

Impacto da terapia farmacológica na função sexual

*“Estes remédios que tens e cuja adoção aprovaste,
prende-os ao teu coração com cadeias de ferro;
mas não calejes tua mão com a acolhida
de cada novo e não experimentado remédio...”*

*de Polônio a seu filho Laertes
(Hamlet; Shakespeare)*

LUIZ MAURINO ABREU

Chefe da Unidade Coronariana do Hospital dos Servidores do Estado – Min. Saúde – RJ
Diretor de Publicações da SOCERJ

INTRODUÇÃO

Não é recente a associação entre a utilização de medicamentos e o surgimento de efeitos colaterais. O trecho acima foi usado no prefácio de um dos mais famosos livros da área médica, de Goodman e Gilman¹, conhecido como a “Bíblia azul” da farmacologia, em sua segunda edição de 1955. É corrente entre pacientes e médicos a crença de alterações no desempenho sexual e o uso de medicamentos, principalmente os de uso no tratamento cardiovascular. Boa parcela do abandono do tratamento é justificada pelo paciente por essa associação. Tal situação, frequente na prática médica, é eficaz em reduzir a censura do médico à interrupção da medicação. O médico hesita e com razão. Há múltiplas variáveis e pouca clareza a respeito do assunto. A literatura médica é pobre em referências. Os estudos são pequenos, com ensaios não placebo-controlados.

Nos últimos anos, com o desenvolvimento de medicamentos voltados para o tratamento de alterações do desempenho sexual, principalmente no campo da disfunção erétil, o tema ganha mais espaço na mídia e no dia a dia do médico. Faz parte dos programas de grandes eventos internacionais. No Congresso Europeu, realizado em Barcelona, em 1999, o presidente da Sociedade, Lars Ryden ressaltou a necessidade dos cardiologistas enfrentarem o tema com seus pacientes.²

O médico precisa desenvolver uma auto-crítica de sua própria dificuldade em abordar o tema junto ao paciente.

PREVALÊNCIA DA QUEIXA

O aumento do número de registros de disfunção sexual acompanha o crescente interesse da sociedade pelo

tema. Considera-se grande o número de pessoas com o problema. Estima-se que 20 a 30 milhões de homens nos EUA sofram de problemas de ereção, mas somente 5 a 10% realmente procuram tratamento. Grande estudo realizado em Massachussets demonstrou uma prevalência de disfunção erétil de 39% em homens na faixa etária de 40 a 50 anos, 46% entre idades de 50 e 60 anos, e quase 70% nos acima de 70 anos.³

Moreira e colaboradores⁴ levantaram os dados de prevalência da disfunção erétil em uma amostra de 602 homens de meia idade no nordeste Brasileiro. O problema estava presente em 40% de toda a mostra, de idade de 40 a 70 anos, aumentando a prevalência conforme a idade, 28% nos mais jovens a 55% nos mais velhos. Foi mais comum nos sedentários (50% contra 32%). Houve associação com diabetes, depressão, hiperplasia benigna da próstata e ingestão de cafeína e álcool. Embora 90% dos entrevistados com disfunção erétil mostrassem-se dispostos a procurar ajuda médica, somente 10% tinham realmente procurado tratamento.

Ampla pesquisa realizada nos Estados Unidos, em 1992, revelou a associação de disfunção sexual e pobre qualidade de vida.⁵

O CORAÇÃO E A FUNÇÃO SEXUAL

À medida que o conhecimento da fisiopatologia avança, com a chegada dos novos conceitos de Biologia Molecular, crescem as evidências da integração.

A maior parte dos relatos de disfunção sexual em literatura cardiológica está associada a hipertensão arterial. O quanto o quadro é próprio da doença ou do

tratamento permanece controverso. Bansal⁶, em revisão da literatura de 1988, numa era pré tratamento efetivo da impotência, realçava a necessidade de esclarecer-se a patogênese da disfunção erétil para melhor planejamento da terapia anti-hipertensiva, geralmente citada como fator de risco para a disfunção erétil.

Há nítida superposição de fatores de risco reconhecidos para a Cardiopatia isquêmica e a Disfunção sexual. (Quadro 1)

QUADRO 1: FATORES DE RISCO ORGÂNICOS PARA A DISFUNÇÃO ERÉTEL

- Doença vascular (Hipertensão arterial, diabetes, hiperlipidemia)
- Insuficiência renal
- Doença hepática
- Esclerose múltipla
- Traumatismo raqui-medular
- Tabagismo, alcoolismo e outras drogas
- Redução da produção androgênica
- Anormalidade da função tireóideana
- Anemia
- Doença ou anomalia peniana (Doença de Peironie)

A EREÇÃO E O ÓXIDO NÍTRICO

Mecanismos relacionados ao relaxamento da musculatura lisa, essencial para o fluxo de sangue e aprisionamento deste nos espaços lacunares do pênis - ereção -, é regulado pelo GMP cíclico (cGMP), que é parte da via do Óxido Nítrico. A Fosfodiesterase 5 promove a quebra de cGMP a GMP, provocando vasoconstrição, que resulta na saída de sangue dos corpos cavernosos com perda da ereção. (Figura 1).

**FIGURA 1
MECANISMO BIOQUÍMICO DA EREÇÃO**



DISFUNÇÃO ERÉTIL COMO MARCADOR PRECOCE DE DOENÇA CORONARIANA (?)

Interessante estudo conduzido por Billups e Friedrich⁷, apresentado no último Congresso Americano de Urologia, efetuando medidas dos lipídeos séricos e a resposta avaliada ao Ultra-Som Doppler do pênis após a injeção local de prostraglandina, em 57 homens com disfunção erétil, com idades entre 45 a 60 anos, sem história de doença cardíaca, diabetes, hipertensão, hipercolesterolemia, doença vascular periférica ou acidente vascular encefálico, não demonstrou diferença na resposta à injeção intracavernosa nos grupos com ou sem dislipidemia, sugerindo ser a disfunção erétil um indicador precoce da doença vascular.

Kind e colaboradores⁸ apresentaram nesse mesmo Congresso estudo comparando 97 homens sem história de doença cardíaca e sem Eletrocardiogramas prévios demonstrando alterações, que foram separados em dois grupos: não responsivo e responsivo à injeção intracavernosa de prostaglandina. Houve maior presença de fatores de risco para doença cardiovascular e o mais interessante é que 15,6% dos não responsivos apresentaram alterações tipo isquêmicas de ST no teste ergométrico, o que não ocorreu em nenhum dos responsivos.

Esses dados mostram como é importante os clínicos estarem atentos aos dados de disfunção sexual e estabelecerem um protocolo de investigação cardiovascular, quando presente.

Outros fatores como o aumento da circunferência abdominal, o consumo excessivo de álcool (o consumo de 1 a 2 drinques por dia parece proteger) e o sedentarismo conferem maior risco de disfunção erétil.⁹

DROGAS INTERFERINDO NA FUNÇÃO SEXUAL

Problemas com a função sexual relacionados com o uso de diversos medicamentos têm sido freqüentemente descritos na literatura.¹⁰ A forma como se manifesta o problema varia muito. Pode haver: disfunção erétil; redução da libido; retardo ou até supressão do orgasmo; redução da lubrificação vaginal; priapismo; ejaculação precoce, tardia ou retrógrada; ginecomastia e alterações menstruais. A variedade de medicações freqüentemente descritas como interferindo na função sexual é muito grande, praticamente atingindo todas as áreas médicas. (Tabela 1). São múltiplos e confusos

os relatos de uso de antidepressivos e disfunção sexual. Isso ocorre mais comumente com os inibidores da recaptação da serotonina (fluoxetine, paroxetine, sertralina) ou inibidores da monoamino oxidase (Moclobemida)¹¹, em que pode ocorrer diminuição da libido, atraso ou ausência da ejaculação, anorgasmia ou disfunção erétil. Nesses casos pode haver benefício da substituição pela Mirtazapina, antidepressivo que funciona como um antagonista dos receptores alfa adrenérgicos e da serotonina, que em pequenos estudos mostrou-se capaz de reverter as alterações provocadas por aquelas medicações.¹² Mesmo aceito como verdadeiro pelos próprios fabricantes, há estudos em portadores de depressão em que os problemas sexuais são bem marcantes antes do início do tratamento, tornando sempre difícil avaliar o real impacto das medicações.¹³ No meio Cardiológico isso é mais marcante com as drogas anti-hipertensivas e diuréticos. A hidroclorotiazida está associada a perda da libido, disfunção erétil e inibição da lubrificação vaginal.¹⁴ Espironolactone pode causar impotência, alteração menstrual, hirsutismo, redução da libido e ginecomastia,¹⁴ sendo estes últimos dependentes de altas doses (mais de 200 mg/dia).¹⁶ Problemas também estão associados com os beta bloqueadores, sendo o propranolol apontado como potencialmente causador de redução de libido, quando em altas doses, e com disfunção erétil em 7 a 14% dos pacientes em uso.^{14 15} No Medical Research Council (MRC) trial, avaliando a necessidade de suspensão da medicação cardiovascular motivada pelo aparecimento de impotência, foi visto que entre os que usaram placebo ela foi de 1,3/1000; nos que usaram o propranolol, foi de 6,3/1000 e nos que fizeram uso de diuréticos, foi de 12,6/1000.¹⁷ Os beta bloqueadores cardioseletivos e não lipofílicos têm menor impacto sobre a função sexual.^{18 19} A Doença de Peyronie, alteração peniana em que há deformidade provocada pelo crescimento de placas de tecido fibrótico ao redor do corpo cavernoso, tornando a ereção dolorosa, tem sido relacionada ao uso prolongado de propranolol^{14 20 21} e metoprolol.^{22 23 24}

Há relato de ginecomastia e impotência com o uso de digital.¹⁴ A hidralazina e o labetalol podem provocar priapismo.²⁵ Os anti-arrítmicos amiodarona²⁶, propafenonana²⁷, mexiletine²⁸ têm pouca associação com distúrbios sexuais, com relatos de menos de 2%. Mesmo o sotalol não tem este efeito como significativo, pois só em 2% dos pacientes pode ocorrer diminuição da libido e impotência.²⁹

TABELA 1
MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO
DOS CARDÍACOS E QUE PODEM OCASIONAR
DISFUNÇÃO SEXUAL

Diuréticos:	tiazídico furosemida ácido etacrínico indapamida espironolactona
Bloqueadores Adrenérgicos:	Alfa - bloqueadores Beta - bloqueadores
Vasodilatadores:	hidralazina minoxidil
Simpaticolíticos:	clonidina metildopa reserpina guanetidina
Clofibratos	
Disopiramida	
Antidepressivos tricíclicos	
Inibidores da recaptação da serotonina	
Inibidores da monoaminoxidase	
Neurolépticos	
Benzodiazepínicos	
Cimetidina	
Ranitidina	

TABELA 2
MEDICAÇÕES QUE PODEM OCASIONAR
DISTÚRBIOS SEXUAIS

Impotência:	tiazídicos indapamida espironolactona metildopa clonidina reserpina guanetidina bloqueadores adrenérgicos - alfa e beta bloqueadores hidralazina
Diminuição da Libido:	tiazídicos Indapamida espironolactona metildopa clonidina reserpina guanetidina beta-bloqueadores
Dificuldades de Ejaculação:	metildopa clonidina reserpina guanetidina

Os inibidores da enzima da conversão de angiotensina (IECA) e os bloqueadores do receptor da angiotensina têm ação desprezível sobre a função sexual, com relatos de menos de 1%.^{30 31}

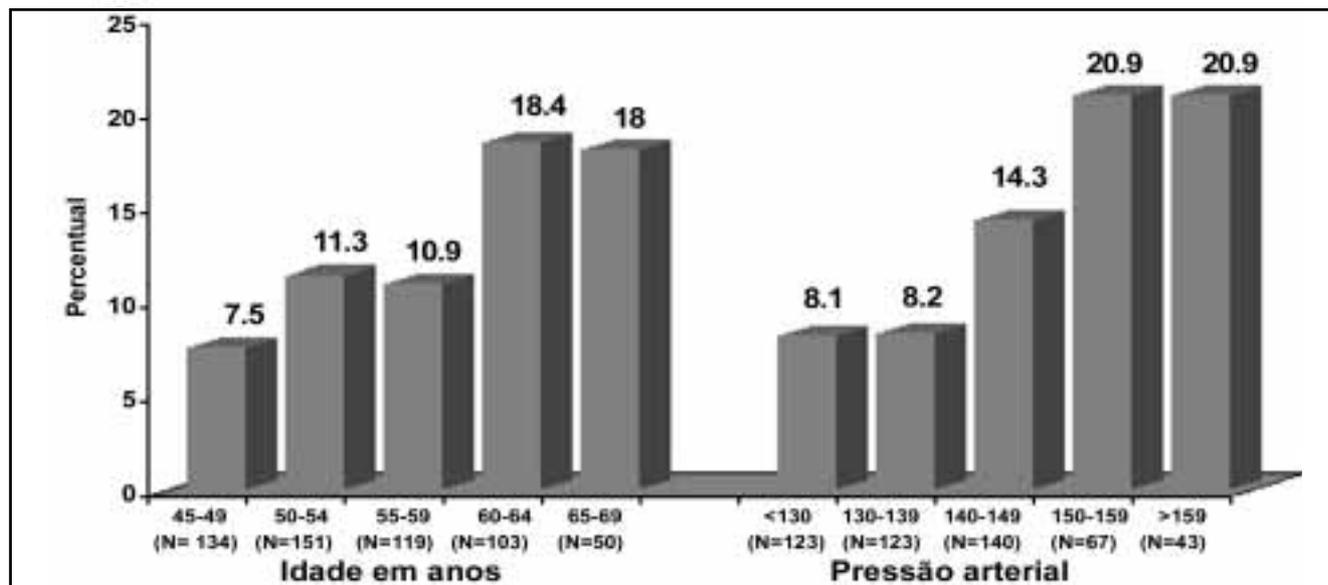
A grande quantidade de opções para o tratamento medicamentoso da hipertensão arterial não evita a imensa dificuldade de se obter todos os objetivos: reduzir a pressão arterial sem o aparecimento de efeitos colaterais, mantendo o paciente em uso regular do esquema prescrito. Sem dúvida, contribuição maior para a grande perda de aderência ao tratamento vem de problemas relacionados à função sexual. Os próprios médicos, quando recebem a informação do problema, o atribuem a um efeito colateral da droga e tomam a iniciativa de trocar ou interromper o tratamento. O grande problema é que boa parte das referências ligando a droga anti hipertensiva ao dano na função sexual carece de rigor científico. É limitado o número de trabalhos placebo-controlados³² e estes vêm aumentando a dúvida se a alta taxa de disfunção sexual em hipertensos é produto da hipertensão ou ao tratamento medicamentoso³³. Boa parte dos relatos foi a partir de um curto período de acompanhamento e em todos praticamente só foi avaliado o efeito sobre os homens³⁴. Não há dúvida de que tais estudos têm claras limitações metodológicas, estando um grande número de novas medicações sem uma confiável avaliação de seus reais efeitos nessa área.

O ESTUDO TOMHS

Estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos, o TOHMS (The Treatment of Mild Hypertension Study)³⁵, foi planejado para avaliar as condições basais e o impacto do tratamento sobre a função sexual em pacientes homens e mulheres portadores de Hipertensão Arterial diastólica em estágio I. O estudo foi duplo cego, randomizado de 902 indivíduos hipertensos (557 homens e 345 mulheres), com idade de 45 a 69 anos, tratados com placebo ou uma das cinco drogas selecionadas para o estudo (acebutalol, maleato de amilodipina, clortalidona, maleato de doxazosin, ou maleato de enalapril). Um programa com aconselhamento higieno-dietético foi apresentado a todos com conselhos para a perda de peso, restrição no sódio da dieta, redução do consumo de álcool e aumento da atividade física. Através de entrevista, foi avaliada em condições basais e anualmente a presença de disfunção sexual. Houve relato inicial de alterações em 14,4% dos homens e 4,9% das mulheres.

O estudo levantou as características básicas da população estudada. Análise multivariada de

FIGURA 2
TOMHS: PERCENTAGEM DE HOMENS, POR IDADE E PRESSÃO SISTÓLICA, COM RELATO DE DISFUNÇÃO ERÉTIL NA FASE PRÉ TRATAMENTO



regressão logística mostrou que idade maior de 60 anos, uso prévio de anti-hipertensivo e pressão sistólica maior ou igual a 140 mmHg estavam significativamente e independentemente relacionados a disfunção erétil. O uso prévio de medicação anti-hipertensiva e a pressão sistólica foram mais marcantes que a idade como preditores independentes de alterações na ereção.

A incidência de problemas de ereção, durante o acompanhamento de 24 e 48 meses em homens, foi respectivamente 9,5% e 14,7% e foram relacionadas ao tipo de anti hipertensivo usado. Os pacientes randomizados para clortalidona relataram uma incidência significativamente maior de problemas de ereção nos 24 meses dos que os randomizados para placebo (17,1% contra 8,1%, $p=0,25$). Já no seguimento de 48 meses, a incidência foi mais uniforme entre todos os grupos, com a diferença placebo/clortalidona não atingindo significância. O doxazosin teve a menor incidência, mas não atingiu diferença significativa quando comparado ao placebo. A incidência para acebutalol, amilodipina e enalapril foi semelhante ao grupo placebo. O grupo do doxazosin foi também o que apresentou o maior número de relatos de desaparecimento da disfunção erétil. Os efeitos relacionados a clortalidona são de aparecimento relativamente precoce e bem tolerados e após dois anos já não se mostram significantes. A taxa de problemas relatados pelas mulheres é baixa e não teve relação com o tipo de droga. Este estudo por seu desenho voltado para a avaliação específica

do dado função sexual, ao mostrar taxas próximas entre os grupos controle e tratados pela maior parte das drogas testadas, contesta a causalidade freqüentemente atribuída aos agentes anti hipertensivos na disfunção erétil.

CONCLUSÕES

Há uma clara associação entre os fatores de risco para cardiopatia e disfunção sexual. Considerável parcela dos pacientes em tratamento cardiológico apresenta algum distúrbio ligado a sua função sexual, principalmente com redução da libido e disfunção erétil. A literatura médica é pobre e fraca em referências, com trabalhos em sua maioria não permitindo estabelecer conclusões definitivas baseadas em evidências. Ainda assim, frente à queixa espontânea ou dirigida, devemos tentar corrigi-la com a alteração do esquema terapêutico, reduzindo as doses ou mesmo substituindo as medicações em uso, sem entretanto alterar o objetivo de controlar adequadamente a cardiopatia em questão.

O vasto arsenal terapêutico deve ser utilizado com critério, devendo o médico sempre estar aberto a discutir com seus pacientes aspectos de sua saúde sexual, deixando claro que a medicina moderna já é capaz de promover o restabelecimento pleno de uma vida sexual saudável e sem riscos para a integridade cardiovascular.

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman LS, Gilman A. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Second Edition; 1955
2. SoRelle. *At the Heart of the Matter: Sex. Circulation*. 1999; 100: e102
3. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinley JB. Impotence and its medical and psychological correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol*. 1994; 151:54-61
4. Moreira ED, Lobo C, Lobo C, Glasser DB. A cross-sectional population-based study of erectile dysfunction epidemiology in northeastern Brazil. Program and abstracts of the American Urological Association 95th Annual Meeting; April 29-May 4, 2000; Atlanta, Georgia. Abstract 65
5. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States; prevalence and predictors. *JAMA*. 1999; 281:537-544
6. Bansol S. Sexual dysfunction in hypertensive men: a critical review of the literature. *Hypertension*. 1988; 12:1-10
7. Billups K, Friedrich S. Assessment of fasting lipid panels and Doppler ultrasound testing in men presenting with erectile dysfunction and no other medical problems. Program and abstracts of the American Urological Association 95th Annual Meeting; Atlanta, Georgia; April 29 - May 4, 2000; Abstract 655.
8. Kim SW, Park DW, Paick JS. Potential predictors of subclinical ischemic disease in patients with vasculogenic erectile dysfunction. Program and abstracts of the American Urological Association 95th Annual Meeting; Atlanta, Georgia; April 29 - May 4, 2000; Abstract 1066
9. Rimm, EB, Bacon CG, Giovannuci EL, Kawachi I. Body weight, physical activity, and alcohol consumption in relation to erectile dysfunction among US male health professionals free of major chronic diseases. Program and abstracts of the American Urological Association 95th Annual Meeting; Atlanta, Georgia; April 29-May 4, 2000; Abstract 1073.
10. Weiss RJ. Effects of antihypertensive agents on sexual function. *Am Fam Physician*. 1991; 44:2075-2082. Review.
11. Kennedy SH, Eisfeld BS, Dickens SE, Bacchicchi JR, Bagby RM. Antidepressant-Induced Sexual Dysfunction During Treatment With Moclobemida, Paroxetine, Sertralina, and Venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2000 Apr; 61(4): 276-81
12. Gelenberg AJ, Laukes C, McGahuey, et al. Mirtazapina Substitution In SSRI-Induced Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2000 May; 61(5):356-60.
13. Kennedy SH, Dickens SE, Eisfeld BS, Bagby RM. Sexual Dysfunction Before Antidepressant Therapy in Major Depression. *J Affect Disord*. 1999 Dec;56(2-3):201-8
14. Papadopoulos C. Cardiovascular drugs and sexuality. *Arch Intern Med* 1980; 140: 1341-5.
15. Wein AJ, Van Arsdalan KN. Drug-induced male sexual dysfunction. *Urol Clin North Am* 1988; 15: 23-31.
16. Seidl A, Bullough B, Haughey B, Scherer Y. Understanding the effects of a myocardial infarction on sexual functioning: a basis for sexual counseling. *Rehabil Nurs* 1991; 16: 255-64.
17. Medical Research Council Working Party : MRC trial of treatment of mild hypertension. Principal results. *Br Med J* 1985; 291:97-104
18. Smith PJ, Talbert RL. Sexual dysfunction with antihypertensive and antipsychotic agents. *Clin Pharm* 1986; 5: 373-84.
19. Stokes GS, Mennie BA, Gellatly R, Hill A. On the combination of alpha- and beta-adrenoceptor blockade in hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34: 576-82.
20. Osborne DR. Propranolol and Peyronie's disease. *Lancet* 1977; i: 111.
21. Wallis AA, Bell R, Sutherland PW. Propranolol and Peyronie's disease. *Lancet* 1977; 1: 980.
22. Product Information: Lopressor(R), metoprolol. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceutical, 1998.
23. Product Information: Toprol XL(R), metoprolol succinate. Westborough, MA: Astra USA, 1998.
24. Yudkin JS. Peyronie's disease in association with metoprolol. *Lancet* 1977; ii: 1355.
25. Law MR, Copland RF, Armitstead JG et al. Labetalol and priapism. *Br Med J* 1980; 280: 115.
26. Ahmad S. Amiodarone and sexual dysfunction. *Am Heart J* 1995; 130: 1320-1.
27. Product Information: Rythmol(R), propafenone. Whippany, NJ: Knoll Pharmaceuticals, 1998.
28. Product Information: Mexitil(R), mexiletine. Ridgefield, CT: Boehringer Ingelheim, 1998.
29. Singh BN, Deedwania P, Nademanee K, Ward A, Sorkin EM. Sotalol: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use. *Drugs* 1987; 34:311-49.
30. Carvajal A, Lerida MT, Sanchez A, Martin LH, de Diego IM. ACE inhibitors and impotence; a case series from the Spanish drug monitoring system. *Drug Saf* 1995; 13: 130-1

31. Product Information: Cozaar(R), losartan. West Point, PA:Merck & Co, Inc, 1998.
32. Prisant LM, Carr AA, Bottini PB, Solursh DS, Solursh LP. Sexual dysfunction with antihypertensive drugs. Arch Intern Med. 1994; 154:730-736.
33. Materson BJ, Reda DG, Cushman W, Massie BM, et al. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents Single-Drug Therapy for Hypertension in Men — A Comparison of Six Antihypertensive Agents with Placebo. NEJM 1993; 328: 914-921
34. Duncan L, Bateman DN. Sexual function in women: do antihypertensive drugs have an impact? Drug Safety. 1993;8:225-234.
35. Grimm RH ,Grandits GA, Prineas RJ, Neaton JD, McDonald RH, et al. Long-term Effects on Sexual Function of Five Antihypertensive Drugs and Nutritional Hygienic Treatment in Hypertensive Men and Women. Treatment of mild hypertension (TOMHS). Hypertension. 1997; 29:8-14.