

Efeitos colaterais dos psicofármacos na esfera sexual

Sexual side effects of psychotropic drugs

TÁKI ATHANÁSSIOS CORDÁS¹
MARCIONILO LARANJEIRAS²

Resumo

Disfunções sexuais são altamente prevalentes em mulheres e relacionadas, entre outros fatores, a estados afetivos, aspectos socioculturais, situações interpessoais e psicofármacos. As disfunções sexuais induzidas por psicofármacos são brevemente revistas.

Palavras-chave: Disfunção sexual, feminino, psicofármacos.

Abstract

Sexual dysfunctions are highly prevalent in women and are affected by, among other factors, affective states, sociocultural aspects, interpersonal situations and psychotropic medications. The sexual dysfunction induced by psychotropic medications was briefly reviewed.

Key-words: Sexual dysfunction, female, psychopharmacology

Introdução

A sociedade ocidental tem-se tornado progressivamente mais liberal em relação às questões ligadas à sexualidade humana. Cada vez de maneira mais precoce, homens e mulheres apresentam questões ligadas à sua vida sexual. Da mesma forma, a expectativa de vida da população tem aumentado nas últimas décadas, na maioria dos países, e a preocupação das pessoas tem-se voltado para a sua qualidade de vida, e, entre seus indicadores, a atividade sexual satisfatória tem sido um dos mais citados (Mendlowicz e Stein, 2000).

Promover a saudável vida sexual contra todos os preconceitos culturais e religiosos vigentes passou a ser um tema constante na área da saúde, levando em todo o mundo à necessidade de aumento dos temas ligados à sexualidade no currículo médico (Wagner, 2005).

Estudos realizados em diferentes países apontam para o fato de que as disfunções sexuais (DS) são bastante prevalentes na população geral. Pelo menos um terço dos homens e das mulheres de uma comunidade apresenta queixas sexuais de gravidade suficiente para necessitar de cuidados clínicos (Laumann *et al.*, 1994; 1999).

Recebido: 20/03/2006 - Aceito: 27/03/2006

1 Coordenador geral do Ambulatório de Bulimia e Transtornos Alimentares do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). Membro do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

2 Mestre em psiquiatria pelo Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

Endereço para correspondência: Táki Athanássios Cordas. Rua Capote Valente, 432, cj 35 – 05409-001 São Paulo, SP. E-mail: cordas@usp.br

Diferentes fatores interferem negativamente na atividade sexual humana, como transtornos psiquiátricos (incluindo tabagismo), doenças médicas gerais (particularmente diabetes, deslipidemias, hipertensão, doenças cardiovasculares) e neurológicas, medicações, conflitos interpessoais, crenças culturais e combinações desses diferentes fatores (Zorzon *et al.*, 1999; Kennedy *et al.*, 2000; Bergmark *et al.*, 1999; Enzlin *et al.*, 2002).

No entanto, quando se trata da relação com transtornos psiquiátricos, a avaliação da vida sexual era, até há pouco tempo, freqüentemente negligenciada. Um dos principais aspectos dessa relação com a expansão dos tratamentos farmacológicos é a interferência dos psicofármacos na esfera sexual e reprodutiva, incluindo o ciclo menstrual, a gravidez e a amamentação.

Com o maior conhecimento das principais síndromes psiquiátricas e em função da difusão pela imprensa leiga de dados sobre psicofármacos, pacientes questionam sobre efeitos colaterais dessas drogas, opinam sobre suas preferências e revelam seus temores, particularmente sobre gravidez, amamentação, ganho de peso e disfunções sexuais durante o uso dessas medicações (Brixen-Rasmussen *et al.*, 1982; Wisner *et al.*, 1993).

Dificuldades diagnósticas

Apesar do aumento do conhecimento sobre o assunto e do menor pudor em lidar com o tema por parte de pacientes e médicos, as definições sobre disfunções sexuais na mulher ainda são muito baseadas nas conceituações de Masters, Johnson e Kaplan (Laan *et al.*, 2003). A clássica seqüência da experiência sexual feminina, descrita por esses autores como desejo, excitação (lubrificação), platô, orgasmo e resolução, não é suficiente para suportar as múltiplas variações normais (Basson *et al.*, 2004).

As prevalências de disfunções sexuais femininas variam imensamente e dependem da informação a ser colhida de maneira espontânea, mediante anamnese estruturada de questionários.

Outra dificuldade freqüente refere-se à terminologia muitas vezes utilizada de maneira dúbia ou conflitante em trabalhos diversos. O assunto é ainda controverso e tem gerado iniciativas como as do Comitê Internacional, organizado pela American Foundation of Urological Disease, na busca de melhores definições dos termos utilizados nas disfunções sexuais femininas.

O Comitê, formado por 13 membros de 7 países diferentes, tem-se reunido freqüentemente e interagido por meio eletrônico, tendo apresentado seus primeiros resultados em Paris, em julho de 2003 (Basson *et al.*, 2004).

A incidência da disfunção na mulher está diretamente relacionada à idade e afeta entre 30% e 50% das americanas.

Dada a elevada freqüência, é difícil estabelecer a relação entre uso de psicofármacos e disfunção sexual feminina, diferenciando por vezes se o achado deve-se

a um efeito medicamentoso indesejável, à patologia psiquiátrica de base ou, ainda, a dificuldades sexuais prévias e conjugais da paciente (Jensvold, 1995).

Em geral, os estudos clínicos não incluem mulheres menopausadas ou com idade acima de 60 anos, porém, os estudos epidemiológicos existentes apontam que as mesmas doenças e condições que levam à disfunção erétil do homem (incluindo idade, hipertensão, tabaco, hipercolesterolemia e depressão) conduzem à disfunção sexual feminina (Montgomery *et al.*, 2002).

Psicofármacos e disfunção sexual

Os antipsicóticos têm sido freqüentemente relacionados aos efeitos sexuais adversos, e cerca de 39% dos pacientes em uso dessas drogas referem queixa de interferência na esfera sexual. Em comparação com outros efeitos colaterais, como fadiga, ganho de peso e tremor, o efeito sobre a função sexual é considerado o mais problemático e importante razão de não-aderência ao tratamento (National Schizophrenia Foundation).

O transtorno do desejo hipoativo (TDH) é a queixa mais freqüente em ambos os sexos, sendo de difícil diagnóstico diferencial com os efeitos próprios do quadro psicótico. Um dos mecanismos propostos é o bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2, com conseqüente elevação dos níveis de prolactina, sendo a mulher mais sensível ao uso mesmo de pequenas doses dessas drogas (Knegtering *et al.*, 2003). Outros mecanismos sugeridos podem ser vistos na tabela 1.

A introdução dos antipsicóticos atípicos nas últimas décadas foi um importante passo terapêutico na melhoria sintomatológica e da qualidade de vida dos pacientes esquizofrênicos.

A diminuição dos efeitos colaterais, bem como a melhora expressiva dos sintomas depressivos e negativos, parece exercer efeitos favoráveis sobre o relacionamento interpessoal, o interesse e a atividade sexuais (Covington *et al.*, 2000).

Enquanto a risperidona é o antipsicótico atípico mais correlacionado com hiperprolactinemia, as demais drogas do grupo (como a olanzapina, a clozapina, a quetiapina, a ziprasidona e o aripiprazol) têm sido menos associadas aos eventos sexuais adversos (Bazire, 2000).

O lítio e outros estabilizadores do humor desempenham importantes ações sobre as neurotransmissões noradrenérgica, serotoninérgica e acetilcolinérgica, bem como sobre o sistema de segundo mensageiro.

Em função dessas ações complexas, os mecanismos de ação dessas drogas sobre a função sexual são pouco conhecidos, sugerindo-se uma ação sobre a função serotoninérgica e uma ação levando ao decréscimo da secreção da testosterona (Meston e Gorzalka, 1992).

Os principais mecanismos postulados pelos quais os psicotrópicos causam DS são:

- ação inespecífica no sistema nervoso central (SNC), como sedação, levando ao desinteresse sexual;

Tabela 1. Possíveis mecanismos de ação dos antipsicóticos na função sexual.

| Libido | Ereção/lubrificação vaginal | Orgasmo | Ejaculação |
|---------------------------------|-----------------------------|----------|------------|
| Bloqueio colinérgico | Possível inibição | | |
| Bloqueio dopaminérgico | Inibição | ? | Inibição? |
| Bloqueio histaminérgico | Inibição | | |
| Bloqueio noradrenérgico | | Inibição | Priapismo? |
| Bloqueio serotoninérgico (5HT2) | ? | | ? |
| Aumento da prolactina | Inibição | Inibição | ? Inibição |
| Redução da testosterona | Inibição? | | |

Fonte: Knegtering et al., 2003.

- ação específica em neurotransmissores do SNC, ocasionando diminuição do desejo, dificuldades na excitação e orgasmo (como o efeito na diminuição da dopamina que medeia a excitação sexual no hipotálamo);
- efeitos periféricos, ocasionando dificuldade no orgasmo (como o efeito antiadrenérgico sobre o tônus dos vasos genitais, levando à diminuição da ereção peniana);
- efeitos hormonais, como o aumento na secreção de prolactina secundário ao bloqueio dopaminérgico. Naturalmente, algumas medicações podem apresentar múltiplos efeitos e suas manifestações ser contraditórias em alguns casos.

A tabela 2 apresenta os principais efeitos colaterais induzidos pelos psicofármacos em mulheres (Jensvold *et al.*, 2000).

Antidepressivos e disfunção sexual

Entre os psicofármacos, em função de seu uso mais difundido, os antidepressivos são as drogas mais relacionadas com DS feminina. Os antidepressivos têm sido reportados como causadores de DS em 30% a 70% das pacientes, sendo a redução da libido e a anorgasmia ou dificuldade de atingir o orgasmo as queixas mais frequentes (Ferguson, 2001).

Outros efeitos adversos têm sido reportados mais raramente, como priapismo do clitóris (nefazodona e fluvoxamina), aumento na libido (fluvoxamina, bupropiona e trazodona) e orgasmos espontâneos (clomipramina e fluoxetina).

Vários estudos utilizando diferentes metodologias, principalmente com pacientes depressivos e ansiosos, têm apontado para o fato de que as drogas que apresentam mecanismo de ação serotoninérgica possuem maior potencial para causar disfunções sexuais.

Os antidepressivos tricíclicos (ADT), os inibidores de monoaminoxidase (IMAO) e, principalmente, os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) têm sido os mais implicados em interferências no de-

Tabela 2. Principais efeitos sexuais dos psicofármacos.

| Mulheres |
|--|
| Desejo |
| Hipossexualidade – Persistente ou recorrente deficiência (ou ausência) de fantasias/pensamentos sexuais e/ou receptividade à atividade sexual que causa(m) desconforto ao indivíduo. Pode ser determinada por fatores psicológicos ou secundária a alterações hormonais ou intervenções clínicas/cirúrgicas. Qualquer alteração do eixo hormonal feminino causada por menopausa fisiológica, cirúrgica ou induzida por medicamentos ou distúrbios endócrinos pode levar à inibição do desejo sexual. |
| Hipersexualidade |
| Aversão sexual – Esquiva completa de intercursos sexuais ou relacionamentos íntimos. O transtorno é freqüentemente um problema psicológico causado por razões várias, como abuso físico ou sexual, ou trauma na infância. |
| Redução da lubrificação vaginal |
| Orgasmo |
| Anorgasmia ou redução da intensidade |
| Orgasmo espontâneo |
| Orgasmo doloroso |
| Dispareunia |
| Vaginismo |
| Alterações menstruais (dismenorréia, amenorréia, metrorragia) |
| Hipertrofia clitoriana |
| Priapismo clitoriano |
| Infertilidade |
| Aumento do volume das mamas |
| Galactorréia |

Fonte: Taylor et al. (2005).

sejo sexual e no orgasmo ou na anorgasmia (Quadros 1, 2 e 3). A nefazodona e a bupropiona têm sido menos responsabilizadas por interferências no ciclo sexual. A

Quadro 1. Estudos abertos.

| Autores/ano | n | Desenho | Diagnóstico | Disfunções sexuais (%) |
|-------------------------------|-------|------------------------------------|---|---|
| Zajecka <i>et al.</i> (1997) | 42 | Prospectivo, aberto de 8 semanas | Depressão com e sem transtorno obsessivo-compulsivo | ISRS – homens: 60%; mulheres: 57% |
| Boyarsky <i>et al.</i> (1999) | 25 | Prospectivo, aberto de 12 semanas | Depressão | Homens: 41% Impotência (52%), DOM (48%). Mulheres: 47% DOF |
| Kennedy <i>et al.</i> (2000) | 107 | Prospectivo, aberto de 14 semanas | Depressão | Monoclobemida: 18% a 50% Venlafaxina: 24% a 64% ISRS: 44% a 75% |
| Montejo <i>et al.</i> (2001) | 1.022 | Prospectivo, aberto, multicêntrico | Depressão, distímia, transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo e outros | Fluoxetina: 57,7% Sertralina: 62,9% Fluvoxamina: 62,3% Paroxetina: 70,7% Citalopram: 72,7% Venlafaxina: 67,3% Mirtazapina: 24,4% Nefazodona: 8% Amineptina: 6,9% Moclobemida: 3,9% |

DOM: Dificuldades de orgasmo masculino; DOF: dificuldades de orgasmo feminino.

Quadro 2. Estudos controlados sem placebo.

| Autores/ano | n | Desenho | Diagnóstico | Disfunções sexuais (%) |
|-------------------------------|-----|--------------------------------------|--|--|
| Segraves <i>et al.</i> (2000) | 248 | Duplo-cego de 16 semanas | Depressão maior | Sertralina – homens: 63%; mulheres: 41% Bupropiona – homens: 15%; mulheres: 7% |
| Ferguson (2001) | 72 | Duplo-cego, randomizado de 8 semanas | Depressão maior com DS induzida por sertralina | Sertralina: 76% Nefazodona: 26% |
| Ekselius <i>et al.</i> (2001) | | Duplo-cego de 6 meses | Depressão maior sem DS | Sertralina – homens: 45%; mulheres: 23,8% Citalopram – homens: 48,9%; mulheres: 31% |

Quadro 3. Estudos controlados sem placebo.

| Autores/ano | n | Desenho | Diagnóstico | Disfunções sexuais (%) |
|--------------------------------|-----|---|-------------|--|
| Harrison <i>et al.</i> (1986) | 160 | Duplo-cego, controlado com placebo de 6 semanas | Depressão | DOM – fenelzina: 30%, imipramina: 21%, placebo: 0% DOF – fenelzina: 36%, imipramina: 30%, placebo: 0% |
| Croft <i>et al.</i> (1999) | 360 | Duplo-cego, controlado com placebo de 8 semanas | Depressão | Bupropiona: 19% Sertralina: 40% |
| Michelson <i>et al.</i> (2001) | 501 | Fase aguda: estudo aberto Fase de manutenção: duplo-cego, controlado com placebo de 25 semanas | Depressão | Fluoxetina Piora em 27,4% das mulheres e em 13,4% dos homens |

DOM: Dificuldades de orgasmo masculino; DOF: dificuldades de orgasmo feminino.

venlafaxina, a mirtazapina e a milnaciprano, drogas de ação dual (serotoninérgica e noradrenérgica), ocupam

aparentemente uma posição intermediária (Kristensen, 2002; Gitlin, 1994; Cordás e Laranjeiras, 2004).

Estratégias para o manuseio de disfunções sexuais ligadas ao uso de antidepressivos

As evidências de eficácia das diferentes estratégias de tratamento das disfunções sexuais ligadas ao uso de antidepressivos são ainda muito limitadas. A revisão sistemática de Taylor *et al.* (2005) apenas conseguiu evidenciar o efeito favorável do sildenafil em homens com disfunção erétil durante o uso de psicofármacos.

Os diferentes tratamentos analisados em mulheres estão listados na tabela 3. A maior parte dos trabalhos não evidenciou benefícios na associação dessas drogas aos antidepressivos, com exceção do uso da bupropiona.

Desde os relatos de De Batista *et al.* (2001) e Masand *et al.* (2001), o uso da bupropiona em adição ao tratamento antidepressivo com ISRS tem sido descrito. Apesar do entusiasmo inicial, os resultados ainda são conflitivos.

Em artigo de revisão, Kristensen (2002) discutiu as possibilidades de tratamento das disfunções sexuais induzidas por antidepressivos, tais como: modificações nos hábitos sexuais (como maior tempo prévio nas carícias preliminares), redução das dosagens dos antidepressivos quando possível, troca por outras medicações (com o risco de perda do efeito terapêutico) e uso de “antídotos”, como bupropiona e ioimbina. A troca por drogas mais recentes, como o escitalopram, aparentemente com menores riscos de disfunção sexual,

Tabela 3. Tratamentos associados aos antidepressivos para o tratamento da disfunção sexual em mulheres.

| |
|---|
| Nefazodona |
| Bupropiona |
| Buspirona |
| Granisetrom (antiemético de ação serotoninérgica) |
| Amantadina |
| Olanzapina |
| Mirtazapina |
| Ioimbina |
| <i>Gingko biloba</i> |
| Efedrina |

Fonte: Taylor *et al.* (2005)

é sugerida por alguns autores (Ashton *et al.*, 2005). Não há estudos controlados com práticas psicoterápicas e intervenções não farmacológicas.

Apesar da existência de poucos estudos controlados sobre o tema, os efeitos colaterais na esfera sexual devem merecer maior atenção, na medida em que constituem um dos principais fatores de abandono do tratamento e, conseqüentemente, de recaída.

Referências bibliográficas

- ASHTON, A.K.; MAHMOOD, A.; IQBAL, E. - Improvements in SSRI/SNRI - induced sexual dysfunction by switching to escitalopram. *J Sex Marital Ther.* 31 (3): 257-262, 2005.
- BASSON, M. *et al.* - Revised definitions of women's sexual dysfunction. *Journal of Sexual Medicine* 1 (1): 40-48, 2004.
- BAZIRE, S. - *Psychotropic drug directory. The professional's pocket handbook and aide memoire.* Londres: Quay Books, 2000.
- BERGMARK, K. *et al.* - Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med* 340: 1383-1389, 1999.
- BOYARSKY BK, HAQUE W, ROULEAU MR, HIRSCHFELD RM. Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine. *Depress Anxiety* 1999;9(4):175-9.
- BRIXEN-RASMUSSEN, L.; HALGRENER, J.; JORGENSEN, A. - Amitriptyline and nortriptyline excretion in human breast milk. *Psychopharmacology (Berl)* 76: 94-95, 1982.
- CORDÁS, T.A.; LARANJEIRAS, M. - Efeitos colaterais dos psicofármacos na esfera sexual. In: Rennó Jr., J.; Cordás, T.A. (eds). *Depressão e Menopausa.* São Paulo: Lemos, 2004.
- COVINGTON, L.; COLA, P.A. - Clozapine vs. haloperidol: antipsychotic effects on sexual function in schizophrenia. *Sexuality and Disability* 18: 41-48, 2000.
- DEBATISTA, C. *et al.* - A placebo-controlled, double-blind study of bupropiona SR in the treatment of SSRI-induced sexual dysfunction. *41st Annual NCDEU Meeting*, 2001.
- EKSELIS L, VON KNORRING L. Effect on sexual function of long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients treated in primary care. *J Clin Psychopharmacol* 2001 Apr;21(2):154-60.
- ENZLIN, P. *et al.* - Sexual dysfunction in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25: 672-677, 2002.
- FERGUSON, J.M. - The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review. *J Clin Psychiatry* 62 (3): 22-34, 2001.
- GITLIN, M.J. - Psychotropic medications and their effects on sexual function: diagnosis, biology, and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 55 (9): 406-413, 1994.
- JENSVOLD, M.F. - Sex differences in psychopharmacology. *Women's Health Issues* 5 (2): 73-74, 1995.

- JENSVOLD, M.F. *et al.* - Sexual side effects of psychotropic drugs in women and men. In: Jensvold, M.F.; Halbreich, U.; Hamilton, J.A. (eds.). *Psychopharmacology and Women*. Washington: American Psychiatric Press, 1996.
- KENNEDY, S.H. *et al.* - Antidepressant induced sexual dysfunction during treatment with moclobemide, paroxetine, sertraline and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 61: 276-281, 2000.
- KNEGTERING, H. *et al.* - What are the effects of antipsychotics on sexual dysfunctions and endocrine functioning? *Psychoneuroendocrinology* 28 (2): 109-123, 2003.
- KRISTENSEN, E. - Sexual side effects induced by psychotropic drugs. *Dan Med Bull* 49 (4): 349-352, 2002.
- LAAN, E. *et al.* - Definitions of women's sexual dysfunctions reconsidered: advocating expansion and revision. *J Psychosom Obstet Gynecol* 4: 221-229, 2003.
- LAUMANN, E.O.; MICHAEL, R.T.; GAGNON, J.H. - A political history of the national sex survey of adults. *Fam Plann Perspect* 26 (1): 34-38, 1994.
- LAUMANN, E.O.; PAIK, A.; ROSEN, R.C. - Sexual dysfunction in the United States. Prevalence and predictors. *JAMA* 10: 537-545, 1999.
- MASAND, P.S. *et al.* - Sustained-release bupropion for selective serotonin reuptake inhibitor induced sexual dysfunction: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Am J Psychiatry* 158: 805-807, 2001.
- MENDLOWICZ, M.V.; STEIN, M.B. - Quality of life in individuals with anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 157 (5): 669-682, 2000.
- MESTON, C.M.; GORZALKA, B.B. - Psychoactive drugs and human sexual behavior: the role of serotonergic activity. *J Psychoactive Drugs* 24: 1-40, 1992.
- MONTEJO AL, LLORCA G, IZQUIERDO JA, RICO-VILLADEMOROS, F. - Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 3:10-21.
- MONTGOMERY, S.A.; BALDWIN, D.S.; RILEY, A. - Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *J Affect Disord* 3: 119-140, 2002.
- NATIONAL SCHIZOPHRENIA FOUNDATION. *A question of Choice*. National Schizophrenia Foundation, Londres.
- SEGRAVES RT, KAVOUSSI R, HUGHES AR, BATEY SR, JOHNSTON JA, DONAHUE R, ASCHER JA. Evaluation of sexual functioning in depressed outpatients: a double-blind comparison of sustained-release bupropion and sertraline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000 Apr;20(2):122-8.
- TAYLOR, J.T.; RUDKIN, L.; HAWTON, K. - Strategies for managing antidepressant-induced sexual dysfunction: systematic review of randomised controlled trials. *J. Affect Disorders* 88: 241-254, 2005.
- WAGNER, G. - Sexual medicine in the medical curriculum. *Int J Andrology* 28: 7-8, 2005.
- WISNER, K.L.; PEREL, J.M.; WHEELER, S.M. - Tricyclic dose requirements across pregnancy. *Am J Psychiatry* 150: 1541-1542, 1993.
- ZAJECKA J, MITCHELL S, FAWCETT J. Treatment-emergent changes in sexual function with selective serotonin reuptake inhibitors as measured with the Rush Sexual Inventory. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(4):755-60.
- ZORZON, M. *et al.* - Sexual dysfunction in multiple sclerosis. a case control study. I. Frequency of comparison groups. *Mult Scler* 5: 418-427, 1999.