

O correto cuidado com a indicação do Sildenafil sob o ponto de vista cardiovascular

RAFAEL LEITE LUNA

Ex-Presidente da Sociedade Brasileira de Cardiologia
Professor de Cardiologia da Escola de Medicina da Unigranrio (Caxias)

INTRODUÇÃO

Cada cardiologista está enfrentando, no momento, uma demanda muito grande de prescrições para drogas que melhorem a função sexual. Estão nas farmácias medicamentos como o sildenafil, que parecem ter um desempenho extraordinário naquilo a que se propõem e que estão se tornando, rapidamente, os mais vendidos. Até há alguns anos atrás a disfunção erétil era chamada de impotência, termo que caiu em desuso. Define-se como disfunção erétil a persistência ou a impossibilidade de alcançar ou manter uma ereção que produza a atividade sexual satisfatória.

tratadas pelos cardiologistas: a aterosclerose, a hipertensão arterial e o diabetes melito¹. O fator orgânico mais importante envolvido nesta disfunção é a diminuição do fluxo sanguíneo do pênis, comprometimento comum em pacientes com aterosclerose, hipertensão e diabetes. A doença aterosclerótica está associada com aproximadamente 40% dos casos de disfunção erétil em homens com mais de 50 anos²; nos diabéticos, independente do tipo, mas dependendo da prevalência no grupo etário e da gravidade da doença, estima-se que 50% (variando de 28 a 59%) dos pacientes tenham disfunção erétil³.

EPIDEMIOLOGIA

Tem sido constatado que a disfunção erétil se correlaciona com as três doenças mais freqüentemente

MECANISMO DE AÇÃO

O sildenafil pertence à classe dos agentes chamados inibidores das fosfodiesterases, enzimas que

desempenham um papel crítico na modulação das vias que são influenciadas pelo segundo mensageiro. O GMPc é este segundo mensageiro do óxido nítrico e o principal mediador da vasodilatação do músculo liso das artérias cavernosas, helicíneas e espaços sinusoidais dos corpos cavernosos. O óxido nítrico é liberado pelas terminações dos nervos cavernosos (não-adrenérgicos e não-colinérgicos) em resposta a um estímulo sexual.

O mecanismo do sildenafil está relacionado ao relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso pelo monofosfato de guanina, cíclico, o qual é modulado pelo complexo óxido nítrico-guanilciclase. O óxido nítrico liberado pelos neurônios não-adrenérgicos e não-colinérgicos do corpo cavernoso estimula a guanilciclase a formar a GMPc, que relaxa o músculo liso das artérias, aumentando o fluxo sanguíneo para o corpo cavernoso, o qual, repleto, produz ereção. O monofosfato de guanina cíclico é metabolizado pela fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), a isoenzima predominante no corpo cavernoso; o sildenafil é um inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5, que, não metabolizando o monofosfato de guanina cíclico, faz com que a ereção não cesse enquanto a fosfodiesterase tipo 5 não for inibida.

Devemos lembrar que o óxido nítrico é normalmente produzido pelo endotélio, modulando a dilatação dos vasos e, também, pelas terminações nervosas (no caso do corpo cavernoso), resultando na ereção. O óxido nítrico estimularia a enzima guanilciclase, dentro do citosol das células musculares lisas do corpo cavernoso, a produzir o segundo mensageiro, o monofosfato de guanina cíclico (GMPc); este segundo mensageiro provavelmente teria um papel relaxante pela sua ação controladora nos depósitos celulares de cálcio. Por ação da fosfodiesterase, o GMPc seria metabolizado em monofosfato de guanina e perderia a sua ação relaxante.

Hoje em dia já foram identificados 7 tipos de fosfodiesterase (PDE): uma, o tipo 5, e específica do GMPc; duas, os tipos 3 e 4, do monofosfato de adenina cíclico (AMPc) e, mais duas, os tipos 1 e 2, ao mesmo tempo, dos dois nucleotídeos (GMPc e AMPc). Devemos recordar que a milrinona, usada na insuficiência cardíaca, é um inibidor da PDE tipo 3, existente no músculo cardíaco. A PDE tipo 1 também é encontrada no músculo cardíaco e a PDE tipo 4, no músculo esquelético⁴.

FARMACOLOGIA

O sildenafil é primeiramente metabolizado pelo citocromo P450 3A4 (rota principal) e 2C9 (rota secundária), enzimas microssomiais do fígado que o

convertem em um metabolito ativo com 50% da potência. Por causa da metabolização através do sistema citocromo, devemos tomar cuidado com o uso concomitante de outros medicamentos que possam inibir esta enzima, como a eritromicina, a claritromicina, a cimetidina, o ketoconazol e o itraconazol e outros medicamentos inibidores de protease que são usados contra a AIDS/SIDA. Não se sabe se existiria interação do sildenafil com a ticlopidina, o clopidogrel ou o dipiridamol. O agente anestésico óxido nítrico não permanece no organismo e não interage com o sildenafil.

Embora a PDE5 esteja presente no miócito e o sildenafil não tenha nenhum efeito inotrópico, até agora não se tinha investigado, extensamente, a ação desta droga em pacientes com insuficiência cardíaca. Ultimamente, um importante estudo sobre o uso do sildenafil na insuficiência cardíaca crônica trouxe nova conclusão, como já se deduzia do seu mecanismo de ação, de que, quando comparado ao placebo, ele aumenta, nesses pacientes, a vasodilatação mediada pelo fluxo e dependente do endotélio. Este estudo, embora pequeno, comprovou que a inibição da PDE5 pelo sildenafil melhora, em curto espaço de tempo, a vasodilatação em pacientes com insuficiência cardíaca crônica; não foram registradas alterações significativas da frequência cardíaca ou da pressão arterial⁵. Em pacientes com insuficiência hepática ou renal reconhecida, a dose inicial do sildenafil não deve ultrapassar 25 mg cada vez.

PRESSÃO ARTERIAL

O sildenafil produz uma pequena queda nas pressões arteriais sistólica (8 a 10 mmHg) e diastólica (5 a 6 mmHg) nas 4 horas seguintes à ingestão da droga; ela também causa um efeito vasodilatador da vasculatura periférica. Os pacientes que fazem uso de medicação antihipertensiva, inclusive de vasodilatadores, não demonstram nenhum aumento de efeito relacionado ao aparelho cardiovascular; como as medicações antihipertensivas não se constituem em doadores químicos de óxido nítrico, nenhuma interação similar àquela que acontece com os nitritos e nitratos deveria mesmo ser esperada.

O sildenafil vem sendo usado em casos conhecidos de hipertensão arterial, coronariopatia e diabetes concomitante com a disfunção erétil, sem que se tenha notado qualquer efeito nessas doenças, além da interação com os nitritos e os nitratos.

Recentemente, Kloner et al. fizeram uma meta-análise (3.414 pacientes) avaliando a segurança do sildenafil

em homens com disfunção erétil que estivessem tomando medicação antihipertensiva (1.218 do total); desses dois grupos, metade usou sildenafil e a outra metade placebo. Os medicamentos antihipertensivos eram de cinco classes: diurético, beta-bloqueador, alfa-bloqueador, inibidor da enzima de conversão e antagonista do cálcio. Dos pacientes usando sildenafil e medicação antihipertensiva, a incidência de efeitos colaterais (34%) foi parecida com a daqueles pacientes que não estavam usando os antihipertensivos (38%). A incidência de efeitos colaterais mais comuns (hipotensão, tonteira e síncope) foi semelhante nos dois grupos usando sildenafil; portanto podemos concluir que este medicamento é bem tolerado em pacientes usando medicação antihipertensiva concomitante, inclusive de múltiplos fármacos⁶.

Um certo número de pacientes tem coronariopatia crônica e usa nitratos e nitritos; esses medicamentos são prescritos quando há angina de peito e com o uso concomitante de sildenafil pode acontecer uma hipotensão arterial grave⁷. Para maior segurança do tratamento, não se deve prescrever o sildenafil se nas 24 horas anteriores um nitrito ou um nitrato tiver sido usado.

Não existe ainda experiência nas seguintes situações: pacientes que tiveram um infarto do miocárdio ou um acidente vascular cerebral há menos de 6 meses.

O uso de sildenafil pode se tornar perigoso quando o paciente estiver fazendo uso de uma medicação que afete a metabolização do mesmo.

CORONARIOPATIA

Já vimos que pacientes com disfunção erétil têm, frequentemente, aterosclerose, hipertensão arterial e diabetes melito, portanto, quando os médicos receitarem sildenafil, devem pensar na existência de uma coronariopatia e se com o uso dessa substância, poderão os pacientes tolerar o esforço que uma relação sexual representa. Bohlem et al perceberam, em ambiente de laboratório, que homens sadios, na relação sexual com a parceira habitual, elevavam a frequência cardíaca a 110 bat/min com ela em posição superior e a 127 bat/min com ele em posição superior; o consumo de O₂ foi estimado, no primeiro caso, em 2,5 METS e, no segundo caso, de 2,3 a 5,4 METS⁸.

Por outro lado, Drory et al. verificaram que o esforço da atividade sexual em coronariopatas conhecidos, sem medicação, é comparável àquela de um teste de esforço⁹. Outro estudo demonstrou que a atividade

sexual pode desencadear, em coronariopatas, uma arritmia cardíaca¹⁰.

Ueno concluiu que a morte súbita na atividade sexual é rara (0,6%); o indivíduo mais ameaçado seria aquele de meia-idade, que tivesse relação com um parceiro não habitual e fora do ambiente familiar¹¹.

De acordo com o Consenso da AHA/ACC, o teste de esforço pode avaliar o estresse representado pela atividade sexual: se o paciente tolerar 5 a 6 METS no teste, sem demonstrar arritmia ou isquemia, ele estará apto a realizar a atividade sexual normal¹².

HIPOTENSÃO

Nos casos do uso concomitante do sildenafil e do nitrato, a conseqüente hipotensão deve ser tratada do seguinte modo:

1. Colocar o paciente na posição de Trendelenburg
2. Injetar agressivamente fluidos salinos
3. Fazer uso judicioso de um agonista alfa-adrenérgico venoso como a fenilefrina e de um agonista beta-adrenérgico como a epinefrina, observando bem o paciente para uma possível isquemia (dor no peito e alteração eletrocardiográfica)
4. Usar o balão intra-aórtico se as medidas acima aconselhadas forem infrutíferas.

EFEITOS COLATERAIS

O que tem sido relatado é que as reações indesejáveis ao sildenafil são, geralmente, de natureza leve e transitória como uma cefaléia leve e passageira, rubor, dispepsia, congestão nasal e alteração de visão, mais comuns no primeiro mês de tratamento, tendendo a diminuir com a continuidade do mesmo.

CONCLUSÃO

Como já dissemos, o sildenafil não deve ser administrado se o paciente estiver fazendo uso de nitrato, assim como o nitrito não poderá ser usado se o paciente tiver tomado o sildenafil.

Na coronariopatia estável, sem uso de nitrato, o emprego de sildenafil dependeria do teste de esforço, acima comentado.

Deve-se acentuar que o estresse físico e mental da atividade sexual pode ser excessiva em pessoas que, há algum tempo, não têm essa atividade e naquelas que não estão em boas condições físicas¹². Esses

pacientes devem ser aconselhados a usar o bom senso e o comedimento quando desejarem fazer uso do sildenafil.

Repetimos aqui, também, as mesmas conclusões da Força Tarefa Brasileira para o Uso do Sildenafil¹³: este fármaco tem se revelado eficiente e bem tolerado, características essas extensivas aos pacientes com cardiopatia isquêmica que, todavia, podem requerer avaliação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study. *J Urol* 1994; 151:54-61
2. Kaiser FE, Viosca SP, Morly JE et al. Impotence and aging: clinical and hormonal factors. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:511-19
3. McCulloch DK, Campbell IVV, Wu FC et al. The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia* 1980; 18:279-83
4. Boolell M, Allen AJ, Ballard SA et al. Sildenafil: an orally active 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penil erectile dysfunction. *Intern Impotence Research* 1996; 8:47-52
5. Katz SD, Kujtim B, Shunichi H et al. Acute type 5 Phosphodiesterase Inhibition with Sildenafil enhances Flow-mediated Vasodilation in Patients with Chronic Heart Failure. *JAAC* 2000; 36:845-51
6. Kloner RB, Brown M, Prisant LM et al. Effect of sildenafil in patients with erectile dysfunction taking antihypertensive therapy. *Am J Hypert* 2001;14:70-73
7. Webb DJ, Muirhead GJ, Wulff m et al. Sildenafil Citrate potentiates the Hypotensive Effects of Nitric Oxide Donor Drugs in male Patients with Stable Angina. *JACC* 2000; 36:25-31
8. Bohlem JG, Held JP, Sanderson MO et al. Heart rate pressure product and oxygen uptake during four sexual activities. *Arch Intern Med* 1984; 144:1745-1748
9. Drory Y, Shapiro I, Fizman EZ et al. Myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1955; 75:835-837
10. Johnston BL, Fletcher GF. Dynamic electrocardiographic recording during sexual activity in recent post-myocardial infarction and revascularization patients. *Am Heart J* 1979; 98:736-41
11. Ueno M. The so-called coition death. *Jpn J Leg Med* 1963; 17:330-40
12. ACC/AHA Expert Consensus Document. Use of Sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease, *Circulation* 1999; 99:168-77
13. Guimarães AC, Malachias MVB, Coelho OR et al. Uso do Sildenafil em Pacientes com Doença Cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 1999; 73:515-519.