

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
CURSO DE FARMÁCIA

Ricardo Krüger

**EFEITOS DE FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS NA FUNÇÃO ERÉTIL DE
ROEDORES: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

FLORIANÓPOLIS

2022

Ricardo Krüger

**EFEITOS DE FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS NA FUNÇÃO ERÉTIL DE
ROEDORES: UMA REVISÃO DE ESCOPO**

Projeto de pesquisa submetido ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para obtenção título de Farmacêutico.

Orientadora: Prof a Dr a Áurea Elizabeth Linder

FLORIANÓPOLIS

2022

RESUMO

Objetivo: Investigar os efeitos dos antidepressivos na função erétil de roedores, para isso, uma revisão foi conduzida. **Material e método:** Utilizando duas bases de dados para coleta dos artigos, desenvolvemos nossa pergunta utilizando o acrônimo PICO (População, Intervenção, Controle e Desfecho [Outcome]), selecionando assim palavras-chave para a busca nas plataformas Embase e Pubmed. As publicações recolhidas passaram pelos critérios de inclusão e exclusão determinados por dois revisores (R.K. A.E.L); e abrangem estudos que avaliam, de alguma forma, a função erétil de roedores tratados com algum fármaco antidepressivo. Buscamos estudos sem restrição de ano e de língua de publicação. A ferramenta Rayyan foi utilizada no processo de elegibilidade dos estudos, facilitando o processo de leitura dos artigos. **Resultado:** Foram recuperadas 417 publicações que após a leitura de título e do resumo, utilizando os critérios de inclusão e exclusão, conduziu a 7 publicações para esta revisão. Os artigos selecionados descrevem estudos utilizando diferentes antidepressivos sendo o mais comum a paroxetina. Com diferentes doses, variando desde 0,286 mg/kg até 54 mg/kg. E também diferentes métodos para a avaliação da função erétil, trazendo uma grande variabilidade de resultados. Os antidepressivos avaliados neste estudo, menos o citalopram, diminuíram o número de ereções penianas dos roedores. **Conclusão:** Os diferentes fármacos, dose, método e resultados obtidos dificultaram a análise dos estudos. Os estudos dos artigos incluídos nessa revisão apontam para o desenvolvimento de disfunção erétil em ratos, após a administração de antidepressivos. No entanto, favorecer a publicação de estudos que sigam critérios rígidos de planejamento, execução e descrição de métodos e resultados pode nos permitir chegar a respostas mais precisas para as questões da pesquisa básica.

Palavras-chave: Medicamentos, transtorno de humor, disfunção sexual, ereção peniana.

ABSTRACT

Objective: To investigate the effects of antidepressants on erectile function in rodents, for this, a review was conducted. Materials and methods: Using two databases to collect the articles, we developed our question using the PICO (population, intervention, control, outcome) acronym, thus selecting keywords for the search on the Embase and Pubmed platforms. The collected publications passed the inclusion and exclusion criteria determined by two reviewers (R.K. A.E.L); and include studies that somehow evaluate the erectile function of rodents treated with an antidepressant drug. We searched for studies without restriction of year and language of publication. The Rayyan tool was used in the eligibility process of the studies, facilitating the process of reading the articles. Result: 417 publications were retrieved, which after reading the title and abstract, using the inclusion and exclusion criteria, led to 7 publications for this review. The selected articles describe studies using different antidepressants, the most common being paroxetine. With different doses, ranging from 0.286mg/kg to 54mg/kg. And also different methods for the evaluation of erectile function, bringing a great variability of results. The antidepressants evaluated in this study, except citalopram, decreased the number of penile erections in rodents. Conclusion: The different drugs, dose, method and results obtained made it difficult to analyze the studies. The studies of the articles included in this review point to the development of erectile dysfunction in rats after the administration of antidepressants. However, favoring publication of studies that follow strict criteria for planning, executing and describing methods and results may allow us to arrive at more precise answers to basic research questions

LISTA DE FIGURAS

Figura 01 –Mecanismo de ação da liberação de serotonina.....	10
Figura02 –Sistema Reprodutor Masculino.....	13
Figura03 – Fluxograma de busca de artigos da revisão de escopo.....	23
Figura04 – Relação dos artigos selecionados.....	24
Figura05 – Relação de dados extraídos dos artigos.....	27

LISTA DE TABELAS

Tabela 01. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICO.....	17
Tabela 02. Método de busca PUBMED.....	19
Tabela 03. Método de busca EMBASE.....	20

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
1.1. ANTIDEPRESSIVOS	9
1.2. ANATOMIA E FISIOLOGIA DA FUNÇÃO ERÉTIL.....	12
1.3. ANTIDEPRESSIVOS E DISFUNÇÃO SEXUAL.....	14
2. OBJETIVO GERAL	16
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
2.1.1. Listar as diferentes classes de antidepressivos e seus efeitos na função erétil de roedores	16
2.1.2. Identificar se e qual ou quais antidepressivos induzem a disfunção erétil em roedores de laboratório.....	16
3. METODOLOGIA	17
3.1. TIPO DE PESQUISA.....	17
3.2. ETAPAS DO PROCESSO DE REVISÃO DE ESCOPO.....	17
3.2.1. Definição da Questão Norteadora.....	17
3.2.2. Critérios de Inclusão e Exclusão.....	17
3.2.3. Tipos de Estudo	18
3.2.4. Fenômeno de Interesse.....	18
3.2.5. Definição dos locais de busca.....	18
3.2.6. Estratégia de Busca	18
3.3. SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	22
3.4. COLETA DE DADOS	22
4. RESULTADOS	23
4.1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	25
4.2. PAÍSES DE CORRESPONDÊNCIA DOS AUTORES	26
4.3. TIPO DE ANÁLISE.....	27
4.4. ANTIDEPRESSIVO USADO PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ERÉTIL.....	28
4.5. RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS	29
5. DISCUSSÃO	32
5.1. CITALOPRAM.....	32
5.2. FLUOXETINA	33

5.3. PAROXETINA	34
5.4. ESCITALOPRAM	35
5.5. DESIPRAMINA.....	35
5.6. CLOMIPRAMINA.....	36
5.7. BUPROPIONA	36
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	37
REFERÊNCIAS.....	38

1. INTRODUÇÃO

1.1. ANTIDEPRESSIVOS

Proposta em 1965, a teoria das monoaminas relata que a depressão é resultado de uma deficiência na transmissão monoaminérgica do sistema nervoso central, principalmente das monoaminas norepinefrina e serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT). Os mecanismos estudados da depressão existentes até hoje não podem sustentar de fato esta teoria, porém, fármacos antidepressivos (ADs), em sua maioria, parecem ter os sistemas monoaminérgicos como alvo farmacológico (Lopez-Munoz and Alamo, 2009).

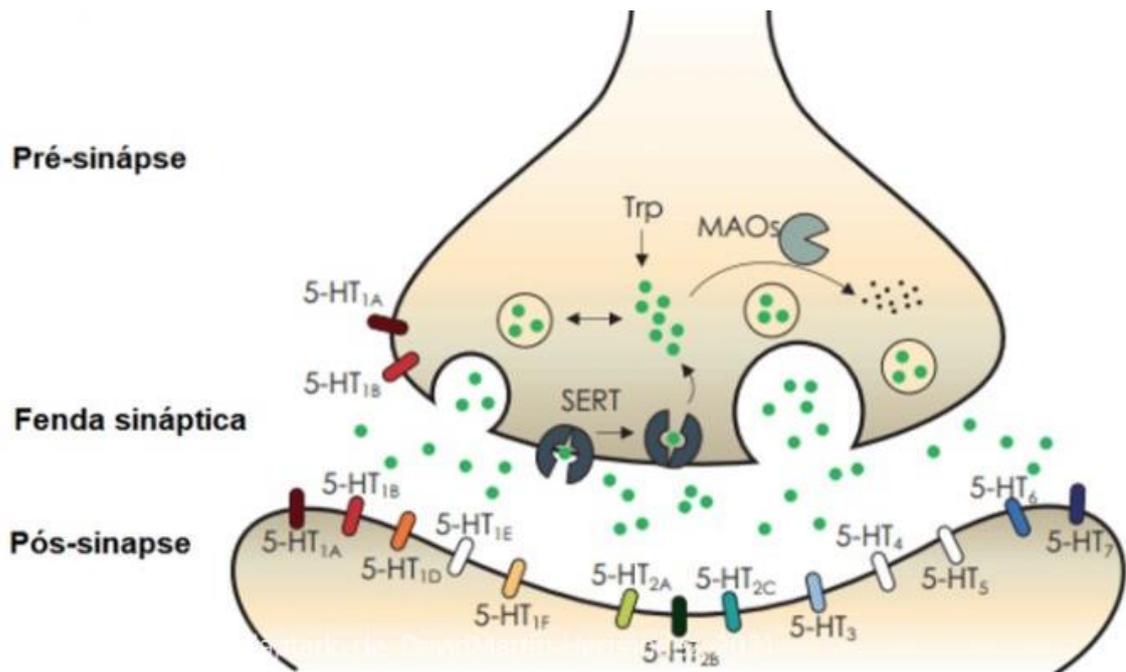
Os ADs disponíveis hoje no Brasil são divididos em classes como antidepressivos inibidores da monoaminoxidase (iMAO), inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), tricíclicos (ADT), inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (ISRSN), moduladores de serotonina e antidepressivos atípicos (SABELLA, 2018).

Estes medicamentos possuem características únicas, mas normalmente são utilizados em doses diárias para que um possível aumento de neurotransmissores nas fendas sinápticas do sistema nervoso central ocorra, visto que a falta desses neurotransmissores parece resultar nos sintomas depressivos (CUNHA & GANDINI, 2009). O que torna difícil o manejo destes medicamentos é o tempo necessário para que os efeitos esperados se tornem evidentes: 3 a 4 semanas é a janela de tempo esperada para o início do funcionamento efetivo destes fármacos. Outro aspecto importante é a refratariedade de cada paciente, pois cada pessoa pode responder melhor ou pior a cada classe de AD, assim como a posologia, tornando muito importante o acompanhamento médico para ajuste de doses ou mudança de medicamento (KOK RM et al, 2017).

A classe dos ISRS recebeu esse nome por ter como um dos efeitos a inibição da recaptação de serotonina na fenda sináptica, aumentando a disponibilidade desta monoamina e assim, aumentando a atividade serotoninérgica (American Psychiatric Association, 2000). A busca por outros fármacos antidepressivos que tivessem mecanismos diferentes dos fármacos já conhecidos, mas que tivessem efeitos colaterais menores resultaram na criação dos ISRS, criados para serem mais seguros e tolerantes que os antidepressivos que vieram anteriormente (ADT e iMAO). A fluoxetina foi o primeiro fármaco desta classe a ser comercializado, em 1987, sendo amplamente utilizado até hoje. Essa classe de medicamentos é utilizada como tratamento

efetivo de depressão moderada e grave, possuindo tolerabilidade e segurança. Antidepressivos ISRS e ADT possuem mecanismos parecidos, porém os ADT possuem menos especificidade, atingindo outros receptores e canais de sódio nos quais os ISRS não possui interação (LOCHMANN, 2018).

Figura 01 – Neurotransmissão serotoninérgica



Legenda: Síntese de 5-HT a partir do triptofano (Trp). Uma vez sintetizada pode ser metabolizada pela monoaminoxidase (MAO) ou armazenada em vesículas. Uma vez liberada na fenda sináptica, pode ser recaptada pelo transportador de serotonina (SERT) ou atuar em receptores pré- ou pós-sinápticos.

SERT – Transportador; MAOs- Enzima Monoaminoxidase; Trp – Triptofano; 5-HT₁ – Receptor serotoninérgico.

Texto adaptado de DavidMartín-Hernández, 2021 The Neuroscience of Depression

A enzima monoamino-oxidase é muito importante durante a regulação dos neurotransmissores nas fendas sinápticas. Encontrada na membrana superficial das mitocôndrias existe nos terminais axônicos, essa enzima possui duas formas denominadas MAO-A (monoamina oxidase-A) e MAO-B (monoamina oxidase-B (MAO-B), que são codificados por genes diferentes, e possuindo sistemas de localização de tecido e especificidade de substrato diferentes. A MAO-B, é a principal isoforma localizada no cérebro, e possui como principal ação a desaminação oxidativa das aminas (neurotransmissores), gerando peróxido de

hidrogênio (H₂O₂), um agente causador de estresse oxidativo (BEHL, 2021). Esta enzima desativa neurotransmissores importantes como a dopamina, serotonina e a triptamina, e em casos onde a atividade dessa enzima torna-se exagerada, os sintomas depressivos aparecem, causados por um alta catalização das monoaminas na fenda sináptica. Assim, os antidepressivos inibidores da monoamino oxidase buscam inibir esta enzima, aumentando os níveis de neurotransmissores na fenda sináptica. Os fármacos conhecidos desta classe são: moclobemida, befloxatona, toloxatona e brofaromina.

Os medicamentos que compõem a classe dos antidepressivos tricíclicos foram inicialmente produzidos em 1948, quando eram estudados possíveis efeitos anti-histamínicos da molécula dos medicamentos tricíclicos e de seus derivados. De modo interessante, foram observados efeitos sedativos, analgésicos e antiespasmódicos como resposta ao tratamento (TANSEY, 2007). Em um estudo clínico no hospital universitário Saint-Anne, em Paris, foi utilizado o fármaco clorpromazina para tratamento de 38 pacientes psicóticos demonstrando bons resultados. Esse estudo deu subsídio para que os antidepressivos tricíclicos passassem a ser produzidos pela indústria farmacêutica como medicamentos psicoativos para o tratamento de esquizofrenia e depressão (HEALY, 1997). Sabe-se que o uso destes antidepressivos tem como resposta fisiológica inúmeros efeitos bioquímicos, o que torna difícil a determinação exata do mecanismo de ação destes fármacos. Porém, sabe-se que o mecanismo desta classe se assemelha às outras, tendo a recaptação de noradrenalina e de serotonina como alvo farmacológico (LÓPEZ-MUNOZ, 2008).

A classe de fármacos denominados como moduladores da serotonina e antidepressivos atípicos, que possuem como exemplo o fármaco vortioxetina, é a classe mais nova de antidepressivos utilizados hoje no mercado, alternativa para pacientes resistentes aos efeitos de outros antidepressivos. Um dos mecanismos de ação relatados desta classe é a inibição (antagonismo) de receptores da serotonina (5-HT), como os receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} que, quando ativados, causam um feedback negativo para a produção e liberação da 5HT. Esses fármacos competem com a 5-HT pelo seu sítio de ligação em seu receptor, tendo como efeito a inibição do feedback negativo, aumentando assim a liberação da serotonina (STAHL, 2015).

Alguns dos efeitos adversos dos medicamentos antidepressivos relatados são infertilidade, amenorréia, anorgasmia, libido prejudicada e, a disfunção sexual (DS)

(MONTEJO-GONZALES, 1997). Estes e outros efeitos podem contribuir para a interrupção do tratamento por muitos pacientes sem a orientação médica adequada.

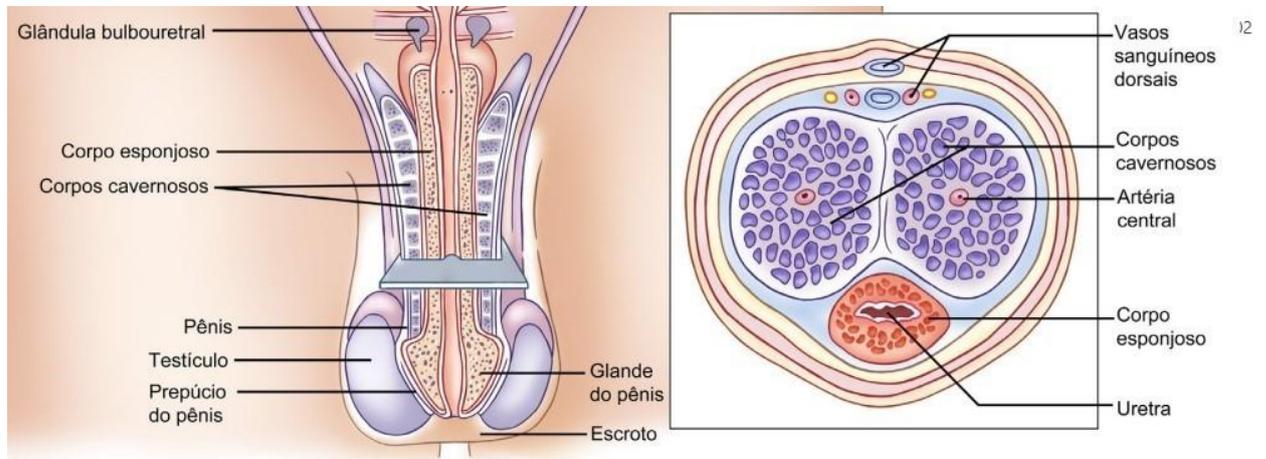
Hoje no Brasil, alguns desses antidepressivos são dispensados pelo componente especializado do SUS, tornando o acesso a esses medicamentos facilitado. Dentre os fármacos disponibilizados, estão a fluoxetina, amitriptilina, bupropiona e a nortriptilina (RENAME 2022).

1.2. ANATOMIA E FISIOLOGIA DA FUNÇÃO ERÉTIL

A função sexual como um todo abrange as etapas de libido, excitação, orgasmos e ejaculação, e é mediada por diferentes sistemas orgânicos. Juntos, pode-se realizar a avaliação da função sexual de um indivíduo pela função erétil, orgasmo, libido e satisfação sexual (COELHO et al., 2003).

De forma a facilitar os estudos sobre a função erétil, sabemos que a anatomia do órgão reprodutor masculino é muito parecida entre todos os mamíferos. Reconhecemos como pênis o órgão que possui em sua estrutura a presença do corpo cavernoso (CC) em número par, o corpo esponjoso, a uretra e a glândula (FIGURA 1). Os corpos cavernosos são constituídos principalmente de células musculares lisas, fibras elásticas e colágenas que, juntos, formam espaços sinusoidais revestidos por células endoteliais. Esses espaços são preenchidos por sangue com o auxílio de inúmeras inervações e sistema vascular existentes no pênis para que a ereção ocorra. O corpo esponjoso e a glândula possuem estruturas parecidas (HULL; WOOD, 2000).

Figura 02 - Sistema Reprodutor Masculino



Fonte: traduzido de Silverthorn, 2010

Figura 02. Pênis. A esquerda na imagem temos a estrutura completa do sistema reprodutor masculino, e na direita um corte transversal do pênis apontando as estruturas existentes

A ereção peniana é regulada por estímulos do sistema nervoso central e periférico, um acúmulo de sinais simpáticos e parassimpáticos que conduzem a mudanças na musculatura e na vascularidade peniana (LUE, 2002). A ereção ocorre basicamente pelo relaxamento das células musculares lisas existentes no CC, resultando em um preenchimento dos espaços sinusóides com sangue e mantendo a ereção. Este relaxamento ocorre a partir de um reflexo espinal a partir de estímulos táteis, olfatórios, auditivos que chegam ao sistema nervoso central (ANDERSSON, 2001). Com o preenchimento dos sinusóides, o mecanismo de veno-oclusão gera o impedimento do retorno venoso contribuindo para a manutenção da ereção.

Os principais neurotransmissores responsáveis pela ereção agem em diferentes áreas do sistema nervoso central e periférico, entre eles estão a serotonina, o óxido nítrico, noradrenalina, acetilcolina, dopamina, aminoácidos excitatórios, peptídeos opioides e andrógenos. Juntos regulam de forma a impulsionar a tumescência ou a estimular o retorno venoso para interromper a ereção (ANDERSSON, 2001).

O óxido nítrico (NO) é considerado muito importante para a indução da ereção, uma vez que suas propriedades vasodilatadoras contribuem para o processo de preenchimento dos espaços sinusóides. Este neurotransmissor é produzido e liberado tanto pelos neurônios

nitrgicos perifricos como pelas clulas endoteliais do espao sinuside, que tambm possuem a enzima xido ntrico sintase responsvel pela sntese de xido ntrico. (ANDERSSON, 2001).

Nos estudos onde a funo eretil avaliada, alguns mtodos so utilizados para analisar o relaxamento do pnis do roedor. Estes mtodos so denominados: Ereo peniana sem contato, presso intracavernosa, latncia da primeira ereo e nmero de ereo com ou sem intromisso. A ereo peniana sem contato consiste na observao do roedor macho em uma posio curvada segurando o pnis com as patas dianteiras, seguido por uma srie de movimentos pvlvicos (SUKOFF RIZZO, 2007). J a presso intracavernosa uma medida de avaliao da resposta contrtil do tecido peniano a estmulos eltricos de 1 Hz e 3 Hz, onde h a dissecao e isolamento do nervo cavernoso direito (ANGULO, 2001). A latncia da primeira ereo determinada pelo tempo em que a primeira ereo do roedor se mantem durante a monitorizao por vdeo, enquanto o nmero de erees contado dentro do tempo de 10 minutos, em uma jaula neutra utilizando tambm monitoramento por vdeo (TOMOKO SOGA, 2010).

Sabendo que experimentos em animais precedem os ensaios clnicos com seres humanos, parece importante agrupar os resultados existentes na literatura que reportam a funo eretil de roedores aps a administrao de antidepressivos com a finalidade de entender se h uma associao direta entre o uso desses frmacos e a DE e tambm para entender os “gaps” existentes na literatura bsica.

1.3. ANTIDEPRESSIVOS E DISFUNO SEXUAL

O quadro depressivo maior um transtorno mental grave onde o tratamento com medicaes antidepressivas frequentemente utilizado. O risco existente dos antidepressivos causarem disfuno sexual varia de classe para classe, onde sabe-se que os medicamentos ISRS e SNRIs esto em primeiro na lista entre os antidepressivos que mais causam DS. Os antidepressivos triclclicos entram em segundo na lista, com efeitos mais brandos sobre a DS (exceto clomipramina), e por ltimo esto os antidepressivos moclobemida, agomelatina, reboxetina e bupropiona (ROTHMORE, 2020).

Entende-se nesse processo teraputico que a DS pode contribuir para a falta de adesao e abandono do tratamento. Existe um conflito mental entre usar um medicamento eficaz que

melhore suas sintomatologias depressivas, mas que tenha impacto (mesmo que mínimo) na sua função sexual (MONTEJO, 2019).

2. OBJETIVO GERAL

Avaliar os efeitos dos antidepressivos na ereção peniana de roedores

2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.1.1. Listar as diferentes classes de antidepressivos e seus efeitos na função erétil de roedores

2.1.2. Identificar se e qual ou quais antidepressivos induzem a disfunção erétil em roedores de laboratório.

3. METODOLOGIA

3.1. TIPO DE PESQUISA

Realizamos uma revisão de escopo, que tem como intuito a compilação, organização, síntese e o compartilhamento de conhecimentos referentes aos efeitos ocasionados pelo tratamento com antidepressivos na função erétil de roedores machos, nos quais os dados foram compilados e trazidos para esta revisão conforme os autores reportaram em seus respectivos trabalhos.

3.2. ETAPAS DO PROCESSO DE REVISÃO DE ESCOPO

3.2.1. Definição da Questão Norteadora

Para esta pesquisa, foi elaborada a pergunta em foco utilizando o acrônimo PICO, sendo “P” população, “I” intervenção, “C” comparador e “O” desfecho (de outcome). (AKOBENG, 2005).

Tabela 01 – PICO

P	População	Roedores
I	Intervenção	fármacos antidepressivos
C	Comparador	não tratados, ou tratados com veículo ou salina
O	Outcome/desfecho	Função erétil (ereção peniana, pressão intracavernosa)

Fonte: O autor (2022)

3.2.2. Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos nesta revisão trabalhos experimentais que abordam a temática, disfunção erétil e tratamento com antidepressivos em roedores machos, que evidencie a função erétil de ratos com a administração de fármacos antidepressivos.

1 - Foram pesquisados trabalhos em todos os idiomas e anos de publicação.

2 - A seleção dos trabalhos obedeceu os seguintes critérios:

- Critérios de exclusão 1: trabalhos encontrados em duplicatas.
- Critério de inclusão 2: Foi efetuada a leitura dos títulos e resumos dos artigos restantes após aplicação do critério de exclusão 1. Desses, foram incluídos os artigos originais que relacionaram a observação da função erétil após a administração de antidepressivos.
- Critérios de exclusão 3: Foram excluídas revisões, os resumos apresentados em congressos, cartas ao editor e artigos em que os sujeitos não forem ratos ou que a função erétil não tenha sido avaliada.
- Dos artigos incluídos, foi feita a leitura completa, sendo excluídos aqueles que se enquadrarem nos critérios citados no tópico anterior. Após a leitura completa e seleção dos artigos, foi feita a extração dos dados de interesse.

3.2.3. Tipos de Estudo

Esta revisão considerou artigos originais de experimentação animal em roedores.

3.2.4. Fenômeno de Interesse

Para esta revisão foram considerados estudos que demonstram o efeito de antidepressivos na função erétil de ratos, levando em consideração as diferentes classes existentes.

3.2.5. Definição dos locais de busca

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Medline (PubMed) e EMBASE

3.2.6. Estratégia de Busca

Para esta pesquisa, o protocolo de busca foi a sintaxe que envolve dois, três ou os 4 elementos fundamentais de questão norteadora, conforme o acrônimo PICO (AKOBENG,

2005). Neste estudo serão pesquisadas as seguintes palavras-chave e suas variações de acordo com as diferentes bases de dados, da seguinte forma:

Tabela 02. Métodos de busca Pubmed, 2022

Grupo	Palavra-chave	Termos Mash
1	Disfunção erétil	Search: ((((((erectile dysfunction[MeSH Terms]) OR (physiological sexual dysfunction[MeSH Terms])) OR (erectile dysfunction[Title/Abstract])) OR (sexual dysfunction[Title/Abstract])) OR (erection[Title/Abstract])) OR (intracavernosal pressure[Title/Abstract])) OR (impotence[Title/Abstract])

2	antidepressivos	<p>Search: ("selective serotonin reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("fluoxetine"[Title/Abstract]) OR ("citalopram"[Title/Abstract]) OR ("escitalopram"[Title/Abstract]) OR ("fluvoxamine"[Title/Abstract]) OR ("paroxetine"[Title/Abstract]) OR ("sertraline"[Title/Abstract]) OR ("dapoxetine"[Title/Abstract]) OR ("serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("duloxetine"[Title/Abstract]) OR ("levomilnacipran"[Title/Abstract]) OR ("sibutramine"[Title/Abstract]) OR ("bicifadine"[Title/Abstract]) OR ("venlafaxine"[Title/Abstract]) OR ("desvenlafaxine"[Title/Abstract]) OR ("milnacipran"[Title/Abstract]) OR ("tricyclic antidepressant"[Title/Abstract]) OR ("amitriptyline"[Title/Abstract]) OR ("clomipramine"[Title/Abstract]) OR ("desipramine"[Title/Abstract]) OR ("dosulepin"[Title/Abstract]) OR ("doxepin"[Title/Abstract]) OR ("imipramine"[Title/Abstract]) OR ("lofepramine"[Title/Abstract]) OR ("melitracene"[Title/Abstract]) OR ("nortriptyline"[Title/Abstract]) OR ("opipramol"[Title/Abstract]) OR ("protriptyline"[Title/Abstract]) OR ("trimipramine"[Title/Abstract]) OR ("serotonin antagonist and reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("etoperidone"[Title/Abstract]) OR ("mepiprazole"[Title/Abstract]) OR ("nefazodone"[Title/Abstract]) OR ("trazodone"[Title/Abstract]) OR ("noradrenaline reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR</p>
---	-----------------	---

		<p> ("norepinephrine reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("atomoxetine"[Title/Abstract]) OR ("reboxetine"[Title/Abstract]) OR ("viloxazine"[Title/Abstract]) OR ("norepinephrine dopamine reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("noradrenaline dopamine reuptake inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("bupropion"[Title/Abstract]) OR ("dexamethylphenidate"[Title/Abstract]) OR ("methylphenidate"[Title/Abstract]) OR ("tetracyclic antidepressant"[Title/Abstract]) OR ("amoxapine"[Title/Abstract]) OR ("maprotiline"[Title/Abstract]) OR ("mianserin"[Title/Abstract]) OR ("mirtazapine"[Title/Abstract]) OR ("monoamine oxidase inhibitor"[Title/Abstract]) OR ("isocarboxazid"[Title/Abstract]) OR ("moclobemide"[Title/Abstract]) OR ("phenelzine"[Title/Abstract]) OR ("pirlindole"[Title/Abstract]) OR ("selegiline"[Title/Abstract]) OR ("tranylcypromine"[Title/Abstract]) OR ("antidepressive agents"[MeSH Terms]) OR (antidepressant drugs[MeSH Terms]) </p>
3	roedores	<p> Search: (((("rat"[All Fields]) OR ("mouse"[All Fields])) OR ("rodent"[All Fields])) OR (rats[Title/Abstract]) OR (rats[MeSH Terms]) </p>
4		1+2+3

Fonte: os termos para antidepressivos foram retirados de Marinho dos Santos et al., 2021

Tabela 03. Métodos de busca EMBASE, 2022

Grupo	Palavra-chave	Termo Mash
1	Disfunção erétil	Erectile Dysfunction OR Sexual Dysfunction
2	Antidepressivos	Antidepressant agent
3	Roedores	Rodent
4		1+2+3

Fonte: O autor (2022)

3.3. SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção de estudos recorrente desta revisão de escopo contou com um compilado de artigos exportados de duas bases de dados (PUBMED e EMBASE) para o Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute (Data Analytics)), um Software de computador gratuito que auxilia na produção de revisões de escopo gerando uma melhor gestão de dados. Este espaço disponibiliza o acesso ao título e o resumo dos artigos exportados, permitindo a análise de forma independente por dois revisores (R.K. A.E.L). Após a junção das bases de dados, foram realizadas a identificação e avaliação dos artigos duplicados. Com a exclusão direta de textos duplicados, foi realizado a triagem dos artigos escolhidos com a leitura do título e do resumo, sendo aplicados os critérios de inclusão e exclusão determinados previamente.

3.4. COLETA DE DADOS

Com a seleção dos artigos já determinada, foram realizadas a leitura e extração de dados dos artigos selecionados. Foram extraídas informações como: antidepressivo utilizado, dose, via de administração, espécie, linhagem, idade, via de administração, duração do tratamento, método utilizado para a avaliação da função erétil, e finalmente, os dados referentes aos grupos controle.

Para a coleta dos métodos de avaliação de função erétil utilizados nos estudos selecionados, foram considerados válidos para a inclusão nesta revisão os seguintes métodos: número de montas, ereção peniana sem contato, pressão intra-cavernosa, número de ereções com ou sem intromissão, pressão intracavernosa e latência da primeira ereção.

4. RESULTADOS

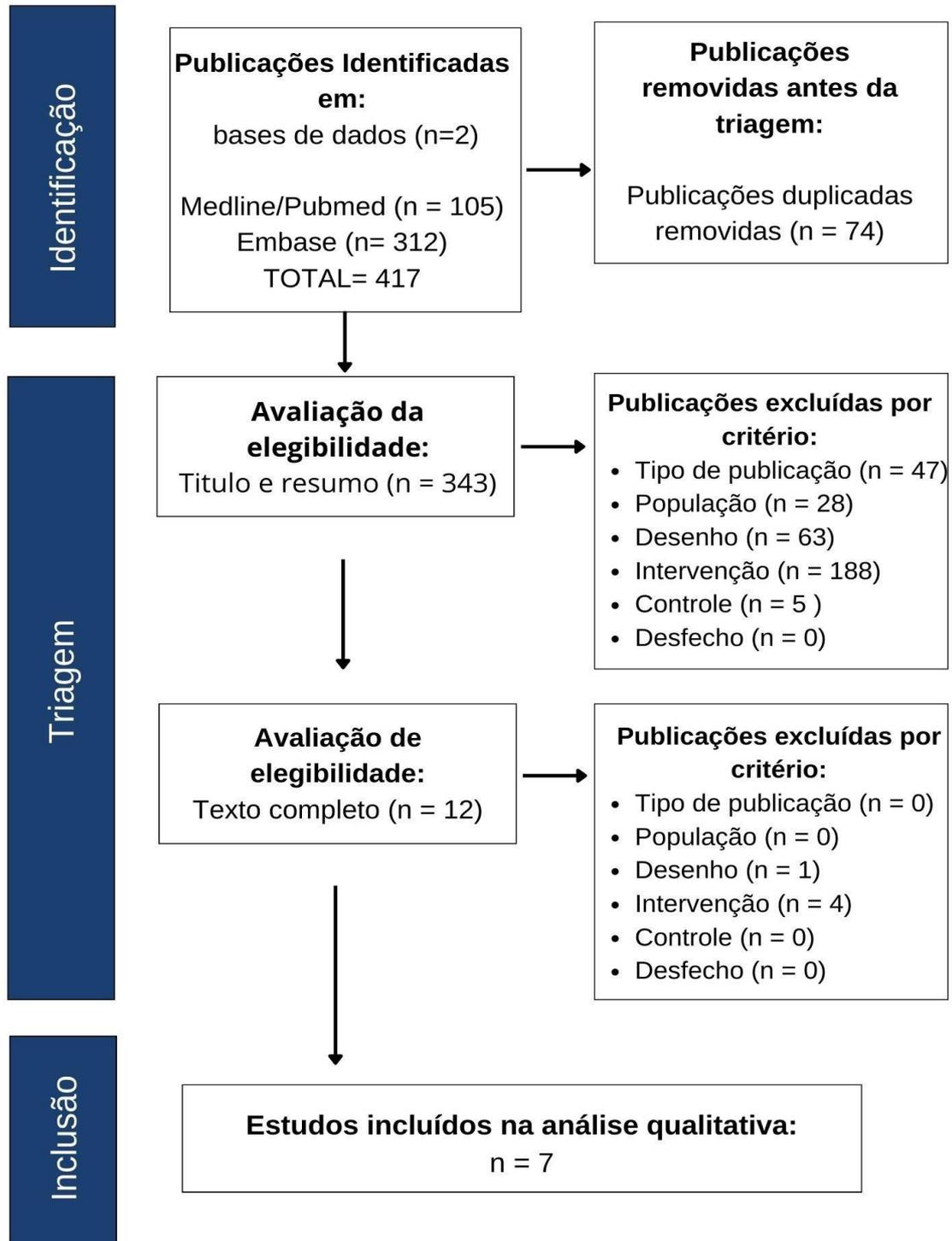
Foram coletados das duas bases de dados pesquisada (PUBMED e EMBASE) 417 Artigos. Após esta etapa, os artigos que foram caracterizados como revisões ou duplicatas foram retirados. 74 artigos foram selecionados pelo software Rayyan QCRI como duplicatas, sendo revisados pelo revisor para garantir total integridade dos artigos duplicados. Com exclusão dos artigos duplicados, a leitura e análise do título e resumo dos 343 artigos foi realizada, aplicando os critérios de inclusão e exclusão citados determinados para a revisão.

Todos os artigos que não continham todos os critérios de inclusão foram excluídos pelo revisor.

Durante o processo de triagem, com leitura do título e resumo dos 343 artigos selecionados, e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados para leitura completa o texto de 12 artigos. O motivo de exclusão de 331 artigos é relatado na figura nº2

A leitura e avaliação completa do corpo do texto levou à seleção final de 7 artigos que atenderam a elegibilidade, os 5 artigos restantes foram excluídos, quando aplicados os critérios de seleção.

Figura 03 - Fluxograma de busca de artigos da revisão de escopo



Fonte: O autor (2022)

4.1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Os 7 artigos selecionados estavam de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente determinados, e foram selecionados para análise integral. A figura 4 traz a relação dos artigos selecionados:

Figura 04 – Artigos selecionados

Autor/Ano	Título	Periódico	País
SUKOFF RIZZO et al, 2007A	A novel approach for predicting antidepressant-induced sexual dysfunction in rats	Psychopharmacology	Estados Unidos da América
MODAR KASAN et al., 2013	Chronic Escitalopram Treatment Induces Erectile Dysfunction by Decreasing Nitric Oxide Bioavailability Mediated by Increased Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Oxidase Activity and Reactive Oxygen Species Production	UROLOGY	Estados Unidos da América
TOMOKO SOGA et al, 2010	Citalopram (antidepressant) administration causes sexual dysfunction in male mice through RF-amide related peptide in the dorsomedial hypothalamus	Neuropharmacology	Malásia
SHESHADRI S. DEVAANGAM et al, 2011	The Effect of Amantadine on Clomipramine Induced Sexual Dysfunction in Male Rats	Oman Medical Journal	Índia
ANGULO et al, 2001A	Diferential effects of serotonin reuptake inhibitors on erectile responses, NO-production, and neuronal NO synthase expression in rat corpus cavernosum tissue	British Journal of Pharmacology	Espanha
SUKOFF RIZZO et al, 2009B	5-HT1A receptor antagonism reverses and prevents fluoxetine-induced sexual dysfunction in rats	International Journal of Neuropsychopharmacology	Estados Unidos da América
ANGULO et al, 2003B	Vardenafil reverses erectile dysfunction induced by paroxetine in rats	International Journal of Impotence Research	Espanha

4.2. PAÍSES DE CORRESPONDÊNCIA DOS AUTORES

Os países correspondentes dos autores dos artigos selecionados são:

- Estados Unidos da América (S. J. SUKOFF RIZZO et al., 2007A; S. J. SUKOFF RIZZO et al., 2009B; MODAR KASAN et al., 2013)

- Malásia (TOMOKO SOGA et al., 2010),
- Índia (SHESHADRI S. DEVAANGAM et al., 2011) e
- Espanha (J. ANGULO et al., 2001; J. ANGULO et al., 2003B).

4.3. TIPO DE ANÁLISE

Nos 7 artigos analisados, foram realizados estudos utilizando diferentes avaliações da função erétil, diferentes antidepressivos para o tratamento dos roedores, como também a utilização de doses e tempo de tratamento diferentes. Não houve um padrão nos dados utilizados nas pesquisas.

Nesses estudos foram utilizadas 2 espécies de roedores: ratos (6) e camundongos (1). Nos estudos que utilizaram ratos, 4 estudos usaram a linhagem de ratos *Sprague-Dawley* (J. SUKOFF RIZZO et al., 2007A; S. J. SUKOFF RIZZO et al., 2009B; J. ANGULO et al., 2001A; J. ANGULO et al., 2003B), e 2 artigos a linhagem *wistar* (MODAR KASAN et al., 2013; SHESHADRI S. DEVAANGAM et al., 2011) e o estudo que utilizou camundongos foi realizado por TOMOKO SOGA et al., 2010.

A idade dos roedores que compõem os 7 estudos foi diferente, variando de 7 semanas de vida no início do tratamento, até animais com 16 semanas de vida.

Todos os estudos tiveram um grupo de animais previamente tratados com veículo (salina), administrados nos roedores com a mesma frequência da administração do antidepressivo utilizado no respectivo estudo.

Em relação à avaliação da função erétil utilizada nos artigos, o método denominado “determinação da pressão intracavernosa” foi utilizado em 3 estudos (MODAR KASAN et al., 2013; J. ANGULO et al., 2001A; J. ANGULO et al., 2003B). Já o método de ereção peniana sem contato foi utilizado em 2 estudos (S. J. SUKOFF RIZZO et al., 2007A; S. J. SUKOFF RIZZO et al., 2009B). O método de contagem de montas foi utilizado em 2 estudos (TOMOKO SOGA et al., 2010; SHESHADRI S. DEVAANGAM et al., 2011).

4.4. ANTIDEPRESSIVO USADO PARA AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO ERÉTIL

Em relação aos antidepressivos usados nos artigos, foram utilizados majoritariamente antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina, como fluoxetina, escitalopram, citalopram e paroxetina, sendo utilizados em 6 artigos. Os Antidepressivos tricíclicos, como clomipramina e a desipramina, foram utilizados em 2 artigos. A bupropiona, Inibidor da recaptação de dopamina/noradrenalina, foi utilizada em 1 artigo. Somente um artigo relatou o uso mais de um antidepressivo (S. J. SUKOFF RIZZO et al., 2007).

As doses utilizadas em cada estudo variaram, sendo utilizadas doses entre 0,286 mg/kg e 54 mg/kg. A forma de administração também variou entre os artigos, sendo que em 4 artigos foi utilizado a via intraperitoneal ((S. J. SUKOFF RIZZO et al., 2007; J. SUKOFF RIZZO et al., 2009B; TOMOKO SOGA et al., 2010; J. ANGULO et al., 2001A;), em 1 artigo foi relatado a administração intravenosa (J. ANGULO et al., 2003B), em 1 artigo foi relatado a administração oral junto de água (MODAR KASAN et al., 2013) e 1 artigo não relatou a forma de administração (SHESHADRI S. DEVAANGAM et al., 2011).

Em relação ao tempo de tratamento, em 2 dos artigos foram realizados testes com administração aguda e crônica dos antidepressivos utilizados (S. J. SUKOFF RIZZO et al., 2007; TOMOKO SOGA et al., 2010), enquanto que em 4 estudos foram utilizadas somente a administração crônica do antidepressivo (MODAR KASAN et al., 2013; SHESHADRI S. DEVAANGAM et al., 2011; J. SUKOFF RIZZO et al., 2009B; J. ANGULO et al., 2001A;). Somente 1 estudo foi utilizada somente a administração aguda do antidepressivo (J. ANGULO et al., 2003B).

A figura 5 traz a relação dos dados extraídos dos artigos:

Figura 5 – Relação de dados extraídos

Autor/Ano	espécie	Idade	Medicamento	Dose	Tempo de tratamento	Método
SUKOFF RIZZO et al, 2007A	Sprague-Dawley	7 semanas	Fluoxetina, Bupropiona e desipramina	10 mg/kg	7,14 e 21 dias	ereções penianas sem contato
MODAR KASAN et al, 2013	Wistar	8-10 semanas	Escitalopram	0,286 mg/kg	4 semanas	Pressão intracavernosa e pressão arterial
TOMOKO SOGA et al, 2010	Mice	11-13 semanas	Citalopram	5 mg/kg	1, 21 e 28 dias	Latência da primeira ereção, número de ereções com e sem intromissões.
SHESHADRI S. DEVAANGAM et al, 2011	Wistar	4 meses	Clomipramina	54 mg/kg	60 dias	Latência da primeira ereção, número de ereções com e sem intromissões.
ANGULO et al, 2001A	Sprague-Dawley	9-10 semanas	Paroxetina e Citalopram	10 mg/kg	2 semanas	Pressão intracavernosa
SUKOFF RIZZO et al, 2009B	Sprague-Dawley	7 semanas	Fluoxetina	10 mg/kg	14 dias	ereções penianas sem contato
ANGULO et al, 2003B	Sprague-Dawley	7 semanas	Paroxetina	10 mg/kg	60 minutos	Pressão intracavernosa

4.5. RESULTADOS DOS ESTUDOS INDIVIDUAIS

No trabalho de SUKOFF RIZZO (2007) e colaboradores, os autores realizaram o estudo utilizando fluoxetina (10mg/kg), bupropiona (10mg/kg) e desipramina (20mg/kg), administrados agudo e cronicamente, relata a fluoxetina não reduziu significamente as ereções penianas sem contato durante o tratamento agudo, porém com o tratamento crônico do antidepressivo, o número de ereções passa a diminuir significamente, conforme o tempo de tratamento, demonstrando uma diminuição de 50% das ereções sem contato aos 7 dias de tratamento, 71% aos 14 dias e 86% aos 21 dias, comparados com o grupo controle, demonstrando que os efeitos da fluoxetina são tempo-dependentes. Já a desipramina é relatada como não sendo tempo-dependente, obtendo resultados de 66%, 61% e 53% na diminuição das

ereções sem contato durante o tratamento crônico de 7, 14 e 21 dias, comparados ao grupo controle. Os resultados mostrados do antidepressivo bupropiona são considerados importantes, uma vez que a administração crônica, levou a uma redução de somente 8% das ereções sem contato, e a administração aguda e subcrônica aumentaram em 89% e 70% no número de ereções, respectivamente, quando a comparação foi feita com o grupo controle.

MODAR KASAN et al. (2013) realizou um estudo utilizando tratamento crônico de escitalopram (0.286mg/kg/dia) em ratos *wistar* de 8-10 semanas de idade. Para a avaliação da função erétil, os autores avaliaram a função erétil pelo método de pressão intracavernosa, analisando a resposta do tecido peniano dos ratos tratados cronicamente pelo antidepressivo por 4 semanas. O tratamento com o antidepressivo levou a uma diminuição da resposta erétil dos corpos cavernosos, comparado ao grupo controle, que obteve ICP de 59 – 9,83 – 10 e 106 – 11 mmHg de pressão arterial, enquanto o grupo teste obteve resultados de ICP 21 – 8,47 – 7 e 70 – 6 mmHg de pressão arterial.

TOMOKO SOGA et al, em 2010 estudaram o efeito do antidepressivo citalopram (5mg/kg) em camundongos, avaliando a função sexual, em tempos de tratamento de 1 dia (dose aguda), 21 dias e 28 dias (dose crônica) comparados ao grupo controle. No estudo são evidenciados métodos que avaliam função sexual como um todo (função erétil, ejaculação, libido e orgasmo). Para avaliação da função erétil, TOMOKO SOGA et al realizaram testes onde cada camundongo macho passa 10 min em contato com uma fêmea receptível, onde são mantidos por 10 min, analisando os parâmetros latência da primeira monta, números de monta totais. A administração aguda do antidepressivo citalopram não alterou o número de montas totais ou a latência da primeira monta dos dois grupos comparados. Já a administração crônica do fármaco, a partir de 21 dias, houve um aumento na latência da primeira ereção, e na duração das montas. Não houve alteração sobre o número de montas entre o grupo controle e o grupo teste.

Os autores SHESHADRI S. DEVAANGAM et al., 2011, pesquisaram a disfunção sexual em ratos induzida pelo fármaco clomipramina, um antidepressivo tricíclico. De acordo com os autores, a clomipramina induz a disfunção sexual, e os dados trazidos utilizados no artigo são a avaliação de número de montas, com e sem intromissão, entre 3 grupos de 12 ratos machos tratados com 13,5mg/kg/, 27mg/kg e 54mg/kg respectivamente de clomipramina, em doses graduais por 60 dias, e 1 grupo controle. Os resultados dos autores demonstram que o uso

da clomipramina diminuiu significativamente o número de intromissões e um aumento no número de montas.

ANGULO et al., 2001A buscaram em seu estudo explicações sobre os mecanismos existentes na disfunção sexual induzida pelos fármacos paroxetina e citalopram (10mg/kg) nas doses agudas e crônica, em ratos. Para a avaliação da função erétil foi utilizado o método invasivo da medição da pressão intracavernosa. Os resultados identificados foram que no grupo de ratos machos tratados com o antidepressivo paroxetina na dosagem aguda e crônica(14 dias), houve uma diminuição significativa dos valores de ICP comparados ao grupo controle, o que indica a DE. Já com o fármaco citalopram, os valores foram equiparados com o grupo controle, relatando não haver efeito do antidepressivo com a função erétil.

SUKOFF RIZZO et al., 2009B realizaram um estudo onde por 14 dias a fluoxetina foi administrada (10mg/kg) em grupos de ratos, com o intuito de avaliar a função erétil em resposta ao tratamento crônico com este fármaco, comparados a um grupo controle feita com a administração de salina pelo mesmo tempo e dose, intraperitonealmente. Para a avaliação sexual, os ratos foram colocados em jaulas separadas, e o número de ereções penianas sem contato pelo tempo de 30 minutos foi analisado. Como resultado, no tratamento com fluoxetina houve uma diminuição significativa de 74% no número de ereções sem contato, comparados ao grupo controle.

No trabalho de ANGULO et al., 2003B os autores demonstraram que a paroxetina induziu a DE pelo método de avaliação da pressão intracavernosa, quando comparado ao grupo controle.

5. DISCUSSÃO

Em nossos estudos investigamos se o tratamento com antidepressivos está associado à disfunção erétil em roedores através de uma revisão de escopo que culminou com a elegibilidade de 7 artigos, totalizando 10 estudos. Nesses estudos foram utilizados fármacos antidepressivos para avaliar não somente a função erétil, mas a função sexual como um todo. Porém, os dados utilizados nestas pesquisas envolvem métodos que avaliam a função erétil de forma isolada, e que são considerados como um fator vinculado à função sexual, sendo estes dados utilizados para esta análise.

Os antidepressivos evidenciados foram citalopram, fluoxetina, escitalopram, bupropiona, paroxetina, desipramina e clomipramina. Somente fármacos das classes SSRI's, D/NRI e TCA's foram relatados, não havendo assim estudos suficientes que englobam informações que abrangem todos os antidepressivos.

Os dados analisados dos 7 artigos apresentam-se de forma bem variada, onde os mecanismos utilizados para avaliação da função erétil não possuem um padrão diferenciando-se de processos invasivos e não invasivos, como também a utilização de dosagens diferentes nos roedores utilizados na pesquisa. O tempo de tratamento é considerado o maior dado diferencial de cada estudo, gerando dúvidas nos quesitos de administração aguda e crônica, sendo utilizados por alguns autores a administração crônica do antidepressivo em 14 dias, e por outro autor o tempo usado foi de 60 dias, havendo uma janela de tempo considerável para diferenciar os resultados.

A discussão de cada antidepressivo será relatada abaixo:

5.1. CITALOPRAM

O antidepressivo citalopram foi utilizado em 2 artigos (J. ANGULO et al., 2001A; TOMOKO SOGA et al., 2010) que contaram com a participação de ratos da linhagem SpragueDawley e camundongos. Ambos os estudos utilizaram a dose de 10mg/kg intraperitonealmente.

J. ANGULO et al., 2001A, trabalho que utilizou ratos, utilizou do método da pressão intracavernosa para a avaliação da função erétil. Os resultados mostram que não houve mudança significativas nos valores de ICP dos ratos tratados com citalopram de forma aguda e crônica,

comparados ao controle, demonstrando não haver relações do antidepressivo com a disfunção erétil.

TOMOKO SOGA et al., 2010 utilizando camundongos em sua pesquisa, analisaram o comportamento sexual dos roedores depois de um tratamento agudo, subcrônico e crônico de citalopram. Analisando a latência da primeira ereção, número de montas e duração da intromissão, o autor relata que não houve diferenças significativas na latência da primeira ereção, nem com o número de montas, mas a duração da intromissão se demonstrou menor no grupo teste, onde entendemos que o tratamento crônico com citalopram pode não alterar a função erétil diretamente, mas sim pode ter efeitos no comportamento sexual.

A utilização de dois tipos de espécies que utilizam o mesmo fármaco para a avaliação da função erétil é de extrema importância para a análise dos dados, onde entendemos que os efeitos relatados do fármaco nestes dois estudos perante a função erétil se mantiveram entre espécies.

5.2. FLUOXETINA

O antidepressivo Fluoxetina participou de dois artigos realizados pelo mesmo autor (SUKOFF RIZZO et al., 2007A; SUKOFF RIZZO et al., 2009B), em que foi utilizada a mesma dose de 10 mg/kg, com um tratamento crônico de 14 dias.

SUKOFF RIZZO et al., 2007A demonstraram que o grupo teste tratado somente com a fluoxetina demonstrou uma diminuição significativa nas ereções penianas dos ratos comparados ao grupo controle. Estes efeitos foram inibidos pela utilização de agonista dopaminérgico apomorfina, inibidor PDE-5 sildenafil e o antagonista alfa adrenérgico yohimbina, demonstrando a ligação destes mecanismos com a inibição da função erétil causada pela fluoxetina.

O segundo estudo de J. SUKOFF RIZZO et al., 2009B utiliza do mesmo método para avaliar a disfunção sexual induzida pela fluoxetina, utilizando um antagonista do receptor serotoninérgico 5-HT_{1A} (WAY-635 e WAY-101405) para inibir o efeito do antidepressivo no comportamento sexual. Os resultados demonstram que existem benefícios da coadministração destes antagonistas 5-HT_{1A} junto ao antidepressivo, onde há uma diminuição da dessensibilização deste receptor pelo antidepressivo, e aumentando a expressão de receptores 5-HT extracelular. Entendemos com este estudo que a fluoxetina causa disfunção erétil, e que

existe um vínculo importante entre o receptor 5-HT_{1A} e a ereção, sendo o possível motivo dos fármacos SSRI causarem disfunção erétil.

5.3. PAROXETINA

O fármaco Paroxetina foi utilizado em 2 artigos produzidos pelo mesmo autor (ANGULO et al., 2001A; ANGULO et al., 2003B), sendo utilizada a dose de 10mg/kg em tratamentos agudo e crônico.

Em 2001, ANGULO et al. Realizou um estudo que relataria o efeito da paroxetina e do citalopram na função erétil dos ratos. Enquanto o fármaco citalopram não demonstrou resultados significantes, como relatados acima, o antidepressivo paroxetina obteve resultados diferentes do grupo controle nos testes de pressão intracavernosa. Assim, entendemos que a paroxetina pode causar a disfunção erétil inibindo a síntese de nNOS, e sendo o NO a chave para o funcionamento da ereção, a mesma é prejudicada.

O segundo artigo de ANGULO et al., 2003B agora traz o fármaco verdenafila como um potencial inibidor da disfunção erétil induzida por paroxetina. A utilização da verdenafila no estudo pode reverter a disfunção erétil totalmente, e o mecanismo elucidado é o aumento de cGMP que é dependente de NO, gerando o relaxamento dos corpos cavernosos e possibilitando o fluxo sanguíneo. Como mostrado por ANGULO et al., 2001A, A paroxetina inibe a produção de NO, não estimulando a produção da proteína cGMP e dificultando a ereção. A verdenafila estimula a produção de cGMP sem a necessidade do NO, assim os efeitos causadores da disfunção erétil são revertidos, porém de forma pontual, uma vez que a verdenafila é utilizada somente para a copula.

Dois estudos relataram a disfunção erétil induzida por paroxetina. Sabe-se que outros estudos científicos demonstram a existência de uma disfunção sexual induzida pela paroxetina, sendo esse o antidepressivo da classe dos SSRIs que mais causa os efeitos adversos da função sexual, causando dificuldade na ejaculação, diminuição na libido e impotência (JING, 2016). Assim, entendemos que a DE parece envolver a diminuição da síntese de óxido nítrico e pode ser revertida com a verdenafila.

5.4. ESCITALOPRAM

O fármaco escitalopram foi utilizado por MODAR KASAN et al., 2013 e é o estudo mais recente escolhido para esta revisão de escopo, utilizando a dose de 0,286mg/kg como dosagens em um tratamento de 4 semanas. Houve uma diminuição significativa dos valores de ICP encontrados nos ratos tratados com escitalopram, comparados ao grupo controle, relatando a confirmação da disfunção erétil causada pelo fármaco. Como possibilidade de mecanismo para a disfunção, o autor propõe que o tratamento crônico com escitalopram diminui a expressão de nNOS e logo, a produção de NO nos tecidos penianos. Estes mecanismos relatados se aderem de uma semelhança aos mecanismos dos antidepressivos fluoxetina e paroxetina com a função erétil, fortalecendo o idealismo do importante papel das enzimas nNOS e eNOS na ereção.

5.5. DESIPRAMINA

A desipramina foi usada como alvo de pesquisa por S. J. SUKOFF RIZZO et al., 2007, onde foram utilizados ratos machos *Sprague-Dawley*, com tratamento agudo, crônico e subcrônico (30m, 7 dias e 14 dias) de 10mg/kg/dia do fármaco. Verificando a quantidade de ereções sem contato, o autor relata que não houve resultados significativos comparados ao grupo controle, mas descrito pelo mesmo, outros artigos já relatam a existência de disfunções sexuais relacionadas a antidepressivos tricíclicos, gerando assim um empasse entre os resultados obtidos pelo artigo e o que já existe na literatura. O fator principal que influencia estes resultados podem ser a falta de padronização existente entre estes estudos, onde SUKOFF RIZZO et al., 2007 utiliza somente a verificação das ereções sem contato como base para avaliação completa da função sexual, deixando de lado parâmetros bioquímicos importantes para a elucidação dos mecanismos existentes entre o fármaco e a função erétil, como por exemplo a medição de síntese de NO no tecido peniano. Como relatado, o autor comenta o empasse existente entre os resultados da pesquisa e a literatura já disponível. O motivo da falta destes artigos já existentes da literatura na atual pesquisa se dá pela atribuição das palavras-chaves durante a fase de busca e pesquisa nas bases de dados, onde não foram utilizadas palavras que contemplem os artigos faltantes.

5.6. CLOMIPRAMINA

A clomipramina, um antidepressivo tricíclico, foi utilizado por SHESHADRI S. DEVAANGAM et al., 2011 em um estudo onde o fármaco era utilizado como a droga indutora da disfunção sexual, e como proposta para a reversão deste quadro foi utilizado a amantadina, um agonista dopaminérgico. Os resultados relatam que a amantadina falhou em reverter a disfunção erétil induzida pelo antidepressivo. Entende-se por estes resultados que o mecanismo existente entre a disfunção sexual e o fármaco clomipramina podem não envolver o sistema dopaminérgico.

5.7. BUPROPIONA

A bupropiona foi um dos fármacos antidepressivos utilizados na pesquisa de S. J. SUKOFF RIZZO et al., 2007, onde o tratamento agudo, subcrônico e crônico (30m, 7 dias e 14 dias) teve resultados diferentes dos outros fármacos presentes no estudo. A bupropiona demonstrou que após 14 dias de tratamento, a disfunção erétil causada pelo antidepressivo diminuiu de forma relevante, onde os dados foram equivalentes aos do grupo controle, diferente das doses aguda e subcrônica, onde a DE era relatada. É comentado pelos autores, que o uso da bupropiona também causou um aumento na hiperatividade dos ratos durante todo o tratamento, e que pode influenciar diretamente na ereção peniana dos ratos. Com estes resultados, entendese que os efeitos da bupropiona são dependentes do tempo de tratamento, e que em roedores na dose crônica os efeitos da bupropiona sobre a função erétil podem torna-se irrelevantes.

Outros estudos já demonstram a eficácia do fármaco bupropiona como um antidepressivo de ótima escolha para pacientes que retalam a disfunção sexual, onde médicos realizam a troca do medicamento para evitar a falta de adesão do paciente com o tratamento (JING, 2016). O estudo de SUKOFF RIZZO e colaboradores (2007) traz resultados que solidificam a literatura clínica existente sobre o fármaco.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As 7 publicações selecionadas comportam um número pequeno de informações para que possamos analisar a função erétil dos roedores. Os diferentes protocolos utilizados nas pesquisas dificultam a análise, havendo a necessidade da padronização dos métodos utilizados para a avaliação da função erétil.

Mais importante, o estudo atual demonstra que devem existir mais estudos primários que abordem o tema, elucidando o diferente efeito de cada classe de antidepressivo na função erétil. Além disso, é necessária a ampliação da discussão sobre como elaborar projetos de pesquisa, desenvolver a parte experimental e relatar o delineamento experimental e os resultados de modo transparente a fim de favorecer a compilação dos dados existentes na literatura.

REFERÊNCIAS

- ANDERSSON, K.E.; WAGNER, G. **Physiology of penile erection**. *Physiol Rev*, v.75, p.191–236. 1995
- ANDERSSON, K. E.; SITIEF, C. G. **Neurotransmission and the contraction and relaxation of penile erectile tissues**. *World J. Urol.*, v. 15, p.14-20. 1997.
- ANDERSSON, K.-E. **Pharmacology of Penile Erection**. *Pharmacological Reviews*, v. 53, n. 3, p. 417-450, September 1, 2001.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision)**. *Am J Psychiatry*. 2000;157(Suppl):1–45.
- AKOBENG, A K. **Principles of evidence based medicine**. *Archives Of Disease In Childhood*, v. 90, n. 8, p. 837-840, 1 ago. 2005. *BMJ*.
- BEHL T, Kaur D, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Zengin G, Andronie-Cioara FL, Toma MM, Bungau S, Bumbu AG. **Role of Monoamine Oxidase Activity in Alzheimer's Disease: An Insight into the Therapeutic Potential of Inhibitors**. *Molecules*. 2021 Jun 18;26(12):3724. doi: 10.3390/molecules26123724. PMID: 34207264; PMCID: PMC8234097.
- BROWN, R e BOTTOMLEY, W. **The Utilization and Mechanism of Action of Tricyclic Antidepressants in the Treatment of Chronic Facial Pain: A Review of the Literature**. 37:223-229 1990
- CUNHA, M. F. E; GANDINI, R. C. **Adesão e Não-Adesão ao Tratamento Farmacológico para Depressão**. *Psicologia: Teoria e Pesquisa*, p. 409-418, 2009
- COELHO, J. C. U.; MATIAS, J. E. F.; ZENI NETO, C.; GODOY, J. L. D.; CANAN JÚNIOR, L. W.; JORGE, F. M. F. **Função sexual de homens submetidos a transplante hepático**. *Rev Assoc Med Bras*, 49, 4, 413-417, 2003.
- David Martín-Hernández, Cristina Ulecia-Morón, Álvaro G. Bris, Marta P. Pereira, Javier R. Caso, Chapter 34 - **Monoaminergic system and antidepressants**, Editor(s): Colin R. Martin, Lan-Anh Hunter, Vinood B. Patel, Victor R. Preedy, Rajkumar Rajendram, *The Neuroscience of Depression*, Academic Press, 2021, Pages 345-355
- HEALY, D. **The antidepressant era**. Cambridge: Harvard University Press 1997.
- HOLLISTER, LE. **The beginning of psychopharmacology. A personal account**. In: Ban TA, Healy D, Shorter E Eds, *The rise of psychopharmacology and the story of CINP*. Budapest: Animula Publishing House 1998

HULL, E. M.; WOOD, R. I.; MCKENNA K. E. **Neurobiology of male sexual behavior.** *Physiol Behav*, v.33, p.1729–1824. 2006

JING, E., & Straw-Wilson, K. (2016). **Sexual dysfunction in selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and potential solutions: A narrative literature review.** *Mental Health Clinician*, 6(4), 191–196. doi:10.9740/mhc.2016.07.191

KINSEY, A. C.; POMEROY, W. B.; MARTIN, C. E. apud LUE, T. F. **Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction and Priapism.** In: CAMPBELL'S urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 2002. v. 2, cap. 45, p. 1591

KOK RM, Reynolds CF 3rd. **Management of Depression in Older Adults: A Review.** *JAMA*. 2017 May 23;317(20):2114-2122. doi: 10.1001/jama.2017.5706. PMID: 28535241.

LOCHMANN D, Richardson T. **Selective Serotonin Reuptake Inhibitors.** *Handb Exp Pharmacol*. 2019;250:135-144. doi: 10.1007/164_2018_172. PMID: 30838457.

LÓPEZ-MUNOZ, F; ALAMO, C. **Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants** from 1950.

LÓPEZ-MUNOZ,F;ASSION,HJ;ALAMO,C;GARCIA-GARCIA,P;FANGMANN,P.**La introducción clínica de la iproniazida y la imipramina: medio siglo de terapéutica antidepressiva.** *Ann Psiquiatr* 2008

LUE, T. F. **Physiology of Penile Erection and Pathophysiology of Erectile Dysfunction.** *Uro. Clin N Am*, v.32, p.379. 2005

Montejo, A. L., Prieto, N., de Alarcón, R., Casado-Espada, N., de la Iglesia, J., & Montejo, L. (2019). **Management Strategies for Antidepressant-Related Sexual Dysfunction: A Clinical Approach.** *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1640. doi:10.3390/jcm8101640

MONTEJO-GONZÁLEZ, Angel L.; LLORCA, G.; IZQUIERDO, J. A.; LEDESMA, A.; BOUSONO, M.; CALCEDO, A.; CARRASCO, J. L.; CIUDAD, J.; DANIEL, E.; LAGANDARA, J. de. **Fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients.** *Journal Of Sex & Marital Therapy*, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 176-194, set. 1997. Informa UK Limited.

RENAME, 2022 Disponível em:

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf><https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

Rothmore, J. (2020). **Antidepressant-induced sexual dysfunction.** *Medical Journal of Australia*. doi:10.5694/mja2.50522

SABELLA, D. **Antidepressant Medications.** *American Journal of Nursing*. v. 118, n. 9, p. 5259, 2018

STAHL, S. **Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): Enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors).** *CNS Spectrums*, 20(2), 93-97. 2015

Silverthorn, D.U. **Fisiología Humana: Uma Abordagem Integrada.** 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010

TANSEY ,T. **Las instituciones públicas y privadas y el avance de la psicofarmacología.** In: López-Muñoz F, Alamo C Eds, *Historia de la Psicofarmacología. La consolidación de la psicofarmacología como disciplina científica: aspectos ético-legales y perspectivas de futuro.* Madrid: Editorial Médica Panamericana 2007; 1165-86.

Thayná Marinho dos Santos, Aurea Elizabeth Linder, Sara Raquel de Oliveira Gomes. **Blood Pressure Effects In Male And Female Rats Due To Antidepressant Use: A Systematic Review And Meta-Analysis.** PROSPERO 2021 CRD42021277987 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021277987

WOOD A. J. J. **Erectile Dysfunction.** *The New England Journal of Medicine*, v.15, p.18021813, 2000