

ANTIDEPRESSIVOS E SEXUALIDADE: UMA REVISÃO

Arnaldo Barbieri Filho¹

ANTIDEPRESSANTS AND SEXUALITY: A REVIEW

Resumo: Foram estudadas as ações dos antidepressivos (ADs) em cada fase da resposta sexual. Os ADs dopaminérgicos podem facilitar o desejo, a excitação e o orgasmo. Os anticolinérgicos inibem a excitação pela inibição parassimpática. Os anti- α_1 adrenérgicos inibem o orgasmo pela inibição da emissão espermática. Os anti-histamínicos₁ (anti-H₁) causam sonolência, o que prejudica o desejo e a excitação. Os que estimulam o receptor pós-sináptico 5HT_{2A} têm os seguintes efeitos: diminuem a dopamina no centro mesolímbico do prazer causando diminuição do desejo, aumentam a prolactina diminuindo o desejo e a excitação, inibem a ação do óxido nítrico (NO) dificultando a excitação, causam anestesia genital, inibem o reflexo medular da emissão espermática dificultando o orgasmo. Alguns ADs causam menos disfunções sexuais (DSs) como: Bupropiona, Agomelatina e Vilazodona, que estimulam a dopamina; Mirtazapina e Nefazodona antagonizando o receptor pós-sináptico 5HT_{2A}; Moclobemida, pois parece que os aumentos dopaminérgico e noradrenérgico compensam o aumento serotoninérgico; Reboxetina, que é noradrenérgica; Tianeptina, que parece estimular a dopamina mas não o receptor 5HT_{2A}. Quando um AD causa DS deve-se a princípio esperar, pois o quadro pode se resolver espontaneamente. A segunda opção é diminuir a dose da medicação, a terceira é dar um intervalo medicamentoso, a quarta é trocar o AD e a quinta é acrescentar outra droga ao AD. Podem ser usadas drogas dopaminérgicas, antisserotonérgicas em 5HT_{2A}, colinérgicas, inibidores da fosfodiesterase₅, Buspirona e outras. As drogas acrescentadas podem ter eficácia apenas parcial na melhora das DSs.

Palavras-chave: antidepressivos; resposta sexual; disfunções sexuais; manejo

Abstract: The actions of the antidepressants (ADs) were studied in each phase of the sexual response. The dopaminergic ADs can facilitate desire, arousal and orgasm. Anticholinergics inhibit parasympathetic excitement. Anti- α_1 adrenergics inhibit orgasm by inhibiting sperm issue. Antihistamines₁ (anti-H₁) cause drowsiness which undermines desire and arousal. ADs that stimulate postsynaptic receptor 5HT_{2A} have the following effects: decreased dopamine in the mesolimbic pleasure centers causing decreased desire, increase prolactin causing decreased desire and arousal, inhibit the action of nitric oxide (NO) which difficults arousal, cause genital anesthesia, inhibit medullary reflex of sperm issue inhibiting the orgasm. Some ADs cause less sexual dysfunction (SD): Bupropion, Agomelatine and Vilazodone because they stimulate dopamine; Mirtazapine and Nefazodone because they antagonize the post synaptic receptor 5HT_{2A}; Moclobemide because it seems that dopaminergic and noradrenergic increases compensate serotoninergic increase; Reboxetine because it is noradrenergic; Tianeptine because it seems to stimulate dopamine and don't stimulate the 5HT_{2A} receptor. When an AD causes SD we can first wait because its effect can resolve spontaneously. A second approach is to decrease the dose of medication. A third is to take a drug interval. A fourth is to swap the AD. A fifth is to add another drug to the AD. We can use dopaminergic, anti serotoninergic, cholinergic drugs, fosfodiesterase₅ inhibitors, Buspirone and others. The added drugs have only partial and transient effectiveness in improving sexual dysfunction.

Keywords: antidepressants; sexual response; sexual dysfunctions; management

¹ Médico psiquiatra, professor colaborador da pós-graduação em sexualidade humana da Faculdade de Medicina da USP de São Paulo, professor de psiquiatria da Faculdade de Medicina Barão de Mauá de Ribeirão Preto. E-mail: abarbierifilho@gmail.com.

Introdução

Os antidepressivos (ADs) são medicamentos usados para tratar depressão, transtorno obsessivo compulsivo (TOC), pânico e outras doenças (KAPLAN; SADOCK, 1999). O controle dessas patologias, proporcionado pelos ADs, pode melhorar a disfunção sexual (DS) associada a esses quadros. Porém, muitas vezes, o uso dessas medicações pode desenvolver uma DS antes não existente (AKSOY et al., 2012; CLAYTON et al., 2014; BALDWIN; MANSON; NOWAK, 2015).

Para que ocorra o desejo, a excitação e o orgasmo, vários mecanismos complexos e entrelaçados estão envolvidos. Existem fatores neurológicos, vasculares (arteriais e venosos), psicológicos, hormonais e farmacológicos. Cada fase da resposta sexual recebe influências de vários neurotransmissores, neuromoduladores e hormônios (HALLWARD; ELLISON, 2001; ANDERSSON; HEDLUND, 2002; COURTOIS et al., 2013; RAO; NAGARAJ, 2015).

Os ADs podem interferir na resposta sexual (RS) de maneiras diferentes, conforme seus mecanismos farmacológicos (HALLWARD; ELLISON, 2001; STAHL, 2013). Neste estudo, foi avaliado como os ADs causam DSs em cada uma das fases da resposta genital e o que pode ser feito para manejar tais disfunções.

Metodologia

Foi realizada revisão de literatura sobre ADs, RS e DSs. Também foram revisados os mecanismos de ação dos ADs, aspectos da RS e eventos adversos dos ADs na função sexual. O material científico pesquisado foi discutido com ênfase no manejo das DSs causadas pelos ADs.

Resposta sexual (RS)

A RS consiste de desejo, excitação, orgasmo e resolução. A mulher, no entanto, pode seguir o modelo circular de Basson, no qual a excitação pode preceder o desejo (BASSON, 2000, 2015; ABDO, 2013). Os mecanismos da RS são de extrema complexidade (HALLWARD; ELLISON, 2001; ANDERSSON; HEDLUND, 2002; PAGANI; DI DIO, 2002; COURTOIS et al., 2013). Estão envolvidos fatores neurológicos, vasculares, psicogênicos, hormonais, farmacológicos, neuropeptídios e doenças sistêmicas (Tabela 1).

Ação dos ADs nas fases da resposta sexual

Os ADs dividem-se em grupos, conforme seus mecanismos de ação (Tabela 2), podendo interferir no desejo, na excitação e no orgasmo (Tabela 3). Assim, os eventos adversos dos ADs dependem de seus mecanismos, valendo salientar os principais efeitos na sexualidade. O efeito anti-histamínico₁ (anti-H₁) pode causar sedação, o que pode diminuir o desejo e a excitação (STAHL, 2013; STAHL; LEE-ZIMMERMAN; CARTWRIGHT; MORRISSETE, 2013). O efeito anticolinérgico pode causar dificuldades de ereção, já que a acetilcolina é importante na excitação sexual (MESTON; FROHLICH, 2000). O efeito anti- α_1 causa hipotensão ortostática, tontura, ejaculação retrógrada e dor à ejaculação (BALON et al., 1993). Pode também retardar o orgasmo ou até causar priapismo, já que a ação adrenérgica em α_1 é importante para a emissão espermática (CREED; CARATI; KEOGH, 1991; ANDERSSON; HEDLUND, 2002; BESTANE; PAGANI; BARTOLO, 2002; XU et al., 2012).

Os ADs que estimulam a ação da serotonina em 5HT_{2A} podem dificultar o desejo devido à diminuição da dopamina no centro mesolímbico do prazer (ROSEN; LANE; MENZA, 1999) ou pelo aumento de prolactina (GALDIERO et al., 2012). Podem também retardar o orgasmo pela inibição do reflexo medular e causar anestesia genital (NEILL, 1991; HALLWARD; ELLISON, 2001) e ainda inibir a óxido nítrico sintetase dificultando a excitação (KADIOGLU et al., 2010; STAHL, 2013). Por outro lado, os ADs dopaminérgicos podem melhorar a função sexual (BIJLSMA et al., 2014).

Estratégias para o manejo das DSs provocadas pelos ADs

Em linhas gerais, as drogas dopaminérgicas e antisserotoninérgicas (anti-5HT_{2A}) melhoram as DSs (BIJLSMA et al., 2013). Porém, as drogas usadas para a melhora das DSs são de eficácia parcial e contraditória (DEL PORTO, 2003). Há cinco maneiras, comumente usadas, para se manejarem as DSs causadas pelos antidepressivos (KELTNER; McAFEE; TAYLOR, 2002; TAYLOR et al., 2013; CLAYTON et al., 2014): esperar e ver, diminuir a dose, intervalo medicamentoso, troca do antidepressivo e acrescentar outras drogas.

Esperar e ver: Alguns pacientes desenvolvem tolerância às DSs causadas pelos ADs. Frequentemente, após quatro a seis semanas de espera, a satisfação sexual volta (KELTNER; McA-

FEE; TAYLOR, 2002). A inibição do orgasmo pode se resolver espontaneamente em menos de um terço dos casos (BAZIRRE, 2003). Há estudos que mostraram que em três meses de seguimento, a melhora da ereção foi maior que a do desejo ou orgasmo (HALLWARD; ELLISON, 2001) Outro estudo revelou que em seis meses apenas 9,7% dos pacientes melhoraram totalmente e mais 11,2% parcialmente (MONTEJO et al., 2001).

Diminuir a dose: Às vezes, a dose pode ser diminuída sem perda do efeito AD (FAVA; RANKIN, 2002). Ter relações sexuais pouco antes da próxima tomada pode ajudar, já que as doses séricas da droga se encontram mais baixas.

Intervalo medicamentoso: Intervalos de um a três dias (ou maiores) sem o AD pode diminuir a DS (KELTNER; McAFEE; TAYLOR, 2002). Sintomas da síndrome da retirada ou da própria doença psiquiátrica podem aparecer. Para a Fluoxetina (que tem meia vida mais longa) não é recomendado o intervalo medicamentoso, pois este não seria suficiente para baixar os níveis séricos da droga. Interromper ADs de meia vida mais curta (como a Sertralina e a Paroxetina) 24 horas antes da relação sexual pode ajudar cerca de 50% dos pacientes (HALLWARD; ELLISON, 2001; DEL PORTO, 2003).

Troca do ad: Pode-se trocar por AD dopaminérgico como a Bupropiona, Agomelatina ou Vilazodona, pois a dopamina estimula as funções sexuais (STAHL, 2013; CHENU et al., 2014; CLAYTON; CROFT; HANDIWALA, 2014; PEREIRA et al., 2014); trocar por AD antagonistas do receptor $5HT_{2A}$ como a Mirtazapina e a Nefazodona (STAHL, 2013); pela Tianeptina (VADACHKORIA et al., 2009), que parece estimular a ação dopaminérgica mas não o receptor serotoninérgico $5HT_{2A}$; substituir pela Reboxetina (STAHL, 2013; WHISKEY; TAYLOR, 2013), que é noradrenérgica e parece produzir menos DSs; pela Moclobemida (KEKS; HOPE; CULHANE, 2014), a qual parece que com o aumento da ação dopaminérgica e noradrenérgica pode compensar o aumento serotoninérgico.

Acrescentar outras drogas: São usadas medicações dopaminérgicas como Bupropiona, Agomelatina, Vilazodona, Amantadina, Dextroanfetamina, Metilfenidato e Pegolina; drogas anti- $5HT_{2A}$ como Mirtazapina, Nefazodona e Trazodona; a Buspirona; drogas inibidoras da fosfodiesterase₅ como o Sildenafil; drogas colinérgicas como o Betanecol e também outras como a Yombina, Granisetron e Ginko Biloba (KELTNER; McAFEE; TAYLOR, 2002; BAZIRRE, 2003). Res-

salva-se que a Trazodona (que também é anti- $5HT_{2A}$) é bastante anti- α_1 , o que pode retardar o orgasmo, sendo útil na ejaculação precoce (XU et al., 2012; STAHL, 2013). A Ciproheptadina é um anti-histamínico que bloqueia o $5HT_2$, mas pode causar sonolência pelo efeito anti-histamínico e prejudicar a ereção pelo efeito anticolinérgico. Também pode diminuir o efeito AD (VICTOR, 1995). A Buspirona pode agir por estimular o $5HT_{1A}$, por supressão da prolactina e ativação dopaminérgica (KELTNER; McAFEE; TAYLOR, 2002; CLAYTON et al., 2014). Os Inibidores da Fosfodiesterase₅ aumentam o Monofosfato Cíclico de Guanosina (GMPc), favorecendo a ação do NO e a ereção.

Considerações finais

Os mecanismos da RS bem como os mecanismos de ação dos ADs são de extrema complexidade, o que dificulta o maior aprofundamento sobre o assunto (HALLWARD; ELLISON, 2001; ANDERSSON; HEDLUND, 2002).

Os ADs podem interferir na sexualidade de várias maneiras: melhorar a função sexual devido ao controle da doença emocional por eles tratadas. Podem também melhorar a ejaculação precoce (GUR; SIKKA, 2015) pelo efeito serotoninérgico em $5HT_{2A}$ e pelo efeito anti- α_1 . Já a ação dopaminérgica facilita a resposta sexual como um todo. Por outro lado, os ADs inibem a sexualidade por vários mecanismos. O efeito serotoninérgico (BIJLSMA et al., 2013) principalmente no receptor $5HT_{2A}$, inibe o desejo, a excitação e o orgasmo. O efeito anti- H_1 gera sonolência, inibindo o desejo e a excitação. O efeito anti- α_1 adrenérgico pode causar hipotensão postural, ejaculação retrógrada, retardo da ejaculação e até priapismo. O efeito anticolinérgico dificulta a excitação. No entanto, a inibição da sexualidade, causada pelos ADs, é útil no tratamento dos Transtornos Parafílicos (KHAN et al., 2015).

A escolha do melhor AD para cada paciente depende de inúmeros fatores, sendo a sexualidade apenas um deles. A Bupropiona, por exemplo, é bom para a sexualidade, mas não age bem em transtornos ansiosos e fóbicos. Assim, fatores como possível diagnóstico psiquiátrico ou de doenças clínicas, ansiedade, sono, peso e tolerabilidade são importantes para a escolha do melhor AD. Os ADs que menos causam DS são: Mirtazapina e Nefazodona por inibirem o $5HT_{2A}$, Bupropiona e Agomelatina por serem dopaminérgicos, Moclobemida, pois parece que

o aumento dopaminérgico e noradrenérgico compensam o aumento serotoninérgico, Reboxetina, que é noradrenérgico e Tianeptina, que parece estimular a ação dopaminérgica mas não o 5HT_{2A}. ADs mais novos como a Vilazodona parecem causar menos DS por agirem em 5HT_{1A} e terem ação dopaminérgica (STAHL, 2013; CLAYTON; CROFT; HANDIWALA, 2014).

Comparar DSs causados por ADs da mesma classe é ainda mais controverso. A Paroxetina, por exemplo, parece ser uma das que mais causa retardo ejaculatório (BAZIRRE, 2003; SERRETTI; CHIESA, 2009; GONG et al., 2011; ABDO, 2013; KHAZAIE et al., 2015). Assim, as DSs causadas pelos ADs são de difícil manejo e mais estudos serão necessários para lidar com o problema.

Referências

- ABDO, C. *Da depressão à disfunção sexual (e vice-versa)*. 4.^a ed. São Paulo: Segmento Farma, 2013. 144 p.
- AKSOY, U. M.; AKSOY, S. G.; MANER, F.; GOKALP, P.; YANIK, M. Sexual dysfunction in obsessive compulsive disorder and panic disorder. *Psychiatria Danubina*, Zagreb, v. 24, n. 4, p. 381-5, dec. 2012.
- ANDERSSON, K. E.; HEDLUND, P. Fisiologia do músculo liso cavernoso: neurotransmissores, mensageiros secundários, excitação-contração. In: GLINA, S.; PUECH-LEÃO, P.; REIS, J. M. S. M.; PAGANI, P. (orgs.). *Disfunção sexual masculina*. São Paulo: Instituto H. Ellis, 2002. p. 35-57.
- ANDERSON-HUNT, M.; DENNERSTEIN, L. Increased female sexual response after oxytocin. *British Medical Journal*, Londres, v. 309, n. 6959, p. 929, out. 1994.
- BALDWIN, D. S.; MANSON, C.; NOWAK, M. Impact of antidepressant drugs on sexual function and satisfaction. *CNS Drugs*, Philadelphia, v. 29, n. 11, p. 905-913, nov. 2015.
- BALON, R.; YERAGANI, V. K.; POHL, R.; RAMESH, C. Sexual dysfunction during antidepressant treatment. *Journal of Clinical Psychiatry*, Memphis, v. 54, n. 6, p. 209-212, jun. 1993.
- BASSON, R. The female sexual response: a different model. *Journal of Sex & Marital Therapy*, Nova York, v. 26, n. 1, p. 51-65, jan.-mar. 2000.
- BASSON, N. R. Human sexual response. *Handbook of Clinical Neurology*, Amsterdãam, v. 130, p. 11-18, 2015.
- BAZIRRE, S. *Psychotropic drug directory 2003/2004*. Norwich (England/Inglaterra): Five-pin Publishing Limited, 2003., 416p.
- BESTANE, W.; PAGANI, E.; BARTOLO, E. B. Fisiopatologia do descontrole ejaculatório. In: GLINA, S.; PUECH-LEÃO, P.; REIS, J. M. S. M.; PAGANI, E. (orgs.). *Disfunção sexual masculina*. São Paulo: Instituto H. Ellis, 2002., p. 87-99.
- BIJLSMA, E. Y.; CHAN, J. S.; OLIVIER, B.; VEENING, J. G.; MILLAN, M. J.; WALDINGER, M. D.; OOSTING, R. S. Sexual side effects of serotonergic antidepressants: mediated by inhibition of serotonin on central dopamine release? *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, Phoenix, v. 121, p. 88-101, jun. 2014.
- CHENU, F. SHIM, S.; EL MANSARI, M.; BLIER, P. Role of melatonin, serotonin 2B, and serotonin 2C receptors in modulating the firing activity of rat dopaminergic neurons. *Journal of Psychopharmacology*, Oxford, v. 28, n. 2, p. 162-7, feb. 2014.
- CLAYTON, A. H.; EL HADDAD, S.; ILUONAKHAMHE, J. P. PONCE MARTINEZ, C.; SCHUCK, A. E. Sexual dysfunction associated with major depressive disorder and antidepressant treatment. *Expert Opinion on Drug Safety*, Londres, v. 13, n. 10, p. 1361-74, out. 2014.
- CLAYTON, A. H.; CROFT, H. A.; HANDIWALA, L. Antidepressants and sexual dysfunction: mechanisms and clinical implications. *Postgraduate Medicine*, Nova York, v. 126, n. 2, p. 91-99, mar. 2014.
- CORDÁS, T. A.; MORENO, R. A. *Conduitas em psiquiatria*. 3.^a ed. São Paulo: Lemos Editorial, 1999., 381p.
- COURTOIS, F.; CARRIER, S.; CHARVIER, K.; GUERTIN, P. A.; JOURNEL, N. M. The control of male sexual responses. *Current Pharmaceutical Design*, Schiphol, v. 19, n. 24, p. 4341-4356, 2013.
- CREED, K. E. CARATI, C. J.; KEOGH, E. J. The physiology of penile erection. *Oxford Reviews of Reproductive Biology*, Oxford, v. 13, p. 73-95, 1991.

- DEL PORTO, J. A. *Depressão*. São Paulo: Editora de Projetos Médicos Ltda., 2003., 69p.
- EL-SHAFFEY, H.; ATTEYA, A.; EL-MAGD, S. A.; HAS-SANEIN, A.; FATHY, A.; SHAMLOUL, R. Tianeptine can be effective in men with depression and erectile dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*, Malden, v. 3, n. 5, p. 910-917, setp. 2006.
- ELIASCHEWITZ, F. G. *Disfunção erétil e diabetes*. São Paulo: Pfizer, 2002., 33p.
- FAVA, M.; RANKIN, M. *Sexual functioning and SSRIs*. *Journal of Clinical Psychiatry*, Memphis, v. 63, n. 5, p. 13-16, , 2002.
- GALDIERO, M.; PIVONELLO, R.; GRASSO, L. F.; COZZOLINO, A.; COLAO A. Growth hormone, prolactin, and sexuality. *Journal of Endocrinological Investigation*, Milão, v. 35, n. 8, p. 782-794, sept. 2012.
- GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. *As bases farmacológicas da terapêutica*. Trad. Vorsetz, C.M., 10.^a ed. Rio de Janeiro: Macgraw-Hill Companies, 2003, 1647p.
- GONG, Z. Y.; TANG, T. L.; CUI, S.; WANG, J. Z.; DENG, X. Z. Oral paroxetine for premature ejaculation: a randomized controlled study. *Zhonghua Nan Ke Xue*, Nanjing, v. 17, n. 10, p. 923-925, oct. 2011.
- GUR, S.; SIKKA, S. C. The characterization, current medications, and promising therapeutics targets for premature ejaculation. *Andrology*, Oxford, v. 3, n. 3, p. 424-442, maio 2015.
- HALLWARD, A.; ELLISON, J. M. *Antidepressants and sexual function*. Londres: Harcourt Health Communications, 2001., 92p.
- KADIOGLU, M.; MUCI, E.; OZYAVUZ, R.; YARIS, E.; KESIM, M.; KALYONCU, N. I. Paroxetine inhibited the relaxations induced by EFS in mice corpus cavernosum: is it a NOS inhibition? *Fundamental & Clinical Pharmacology*, Nova York, v. 24, n. 1, p. 55-61, fevb. 2010.
- KAPLAN, H. L.; SADOCK, B. J. *Tratado de psiquiatria*. v. 2. Trad. Batista, D. et al. 6.^a ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1999. 3170p.
- KEKS, N. A.; HOPE, J.; CULHANE, C. Management of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Australas Psychiatry*. v. 22, n. 6, p. 525-528, dez. 2014.
- KELTNER, N. L.; McAFEE, K. M.; TAYLOR, C. L. Mechanisms and treatments of SSRI - induced sexual dysfunction. *Perspectives in Psychiatric Care*, v. 38, n. 3, p. 111-116, jul. set. 2002.
- KHAN, O.; FERRITER, M.; HUBAND, N.; POWNEY, M. J.; DENNIS, J. A.; DUGGAN, C. Pharmacological interventions for those who have sexually offended or are at risk of offending. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Oxford, v. 2, p. CD007989, fev. 2015.
- KHAZAIE, H.; REZAIE, L.; REZAIE PAYAM, N.; NA-JAFI, F. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with fluoxetine, sertraline and trazodone; a randomized controlled trial. *General Hospital Psychiatry*, Nova York, v. 37, n. 1, p. 40-45, jan.-fev. 2015.
- LEONARD, M. P.; NICKEL, C. J.; MORALES, A. Hyperprolactinemia and impotence: why, when and how to investigate. *Journal of Urology*, Nova York, v. 142, n. 4, p. 992-994, out. 1989.
- MESTON, C. M.; FROHLICH, P. F. The neurobiology of sexual function. *Archives of General Psychiatry*, Chicago, v. 57, n. 11, p. 1012-1030, nov. 2000.
- MONTEJO, A. L.; LLORCA, G.; IZQUIERDO, J. A.; 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. *Journal of Clinical Psychiatry*, Memphis, v. 62, Supl. 3, p. 10-21, 2001.
- NEILL, J. R. Penile anesthesia associated with fluoxetine use. *American Journal of Psychiatry*, Arlington, v. 148, n. 11, p. 1603.16, nov. 1991.
- PAGANI, E.; DI DIO, L. J. A. Bases biomorfológicas e fisiologia da ereção. In: GLINA, S.; PUECH-LEÃO, P.; REIS, J. M. S. M.; PAGANI, E. (orgs.). *Disfunção sexual masculina*. São Paulo: Instituto H. Ellis, 2002, p. 25-33.
- PARK, J. K.; PARK, J. S.; JEON, S. B.; CUI, W. S.; KIM, S. Z.; KANG, K. K.; LEE, S. W. Why a com-

bined intracavernosal injection with trimix and oral sildenafil is reliable therapy in the ultrasonographic evaluation of erectile dysfunction. *BJU International*, Oxford, v. 102, n. 8, p. 993-997, set. 2008.

PEREIRA, V. M.; ARIAS-CARRIÓN, O.; MACHADO, S.; NARDI, A. E.; SILVA, A. C. Bupropion in the depression-related sexual dysfunction: a systematic review. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets*, San Francisco, v. 13, n. 6, p. 1079-1088, 2014.

PIERZ, K. A.; THASE, M. E. A review of vilazodone, serotonin, and major depressive disorder. *Primary Care Companion for CNS Disorders*, Memphis, v. 16, n. 1, p. PCC.13r01554, 2014.

PRINGLE, A.; BOGDANOVSKAYA, M.; WASKETT, P.; ZACHARIA, S.; COWEN, P. J.; HARMER, C. J. Does melatonin treatment change emotional processing? Implications for understanding the antidepressant mechanism of agomelatine. *Journal of Psychopharmacology*, Oxford, v. 29, n. 10, p. 1129-1132, out. 2015.

RAO, T. S.; NAGARAJ, A. K. Female sexuality. *Indian Journal of Psychiatry*, Poona, v. 57, Supl. 2, p. S296-302, jul. 2015.

REHMAN, J.; MELMAN, A. Fisiopatologia das principais causas de disfunção da ereção. In: GLINA, S.; PUECH-LEÃO, P.; REIS, J.M.S.M.; PAGANI, E. (org.). *Disfunção sexual masculina*. São Paulo: Instituto H. Ellis, 2002. p. 59-79.

ROSEN, R. C.; LANE, R. M.; MENZA, M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Baltimore, v. 19, n. 1, p. 67-85, fev. 1999.

SERRETTI, A.; CHIESA, A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Baltimore, v. 29, n. 3, p. 259-266, jun. 2009.

SCHATZBERG, A. F.; COLE, J. O. *Manual de farmacologia clínica*. Trad. Starestoj, R. E. 3.^a ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993., 265 p.

STAHL, S. M. *Sthal's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 4. ed. Nova York: Cambridge University Press, 2013., 608p.

STAHL, S. M.; LEE-ZIMMERMAN, C.; CARTWRIGHT, S.; MORRISSETTE, D. A. Serotonergic drugs for depression and beyond. *Current Drug Targets*, Hilversum, v. 14, n. 5, p. 578-585, maio 2013.

TAYLOR, M. J.; RUDKIN, L.; BULLEMOR-DAY, P.; LUBIN, J.; CHUKWUJEKWU, C.; HAWTON, K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Oxford, v. 5, p. CD003382, maio 2013.

VADACHKORIA, D.; GABUNIA, L.; GAMBASHIDZE, K.; PKHALADZE, N.; KURIDZE, N. Addictive potential of Tianeptine — the threatening reality. *Georgian Medical News*, Tbilisi, v. 174, p. 92-94, set. 2009.

VICTOR, B. S. Depression, antidepressants and sexual function. *Focus*, San Francisco, v. 10, n. 9, p. 5-6, San Francisco, 1995.

WHISKEY, E.; TAYLOR, D. A review of the adverse effects and safety of noradrenergic antidepressants. *Journal of Psychopharmacology*, Oxford, v. 27, n. 8, p. 732-739, ago. 2013.

XU, J. X.; GAO, G.; XU, N.; YANG, Y. Y. Yimusake alone or combined with trazodone hydrochloride for primary premature ejaculation. *Zhonghua Nan Ke Xue*, v. 18, n. 4, p. 376-378, abr. 2012.

Tabela 1 - Resposta sexual (fatores envolvidos)

FASES DA RS	FATORES ENVOLVIDOS EM CADA FASE DA RS
Aumentam o desejo	Vias mesolímbicas dopaminérgicas (BIJLSMA et al, 2014), aumento dos andrógenos (BAZIRRE, 2003) (REHMAN; MELMAN, 2002), ação da oxitocina (ANDERSON-HUNT; DENNERSTEIN, 1994).
Diminuem o desejo	Ação da serotonina, principalmente nos receptores 5HT _{2A} . Esta ação serotoninérgica inibe o desejo por provável inibição das vias mesolímbicas dopaminérgicas, as quais controlam as sensações de prazer sexual (ROSEN; LANE; MENZA, 1999; STHAL, 2013), aumento da prolactina (LEONARD; NICKEL; MORALES, 1989; REHMAN; MELMAN, 2002; GALDIERO et al., 2012). Sonolência (HALLWARD; ELLISON, 2001; BAZIRRE, 2003), lítio (BAZIRRE, 2003), opioides (HALLWARD; ELLISON, 2001), anti-H ₂ , aumento do cortisol (HALLWARD; ELLISON, 2001).
Facilitam a excitação	Os aumentos do AMPc e do GMPc no interior das células musculares cavernosas (ELIASCHEWITZ, 2002; PARK et al., 2008), PGE ₁ e PGE ₂ , ação beta adrenérgica (ANDERSSON; HEDLUND 2002), aumento do NO (BAZIRRE, 2003), bloqueio α_1 adrenérgico, peptídeo intestinal vasoativo (ANDERSSON; HEDLUND, 2002), ação parassimpática colinérgica (HALLWARD; ELLISON, 2001; ANDERSSON; HEDLUND, 2002), oxitocina, forskolina, (ELIASCHEWITZ, 2002), papaverina (ANDERSSON; HEDLUND, 2002), pentoxifilina (BAZIRRE, 2003), dopamina, testosterona (REHMAN; MELMAN, 2002).
Dificultam a excitação	Sonolência, hipotensão arterial (BAZIRRE, 2003), ação anticolinérgica, ação anti-beta-adrenérgica, estimulação α_1 adrenérgica, aumento da prolactina (REHMAN; MELMAN, 2002), diminuição do NO (STAHL, 2013), algumas PGE como PGF _{2α} e TXA ₂ , endotelinas, angiotensina ₂ , opiodes, proteína quinase C (ELIASHEWITZ, 2002), drogas anti-H ₂ , serotonina (HALLWARD; ELLISON, 2001).
Facilitam o orgasmo	Ação α_1 adrenérgica (BESTANE; PAGANI; BARTOLO, 2002; REHMAN; MELMAN, 2002), oxitocina, dopamina (HALLWARD; ELLISON, 2001).
Dificultam o orgasmo	A ação anti- α_1 inibe a emissão espermática. Assim, drogas anti- α_1 adrenérgicas podem levar ao priapismo. (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2003). A ação serotoninérgica principalmente nos receptores 5HT _{2A} inibe o reflexo medular responsável pela ejaculação. Essa inibição pode ocorrer por projeções serotoninérgicas do núcleo paragigantocelular da formação reticular mesencefálica para a medula espinhal. Este é o provável mecanismo pelo qual os antidepressivos inibem a ejaculação (BESTANE; PAGANI; BARTOLO, 2002; STAHL, 2013). GABA, opioides.
AMPc = monofosfato cíclico de adenosina; GMPc = monofosfato cíclico de guanosina; anti-H ₂ = anti-histamínico ₂ ; PGE =prostaglandinas; NO = óxido nítrico.	

Tabela 2 - Classificação dos antidepressivos

Grupos de Antidepressivos	Mecanismos de ação
Tricíclicos	Inibem a recaptação de serotonina, noradrenalina e um pouco de dopamina, aumentando a ação dessas três substâncias, que são importantes para a melhora dos sintomas. São anti- α_1 adrenérgicos, anti- H_1 e anti-ach (STAHL, 2013).
IMAO (inibidores da monoamina oxidase)	Aumentam a serotonina, a noradrenalina e a dopamina por meio da inibição da enzima monoaminoxidase. Em doses altas podem também bloquear a recaptação (SCHATZBERG; COLE, 1993). São menos anticolinérgicos que os tricíclicos (CORDÁS; MORENO, 1999). A Moclobemida é inibidor seletivo reversível da MAO tipo A e produz menos disfunções sexuais (HALLWARD; ELLISON, 2001; BAZIRRE, 2003; STAHL, 2013; KEKS; HOPE; CULHANE, 2014).
Inibidores seletivos de recaptação de serotonina (IRSS)	Agem, preferencialmente, inibindo a recaptação de serotonina, que estimula os receptores pós-sinápticos $5H_{T1}$, $5H_{T2}$ e $5H_{T3}$ (STAHL, 2013; STAHL; LEE-ZIMMERMAN; CARTWRIGHT; MORRISSETE, 2013).
Inibidores seletivos de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN)	Agem, principalmente, inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina (STAHL, 2013).
Antagonistas do $5H_{T2}$ e inibidores da recaptação de serotonina (SARI)	Seus representantes são a Trazodona e a Nefazodona. Inibem, potentemente, o $5HT_{2A}$ e também a recaptação de serotonina (HALLWARD; ELLISON, 2001). A Trazodona é anti- H_1 e bastante anti- α_1 (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2003; STAHL, 2013).
Mianserina	Inibe o receptor α_2 adrenérgico pré-sináptico e, assim, aumenta a ação da serotonina e noradrenalina. É anti- α_1 , anti- $5H_{T2}$ e anti- H_1 (STAHL, 2013).
AD noradrenérgico e serotoninérgico específico (NaSSA)	Seu representante é a Mirtazapina. Inibe o receptor α_2 adrenérgico pré sináptico e assim aumenta a ação da serotonina e noradrenalina. É antagonista de: $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$, $5H_{T3}$ e H_1 (HALLWARD; ELLISON, 2001; STAHL, 2013).
Inibidor de recaptação de noradrenalina e dopamina (NDRI)	O seu principal representante é a Bupropiona. Age aumentando as ações da noradrenalina e da dopamina, por meio da inibição de suas recaptações (HALLWARD; ELLISON, 2001; STAHL, 2013; PEREIRA et al, 2014).
Inibidor de recaptação de noradrenalina (NRI)	O seu representante é a Reboxetina. Inibe a recaptação de norepinefrina (STAHL, 2013; WHISKEY; TAYLOR, 2013).
Estimuladores da recaptação de serotonina	O seu representante é a Tianeptina. Acredita-se que aumente a dopamina, mas não por inibição da recaptação. Pode agir restaurando a reserva pré-sináptica de serotonina mas não aumenta a ação da serotonina em $5HT_{2A}$ (HALLWARD; ELLISON, 2001; EL-SHAFFEY et al, 2006; VADACHKORIA et al, 2009).
Melatoninérgico	O seu representante é a Agomelatina. Age em melatonina, é anti- $5HT_{2C}$. Tem ação noradrenérgica e dopaminérgica (STHAL, 2013; CHENU et al, 2014; PRINGLE et al, 2015).
Vilazodona	Age inibindo a receptação de serotonina e é um agonista parcial de $5HT_{1A}$. Tem ação nor adrenérgica e dopaminérgica (STHAL, 2013; PIERZ; THASE, 2014).

anti- H_1 = antihistamínicos; **anti-ach** = anticolinérgicos.

Tabela 3 - Interferências dos ADs na função sexual.

FASES DA RS	EFEITOS DOS ADs NA FUNÇÃO SEXUAL
Facilitam o desejo	<p>Efeito dopaminérgico que ocorre com a Bupropiona, a Agomelatina e a Vilazodona (STAHL, 2013; BIJLSMA et al, 2014).</p> <p>ADs que inibem principalmente o receptor serotoninérgico 5HT_{2A} facilitam o desejo. Isto ocorre com a Mirtazapina e o Nefazodone (ROSEN; LANE; MENZA, 1999; STHAL, 2013).</p> <p>Moclobemida (BAZIRRE, 2003). Este medicamento é um inibidor seletivo reversível da MAO-A. A dopamina, noradrenalina aumentam, o que compensa o aumento da serotonina. Estudos mostram que a Moclobemida produz muito pouca disfunção sexual, mas não age bem em depressões mais graves (HALLWARD; ELLISON, 2001; STAHL, 2013; KEKS; HOPE; CULHANE, 2014).</p>
Dificultam o desejo	<p>ADs serotoninérgicos que estimulam principalmente o 5HT_{2A'} como os IRSS e a Clomipramina (ROSEN; LANE; MENZA, 1999; STHAL, 2013).</p> <p>ADs anti-histamínicos como os Tricíclicos e a Mirtazapina, pois geram sonolência (HALLWARD; ELLISON, 2001; BAZIRRE, 2003).</p> <p>ADs que aumentam a prolactina (principalmente os IRSS), já que a prolactina é aumentada pela serotonina (LEONARD; NICKEL; MORALES, 1989; GALDIERO et al; 2012).</p>
Facilitam a ereção	<p>Efeito antiα1 adrenérgico dos Tricíclicos poderia favorecer a ereção, porém predominam nestes ADs efeitos inibitórios como o efeito anticolinérgico e serotoninérgico (STAHL, 2013).</p>
Dificultam a ereção	<p>ADs hipotensores como os Tricíclicos (STAHL, 2013).</p> <p>ADs anticolinérgicos como os Tricíclicos (MESTON; FROHLICH, 2000; STAHL, 2013).</p> <p>ADs que diminuem a NOS como os IRSS (STAHL, 2013).</p>
Facilitam o orgasmo	<p>Teoricamente, a dopamina pode facilitar o orgasmo. Assim, os ADs mais dopaminérgicos como a Bupropiona podem ser úteis (BIJLSMA et al, 2014).</p>
Dificultam o orgasmo	<p>ADs que estimulam principalmente o 5HT_{2A} podem causar retardo ejaculatório e anorgasmia. Podem ser úteis na ejaculação precoce. É o caso dos IRSS e da Clomipramina (NEILL, 1991; GUR; SIKKA, 2015).</p> <p>ADs anti-α₁ adrenérgicos inibem a emissão espermática, podendo causar priapismo. É o caso da Trazodona (GILMAN; HARDMAN; LIMBIRD, 2003; XU et al, 2012).</p>

AD= antidepressivo; **IRSS**= Inibidores seletivos de recaptção de serotonina;

MAO-A= monoamino oxidase A; **NOS**= óxido nítrico sintetase.