0%)	4 (2.9%)	0.144 <sup>†</sup> f
Parceiro estável	8 (9.3%)	2 (3.9%)	10 (7.3%)	
Solteiro	69 (82.6%)	42 (78.4%)	111 (81.0%)	
Viúvo	—	2 (3.9%)	2 (1.5%)	
Divorciado	4 (4.7%)	6 (11.8%)	10 (7.3%)	
Raça (n e %)				
Branco	55 (65.5%)	30 (56.6%)	85 (62.0%)	0.673 <sup>‡</sup> q
Asiáticos	10 (11.9%)	11 (20.8%)	21 (15.3%)	
Negros	2 (2.4%)	2 (3.8%)	4 (2.9%)	
Mulato	9 (10.7%)	5 (9.4%)	14 (10.2%)	
Outros	8 (9.5%)	5 (9.4%)	13 (9.5%)	
Média de anos de estudo	11.8 (DP = 4.1)	11.4 (DP = 4.0)	11.6 (DP = 4.1)	0.632 <sup>*</sup> t
Situação de trabalho				
Desempregado	65 (77.4%)	43 (81.1%)	108 (78.8%)	0.601 <sup>†</sup> q
Trabalha ou estuda	19 (22.6%)	10 (18.9%)	29 (21.2%)	
Duração da doença (anos, média, D P)	14.4 (DP = 9.1)	14.0 (DP = 8.8)	14.4 (DP = 9.0)	0.779 <sup>*</sup> t
Medicações				
Primeira Geração	11 (13.1%)	11 (20.8%)	22 (16.1%)	0.062 <sup>†</sup> q
Segunda Geração	46 (54.8%)	18 (34.0%)	64 (46.7%)	
Primeira + Segunda Geração	5 (6.0%)	8 (15.1%)	13 (9.5%)	
Risperidona	10 (11.9%)	4 (7.5%)	14 (10.2%)	
Antipsicóticos + Antidepressivos	12 (14.3%)	12 (22.6%)	24 (17.5%)	
Número de internações	3.6 (DP = 11.3)	2.2 (DP = 2.3)	2.4 (DP = 3.5)	0.468 <sup>§</sup> u
Disfunção Sexual	28(33.3%)	42(79.2%)		p < 0.001 <sup>†</sup> q

\* Teste t de Student; <sup>†</sup> Teste Exato de Fisher; <sup>‡</sup> Teste de qui-quadrado; <sup>§</sup> Teste de Mann-Whitney.

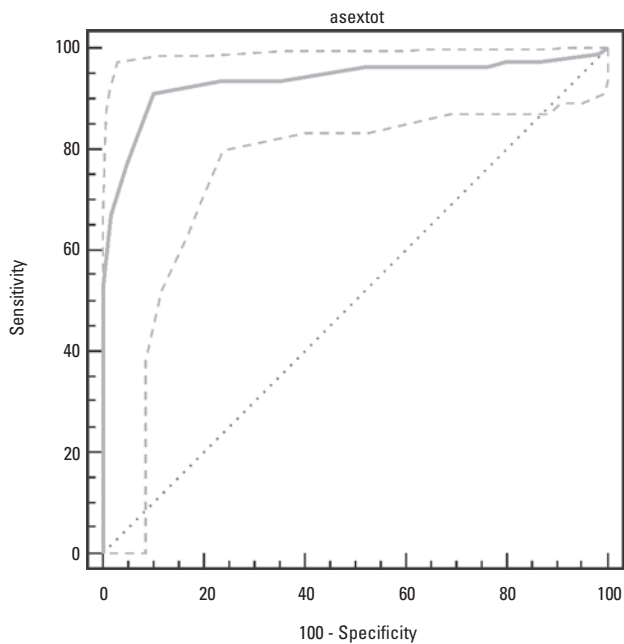
**Tabela 2.** Coeficientes de validade comparando a pontuação da ASEX em relação à pontuação da DGSFi:

	DGSFi Disfunção	DGSFi Sem disfunção	Total	
ASEX Disfunção	63	7	70	VPP = 90.0 (I.C. = 79.9-95.5)
ASEX Sem disfunção	15	52	67	VPN = 77.6 (I.C. = 65.5-86.5)
Total	78	59	N = 137	
	Sensibilidade = 80.8 (I.C. = 70-88.5)	Especificidade = 88.1 (I.C. = 76.5-94.7)		
Pontuação ASEX	20.56±4.85	11.16±3.72	15.96 ± 6.39	p = 0.001 (Teste de Mann Whitney)

**Tabela 3.** Distribuição da disfunção sexual medida através da ASEX em relação ao tratamento farmacológico:

Medicação	Ereção Peniana / Lubrificação Vaginal (homens e mulheres)	
	Sem Disfunção N %	Com Disfunção N %
Antipsicóticos de primeira geração	19(86.4%)	3(13.6%)
Antipsicóticos de segunda geração	46(71.9%)	18(28.1%)
Risperidona	11(78.6%)	3(21.4%)
Combinação de antipsicóticos	5(38.5%)	8(61.5%)
Antipsicóticos e Antidepressivos	12(50%)	12(50%)

Teste Exato de Fisher = p = 0.0108



**Figura 1.** A curva ROC e o intervalo de confiança de 95%, comparando a pontuação da ASEX e da DGSFi.

Para os itens desejo sexual, excitação e satisfação da ASEX não houveram diferenças estatisticamente significativas com o tratamento com antipsicóticos.

A tabela 4 mostra a distribuição de disfunção sexual entre os gêneros em relação às intervenções farmacológicas. A disfunção sexual mensurada pela ASEX foi mais alta em pacientes do sexo feminino (79,2%) que

em pacientes do sexo masculino (33,3%), e a diferença foi estatisticamente significativa (qui-quadrado = 27,41,  $gl = 1$ ,  $p < 0,001$ ). A média da pontuação para pacientes do sexo feminino ( $19,53 \pm 5,69$ ) foi mais alta que aquela encontrada para pacientes do sexo masculino ( $13,71 \pm 5,78$ ), e esta diferença foi estatisticamente significativa ( $t = 5,77$ ,  $gl = 1$ ,  $p < 0,001$ ). As pacientes do sexo feminino apresentaram maior dificuldade na área de desejo sexual que os pacientes do sexo masculino quando usando medicações, visto que a diferença foi estatisticamente significativa (teste exato de Fisher,  $p = 0,0131$ ). Adicionalmente, pacientes do sexo feminino tiveram probabilidade mais alta de disfunção em alcançar orgasmo que pacientes do sexo masculino quando em uso de intervenções farmacológicas, sendo a diferença estatisticamente significativa (teste exato de Fisher,  $p = 0,0225$ ). A distribuição de disfunção sexual por gênero pela ASEX pode ser vista na tabela 5. As funções sexuais, como desejo sexual ( $\chi^2 = 19,38$ ,  $gl = 1$ ,  $p < 0,001$ ), excitação sexual ( $\chi^2 = 14,29$ ,  $gl = 1$ ,  $p < 0,001$ ), orgasmo ( $\chi^2 = 26,17$ ,  $gl = 1$ ,  $p < 0,001$ ) e satisfação com orgasmo ( $\chi^2 = 12,26$ ,  $gl = 1$ ,  $p < 0,001$ ) ocorreram em maior frequência em pacientes do sexo feminino que em pacientes do sexo masculino, e estas diferenças foram todas estatisticamente significativas.

## Discussão

O questionário ASEX provou ser um instrumento de boa acurácia para identificar disfunção sexual quando comparado à validade do questionário DGSFi. A sensibi-

**Tabela 4.** Distribuição de disfunção sexual por gênero, medida pela ASEX, em relação às intervenções farmacológicas em uma amostra de pacientes ambulatoriais do espectro da esquizofrenia

	Segunda geração	Primeira geração	Risper.	Primeira + Segunda geração	Antipsic + Antidep	Valor de P*
Mulheres	n = 18	n = 11	n = 4	n = 8	n = 12	
Homens	n = 46	n = 11	n = 10	n = 5	n = 12	
<b>Desejo Sexual</b>						
Mulheres	12 (66.7%)	6 (54.6%)	–	8 (100.0%)	8 (66.7%)	0.0131
Homens	13 (28.3%)	2 (18.2%)	3 (30.0%)	1 (20.0%)	3 (25.0%)	0.9821
<b>Excitação Sexual</b>						
Mulheres	11 (61.1%)	5 (45.5%)	1 (25.0%)	6 (75.0%)	8 (66.7%)	0.4585
Homens	13 (28.3%)	1 (9.1%)	4 (40.0%)	1 (20.0%)	3 (25.0%)	0.6044
<b>Ereção Pen / Lub Vaginal</b>						
Mulheres	6 (33.3%)	3 (27.3%)	1 (25.0%)	5 (62.5%)	9 (75.0%)	0.0802
Homens	12 (26.1%)	–	2 (20.0%)	3 (60.0%)	3 (25.0%)	0.1041
<b>Orgasmo</b>						
Mulheres	12 (66.7%)	5 (45.5%)	1 (25.0%)	8 (100.0%)	10 (83.3%)	0.0225
Homens	13 (28.3%)	2 (18.2%)	3 (30.0%)	1 (20.0%)	1 (8.3%)	0.6664
<b>Satisfação</b>						
Mulheres	10 (55.6%)	3 (27.3%)	1 (25.0%)	5 (62.5%)	6 (50.0%)	0.4573
Homens	10 (21.7%)	–	4 (40.0%)	–	2 (16.7%)	0.1578

\* Teste exato de Fisher.

**Tabela 5.** A distribuição de disfunção sexual por gênero, medida pela ASEX, em uma amostra de pacientes do espectro da esquizofrenia

	Homens		Mulheres		Total		Valor de p
	n	%	n	%	n	%	
Desejo sexual	22	26.2	34	64.2	56	40.9	< 0.001
Excitação sexual	22	26.2	31	58.5	53	38.7	< 0.001
Ereção peniana/ Lubrificação vaginal	20	23.8	24	45.3	44	32.1	0.009
Orgasmo	20	23.8	36	67.9	56	40.9	< 0.001
Satisfação com Orgasmo	16	19.0	25	47.2	41	29.9	< 0.001

lidade e a especificidade foram consideradas adequadas e o ponto de corte da escala para disfunção sexual foi 14/15. É um questionário autoadministrável amigável, que leva poucos minutos para ser completado e é apropriado para indivíduos com e sem parceiros sexuais estáveis, bem como para pacientes heterossexuais ou homossexuais<sup>27,28</sup>. O questionário DGSFi foi escolhido como padrão-ouro, pois foi o único adaptado para o contexto social e cultural brasileiro. O questionário DGSFi foi aplicado por Costa *et al.*<sup>30</sup> para comparar a frequência de disfunção sexual de pacientes com esquizofrenia que faziam uso de tratamento com antipsicóticos de primeira geração com pacientes que faziam uso de olanzapina. O DGSFi é uma escala autopreenchível, longa e detalhada, com 32 questões para avaliar o funcionamento sexual de pacientes do sexo masculino e 41 questões para pacientes do sexo feminino em relação à frequência de atividade sexual, desejo, excitação e orgasmo e percepções de efeitos adversos da medicação nas últimas 2 semanas. Ao contrário das escalas mais tradicionais e detalhadas para avaliação de disfunções sexuais, a ASEX pode ser completada em, aproximadamente, 5 minutos<sup>27</sup>, é um questionário curto de cinco itens designado para mensurar o funcionamento sexual nos seguintes domínios: desejo sexual, excitação, ereção peniana/lubrificação vaginal, habilidade para alcançar orgasmo e satisfação com orgasmo durante a última semana<sup>25</sup>.

A frequência das disfunções sexuais foi muito alta, um achado consistente com estudos prévios e conduzidos em diversos países<sup>6,11,15,32-35</sup>. As pacientes do sexo feminino apresentaram taxas de disfunção sexual muito mais altas (79,2%) que pacientes do sexo masculino (33,3%). Adicionalmente, as pacientes do sexo feminino relataram altas frequências de disfunção sexual em todos os estágios de atividades sexuais (desejo sexual, excitação, lubrificação vaginal, habilidade em alcançar orgasmo e satisfação com orgasmo). Esta diferença entre gêneros pode ser atribuída a fatores biopsicossociais, em especial hormônios sexuais (estrógenos × andrógenos), educação sexual (repressora × permissiva) e ambiente (controlador × estimulante)<sup>36</sup>.

Os pacientes que estavam em uso de antipsicóticos de segunda geração apresentaram maior probabilidade de apresentar disfunção sexual (28,1%) que os pacientes em uso de antipsicóticos de primeira geração (13,6%). As medicações antipsicóticas foram associadas com disfunção no item da ASEX ereção peniana/lubrificação vaginal e tiveram porcentagem de disfunção que variou progressivamente para: antipsicóticos de primeira geração (13,6%), antipsicóticos de segunda geração sem risperidona (28,1%), risperidona (21,4%), combinação de antipsicóticos (61,5%) ou combinação de antipsicóticos e antidepressivos (50%).

Embora se espere que os antipsicóticos de segunda geração estejam associados com menor incidência de disfunção sexual<sup>37-44</sup>, outros estudos não confirmaram estes achados<sup>6,15,22,30</sup>. Acredita-se que o aumento de prolactina seja o principal responsável pela indução de efeitos adversos sexuais, mas o mecanismo que está por trás da disfunção sexual causada por antipsicóticos é ainda pouco compreendido<sup>45</sup>. Contrariamente ao fato de que a causa da disfunção sexual induzida por antipsicótico é exclusivamente secundária à hiperprolactinemia, é o fato de que a medicação clozapina apresenta pequena ou nenhuma mudança na concentração sérica de prolactina<sup>46</sup>, e um estudo demonstrou que apresentava taxa de disfunção sexual semelhante ao haloperidol<sup>47</sup>. Por causa da falta de estudos prospectivos comparativos, questões metodológicas e dados conflitantes, a interpretação dos achados existentes na literatura em relação a antipsicóticos levando à disfunção sexual é inconclusiva<sup>2</sup>.

No presente estudo, as intervenções farmacológicas foram diferentes entre os gêneros: mulheres que estavam em uso de tratamento de longo prazo com antipsicóticos, especialmente com combinações de antipsicóticos ou de antipsicóticos com antidepressivos, tiveram significativamente mais disfunção sexual nos itens relacionados com desejo sexual ( $p = 0,0131$ ) e orgasmo ( $p = 0,0225$ ); os homens não tiveram diferença significativa entre os itens da ASEX quando analisados separadamente. Esta diferença pode ser explicada em virtude de as pacientes do sexo feminino serem claramente mais sensíveis aos efeitos dos antipsicóticos na prolactina<sup>48-50</sup>. Em um estudo de 6 semanas, 63% dos homens tratados com haloperidol, comparados a 98% das mulheres tratadas com haloperidol, tiveram um nível de prolactina acima do limite normal<sup>48</sup>. Existem poucos estudos sistemáticos disponíveis que envolvam o prejuízo da frequência de interesse ou função sexual por causa do tratamento com antipsicóticos, e a maioria dos estudos são transversais<sup>51</sup>. Embora exista um menor número de estudos neste tema conduzidos em pacientes do sexo feminino com esquizofrenia, há evidência de que disfunção sexual e hormonal é também comum em mulheres tratadas com antipsicóticos. Adicionalmente, 33% das pacientes do sexo feminino tiveram queixa de mudança na qualidade do orgasmo em um estudo transversal<sup>52</sup>. Um estudo que comparou efeitos adversos

sexuais em pacientes tratados com haloperidol e clozapina encontrou proporções similares no tratamento de ambos os antipsicóticos e relatou desejo sexual decrescente em 28% a 33% das mulheres<sup>47</sup>. Outro estudo que examinou a função sexual em mulheres tratadas com antipsicóticos típicos encontrou proporção parecida (22%), reportando decrescente habilidade para atingir orgasmo com tratamento com antipsicótico<sup>17</sup>. Há necessidade de estudos sobre disfunção sexual que incluam pacientes do sexo feminino. Existe uma tendência em muitos estudos clínicos de recrutar poucas mulheres ou as excluírem por completo<sup>53</sup>. As mulheres muitas vezes não relatam corretamente a frequência em que apresentam efeitos adversos sexuais por vergonha causada pela discussão desse tópico. Há um estudo naturalístico sobre incidência de galactorréia em mulheres tratadas com antipsicóticos típicos, e 20 das 28 mulheres que desenvolveram galactorréia não reportaram espontaneamente este efeito adverso quando o médico clínico perguntou se apresentavam algum efeito colateral com a medicação<sup>54</sup>. Então, é importante o desenvolvimento de escalas para pacientes do sexo feminino que permitam maior conforto na discussão de sua sexualidade.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas quando os dados são interpretados. Primeiramente, todos os pacientes foram recrutados com idades que variavam de 20 a 66 anos. A disfunção sexual piora com a idade, e 39% dos indivíduos de 40 anos apresentam algum grau de disfunção erétil (sendo 5% completamente impotentes), mas na idade de 70, dois terços já apresentam disfunção erétil e a completa impotência triplica para 15%<sup>55</sup>. Secundariamente, neste estudo não foram excluídos pacientes com comorbidades como transtorno depressivo ou diabetes, tratamento com antidepressivos, uso de álcool ou cigarro e doenças de tireoide. Não é um estudo longitudinal, e não foram realizadas medidas do efeito da doença no funcionamento sexual antes do tratamento medicamentoso. Como é um estudo transversal, a função sexual foi avaliada em um único período durante o tratamento medicamentoso e não foi determinada disfunção sexual de base; entretanto, não houve distinção entre o efeito causado pela droga ou outros fatores causais. Em razão de pequeno tamanho da amostra, não foi possível desenhar conclusões em relação a causa e efeito e possíveis relações entre doses de antipsicóticos, e é conhecido que os efeitos colaterais de certas medicações são dose-dependentes<sup>42</sup>.

Os pacientes com esquizofrenia apresentam certo nível de vida sexual que não pode ser ignorada pelos médicos. Quando os pacientes estão estáveis do quadro psicótico eles querem manter sua vida sexual. Por causa das altas taxas de disfunção sexual, psiquiatras deveriam prestar mais atenção e perguntar questões mais específicas sobre a rotina sexual de seus pacientes na prática clínica. Escalas estruturadas podem ser úteis para diminuir o desconforto e a vergonha dos médicos e pacientes quando esta questão é levantada. Estudos controlados

deveriam perguntar diretamente sobre efeitos colaterais sexuais e investigar como tais efeitos adversos alteram a adesão à medicação e a qualidade de vida. O desenvolvimento de instrumentos válidos e confiáveis para uso em ensaios clínicos, como ASEX e DGSFi, podem contribuir para obtenção de dados futuros relacionados à disfunção sexual como efeito adverso<sup>53</sup>. Um estudo mostrou que a prevalência de disfunção sexual associada à quetiapina ou risperidona foi 11,7% com base em relatos espontâneos, mas subiu para 32% quando foi usada uma entrevista semiestruturada<sup>34</sup>. Então, o uso de escalas estruturadas pode englobar uma maior incidência de disfunção sexual. Há necessidade de estudos sobre a etiologia multifatorial da disfunção sexual. Os estudos precisam levar em conta a variação individual que constitui o funcionamento sexual normal e fatores de confusão que podem afetar o funcionamento sexual<sup>2</sup>. Estes incluem diferença entre gêneros, uso de tabaco e álcool, dificuldades no relacionamento, medicações prescritas e outros sintomas clínicos e psiquiátricos. As disfunções sexuais são diferentes entre pacientes com esquizofrenia dos sexos feminino e masculino e há necessidade de pesquisa para esclarecimento futuro desse complexo tema. Este estudo demonstrou que a combinação de medicações (dois ou mais tipos de antipsicóticos e antidepressivos) levou a altas taxas de disfunções sexuais; portanto, tentar usar antipsicótico em monoterapia ou baixas doses, quando possível, seria de grande benefício para o paciente conseguir uma vida sexual mais saudável. Já que a disfunção sexual apresenta alta prevalência em pacientes do espectro da esquizofrenia, o cuidado e a sensibilidade em relação a este importante efeito adverso e escolher o tratamento certo podem contribuir para melhor qualidade de vida para estes pacientes.

## Agradecimentos

Os autores agradecem Anna Maria Niccolai Costa pela supervisão ao longo do estudo. Jair de Jesus Mari é pesquisador do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), atualmente em período sabático financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), Ministério da Educação junto ao Instituto de Psiquiatria, King's College, Universidade de Londres.

## Referências

1. Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Möller HJ. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o tratamento biológico da esquizofrenia. Parte 2: tratamento de longo prazo. Rev Psiq Clin. 2006;33 Suppl 1:65-100.
2. Haddad PM, Sharma SG. Adverse effects of atypical antipsychotics: differential risk and clinical implications. CNS Drugs. 2007;21(11):911-36.
3. Aizenberg D, Zemishlany Z, Dorfman-Etrog P, Weizman A. Sexual dysfunction in male schizophrenic patients. J Clin Psychiatry. 1995;56(4):137-41.
4. Wesby R, Bullimore E, Earle J, Heavey A. A survey of psychosexual arousability in male patients on depot neuroleptic medication. Eur Psychiatry. 1996;11:81-6.

5. Wallace M. Real progress – the patient's perspective. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001;16 Suppl 1:S21-4.
6. Olsson M, Uttaro T, Carson WH, Tafesse E. Male sexual dysfunction and quality of life in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2005;66(3):331-8.
7. Zemishlany Z, Weizman A. The impact of mental illness on sexual dysfunction. *Adv Psychosom Med.* 2008;29:89-106.
8. Plevin D, Galletly C, Roughan P. Sexual dysfunction in men treated with depot antipsychotic drugs: a pilot study. *Sex Health.* 2007;4(4):269-71.
9. Kotin J, Wilbert DE, Verburg D, Soldering SM. Thioridazine and sexual dysfunction. *Am J Psychiatry.* 1976;133(1):82-5.
10. Mitchell JE, Popkin MK. Antipsychotic drug therapy and sexual dysfunction in men. *Am J Psychiatry.* 1982;139(5):633-7.
11. Üçök A, Incesu C, Aker T, Erkoç S. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia on antipsychotic medication. *Eur Psychiatry.* 2007;22(5):328-33.
12. Peuskens J. Prolactin elevation and sexual dysfunction. In: Peuskens J, editor. A literature review of "prolactin in schizophrenia". Clear perspectives: management issues in schizophrenia. 1997;1(3):17-27.
13. Kasperek-Zimowska B, Brodnicki WA, Sarol-Kulka A. Sexual disorders in schizophrenia – overview of research literature. *Psychiatr Pol.* 2008;42(1):97-104.
14. Haro JM, Salvador-Carulla L. The SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcome) study: implications for the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs.* 2006;20(4):293-301.
15. Macdonald S, Halliday J, MacEwan T, et al. Nithsdale Schizophrenia Surveys 24: sexual dysfunction. Case-control study. *Br J Psychiatry.* 2003;182:50-6.
16. Konarzewska B, Szulc A, Popławska R, Galiska B, Juchnowicz D. [Impact of neuroleptic-induced hyperprolactinemia on sexual dysfunction in male schizophrenic patients]. *Psychiatr Pol.* 2008;42(1):87-95.
17. Ghadirian AM, Chouinard G, Annable L. Sexual dysfunction and plasma prolactin levels in neuroleptic-treated schizophrenic outpatients. *J Nerv Ment Dis.* 1982;170(8):463-7.
18. Meston CM, Gorzalka BB. Psychoactive drugs and human sexual behavior: the role of serotonergic activity. *J Psychoactive Drugs.* 1992;24(1):1-40.
19. Petty RG. Prolactin and antipsychotic medications: mechanisms of action. *Schizophr Res.* 1999;35 Suppl:S67-73.
20. Rosenberg KP, Bleiberg KL, Koscis J, Gross C. A survey of sexual side effects among severely mental ill patients taking psychotropic medication: impact on compliance. *J Sex Marital Ther.* 2003;29(4):289-96.
21. Rosa MA, Elkis H. Adesão em esquizofrenia. *Rev Psiq Clin.* 2007;34 Suppl 2:189-92.
22. Lambert M, Conus P, Eide P, et al. Impact of present and past antipsychotic side effects on attitude toward typical antipsychotic treatment and adherence. *Eur Psychiatry.* 2004;19(7):415-22.
23. Finn SE, Bailey JM, Schultz RT, Faber R. Subjective utility ratings of neuroleptics in treating schizophrenia. *Psychol Med.* 1990;20(4):843-8.
24. Dickson RA, Glazer W. Development of a scale to assess sexual functioning. Programs and abstracts from the 153rd Annual American Psychiatric Association Meeting. Chicago, Illinois; 2000.
25. McGahuey CA, Gelemborg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PI, McKnight KM, Manber R. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther.* 2000;26(1):25-40.
26. Montejo AL, Rico-Villademoros F. Psychometric properties of the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ-SALSEX) in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *J Sex Marital Ther.* 2008;34(3):227-39.
27. Reynolds CF 3rd, Frank E, Thase ME, Houck PR, Jennings JR, Howell JR, et al. Assessment of sexual function in depressed, impotent, and healthy men: factor analysis of a Brief Sexual Function Questionnaire for men. *Psychiatry Res.* 1998;24(3):231-25.
28. Byerly M, Nakonezny P, Fisher R, Magouirk B, Rush AJ. An empirical evaluation of the Arizona sexual experience scale and a simple one-item screening test for assessing antipsychotic-related sexual dysfunction in outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2006;81(2-3):311-6.
29. Dossenbach M, Hodge A, Anders M, Molnár B, Peciukaitiene D, Krupka-Matuszczyk I, et al. Prevalence of sexual dysfunction in patients with schizophrenia: international variation and underestimation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(2):195-201.
30. Costa AM, Lima MS, Faria M, Filho SR, Oliveira IR, Mari JJ. A naturalistic, 9-month follow-up, comparing olanzapine and conventional antipsychotics on sexual function and hormonal profile for males with schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2006; May 19.
31. Soykan A. The reliability and validity of Arizona sexual experiences scale in Turkish ESRD patients undergoing hemodialysis. *Int J Impot Res.* 2004;16(6):531-4.
32. Smith SM, O'Keane V, Murray R. Sexual dysfunction in patients taking conventional antipsychotics medication. *Br J Psychiatry.* 2002;181:49-55.
33. Atmaca M, Kuloglu M, Tezcan E. A new atypical antipsychotic: quetiapine-induced sexual dysfunctions. *Int J Impot Res.* 2005;17(2):201-3.
34. Knegtering R, Castelein S, Bous H, Van Der Linde J, Bruggeman R, Kluiters H, et al. A randomized open-label study of the impact of quetiapine versus risperidone on sexual functioning. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(1):56-61.
35. Teusch L, Scherbaum N, Böhme H, Bender S, Eschmann-Mehl G, Gastpar M. Different patterns of sexual dysfunctions associated with psychiatric disorders and psychopharmacological treatment. Results of an investigation by semistructured interview of schizophrenic and neurotic patients and methadone-substituted opiate addicts. *Pharmacopsychiatry.* 1995;28(3):84-92.
36. Abdo C, Fleury HJ. Aspectos diagnósticos e terapêuticos das disfunções sexuais femininas. *Rev Psiq Clin.* 2006;33(3):162-7.
37. Peuskens J, Sienaert P, De Hert M. Sexual dysfunction: the unspoken side-effects of antipsychotics. *Eur Psychiatry.* 1998;13 Suppl 1:23-30.
38. Volavka J, Czobor P, Cooper TB, Sheitman B, Lindenmayer J P, Citrome L, et al. Prolactin levels in schizophrenia and schizoaffective disorders patients treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(1):57-61.
39. Aizenberg D, Modai I, Landa A, Gil-Ad I, Weizman A. Comparison of sexual dysfunction in male schizophrenic patients maintained on treatment with classical antipsychotics versus clozapine. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(7):541-4.
40. Cutler AJ. Sexual dysfunction and antipsychotic treatment. *Psychoneuroendocrinology.* 2003;28 Suppl 1:69-82.
41. Lambert M, Haro JM, Novick D, Edgell ET, Kennedy L, Ratcliffe M, et al. Olanzapine vs. other antipsychotics in actual out-patient settings: six months tolerability results from the European Schizophrenia Out-patient Health Outcomes study. *Acta Psychiatr Scand.* 2005;111(3):232-43.
42. Bobes J, Garc A-Portilla MP, Rejas J, et al. Frequency of sexual dysfunction and other reproductive side-effects in patients with schizophrenia treated with risperidone, olanzapine, quetiapine, or haloperidol: the results of the EIRE study. *J Sex Marital Ther.* 2003;29(2):125-47.
43. Montejo González AL, Rico-Villademoros F, Tafalla M, et al. A 6-month prospective observational study on the effects of quetiapine on sexual functioning. *J Clinical Psychopharmacol.* 2005;25(6):533-8.
44. Kelly DL, Conley RR. A randomized double-blind 12-week study of quetiapine, risperidone or fluphenazine on sexual functioning in people with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31(3):340-6.
45. Westheide J, Cohen S, Bender S, Cooper-Mahkorn D, Erfurth A, et al. Sexual dysfunction in psychiatric inpatients: the role of antipsychotic medication. *Pharmacopsychiatry.* 2007;40(4):140-5.
46. Breier AF, Malhotra AK, Su TP, et al. Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am J Psychiatry.* 1999;156(2):294-8.
47. Hummer M, Kemmler G, Kurz M, et al. Sexual disturbances during clozapine and haloperidol treatment for schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999;156(4):631-3.
48. Crawford AM, Beasley CM Jr, Tollefson GD. The acute and long-term effect of olanzapine compared with placebo and haloperidol on serum prolactin concentrations. *Schizophr Res.* 1997;26(1):41-54.
49. David SR, Taylor CC, Kinon BJ, Breier A. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther.* 2000;22(9):1085-96.
50. Kleinberg DL, Davis JM, de Coster R, et al. Prolactin levels and adverse events in patients treated with risperidone. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(1):57-61.
51. Perkins DO. Prolactin- and endocrine-related disorders in schizophrenia. In: Meyer JM, Nasrallah HA, editors. Medical illness and schizophrenia. Washington DC/London: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2003. p. 215-27.
52. Peuskens J, Link CG. A comparison of quetiapine and chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *Acta Psychiatry Scand.* 1997;96(4):265-73.
53. Compton MT, Miller AH. Sexual side effects associated with conventional and atypical antipsychotics. *Psychopharmacol Bull.* 2001;35(3):89-108.
54. Windgassen K, Wesselmann U, Schulze Mönking H, et al. Galactorrhea and hyperprolactinemia in schizophrenic patients on neuroleptics: frequency and etiology. *Neuropsychobiology.* 1996;33(3):142-6.
55. Stahl S. Stahl's essential psychopharmacology. In: Stahl S, editor. Neuroscientific basis and practical applications. 3<sup>rd</sup> ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p. 999.