

A disfunção sexual é um efeito colateral de diversos medicamentos, podendo ter um impacto importante nas relações pessoais, na qualidade de vida e na capacidade de procriar. As alterações sexuais associadas ao tratamento medicamentoso também podem favorecer a não adesão ao tratamento farmacológico.



Disfunção sexual causada por medicamentos

DATA 2022-11-29 AUTOR Aurora Simón, *Diretora técnica do CIM*

A disfunção sexual (DS) é a alteração de uma ou mais etapas da relação sexual,^{1,2} que impede uma atividade sexual satisfatória.¹ A função sexual pode ser afetada de diversas formas: diminuição do desejo sexual, falta de lubrificação vaginal, disfunção erétil (DE), falta de ejaculação, ejaculação precoce ou retrógrada, anorgasmia ou dispareunia.² Nos homens, a forma mais habitual de DS é a DE, nas mulheres a mais frequente é a diminuição da libido.¹

Em muitas ocasiões, a etiologia da DS não é clara.^{3,4} Podem influir fatores psicológicos e psiquiátricos, como ansiedade, depressão ou esquizofrenia,³⁻⁵ bem como o próprio processo de envelhecimento^{3,4,6} e aspetos socioculturais.⁶ Têm sido documentadas etiologias orgânicas, como diabetes,^{3,4,7} doença de Addison, hipogonadismo, alterações tiroideias,^{3,4} doenças cardíacas⁷ e neurológicas e neoplasias.⁶ Outros fatores que podem afetar a função sexual incluem o consumo de álcool ou drogas.¹⁻⁴

A DS também é um efeito colateral de diversos medicamentos, podendo ter um impacto importante nas relações pessoais, na qualidade de vida e na capacidade de procriar.¹ As alterações sexuais associadas ao tratamento medicamentoso também podem favorecer a não adesão ao tratamento farmacológico.^{1,2,5}

A relação causal e a incidência de DS com um determinado medicamento são difíceis de determinar, pois certas doenças afetam também a função sexual. Existem poucos ensaios clínicos que tenham avaliado especificamente efeitos adversos de medicamentos na função sexual. A maioria dos dados procedem de relatos de casos, ensaios clínicos pós-comercialização e da farmacovigilância.¹ A literatura tem enfatizado os problemas sexuais masculinos, existindo menos dados sobre os problemas femininos ou de casal.^{2,8}

Os medicamentos podem alterar a função sexual por várias vias. Os que afetam o desejo sexual, geralmente, atuam a nível central e podem causar este efeito por sedação ou por alteração hormonal. Os fármacos que interferem no sistema autónomo podem ter efeitos negativos na função erétil, na ejaculação e no orgasmo. Os que interferem com hormonas (por ex., moduladores seletivos dos recetores de estrogénios como o tamoxifeno) podem afetar a resposta vaginal. Em relação aos neurotransmissores e hormonas implicados, a dopamina, a norepinefrina e a acetilcolina tendem a ter

um efeito positivo na função sexual, enquanto a serotonina e a prolactina tendem a inibi-la. A testosterona é necessária para a excitação sexual normal em homens e mulheres. A sua deficiência em homens está associada à DE. Níveis reduzidos de estrogénios reduzem o desejo e a excitação.¹

A DS associada a medicamentos tende a ser subvalorizada, pois muitas pessoas e profissionais de saúde são relutantes em abordar esse tema.^{1,5} As pessoas podem não estar cientes de que os seus problemas sexuais se desenvolveram como resultado do tratamento.²

Fármacos comumente implicados na DS

Anti-hipertensores

A maioria dos estudos sobre DS associada a fármacos cardiovasculares são sobre anti-hipertensores.⁸ A própria hipertensão pode ser também um fator de risco para DS.^{1,2,4}

O efeito dos bloqueadores beta-adrenérgicos na função sexual tem sido debatido.⁵ Num estudo, 20% dos homens tomando bloqueadores beta apresentaram DS.² Contudo, uma revisão sistemática mostrou apenas um ligeiro aumento do risco.⁹ Têm sido referidas alterações na função erétil.^{5,8} A frequência de DS parece ser baixa, especialmente com os fármacos menos lipofílicos e mais cardiosseletivos.^{3,4}

Os agonistas alfa adrenérgicos de ação central (clonidina, metildopa) podem causar DE e reduzir o desejo e a excitação.^{2,4,5} Os diuréticos também têm sido implicados em alterações na função sexual,² mas a incidência de DS induzida por diuréticos tiazídicos é baixa.⁴ O bloqueador do recetor de aldosterona, espironolactona, pode estar associado a DE e ginecomastia.²

Os bloqueadores alfa, os inibidores da enzima da conversão da angiotensina (IECA), os antagonistas de recetores de angiotensina II e os bloqueadores dos canais de cálcio geralmente não causam DS.^{1,4} Alguns trabalhos apontaram possíveis efeitos benéficos com alguns fármacos (IECA, nebivolol).^{2,5,8} Porém, os dados sobre os efeitos neutros ou benéficos de fármacos na função erétil precisam de ser confirmados.⁸

Medicamentos com ação no Sistema Nervoso Central

As doenças psiquiátricas subjacentes também podem contribuir para a DS.⁴ Até 70% das pessoas com depressão apresentam DS,

Disfunção sexual causada por medicamentos

DATA 2022-11-29 AUTOR: Aurora Simón, Diretora técnica do CIM

que pode afetar qualquer fase da atividade sexual.² A DS é também um potencial efeito colateral dos **antidepressores** em homens e mulheres.^{2,10,11} Evidências sólidas sugerem que este grupo afeta adversamente uma ou mais das fases da resposta sexual.¹⁰ Os efeitos podem incluir alterações no desejo sexual, problemas de ereção ou problemas de orgasmo. A gravidade dos efeitos depende do indivíduo, e do tipo e dose do antidepressor específico. Para algumas pessoas, os efeitos colaterais sexuais podem diminuir, à medida que o organismo se ajusta à medicação.¹¹

Os dados sobre a prevalência de DS causada por antidepressores são muito variáveis (10% a 80%), devido à grande variação nas abordagens metodológicas dos estudos.¹⁰

Os antidepressores com fortes propriedades serotoninérgicas parecem ter a maior taxa de efeitos colaterais sexuais. Tem sido observada DS especialmente em pessoas tratadas com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e com inibidores a recaptção da serotonina e noradrenalina (IRSN).^{1,10} Podem causar DE, inibição do desejo sexual e diminuição da lubrificação vaginal.²

Os ISRS podem levar a diminuição ou perda total da libido,^{10,18,19} orgasmo ou ejaculação retardados ou anorgasmia.⁴ Os ISRS têm sido usados para tratar a ejaculação precoce.^{3,4} A frequência dos efeitos colaterais sexuais pode variar entre os diferentes fármacos do grupo. Os sintomas parecem ser dependentes da dose e pode estar envolvido polimorfismo genético. Embora existam raros relatos de efeitos sexuais adversos que persistem após a descontinuação do uso de ISRS, não há evidência conclusiva de que os efeitos sejam persistentes.¹²

Quase todos os antidepressores tricíclicos (amitriptilina, doxepina, imipramina e nortriptilina) podem ter um impacto negativo na libido.^{2,5} Existem relatos de DE e problemas ejaculatórios.^{3,4}

Os inibidores da monoamina oxidase (fenelzina, isocarboxazida, tranilcipromina) também estão associados à DS.² Esta inclui desejo sexual reduzido, dificuldades de ereção, orgasmo retardado,¹⁰ e problemas de ejaculação.^{4,10} A moclobemida, inibidor reversível, está associada a uma baixa prevalência de DS.¹⁰ Embora tenha sido relatado que aumenta o desejo sexual, as doses utilizadas no estudo foram consideradas subterapêuticas.² A incidência de DS reportada por doentes em tratamento com selegilina foi baixa, similar ao placebo.^{10,12}

Alguns estudos sugerem que o bupropiom, a agomelatina, a mirtazapina e a moclobemida produzem menos DS, sendo os dados mais consistentes no caso do primeiro.^{1,10,12}

No acompanhamento da terapêutica com antidepressores é essencial abordar a DS.¹⁰

A DS é um efeito potencial dos **antipsicóticos**,^{3,4,13} embora seja muito difícil determinar com precisão a prevalência real. Dados sólidos sugerem que muitos afetam adversamente uma ou mais fases da resposta sexual.¹³ Muitas pessoas com esquizofrenia apresentam problemas sexuais, podendo ser difícil distinguir os efeitos da doença na função sexual dos efeitos da medicação.²

A maioria dos antipsicóticos produz DS ao bloquear os receptores de dopamina. Isto provoca hiperprolactinemia e hipogonadismo em ambos os sexos, amenorreia secundária e perda da função ovárica em mulheres e níveis baixos de testosterona em homens.^{1,2} Os homens que tomam antipsicóticos relatam DE, diminuição da

qualidade do orgasmo com ejaculação retardada, inibida ou retrógrada e diminuição do interesse pelo sexo. As mulheres experimentam diminuição do desejo, dificuldade em atingir o orgasmo e alterações na sua qualidade, e anorgasmia. A dispareunia, secundária à deficiência de estrogénio, pode resultar em atrofia e secura vaginal.²

Embora não sejam consistentes, alguns dados sugerem que os antipsicóticos de segunda geração (com exceções, como a risperidona ou a amisulprida) têm um perfil de efeitos colaterais sexuais mais favorável, comparativamente aos de primeira geração. Os antipsicóticos que aumentam a prolactina estarão, provavelmente, mais associados à DS, ainda que sejam necessários mais estudos.¹³ Antes de iniciar o uso de fármacos antagonistas dos receptores da dopamina é útil determinar a prolactina basal; deste modo, uma elevação subsequente poderá ser atribuída ao fármaco.²

A DS é também um potencial efeito colateral de alguns **estabilizadores de humor e ansiolíticos**, mas os estudos sobre os efeitos sexuais destes medicamentos são muito escassos e com limitações. Algumas evidências sugerem que os estabilizadores de humor, com algumas exceções, afetam negativamente o funcionamento sexual. Existe muito pouca investigação sobre eventuais efeitos colaterais sexuais induzidos pelo lítio.¹⁴ Foram relatados alguns casos de diminuição do desejo sexual e DE.^{4,14} Algumas benzodiazepinas têm sido associadas a diminuição da libido, orgasmo retardado e anorgasmia.⁵ A evidência disponível sobre o efeito deste grupo na função sexual ainda é insuficiente para tirar conclusões definitivas.¹⁴

Outros medicamentos

A DS é comum em pessoas em tratamento com **anticonvulsivantes**,^{1,14} mas é difícil distinguir se é resultado deste tratamento ou da própria patologia.^{3,14} A DS tem sido mais relatada com os mais antigos (carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital).¹⁴ Há alguns relatos com valproato, pregabalina,^{3,14} gabapentina ou topiramato.^{2,3,14} Muitos anticonvulsivantes são usados como estabilizadores do humor.¹⁴

O efeito dos **contracetivos hormonais** combinados na sexualidade feminina é muito controverso, sendo necessários mais estudos. Alguns mostraram diminuição da libido, enquanto outros referem aumento.¹ Os contracetivos orais diminuem a testosterona livre circulante, o que poderia diminuir o desejo na mulher, embora os dados sejam limitados. O contexto social, o medo da gravidez e de doenças sexualmente transmissíveis são fatores que podem confundir os relatos relacionados com o impacto destes fármacos.² A suspensão injetável com acetato de medroxiprogesterona, usada como contracetivo, tem sido associada a atrofia vaginal, dispareunia e diminuição da libido.^{1,2}

Os homens com hiperplasia prostática benigna (HPB) sintomática e sintomas no trato urinário inferior, geralmente, têm uma maior incidência de DS.^{1,2,15} Embora a cirurgia e a terapêutica possam melhorar a sintomatologia, alguns tratamentos também causam ou exacerbam a DE e os problemas na ejaculação.² A DS deve ser cuidadosamente avaliada antes do tratamento.¹⁵ Os **bloqueadores alfa** usados na HPB, como doxazosina, tansulosina, terazosina e alfuzosina, não mostraram causar alterações na função sexual

Disfunção sexual causada por medicamentos

DATA 2020-11-29 | AUTOR Aurora Simón, Diretora técnica do CIM

superiores ao placebo,^{2,5,15} com exceção da silodosina, que parece ter a maior incidência de distúrbios ejaculatórios¹⁵ e, em menor grau, da tansulosina.^{2,5} Os inibidores da 5 α -redutase, como a finasterida ou a dutasterida, também podem causar DE, distúrbios ejaculatórios e redução do desejo sexual,^{1,15} aumentando o risco com a idade.¹ Recentemente, foram relatados efeitos colaterais sexuais persistentes após a descontinuação da finasterida, no entanto, são necessários mais estudos para esclarecer a sua incidência e significado.^{14,15} O perfil de eventos adversos sexuais da dutasterida parece ser semelhante ao da finasterida.¹⁵

Tanto a existência de cancro como o seu tratamento podem, em ocasiões, ter influência negativa no relacionamento sexual. Por exemplo, os **análogos da hormona libertadora de gonadotropina** de ação longa (goserrelina, leuprorrelina), usados no cancro de próstata e da mama, causam hipogonadismo, com conseqüente redução do desejo sexual, DE nos homens, atrofia vaginal e dispareunia nas mulheres, além de disfunção orgástica.² Medicamentos mais recentes (bicalutamida, enzalutamida), ao diminuir os níveis de testosterona, também reduzem a libido.⁵

Outros medicamentos têm sido relacionados com DS, incluindo: inibidores da protease, ciproterona, pseudoefedrina, dissulfiram, naproxeno,² anti-histamínicos, opioides,^{2,3} e digoxina.^{4,5} Os exemplos citados não constituem uma lista exaustiva.

Medidas de controlo da DS

Para tratamento da DS podem ser consideradas intervenções não farmacológicas como a terapia psicológica.^{2,10}

A maioria dos episódios de DS induzidos por medicamentos são reversíveis,³ tendo sido tentadas várias estratégias para os reverter.² Em ocasiões, no início do tratamento, esperar para ver se ocorre uma melhora espontânea dos efeitos colaterais pode ser uma opção. Mudança de medicamento para outro com menor probabilidade de causar efeitos colaterais sexuais,¹ redução da dose,^{1,6} interrupção do tratamento por um ou dois dias ou a adição de outros medicamentos podem ser, em certos casos, estratégias úteis para melhorar a DS.¹ Porém, entre as possíveis desvantagens de algumas destas práticas está a possibilidade de risco de recaída, abandono do tratamento ou o surgimento da síndrome de descontinuação.^{1,7} A troca da medicação ou a adição de outro medicamento pode causar efeitos indesejados.¹⁰ No caso dos anti-hipertensores há autores que recomendam a

mudança para um medicamento alternativo.¹⁰ Por ex., se se desenvolver DE incomodativa após o início de um bloqueador beta.⁹ Na DS por antidepressores, a opção de interromper o tratamento por um ou dois dias não é aplicável no caso da fluoxetina, devido à sua longa semivida,¹⁰ nem no tratamento com paroxetina e venlafaxina, por surgir frequentemente síndrome de descontinuação.¹ Para combater os efeitos colaterais sexuais também tem sido utilizado tratamento adjuvante com um segundo antidepressor (bupropiom) ou outro medicamento.⁵⁻⁷ Em pessoas em tratamento com antipsicóticos deve-se estabelecer a causa de hiperprolactinemia e, seguidamente, considerar uma redução da dose ou a mudança para medicamentos com poucos efeitos nos níveis de prolactina.^{2,13} Não há evidência clinicamente significativa da utilidade de tratamentos específicos.^{3,13} Se as estratégias anteriormente referidas não são eficazes ou viáveis, no caso de homens com DE, pode ser adicionado tratamento sintomático com um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 (IFD-5) como sildenafil, tadalafil ou vardenafil.^{1,6,8} Contudo, este tratamento está contra-indicado quando são usados nitratos e deve ser usado com precaução com os bloqueadores alfa.^{1,8}

Pesquisas limitadas sugerem que os IFD-5 podem melhorar os problemas sexuais causados por antidepressores (ISRS) em algumas mulheres, mas são necessários mais dados sobre sua eficácia e segurança.⁶ O sildenafil mostrou-se promissor para reverter a lubrificação inadequada e o atraso do orgasmo.² Uma revisão sistemática sobre DS induzida por antidepressores em mulheres sugere que a abordagem mais promissora pode ser a adição de bupropiom em doses altas, mas são necessários mais estudos.⁶

A terapêutica tópica com estrogénios é recomendada para o tratamento da síndrome genitourinária da menopausa,^{2,6} assim como na dispareunia associada a secura vaginal. A testosterona (uso *off-label*) pode ser efetiva no tratamento a curto prazo da disfunção do desejo/excitação sexual em mulheres pós-menopáusicas, mas não está demonstrada a sua segurança e eficácia a longo prazo e está associada a efeitos secundários de hiperandrogenismo. Os dados são limitados e inconsistentes.^{3,6}

É importante compreender o papel dos medicamentos na DS e seu impacto negativo na adesão ao tratamento.² Antes do início de um medicamento com potenciais efeitos adversos a este nível, é conveniente informar e alertar a pessoas sobre os possíveis efeitos na vida sexual.¹

Referências bibliográficas

- Disfunción sexual por fármacos. INFAC 2913 [accedido a 20-10-22]; 21(8):55-58. Disponível em: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2013/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_21_n_8.pdf
- Conaglen HM, Conaglen JV. Drug-induced sexual dysfunction in men and women. *Aust Prescr.* 2013;36: 42-5. DOI:10.18773/austprescr.2013.021
- Nadal Llover M, Coks Jiménez M. Disfunción sexual causada por medicamentos. *FMC.* 2017; 24 (5): 265-278. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2016.11.007>.
- Drug-Induced Sexual Dysfunction. Last Modified: September 16, 2021. Em: IBM Micromedex® DRUGDEX® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/>
- Valeiro C, Matos C, Scholl J, van Hunsel F. Drug-Induced Sexual Dysfunction: An Analysis of Reports to a National Pharmacovigilance Database. *Drug Saf.* 2022 Jun;45(6):639-650. doi: 10.1007/s40264-022-01174-3.
- Faubion SS, Rullo JE. Sexual Dysfunction in Women: A Practical Approach. *Am Fam Physician.* 2015 Aug 15 [accedido a 24-10-22]; 92(4): 281-8. Disponível em: <https://www.aafp.org/dam/brand/aafp/pubs/afp/issues/2015/0815/p281.pdf>
- Atmaca M. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Sexual Dysfunction: Current Management Perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020 Apr 20; 16: 1043-1050. doi: 10.2147/NDT.S185757.
- La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A, Catanzariti D. Sexual dysfunction related to drugs: a critical review. Part IV: cardiovascular drugs. *Pharmacopsychiatry.* 2015 Jan;48(1):1-6. doi: 10.1055/s-0034-1395515.

- Rosen RC, Khera, M. Epidemiology and etiologies of male sexual dysfunction. UpToDate®, topic last updated: Aug 25, 2022.
- La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review—part I: antidepressants. *Pharmacopsychiatry.* 2013 Jul;46(5):191-9. doi: 10.1055/s-0033-1345205.
- Daniel Hall-Flavin. Antidepressants: Which cause the fewest sexual side effects? *MayoClinic.* Jan. 25, 2020 [accedido a 20-10-22] Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/expert-answers/antidepressants/faq-20058104>
- Hirsch M, Birnbaum RJ. Sexual dysfunction caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Management. UpToDate®, topic last updated: Aug 09, 2022.
- La Torre A, Conca A, Duffy D, Giupponi G, Pompili M, Grözinger M. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review part II: antipsychotics. *Pharmacopsychiatry.* 2013 Sep;46(6):201-8. doi: 10.1055/s-0033-1347177.
- La Torre A, Giupponi G, Duffy DM, Pompili M, Grözinger M, Kapfhammer HP, Conca A. Sexual dysfunction related to psychotropic drugs: a critical review. Part III: mood stabilizers and anxiolytic drugs. *Pharmacopsychiatry.* 2014 Jan;47(1):1-6. doi: 10.1055/s-0033-1358683.
- La Torre A, Giupponi G, Duffy D, Conca A, Cai T, Scardigli A. Sexual Dysfunction Related to Drugs: a Critical Review. Part V: α -Blocker and 5-ARI Drugs. *Pharmacopsychiatry.* 2016 Jan;49(1):3-13. doi: 10.1055/s-0035-1565100.