

# EFEITOS COLATERAIS DOS ANTIDEPRESSIVOS SOBRE A SEXUALIDADE\*

*Joaquim Dias do Nascimento Filho<sup>1</sup>*

## SIDE EFFECTS OF ANTIDEPRESSANTS ON SEXUALITY

**Resumo:** Em pesquisa bastante ampla procuramos fazer uma revisão da literatura o mais completa possível. Embora a quantidade de trabalhos publicados seja muito grande, admitimos que haja um déficit considerável, visto que a maioria das pesquisas se resume em apresentação de casos isolados ou em pequenas séries. Considerável quantidade de trabalhos é em aberto e alguns poucos são placebo-controlados aleatórios com a comparação duplo-cego. Fizemos um estudo da função sexual e seu envolvimento com o uso dos antidepressivos, da fisiopatologia envolvida e da conduta para tentar resolver o problema. Foram feitas também considerações sobre os vários antídotos usados no tratamento e sobre alternativas terapêuticas. Concluímos que, apesar dos inúmeros trabalhos publicados, há necessidade de mais pesquisas com trabalhos placebo-controlados duplo-cego aleatório e com o uso rigoroso de escalas padronizadas que investiguem os parâmetros depressivos e as alterações da função sexual relacionada com o uso dos antidepressivos.

**Palavras-chave:** Antidepressivos; efeitos adversos; sexualidade; efeitos de drogas.

**Abstract:** In an extensive bibliographic search, we tried to make the review of the sexual side effects of anti-depressive medication as complete as

---

\* Artigo baseado na Monografia de mesmo título apresentada na conclusão do curso de pós-graduação "Aperfeiçoamentos em Psicologia Médica", pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais em dezembro de 2005, sob a orientação do Prof. José Lorenzato de Mendonça.

<sup>1</sup> Médico ginecologista. Pós-graduado em terapia sexual pela Sociedade Brasileira de Estudos em Sexualidade Humana SBRASH e Faculdade de Medicina do ABC. Pós-graduado em Psicologia Médica pela Faculdade de Medicina da UFMG. e-mail: docdias31@yahoo.com.br

possible. Although the amount of published studies is large, we admit there is a considerable shortage, in as much as the majority of investigations are condensed in presenting isolated cases or small series. A considerable amount of studies are open label, and a few are double blind, randomized, placebo-controlled. We did a study of the sexual function and its involvement with the use of anti-depressive medication, the involved physiopathology, and the procedure that attempts to solve the problem as best as possible. Also some consideration was given to the several antidotes employed in the treatment, and other therapeutic alternatives. We concluded that despite innumerable published studies, more research is needed with double blind, randomized, placebo-controlled trials and with rigorous rating scales that look for the depressive parameters and the sexual function disturbance related to the use of anti-depressive medication.

**Keywords:** Antidepressants; side effects; sexuality; drugs effects.

## Introdução

Depressão é um transtorno do humor relativamente comum, sendo duas vezes mais freqüente em mulheres. Algum tipo de disfunção sexual tem sido encontrado em 50 a 90% dos pacientes deprimidos, com ou sem tratamento (FERGUSON, 2001). A disfunção do desejo é a manifestação mais comum, podendo estar comprometidas também a fase de excitação (ereção e lubrificação) e a fase orgástica. A ejaculação pode estar retardada ou mesmo ausente. Kennedy, Alaska, Davis, & Neatest (1996) idealizaram duas subescalas de questionamento, uma combinando desejo e impulso sexual e a outra combinando excitação e orgasmo. Com o uso dessas escalas, verificaram que somente 50% dos homens e 75% das mulheres com depressão relatam terem tido atividade sexual no mês precedente, e que mais de 40% dos homens e 50% das mulheres reportaram diminuição do interesse sexual. Cinquenta por cento de homens e mulheres relataram diminuição da excitação e aproximadamente 20% do grupo pesquisado informaram terem dificuldade em obter o orgasmo ou a ejaculação. Um paciente portador de manifestações depressivas não deve ter boas condições para uma atividade sexual normal, muito menos um desejo sexual ativo. Ao se tratar desse assunto é necessário ter em mente que na população em geral aparentemente sadia, sem nenhum envolvimento com sintomas depressivos, a prevalência da disfunção de desejo é de 1 a 15 % para homens e de 1 a 35% para mulheres (NATHAN, 1986).

O estado depressivo é tratado com psicoterapia e/ou farmacoterapia. Esta teve grande desenvolvimento nos últimos 50 anos, principalmente com a

entrada dos medicamentos antidepressivos (ADs). Inicialmente, ou seja, há 50 anos, usavam-se os Inibidores da Mono Amina Oxidase A e B (IMAOs), em seguida vieram os Anti Depressivos Tricíclicos (ADTs) e bem mais recentemente, na década de 90, os Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs). Com o advento destes últimos, os IMAOs e os ATCs passaram para segundo plano, embora ainda sejam usados em casos especiais, principalmente naqueles em que os ISRSs falharam. Os inibidores seletivos de recaptação de serotonina têm a mesma eficácia dos outros dois grupos, porem são dotados de menos efeitos colaterais.

### **A função sexual e sua relação com o uso dos ADs**

Há aproximadamente 40 anos que a literatura médica vem relacionando distúrbios sexuais com o uso de psicotrópicos. Inicialmente a pesquisa era mais direcionada aos antipsicóticos. Posteriormente, começaram a aparecer relatos de casos que tinham em vista o uso de IMAOs, ADTs, e mais recentemente os ISRSs (ROSEN, LANE & MENZA, 1999). Todos os ADs têm efeito colateral negativo sobre a sexualidade, principalmente os de forte efeito serotoninérgico, como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs), a clomipramina (ADT) e a maioria dos inibidores da mono amina oxidase (IMAOs) (GITLIN, 1995). A serotonina funciona predominantemente como inibidora da função sexual e a dopamina como estimulante do comportamento sexual, especificamente aumentando a ereção. A norepinefrina tem um efeito conflitante devido à sua neurotransmissão no sistema nervoso central e periférico ao mesmo tempo (Ibid, p. 237). A depressão em si pode estar relacionada com problemas sexuais. Por outro lado, o tratamento farmacológico dela pode causar disfunção sexual, principalmente anorgasmia, ejaculação retardada ou anejaculação, eventualmente, podendo acometer também o desejo e a excitação.

Montejo-González, Ilorca, Izquierdo, Ledesma, Bousono & Calcedo (1997) em um estudo multicêntrico, prospectivo e descritivo, com 344 pacientes, usando fluoxetina, paroxetina, sertralina e fluvoxamina, concluíram que havia significativo aumento na incidência de disfunções sexuais quando o profissional fazia perguntas diretas aos pacientes sobre sua função sexual. Com relatos espontâneos, a incidência era de 14% e com perguntas diretas feitas pelo profissional passava para 58%. Houve algumas diferenças significantes entres os diversos ADs usados. A paroxetina provocou mais orgasmo e ejaculação retardados e disfunção erétil do que a fluvoxamina, a fluoxetina e a sertralina. Doze pacientes do sexo masculino que apresentavam ejaculação retardada

tiveram a disfunção melhorada com o uso dos ADs. Os pacientes apresentavam melhoras da disfunção sexual quando a dose do medicamento era reduzida ou totalmente abolida. Doze de 15 pacientes experimentaram melhora completa quando a medicação foi mudada para moclobemida na dose de 450-600 mg por dia, e três de cinco pacientes melhoraram completamente quando a medicação foi mudada para aminepina na dose de 200 mg por dia. Kennedy et al. (1996) em uma pesquisa com 60 voluntários sadios, homens e mulheres aos quais ministrou moclobemida na dose de 300 mg por dia e placebo, verificou que no final de três semanas a moclobemida não afetou a sexualidade dos pacientes, nem mesmo o desejo sexual. Outros efeitos colaterais incomuns têm sido esporadicamente relatados, como ejaculação dolorosa com o uso dos ADTs (MONTEIRO, NOSHIRVANI, MARKS et al., 1987; MONTEIRO, NOSHIRVANI, MARKS & LELLIOTT, 1987 e AIZENBERG, GUR, ZEMISHLANY, GRANEK, JECZMIEN, WEIZMAN & MIANCERIN, 1997), priapismo com uso de trazodona (THOMPSON, WARE & BLASHFIELD, 1990), anestesia peniana com o uso de fluoxetina (NEIL, 1991) e orgasmo espontâneo acompanhado de bocejo com o uso de clomipramina e de fluoxetina, (MODELL, 1989). Em uma pesquisa de Gartrell (1986) foi reportado aumento de interesse sexual em mulheres com o uso de trazodona. Também Sullivan (1988) reportou tal aumento em homens.

Vamos ater-nos mais detalhadamente aos ISRSs por serem os mais usados atualmente para o tratamento da depressão, embora algumas considerações caibam também sobre o uso dos IMAOs e dos ADTs.

O acometimento negativo da sexualidade decorrente do uso dos ADs foi por muito tempo subestimada devido ao fato de que não se indagava rotineiramente aos pacientes nada relacionado com sua sexualidade. Apenas era considerado o que eles relatavam espontaneamente e, na realidade, sempre tiveram constrangimento em relatar qualquer fato relacionado à atividade sexual, principalmente as mulheres. Em trabalhos mais recentes os pesquisadores passaram a inquirir mais a respeito das alterações sexuais e assim conseguiram obter mais informações, concluindo que a incidência do distúrbio sexual com o uso de ADs é mais freqüente do que se pensava. A incidência de efeitos colaterais sobre a sexualidade que vinha relatada nas bulas dos medicamentos era muito pequena se comparada com a realidade. Admite-se que essas informações baseavam-se em relatos espontâneos dos pacientes, nas pesquisas originais. Informava-se que a incidência de anorgasmia com o uso de Prozac não chegava a dois por cento. Em pesquisas recentes e inquirindo propositadamente os pacientes, verificou-se que essa incidência pode chegar a 75% (PATTERSON, 1993). Com o questionamento direto, usando entre-

vistas clínicas estruturadas, certamente vai se chegar a uma incidência mais alta da disfunção sexual com o uso dos ADs, principalmente em mulheres (ROSEN, LANE & MENZA, 1999; HARRISON, RABKIN, EHRHARDT, STEWART, McGRTH, ROSS, 1986; ZAJECKA, TRACY & MITCHELL, 1997 e MONTEJO-GONZALEZ, LLORCA, IZQUIERDO, LEDESMA, BOUSONO, CALCEDO, 1997). Ao tratar farmacologicamente um paciente depressivo, o profissional deve ficar atento e procurar averiguar como era a sexualidade dele antes da manifestação depressiva e durante as manifestações da doença, trocando idéias e averiguando com detalhes se a função sexual é ou não importante para o mesmo paciente. O uso de uma medicação que altere negativamente a atividade sexual do paciente pode contribuir para que ele abandone o tratamento, e sua recuperação fracassará. Além do mais, sua qualidade de vida e a auto-estima ficarão prejudicadas. Harrison et al. (1986), estudaram um grupo de 82 pacientes, que foram divididos em três subgrupos e a eles ministrados imipramina e fenelzina. Os autores obtiveram os seguintes resultados, tendo em vista a função sexual: disfunções em 6% dos pacientes do grupo placebo, 30% dos pacientes que usaram imipramina e 40% dos pacientes que usaram fenelzina. A despeito disso, alguns pacientes, dos quais cinco mulheres e três homens relataram melhora da função sexual com o uso destes medicamentos. Balon, Yeragani, Pohl e Ramesh (1993) encontraram 43% de queixas sexuais em 60 pacientes em uso de diferentes ADs. Relatam também nesse mesmo grupo a incidência de 18% de orgasmo doloroso em homens, todos tratados com dose baixa ou moderada de imipramina. Ashton, Hamer & Rosen (1997) publicaram um estudo retrospectivo aleatório, com 596 pacientes psiquiátricos de ambulatório, deprimidos, dos quais 167 homens e 429 mulheres, tratados com ISRSs por um período de no mínimo seis meses. Encontraram aproximadamente 20% de sintomas de disfunção sexual, espontaneamente relatados. As manifestações foram mais frequentes em homens (23,4%) do que em mulheres (22,3%) e também mais frequentes em casados do que em solteiros. As alterações sexuais foram distribuídas da seguinte maneira: 16% com o uso de sertralina, 22% com paroxetina, 20% com fluoxetina e 38% com venlafaxina. As principais queixas sexuais relatadas nesse estudo foram orgasmo retardado ou anorgasmia, diminuição do desejo e disfunção de excitação.

Antes de qualquer tratamento dos efeitos colaterais sexuais dos antidepressivos, temos de fazer uma anamnese e averiguar como era a função sexual do paciente antes da depressão e durante o tempo em que ficou depressivo sem medicação. Temos de investigar a presença de condições mórbidas crônicas concomitantes, como diabetes, hipertensão arterial, cardiopatias e outras, e o uso de medicamentos para o tratamento delas. Devemos investigar o relacionamento do

casal no dia a dia, enfim tudo aquilo que possa causar disfunção sexual. Não é somente depressão que afeta negativamente a sexualidade.

## **Principais grupos de antidepressivos**

### 1) Inibidores da mono amina oxidase (IMAOs)

Esses foram os primeiros antidepressivos que surgiram na década de 50. Todos produziam efeitos colaterais bastante intensos, como crises hipertensivas em decorrência da ingestão de alimentos contendo tiramina, como queijos curados, e efeitos colaterais negativos sobre a sexualidade. Apenas dois IMAOs não afetam a sexualidade e ainda são bastante usados atualmente: o inibidor seletivo e reversível da MAO B, selegilina, utilizado principalmente para o tratamento da doença de Parkinson, e a moclobemida, que é um inibidor seletivo e reversível da MAO A. Outro IMAO de que também dispomos no momento é a tranilcipromina.

### 2) Antidepressivos tricíclicos (ADTs)

Foram usados por longos anos, mas seu uso diminuiu consideravelmente depois do aparecimento dos ISRSs. Eventualmente ainda são usados em casos de depressão rebelde ao uso dos inibidores serotoninérgico. Os efeitos colaterais sexuais dos ADTs, não foram investigados em grande extensão. Muitos dos dados obtidos são derivados de publicações de casos isolados ou pequenas séries. Dificuldades de ereção, ejaculação e anorgasmia foram descritas em pacientes no uso de amitriptilina, imipramina, clomipramina, desipramina, nortriptilina, protriptilina e doxepina. (BAIER & PHILIPP, 1994).

3) Os ISRSs são os mais usados atualmente, por terem menos efeitos colaterais, embora afetem negativamente a função sexual, principalmente os de ação exclusiva sobre a recaptação da serotonina e ação agonista sobre os receptores pós-sinápticoa 5-HT<sub>2</sub> e 5HT<sub>1</sub>. Os principais antidepressivos ISRSs são: citalopran, escitalopran, fluoxetina, paroxetina e sertralina. A tianeptina é um antidepressivo derivado dos tricíclicos, mas seu mecanismo de ação é essencialmente serotoninérgico, pois induz a recaptação da serotonina pelos neurônios da córtex, do hipocampo e do sistema límbico.

4) ADs atípicos: Até que apareça um termo melhor, são atípicos os antidepressivos que não se caracterizam como tricíclicos (ADTs) como Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRSs) nem como Inibidores da Mono Amina Oxidase (IMAOs) Os principais são: amineptina, fluvoxamina, mirtazapina, reboxetina, tianeptina, venlafaxina, trazodona, mianserina e milnaciprano.

Mais recentemente foi criado outro grupo de antidepressivos os chamados inibidores seletivos de recaptação de noradrenalina (ISRNs), cujo principal representante é a reboxetina. Por razões didáticas manteremos esses ADs inseridos no grupo dos atípicos. Todos os ADs são usados também para o tratamento do TOC, de síndrome do pânico, fobia social, síndrome pós-traumático, comportamento agressivo e violento e transtornos de ansiedade.

### **Fisiopatologia relacionada aos efeitos colaterais sexuais dos ADs**

Os antidepressivos tricíclicos e os IMAOs afetam todas as três fases da resposta sexual: desejo, excitação e orgasmo. (GITLIN, 1994; MONTEIRO, NOSHIRVANI, MARKS & LELLIOTT, 1987). Os ISRSs e a venlafaxina têm menos efeitos negativos sobre as duas primeiras fases, mas afetam predominantemente o orgasmo e a ejaculação (ASHTON, HAMER & ROSEN, 1997). Bupropiona, trazodona, mirtazapina, reboxetina, moclobemida e amineptina têm pouco ou nenhum efeito sobre todas as fases da resposta sexual (WALKER, COLE, GARDNER et al., 1993). Não conseguimos encontrar trabalhos que evidenciem possível ação negativa do milnaciprano sobre a sexualidade. Os antidepressivos serotoninérgicos (ISRSs) afetam a função sexual principalmente por sua ação ativadora dos receptores 5-HT<sub>2</sub>. Isso foi evidenciado por estudos em animais de laboratório (ALCANTARA, 1999) A noradrenalina tem sido também considerada como um regulador da função sexual, agindo centralmente como estimulante. A ativação dos receptores 5-HT<sub>2</sub> pode diminuir a liberação de noradrenalina (DONE & SHARP, 1994). Tal efeito é revertido pela administração de um 5-HT<sub>2</sub> antagonista, como, por exemplo, a ritancerina (Id., 1992). A propriedade de inibir a transmissão noradrenérgica em decorrência da ativação dos receptores 5-HT<sub>2</sub> levou Segraves (1995) a propor que esse mecanismo de ação é o responsável pelos efeitos colaterais secundários dos antidepressivos sobre a função sexual. Como aplicação prática desse mecanismo de ação temos o uso da yoimbina, inibidor  $\alpha_2$  que causa aumento na transmissão noradrenérgica, inibindo os auto-receptores pré-sinápticos, e que, por isso, pode reverter a anorgasmia provocada pela clomipramina (PRICE & GRUNHAUS, 1990) ou pelos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (HOLLANDER & McCARLEY, 1992). A mianserina combina esses dois mecanismos de ação, ou seja, é um antagonista 5-HT<sub>2a/c</sub> e  $\alpha_2$ , e foi usada por Aizenberg et al. em 1997 para o tratamento de anorgasmia secundária ao uso de ISRSs. A ativação dos receptores 5-HT<sub>2</sub> causa também uma inibição dopaminérgica (KAPUR & REMINGTON, 1996). A administração de ritancerina, substância antagonista 5-HT<sub>2</sub>, resulta em um aumento na liberação de dopamina

(UGEDO, GRENHOFF & SVENSSON, 1989). Podemos então esperar um efeito dopaminérgico indireto em consequência do antagonismo 5-HT<sub>2</sub>. Do exposto podemos deduzir que a inibição do sistema dopaminérgico pelo sistema serotoninérgico por intermédio dos receptores 5-HT<sub>2</sub> deve ser considerada como responsável em parte pela gênese dos efeitos negativos sobre a função sexual causados pelos antidepressivos serotoninérgicos. Uma consequência prática do que ficou exposto é o uso dos agonistas dopaminérgico para o tratamento das disfunções sexuais causadas pelos antidepressivos. Como exemplo temos o uso da amantadina no tratamento da anorgasmia causada pela fluoxetina (BALOGH, HENDRICKS & KANG, 1992). Uma droga como a bupropiona que inibe a recaptção da dopamina (ASCHER, COLE, COLIN, FEIGHNER, FERRIS, FIBIGER et al, 1995) e da noradrenalina (COOPER, WANG, COX, NORTON, SHEA, FERRIS, 1994), dificilmente poderá causar disfunção sexual, até mesmo poderá favorecer o desempenho sexual (MODELL, KATHOLI, MODELL, DePAUL, 1997).

Em síntese, podemos afirmar que as drogas que atuam como agonistas dos receptores 5-HT<sub>2</sub> causam disfunções sexuais pelo motivo de causarem inibição na liberação de noradrenalina e dopamina. Estudos têm evidenciado que 5-HT<sub>2</sub> antagonismo, ou estratégias que incrementem a neurotransmissão noradrenérgica, e/ou dopaminérgica serão úteis na reversão das disfunções sexuais causados pelos antidepressivos.

a) Fisiopatologia do desejo hipoativo.

Sabe-se que o sistema límbico está estritamente relacionado com as manifestações do desejo sexual e que a dopamina é o principal neurotransmissor envolvido na manutenção desse desejo na área límbica (SEGRAVES, 1995 e BALDESSARINI & MARSH, 1990). Antidepressivos do grupo ISRSs reduzem a atividade dopaminérgica no sistema límbico por serem agonistas dos receptores 5-HT<sub>2</sub> pós-sinápticos (Ibid.). Por isso, os antidepressivos que são antagonistas desses receptores (5-HT<sub>2</sub>), como a bupropiona, por exemplo, não têm ação negativa sobre o desejo sexual. A Buspirona, por ter um efeito agonista sobre os receptores 5-HT<sub>1a</sub>, facilita a resposta sexual em animais. Alguns antidepressivos ISRSs podem causar aumento da prolactina e, por esse motivo, também podem alterar a função sexual. A ação negativa dos ADs sobre as fases de excitação e orgasmo resulta secundariamente em uma disfunção de desejo.

b) Fisiopatologia da disfunção de excitação.

A excitação sexual é mediada pelo sistema nervoso central e periférico (SEGRAVES, 1989). No sistema mesolímbico, a excitação é mediada pela

dopamina e pode ser inibida pelos antidepressivos ISRS, tal como acontece com a inibição do desejo sexual. (BITRAN & HULL, 1987). Periféricamente, a atividade simpática e parasimpática modulam os reflexos espinhais associados com a ereção e com a tumescência clitoriana (Ibid., 1987) e os ADs inibem esses reflexos. Isso explica a alta incidência de disfunção de excitação com o uso de agentes anticolinérgicos como os ADTs.

O óxido nítrico tem importante função periférica em mediar a excitação sexual devido à sua ação no relaxamento vascular, facilitando a ereção (FINKEL, LAGHRISSE-THODE, POLLOCK & RONG, 1996). O sildenafil, por ser inibidor da 5-fosfodiesterase, vai contribuir para o aumento do óxido nítrico periférico, resultando em vaso dilatação e, conseqüentemente, em ereção peniana. A paroxetina reduz o nível de óxido nítrico e, por este motivo pode também contribuir para um déficit de ereção. Esta ação não está demonstrada com outros ADs.

### c) Fisiopatologia da disfunção orgástica.

Apesar de envolverem alguma ação do sistema nervoso central, o orgasmo e a ejaculação estão subordinados a reflexos espinhais periféricos. O tônus simpático e parassimpático são importantes na mediação do orgasmo e da ejaculação, e parcialmente dependem da atividade noradrenérgica e dopaminérgica, as quais são mediadas pelo receptor pós-sináptico 5-HT<sub>2</sub> (ZAJECKA, FAWCETT, SCHAFF, JEFFRIES & GUY, 1991). O uso de ADs serotoninérgicos potentes, por uma ação agonista junto ao receptor 5-HT<sub>2</sub>, pode causar diminuição de atividade da noradrenalina e da dopamina, as quais são necessárias para a ejaculação e o orgasmo e por isso causam retardo orgástico ou anorgasmia. Por outro lado ADs de muito pouca ou nenhuma ação na recaptção de serotonina e de ação antagonista junto aos receptores 5-HT<sub>2</sub> causam pouco ou nenhum efeito negativo sobre a ejaculação ou o orgasmo. Como exemplos a trazodona, a bupropiona, a mirtazapina, a reboxetina, a moclobemida e a amineptina. Antidepressivos serotoninérgicos potentes (ISRSs), podem causar também anestesia genital, a qual pode contribuir para o retardo orgástico ou para a anorgasmia. (JACOBSEN, 1992).

## **Condutas para tentar solucionar os efeitos colaterais dos ADs sobre a função sexual**

- 1) De comum acordo com o paciente, esperar que aconteça tolerância ou seja esperar que com o tempo ocorra uma adaptação e a disfunção sexual melhore espontaneamente.

- 2) Reduzir a dose do medicamento ao mínimo que possa ser efetivo contra a depressão
- 3) Fazer uma pausa com o medicamento dois dias por semana (*drug holiday*)
- 4) Mudar para outro antidepressivo.
- 5) Usar antídotos farmacológicos
- 6) Desde o início do tratamento medicamentoso, escolher um AD que seja mais favorável, com pouco ou nenhum efeito negativo sobre a função sexual.

### 1) Desenvolver tolerância aguardando melhora espontânea dentro de algum tempo

Isso vai depender primeiramente de um entendimento com o paciente para saber se ele está de acordo. Alguns pacientes concordam, outros não. Não se sabe ao certo quanto tempo se deve esperar nem a porcentagem de pacientes que retornam ao normal sem nenhuma conduta de tratamento. Montejo-Gonzalez et al. (1997), em um trabalho publicado com 156 pacientes, verificou melhora moderada ou completa em 19% dos casos dentro de quatro a seis meses. Com base nessas pesquisas, pode-se deduzir que, se não houver uma melhora dentro de seis meses, provavelmente temos de partir para outra conduta (ZAJECKA, 2000). O retardo do orgasmo ou anorgasmia tem um prognóstico um pouco melhor com essa conduta. Disfunções de desejo e de excitação raramente se resolvem. Ashton & Rosen (1998) publicam uma pesquisa com 97 pacientes averiguando um possível desenvolvimento de tolerância, o que ele chama de acomodação. Como resultado somente 9,8% dos pacientes teve sua função sexual melhorada, a saber: 16% com o uso de fluoxetina, 4,2% com sertralina, 6,3% com paroxetina e 10% com venlafaxina. Esperar pela tolerância eventualmente pode ser associado à conduta que será descrita em seguida, ou seja, à diminuição da dose do medicamento.

### 2) Reduzir a dose do AD que está sendo usado

Já se observou que o efeito colateral dos ADs sobre a sexualidade, é dose dependente (HERMAN, BROTMAN, POLLACK, FALK, BIEDERMAN & ROSENBAUM, 1990). A redução da dose deve ser gradual, para que se possa observar o efeito da medicação sobre a depressão (MONTEJO-GONZÁLEZ et al., 1997). Caso o paciente esteja tendo outros efeitos colaterais relacionados com a droga, há um motivo a mais para que se tente a redução da dose. Se os sintomas depressivos começam a voltar, há necessidade de se fazer melhor avaliação (ZAJECKA, TRACY & MITCHELL, 1997).

### 3) Fazer uma pausa com o medicamento dois dias por semana (*drug holiday*)

É uma conduta válida e pode ser tentada. Em uma pesquisa de Rothschild (1995) ficou demonstrado que, interrompendo o uso de sertralina ou paroxetina por 48 horas, houve uma melhora da libido, da disfunção orgástica e da satisfação sexual em pelo menos 50% relativos a quatro fins de semana em que o esquema foi usado. Melhora equivalente não foi observada com o uso de fluoxetina, pelo fato de que essa medicação tem uma meia vida muito prolongada. Esta estratégia é eficiente apenas com ADs de curta meia-vida. Para certos medicamentos que possam causar alguns sintomas de abstinência, como paroxetina e venlafaxina, é melhor que se faça redução acentuada na dosagem em vez de uma interrupção brusca. (ZAJECKA et al., 1991). Essa conduta de pausa no uso da medicação por dois dias não é aconselhada para aqueles pacientes que tenham uma história de abandono de tratamento, ou que não estejam respondendo satisfatoriamente ao tratamento da depressão.

### 4) Mudar para outro antidepressivo

É uma conduta que pode e deve ser tentada. Os ISRSs e a venlafaxina são muito eficientes no tratamento da depressão, mas são os que mais efeitos negativos têm sobre a sexualidade. A grande maioria de tratamentos dos fenômenos depressivos é habitualmente feita com os ISRSs. São conhecidos outros ADs tão eficientes quanto os ISRSs e com pouco ou nenhum efeito colateral sobre a sexualidade. Entre eles temos a trazodona, a bupropiona, a reboxetina, a moclobemida, a mirtazapina, a amineptina e outros.

Walker, Cole, Gardner, Hughes, Johnston & Baley (1993) publicaram um trabalho aberto com 39 pacientes, homens e mulheres, com depressão em tratamento com fluoxetina. Todos os pacientes apresentavam principalmente anorgasmia ou orgasmo retardado. Após um período de duas semanas sem o uso de nenhum medicamento (*wash-out*) foram medicados com bupropiona e seguidos pelo prazo mínimo de oito semanas. Três parâmetros da função sexual foram observados durante o tratamento: função orgástica, libido e satisfação sexual. Os fenômenos depressivos também foram avaliados. Como resultado observaram que 94% dos pacientes tiveram melhora completa ou parcial da disfunção orgástica no final das duas semanas de uso da bupropiona. Oitenta e um por cento dos pacientes estavam bastante ou muito satisfeitos com o seu desempenho sexual como um todo. O desejo sexual estava também bastante ou muito aumentado no final do tratamento. O efeito da bupropiona

sobre a depressão foi satisfatório. Os autores concluem que a bupropiona pode ser um tratamento apropriado para os pacientes que apresentam problemas com a função sexual quando em uso de ISRSs e também para aqueles que têm grande preocupação com a função sexual.

A mudança para outro AD pode eventualmente trazer algum problema. Em primeiro lugar porque é possível o aparecimento de outros efeitos colaterais e, em segundo, o paciente pode ter ressurgimento dos sintomas depressivos. A recidiva da depressão é mais preocupante quando os sintomas tenham desaparecido completamente com o uso do AD inicial.

Banov (1999) publicou uma série com oito pacientes, sendo cinco homens e três mulheres todos em uso de ISRS e todos com alterações da função sexual. Foi feita uma mudança para o uso de fluvoxamina na dose de 100 a 300 mg por dia. O resultado foi a resolução completa ou a diminuição da disfunção sexual. O autor considera que a fluvoxamina tem efeito negativo bem menor sobre o desempenho sexual se comparado com os outros medicamentos ISRS

Ashton (2004), em carta ao editor, relata um caso de paciente que, usando fluoxetina por muitos anos, apresentava problemático retardo para atingir o orgasmo e disfunção erétil moderada. Com uma mudança para escitalopran, um ISRS de uso relativamente recente, houve melhora completa da disfunção sexual.

Koutouvidis, Pratikakis & Fotiadou (1999), em trabalho aberto, não controlado com placebo, fazem um relato de 11 casos dos quais seis homens e cinco mulheres. Nenhum deles tinha anormalidades sexuais antes do uso dos antidepressivos ISRS e todos abandonaram o uso dessa medicação por motivo de problemas sexuais. Eram usados os seguintes ADs: paroxetina, citalopran, fluoxetina e fluvoxamina. Após um período de 4 a 14 dias sem nada usarem (*wash-out*), foram medicados com mirtazapina, um AD noradrenérgico e serotoninérgico específico, o qual apresenta forte efeito antagonista sobre os receptores 5-HT<sub>2</sub>. Após seis semanas de uso da mirtazapina, os pacientes estavam bem quanto à função sexual e não apresentavam sintomas depressivos. A mirtazapina foi usada na dose de 30 a 45 mg por dia.

Ramasubbu (1999) publicou um trabalho aberto, relato de quatro pacientes, sendo um homem e três mulheres com sintomas depressivos, os quais apresentavam sintomas colaterais sexuais com o uso de fluoxetina em dose padrão de 20 a 40 mg por dia. Uma das mulheres apresentava um efeito colateral paradoxal, ou seja, tinha aumento considerável de libido e estimulação clitoriana intensa. Após um período de duas semanas sem medicação os pacientes foram iniciados no uso de moclobemida, antidepressivo inibidor reversível da mono

amina oxidase A, na dose de 300 a 600 mg por dia. Houve melhora completa da disfunção sexual por um período de seguimento de dois meses a três anos. O número de casos é muito pequeno, não tem controle placebo, mas é um motivo em aberto para novas pesquisas.

A mudança para outro AD deve ser seriamente considerada, principalmente quando o AD que está sendo usado não está dando o resultado esperado. Muitos trabalhos foram publicados sobre o uso da nefazododa, medicação que tem pouco ou nenhum efeito sobre a sexualidade por ser um antagonista dos receptores pós-sinápticos 5-HT<sub>2</sub>. (LUCENA, CARVAJAL, ANDRADE & VELASCO, 2003). Propositadamente não comentamos nenhum desses trabalhos porque o medicamento bem recentemente foi retirado do mercado mundial pelo fabricante por motivo de efeitos tóxicos altamente nocivos sobre o parênquima hepático. (CHOI, 2003).

## 5) O uso de antídotos farmacológicos

Existem poucos estudos controlados a respeito da eficácia e segurança dos antídotos farmacológicos. A maioria são relatos de casos isolados ou apresentação de casos em série. Devemos levar em consideração vários fatores quando tivermos o propósito de prescrever antídotos farmacológicos para resolver problemas de efeitos colaterais sexuais dos ADs. Primeiramente importa verificar se o AD está sendo eficaz no tratamento da depressão e em seguida verificar a possibilidade de interação medicamentosa, como também a possibilidade de se criarem novos efeitos colaterais com a nova medicação. A medicação antidota pode ser usada em tomadas diárias ou somente quando necessário, algum tempo antes do planejado relacionamento sexual. Tudo vai depender do tipo da medicação usada. Um medicamento que já está bem estudado oferece bons resultados e é usado somente quando necessário é o sildenafil (viagra) (BALON, 1998; NURNBERG, HENSLEY, GELENBERG, FAVA, LAURIELLD & PAINE, 2003).

Quando a resposta a um antídoto não é satisfatória em um período de três a quatro semanas, devemos tentar outro. Periodicamente, em um prazo de três a seis meses, devemos descontinuar o uso do antídoto com a finalidade de averiguar se houve o desenvolvimento de tolerância e, conseqüentemente, melhora espontânea do efeito colateral indesejado.

Apesar de ser universal o uso de antídotos, pelo menos como uma tentativa de resolver o problema, nenhuma dessas medicações foi aprovada até hoje pelo FDA norte-americano tendo em vista finalidade de resolver os efeitos colaterais sexuais dos ADs.

## Principais medicações usadas como antídoto

**Buspirona:** É um medicamento ansiolítico que em relatos de casos se mostrou capaz de reverter disfunções sexuais provocadas pelos ADs. (LANDEN, ERIKSSON, AGREN & FAHLEN, 1999).

Mecanismos de ação: agindo como agonista sobre os receptores 5-HT<sub>1A</sub> melhora o retardo do orgasmo e diminui a produção de prolactina em decorrência do uso dos ISRSs. Age também pelo seu efeito sobre o sistema dopaminérgico e seu antagonismo  $\pm 2$ .

**Amantadina:** É uma medicação dopaminérgica, usada no tratamento da doença de Parkinson. Alguns estudos evidenciaram que é eficaz em reverter a anorgasmia causada pela fluoxetina (BALOGH et al., 1992). Pode ser usada em dose pré-estabelecida de 100 a 400 mg, tomada dois dias antes do contato sexual ou diariamente na dose de 100 mg duas a três vezes por dia. O mecanismo de ação é representado por seu efeito dopaminérgico e também por reverter a diminuição do estoque de dopamina causado pela fluoxetina. Sabe-se que a dopamina tem efeito favorável sobre o desempenho sexual. Efeitos indesejáveis incluem sedação e possibilidade de desenvolver sintomas psicóticos. Portanto deve ser usada cautelosamente em pacientes com um potencial de desenvolver psicose.

**Yoimbina:** É um antagonista  $\pm 2$  pré-sináptico que por muito tempo foi usado para o tratamento da disfunção erétil e tem sido usado para melhorar o desejo, a excitação e a disfunção orgástica provocados pelos ADs (JACOBSEN, 1992; HOLLANDER & McCARLEY, 1992). A dose recomendada é de 5,4 mg uma ou duas horas antes do ato sexual ou 5,4 mg três vezes por dia, tomada regularmente. O mecanismo de ação provavelmente está relacionado com seu potencial em aumentar a atividade adrenérgica central. Os principais efeitos colaterais são: ansiedade, agitação, ataques de pânico, náuseas e aumento da pressão arterial, principalmente quando usado conjuntamente com IMAOs. Deve ser evitada ou usada cautelosamente em pacientes propensos ao pânico, e à ansiedade ou com sintomas depressivos residuais. Cautela também ao ser usado em pacientes hipertensos.

**Ciproheptadina:** É um anti-histamínico de potente ação anticolinérgica. Tem sido relatado como capaz de reverter a anorgasmia em ambos os sexos e os problemas de ejaculação no homem, causados pelo uso de ADs. (STEELE & HOWELL, 1986). O seu presumido mecanismo de ação é seu efeito anti-serotoninérgico. Não se sabe ainda com certeza se a ciproheptadina deve ser usada diariamente ou somente, se necessário, algumas horas antes

do ato sexual. Na maioria dos casos em que houve sucesso, foi usada quando necessário. As doses usadas são de 2 a 16 mg. No caso de doses diárias recomendam-se quatro mg três vezes por dia. O principal efeito colateral é a sedação bastante intensa; por isso o uso diário fica prejudicado. Podem também ocorrer alucinações visuais, quando usada concomitantemente com os IMAOs. Há possibilidade de que a ciproheptadina reverta a ação benéfica dos antidepressivos (DeCASTRO, 1985). Nos casos em que isso aconteceu, o efeito positivo dos ADs retornou após a interrupção da ciproheptadina. Não há relatos de que a ciproheptadina tenha ação favorável sobre a libido e a ereção. Age beneficemente, apenas sobre o orgasmo e a ejaculação.

**Betanecol:** É um agente colinérgico e já foram relatados bons resultados na reversão das disfunções sexuais causadas pelos ADTs e IMAOs. A dose usada foi de 10 a 40 mg uma ou duas horas antes do ato sexual ou 30 a 100 mg diariamente. Os principais efeitos colaterais são diarreia e cólicas; e em doses altas pode causar sudorese excessiva. (GROSS, 1982). Não há relato de casos satisfatórios com o uso de agentes colinérgicos para reverter disfunções sexuais causadas pelos antidepressivos ISRS. A neostigmina ou prostigmine, outro fármaco colinérgico, também já foi citado como eficiente em reverter a disfunção de desejo e problemas de ejaculação causados pela amitriptilina.

**Extrato seco de Ginkgo Biloba:** É um fitoterápico, sobre o qual não há ainda estudos conclusivos formais. Tem-se como certo que em sua constituição, se encontra os alcalóides ginkgolídeos, que aumentam o fluxo sanguíneo cerebral, nos membros inferiores e nos órgãos genitais. Estudos não controlados e controlados revelam que o ginkgo biloba pode reverter alterações da sexualidade causadas pelo uso de ISRSs, seja disfunção de desejo, seja excitação ou orgasmo. Cohen & Bartlik (1998), em uma pesquisa com 63 pacientes dos quais 33 mulheres e 30 homens, todos apresentando disfunções sexuais pelo uso de ISRSs, obteve 91% de relativo sucesso nas mulheres e 75% nos homens. A dose recomendada é de 60 a 240 mg por dia, dividida em duas ou três tomadas diárias. Efeitos colaterais incluem distúrbios gastrointestinais, flatulência e cefaléia. Esse medicamento pode também alterar o tempo de coagulação e, como tal, deve ser usado com cautela em pacientes que apresentem tal risco como, por exemplo, aqueles em uso de ácido acetilsalicílico ou wolfarina ou com algum distúrbio de coagulação. O mecanismo de ação pode estar relacionado com o aumento do fluxo sanguíneo para os órgãos genitais e também com uma evidência preliminar de que pode aumentar a atividade de alguns neurotransmissores que podem contrabalançar o impacto negativo que a serotonina tem na função sexual.

Em um outro trabalho publicado por Ashton, Ahrens, Gupta & Massand (2000) com 22 pacientes, homens e mulheres, os resultados foram opostos à publicação de Cohen citada anteriormente. Apenas 13,9% do total dos pacientes relataram melhora parcial e, melhora franca foi relatada apenas por 23% das mulheres e zero por cento dos homens. Como podemos ver, fica bastante difícil tirar conclusões. Temos de esperar por novos trabalhos com o evoluir do tempo. É necessário que se tenha cautela ao usar medicação herbácea, porque pode ter interações medicamentosas e efeitos adversos e não conhecidos.

**Sildenafil:** Citação de casos e alguns estudos controlados e não controlados têm aparecido ultimamente sobre o uso do sildenafil na reversão de disfunções sexuais causadas pelo uso de ADs de um modo geral, inclusive disfunção de excitação e orgástica em mulheres. Esse medicamento é um potente inibidor da 5-fosfodiesterase, do que resulta aumento da c-GMP e, em última análise, aumento do óxido nítrico, que é o elemento responsável pelo relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos e de sua parede arterial, tudo isso culminando com a ereção peniana (FAVA, RANKIN, ALPERT, NIERENBERG & WORTHINGTON, 1998; BALON, 1999). Embora essa medicação pudesse ter algum valor somente na fase de excitação tanto no homem, como eventualmente, na mulher, visto que a mulher também tem excitação, as pesquisas têm demonstrado sua eficácia em todas as fases da resposta sexual. A explicação que se pode dar a esse fato é que, se o fluxo sanguíneo para os órgãos genitais está satisfatório, melhorando a fase de excitação, todas as outras fases da resposta sexual podem indiretamente ser melhoradas. A dose recomendada é de 25 a 100 mg 30 a 60 minutos antes da atividade sexual. (NURNBERG, et al., 2003). É o único medicamento que só deve ser usado quando necessário, não se recomendando o uso diário de rotina. Damis, Patel & Simpson (1999), em uma pesquisa com 14 homens que apresentavam disfunções sexuais motivadas pelo uso de ADs, usou sildenafil anteriormente ao ato sexual, na dose de 25 a 100 mg, e como resultado 13 pacientes tiveram sua função sexual melhorada. Ashton (2004) em carta ao editor relata um caso de paciente do sexo feminino que teve reversão completa de anorgasmia com o uso de 100 mg de Sildenafil ou 10 mg de Vardenafil. Tignol, Furlan, Gomez-Dereyto, Opsomer, Schreiber, Sweeney et al. em 2004, usando sildenafil publicaram uma pesquisa duplo-cego controlada, com um grupo de pacientes masculinos portadores de disfunção erétil causada pelo uso de ISRSs. Como resultado obtiveram 83% de melhora da função erétil nos pacientes que usaram sildenafil e 34% no grupo placebo. Concluíram que o sildenafil é um tratamento eficaz e bem tolerado no tratamento da disfunção erétil causada por ADs.

**Estimulantes:** Alguns casos relatados sugerem a eficácia de alguma medicação estimulante, como o metilfenidato, a dextroanfetamina e a pemolina, que são capazes de reverter a disfunção sexual causada pelos ADs (BARTLIK, KAPLAN & KAPLAN, 1995). Em alguns casos reportados esses medicamentos foram usados “quando necessários”, ou seja, antes da atividade sexual; em outros casos a medicação foi prescrita para uso diário, contribuindo assim para a melhora da adinamia de que pacientes deprimidos são possuidores. A dose mínima eficaz desses medicamentos é de cinco mg para o metilfenidato e a dextroanfetamina e de 19 mg para a pemolina. Doses superiores a 10 mg para o metilfenidato e a dextroanfetamina podem ter impactos negativos sobre a sexualidade. É necessária alguma cautela para se evitar o abuso de drogas e não usá-las muito tarde ou à noite para não causar insônia. Há casos relatados de aumento de desejo, de excitação e hipersexualidade com o uso de metilfenidato (ELMORE & QUATTLEBAUM, 1997). Em 2004, Meston (2004) publicou estudo duplo-cego controlado com o uso de efedrina (50 mg) para reverter disfunções sexuais causadas por ISRSs em 19 pacientes. Como resultado, obteve melhora significativa, mas em contraposição houve melhora também com o uso de placebo. O autor ressalta a importância de se proceder sempre estudos duplo-cego controlados.

**Bupropiona:** É um antidepressivo destituído de atividade serotoninérgica e tem ação noradrenérgica e dopaminérgica (ASCHER et al., 1995). Alguns relatos de casos e estudos abertos não aleatórios, evidenciam que a bupropiona é eficaz em uso como antídoto na reversão dos efeitos colaterais sexuais de pacientes em uso de ISRSs, e venlafaxina (ASHTON & ROSEN, 1998; BODKIN, LASSER, WINES, GARDNER & BALDESSARINE, 1997). Nos estudos de Ashton & Rosen (1998) e Rosen, Lane & Menza (1999) a dose da bupropiona atingiu 225 mg por dia. Quinze por cento dos pacientes descontinuaram o tratamento por causa de efeitos colaterais (BODKIN et al., 1997). Em 2004, Clayton, Warnock, Kornstein, Pinkerton, Sheldon-Keller & McGarvey (2004) publicaram um estudo duplo-cego controlado com 42 pacientes tendo disfunções sexuais devido ao uso de ISRSs usando 150 mg de bupropiona SR duas vezes por dia concomitantemente ao uso do ISRSs. Concluíram que o uso de bupropiona SR é um antídoto eficiente no tratamento das disfunções sexuais causadas pelos ISRS, se comparado com placebo, aumentando o desejo e a frequência da atividade sexual. É necessária cautela no uso da bupropiona como antídoto devido à interação medicamentosa com outros ADs e, em especial, é necessário precaução em vista do efeito convulsivante do medicamento. É necessário cuidado especial ao administrar bupropiona concomitante com ADs que tenham ação inibitória sobre as enzimas hepáticas citocromo P450 3A4 e citocromo P450 2D6,

como paroxetina e fluoxetina, pois que poderá haver aumento significativo da bupropiona e seu metabolito hidroxibupropiona (POLLOCK, SWEET, KIRSHNER & REYNOLDS, 1996).

A bupropiona está sendo descrita aqui como antídoto, em uso concomitante com outro AD, e não como substituto dele.

**Mianserina:** É um antidepressivo antagonista dos receptores 5-HT<sub>2a/2c</sub> e  $\pm 2$ . Aizenberg et al. (1997) publicaram uma pesquisa com 15 pacientes em uso de ISRSs e todos com disfunção sexual. Foi ministrada a todos uma dose pequena de mianserina (15 mg), como antídoto, concomitantemente ao uso do ISRS. Como resultado, nove pacientes tiveram melhora marcante e dois, melhora parcial. A adição da mianserina não afetou o efeito antidepressivo dos ISRSs. Nenhuma dessas medicações que estamos relacionando para reverter os efeitos colaterais dos ADs, inclusive o sildenafil, tem aprovação do FDA norte-americano para ser usada como tal, não obstante as pesquisas publicadas até a presente data. A falta de aprovação oficial, evidentemente, não invalida as pesquisas sobre o importante tema.

## 6) Escolher de início um antidepressivo que não afete a função sexual.

De todos os itens citados, a conduta mais sensata parece ser esta última, ou seja, escolher inicialmente um AD que ofereça menor possibilidade de afetar a função sexual do paciente. Nunca sabemos ao certo se uma medicação antidepressiva vai ou não ser eficaz para determinado paciente. Não sabemos também se a sua sexualidade vai ou não ser afetada. Qualquer que seja o AD escolhido, a chance do acometimento negativo da função sexual varia de 20 a 80%. Pode acontecer que mesmo com o uso daqueles que mais afetam a função sexual, como a clomipramina ou a paroxetina, não haja manifestações sexuais negativas.

## **Algumas considerações sobre os principais ADs que têm pouco ou nenhum efeitos sobre a sexualidade:**

**Mirtazapina (Remeron):** Foi lançada no mercado farmacêutico em 1996. É quimicamente relacionada com a mianserina, tem estrutura tetracíclica, mas não tem relação com os ADTs. Como bloqueadora dos receptores  $\pm^2$  adrenérgicos, a mirtazapina aumenta a liberação de noradrenalina e também bloqueia os receptores 5-HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>. Não é um bloqueador específico da recaptação de nenhum neurotransmissor monoamínico. Parece ser um antagonista potente dos receptores H<sub>1</sub>. Seus efeitos colaterais mais freqüentes

são: boca seca, sedação, sonolência e ganho de peso. Com o uso prolongado, 20% dos pacientes aumentam de peso. Aproximadamente 15% dos pacientes apresentam aumento do colesterol total acima de 20% e 6% dos pacientes apresentam aumento significativo de triglicérides.

A dose habitual da mirtazapina é de 15 a 30 mg por dia, podendo chegar a 45 ou, mais raramente, a 60 mg por dia. A apresentação comercial é de comprimidos de 30 e 45 mg.

**Bupropiona (Zyban, Wellbutrin):** É um antidepressivo unicíclico, noradrenérgico e dopaminérgico combinado. Foi liberado nos Estados Unidos em 1989. Não é um bloqueador de recaptção de serotonina e não inibe a mono amino oxidase. Admite-se que sua ação seja devida ao bloqueio da recaptção da dopamina. Recentemente os efeitos noradrenérgicos da bupropiona tornaram-se cada vez mais evidentes. Os efeitos colaterais da bupropiona são bastante moderados, em parte por sua baixa afinidade pelos receptores muscarínicos,  $\pm$ -adrenérgicos e histamínicos. Na dose de 100 a 300 mg por dia, os efeitos colaterais mais freqüentes foram insônia, boca seca e tremor. Há possibilidade de causar convulsões em doses superiores a 200 mg por dia, principalmente com o uso de comprimidos de absorção imediata. A incidência de convulsões é de quatro por mil quando a dose é inferior a 450 mgs e de 4 % com doses superiores a 450 mgs por dia. Quando se usam comprimidos de ação prolongada (SR), a incidência é de 1 por mil com dose inferior a 400 mgs por dia. Por medida de segurança a dose máxima recomendada é de 300 mg por dia em duas tomadas usando-se comprimidos de ação prolongada (SR).

**Trazodona (Donaren):** Antidepressivo diferente dos tricíclicos, dos IMAOs e dos inibidores da recaptção da serotonina, é derivado das triazolopiridinas. Seu mecanismo de ação não foi suficientemente esclarecido. Age, sobretudo como antagonista dos receptores 5-HT<sub>2A</sub> e 5-HT<sub>2c</sub>. Foi lançado no mercado nos Estados Unidos em 1981. O receptor 5-HT<sub>2</sub> também está ligado a outros receptores, incluindo o receptor 5HT<sub>1A</sub>, que é importante na ansiedade, na depressão e no comportamento violento. Além de seu efeito sobre o receptor 5-HT<sub>2</sub>, a trazodona bloqueia até certo ponto a recaptção de 5-HT, embora fraca em relação aos ISRSs. Difere um pouco dos ISRSs, no que diz respeito aos efeitos colaterais, embora possa provocar náuseas, se tomada com o estômago vazio, boca seca e hipotensão ortostática, principalmente em pessoas idosas. Tonteira e mesmo síncope podem ocorrer com doses altas. É conveniente monitorar a pressão arterial. É comum a trazodona causar sedação e sonolência, mesmo em doses fracas, razão pela qual a maior parte da dose deve ser dada á noite. Os antagonistas 5-HT<sub>2</sub> são bastante

seguros em termos de interações medicamentosas. A trazodona pode potencializar os outros depressores do SNC e ocasionar sedação excessiva. A dose deve ser iniciada com 50 mg por dia e ser aumentada até 150 mg pelo 7º dia. Daí para frente aumenta-se 50 mg por semana até atingir 300 mg. A maioria dos casos responde a uma dose de 150 a 300 mg por dia. Devido à meia-vida curta, a Trazodona deve ser ministrada em duas tomadas diárias.

**Reboxetina (Prolift).** Esse antidepressivo estimula a neurotransmissão noradrenérgica central por bloquear seletivamente a recaptação de noradrenalina. (ISRN). Há muito tempo já foram notadas em pacientes deprimidos alterações no sistema noradrenérgico. Já foram notadas anormalidades em diversos receptores para adrenalina, como os receptores  $\pm 2$  pré-sinápticos e  $\pm 1$  e  $2$ . Muitos dos ISRSs têm, reconhecidamente, efeitos específicos sobre os receptores para adrenalina. Muitos sintomas de depressão podem estar mais ligados à função da noradrenalina do que à da serotonina. Em comparação com os ISRSs, a reboxetina tem menor propensão a produzir náuseas, diarreia, sonolência e efeitos negativos sobre a sexualidade. Contrariamente aos ATCs, a reboxetina não tem efeitos anticolinérgicos intensos. Efeitos colaterais que foram relatados mais comumente com a reboxetina do que com os ISRS são: boca seca, constipação intestinal, retenção urinária e hipotensão. A dose inicial é de 4 mg duas vezes ao dia. Se não houver melhora dentro de três a quatro semanas, essa dose pode ser aumentada para até no máximo 10 mg por dia. Para pacientes idosos a dose inicial deve ser de dois mg duas vezes por dia, podendo ser aumentada para até seis mg por dia. Não deve haver nenhum risco de síndrome serotoninérgica ao associar-se reboxetina com os IMAOs.

**Moclobemida (Aurorix).** É um inibidor de mono amino oxidase reversível (IMAR). Sua ação sobre a MAO é reversível, não sendo necessária a regeneração da enzima. Sua meia vida é curta (1-3 horas) motivo por que deve ser administradas duas a três vezes por dia. É eficaz no tratamento da depressão e da fobia social. Em uma meta-análise publicada por Lotufo-Neto, Trivedi & Thase em 1999 evidenciou-se que a moclobemida é tão eficaz no tratamento da depressão quanto os ISRSs. O risco de interações medicamentosas graves parece ser menor com a moclobemida, embora tenham sido relatadas interações graves com o uso concomitante de meperidina, clomipramina e ISRSs. A dose recomendada é de 300 mg por dia, a qual pode ser aumentada para até 600 mg por dia sempre em duas ou três tomadas e após refeições. Os efeitos colaterais que podem aparecer são distúrbios do sono, agitação, ansiedade, vertigens, cefaléia, parestesias, boca seca e queixas gastrointestinais.

**Amineptina. (Survector):** A Amineptina usada na forma de cloridrato, é um antidepressivo tricíclico dopaminérgico que inibe a recaptação do neurotransmissor dopamina no SNC. A amineptina distingue-se dos antidepressivos tricíclicos imipramínicos pela presença de uma cadeia de aminoácidos inserida num ciclo mediano. Sua meia-vida é em torno de oito horas. O mecanismo de ação é essencialmente dopaminérgico e os efeitos colaterais mais freqüentes são palpitações, irritabilidade, insônia, nervosismo, ansiedade, secura da boca, vertigens, gastralgia e náuseas. Não administrar simultaneamente com IMAOs. Em casos de icterícia, dor abdominal, mialgias, febre inexplicada, anorexia ou náuseas persistentes, é aconselhável a dosagem de enzimas hepáticas. No caso de se encontrarem elevadas, suspender o medicamento e não expor posteriormente o paciente novamente à amineptina, pois se trata de reação imunoalérgica. A dose habitual é de 200mg/dia, subdivididos em duas tomadas de 100mg pela manhã e 100mg e ao meio-dia.

**Milnaciprano. (Ixel):** Não pudemos encontrar publicações conclusivas a respeito dessa medicação e sua interferência sobre a sexualidade. É um inibidor não seletivo de recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN). Ao contrário dos antidepressivos tricíclicos, o milnaciprano não tem afinidade pelos receptores colinérgicos,  $\pm$ 1-adrenérgicos, histaminérgicos e dopaminérgico D1 e D2. É provável que não tenha efeitos deletérios sobre os fenômenos sexuais. A dose recomendada é de 50 mg duas vezes por dia.

**DISCUSSÃO:** Praticamente todos ou quase todos os AD têm efeitos colaterais que afetam a função sexual. Se pudéssemos tratar todos os pacientes deprimidos exclusivamente com psicoterapia, ficariam resolvidos os problemas relacionados com os efeitos adversos da farmacoterapia, mas isso nem sempre é possível. A psicoterapia muitas vezes é necessário como tratamento coadjuvante, concomitantemente ao uso dos antidepressivos. Ao prescrever medicamentos, temos de tomar uma das seguintes iniciativas: primeiramente, usar uma medicação que sabidamente pode desenvolver disfunção sexual, mas nem sempre isso acontece. De acordo com a medicação usada o acometimento sexual pode acontecer entre 20 a 80%. Se não houve acometimento sexual e a resposta terapêutica foi boa, nada mais resta ser feito; em segundo lugar, escolher desde o início uma medicação que sabidamente afeta pouco ou não afeta a sexualidade. Segundo diversos trabalhos publicados, a resposta terapêutica desses ADs com pouca ou nenhuma ação adversa sobre a função sexual é idêntica à de qualquer outro AD considerado eficaz no tratamento da depressão. Na hipótese de que a primeira iniciativa foi escolhida e veio a acontecer o acometimento sexual, temos de procurar uma solução dentre as citadas anteriormente.

Ao prescrevermos um antidepressivo que sabidamente é medicação de uso prolongado até mesmo por toda a vida, é de bom alvitre que levemos em consideração o ônus financeiro que vem pesar sobre o paciente.

Medicamentos que já foram lançados no mercado há muito tempo e já estão com sua patente vencida têm o preço diminuído consideravelmente, chegando a 80% abaixo do inicial. Na maioria das vezes são medicamentos altamente eficazes e de efeitos colaterais plenamente aceitáveis, além do mais, seus efeitos terapêuticos são por demais conhecidos graças ao longo tempo de uso. Para citar exemplos, mencionemos moclobemida, fluoxetina, sertralina, dentre outros. Frequentemente são lançados medicamentos novos, agora patenteados e, conseqüentemente, com preços elevados. Provavelmente têm a mesma eficácia dos antigos e, com certeza, terão efeitos colaterais também. Devemos levar em consideração tais fatos antes de fazer uma prescrição seja para depressão, ou seja, para outra patologia qualquer.

Outra precaução importante que devemos ter refere-se à publicação de trabalhos científicos. Uma parcela deles é patrocinada por fabricantes de produtos farmacêuticos. Alguns são transparentes e evidenciam que a pesquisa foi patrocinada pela indústria farmacêutica. Outros, entretanto, não são dotados de nenhuma transparência. Obviamente não devemos ser contra nenhum patrocínio, desde que não seja tendencioso e conste no trabalho o nome da indústria que, de um modo ou de outro, esteja subvencionando a pesquisa.

**CONCLUSÃO:** O uso da medicação antidepressiva, seja qual for, tem por finalidade melhorar os sintomas da doença, inclusive os relacionados com a sexualidade, resultando em uma plena satisfação do paciente e melhorando, concomitantemente, a sua auto-estima. Os antidepressivos convencionais são na maioria das vezes dotados de efeitos colaterais negativos sobre a função sexual e, por isso, a meta primordial do tratamento dos fenômenos depressivos pode ficar prejudicada. As queixas sexuais do paciente devem ser investigadas a fundo, inclusive com indagações pertinentes sobre sua sexualidade antes da doença, durante ela sem o uso dos ADs e concomitantemente ao uso deles, para que se possa estabelecer uma estratégia adequada de tratamento. Um conhecimento básico da fisiopatologia com que certos ADs afetam a sexualidade contribui para que possamos tomar uma iniciativa de tratamento.

Escolher um antidepressivo que tenha menos efeitos colaterais sobre a função sexual logo no início do tratamento provavelmente seja a melhor conduta, principalmente levando-se em consideração que a disfunção sexual tem aparecimento tardio e então todas as outras condutas deixam a desejar, inclusive a troca de ADs.

Mesmo os ADs clássicos da atualidade, como os ISRSs, podem não causar nenhuma alteração da função sexual. Somente depois de estarem sendo usados por algum tempo é que poderemos ter uma noção de seus efeitos colaterais, inclusive sobre a sexualidade. É necessário que se tenha o melhor entrosamento possível com o paciente, porque, se não indagarmos nada sobre esse assunto, na maioria das vezes ele(a) não se manifestará. Em caso de um efeito sexual negativo, abandonará o tratamento, e as conseqüências serão nefastas. Por outro lado, se o advertimos sobre a possibilidade de alguma alteração em sua sexualidade, isso poderá afetar sua mente, já deturpada pela doença, e poderá ter efeito psicológico negativo. Às vezes a medicação nem mesmo iria acometer a função sexual, como acontece em aproximadamente 40% dos casos. Tudo deverá ser questão de bom senso, no sentido de se conseguir um equilíbrio satisfatório, sem causar iatrogenia psíquica e sem contribuir para que o paciente abandone o tratamento.

## Referências Bibliográficas

AIZENBERG, D.; GUR, S.; ZEMISHLANY, Z.; GRANEK, M.; JECZMIEN, P.; WEIZMAN, A. MIANCERIN, a 5-HT<sub>2a/2c</sub> and  $\pm 2$  antagonist, in the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors. *Clin Neuropharmacol*, 20:210-214, 1997.

AIZENBERG, D.; ZEMISHLANY, Z.; HERMESH, H.; KARP, L. WEIZMAN, A. Painful ejaculation associated with antidepressants in four patients. *J Clin Psychiatry*, 52:461-463, 1991.

ALCANTARA, A.G. A Possible dopaminergic mechanism in the serotonergic antidepressant-induced sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther*, 25:125-129, 1999.

ASCHER, J. A.; COLE, J. O.; COLIN, J. N.; FEIGHNER, J. P.; FERRIS, R. M.; FIBIGER, H. C.; GOLDEN, R. N.; MARTIN, P.; POTTER, W. Z.; RICHELSON, E. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry*, 56(9):395-401, 1995.

ASHTON, A.K. Reversal of fluoxetine-induced sexual dysfunction by switching to escitalopran. *J Sex Marital Ther*, 30(1):1-2, Jan-Feb, 2004.

\_\_\_\_\_ Vardenafil Reversal of Female Anorgasmia *Am J Psychiatry*, 161:2133, November 2004.

ASHTON, A.K.; AHRENS, K.; GUPTA, S.; MASSAND, P.S. Antidepressant-induced sexual dysfunction and ginkgo biloba. *Am J Psychiatry*, 157:836-837, 2000.

ASHTON, A.K.; HAMER, R.; ROSEN, R.C. Serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction and its treatment: A large-scale retrospective study of 596 psychiatric outpatients. *J Sex Marital Ther*, 23:165, 1997.

ASHTON, A.K.; ROSEN, R.C. Accomodation to serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther*, 24:191-192, 1998.

ASHTON, A.K.; ROSEN, R.C. Bupropion as an antidote for serotonin reuptake inhibitor-induced sexual function. *J Clin Psychiatry*, 59:112, 1998.

BAIER, D.; PHILIPP, M. Modification of sexual functions by antidepressants. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 62(1):14-21, Jan.,1994.

BALDESSARINI, R.J.; MARSH, E. Fluoxetine and side effects. *Arch Gen Psychiatry*, 47:191-2, 1990.

BALOGH, S.; HENDRICKS, S.E.; KANG, J. Treatment of fluoxetine-induced anorgasmia with amantadine. *J Clin Psychiatry*, 53: 212-213, 1992.

BALON, R. Fluvoxamine induced erectile dysfunction responding to sildenafil. *J Sex Marital Ther*, 24:313-7, 1998.

\_\_\_\_\_ Sildenafil and sexual dysfunction associated with antidepressants. *J Sex Marital Ther*, 60:866, 1999.

BALON, R.; YERAGANI, V.K.; POHL, R., RAMESH, C. Sexual dysfunction during antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*, 54:209-212, 1993.

BANOV, M.D. Improved outcome in fluvoxamine-treated patients with SSRI-induced sexual dysfunction. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60:866-868, 1999.

BARTLIK, B.; KAPLAN, P.; KAPLAN, H.S. Psychostimulants apparently reverse sexual dysfunction secondary to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Sex Marital Ther*, 21:264, 1995.

BITRAN, D.; HULL, E.M. Pharmacological analysis of male rat sexual behavior. *Neurosci Biobehav Rev*, 11(4):365-89, 1987.

BODKIN, J.A.; LASSER, R.A.; WINES, J.D. JR; GARDNER, D.M.; BALDESSARINE, R.J. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry*, 58:137-45, 1997.

CHI, S. Nefazodone (Serzone) withdrawn because of hepatotoxicity. *Canadian Medical Association Journal*, Nov., 25, 69 (11) Editorial, Fellow, 2003.

CLAYTON, A.H.; WARNOCK, J.K.; KORNSTEIN, S.G.; PINKERTON, R.; SHELDON-KELLER, A.; McGARVEY, E.L. A placebo-controlled trial of bupropion SR as an antidote for selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 65(1):62-7, Jan., 2004.

COHEN, A.J.; BARTLIK, B. Ginkgo biloba for antidepressant-induced sexual function. *J Sex Marital Therapy*, 24(2):139-143, Apr-Jun., 1998.

COOPER, B.R.; WANG, C.M.; COX, R.F.; NORTON, R.; SHEA, V.; FERRIS, R.M. Evidence that the acute behavioral and electrophysiological effects of bupropion (Wellbutrin) are mediated by a noradrenergic mechanism. **Neuropsychopharmacology**, 11(2):133-41, Oct., 1994.

DAMIS, M.; PATEL, Y.; SIMPSON, G.M. Sildenafil in the Treatment of SSRI-Induced Sexual Dysfunction: A Pilot Study. **J Clin Psychiatry**, 1:6, 184-187, Dec., 1999.

DeCASTRO, R.M. Reversal of MAOI-induced anorgasmia with cyproheptadine [letter]. **Am J Psychiatry**, 142:783, 1985.

DONE, C.J.; SHARP, T. Evidence that 5-HT<sub>2</sub> receptor activation decreases noradrenaline release in rat hippocampus in vivo. **Br J Pharmacol**, 107(1):240-5, 1992.

DONE, C.J.; SHARP, T. Biochemical evidence for the regulation of central noradrenergic activity by 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>2</sub> receptors: microdialysis studies in the awake and anaesthetized rat. **Neuropharmacology**, 33(3-4):411-21, Mar-Apr., 1994.

ELMORE, J.L.; QUATTLEBAUM, J.T. Female sexual stimulation during antidepressant treatment. **Pharmacotherapy**, 17(3):612-6. May-Jun., 1997.

FAVA, M.; RANKIN, M.A.; ALPERT, J.E.; NIERENBERG, AA; WORTHINGTON, J.J. An open trial of oral sildenafil in antidepressant-induced sexual dysfunction. **Psychother Psychosom**, 67(6):328-331, 1998.

FERGUSON, J.M. The effects of antidepressants on sexual functioning in depressed patients: a review. **J Clin Psychiatry**, 62 Suppl 3:22-34, 2001.

FINKEL, M.S.; LAGHRISSE-THODE, F.; POLLOCK, B.G.; RONG, J. Paroxetine is a novel nitric oxide Synthase inhibitor. **Psychopharmacol Bull**, 32(4):653-8, 1996.

GARTRELL, N. Increased libido in women receiving trazodone. **Am J Psychiatry**, 143:781-783, 1986.

GITLIN, M.J. Effects of depression and antidepressants on sexual functioning. **Bull of the Menn Clin**. California: Los Angeles, v. 59 n. 2 pp.232-248, 1995.

\_\_\_\_\_ Psychotropic medications and their effects on sexual function: Diagnosis, biology, and treatment approaches. **J Clin Psychiatry**, 55:406, 1994.

GROSS, M.D. Reversal by bethanechol of sexual dysfunction caused by anticholinergic antidepressants. **Am J Psychiatry**, 139:1193-1194, 1982.

HARRISON, W.M.; RABKIN, J.G.; EHRHARDT, A.A.; STEWART, J.W.; McGRATH, P.J.; ROSS, D. Effects of antidepressant medication on sexual function: a controlled study. **J Clin Psychopharmacol**, 6:144-149, 1986.

HERMAN, J.B.; BROTMAN, A.W.; POLLACK, M.H.; FALK, W.E.; BIEDERMAN, J.; ROSENBAUM, J.F. Fluoxetine-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 51: 25-27, 1990.

HOLLANDER, E.; McCARLEY, A. Yohimbine treatment of sexual side effects induced by serotonin reuptake blockers. *J Clin Psych.*, v. 53, n. 6, pp 207-209, 1992.

JACOBSEN, F. Fluoxetine-induced sexual dysfunction and an open trial of Yohimbine. *J Clin Psychiatry*, 53: 119-122, 1992.

KAPUR, S.; REMINGTON, G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 153(4):466-76, Apr., 1996.

KENNEDY, S.H.; ALASKA, E.; DAVIS, C.; NEATEST, C. The effects of moclobemid on sexual desire and function in healthy volunteers. *Eur Neuropsychopharmacol.* 6, 177-181, 1996.

KENNEDY, S.H.; DICKENS, S.E.; EASELS, B.S.; BAGBY, R.M. Sexual dysfunction before antidepressant therapy in major depression. *J Affect Disord*, 56:201-208, 1999.

KOUTOUVIDIS, N.; PRATIKAKIS, M.; FOTIADOU, A. The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitor treatment due to sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol*, 14:253-255, 1999.

LANDEN, M.; ERIKSSON, E.; AGREN, H.; FAHLEN, T. Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*, 19(3):268-71, Jun., 1999.

LOTUFO-NETO, F.; TRIVEDI, M.; THASE, M.E. Meta-analysis of the reversible inhibitors of monoamine oxidase type A moclobemide and brofaromine for the treatment of depression. *Neuropsychopharmacology*, 20(3):226-47, Mar., 1999.

LUCENA, M.I.; CARVAJAL, A.; ANDRADE, R.J.; VELASCO, A. Antidepressant-induced Hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2(3):249-62, May., 2003.

MESTON, C.M. A randomized, placebo-controlled, crossover study of ephedrine for SSRI-induced female sexual dysfunction. *J Sex Marital Ther*, 30(2):57-68, Mar-Apr., 2004.

MODELL, J.G. Repeated observations of yawning, clitoral engorgement, and orgasm associated with fluoxetine administration [letter]. *J Clin Psychopharmacol*, 9:63-65. 1989.

MODELL, J.G.; KATHOLI, C.R.; MODELL, J.D.; DePAUL, R.L. Comparative sexual side effects of bupropion, fluoxetine, paroxetine, and sertraline. *Clin Pharm Ther*, 61: 476-487, 1997.

MONTEIRO, W.O.; NOSHIRVANI, H.F.; MARKS, I.M.; LELLIOTT, P.T. Anorgasmia from clomipramine in obsessive-compulsive disorder: a controlled trial. *British Journal of Psychiatry*, 151:107-112, 1987.

MONTEJO-GONZALEZ, A.L.; LLORCA, G.; IZQUIERDO, J.A.; LEDESMA, A.; BOUSONO, M.; CALCEDO, A. SSRI-induced sexual dysfunction: Fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther*, 23:176, 1997.

NATHAN, S.G. The epidemiology of the DSM-III psychosexual dysfunctions. *J Sex Marital Ther*, 12(4):267-81, Winter, 1986.

NEILL, J.R. Penile anesthesia associated with fluoxetine use [letter]. *Am J Psychiatry*, 148:1603, 1991.

NURNBERG, H.G.; GELENBERG, A.; HARGREAVE, T.B.; HARRISON, W.M.; SIEGEL, R.L.; SMITH, M.D. Efficacy of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men taking serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry*, 156(80):1170-1176, 2001.

NURNBERG, H.G.; HENSLEY, P.; GELENBERG, A.; FAVA, M.; LAURIELLO, P.; PAINE, S. Treatment of antidepressant-associated sexual dysfunction with sildenafil: a randomized controlled trial. *JAMA*, 289:5664, 2003.

PATTERSON, W.M. Fluoxetin-induced sexual dysfunction (letter). *J Clin Psychiatry*, 54-71, 1993.

POLLOCK, B.G.; SWEET, R.A.; KIRSHNER, M.; REYNOLDS, C.F. 3rd. Bupropion plasma levels and CYP2D6 phenotype. *Ther Drug Monit*, 18(5):581-5, Oct., 1996.

PRICE, J.; GRUNHAUS, L.J. Treatment of Clomipramine-induced anorgasmia with Yohimbine: a case report. *J Clin Psychiatry*, 51(1):32-3, Jan., 1990.

RAMASUBBU, R. Switching to moclobemide to reverse fluoxetine-induced sexual dysfunction in patients with depression. *J Psychiatr Neurosci*, 24:45-50, 1999.

ROSEN, R.C.; LANE, R.M.; MENZA, M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol*, 19(1):67, Feb., 1999.

ROTHSCHILD, A.J. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *American Journal of Psychiatry*, 52:1514-1516, 1995.

SEGRAVES, R.T. Effects of psychotropic drugs on human erection and ejaculation. *Arch Gen Psychiatry*, 46:275-284, 1989.

\_\_\_\_\_ Antidepressant-induced orgasm disorder. *J Sex Marital Ther*, 21:192-201, 1995.

STEELE, T.E.; HOWELL, E.F. Cyproheptadine for imipramine-induced anorgasmia. *J Clin Psychopharmacol*, 6:326-327, 1986.

SULLIVAN, G. Increased libido in three men treated with trazodone. *J Clin Psychiatry*, 49:202-203, 1988.

THOMPSON, J.W. JR; WARE, M.R.; BLASHFIELD, R.K. Psychotropic medication and priapism: a comprehensive review. *J Clin Psychiatry*, 51(10):430-3, Oct., 1990.

TIGNOL, J.; FURLAN, P.M.; GOMEZ-BENEYTO, M.; OPSOMER, R.; SCHREIBER, W.; SWEENEY, M.; WOHLHUTER, C. Efficacy of sildenafil citrate (Viagra) for the treatment of erectile dysfunction in men in remission from depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 19(4):191-9, Jul., 2004.

UGEDO, L.; GRENHOF, J.; SVENSSON, T.H. Ritanserin, a 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist, activates midbrain dopamine neurons by blocking serotonergic inhibition. *Psychopharmacology (Berl)*, 98(1):45-50, 1989.

ZAJECKA, J. Clinical issues in long-term treatment with antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 2:20-5, 2000.

ZAJECKA, J.; FAWCETT, J.; SCHAFF, M.; JEFFRIES, H.; GUY, C. The role of serotonin in sexual dysfunction: Fluoxetine-associated orgasm dysfunction. *J Clin Psychiatry*, 52: 66-68, 1991.

ZAJECKA, J.; TRACY, K.A.; MITCHELL, S. Discontinuation symptoms after treatment with serotonin reuptake inhibitors: a literature review. *J Clin Psychiatry*, 58(7):291-7, Jul., 1997.

ZAJECKA, J.; MITCHELL, S.; FAWCETT, J. Treatment-emergent changes in sexual function with selective serotonin reuptake inhibitors as measured with the Rush Sexual Inventory. *Psychopharmacology Bulletin*, 33: 755-760, 1997.

WALKER, P.W.; COLE, J.O.; GARDNER, E.A.; HUGHES, A.R.; JOHNSTON, J.A.; BAILEY, S.R. Improvement in fluoxetine-associated sexual dysfunction in patients switched to bupropion. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54:459-465, 1993.