

Disfunção Sexual Persistente e Antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina: Mito ou Realidade?

Persistent Sexual Dysfunction and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Myth or Reality?

Carlos M. Figueiredo^{1*}, Diogo Freitas², Maria do Céu Ferreira³

*Autor Correspondente/Corresponding Author:

Carlos M. Figueiredo [carlos.figueiredo.1993@gmail.com]

Rua Norton de Matos, 300, 4760-157 Vila Nova de Famalicão, Portugal

ORCID iD: 0000-0002-5064-6251

RESUMO

Os antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina são psicofármacos frequentemente utilizados na prática clínica pelas especialidades de Medicina Geral e Familiar e de Psiquiatria no tratamento de perturbações depressivas e de ansiedade. As elevadas prescrições desta classe de antidepressivos resultam do seu concomitante perfil de eficácia, segurança e tolerabilidade.

É clinicamente consensual que esta classe farmacológica pode interferir nas várias fases da resposta sexual durante o tratamento antidepressivo. No entanto, têm sido reportados cada vez mais casos na literatura em que a disfunção sexual não é reversível após a suspensão do fármaco, configurando uma nova entidade clínica persistente, cujo substrato patofisiológico se encontra presentemente sob intensa investigação científica. Rever a literatura recentemente publicada neste âmbito e consciencializar os clínicos para esta nova entidade revela-se uma prioridade com potenciais implicações, particularmente ao nível da abordagem de patologias psiquiátricas tão prevalentes na sociedade atual.

PALAVRAS-CHAVE: Disfunções Sexuais Fisiológicas/induzidas quimicamente; Inibidores de Captação de Serotonina/efeitos adversos

1. Unidade de Saúde Familiar Aqueduto, Vila do Conde, Portugal. 2. Unidade de Saúde Familiar Navegantes, Vila do Conde, Portugal. 3. Serviço de Psiquiatria, Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/ Vila do Conde, Póvoa de Varzim, Portugal

Recebido/Received: 23/01/2022 - Aceite/Accepted: 18/07/2022 - Publicado online/Published online: 05/09/2022 - Publicado/Published: 30/09/2022

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta Médica 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta Médica 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

ABSTRACT

Selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants are psychopharmaceuticals frequently used in clinical practice in the fields of General Practice and Psychiatry for the treatment of depressive and anxiety disorders. The high prescription of this class of antidepressants results from their profile of efficacy, safety and tolerability.

It is clinically consensual that this pharmacological class can interfere with the various phases of the sexual response during antidepressant treatment. However, more and more cases have been reported in the literature, in which sexual dysfunction is not reversible after discontinuation of the drug, configuring a new persistent clinical entity, whose pathophysiological substrate is currently under intense scientific investigation. Reviewing the recent published literature in this matter and raising awareness of physicians about this new entity reveals itself as a priority with potential implications, particularly on the approach of psychiatric pathologies so prevalent in the current society.

KEYWORDS: Serotonin Uptake Inhibitors/adverse effect; Sexual Dysfunction, Physiological/chemically induced

INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a depressão afeta mais de 264 milhões de pessoas a nível mundial,¹ atingindo indivíduos de diversas faixas etárias. Está associada a uma grande variedade de condições clínicas e tem um impacto negativo não só na qualidade de vida dos doentes como também a nível económico devido à diminuição da sua capacidade profissional. A OMS estima, ainda, que esta patologia irá tornar-se, no futuro próximo, a principal causa de absentismo para o trabalho.¹

Em Portugal, as perturbações depressivas e de ansiedade apresentam uma prevalência anual de 7,9% e 16,5%, respetivamente.² Da mesma forma, em 2016, a nível nacional, 9,32% dos utentes inscritos nos Cuidados de Saúde Primários (CSP) encontravam-se diagnosticados com perturbações depressivas e 6,06% com perturbações de ansiedade. Estes dados traduzem-se numa elevada prescrição de fármacos antidepressivos, realçando o papel que os profissionais de saúde dos CSP desempenham na gestão terapêutica destas patologias.³

Existe uma forte relação entre a patologia depressiva e alteração da função sexual, podendo esta última ser uma consequência da patologia psiquiátrica inerente ou estar relacionada com outras comorbilidades. Assim, um indivíduo deprimido tem um risco 2 a 3 vezes superior de vir a desenvolver uma disfunção sexual, verificando-se que cerca de 80% de doentes que sofrem de depressão ou perturbação de ansiedade apresentam alterações da função sexual.⁴⁻⁶

Adicionalmente, a disfunção sexual é um efeito lateral de muitos dos fármacos antidepressivos atualmente comercializados em Portugal. A incidência e prevalência desta varia entre as diferentes classes farmacológicas de antidepressivos, constituindo um efeito secundário comum do tratamento com fármacos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRIs).^{7,8} De salientar que

os antidepressivos SSRIs integram um grupo terapêutico comprovadamente seguro, eficaz e bem tolerado, correspondendo de forma unânime ao tratamento de primeira linha das perturbações depressivas e de ansiedade de acordo com as principais *guidelines* nacionais e internacionais.⁹⁻¹²

Assim, este grupo terapêutico corresponde na prática clínica a 70%-80% de todas as prescrições antidepressivas e sabe-se que está associado a alguma forma de disfunção sexual em 35%-70% dos doentes medicadas com estes fármacos, com taxas mais altas associadas à paroxetina.^{7,8}

Os efeitos laterais a nível da sexualidade são muitas vezes subnotificados pelos doentes¹³ e constituem uma causa comum de incumprimento terapêutico, tendo, por isso, um impacto negativo no prognóstico da doença mental e na qualidade de vida destas pessoas.⁴ Geralmente, os efeitos secundários farmacológicos têm tendência a resolver com a descontinuação do fármaco associado. Porém, verificou-se que em alguns doentes medicados com SSRIs, a disfunção sexual permanece mesmo após o fim do tratamento. Esta condição foi formalmente denominada de “*post-SSRI sexual dysfunction*” (PSSD), tendo sido descrita pela primeira vez na literatura em 2006 por Bahrck.¹⁴ Em Portugal, até ao momento, não foram reportados nem publicados casos de PSSD, daí que esta pertinente revisão da literatura internacional surja como uma prioridade inequívoca de atualização a nível nacional.

De facto, com a prescrição prevalente e disseminada de SSRIs, e o potencial impacto que a persistência destes efeitos laterais poderá ter no sucesso do tratamento da depressão e na qualidade de vida global da pessoa doente, é importante que todos os clínicos que prescrevem esta classe farmacológica tenham conhecimento da existência desta nova entidade clínica, para que os doentes sejam devidamente informados e seja feita a pesquisa de

sintomas sexuais durante e após a descontinuação do tratamento com SSRIs.

O nosso objetivo foi rever a literatura internacional publicada no âmbito da PSSD; consciencializar os médicos com esta nova entidade clínica e as suas particularidades; refletir acerca das potenciais implicações práticas na prescrição de antidepressivos em perturbações depressivas e ansiosas.

MÉTODOS

Através do recurso à plataforma PubMed, o grupo de investigadores realizou uma revisão da literatura sobre a disfunção sexual pós-SSRI utilizando as palavras-chave “psychological sexual dysfunction”, “physiological sexual dysfunction” e “selective serotonin reuptake inhibitors”. Adicionalmente, foram englobados os estudos relacionados com os temas “post-SSRI sexual dysfunction” e “persistent sexual dysfunction”.

A pesquisa bibliográfica foi realizada no dia 31 de outubro e incluiu os estudos realizados em seres humanos nos últimos 10 anos escritos em inglês, português ou espanhol.

RESULTADOS

A Fig. 1 esquematiza o processo de pesquisa e seleção dos artigos incluídos nesta revisão.

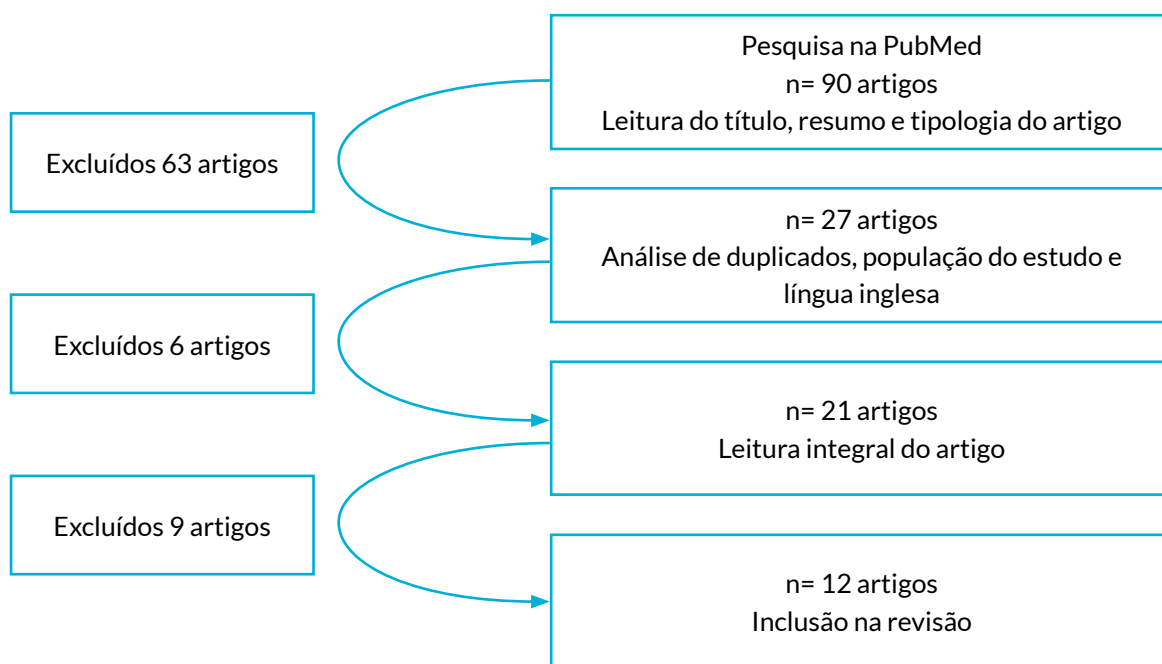
Foram examinados 90 artigos no total, tendo sido selecionados 12 artigos considerados relevantes para o tema abordado nesta revisão. Dos 12 artigos incluídos

constam nove revisões clássicas, duas séries de casos e um caso coorte.

Excluíram-se os restantes 78 artigos com base em múltiplos critérios, designadamente 59 após leitura do título e resumo, uma vez que abordavam o uso de SSRIs, ou inibidores da fosfodiesterase-5 no tratamento da disfunção erétil e ejaculação precoce ou abordavam a disfunção sexual não associada ao uso de SSRIs, quatro por inadequação da tipologia de estudo apresentada, quatro por serem duplicados, um por não ter sido publicado na língua inglesa (língua francesa), um porque abordava os efeitos sexuais associados ao uso de antidepressivos serotoninérgicos em modelos animais e nove com base na leitura integral do texto (Fig. 1).

1. ANTIDEPRESSIVOS E DISFUNÇÃO SEXUAL

A disfunção sexual como entidade clínica é classificada, segundo o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM 5), como um grupo heterogéneo de perturbações que, em geral, se caracterizam por uma alteração clinicamente significativa na capacidade de uma pessoa responder sexualmente ou de experimentar prazer sexual,¹⁵ e engloba uma grande variedade de entidades patológicas.^{5,16} A maioria dos antidepressivos apresentam um impacto negativo na função sexual do doente, podendo afetar qualquer fase da resposta sexual e, por isso, associar-se a uma grande variedade de disfunções, como por exemplo, diminuição do prazer sexual, disfunção erétil, atraso ejaculatório, anorgasmia e, em casos raros, à ejaculação retrógrada ou dolorosa,



n: número.

FIGURA 1. Esquematisação do processo de pesquisa e seleção dos artigos incluídos nesta revisão.

priapismo e anestesia vaginal ou peniana.⁵

A ejaculação retrógrada, o orgasmo retardado e a anorgasmia associam-se frequentemente ao tratamento com SSRIs.¹⁷

A prevalência de efeitos sexuais adversos pode atingir os 50%-70% em indivíduos sob tratamento antidepressivo com SSRIs,⁵ sendo o mecanismo de ação antidepressiva destes que determina também os efeitos secundários a nível sexual.⁴

As classes farmacológicas mais associadas a efeitos sexuais indesejados são os SSRIs, os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (SNRIs), os inibidores da monoaminoxidase-A e os antidepressivos tricíclicos, destacando-se nalguns estudos individualmente a paroxetina, a sertralina, o citalopram, a fluoxetina e a venlafaxina, como os fármacos mais fortemente associados a disfunção sexual.⁴

Apesar dos SSRIs se associarem a disfunções sexuais, não deixa de ser pertinente a aprovação nalguns países de um fármaco desta classe com semivida curta - a dapoxetina - para o tratamento da ejaculação precoce. Em Portugal, este fármaco não é comercializado e, por isso, no contexto de ejaculação precoce são utilizados em *off label* outros SSRIs (paroxetina 10-40 mg, sertralina 50-200mg, fluoxetina 20-40mg e citalopram 20-40mg) com o objetivo terapêutico de atrasar a ejaculação e o orgasmo nestes doentes.¹⁸

Na Tabela 1 estão reportados as classes de fármacos antidepressivos comercializadas em Portugal e o seu impacto nas várias fases da resposta sexual.¹⁹

Os efeitos secundários a nível sexual encontram-se reduzidos ou mesmo ausentes quando o fármaco antidepressivo atua predominantemente na recaptção de dopamina ou noradrenalina.⁵

De facto, a meta-análise de Serretti *et al* (2009) constatou que a agomelatina, amineptina (comercialização suspensa em Portugal desde 1999), bupropiom, moclobemida, mirtazapina e nefazodona (não comercializada em Portugal) não se associaram a disfunção sexual.⁵

Paralelamente, a mirtazapina, a agomelatina e a vilazodona (não comercializada em Portugal) também apresentam um baixo risco de efeitos adversos a nível sexual, constituindo por isso, também, uma opção de tratamento eficaz de primeira linha para determinados doentes com perturbações do foro depressivo ou ansioso, de modo a mitigar o risco de desenvolvimento de efeitos sexuais adversos associados ao tratamento com SSRIs.²⁰

A vortioxetina corresponde ao fármaco antidepressivo mais recente comercializado em Portugal e dado o baixo risco de disfunção sexual constitui uma opção terapêutica segura e eficaz em alternativa aos fármacos SSRIs em doentes com perturbação depressiva com ou sem

sintomas ansiosos.^{20,21}

Até 1991, a literatura disponível era genericamente consensual de que os efeitos secundários sexuais provocados pelos antidepressivos apresentavam um padrão maioritariamente dose-dependente e reversível, desaparecendo ou atenuando quando a dose era reduzida ou o fármaco antidepressivo descontinuado. Contudo, estudos posteriores vieram colocar em causa estas considerações, demonstrando que nalguns doentes medicados com antidepressivos, efetivamente ocorria a persistência desses efeitos a nível sexual mesmo após a suspensão do fármaco.^{4,14}

2. DISFUNÇÃO SEXUAL PÓS-SSRI

2.1- DEFINIÇÃO, PREVALÊNCIA E CLASSIFICAÇÃO

Desde 1991 que são descritos na literatura casos clínicos isolados reportando a persistência da disfunção sexual após a descontinuação do antidepressivo da classe dos SSRIs. No entanto, foi apenas em 2006 que se formalizou uma nova entidade clínica, quando Bahrck descreveu, pela primeira vez, uma síndrome que denominou de PSSD.¹⁴ Trata-se de uma síndrome heterogénea e complexa que se define clinicamente pela presença de várias alterações do foro sexual, incluindo a diminuição do desejo sexual, a ausência ou diminuição do prazer do orgasmo, a anestesia genital e a disfunção erétil.²²

Assim, a PSSD constitui um efeito sexual adverso induzido por antidepressivos da classe SSRIs e estima-se que possa atingir cerca de 60%-70% dos doentes previamente tratados com esses fármacos.²²

Afeta indivíduos de ambos os sexos, de qualquer idade ou grupo étnico, e pode surgir após uma toma única do SSRI, algumas doses de tratamento ou desenvolver-se até anos depois da exposição ao SSRI.²³

Esta entidade clínica deve ser considerada quando o doente reporta algum grau de disfunção sexual, que não estaria presente antes de iniciar o tratamento antidepressivo com SSRIs e que persiste após a remissão da depressão e da descontinuação do fármaco SSRI, tendo-se concomitantemente excluído qualquer comorbidade que possa ser responsável por essa disfunção sexual.²²

Waldinger *et al* (2014) sugeriram a existência de dois subtipos de PSSD. O tipo 1 que corresponde à maioria dos casos, surgiria pouco tempo após o início do tratamento com SSRI e estaria associado à anestesia peniana severa aguda, anejaculação, disfunção erétil e diminuição da libido, persistindo com intensidade semelhante após a descontinuação do fármaco. O tipo 2 apresentar-se-ia como uma disfunção sexual moderada aquando da toma do fármaco, agravando após a descontinuação do

TABELA 1. Disfunção sexual secundária a antidepressivos.¹⁹

Grupo Farmacológico		Princípio Ativo	Prevalência de DS	Fases da Resposta Sexual			
				D	E	O	
Antidepressivos	Tricíclicos	Clomipramina	44%	↓↓	♂: DE ♀: LV↓	♂♀: OT, AO, OE♂: ED (raro)	
		Imipramina				♂♀: OT, AO	
		Amitriptilina					
		Maprotilina					
		Nortriptilina	30%	↓			
	Inibidores da Monoaminoxidase A (IMAO)	Reversíveis	Moclobemida	4%	↓↑	---	---
	Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI)	Sertralina	60-70%***	↓↑	♂: DE ♀: LV↓	♂♀: OT, AO	
		Fluoxetina				♂♀: OT, AO, OE	
		Citalopram		↓	♂: DE, P ♀: LV↓	♂♀: OT, AO	
		Escitalopram				♂: DE ♀: LV↓	
		Fluvoxamina					
		Paroxetina				+++ ♂: DE ♀: LV↓	+++ ♂♀: OT, AO
	Inibidores da recaptação de noradrenalina (NRI)	Reboxetina	5-10%	?	?	?	
	Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRI)	Venlafaxina	70%	↓	♂: DE, P (raro)	♂♀: OT, AO ♂: ED (raro)	
		Duloxetina	46%	↓	?	♂♀: OT, AO	
Milnaciprano		?	?	?	?		
Noradrenérgico e serotoninérgico específico	Mirtazapina	25%	↓↑	♂: DE	♂♀: OT, AO		
Inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina (NDRI)	Bupropiom	10%	↓↑	---	---		
Outros Antidepressivos	Atividade serotoninérgica mista	Trazodona	Muito reduzida	↓↑	♂: P	♂ ♀: OT	
	Agonista dos receptores de melatonina (MT1 MT2) e antagonista dos receptores 5-HT2C	Agomelatina	Muito reduzida	---	---	---	
	Antagonista dos receptores 5HT3 e 5HT7 e agonista dos receptores 5HT1A e 5-HT1B	Vortioxetina	Muito reduzida	---	---	---	

♂: sexo masculino; ♀: sexo feminino; **D**: desejo sexual; **E**: excitação; **O**: orgasmo; **DS**: disfunção sexual; **LV**: lubrificação vaginal; **DE**: disfunção erétil; **P**: priapismo; **ED**: ejaculação dolorosa; **OT**: orgasmo tardio; **AO**: ausência de orgasmo; **OE**: orgasmo espontâneo; ↓: diminuição; ↓↑: aumento; ? : dados ausentes ou insuficientes; +++: maior prevalência comparativamente aos restantes fármacos da mesma classe; ---: sem efeito; ***: estudos inconsistentes sobre cada fármaco individualmente.

mesmo e ocorreria em cerca de 19% dos doentes previamente tratados com SSRI.⁵

2.2- MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Atualmente, a PSSD engloba um quadro sintomático diverso que vai além das alterações sexuais previamente reportadas por Bahrck. De facto, para além da diminuição do desejo sexual, ausência ou diminuição do prazer do orgasmo, anestesia genital e disfunção erétil,¹⁶ integram também esta síndrome a perturbação de excitação genital persistente e a síndrome dos genitais inquietos. Estas últimas, embora sejam menos frequentes, também apresentam um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes.^{13,18}

A perturbação de excitação genital persistente não se associa ao aumento do desejo sexual nem a alterações psicológicas, podendo desenvolver-se durante o tratamento antidepressivo com SSRI ou após a sua descontinuação.^{17,23} No entanto, na maioria das situações apresenta-se intimamente relacionada com a descontinuação da medicação SSRI e afeta sobretudo as mulheres, sendo mais provável a sua ocorrência durante a menopausa.²³

A síndrome dos genitais inquietos é uma perturbação genital integrada na PSSD que pode ser causada por uma neuropatia sensorial do ramo terminal do nervo pudendo e caracteriza-se por disestesias genitais e sensações genitais pré-ejaculatórias ou pré-orgásmicas, podendo associar-se também a pernas inquietas ou queixas de hiperatividade vesical, que podem persistir por tempo indeterminado após a descontinuação do SSRI.¹⁷

A literatura mais recente no âmbito da PSSD tem atribuído uma atenção especial à anestesia e hipoestesia genital, uma vez que se tem constatado que estas alterações se destacam clinicamente pela sua elevada incidência. Foi inclusive proposto que a anestesia e a hipoestesia genital fossem consideradas como critério de diagnóstico da PSSD.⁵

Ben-Sheetrit *et al*, (2018) ao se debruçarem sobre esta temática, concluíram também que a presença da anestesia genital em nada se relacionaria com a perturbação depressiva ou de ansiedade de base, mas sim com a gravidade da disfunção sexual relacionada com os SSRIs.¹⁷ Adicionalmente, os estudos revelam ainda que a anestesia genital quando presente é clinicamente relevante porque poderá despoletar posteriormente outras disfunções sexuais de forma secundária, como dificuldades na excitação e ereção, anedonia ejaculatória, e a curto prazo também a diminuição do desejo sexual.¹⁷

De facto, os estudos sucessivos tendem unanimemente a constatar que a anestesia genital e a ausência de prazer associado ao orgasmo constituem preditores diag-

nósticos da PSSD, assumindo-se como potenciais marcadores desta entidade patológica.^{14,17,22}

De acordo com os dados disponíveis atualmente, a ocorrência de PSSD não parece relacionar-se com a forma como o antidepressivo SSRI é descontinuado, se gradual ou abruptamente. Desconhece-se também a percentagem de doentes com PSSD que recupera a sensibilidade genital, libido e as outras alterações da função sexual.²⁴ Os estudos que incluíram um seguimento de seis meses de doentes com PSSD, após a descontinuação do SSRI demonstraram a permanência dessas alterações da função sexual com um padrão persistente, especulando-se que a PSSD poderá manter-se durante décadas ou mesmo ser totalmente irreversível.^{23,24}

2.3- ETIOLOGIA

Os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelo desenvolvimento da PSSD ainda não são totalmente compreendidos, desconhecendo-se se esta entidade nosológica terá uma causa central ou periférica bem como se a etiologia será neurológica ou endócrina.²⁴ Porém, várias teorias compreensivas foram propostas, principalmente relacionadas com alterações epigenéticas, inibição dos recetores serotoninérgicos e alterações nos eixos neuro-hormonais do sistema nervoso central provocadas pelo tratamento farmacológico com SSRIs.²⁵ De facto, são globalmente conhecidos os mecanismos pelos quais os SSRIs interferem negativamente na resposta sexual: aumento dos níveis de serotonina, diminuição dos níveis de dopamina, bloqueio dos recetores colinérgicos e $\alpha 1$ adrenérgicos, inibição da enzima óxido nítrico sintetase, elevação dos níveis de prolactina e diminuição dos níveis de oxitocina e testosterona.¹⁷ Adicionalmente, também a neurotoxicidade provocada pelo aumento dos níveis de serotonina na fenda sináptica pode afetar áreas cerebrais importantes para a resposta sexual.²²

No entanto, não existe concordância sobre os mecanismos subjacentes às alterações sexuais do foro sensitivo provocadas pelos SSRIs. A principal hipótese sugere que as alterações sensitivas genitais provocadas pelos SSRIs estão relacionadas com a sua ação sobre as correntes de sódio tardias, uma vez que a lidocaína, que também provoca anestesia/hipoestesia genital, parece ter esse efeito através da sua atuação nessas mesmas correntes iónicas.²³

Waldinger *et al* (2015) sugerem ainda que as alterações dos canais iónicos a nível dos recetores periféricos sensoriais relacionados com a neurotransmissão periférica de serotonina podem também estar envolvidos no desenvolvimento da anestesia genital.⁵ Relativamente à etiologia da perturbação de excitação genital persis-

tente, os estudos disponíveis mostram que após a descontinuação do fármaco da classe SSRI pode ocorrer elevação dos níveis de peptídeo natriurético, causando vasodilatação vulvar ou angiogênese bem como potenciação dos circuitos corticais ou límbicos suprimidos com interferência na resposta sexual.¹⁷

Sabe-se também que nem todas as pessoas com depressão medicadas com SSRIs desenvolvem alterações sexuais, o que pode estar relacionado com uma predisposição individual de natureza genética envolvendo polimorfismos também no sistema glutamatérgico.²²

Mecanismos epigenéticos parecem estar relacionados com a persistência das alterações sexuais após a descontinuação do fármaco SSRI. De facto, alguns autores detetaram níveis anormais de uma enzima específica, a histona desacetilase, em estruturas cerebrais relacionadas com a resposta sexual, com consequente regulação negativa persistente do recetor 5-HT tipo 1A, importante para a motivação sexual.²² Tal como na PSSD, os doentes sob tratamento com finasterida, inibidor da enzima 5 α -redutase, utilizado no tratamento da alopecia androgénica, podem apresentar disfunção sexual que persiste também após a descontinuação do fármaco, tratando-se de uma entidade patológica inicialmente descrita em 2011 e denominada de *post-finasteride syndrome* (PFS).^{22,23}

A constatação de que estas duas entidades partilham múltiplas manifestações clínicas, designadamente a redução do desejo sexual, a disfunção erétil e a parestesia genital, levantou a pertinente reflexão se pode unicamente constituir uma semelhança casual entre ambas as patologias ou refletir a presença de mecanismos fisiopatológicos comuns. De facto, esta última hipótese tem sido alvo de estudos recentes e comparando ambas as síndromes concluiu-se que, em particular, três neuromoduladores (os esteroides neuroativos, a serotonina e a dopamina) estão relevantemente envolvidos de forma variável na PSSD e na PFS. Estes achados não surpreenderam os autores, pois não é novidade que a dopamina é o neurotransmissor envolvido nas principais vias do comportamento sexual, como o desejo sexual, a ereção, a ejaculação, a recompensa e as funções motoras. Paralelamente, a dopamina está sob a influência inibitória da serotonina e os esteroides neuroativos estão envolvidos em estímulos centrais e periféricos de controlo da dopamina. A modulação da libertação de dopamina e serotonina após tratamento com esteroides neuroativos foi demonstrada em diferentes modelos experimentais.²²

No entanto, a forma como as alterações na neuroesteroidogénese ocorridas na PFS influenciam as vias serotoninérgicas e dopaminérgicas, exercendo controlo sobre o comportamento sexual, ainda não é totalmente

compreendida carecendo de estudos adicionais.²²

2.4- TRATAMENTO

Os estudos prospetivos em humanos onde se procedeu ao seguimento dos doentes com PSSD após a descontinuação do fármaco para se determinar a evolução da disfunção sexual ao longo do tempo, nomeadamente aferir da sua reversibilidade ou não e quando é que haveria um retorno para a função sexual prévia à introdução do SSRI, não foram conclusivos.²²

De facto, a comunidade científica continua a questionar-se se sem qualquer intervenção terapêutica, esta função sexual será espontaneamente recuperada na sua totalidade ou não e quanto tempo depois da descontinuação do SSRI.²²

Apesar destes constrangimentos, com o intuito de tentar desvendar um tratamento eficaz capaz de reverter a disfunção sexual, vários doentes com PSSD foram submetidos a múltiplas terapêuticas farmacológicas, designadamente com bupiriona (agonista do recetor serotoninérgico tipo 1), trazodona e mirtazapina (antagonistas dos recetores serotoninérgicos tipo 2 e tipo 3, respetivamente), pramipexol e cabergolina (agonistas dopaminérgicos), bupropiom, dexanfetamina, testosterona, naltrexona e inibidores da fosfodiesterase tipo 5, como o vardenafil ou sildenafil. No entanto, todas as intervenções farmacológicas supramencionadas revelaram uma baixa eficácia no tratamento da PSSD.^{14,22}

Também intervenções psicoterapêuticas foram propostas, particularmente a terapia cognitiva comportamental e a terapia de casal, com benefícios a nível psicológico, mas sem a reversibilidade ambicionada da PSSD.^{25,26} Esta ausência de eficácia pode dever-se ao facto das estratégias terapêuticas desenvolvidas até ao momento se focarem sobretudo na tentativa de reversibilidade dos sintomas sexuais agudos em detrimento de se tentar reverter os mecanismos patofisiológicos responsáveis pela disfunção sexual persistente.²³

No entanto, tratamentos farmacológicos dirigidos para uma patofisiologia tão complexa que envolve teorias epigenéticas, citocromos, interações dopamina-serotonina, regulação de recetores serotoninérgicos bem como alterações hormonais centrais e periféricas, é ainda uma miragem científica sem substrato na literatura disponível.²⁵

DISCUSSÃO

A literatura internacional é unânime de que a PSSD é uma realidade que não deverá ser negligenciada em doentes medicados com SSRIs.

Aliás, também outros fármacos (finasterida, isotretinoína, rivaroxabano, apixabano e tetraciclina) começam a ser associados com síndromes clínicas de disfunção sexual persistente mesmo após a sua suspensão, o que tem motivado a reflexão científica se há uma partilha de mecanismos patofisiológicos comuns e se estes são eventualmente passíveis de ser revertidos com alguma terapêutica dirigida.²²

No que diz respeito aos SSRIs, esta temática assume contornos preocupantes, porque a PSSD parece efetivamente não ser notificada a nível nacional, não havendo do conhecimento dos autores qualquer caso reportado na literatura portuguesa. Este facto é clinicamente relevante, porque os profissionais de saúde que tratam doentes com perturbações depressivas e de ansiedade não diagnosticam casos de PSSD evidentemente por desconhecimento da sua existência como entidade clínica formal. Importa referir que para além da literatura acerca da PSSD ser publicada a nível internacional desde 1991, em Junho de 2019, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) também se pronunciou acerca da PSSD, reconhecendo a validade desta síndrome patológica associada não só aos antidepressivos da classe SSRIs mas também aos SNRIs e abordou as empresas farmacêuticas para a atualização dos folhetos dos resumos das características dos fármacos desvenlafaxina, duloxetine, milnaciprano, venlafaxina, citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamina, paroxetina e sertralina, dando conhecimento que a disfunção sexual secundária a estes fármacos pode persistir mesmo após a sua descontinuação.²²

Segundo o relatório sobre o setor da saúde da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE), em 2019, Portugal foi o quinto país da OCDE com maior prescrição de antidepressivos, tendo esta mais do que triplicado no país entre 2000 e 2017.

De facto, as *guidelines* disponíveis^{9,10-12} apontam os fármacos SSRIs e SNRIs como as terapêuticas farmacológicas de primeira linha no tratamento de perturbações depressivas e de ansiedade. Consequentemente, em particular os fármacos da classe SSRIs são dos antidepressivos mais prescritos em Portugal, sendo consensualmente reconhecido o seu perfil de eficácia, segurança e tolerabilidade. No entanto, estes fármacos não são desprovidos de efeitos adversos, dos quais se salientam as alterações a nível sexual e que devem ser exploradas pelo clínico em qualquer fase do tratamento antidepressivo.⁷

Há, também, que ter em linha de conta que a própria patologia psiquiátrica de base seja da linha ansiosa, depressiva ou ambas, pode cursar por si só com alterações sexuais. De facto, a disfunção sexual é mais elevada em doentes com perturbação depressiva *major* do que na população geral, afetando cerca de metade dos doentes previamente ao início do tratamento antidepressivo. Os sintomas depressivos associam-se frequentemente a sintomatologia do foro ansioso, que se relaciona também com alterações sexuais, estimando-se que 80% dos doentes que apresentam estas duas perturbações em simultâneo exibam algum grau de disfunção sexual.⁵

Paralelamente, o tratamento destas patologias com algumas classes de antidepressivos também pode cursar com alterações a nível sexual. De facto, a disfunção sexual provocada por SSRIs afeta cerca de 50%-70% dos doentes tratados com esta classe de antidepressivos, podendo a maioria destes casos não ser diagnosticada se o médico não questionar diretamente o doente acerca de problemas sexuais.²²

Assim, as queixas do foro sexual em pessoas com patologia depressiva e/ou ansiosa podem apresentar uma etiologia multifatorial, conferindo por isso uma complexidade a esta temática que não deve ser negligenciada na prática clínica.^{5,22}

As consequências de uma depressão não tratada ou tardiamente tratada podem ser devastadoras, pelo que o diagnóstico e tratamento devem ser o mais precoce possível de forma a melhorar o prognóstico. Protelar a introdução de um SSRI seja pelo estigma da patologia mental seja pelo receio dos potenciais efeitos secundários deve ser totalmente desaconselhado pelo médico assistente.²⁷

Na prática clínica, antes de se iniciar qualquer tratamento com SSRIs seria importante colher a história sexual, pesquisando queixas prévias desse foro bem como outras terapêuticas farmacológicas concomitantes ou comorbilidades do foro médico (hipertensão, diabetes, tabagismo, consumo de álcool, etc.) potencialmente causadoras de disfunções sexuais. Obviamente que o papel da própria patologia depressiva/ansiosa de base também não pode ser negligenciado na avaliação das queixas sexuais antes da introdução do fármaco antidepressivo. Nalguns casos, e se o doente verbalizar essa vontade, pode ser de grande utilidade, num dado momento da consulta médica, a presença do parceiro para a melhor compreensão da função sexual pré e peri-morbilidade.⁵

Não menos importante é, perante uma perturbação depressiva ou ansiosa a carecer de terapêutica farmacológica, se possível iniciar um antidepressivo em monoterapia, uma vez que tratamentos com SSRIs associados a fármacos hipnóticos ou sedativos, não raramente observados

na realidade nacional, implicam também ter em consideração os potenciais efeitos na sexualidade desses psicofármacos ainda que associados de forma transitória.⁵

À luz do conhecimento atual, é muito provável que em Portugal a PSSD esteja a ser subdiagnosticada, pelo que a primeira prioridade será familiarizar os clínicos com os estudos internacionais de forma a alertar para este diagnóstico. Infelizmente, a evidência científica ainda não oferece bases terapêuticas robustas passíveis de tratar esta patologia.

Embora a comunidade científica busque incessantemente marcadores sociodemográficos, clínicos, genéticos e de neuroimagem que melhor permitam compreender os mecanismos patofisiológicos envolvidos que abram a porta a novas estratégias terapêuticas, provavelmente terão também de ser considerados outros fatores potencialmente pertinentes como variáveis de psicopatologia, fatores dimensionais da personalidade, estratégias de gestão do *stress* e a satisfação sexual. Perante a bibliografia disponível, o quadro clínico de PSSD apresenta efetivamente um impacto significativo na qualidade de vida do doente e na dinâmica com o outro, não sendo ainda possível antever a hipotética reversibilidade e em que circunstâncias.^{13,17,20}

Assim, os clínicos devem optar por informar os doentes medicados com SSRIs da existência da PSSD e negociar com o doente o melhor tratamento antidepressivo, ponderando sempre os benefícios e os efeitos secundários, caso a caso. A prescrição de antidepressivos de outras classes não relacionadas com a PSSD poderá também constituir uma alternativa válida a considerar, nomeadamente o bupropiom e a vortioxetina que também estão formalmente indicados para o tratamento das perturbações depressivas.

CONCLUSÃO

As perturbações depressivas e de ansiedade são entidades clínicas muito frequentes nos Cuidados de Saúde Primários cuja abordagem farmacológica passa inúmeras vezes pela prescrição de fármacos antidepressivos da classe dos SSRIs.

Dado o risco de persistência de sintomas sexuais mesmo após a descontinuação do tratamento com SSRIs, é importante que todos os profissionais de saúde que prescrevem estes psicofármacos tenham conhecimento da existência da PSSD bem como dos antidepressivos associados e ponderem o tratamento antidepressivo de forma individualizada, tendo em conta as classes de antidepressivos disponíveis em Portugal, informando os doentes dos possíveis efeitos persistentes a nível sexual, caso optem por essa classe terapêutica.

CONTRIBUIÇÃO AUTORMAL/ AUTHORS CONTRIBUTION

CMF e DF: Autores do trabalho

MCF: Autor e revisor do trabalho

CMF and DF: Writing and final approval

MCF: Writing, critical review of the manuscript and final approval

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

CONFLITOS DE INTERESSE: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

SUPORTE FINANCEIRO: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES: Não comissionado; revisão externa por pares.

ETHICAL DISCLOSURES

CONFLICTS OF INTEREST: The authors have no conflicts of interest to declare.

FINANCING SUPPORT: This work has not received any contribution grant or scholarship.

PROVENANCE AND PEER REVIEW: Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO Newsletter- Depression 2021 [Accessed October 2021]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
2. Direção Geral de Saúde. Portugal - Saúde Mental em números - 2013, Lisboa: DGS;2013. [Accessed October 2021], Available: <https://www.dgs.pt/estatisticas-desauade/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-saude-mental-em-numeros-2013.aspx>.
3. Direção Geral de Saúde. Programa Nacional para a Saúde Mental. Lisboa: DGS; 2017.
4. Marinho G, Almeida D. Disfunção sexual na prática psiquiátrica - uma revisão. *Psilogos*. 2018;16:71-91.
5. Waldinger MD. Psychiatric disorders and sexual dysfunction. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:469-89. doi: 10.1016/B978-0-444-63247-0.00027-4.
6. Shindel AW, Eisenberg ML, Breyer BN, Sharlip ID, Smith JF. Sexual function and depressive symptoms among female North American medical students. *J Sex Med*. 2011;8:391-9. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02085.
7. Graf H, Walter M, Metzger CD, Abler B. Antidepressant-related sexual dysfunction - perspectives from neuroimaging. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;121:138-45. doi: 10.1016/j.pbb.2013.12.003.
8. Fooladi E, Bell RJ, Davis SR. Management strategies in SSRI-associated sexual dysfunction in women at midlife. *Climacteric*. 2012;15:306-16. doi: 10.3109/13697137.2012.658461.
9. Direção Geral de Saúde. Norma de Orientação Clínica nº 034/2012 de 30/12/2021 - Terapêutica Farmacológica da De-

- pressão major e da sua Recorrência no Adulto. Lisboa: DGS; 2012.
10. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P, et al; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61:540-60. doi: 10.1177/070674371665941.
 11. Depression in adults: recognition and management. NICE Clinical Guidelines, No. 90. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2009.
 12. Garakani A, Murrrough JW, Freire RC, Thom RP, Larkin K, Frank D, Buono FD et al. Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front Psychiatry*. 2020;11:595584.
 13. Segraves RT. Sexual dysfunction associated with antidepressant therapy. *Urol Clin North Am*. 2007;34(4):575-9, vii. doi: 10.1016/j.ucl.2007.08.003.
 14. Reisman Y. Sexual Consequences of Post-SSRI Syndrome. *Sex Med Rev*. 2017;5:429-33. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.05.002.
 15. American Psychiatric Association. Section II: Sexual Dysfunctions, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-V, 5th ed. Chicago: APA; 2013.
 16. Pereira VM, Arias-Carrión O, Machado S, Nardi AE, Silva AC. Bupropion in the depression-related sexual dysfunction: a systematic review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13:1079-88. doi: 10.2174/1871527313666140612112630.
 17. Coskuner ER, Culha MG, Ozkan B, Kalegasi EO. Post-SSRI Sexual Dysfunction: Preclinical to Clinical. Is It Fact or Fiction? *Sex Med Rev*. 2018;6:217-223. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.11.004.
 18. Martin-Tuite P, Shindel AW. Management Options for Premature Ejaculation and Delayed Ejaculation in Men. *Sex Med Rev*. 2020;8:473485. doi: 10.1016/j.sxmr.2019.09.002.
 19. Marti JMF, Bach GM, Sola IT, Pascual BC. *Psiquiatria y sexualidad*. Madrid: Editorial Síntesis; 2018.
 20. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016;85:270-88. doi: 10.1159/000447034.
 21. Baldwin DS, Florea I, Jacobsen PL, Zhong W, Nomikos GG. A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms *J Affect Disord*. 2016;206:140-50. doi: 10.1016/j.jad.2016.07.015.
 22. Giatti S, Diviccaro S, Panzica G, Melcangi RC. Post-finasteride syndrome and post-SSRI sexual dysfunction: two sides of the same coin? *Endocrine*. 2018;61:180-93. doi: 10.1007/s12020-018-1593-5.
 23. Healy D. Post-SSRI sexual dysfunction & other enduring sexual dysfunctions. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2019;29:e55. doi: 10.1017/S2045796019000519.
 24. Healy D, Le Noury J, Mangin D. Enduring sexual dysfunction after treatment with antidepressants, 5 α -reductase inhibitors and isotretinoin: 300 cases. *Int J Risk Saf Med*. 2018;29:125-34. doi: 10.3233/JRS-180744.
 25. Bala A, Nguyen HMT, Hellstrom WJG. Post-SSRI Sexual Dysfunction: A Literature Review. *Sex Med Rev*. 2018;6:29-34. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.07.002.
 26. Lorenz T, Rullo J, Faubion S. Antidepressant-Induced Female Sexual Dysfunction. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:1280-6. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.04.033.
 27. Ghio L, Gotelli S, Cervetti A, Respino M, Natta W, Marcenaro M, et al. Duration of untreated depression influences clinical outcomes and disability. *J Affect Disord*. 2015;175:224-8. doi: 10.1016/j.jad.2015.01.014.