

O Impacto da Esquizofrenia na Função Sexual

Pedro Emanuel Canada Varandas Nunes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Dra. Juliana da Silva Nunes
Co-orientador: Dr. Miguel Oliveira Camposana Pires

fevereiro de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Pedro Emanuel Canada Varandas Nunes, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição a41697 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 17 /02 /2024

Dedicatória

Aos meus pais.

Agradecimentos

A concretização desta dissertação de mestrado contou com a ajuda e o apoio de diversas pessoas.

À Dra. Juliana Nunes, pela sua orientação e total disponibilidade na realização deste trabalho. Agradeço imenso todos os conselhos que me deu e, especialmente, por me ter inculido o interesse na psiquiatria, particularmente na área da sexualidade e por ter aceitado o convite de me orientar neste trabalho.

Ao Dr. Miguel Pires pelo seu acompanhamento, pela sua colaboração na resolução dos contratempos que foram surgindo e por todas as palavras de encorajamento e apoio ao longo do processo.

Aos meus amigos, particularmente João Cristóvão, Joana Afonso, Beatriz Gaspar, Gonçalo Godinho e muitos outros, pilares na minha formação académica, confidentes e que me deram motivação, bem como por todos os momentos que já passámos juntos e por aqueles que ainda iremos passar, já que sei que são amizades que levarei para a vida.

Por fim, tendo consciência que sozinho nada disto teria sido possível, dirijo especial agradecimento à minha família, em particular aos meus pais, que durante estes 6 anos, apesar de todas as adversidades enfrentadas, sempre advogaram e lutaram pelos meus interesses, dando-me todos os meios e forças para enfrentar todos os obstáculos que foram surgindo pelo meu percurso.

A todos eles, o meu muito obrigado!

“O verdadeiro problema da esquizofrenia não é perder o contacto com a realidade, mas perder o contacto consigo mesmo, especialmente perder o contacto com a sua própria sexualidade.”

Ronald David Laing

Resumo

Introdução: Nos doentes com esquizofrenia, a disfunção sexual foi reportada como sendo o motivo mais frequente para o abandono da terapêutica antipsicótica, além de, nitidamente, exercer um grande impacto negativo na qualidade de vida destes doentes. Assim, torna-se fulcral a exploração aprofundada desta questão, à luz da problemática dos antipsicóticos, bem como de outros fatores como aspetos sociodemográficos e clínicos

Objetivos: O objetivo foi clarificar a associação entre as disfunções sexuais e a esquizofrenia, explorando diversos fatores que contribuem para o seu aparecimento, reforçando que os antipsicóticos não são os únicos agentes que contribuem para o surgimento de disfunções sexuais.

Metodologia: Para a elaboração desta monografia, procedeu-se a uma revisão de artigos indexados nas bases de dados Pubmed, Google Scholar e UpToDate, entre 2017 e 2023, utilizando os termos: “*schizophrenia*”, “*antipsychotics*”, “*sexual dysfunction*” e “*sexual function*”. A pesquisa foi realizada sem restrição temporal, mas dando preferência à evidência científica mais recente. Após leitura do abstract de cada um dos artigos recolhidos, foram escolhidos aqueles que mais se adequavam ao objetivo do trabalho. Foi também utilizada bibliografia relevante nas áreas de Psiquiatria, saúde sexual e fisiologia humana relacionada com a função sexual.

Resultados: Os antipsicóticos influenciam negativamente a função sexual, particularmente pela hiperprolactinemia e pelo bloqueio na via dopaminérgica ligada à recompensa e ao desejo, mas também pelos seus efeitos metabólicos, bloqueio dos sistemas colinérgicos e alfa-adrenérgicos e efeitos extrapiramidais. Os antipsicóticos típicos demonstram uma maior relação com a disfunção sexual, sendo que dentro dos antipsicóticos atípicos (os mais utilizados), a Risperidona é comumente associada a uma maior incidência de efeitos sexuais indesejados. Porém, outros antipsicóticos atípicos, como o Aripripazol, que é um agonista parcial dos recetores de dopamina D₂, é muitas vezes utilizado como um antipsicótico eficaz para o tratamento de disfunção sexual induzida por antipsicóticos.

Algumas características relacionadas com a própria fisiopatologia da esquizofrenia, aumento das comorbilidades verificadas nestes doentes, problemas de adição de substâncias, estigma internalizado e o existente na comunidade, bem como a parca

recuperação funcional de muitos doentes, desempenham igualmente um papel de relevo. Adicionalmente, existe uma correlação entre a disfunção sexual e a severidade dos sintomas positivos e negativos.

Os aspetos sociodemográficos são igualmente relevantes, visto que as doentes esquizofrénicas do sexo feminino tendem a ser mais afetadas por disfunção sexual, tal como pessoas mais velhas e com maior duração da doença também parecem ser mais afetadas. Complementarmente, doentes casados reportam melhor função sexual, sendo que o enquadramento cultural e religioso de cada doente assume um papel crucial na sua expressão sexual.

Conclusão: A etiopatogénese da disfunção sexual é multifatorial e dependente de um conjunto de fatores, diretos e indiretos, que interagem entre si. É de extrema importância monitorizar efeitos adversos dos antipsicóticos, com controlo metabólico, avaliações dos níveis de prolactina, explorar efeitos extrapiramidais, entre outros. É imperativo explorar queixas relacionadas com a disfunção sexual, uma vez que muitos doentes podem se sentir desconfortáveis a abordar esta temática, mantendo-a subdiagnosticada e subtratada.

Palavras-chave

Esquizofrenia; Função sexual; Disfunção sexual; Antipsicóticos

Abstract

Introduction: In patients with schizophrenia, sexual dysfunction has been reported as the most common reason for discontinuation of antipsychotic therapy, distinctly exerting a significant negative impact on the quality of life of these patients. Therefore, it is crucial to delve into this issue considering the challenges posed by antipsychotics, as well as other factors such as sociodemographic and clinical aspects.

Objectives: The objective was to clarify the association between sexual dysfunctions and schizophrenia, exploring various factors contributing to their occurrence and emphasizing that antipsychotics are not the sole agents contributing to the onset of sexual dysfunctions.

Methodology: For the preparation of this monograph, a review of articles indexed in the Pubmed, Google Scholar, and UpToDate databases was conducted from 2017 to 2023, using the terms "schizophrenia," "antipsychotics," "sexual dysfunction," and "sexual function." The search was conducted without temporal restrictions, but with a preference for the most recent scientific evidence. After reading the abstract of each collected article, those that best suited the work's objective were chosen. Relevant literature in the fields of Psychiatry, sexual health, and human physiology related to sexual function was also utilized.

Results: Antipsychotics negatively influence sexual function, particularly through hyperprolactinemia and blockade of the dopamine reward and desire pathway, but also through their metabolic effects, blockade of cholinergic and alpha-adrenergic systems, and extrapyramidal effects. Typical antipsychotics show a stronger association with sexual dysfunction, and among atypical antipsychotics (the most used), Risperidone is commonly associated with a higher incidence of unwanted sexual effects. However, other atypical antipsychotics, such as Aripiprazole, a partial agonist of dopamine D2 receptors, are often used as effective antipsychotics for the treatment of antipsychotic-induced sexual dysfunction.

Some characteristics related to the pathophysiology of schizophrenia, increased comorbidities in these patients, substance use problems, internalized stigma, and existing community stigma, as well as the limited functional recovery of many patients, also play a significant role. Additionally, there is a correlation between sexual dysfunction and the severity of positive and negative symptoms.

Sociodemographic aspects are also relevant, as female schizophrenic patients tend to be more affected by sexual dysfunction, and older individuals with a longer duration of the disease also appear to be more affected. Additionally, married patients report better sexual function, with the cultural and religious context of each patient playing a crucial role in their sexual expression.

Conclusion: The etiopathogenesis of sexual dysfunction is multifactorial and dependent on a set of direct and indirect factors that interact with each other. It is extremely important to monitor adverse effects of antipsychotics, with metabolic control, evaluations of prolactin levels, exploration of extrapyramidal effects, among others. It is imperative to explore complaints related to sexual dysfunction, as many patients may feel uncomfortable addressing this issue, keeping it underdiagnosed and undertreated.

Keywords

Schizophrenia; Sexual Function; Sexual Dysfunction; Antipsychotics

Índice

Declaração de Integridade.....	iii
Dedicatória.....	v
Agradecimentos	vii
Resumo	xi
Palavras-chave	xii
Abstract.....	xiv
Keywords	xv
1. Introdução	1
1.1. Definição do problema/ hipótese.....	5
1.2. Objetivos.....	5
2. Metodologia.....	6
3. Impacto dos Antipsicóticos na função sexual	7
3.1. Papel da HPRL e do bloqueio dopaminérgico.....	9
3.1.1. Papel do Aripripazol na DS, enquanto AP que diminui a PRL	11
3.1.2. Aspectos finais sobre a HPRL.....	12
3.2. Papel dos Efeitos metabólicos	13
3.3. Papel dos efeitos extrapiramidais	13
3.4. Outros efeitos dos AP.....	16
3.5. Relação com a dosagem de AP e efeitos função sexual e considerações finais	16
4. Impacto de fatores relacionados com a própria patologia	19
4.1. Níveis de prolactina.....	19
4.2. Comorbilidades no doente com esquizofrenia	19
4.3. Estigma e institucionalização dos doentes com esquizofrenia	20
4.4. Impacto da própria clínica da esquizofrenia	21
5. Impacto dos fatores sociodemográficos	24
5.1. Diferenças relacionadas com o sexo biológico	24
5.2. Idade.....	25
5.3. Estado Civil	26

5.4. Influência cultural/religiosa.....	26
6. Conclusões finais e perspectivas futuras	28
7. Bibliografia.....	31

Lista de Tabelas

Tabela 1- Efeitos adversos selecionados de medicação antipsicótica para a esquizofrenia.	7
---	---

Lista de Acrónimos

AP	Antipsicóticos
APA	Antipsicóticos Atípicos
APT	Antipsicóticos Típicos
DM2	Diabetes <i>Mellitus</i> tipo 2
DS	Disfunção sexual
DSM-5-TR	Do inglês, Revisão de Texto da 5 ^o Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
FSH	Hormona folículo estimulante
HPRL	Hiperprolactinémia
LH	Hormona luteinizante
OMS	Organização Mundial de Saúde
PANSS	Do inglês, Escala de Sintomas Positivos e Negativos
PRL	Prolactina

1. Introdução

A esquizofrenia é uma doença psiquiátrica que envolve psicose crónica ou recorrente, comumente associada a deficiências na função social e ocupacional, que afeta cerca de 1% da população mundial. Está englobada dentro das patologias médicas mais incapacitante e economicamente catastrófico, tendo sido classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das 10 doenças que mais contribuem para a carga global de doença. A taxa de mortalidade de um doente esquizofrénico é superior à população em geral, sendo a esperança média de vida reduzida em 20%, maioritariamente por doenças cardiovasculares atribuídas à síndrome metabólica e outras patologias metabólicas. Afeta ligeiramente mais homens que mulheres, numa relação de 1,4:1, sendo que as mulheres tendem a ser diagnosticadas mais tardiamente. Tipicamente começa a manifestar-se durante a adolescência com uma distribuição modal entre os 18 e 25 anos nos homens e bimodal nas mulheres, com o primeiro pico a ocorrer entre os 25 e 35 anos e o segundo pico por volta da menopausa (1–4).

É uma síndrome em que os doentes tipicamente apresentam diferentes sinais e sintomas com etiologia, patogénese e mecanismos psicopatológicos heterogéneos e não totalmente compreendidos: sintomas positivos que englobam as distorções da realidade como delírios, alucinações, bem como comportamentos e pensamentos desorganizados; sintomas negativos, que são conceptualizados como ausência ou diminuição dos processos normais humanos e são tipicamente a primeira manifestação de esquizofrenia (70% dos doentes tem sintomas negativos antes de demonstrarem sintomas positivos), como anedonia, avolia, alogia, isolamento social e embotamento afetivo, salientando que estes têm uma relação íntima com o impacto funcional e são relativamente mais resistentes ao tratamento; afetação cognitiva como défices na atenção, velocidade de processamento, memória, aprendizagem verbal e visuoespacial, compreensão verbal, flexibilidade cognitiva, resolução de problemas, cognição social, funções executivas (2,3,5,6).

De acordo com a DSM-5-TR (7), do inglês Revisão de Texto da 5ª Edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, o diagnóstico de esquizofrenia é feito se existirem pelo menos dois dos itens seguintes, cada um presente no mínimo durante um mês (ou menos, se tratados com sucesso), sendo que pelo menos um deve ser (1), (2) ou (3):

1. Delírios.
2. Alucinações.
3. Discurso desorganizado.
4. Comportamento grosseiramente desorganizado ou catatónico.
5. Sintomas negativos

Associadamente a isto, é necessário que haja algum comprometimento de áreas importantes do funcionamento social/qualidade de vida do indivíduo, bem como é necessário existirem sinais contínuos de perturbação por, pelo menos, 6 meses que deve incluir no mínimo um mês de sintomas (ou menos, se tratados com sucesso) previamente explicitados e que pode

incluir períodos de sintomas prodrômicos ou residuais. Por fim, é necessário excluir outras perturbações psiquiátricas, médicas e efeitos fisiológicos de uma substância.

Inerentemente a uma doença caracterizada pelas distorções da realidade, surge a problemática da falta de *insight*, isto é, a ausência da própria capacidade em reconhecer e compreender a sua doença, nomeadamente as suas consequências para si e para os outros, bem como compreender que se a sua doença se trata de uma patologia psiquiátrica, entender os benefícios (e efeitos adversos) da terapêutica, aderindo à mesma. Notoriamente, isto culmina numa dificuldade de se formar uma relação terapêutica e de se realizar uma avaliação holística do indivíduo (2). Bem como do próprio estigma que existe associado ao diagnóstico de esquizofrenia, que muitas vezes é internalizado e pode ter efeitos tão devastadores como os efeitos diretos da doença.

Apesar da evolução da doença ser heterogênea e depender de fatores como celeridade de intervenção médica, cuidados multidisciplinares, fatores socioeconómicos, adesão à medicação, tipo e carga sintomática, a recuperação funcional nos primeiros anos é precária. Um estudo verificou que apenas cerca de 14% dos doentes com um primeiro episódio psicótico, que posteriormente se revelou esquizofrenia, cumpriu critérios de recuperação durante 2 anos, nos primeiros 5 anos de doença (definidos neste estudo como independência para atividades diárias, adequada inserção na sociedade, bem como, no máximo, sintomas psicóticos ligeiros e sintomas negativos moderados). Contudo, estudos de seguimento a 25 anos são mais favoráveis e demonstram que aproximadamente metade conseguiu ter uma recuperação funcional favorável (2).

Devido ao pobre conhecimento das causas por detrás da esquizofrenia, os antipsicóticos (AP) são a medicação de eleição para o tratamento de esquizofrenia, estando praticamente estereotipada a sua prescrição, particularmente os AP de segunda geração. De facto, inúmeros ensaios clínicos demonstram a sua eficácia no tratamento de sintomas e comportamentos característicos da doença. Contudo, além do bloqueio dopaminérgico, aspeto chave da ação terapêutica dos AP, não ser tão eficaz em gerir os sintomas negativos e cognitivos e, em alguns casos, não ser eficaz em gerir os sintomas positivos em alguns doentes, existe também a problemática da panóplia de efeitos secundários associados à toma destes fármacos. Assim, a abordagem e gestão destes efeitos adversos torna-se um elemento fulcral do tratamento. Da mesma forma, associar terapia cognitivo-comportamental, intervenções psicossociais e reflexão metacognitiva e terapia de *insight* que intervêm nos défices cognitivos e funcionais, cujas eficácias já estão amplamente comprovadas, é um forte aliado ao sucesso terapêutico (apesar de, por vezes, serem desafiantes de implementar pelos impactos cognitivos nestes doentes); não obstante, estas opções não são oferecidas em muitos serviços de saúde. Na mesma perspetiva, intervenções familiares, programas de apoio ao emprego e integração social raramente são aplicadas, dando lugar a uma lacuna no esquema terapêutico dos doentes, culminando ulteriormente para que metade dos doentes não consigam ter uma recuperação funcional adequada, tal como supramencionado (3,8,9).

Os AP têm vindo a ser usados desde a década de 50 para tratar psicoses, tendo começado por surgir o que, atualmente, denominamos de AP de 1^o geração ou AP típicos (APT),

porém o seu potencial em causar sintomas extrapiramidais e discinesia tardia é bastante significativo. Esta propensão em causar distúrbios de movimento é a principal diferença, mas não a única, entre os AP de primeira geração e os de segunda geração ou AP Atípicos (APA), que surgiram anos mais tarde (10).

O mecanismo de todos os APT, como o Haloperidol, Loxapina, Flufenazina, Clorpromazina, entre outros, passa pelo bloqueio pós-sináptico dos recetores de dopamina D2, de forma difusa por todo o sistema nervoso central, não exibindo seletividade para nenhuma via em concreto, levando a uma gama vasta de efeitos secundários, particularmente elevação da prolactina (PRL) e efeitos extrapiramidais. Além desta atividade antagonista D2, cada APT tem efeitos variados noutros recetores, nomeadamente os recetores muscarínicos, serotonina 5-HT2A, adrenérgicos α_1 e histamínicos, culminando em perfis de intensidade de efeitos secundários variados, como se pode ver na tabela 1 (9,10).

O mecanismo de ação da maioria dos APA, como Olanzapina, Paliperidona, Quetiapina, Clozapina, Risperidona, etc, também é pelo bloqueio pós-sináptico dos recetores de dopamina D2. Contudo existem outros, como o Aripiprazol, que é um agonista parcial dos recetores D2. A grande diferença do mecanismo de ação entre os APA e APT centra-se na rápida taxa de dissociação aos recetores D2 pelos APA, além de se ligarem preferencialmente nas zonas límbicas e cortical, ao invés de afetar a zona estriada. Além de que, exibem uma afinidade mais forte pelos recetores 5-HT2A, em comparação com os D2. Isto culmina para que o risco de sintomas extrapiramidais com a toma de APA seja menor, contudo estes mecanismos ainda não são totalmente compreendidos (9,11). De notar, que também exibem atividade noutros recetores, nomeadamente muscarínicos, α_1 -adrenérgicos e histamínicos.

Apesar de sensivelmente todos os AP terem eficácia comparável, eles diferem nos seus efeitos adversos, assim a escolha de um AP é muitas vezes influenciada pelos seus efeitos secundários, quer a nível de classe entre os APT e APA, quer a nível individual, assegurando uma correspondência adequada com as vulnerabilidades e características individuais de cada doente (10). Com uma especial relevância, encontra-se o impacto da toma de AP na função sexual. A disfunção em todas as fases da atividade sexual é comumente afetada com a toma de AP, particularmente mais com os APT. Vários mecanismos podem estar envolvidos como: a perda de desejo, mediada pela inibição da componente dopaminérgica da recompensa da via mesolímbica; Hiperprolactinemia (HPRL) que afeta todas as fases do ciclo sexual; disfunção erétil via bloqueio adrenérgico e colinérgico, todos os quais serão explorados em maior detalhe posteriormente (10–13).

A saúde sexual é definida pela OMS como “bem-estar físico, emocional, mental e social relacionado à sexualidade” (12). A saúde sexual desempenha um grande pilar na saúde em geral de todos indivíduos ao longo de toda a sua vida, sendo que a satisfação sexual está correlacionada com a qualidade de vida, vida social e pessoal, as quais têm sido difíceis de atingir com a abordagem médica atual à esquizofrenia (13)

Classicamente, a disfunção sexual (DS) define-se como incapacidade de atingir uma ou mais fases do ciclo da resposta sexual, que compreende o desejo, excitação e orgasmo, bem como todas as alterações somáticas e físicas associadas, além de também poder incluir

distúrbios relacionados com dor durante o ato sexual (14,15). Devido à apresentação e interação de fatores fisiológicos e psicossociais, cada fase é suscetível de alguma afetação. De acordo com a DSM-5-TR (16), independentemente de ser uma perturbação relacionada com o desejo, excitação ou com o orgasmo, existem 3 critérios que têm de ser cumpridos:

- Sintomas no mínimo por 6 meses
- Sintomas têm de ser experienciados em todos ou quase todos os encontros sexuais (75-100% das vezes)
- Sintomas têm de causar sofrimento significativo no indivíduo

Para se avaliar as DS a DSM-5-TR não indica nenhuma escala ou questionário em detrimento de outro, contudo podemos usar diversas. Salienta-se apenas o Índice de Funcionamento Sexual Feminino e o Índice Internacional de Função Erétil, ambos validados para a comunidade portuguesa em 2009 e 2011, respetivamente.

Infelizmente, as DS têm uma prevalência aumentada na população psiquiátrica devido à própria fisiopatologia das doenças, sintomatologia psiquiátrica e fármacos psicotrópicos, contudo, infelizmente, continuam subdiagnosticadas e subtratadas (14,17,18). Efetivamente, a saúde sexual está mais relacionada com a saúde mental do que com a função física, stress ou idade. Não obstante, uma má saúde mental não implica uma redução da importância subjetiva da experiência sexual na qualidade de vida de cada um (19). A esquizofrenia não é uma exceção e, apesar da DS ser uma complicação frequente para doentes com esquizofrenia e outras psicoses, esta problemática continua relativamente negligenciada quer a nível clínico quer a nível investigacional.

Até meados de 1980, muitos clínicos e investigadores acreditavam que indivíduos com doenças psicóticas eram “assexuais” e, apesar de, atualmente, existirem *guidelines* para a população com esquizofrenia e distúrbios psicóticos que englobam a saúde sexual como parte do cuidado integrado e holístico destes doentes, a maioria dos profissionais não abordam nem questionam os doentes sobre a sua saúde sexual (13,20). Se por um lado os doentes podem se sentir constrangidos para abordar espontaneamente problemas de índole sexual, por outro os clínicos podem sentir que estão a invadir a esfera pessoal do doente, o que poderia contribuir para o agravamento dos sintomas psicóticos (21).

Apesar dos médicos subvalorizarem muitas vezes a importância dos aspetos sexuais na vida dos esquizofrénicos, a DS foi reportada como sendo o motivo mais frequente para o abandono da terapêutica antipsicótica, o que contribui para o risco de recorrência da doença, re-hospitalização ou tentativas de suicídio, além de, nitidamente, exercer um grande impacto negativo na qualidade de vida destes doentes (14,19,21), sendo que existem estudos que reportam que dentro das várias dimensões que caracterizam a qualidade de vida em pacientes esquizofrénicos, estes referem a saúde sexual como sendo a esfera mais afetada (13). Adicionalmente, o pico de incidência da esquizofrenia em ambos os sexos, coincide com o período reprodutivo, logo o impacto da função sexual nestes doentes pode comprometer a sua capacidade de formar uma família, padrão social este ainda muito dogmatizado e desejável por grande parte das pessoas (22). Desta forma, torna-se imperativo que sejam tomadas abordagens clínicas que façam parte do quotidiano da prática médica, sendo que melhorias na função sexual

culminam em melhorias substanciais na qualidade de vida pessoal e social em doentes com esquizofrenia (20).

Assim sendo, a DS pode influenciar diretamente o curso da doença e o risco de recaídas, tornando-se fulcral a exploração aprofundada desta questão, não só à luz da problemática dos antipsicóticos, bem como de todo o conjunto de fatores que podem influenciar direta ou indiretamente a atividade sexual, nomeadamente aspetos sociodemográficos e clínicos inframencionados.

1.1. Definição do problema/ hipótese

Ao longo deste trabalho pretende-se dar resposta às questões:

- Há alguma relação entre a esquizofrenia e as disfunções sexuais?
- Qual o papel dos antipsicóticos na função sexual?
- Existem outros fatores etiológicos que podem influenciar negativamente a função sexual?

1.2. Objetivos

O objetivo foi clarificar a associação entre as disfunções sexuais e a esquizofrenia, explorando diversos fatores que contribuem para o seu aparecimento, reforçando que os antipsicóticos não são os únicos agentes que contribuem para o surgimento de disfunções sexuais.

2. Metodologia

Para a elaboração desta monografia, procedeu-se a uma revisão de artigos indexados nas bases de dados Pubmed, Google Scholar e UpToDate, entre 2017 e 2023, utilizando os termos: “*schizophrenia*”, “*antipsychotics*”, “*sexual dysfunction*” e “*sexual function*”. A pesquisa foi sem restrição temporal, mas dando preferência à evidência científica mais recente. Após leitura do abstract de cada um dos artigos recolhidos, foram escolhidos aqueles que mais se adequavam ao objetivo do trabalho. Foram também utilizados bibliografia relevante nas áreas de Psiquiatria, saúde sexual e fisiologia humana relacionada com a função sexual.

3. Impacto dos Antipsicóticos na função sexual

A toma de AP, apesar de amplamente utilizada e difundida, está associada a uma panóplia de efeitos adversos, os quais alguns se encontram sistematizados na tabela 1 e contribuem de forma significativa para a DS na esquizofrenia, sendo que serão explorados posteriormente individualmente e de forma mais detalhada. Contudo, outros efeitos secundários como hipotensão ortostática, síndrome maligno dos neurolépticos, prolongamento do intervalo QT, problemas oculares, convulsões, agranulocitose, entre outros não serão abordados por fugirem do âmbito desta dissertação.

Tabela 1- Efeitos adversos selecionados de medicação antipsicótica para a esquizofrenia [Adaptado de First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects (10)]

	Ganho de peso	Anormalidades Glicémia	Hiperlipidemia	Acatisia	Parkinsonismo	Distonía	Discinésia tardia	Aumento da PRL	Sedação	Anti-coliérgicos
Agentes de segunda geração										
Aripipazol	+	+	+	++	+	+	+	+	+	+
Brexpiprazole	+	+	++	++	+	+	+	+	++	+
Clozapina	+++	+++	+++	+	+	+	+	+	+++	+++
Lumateperona	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lurasidona	+	++	++	++	++	++	++	+	++	+
Olanzapina	+++	+++	+++	++	++	+	+	++	+++	++
Paliperidona	++	+	++	++	++	++	++	+++	+	+
Pimavanserin	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Quetiapina	++	++	+++	+	+	+	+	+	+++	++
Risperidona	++	++	+	++	++	++	++	+++	++	+
Ziprasidona	+	+	+	++	+	+	+	++	++	+
Agentes de primeira geração										
Clorpromazina	++	++	+	++	++	++	+++	+	+++	+++
Flufenazina	++	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
Haloperidol	++	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
Loxapina	+	+	+	++	++	++	++	++	++	++
Molindona	+	+	+	++	++	++	++	++	++	+
Perfenazina	++	+	+	++	++	++	++	++	++	++
Tioridazina	++	+	+	+	+	+	+	++	+++	+++

Doentes diagnosticados com esquizofrenia, em terapia com AP, podem manifestar DS nas mais diversas etapas que constituem o ciclo de resposta sexual, nomeadamente perda de desejo sexual, perda de excitação e resposta genital adequada, bem como disfunção orgásmica. Como já foi mencionado previamente, taxas de DS são bastante significativas e podem variar em homens a tomar AP de entre os 33-85% e em mulheres entre os 25-85%, ocorrendo uma flutuação de valores entre os diversos estudos. Quando comparado com doentes não tratados, estes têm menos DS que os doentes a realizar terapêutica com AP. Aliado também a este facto, cerca de 36% dos doentes atribuem a DS à toma de AP (14,23,24). De facto, a redução do desejo sexual foi a esfera mais afetada, sendo reportada, num estudo com 303 doentes com esquizofrenia e outras psicoses, por 42,9% dos doentes com esquizofrenia, seguida pela excitação sexual reduzida em 39,9% e cerca de 31% reportaram disfunção erétil ou secura vaginal, porém as disfunções associadas ao orgasmo foram infrequentes (23). Efetivamente, Shankun Zhao et al., numa extensa revisão sistemática, concluiu que tanto homens como mulheres com esquizofrenia têm um risco mais de 2 vezes superior de desenvolver DS, quando comparados com indivíduos saudáveis (57,4% e 23,1% dos homens com e sem esquizofrenia, respetivamente, bem como 60,9% e 37,7% das mulheres com e sem esquizofrenia, respetivamente tinham DS) (25).

De salientar ainda, muitos doentes reportam a DS induzida por AP mais incomodativa que a maioria dos sintomas psiquiátricos da esquizofrenia enquanto doença (21), bem como, apesar de estatisticamente não ser o efeito adverso relatado com mais frequência, é reportado como sendo um dos aspetos mais stressantes relacionado com a toma de AP (26).

A sexualidade é afetada por um conjunto de fatores hormonais, psicogénicos e neurogénicos, os quais são afetados e desequilibrados pelos AP. Assim, os mecanismos pelos quais os AP levam a DS são variados: desde o bloqueio na via dopaminérgica ligada à recompensa e ao desejo e, por consequência, desejo sexual; HPRL mediada pelo antagonismo dos recetores D2; bloqueio dos sistemas colinérgicos e alfa-adrenérgicos que se encontram ligados à disfunção orgásmica e ejaculatória, bem como função erétil; ganho de peso e síndrome metabólica associada à toma de AP; efeitos extrapiramidais que podem dificultar a mobilidade, consequentemente afetando a *performance* sexual, bem como a sedação induzida pelo bloqueio histaminérgico contribui também para este fenómeno; alguns estudos também abordam os efeitos da toma crónica de alguns AP e o bloqueio da expressão hipotalâmica de óxido nítrico, o qual tem efeitos na regulação do comportamento sexual e função erétil (23,27). Irá ser explorado em maior detalhe os impactos da HPRL e bloqueio dopaminérgico, bem como os efeitos metabólicos, por apresentarem maior relevância, mas também serão brevemente mencionados os efeitos na sinalização alfa-adrenérgica e colinérgica, assim como os efeitos extrapiramidais.

O uso de APT está associado a uma maior relação com a DS, sendo que 40-70% dos doentes reportam algum tipo de DS com esta medicação, quando apenas 10-30% a fazer APA reportam DS (excluindo a Risperidona). Além de mais frequente, a toma de APT está associado a uma maior intensidade de sintomas de DS, quando comparado com APA. Estudos demonstram que o Haloperidol está associado a mais DS comparado com a Risperidona, tal

como comprovado recentemente por Shettima et al. num estudo que envolveu 340 doentes, tendo verificado que 40,3% dos doentes a tomar Haloperidol tinham DS, sendo que 37,5% dos doentes a tomar Risperidona tinham DS (23).

3.1. Papel da HPRL e do bloqueio dopaminérgico

A HPRL é causada pelo bloqueio dos recetores de dopamina tuberoinfundibulares, permitindo uma secreção desinibida da hipófise de prolactina, a qual ocorre em cerca de 70% dos doentes a receber AP (28). Tanto homens como mulheres, na toma de APT, exibem níveis de PRL duas a três vezes o normal. Não obstante, o efeito dos APA, particularmente a Paliperidona e a Risperidona não devem ser descorados (10,11).

A Risperidona é o APA que em múltiplos estudos validados demonstra uma maior prevalência de DS em ambos os sexos (9,27,29–33). A Paliperidona, que é um metabolito da Risperidona, também está associado a HPRL e DS com envolvimento de mecanismos semelhantes (27). Diante do exposto, a Risperidona (e seu metabolito) e os APT têm uma maior incidência de efeitos sexuais indesejados quando comparado com outros APA. Noutro estudo, 60 a 70% dos doentes a tomar Risperidona/Paliperidona apresentavam algum sintoma de DS (11). Dentro dos APA, Dumontaud estabeleceu uma ordem decrescente de risco de DS associada à toma destes fármacos: o mais associado a DS é a Risperidona, seguido da Amisulprida, Olanzapina, Clozapina, Quetiapina e por fim o menos associado é o Aripripazol (14,23,27).

Se analisarmos o perfil de elevação da PRL dos AP, verificamos que dentro dos APA, a Risperidona e a Paliperidona são os mais associados a HPRL; em menor grau a Olanzapina; e fármacos como Clozapina, Quetiapina e Aripripazol demonstram poucas ou nenhuma alteração na prolactinémia (11). A Olanzapina causa menos efeitos extrapiramidais, menos HPRL e menos DS que a Risperidona e que o Haloperidol, levando a que no estudo organizado por Shettima et al., 24% dos doentes apresentassem sintomas de DS, contudo estas diferenças são menos visíveis em doses superiores deste fármaco (23,27). A Clozapina, enquanto antagonista mais fraco dos recetores dopaminérgicos D₂, exerce efeitos negativos na função sexual em menor grau, sendo que 18% no estudo conduzido por Shettima et al. possuíam algum sintoma(23,27). A Quetiapina, por sua vez, não aumenta consideravelmente a PRL, logo existe uma incidência menor de DS com este fármaco, quando comparado com APT e alguns atípicos como Risperidona e Olanzapina(27). Por outro lado, o Aripripazol está correlacionado com ausência de elevação dos níveis de PRL e é considerado a melhor opção para prevenir e tratar DS associada à toma de AP, sendo este assunto explorado posteriormente (27,30,31).

Por tudo isto e se se comparar estes dados com a tabela 1, consegue-se perceber uma associação entre DS e a potência antidopaminérgica do fármaco, com conseqüente elevação dos níveis de PRL, como sendo um dos principais fatores associados à DS induzida por AP. Isto também contribui para a justificação do facto que, no geral, os APT (e a Risperidona) estarem associados a prevalências mais elevadas de DS, uma vez que a HPRL é comumente observada nestes doentes pela maior afinidade aos recetores D₂, quando comparado com outros AP (além dos efeitos extrapiramidais muito impactantes nos doentes a tomar APT) (14,23,27).

Adicionalmente, a serotonina exerce um efeito ambíguo, inibindo o desejo sexual pelos recetores pós sináticos 5HT_{2A}, os quais são alvos de bloqueio frequentes pelos APA, contudo a serotonina também parece favorecer a atividade sexual via recetores 5HT_{1A}. Isto contribui para que fármacos como o Aripripazol sejam úteis no manejo de DS, como irá ser abordado de seguida. De forma complementar, o bloqueio de recetores 5HT_{2A} parece melhorar os sintomas negativos via libertação de dopamina e glutamato no circuito mesocortical, podendo ser uma explicação adicional pelo qual os APA exerçam, no geral, efeitos menos lesivos ao nível da função sexual (9,27).

Apesar da HPRL poder ser assintomática em muitos doentes, noutros pode causar distúrbios endócrinos como alterações menstruais, ginecomastia, galactorreia e problemas do foro sexual em homens e mulheres (30,34). Variadíssimos fármacos podem levar a uma HPRL, sendo que virtualmente todos os APT podem elevar a PRL e dentro dos APA, a Risperidona e a Paliperidona são os mais propícios a uma elevação da mesma (31).

Apesar de a relação entre HPRL e disfunção na resposta sexual, nomeadamente disfunção erétil no homem, ainda não estar bem estabelecida e existirem achados dissonantes em diversos estudos, o impacto negativo da HPRL no desejo sexual (fase do ciclo sexual mais comprometida, segundo relatos dos doentes (35)) e excitação está bem documentado, sendo que a normalização dos seus níveis resultou numa melhoria da libido. Contudo, apenas resultou numa melhoria parcial da disfunção erétil, tal como comprovado por uma revisão sistemática que compreende 4215 doentes (32). A razão pela qual a PRL apresenta uma correlação com o desejo sexual já foi explicado previamente, sendo que os níveis de PRL inversamente relacionam-se com os de dopamina, logo em estados de HPRL, o neurotransmissor associado com a vida da recompensa, a dopamina, encontra-se diminuído, levando a um desejo sexual diminuído (23).

Embora a associação seja mais controversa, a HPRL pode influenciar de forma negativa os níveis de testosterona e, desta forma, ter impacto na função peniana. A testosterona tem papel na função sexual, particularmente no homem, em que níveis baixos podem levar à perda de libido e impotência. A PRL inibe a secreção de hormona libertadora de gonadotrofinas, que, por consequência, leva à inibição de hormona folículo estimulante (FSH) e hormona luteinizante (LH), culminando na diminuição da testosterona (27,33,36). Contudo, esta associação carece de total confirmação, uma vez que, por exemplo, num estudo conduzido por Yunqiao Zhang et al., apesar de se ter estabelecido uma relação inversamente proporcional entre HPRL e testosterona sérica, não houve relação de HPRL com a diminuição de FSH e LH, nem entre HPRL e estrogénio, o que seria expectável caso houvesse uma relação linear entre a elevação da PRL e inibição de FSH/LH (20). Isto ilustra a complexidade destas relações e a inexistência de uma explicação total para esta problemática. Não obstante, Yunqiao Zhang e colegas demonstraram que a PRL se encontrava em média cerca de 5 vezes mais elevada no grupo com DS (1018.0 contra 226.70 mIU/L em doentes sem DS), bem como cerca de 92% dos doentes que apresentavam sintomas de DS tinham HPRL e apenas 17% dos doentes que não tinham DS apresentavam HPRL; também concluíram que os níveis de testosterona no grupo com DS estavam mais baixo, quando comparado com aqueles sem DS (1.44 e 10.09 nmol/L,

respetivamente) (20). Da mesma forma, num estudo conduzido por Brianne Redman et al., dentro de todos os participantes, 68% tinham HPRL e 55% níveis baixos de testosterona, sendo que nos homens que reportavam sintomas penianos, a média da testosterona sérica era mais baixa do que naqueles que não reportaram quaisquer problemas (263.6 ± 196.2 e 345.5 ± 111.1 ng/dL, respetivamente); bem como a prolactinémia nos homens com sintomas penianos encontrava-se mais elevada do que nos com ausência de sintomas (20.7 ± 9.0 e 13.5 ± 9.4 ng/mL, respetivamente) (37). Assim, verificou-se uma associação negativa entre a testosterona sérica e PRL sérica, em que HPRL está associada a uma diminuição dos níveis de testosterona, sendo que uma diminuição dos níveis de PRL podem resultar numa normalização da testosterona e, por consequência, beneficiar a função sexual (38,39).

3.1.1. Papel do Aripripazol na DS, enquanto AP que diminui a PRL

A dopamina facilita a função sexual através do sistema mesolímbico da recompensa, logo o bloqueio total dopaminérgico por alguns AP pode interferir neste processo, porém o uso de agonistas parciais como o Aripripazol pode não afetar esta via da mesma forma (27). Além de que o Aripripazol, enquanto antagonista dos recetores 5HT_{2A} e agonista parcial dos recetores 5HT_{1A}, exerce um efeito benéfico a favor da saúde sexual, tal como já foi abordado.

O Aripripazol é então o melhor fármaco para prevenir quaisquer sintomas de DS, tal como é a primeira linha de AP a utilizar em doentes que tenham DS como consequência da toma de outro AP, ou até mesmo em doentes com esquizofrenia com DS que ainda não estejam a tomar nenhum AP previamente (27). Para estes efeitos, similarmente pode ser usada a Quetiapina, Clozapina ou até mesmo a Olanzapina. Não obstante, uma das principais e primeiras abordagens que deve ser tomada de forma a reduzir quadros de DS que tenham uma implicação para o doente, é a diminuição da dose do AP, não comprometendo a eficácia do mesmo na gestão da doença. Pode ser feita uma mudança para um dos fármacos mencionados, mas também deve ser feita uma avaliação de todos os fatores que possam estar a contribuir para o quadro de DS (34,40,41). Posto isto, uma das estratégias para o controlo de DS é fazer a troca para um AP agonista parcial dos recetores D₂ da dopamina, tal como o Aripripazol. A sua toma durante apenas 2 semanas demonstra rapidamente melhoria nos níveis de PRL, assim como são observados benefícios nos efeitos adversos associados a HPRL, como a DS (34).

Estes achados são comprovados por diversos estudos, nomeadamente um estudo prospetivo durante seis meses conduzido por Brian J. Miller et al. e, posteriormente, analisado por Deanna L. Kelly et al., cujo objetivo era avaliar a segurança e as consequências de alterar a toma de Paliperidona, em doentes com problemas de tolerabilidade ao AP ou com respostas subótimas, para Aripripazol. Neste estudo, 98% dos doentes previamente medicados com Paliperidona tinham HPRL (média de 29,54 ng/mL em homens e 56,12 ng/mL em mulheres), porém 6 meses após a mudança para Aripripazol 93,7% tinham níveis normais de PRL (isto é, <13,13 ng/mL para homens e <26,72 ng/mL para mulheres), em que as médias de prolactinémia nos homens era de 5,30 ng/mL e nas mulheres de 11,6 ng/mL. De salientar também que, inicialmente 81,3% dos doentes tinham pelo menos um domínio comprometido da função sexual, maioritariamente o desejo sexual, o qual ficou afetado em sensivelmente metade dos

doentes. Contudo, após os 6 meses de Aripripazol a percentagem total de doentes com algum domínio afetado reduziu para 56%, sendo que o maior impacto foi igualmente na área do desejo sexual, reduzindo-se de 46,9% afetados para apenas 18%. De notar que também houve melhorias na função erétil (de 29,2% a reportarem para 8,3%) e disfunções ejaculatórias, no entanto não se conseguiu estabelecer conclusões específicas no sexo feminino, dado à reduzida amostra. Não é de estranhar que o principal domínio melhorado foi o desejo/interesse sexual, devido à íntima relação, previamente explicitada, entre a dopamina e PRL e esta via mesolímbica (34,42).

Simultaneamente, um estudo conduzido por Li-Juan Gao et al., com objetivo de estudar o efeito da toma de Aripripazol em doentes com DS previamente medicados com Risperidona ou Amisulprida, obteve resultados semelhantes. Deste modo, comparado com resultados prévios à administração de Aripripazol durante 4 a 8 semanas, os doentes demonstraram uma melhoria da função sexual, incluindo função erétil, assim como também se assistiu a uma diminuição da PRL e aumento da testosterona, atingindo-se os níveis basais pré-AP, ou até mesmo superando-os. De salientar ainda um aspeto relevante, que foi a carga sintomática avaliada pelo score PANSS, do inglês: “escala de sintomas positivos e negativos”, onde se verificou uma diminuição dos mesmos após 4 semanas de administração e uma diminuição superior após 8 semanas, em comparação com os doentes enquanto eram medicados com Risperidona ou Amisulprida (43). Para terminar, um estudo conduzido por Minami Tasaki et al., que comparou os níveis de testosterona e PRL em doentes homens a fazer Risperidona e doentes a fazer Aripripazol, concluiu que o Aripripazol, em qualquer dose, diminui a PRL; 65% dos doentes a fazer Risperidona tinham HPRL (27.5 ± 13.1 ng/ml), enquanto nenhum dos doentes com Aripripazol tinha HPRL (3.9 ± 3.5 ng/ml); o oposto verificou-se com os níveis de testosterona livre, em que os doentes a fazer Aripripazol possuíam valores superiores (11.4 ± 4.6 pg/ml contra 7.8 ± 2.6 pg/ml no grupo da Risperidona); de salientar, porém, um achado relevante, que foi encontrado em 75% dos doentes a fazer Aripripazol, foi valores de PRL inferiores a 5 ng/ml e, como tal, categorizado como sendo uma hipoprolactinémia, a qual, apesar de ainda não totalmente estabelecida uma relação, parece estar associada a um maior risco de síndrome metabólica, disfunção erétil arteriogénica e outros problemas que podem estar na génese de DS induzida por Aripripazol (33,44).

Posto tudo o que foi dito, pode-se concluir que o Aripripazol, embora não sendo desprovido de riscos, é de facto um AP eficaz para o tratamento de DS induzida por AP, atuando na normalização hormonal, melhoria da função sexual e aliviando a carga sintomática positiva e negativa da esquizofrenia (43).

3.1.2. Aspetos finais sobre a HPRL

Outro aspeto relevante que reforça o impacto negativo da HPRL e, simultaneamente, a importância de atuação neste campo é o facto de a HPRL estar associada a ganho de peso, aumento de gordura corporal e particularmente o aumento da insulinémia que está associado a um aumento da resistência à insulina a longo prazo, a qual foi demonstrada numa extensa revisão sistemática conduzida por Tzu-Hua Wu et al. (28,44). Como se irá ver de seguida, a

síndrome metabólica tem uma grande associação com DS, sendo que, apesar da DS ser uma consequência direta da HPRL, a DS também decorre de outros fatores como a síndrome metabólica, a qual estabelece uma íntima relação com a HPRL a longo prazo. Torna-se, então, extremamente relevantes estratégias que possam controlar a HPRL induzida por AP, tais como: alterar a toma de AP para Aripripazol ou inclusive Quetiapina, Clozapina ou Olanzapina; adicionar Aripripazol em baixa dose como fármaco adjuvante; adicionar agonistas de dopamina como a Cabergolina, contudo esta estratégia é muito arriscada, sob consequência de agravar a psicose (28). Igualmente, a mudança para outro AP também pode desencadear um agravamento da sintomatologia psicótica. Assim, numa extensa revisão sistemática conduzida por Zhe Lu t al, concluiu-se que a abordagem mais eficaz foi a administração adjuvante de Aripripazol <5mg por dia. Não obstante, uma abordagem promissora, mas ainda pouco explorada e com alguns efeitos secundários associados, é a toma adjuvante de vitamina B6 que promove a produção de dopamina e a ação inibitória da mesma nos recetores de dopamina da hipófise, inibindo a síntese de PRL (28).

A HPRL, como consequência negativa associada à toma de APT, é considerada como uma das principais causas de DS em doentes com esquizofrenia, porém mesmo os APA, cujos efeitos antagonistas de D2 diferem, também se encontram associados a sintomas de DS, refletindo a heterogeneidade da etiopatogénese deste fenómeno, o qual ainda não é totalmente compreendido (29). Do mesmo modo, alguns estudos não encontraram relação entre HPRL e DS, nem DS e níveis baixos de testosterona ou estradiol, o que reforça a complexidade e mecanismos ainda não totalmente esclarecidos, assim como a existência de outros aspetos e implicações associados à toma de AP, que não só a HPRL, tipicamente associada à toma de diversos AP (29). Assim, quando se fala de DS associada à toma de AP, existem outros fatores que contribuem para tal.

3.2. Papel dos Efeitos metabólicos

A síndrome metabólica conta com uma prevalência elevada (varia de 28,8% a 44,6% em diversos estudos) em doentes a fazer AP, particularmente APA, tal como se consegue observar na tabela 1. Comparando-se a prevalência de síndrome metabólica em doentes a tomar APA, não especificando fármacos individualmente, com indivíduos que não estejam a tomar AP, verificou-se que 40% dos primeiros tinham síndrome metabólica, face a apenas 15% dos que não estavam sob terapêutica com AP (29,45). Síndrome metabólica define-se como um conjunto de fatores de risco, que contribuem para o desenvolvimento de patologias cardiovasculares, DM2 entre outras, nomeadamente a presença de pelo menos 3 dos seguintes (46):

- aumento da circunferência abdominal, adaptado a cada país;
- aumento dos triglicéridos $\geq 150\text{mg/dL}$ (ou estar sob terapêutica específica);
- diminuição de colesterol de lipoproteínas de alta densidade $<40\text{mg/dL}$ para homens e $<50\text{mg/dL}$ para mulheres;
- hipertensão arterial (ou em tratamento específico);
- glicemia em jejum $\geq 100\text{mg/dL}$ (ou estar em tratamento específico)

Está bem documentado a associação entre síndrome metabólica e DS na população em geral, como por exemplo a presença de disfunção erétil é quase 3 vezes mais frequente em pessoas com síndrome metabólica, assim como, quando comparado com um grupo sem DS, os doentes com DS tinham maior glicémia, insulinémia e resistência à insulina (29,44). Uma vez que o uso de APA no tratamento de esquizofrenia a longo prazo se tornou a rotina, surgiram novos desafios, tais como a forte relação que existe entre o uso de APA e o ganho de peso, DM2 e dislipidemias. Este facto é particularmente verdade com o uso de Olanzapina, mas também de Clozapina que, em diversas análises sistemáticas, se mostraram os com maior risco de ocorrência destes fenómenos; sendo que, por ordem decrescente, a Quetiapina, a Risperidona e a Paliperidona demonstraram riscos menores e o Aripripazol ainda menores, particularmente no ganho de peso e dislipidemia, porém não totalmente desprovido dos mesmos (45,47). Por outro lado, o Haloperidol e outros APT demonstram riscos inferiores neste campo, mas não totalmente desprezáveis (47). Infelizmente, apesar de ser uma problemática com grande importância, os riscos metabólicos associados aos APA ainda não são totalmente compreendidos, particularmente o impacto da exposição cumulativa ao longo do tratamento, visto os doentes serem medicados maioritariamente por longos períodos ou, inclusive, para o resto da vida (47).

De facto, uma extensa revisão sistemática conduzida por Lauren Hirsch et al., que após exclusão analisou 48 estudos, verificou que a Olanzapina e Quetiapina eram os únicos APA associados a um aumento de pelo menos de 7% do peso. O Aripripazol não demonstrou um risco acrescido, quando comparado à toma de APT, sendo que o contrário aconteceu com a Risperidona. Porém, não se conseguiu estabelecer uma relação com a Clozapina (45). Similarmente, num estudo levado a cabo por Jacob Spertus et al. concluiu-se que, relativamente ao ganho de peso, a *odds ratio* do grupo a realizar terapia com Olanzapina era de 4,66 (relativamente a um grupo sem fármaco), 2,19 para a Paliperidona e 2,12 para a Risperidona, culminando para que a probabilidade de experienciar excesso de peso com a toma de Olanzapina seja de 12,6% (47). Uma vez que 42,2% dos doentes a tomar AP relatou ganho de peso, demonstra a importância da gestão desta problemática, sendo necessária uma avaliação rotineira do peso, circunferência abdominal, pressão arterial, perfil lipídico e glicémia em jejum aos doentes que estejam sob terapêutica com AP (10,11,48)

A principal relação estudada, englobada na síndrome metabólica, é a associação de toma de AP com a DM2, sendo que a Olanzapina demonstrou ser o fármaco mais associado, com um risco relativo 3 vezes superior face a doentes sem qualquer fármaco. Dados semelhantes foram encontrados com a toma de Clozapina, contudo achados mais heterogêneos foram reportados com a toma de Risperidona e Quetiapina. Bem como, achados sobre o Aripripazol foram inconsistentes, com um estudo a demonstrar uma relação positiva entre a toma de Aripripazol e DM2, porém outro estudo não encontrou nenhuma relação (45). De salientar que, de forma semelhante com a população em geral, indivíduos com DS têm índices de resistência à insulina superiores, do que aqueles sem DS (44). Apesar dos mecanismos envolvidos ainda não serem totalmente compreendidos, a resistência à insulina assume um papel na inflamação e disfunção endotelial, culminando em doenças cardiovasculares. Deste modo, a resistência à insulina afeta

a produção de óxido nítrico e, conseqüentemente a vasodilatação, atuando negativamente na função sexual masculina e feminina (via disfunção erétil e disfunção no relaxamento vascular vaginal, respetivamente); além de que, a resistência à insulina interfere com a síntese de globulinas ligadoras de hormonas sexuais (44).

A dislipidemia, como preditor de doença cardiovascular e lesão endotelial, também impacta severamente a função sexual. Como os AP têm um efeito no peso corporal e ingesta alimentar, isto culmina para que haja uma alteração no metabolismo lipídico (49). Apesar da relação entre dislipidemia não ser muito estudada, novamente a toma de Olanzapina tem um risco acrescido no desenvolvimento de dislipidemia, quando comparado com APT. De notar que, não houve uma relação com a toma de Clozapina e que os achados com a Risperidona e Quetiapina são inconsistentes (45).

Como se pode observar na tabela 1, consegue-se afirmar que, no geral, os APA têm um maior impacto no ganho de peso e efeitos metabólicos. Ganho de peso, Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) e dislipidemia são componentes da síndrome metabólica, os quais são tipicamente associados à toma de APA, com exceção de alguns fármacos em específico, nomeadamente o Aripripazol. Contudo os APT não estão desprovidos deste risco, sendo necessária uma avaliação rotineira do peso, circunferência abdominal, pressão arterial, perfil lipídico e glicémia em jejum aos doentes que estejam sob terapêutica com AP (11,12).

3.3. Papel dos efeitos extrapiramidais

De relevância ainda é a associação entre a DS e efeitos extrapiramidais (nomeadamente acatísia, rigidez, bradicinesia, tremor e distonia aguda) induzidos por AP, particularmente APT, já que estes interferem com a transmissão de dopamina na via nigroestriada, produzindo sintomas parkinsonianos-like (10,11). Porém, os riscos dos APA não são desprezíveis, especialmente da Risperidona.

Num estudo transversal conduzido por Shettima et al., concluiu-se que a DS era vista em cerca de 41% dos doentes com efeitos extrapiramidais, comparado com apenas 29,6% sem efeitos a reportarem sinais de DS (23). Os impactos dos efeitos extrapiramidais, como a rigidez, bradicinesia e tremor prejudicam a mobilidade no geral dos indivíduos e, como tal, exercem um efeito deletério durante a prática sexual (21,27), a qual exige algum grau de destreza motora. Porém, se se analisar o motivo pelo qual estes sintomas surgem, rapidamente se percebe que a via nigroestriada é comprometida pelo antagonismo dopaminérgico, sendo a razão idêntica pelo qual a via mesolímbica da recompensa, que está envolvida na DS, é afetada (23).

A particular relevância dos efeitos extrapiramidais, na esfera sexual, recai na maior probabilidade de reporte e procura de cuidados médicos sobre estes efeitos adversos, bem como na maior facilidade de deteção destes sinais pelos clínicos, em detrimento de aspetos sobre a saúde sexual que permanecem subreportados e subexplorados. Assim, a avaliação da HPRL e de DS em doentes que reportam queixas de efeitos extrapiramidais torna-se fundamental, permitindo minimizar eventuais efeitos secundários e, como tal, ser um forte aliado para otimizar a adesão à terapêutica (23).

3.4. Outros efeitos dos AP

Por outro lado, é importante notar que os AP têm ação nos recetores adrenérgicos e colinérgicos periféricos (29). O sistema nervoso parassimpático está envolvido no ingurgitamento vulvar e na ereção peniana, via dilatação do tecido erétil por libertação de acetilcolina, óxido nítrico (o qual subsequentemente ativa a enzima guanilil ciclase, causando formação de monofosfato cíclico de guanosina, molécula essencial para o relaxamento das artérias penianas e malhas trabeculares) e outros péptidos vasoativos; sinais parassimpáticos também estão na base da lubrificação mucosa, via glândulas de *Bartholin* e vaginais, na mulher, e pelas glândulas bulbouretrais e uretrais, no homem, lubrificação a qual é essencial para uma atividade sexual satisfatória (50–52). Por outro lado, o orgasmo, traduzido pela ejaculação no homem e clímax feminino, é mediado via sistema nervoso simpático que conduz à contração rítmica dos músculos pélvicos e um conjunto de mecanismos que contribuem para a ejaculação no homem e sensação de plenitude em ambos os sexos (50–52). Visto que os AP interferem com a sinalização periférica colinérgica (parassimpática) e adrenérgica (simpática), pode culminar em alterações nos processos fisiológicos englobados na resposta provocada pela excitação sexual, nomeadamente na ereção peniana, lubrificação vaginal, ingurgitamento vulvar e orgasmo. Outros efeitos anticolinérgicos, particularmente xerostomia, obstipação, retenção urinária, entre muitos outros, são reportados com frequência pelos doentes a tomar AP, porém a sua exploração foge do âmbito desta dissertação.

Além disso, algumas destas substâncias apresentam qualidades sedativas mediadas pelos seu efeitos anti-histamínicos (sem grande diferença entre APT e APA), o que pode resultar numa diminuição da atividade sexual, porém este efeito tende a atenuar com o decorrer do tempo de terapia (10,11,29).

3.5. Relação com a dosagem de AP e efeitos função sexual e considerações finais

Por todas estas razões, é necessário implementar sistemas de monitorização de efeitos adversos em pacientes a realizar terapia com AP, ajustando bem a dose, evitando-se a polifarmácia destes fármacos, uma vez que a polifarmácia foi associada a um aumento substancial do risco de DS (14,46,48). De salientar a importância do controlo de peso, perímetro abdominal, perfil glicémico e lipídico, bem como avaliações dos níveis de PRL e de queixas relacionadas com a DS, não negligenciando outros sinais e sintomas, nomeadamente efeitos extrapiramidais, sonolência e quaisquer outros que possam vir a aparecer.

Para terminar a problemática da toma de AP e a sua relação com a DS e, visto que uma entre as diversas abordagens para melhorar sinais e sintomas de DS consiste em reduzir a dose de AP (não comprometendo a sua eficácia terapêutica), torna-se importante averiguar a relação entre a dose de AP consumida e o aumento de DS (53).

Existe uma relação entre o aumento da dose da maioria dos AP e o aumento da prolactinémia, particularmente com Haloperidol, Paliperidona e a Risperidona, sendo que doses

mais altas estão associadas a uma maior probabilidade e a níveis mais altos de PRL, excetuando-se fármacos como a Quetiapina, Clozapina e Aripripazol cujo impacto na elevação da PRL é mínimo ou, inclusive, exercer um efeito negativo na prolactinémia, como já visto anteriormente (40,53).

Similarmente, numa análise sistemática conduzida por *Hiro Yoshi Takeuchi* conclui-se que, apesar da eficácia a gerir sintomas psicóticos seja superior, doses crescentes de AP, superiores à dose mínima eficaz, parecem aumentar a probabilidade, mas não tanto a severidade (achados mais inconclusivos), de desenvolver sintomas extrapiramidais, como bradicinesia, rigidez e acatísia; adicionalmente, conseguiu estabelecer uma relação dose-efeito com o efeito adverso de sonolência, sendo que doses crescentes dos AP resultam em maior incidência de sonolência (54). Contudo, outro aspeto relevante como a discinesia tardia é algo controverso, uma vez que apesar da redução da dose do AP parecer melhorar a clínica de discinesia tardia, os achados não são claros (55).

No que concerne os efeitos metabólicos, começando pelo aumento de peso, uma meta-análise, de 14 testes randomizados controlados, avaliou os efeitos de doses cumulativas de Risperidona, Paliperidona e Olanzapina no ganho de peso excessivo, por comparação com até 30g de doses equivalentes de Clorpromazina, elaborando curvas de dose-efeito. Apesar de os resultados não serem tão evidentes, todos os 3 AP demonstraram que, em doses crescentes, aumentam a probabilidade de ter um ganho de peso $\geq 7\%$, sendo que a relação foi particularmente demonstrada com a Olanzapina, em que aos 10g de dose equivalente de Clorpromazina existia uma probabilidade de 16,1% de induzir ganho de peso indesejado, contudo aos 20g esta probabilidade sobe para 46,8% (47). Igualmente, outra meta-análise chegou a resultados semelhantes, contudo alertou para a imprecisão de alguns estudos, no que concerne a distinção exata do AP administrado, levando a alguns resultados sobre o ganho de peso misturados para vários AP em simultâneo (40,56).

Apesar da influência dos fármacos AP e o surgimento de DM2, particularmente os APA, não existem muitos estudos a explorar a sua relação com a dose crescente de AP. Contudo, a Olanzapina, Risperidona e Quetiapina exibem uma relação dose-dependente com o risco de desenvolver DM2, sendo que o mesmo não acontece com Aripripazol (40). De facto, num estudo em que foram englobados 91,185 adolescentes e adultos jovens que foram expostos a APA e estratificados em 4 grupos de acordo com a dose diária definida cumulativa, chegou-se à conclusão de que os grupos com maiores doses tinham um risco superior de desenvolver DM2 na vida adulta (*hazard ratio* de 1.15 no grupo com dose diária definida cumulativa <30 e *hazard ratio* de 1,91 no grupo com dose >365) (57).

No que concerne os efeitos dos AP no perfil lipídico, apesar de ser uma associação modesta, estudos reportam que doses crescentes de AP, como a Olanzapina, Quetiapina, Risperidona ou Haloperidol estavam associadas com valores menos favoráveis de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta e baixa densidade. Bem como, existe uma associação entre doses mais elevadas de AP e aumento da probabilidade de prescrição de medicação hipolipemiante (40).

Face o exposto, não é de estranhar que o aumento da dose dos AP esteja relacionado com aumento do aparecimento de DS, particularmente com fármacos como a Olanzapina e Risperidona (40). Assim, salienta-se a importância para que sejam prescritas as doses terapêuticas mínimas para o controlo sintomático da esquizofrenia, de modo que se limitem a probabilidade de aparecimento de efeitos adversos, nomeadamente a DS.

4. Impacto de fatores relacionados com a própria patologia

Como já foi referido anteriormente, o uso de AP não é a única justificação para a DS em doentes diagnosticados com esquizofrenia, sendo que existem muitos estudos que reportam níveis mais elevados de DS em doentes diagnosticados com esquizofrenia não medicados, quando comparado com indivíduos sem patologia psiquiátrica (19). A DS nestes doentes envolve também todas as áreas da atividade sexual, particularmente relacionado com a redução da libido e desejo sexual, sendo que já se encontra presente em muitos doentes no início da doença e em doentes não medicados (17,33,58). A título ilustrativo, num pequeno estudo levado a cabo por Sabry et al., 64% dos doentes recentemente diagnosticados com esquizofrenia (foram excluídos vários fatores que pudessem influenciar a função sexual, como abuso de substâncias, comorbilidades de patologia depressiva, fatores metabólicos, etc.), ainda não medicados com AP, reportaram alguma forma de DS, contra apenas 12% do grupo de controlo saudável (58).

4.1. Níveis de prolactina

Mesmo em doentes não medicados, num primeiro episódio de psicose, os níveis de PRL são consistentemente mais elevados do que em pessoas saudáveis, logo, como já foi explorado anteriormente, a HRPL assume um papel importante na DS, ilustrando que os próprios mecanismos fisiopatológicos da doença estão envolvidos na DS (59,60). Estes achados foram recentemente analisados, numa revisão sistemática, por Aymerich et al., tendo concluído precisamente que, com diferentes magnitudes, existe uma HPRL em doentes com o primeiro episódio de psicose, sugerindo ainda uma exploração mais aprofundada, de modo a averiguar se a PRL poderá ser utilizado como um biomarcador da doença (61).

4.2. Comorbilidades no doente com esquizofrenia

Doentes diagnosticados com esquizofrenia têm uma maior incidência de comorbilidades associadas, bem como maior prevalência de problemas de abuso de substâncias (valores a rondar os 41,7% dos doentes), nomeadamente tabaco, cannabis, álcool e outras drogas (odds ratio de 3,5 a 4,6, quando comparado com grupo de controlo). O abuso de substâncias está extensamente explorado, sendo a sua associação com a DS algo já demonstrado, variando o seu grau consoante a qualidade e quantidade da substância utilizada (13,33). Hunt et al., numa extensa revisão sistemática que alberga uma análise de artigos desde 1990 a 2017, verificou que cerca de 42% dos doentes com esquizofrenia tinham alguma perturbação de abuso de substâncias (62).

Muitos estudos comprovam que os doentes diagnosticados com esquizofrenia são mais propensos a desenvolver síndrome metabólica (risco duas a três vezes superior à população em geral), outras endocrinopatias, doenças cardiovasculares, pulmonares e do sistema imunitário (2,3,22,33,47,63). Uma meta-análise de 15 estudos *case-control*, com o objetivo de estudar as alterações na homeostase glicémica, comparou 731 doentes com esquizofrenia previamente não medicados com 614 saudáveis, tendo concluído que os doentes com esquizofrenia tinham níveis mais elevados de glicose plasmática em jejum, maior insulinemia em jejum, maior resistência à insulina e valores mais elevados de glicose plasmática após teste de tolerância oral com glicose. Estes achados comprovam que existe um risco aumentado de desenvolver DM2 em doentes com esquizofrenia, não apenas pelos efeitos dos AP, mas também por fatores relacionados com a genética e estilo de vida (64). Distúrbios metabólicos, como a dislipidemia, insulino-resistência, índice cintura/anca aumentado, entre outros, são comuns em doentes com primeiro episódio psicótico (posteriormente diagnosticados com esquizofrenia), não expostos a AP, existindo uma plethora de fatores que contribuem para este facto nomeadamente um estilo de vida sedentário, abuso de substâncias, dieta alimentar pobre, acesso limitado aos cuidados médicos no geral e fatores da doença psiquiátrica em si, ainda parcamente conhecidos (4). Como já foi abordado, é bem conhecida e estudada o profundo impacto que estas alterações metabólicas têm na função sexual.

Alguns fatores envolvidos na etiogénese da síndrome metabólica na esquizofrenia, podem estar intimamente envolvidos nos mecanismos patológicos da própria esquizofrenia em si, como por exemplo variações genéticas comuns a ambas, disfunções imunológicas/inflamatórias, desequilíbrios no stress oxidativo, fatores de crescimento neuronal e hormonas sexuais, que fogem do âmbito desta dissertação, também se conjectura que estejam igualmente envolvidos nos mecanismos da esquizofrenia e síndrome metabólico (4).

4.3. Estigma e institucionalização dos doentes com esquizofrenia

Intimamente relacionado com a esquizofrenia está o estigma, quer seja o estigma internalizado do doente esquizofrénico para o próprio, quer seja o vigente na população em geral (incluindo eventuais parceiros sexuais) para com os doentes mentais, particularmente para com a esquizofrenia (13). O estigma do próprio está associado a medos e inseguranças no que concerne a sua sexualidade e adequação na sociedade, resultando numa internalização de pensamentos destrutivos que são seres incapazes de estabelecer uma relação emocional e sexual adequada com os outros, impedindo ativamente que estes doentes procurem estabelecer novos contactos e relações, sob pena de serem rejeitados pelo outro (65,66).

Adicionalmente, Jager et al. relatou que mais de dois terços dos participantes experienciaram algum tipo de estigma de terceiros, incluindo um terço dos mesmos referiu estigmatização e rejeição por parte de amigos e contactos íntimos após um episódio psicótico, ou após revelarem a sua patologia. Resultando, a que haja uma própria internalização do estigma e

medo de futura discriminação (cerca de 60% reportam receio de discriminação futura (13)) aquando na procura de novas relações, induzindo pensamentos que, em virtude dos seus problemas, podem não ser objeto de apreço por parte de terceiros (66). Notoriamente, isto leva à criação de problemas de autoconfiança que existem em maior grau nestes doentes (em comparação com a população em geral), culminando para que cerca de 30% destes participantes não tenham tido uma relação sexual por mais de 7 anos (19,66). De facto, muitos doentes, apesar de manterem o desejo sexual, evitam ingressar em atividades sexuais por estigma e falta de autoconfiança (67).

A institucionalização e longos períodos de hospitalização, ambos eventos frequentes em doentes com esquizofrenia, desempenham um obstáculo à formação de relações interpessoais íntimas (13,19). Em comparação com um grupo de controlo, os doentes institucionalizados demonstraram menor interesse na atividade sexual, diminuição da frequência de atividade sexual, bem como menor prazer decorrente da mesma; aspetos os quais, tornam-se mais evidentes à medida que os períodos de institucionalização se prolongam (15). Claramente, a falta de privacidade e de potenciais parceiros não favorecem a ocorrência de encontros de cariz sexual (13). Em adição, ambientes pouco estimuladores e com conotação depreciativa, tais como os hospitais, podem aumentar alguns sintomas negativos, os quais, por sua vez, agravam a função sexual (15). Além de que, aquando da desinstitucionalização, muitas vezes não são atendidas as necessidades particulares de reinserção adequada na sociedade, contribuindo para a parca recuperação funcional dos doentes com esquizofrenia. Adicionalmente, a exclusividade na habitação com os seus progenitores ou familiares, igualmente não facilita a criação de um espaço privado para a exploração sexual (13).

4.4. Impacto da própria clínica da esquizofrenia

A severidade dos sintomas positivos e negativos também tem um impacto substancial na função sexual dos doentes com esquizofrenia, ilustrando que fatores da própria patologia desempenham um papel relevante na DS, já que, de uma forma geral, a frequência de DS aumenta com o incremento da severidade dos sintomas psicóticos, independentemente se é um doente com esquizofrenia há muito tempo, ou se teve recentemente o primeiro episódio psicótico (23). Globalmente, a severidade dos sintomas psicóticos é avaliada pela escala PANSS, como já foi abordado, mas que, de uma forma sumária, contém 30 perguntas, 7 das quais avaliam sintomas positivos, outras exploram 7 sintomas negativos e as restantes avaliam aspetos gerais da psicopatologia, sendo que cada item pode ser pontuado de 1 (ausência de sintoma) a 7 (extremamente severo) e, no fim, é dada uma pontuação que varia de 30 (mínimo) a 210 (máximo) (23). Na maior parte dos estudos, as pontuações totais nas questões negativas são significativamente maiores em doentes com esquizofrenia com DS (13,14,17,19,20,22,23,67,68), contudo ainda existem alguns ensaios, onde tal associação não foi comprovada (29).

A cognição social compreende áreas como inteligência emocional, reconhecimento de emoção facial, avaliação de emoção e interpretação de aspetos indiretos ligados à comunicação, sendo que um prejuízo nesta área, deteriora significativamente a recuperação funcional dos

doentes com esquizofrenia, derivado dos efeitos negativos nas relações interpessoais e integração na comunidade. A cognição social encontra-se comumente afetada em doentes com esquizofrenia, consequentemente afetando a cognição sexual, comportamento e função sexual. Os sintomas negativos estão intimamente relacionados com a DS, sendo que idealmente devem ser reduzidos ou eliminados para melhorar a função sexual (20). Realmente, os sintomas negativos estão consistentemente associados com fraca função sexual, desde os domínios do desejo sexual, função erétil e orgasmo (58,60,69,70). A anedonia, enquanto fenómeno que resulta dos défices nas várias áreas da via do desejo e recompensa, assume um papel importante na libido sexual, já que a capacidade de antecipar desejo está altamente prejudicada, bem como a capacidade, vontade e desejo de estabelecer relações interpessoais e sexuais (13,67). Indiretamente, um achado que sustenta estas afirmações é que a existência de registo de pelo menos duas recaídas está relacionada com maior DS, já que à medida que vão ocorrendo recaídas, mais deteriorada se torna a doença com predominância de sintomas negativos; contudo, à medida que vão ocorrendo mais recaídas, as doses de AP tipicamente tendem a ser maiores, o que também contribui para mais DS (22).

Pontuações maiores na PANSS estão relacionadas com menor interesse e prazer no sexo, já que sintomas como falta de motivação, inteligência emocional, deterioração cognitiva, delírios e alucinações afetam a capacidade social dos doentes e, como tal a eventual formação de relações íntimas e encontros sexuais, daí decorrentes (19,69). Alguns doentes reportam que evitam relações românticas ou encontros sexuais para manter uma estabilidade da saúde mental, já que, desta forma, conseguem evitar as emoções intensas positivas que podem surgir ao estar apaixonado e as negativas associadas aos desgostos amorosos (13). Similarmente, o embotamento afetivo e alogia também podem contribuir para uma maior dificuldade em estabelecer uma conexão interpessoal, além de que muitos doentes ficam assoberbados pela presença de outras pessoas, particularmente quando se trata com potenciais parceiros sexuais, sentindo-se indivíduos inadequados e não aptos para desenvolverem tais atividades, conceitos estes já explorados (17,67).

Na esmagadora maioria dos ensaios, verificou-se uma correlação consensual de DS com os sintomas negativos e cognitivos. Não obstante, no que diz respeito à relação de DS com os sintomas positivos, esta é contraditória, em que alguns ensaios clínicos e revisões reportam uma relação protetora entre sintomas positivos e função sexual, porém muitos outros referem o contrário (67). De salientar ainda, muitos artigos não reportam uma relação estatisticamente significativa, salientando uma necessidade de exploração mais profunda deste assunto (70).

Por um lado, é descrito uma associação negativa entre sintomas positivos e função sexual, sendo que, numa revisão narrativa conduzida por Jager et al., cerca de 18% dos doentes após um episódio psicótico sentiu-se envergonhado com os seus comportamentos, o que impactou negativamente a sua expressão sexual. Da mesma forma, encontrou que 14% dos doentes tiveram uma diminuição de pensamentos sexuais (66). Dembler et al., verificou uma associação positiva entre sintomas positivos e disfunção orgásmica (60). De referir ainda que os comportamentos e pensamentos desorganizados estão associados com pior função sexual no geral, particularmente as áreas do desejo e excitação (59).

Os conteúdos das alucinações e delírios desempenham também um papel relevante, já que, geralmente, alucinações auditivas tendem a interferir com o desejo sexual, porém alucinações cinestésicas de natureza sexual, delírios erotomaníacos e relacionados com a identidade sexual contribuem para alguns doentes reportarem estados de hipersexualidade, com aumento súbito da libido (15,70). Assim, Jager et al. também verificou que 32% dos doentes experienciaram uma hipersexualidade, contudo, destes, um quinto perdeu a noção dos próprios limites, tornando-os vulneráveis a comportamentos sexuais de risco e a eventos traumáticos (66).

5. Impacto dos fatores sociodemográficos

5.1. Diferenças relacionadas com o sexo biológico

O papel do sexo na DS em doentes com esquizofrenia ainda não é muito bem compreendido, visto que, na maioria dos trabalhos de investigação, as doentes do sexo feminino estão sub-representadas, assim como, em muitos estudos que exploram a relação da DS na patologia psiquiátrica, não consideram o sexo como um fator relevante a ser tomado em conta (71). Da mesma forma, existem resultados dispares e inconsistentes em que alguns estudos reportam prevalências maiores de DS em mulheres em todos os domínios (23,44,65), outros concluíram o oposto (até porque o estrogénio, hormona sexual feminina, exerce um efeito neuroprotetor na esquizofrenia, melhorando os défices cognitivos(15)), sendo que em alguns não houve qualquer diferença (22). A principal queixa reportada pelos homens foi a disfunção erétil, sendo que na mulher prevalecem problemas relacionados com o desejo, seguido da satisfação prazerosa decorrente do ato sexual (22).

Estão bem estabelecidas as diferenças relacionadas com o sexo e as distintas respostas aos AP, intimamente ligadas à farmacocinética e farmacodinâmica dos AP, visto que existem diferenças físicas com o peso e percentagem de massa gorda entre homens e mulheres, que influenciam o metabolismo de fármacos lipossolúveis (71). Pelo facto de as mulheres possuírem uma maior percentagem de massa gorda, leva a que, inicialmente, haja uma maior distribuição do fármaco pelo volume de tecido adiposo, contudo, posteriormente, existe uma libertação subsequente do AP pelo tecido adiposo, culminando a que os níveis circulantes de AP sejam superiores nas mulheres. Similarmente, o metabolismo dos AP é realizado maioritariamente no fígado, sendo que os processos de oxidação, via enzimas do citocromo P450, e os processos de conjugação são mais lentos nas mulheres (72). Tudo isto culmina, para que as mulheres, em comparação com os homens, tenham uma maior biodisponibilidade e uma eliminação mais lenta do fármaco, resultando numa concentração superior e mais efeitos secundários associados à toma dos AP.

Desta forma, vários estudos demonstram que as mulheres, sob AP, têm níveis mais elevados de PRL, justificado pelos níveis basais mais elevados nas mulheres aliado a uma maior vulnerabilidade à HRPL induzida por AP (20,23,44). Os efeitos da HPRL na função sexual já foram previamente abordados, logo este fenómeno contribui para que, na maior parte dos ensaios clínicos, a DS seja mais acentuada nas mulheres.

A associação do sexo com a incidência de síndrome metabólica na esquizofrenia ainda é controversa e os resultados são escassos (apesar da maioria dos estudos reportarem piores parâmetros metabólicos nas mulheres (73), outros demonstram o oposto(74)) (4). Se por um lado os homens, sem influência da terapêutica com AP, tendem a ter mais excesso de peso, quando comparado com as mulheres, os resultados invertem-se quando se comparam os mesmos grupos enquanto estão a realizar terapia com AP. As mulheres sob a toma de AP têm

índices de massa corporal superiores aos dos homens (75), sendo que as mulheres têm um risco 4,94 vezes superior aos dos homens de ganho de peso após o início da toma de AP (4). Da mesma forma, os homens sob AP também demonstraram ter níveis de glicemia inferiores e níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade superiores às mulheres, o contrário do que seria expectável no indivíduo saudável devido ao efeito protetor do estrogénio (4,44). Além do impacto direto dos efeitos metabólicos secundários dos AP terem uma maior influência nas mulheres, também a HPRL, que é mais sentida nas mulheres, tem um efeito auxiliar na contribuição para estes achados.

De referir ainda que, dependendo das normas sociais e enquadramento cultural de cada país, particularmente na cultura ocidental, as mulheres são mais prováveis de reportar insatisfação marital e consequentes impactos na função sexual que os homens, o que pode contribuir para que, em muitos estudos, levados a cabo em populações ocidentais, as mulheres tenham níveis mais elevados de DS que os homens (23).

Por fim, outro fator que pode estar relacionado com o facto de as mulheres com esquizofrenia demonstrarem piores níveis de DS, é que estas são mais prováveis, quando comparadas com mulheres da população em geral (risco cerca de 6 a 9 vezes superior (15)), de terem sido vítimas de algum abuso sexual da infância ou de violência doméstica (19). Apesar de as amostras de doentes não serem significativas, estudos mais pequenos relatam que até cerca de um terço a metade das mulheres com esquizofrenia experienciaram algum tipo de contacto sexual indesejado, comparado com 4% dos homens (13,15). Apesar da ligação entre trauma sexual e DS em doentes com patologias psicóticas ainda não estar desenvolvido, este pode ser outro motivo adjuvante que contribui para algumas disparidades que existem entre os sexos, particularmente por afetar a própria imagem sexual e autoconfiança, bem como afetar a expressão da sexualidade (66).

5.2. Idade

A idade é um fator já conhecido para a DS, não apenas na população em geral, mas também se revelou importante nos doentes com esquizofrenia. Com o aumento da idade e o curso crónico da doença, os doentes podem sofrer de certas condições físicas como DM2, hipertensão arterial que influenciam diretamente a função sexual (21). Doentes com esquizofrenia de longa data reportaram mais DS em todos os domínios, do que aqueles com diagnóstico mais recente, muito derivado da exposição prolongada a AP e às próprias características da doença, explorado anteriormente (24,44). Contudo, alguns estudos referem que não existe uma associação entre a duração do tratamento com AP e agravamento da DS, salientado a importância de ensaios de seguimento a longo prazo destes doentes (44). De referir ainda, que o surgimento da patologia na adolescência pode interferir com a maturação sexual e a aquisição de *skills* psicossociais, os quais podem também ser fatores adjuvantes para o desenvolvimento de DS (66,69).

5.3. Estado Civil

Adicionalmente, um outro fator com papel de relevo é o casamento, ou o simples facto de ter um parceiro. Como se abordou anteriormente, a componente de intimidade de casal é bastante relevante para a atividade sexual. As taxas de casamento em pessoas esquizofrenia são francamente inferiores à população em geral e até mesmo quando confrontado com outros doentes com patologias do foro mental (num estudo conduzido por Joaquín C. Martín et al., apenas 19% dos doentes viviam com um parceiro sexual (29)), sendo que ainda são menores nos doentes do sexo masculino, quando comparado com as doentes do sexo feminino (13,76); realmente, como os homens têm um pico de incidência da doença em idades inferiores, a probabilidade de arranjam outra pessoa, com a qual estabeleçam uma relação sexual/relação matrimonial é inferior (44). De facto, doentes que eram casados, ou que tinham algum parceiro sexual reportaram menores DS e uma maior satisfação sexual (22,44), muito derivado do facto de pessoas casadas terem mais oportunidades de desenvolverem atividades sexuais, o que pode constituir um contra-argumento para a exposição prévia acerca das mulheres experienciarem taxas de DS mais elevadas. Similarmente, Fanta et al. descreve que doentes não casados são quatro vezes mais prováveis de desenvolver DS, comparado com casados, muito devido a que pessoas solteiras tenham uma atividade sexual infrequente e, como tal, naturalmente uma diminuição provável da frequência de desejo sexual (22).

Não obstante, quando a patologia se desenvolve durante o casamento, esta tem um papel substancialmente negativo na saúde do matrimónio, com deterioração da relação, culminando em taxas de separação e divórcio em doentes com patologia psiquiátrica (76). Mesmo quando o casal se mantém juntos, a própria intimidade sexual pode deteriorar e, em estudos pequenos, alguns parceiros demonstraram desejos de procura de relações extramatrimoniais, ilustrando o possível impacto emocional significativo que pode ter nos doentes com esquizofrenia e, conseqüentemente, agravar a condição mental, especialmente nas mulheres (13,76). Assim, o casamento exerce um efeito bivalente, sendo que se por um lado é um fator protetor da atividade sexual e até da própria patologia em si, já que uma boa rede de apoio é essencial, por outro pode ser uma grande fonte de stress e desgosto, agravando ainda mais a esfera da saúde sexual do individuo já fragilizado.

5.4. Influência cultural/religiosa

Por fim, uma breve referência à influência cultural/religiosa, cujo papel é nitidamente importante e influencia grandemente o comportamento sexual e, como tal, a DS. Existe uma diferença colossal de DS entre países ocidentais e orientais, sendo que a prevalência de DS é muito superior na Europa. Além de a mulher ter claramente um papel socialmente inferior em muitas comunidades orientais, os casamentos forçados e com múltiplas parceiras leva a que, particularmente na mulher, as taxas de DS sejam subreportadas nestes países (15). De acrescentar, que muitos países asiáticos e africanos têm uma visão sobre o sexo extremamente

conservadora, tornando-o um assunto *taboo* muito pouco abordado na prática clínica e, como tal, as taxas de DS nestes países são muito baixas (21,25,67).

6. Conclusões finais e perspectivas futuras

As DS, sobretudo as perturbações de desejo sexual, têm uma prevalência aumentada na população psiquiátrica devido à própria fisiopatologia das doenças, sintomatologia psiquiátrica e fármacos psicotrópicos. Apesar disto, a taxa de prevalência de DS nos diversos estudos é extremamente variável, muito devido ao facto de não existir uma uniformização na avaliação da DS, levando a que alguns autores sigam os critérios de diagnóstico de DS da DSM-5-TR e obtenham valores inferiores àqueles que se baseiam em questionários/entrevistas, já que os primeiros têm em conta o impacto funcional e um contexto pessoal e social mais abrangente.

Os AP exercem uma forte influência negativa na função sexual dos doentes com esquizofrenia, particularmente os APT, contudo os APA não são desprovidos de riscos (particularmente a Risperidona e a Paliperidona), quando comparado com doentes que não estejam sob terapêutica antipsicótica. Os mecanismos pelos quais os AP levam a DS são múltiplos, tais como o bloqueio na via dopaminérgica ligada à recompensa e ao desejo e que, por consequência, resultam em HPRL. A HPRL pode influenciar de forma negativa os níveis de testosterona, bem como está associada a ganho de peso, aumento de gordura corporal e particularmente o aumento da insulinémia, que está associado a um aumento da resistência à insulina a longo prazo; fatores estes, amplamente associados à DS. O Aripripazol, enquanto agonista parcial dos recetores D2 da dopamina, leva a uma diminuição drástica da prolactinémia e, conseqüentemente, é um AP eficaz para o tratamento de DS induzida por AP, atuando na normalização hormonal, melhoria da função sexual, além de aliviar a carga sintomática positiva e negativa da esquizofrenia. A síndrome metabólica, efeito secundário importante associado à toma de AP, nomeadamente os APA, assim como os efeitos extrapiramidais, efeito adverso extremamente relevante com a toma de APT (que podem dificultar a mobilidade, conseqüentemente afetando a performance sexual), são igualmente fatores pertinentes que condicionam a função sexual. Por fim, a sedação induzida pelo bloqueio histaminérgico e o bloqueio dos sistemas colinérgicos e alfa-adrenérgicos, que se encontram ligados à disfunção orgásmica e ejaculatória, bem como função erétil, ingurgitamento vulvar e lubrificação em ambos os sexos, contribuem negativamente para este fenómeno. Assim, salienta-se a importância para que sejam prescritas as doses terapêuticas mínimas necessárias de AP, visto que quanto maior a dose, maior a probabilidade de aparecimento de efeitos adversos, como a DS.

Doentes diagnosticados com esquizofrenia nunca medicados com AP apresentam igualmente prevalência de DS superior, quando comparados com pessoas sem patologia psiquiátrica. Isto justifica-se pelo facto de estes indivíduos possuírem níveis de PRL consistentemente mais elevados do que em pessoas saudáveis; uma maior prevalência de problemas de abuso de substâncias (como tabaco, cannabis e álcool); maior propensão a desenvolver comorbilidades como síndrome metabólica, endocrinopatias (particularmente um risco acrescido de desenvolver DM2), doenças cardiovasculares, pulmonares, etc; existência de estigma, quer seja o internalizado para o próprio, quer seja o vigente na população em geral;

longos períodos de institucionalização e hospitalização. Todos estes fatores contribuem para criar barreiras fisiológicas, psicológicas e sociais para a prática de atividades sexuais.

A severidade dos sintomas positivos e negativos também tem um impacto substancial na função sexual dos doentes com esquizofrenia. Os sintomas negativos, particularmente a anedonia, estão consistentemente associados com fraca função sexual, desde os domínios do desejo sexual, pela fraca capacidade de antecipar o desejo e fraca vontade de estabelecer relações sexuais, mas também a própria função erétil e orgasmo. Em relação aos sintomas positivos, apesar de mais controverso, muitos ensaios clínicos e revisões reportam uma relação negativa entre sintomas positivos e função sexual, porém outros referem o contrário. A própria recuperação funcional também está intimamente relacionada, pese embora não exclusivamente, com a intensidade e frequência da sintomatologia dos doentes, a qual tende a ser precária, nomeadamente nos primeiros anos da doença. Todos estes aspetos conduzem a prevalências de DS superiores em doentes com esquizofrenia.

Finalmente, os próprios fatores sociodemográficos como o sexo biológico, idade, estado civil e panorama cultural e religioso vigente (este último muito pelo facto de em países orientais o sexo ser ainda um assunto muito *taboo* e, como tal, as DS são pouco reportadas), influenciam a função sexual. Parece que os doentes do sexo feminino demonstram piores níveis de DS do que os doentes do sexo masculino. Com o aumento da idade e o curso da doença, piores os níveis de função sexual. O próprio casamento constitui um fator protetor para a função sexual, porém as taxas de casamento são francamente inferiores em doentes com esquizofrenia.

Infelizmente, muitos doentes com esquizofrenia continuam a ser estigmatizados não só pelas pessoas que os rodeiam como também por muitos profissionais de saúde não psiquiatras, sendo que muitas vezes carecem de cuidados médicos gerais e monitorização de parâmetros básicos. Contribui igualmente para isto, o facto de muitos médicos desconhecerem os graves impactos na saúde física destes doentes. Não é de estranhar, que outros assuntos como a função sexual sejam descorados pelos clínicos, resultando que as DS passem despercebidas e por tratar, culminando num impacto negativo no curso da própria doença e numa afetação marcante na qualidade de vida destes doentes.

Apesar da necessidade de cuidados multidisciplinares que devem reger os pilares da abordagem terapêutica a estes doentes, o médico psiquiatra acaba por desempenhar um papel particularmente importante. Recai sobre o médico psiquiatra a obrigação de orientar e seguir a patologia psiquiátrica, contudo infelizmente em muitos casos, este é o único médico ao qual o doente esquizofrénico recorre, reforçando também o seu papel suplementar enquanto promotor geral de saúde e de literacia em saúde nestes doentes. Ainda na sua esfera de competências, cabe-lhe o papel de avaliar todas as complicações metabólicas como dislipidemias, DM, excesso de peso, complicações cardíacas, contudo muitos médicos psiquiatras têm receio em intervir nestas áreas. Não obstante, áreas da esfera pessoal e da vida diária, como comportamentos aditivos, relações amorosas e sociais e particularmente a função sexual são paulatinamente obviados pelos clínicos, dando ênfase à necessidade de reforço junto com os profissionais da importância que é inquirir os doentes sobre estes aspetos, já que muitos doentes espontaneamente não reportam problemas da índole sexual.

Mediante o exposto, a DS associada à esquizofrenia é decorrente de uma panóplia de fatores complexos (ainda não totalmente compreendidos e explorados) que se interrelacionam entre si e impactam significativamente a qualidade de vida do doente com esquizofrenia.

Pesquisas futuras devem incidir num maior número de participantes, particularmente incluir mais doentes do sexo feminino, visto que grande parte dos ensaios clínicos têm uma amostra de mulheres reduzida, de modo que se compreendam melhor as diferenças entre os sexos. Ainda existe um grande percurso a percorrer no que concerne o melhor entendimento da própria esquizofrenia em si, particularmente quais as suas bases fisiopatológicas concretas, com o propósito a que se consigam adotar medidas terapêuticas mais dirigidas, com menos efeitos secundários e mais bem toleradas pelos doentes. Espero também que esta dissertação alerte para a problemática da DS nos doentes com esquizofrenia e a importância que esta tem nas suas vidas, não só à luz dos efeitos adversos dos AP, mas também de todos os fatores aqui mencionados, os quais carecem de sustentação científica forte, em virtude de ainda serem pouco explorados nos ensaios clínicos. Um último comentário sobre a imperatividade de rastrear problemas da índole sexual em todos os doentes com esquizofrenia rotineiramente, para o qual é necessário implementar ferramentas de *screening* organizadas a nível nacional, de modo que o médico psiquiatra assistente consiga utilizar de uma forma simples e breve.

7. Bibliografia

1. Fischer AB, Buchanan WR. Schizophrenia in adults: Epidemiology and pathogenesis [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-epidemiology-and-pathogenesis?search=esquizofrenia&topicRef=6962&source=see_link#H31673355
2. Fischer AB, Buchanan WR. Schizophrenia in adults: Clinical features, assessment, and diagnosis [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-clinical-features-assessment-and-diagnosis?search=esquizofrenia&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H6053783
3. Orsolini L, Pompili S, Volpe U. Schizophrenia: A Narrative Review of Etiopathogenetic, Diagnostic and Treatment Aspects. *J Clin Med*. 2022 Sep 1;11(17).
4. Zhou Y, Song X, Guo Y, Lang X, Li Z, Zhang XY. Sex differences in metabolic disorder patterns of first-episode drug-naive patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*. 2021 Feb 1;124.
5. Yang Y, Yang Z ya, Zou Y min, Shi H song, Wang Y, Xie D jie, et al. Low-pleasure beliefs in patients with schizophrenia and individuals with social anhedonia. *Schizophr Res*. 2018 Nov 1;201:137–44.
6. Edinoff AN, Nix CA, Fort JM, Kimble J, Guedry R, Thomas G, et al. Sexual Dysfunction in Schizophrenia: A Narrative Review of the Mechanisms and Clinical Considerations. *Psychiatry International*. 2021 Dec 22;3(1):29–42.
7. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision. 5o. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2022. 113–115 p.
8. Stroup ST, Marder S. Schizophrenia in adults: Maintenance therapy and side effect management [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 10]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/schizophrenia-in-adults-maintenance-therapy-and-side-effect->

management?sectionName=SIDE%20EFFECT%20MANAGEMENT&search=esquizofrenia&topicRef=6962&anchor=H3428219192&source=see_link#H16350450

9. Stępnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current concepts and treatments of schizophrenia. Vol. 23, *Molecules*. MDPI AG; 2018.
10. Jibson DM. First-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and comparative side effects - UpToDate [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 17]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/first-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-comparative-side-effects?search=esquizofrenia&topicRef=14805&source=see_link
11. Jibson DM. Second-generation antipsychotic medications: Pharmacology, administration, and side effects - UpToDate [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 17]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/second-generation-antipsychotic-medications-pharmacology-administration-and-side-effects?search=esquizofrenia&topicRef=14805&source=see_link
12. World Health Organization. Sexual and Reproductive Health and Research [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 10]. Available from: <https://www.who.int/teams/sexual-and-reproductive-health-and-research/key-areas-of-work/sexual-health/defining-sexual-health>
13. Barker LC, Vigod SN. Sexual health of women with schizophrenia: A review. Vol. 57, *Frontiers in Neuroendocrinology*. Academic Press Inc.; 2020.
14. Dumontaud M, Korchia T, Khouani J, Lancon C, Auquier P, Boyer L, et al. Sexual dysfunctions in schizophrenia: Beyond antipsychotics. A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020 Mar 2;98.
15. Lodha P, Sousa A De. Female Sexual Dysfunction and Schizophrenia: A Clinical Review. *Journal of Psychosexual Health*. 2020 Jan;2(1):44–55.
16. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision. Washington, D.C.; 2022 Feb.
17. Barchielli B, Accinni T, Ferracuti S, Carlone L, Petrini F, Biondi M, et al. Sexual Habits and Sexual Dysfunctions in a Sample of Patients with Psychotic Disorders Compared to a Group of Healthy Adults. *J Clin Med*. 2022 Feb 1;11(3).

18. Ma MC, Chao JK, Hung JY, Sung SC, Chao IHC. Sexual Activity, Sexual Dysfunction, and Sexual Life Quality Among Psychiatric Hospital Inpatients With Schizophrenia. *Journal of Sexual Medicine*. 2018 Mar 1;15(3):324–33.
19. Basson R, Gilks T. Women's sexual dysfunction associated with psychiatric disorders and their treatment. Vol. 14, *Women's Health*. SAGE Publications Ltd; 2018.
20. Zhang Y, Tang Z, Ruan Y, Huang C, Wu J, Lu Z, et al. Prolactin and thyroid stimulating hormone (TSH) levels and sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with conventional antipsychotic medication: A cross-sectional study. *Medical Science Monitor*. 2018 Dec 16;24:9136–43.
21. Huang YH, Hou CL, Ng CH, Chen X, Wang QW, Huang ZH, et al. Sexual dysfunction in Chinese rural patients with schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2019 Jul 12;19(1).
22. Fanta T, Haile K, Abebaw D, Assefa D, Hibdye G. Assessment of sexual dysfunction and associated factors among patients with schizophrenia in Ethiopia, 2017. *BMC Psychiatry*. 2018 May 29;18(1).
23. Shettima FB, Wakil MA, Sheikh TL, Abdulaziz M, Rabbebe IB, Wakawa IA, et al. Prevalence and Correlates Of Sexual Dysfunction Among Patients With Schizophrenia Spectrum Disorder on Antipsychotic Medications in Maiduguri, Northeastern Nigeria. *Int J Psychiatry Med*. 2023;
24. Düring SW, Nielsen M, Bak N, Glenthøj BY, Ebdrup BH. Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in schizophrenia before and after six weeks of D 2/3 receptor blockade – An exploratory study. *Psychiatry Res*. 2019 Apr 1;274:58–65.
25. Zhao S, Wang X, Qiang X, Wang H, He J, Shen M, et al. Is There an Association Between Schizophrenia and Sexual Dysfunction in Both Sexes? A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 17, *Journal of Sexual Medicine*. Elsevier B.V.; 2020. p. 1476–88.
26. Hynes C, McWilliams S, Clarke M, Fitzgerald I, Feeney L, Taylor M, et al. Check the effects: systematic assessment of antipsychotic side-effects in an inpatient cohort. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020 Jan;10:204512532095711.
27. Montejo AL, de Alarcón R, Prieto N, Acosta JM, Buch B, Montejo L. Management strategies for antipsychotic-related sexual dysfunction: A clinical approach. *J Clin Med*. 2021 Jan 2;10(2):1–20.

28. Lu Z, Sun Y, Zhang Y, Chen Y, Guo L, Liao Y, et al. Pharmacological treatment strategies for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a systematic review and network meta-analysis. Vol. 12, *Translational Psychiatry*. Springer Nature; 2022.
29. Martín JC. Sexual dysfunction factors in patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: not only prolactin. Vol. 46, *Actas Esp Psiquiatr*. 2018.
30. Snyder PJ. Clinical manifestations and evaluation of hyperprolactinemia - UpToDate [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 22]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-evaluation-of-hyperprolactinemia?sectionName=CLINICAL%20PRESENTATION&search=esquizofrenia&topicRef=14805&anchor=H2&source=see_link#H2
31. Snyder PJ. Causes of hyperprolactinemia - UpToDate [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 22]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/causes-of-hyperprolactinemia?sectionName=DRUG%20INDUCED&search=esquizofrenia&topicRef=14805&anchor=H87853791&source=see_link#H87853791
32. Corona G, Rastrelli G, Bianchi N, Sparano C, Sforza A, Vignozzi L, et al. Hyperprolactinemia and male sexual function: focus on erectile dysfunction and sexual desire. *International Journal of Impotence Research* 2023 [Internet]. 2023 Jun 20 [cited 2023 Sep 22];1–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41443-023-00717-1>
33. Tasaki M, Yasui-Furukori N, Yokoyama S, Shinozaki M, Sugawara N, Shimoda K. Hypoprolactinemia and hyperprolactinemia in male schizophrenia patients treated with aripiprazole and risperidone and their relationships with testosterone levels. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021 Sep 1;41(3):379–84.
34. Kelly DL, Claxton A, Bidollari I, Du Y. Analysis of prolactin and sexual side effects in patients with schizophrenia who switched from paliperidone palmitate to aripiprazole lauroxil. *Psychiatry Res*. 2021 Aug 1;302.
35. Herder T, Spoelstra SK, Peters AWM, Knegtering H. Sexual dysfunction related to psychiatric disorders: a systematic review. *J Sex Med* [Internet]. 2023 Jun 28 [cited 2023 Sep 26];20(7):965–76. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jsxmed/qdad074>
36. Samperi I, Lithgow K, Karavitaki N. Hyperprolactinaemia. *Journal of Clinical Medicine* 2019, Vol 8, Page 2203 [Internet]. 2019 Dec 13 [cited 2023 Sep 22];8(12):2203. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/12/2203/htm>

37. Redman B, Kitchen C, Johnson KW, Bezwada P, Kelly DL. Levels of prolactin and testosterone and associated sexual dysfunction and breast abnormalities in men with schizophrenia treated with antipsychotic medications. *J Psychiatr Res.* 2021 Nov 1;143:50–3.
38. Grigg J, Worsley R, Thew C, Gurvich C, Thomas N, Kulkarni J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia: synthesis of world-wide guidelines and integrated recommendations for assessment, management and future research. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2023 Sep 22];234(22):3279–97. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-017-4730-6>
39. Drobnis EZ, Nangia AK. Psychotropics and male reproduction. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Sep 22];1034:63–101. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-69535-8_8
40. Yoshida K, Takeuchi H. Dose-dependent effects of antipsychotics on efficacy and adverse effects in schizophrenia. *Behavioural Brain Research.* 2021 Mar 26;402.
41. Synder PJ. Management of hyperprolactinemia - UpToDate [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 25]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-hyperprolactinemia?search=esquizofrenia&topicRef=14805&source=see_link#H88725190
42. Miller BJ, Claxton A, Du Y, Weiden PJ, Potkin SG. Switching patients with schizophrenia from paliperidone palmitate to aripiprazole lauroxil: A 6-month, prospective, open-label study. *Schizophr Res.* 2019 Jun 1;208:44–8.
43. Gao LJ, Guo HG, Liang ZT, Zhong XX, Zhu JC, Yang Y. Aripiprazole for drug-induced sexual dysfunction in schizophrenic males. *Zhonghua Nan Ke Xue* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Sep 25];23(7):615–9. Available from: <https://europepmc.org/article/med/29723454>
44. Wu TH, Lin CH, Goh KK, Chen CYA, Chen CH, Lane HY, et al. The Relationships Between Hyperprolactinemia, Metabolic Disturbance, and Sexual Dysfunction in Patients With Schizophrenia Under Olanzapine Treatment. *Front Pharmacol.* 2021 Aug 5;12.
45. Hirsch L, Yang J, Bresee L, Jette N, Patten S, Pringsheim T. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. Vol. 40, *Drug Safety*. Springer International Publishing; 2017. p. 771–81.
46. Doménech-Matamoros P. Influencia del uso de antipsicóticos atípicos en el síndrome metabólico. *Rev esp sanid penit* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2023 Sep 26];22(2):84–91. Available from: http://scielo.isciii.es/pdf/sanipe/v22n2/es_2013-6463-sanipe-22-02-80.pdf

47. Spertus J, Horvitz-Lennon M, Abing H, Normand SL. Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: A meta-analysis. *NPJ Schizophr*. 2018 Dec 1;4(1).
48. Hatano M, Kamei H, Kato A, Takeuchi I, Hanya M, Uno J, et al. Assessment of the latent adverse events of antipsychotic treatment using a subjective questionnaire in Japanese patients with schizophrenia. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2017;15(2):132–7.
49. Yang F, Ma Q, Ma B, Jing W, Liu J, Guo M, et al. Dyslipidemia prevalence and trends among adult mental disorder inpatients in Beijing, 2005–2018: A longitudinal observational study. *Asian J Psychiatr*. 2021 Mar 1;57:102583.
50. Hall JohnE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 13th ed. Elsevier ; 2017. 1030–1032 p.
51. Hall JohnE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Elsevier. 2017. 1051–1054 p.
52. Trovão JN, Serefoglu EC. Neurobiology of male sexual dysfunctions in psychiatric disorders: the cases of depression, anxiety, mania and schizophrenia. Vol. 30, *International Journal of Impotence Research*. Nature Publishing Group; 2018. p. 279–86.
53. Labad J, Montalvo I, González-Rodríguez A, García-Rizo C, Crespo-Facorro B, Monreal JA, et al. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2020 Aug 1;222:88–96.
54. Takeuchi H, Mackenzie NE, Samaroo D, Agid O, Remington G, Leucht S. Antipsychotic Dose in Acute Schizophrenia: A Meta-analysis. *Schizophr Bull* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2023 Oct 8];46(6):1439–58. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbaa063>
55. Ricciardi L, Pringsheim T, Barnes TRE, Martino D, Gardner D, Remington G, et al. Treatment Recommendations for Tardive Dyskinesia. <https://doi.org/10.1177/0706743719828968> [Internet]. 2019 Feb 21 [cited 2023 Oct 8];64(6):388–99. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0706743719828968>
56. Spertus J, Horvitz-Lennon M, Normand SLT. Bayesian Meta-analysis of Multiple Continuous Treatments with Individual Participant-Level Data: An Application to Antipsychotic

Drugs. Medical Decision Making [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Oct 8];39(5):583–92. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0272989X19856884>

57. Tu TH, Huang KL, Bai YM, Hsu JW, Su TP, Li CT, et al. Exposure to Second-Generation Antipsychotics and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in Adolescents and Young Adults: A Nationwide Study in Taiwan. J Clin Psychiatry [Internet]. 2019 Mar 5 [cited 2023 Oct 8];80(2):21790. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/mental/child/type-diabetes-in-youths-with-sga-exposure>

58. Sabry W, El Sayed El Taweel M, Zyada F. Sexual dysfunctions in drug-naive male patients with first-episode schizophrenia: A case-control study. Middle East Current Psychiatry. 2017;24(4):168–73.

59. Del Cacho N, Vila - Badia R, Butjosa A, Cuadras D, Rubio - Abadal E, Rodriguez - Montes MJ, et al. Sexual dysfunction in drug-naïve first episode nonaffective psychosis patients. Relationship with prolactin and psychotic symptoms. Gender differences. Psychiatry Res. 2020 Jul 1;289.

60. Dembler-Stamm T, Fiebig J, Heinz A, Gallinat J. Sexual Dysfunction in Unmedicated Patients with Schizophrenia and in Healthy Controls. Pharmacopsychiatry. 2018;51(6):251–6.

61. Aymerich C, Pedruzo B, Pacho M, Laborda M, Herrero J, Pillinger T, et al. Prolactin and morning cortisol concentrations in antipsychotic naïve first episode psychosis: A systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Dec 8];150. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36758330/>

62. Hunt GE, Large MM, Cleary M, Lai HMX, Saunders JB. Prevalence of comorbid substance use in schizophrenia spectrum disorders in community and clinical settings, 1990–2017: Systematic review and meta-analysis. Drug Alcohol Depend. 2018 Oct 1;191:234–58.

63. Campbell EC, Caroff SN, Mann SC. Co-occurring schizophrenia and substance use disorder: Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, course, assessment and diagnosis [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 10]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/co-occurring-schizophrenia-and-substance-use-disorder-epidemiology-pathogenesis-clinical-manifestations-course-assessment-and-diagnosis?search=esquizofrenia&topicRef=6962&source=see_link

64. Pillinger T, Beck K, Gobjila C, Donocik JG, Jauhar S, Howes OD. Impaired Glucose Homeostasis in First-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA

Psychiatry [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2023 Sep 10];74(3):261–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2597705>

65. Bianco CL, Pratt SI, Ferron JC. Deficits in sexual interest among adults with schizophrenia: Another look at an old problem. *Psychiatric Services*. 2019;70(11):1000–5.

66. de Jager J, van Greevenbroek R, Nugter A, van Os J. Sexual Expression and Its Determinants, in People Diagnosed with Psychotic Disorders. *Community Ment Health J*. 2018 Oct 1;54(7):1082–8.

67. Esan O, Esan A. Sexual Dysfunction Among Patients With Schizophrenia in Southwest Nigeria. *J Sex Marital Ther*. 2018 Oct 3;44(7):657–66.

68. Kumari S, MPH M, Malik M, Florival MC, Manalai MP, MD, et al. An Assessment of Five (PANSS, SAPS, SANS, NSA-16, CGI-SCH) commonly used Symptoms Rating Scales in Schizophrenia and Comparison to Newer Scales (CAINS, BNSS). *J Addict Res Ther*. 2017;08(03).

69. Ravichandran D, Gopalakrishnan R, Kuruvilla A, Jacob KS. Sexual dysfunction in drug-naïve or drug-free male patients with psychosis: Prevalence and risk factors. *Indian J Psychol Med*. 2019 Sep 1;41(5):434–9.

70. Vargas-Cáceres S, Cera N, Nobre P, Ramos-Quiroga JA. The Impact of Psychosis on Sexual Functioning: A Systematic Review. *Journal of Sexual Medicine*. 2021 Mar 1;18(3):457–66.

71. Sørup FKH, Eriksson R, Westergaard D, Hallas J, Brunak S, Ejdrup Andersen S. Sex differences in text-mined possible adverse drug events associated with drugs for psychosis. *Journal of Psychopharmacology*. 2020 May 1;34(5):532–9.

72. Lange B, Mueller JK, Leweke FM, Bumb JM. How gender affects the pharmacotherapeutic approach to treating psychosis—a systematic review. Vol. 18, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 351–62.

73. Kraal AZ, Ward KM, Ellingrod VL. Sex Differences in Antipsychotic Related Metabolic Functioning in Schizophrenia Spectrum Disorders. Vol. 8, *PsychoPharmacology Bulletin*. 2017 May.

74. Schoretsanitis G, Drukker M, Van Os J, Schruers KRJ, Bak M. No differences in olanzapine- and risperidone-related weight gain between women and men: a meta-analysis of short- and middle-term treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Aug 1;138(2):110–22.

75. Yang F, Wang K, Du X, Deng H, Wu HE, Yin G, et al. Sex difference in the association of body mass index and BDNF levels in Chinese patients with chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019 Feb 14;236(2):753–62.
76. Aggarwal S, Grover S, Chakrabarti S. A comparative study evaluating the marital and sexual functioning in patients with schizophrenia and depressive disorders. *Asian J Psychiatr*. 2019 Jan 1;39:128–34.