

Caso Clínico

DE em pacientes hipertensos

Charles Rosenblatt – CRM-SP 52.819

Mestrado e doutorado em Urologia pela Clínica Urológica do HCFMUSP, urologista do Corpo Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein, Hospital São Luiz Itaim e Hospital Santa Paula em São Paulo, fellow do departamento de Urologia da Cleveland Clinic Foundation.

A disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade de alcançar ou manter ereção peniana adequada para a satisfação sexual; ocorre em graus variáveis e prejudica a qualidade de vida, particularmente o bem-estar pessoal e as inter-relações familiares e sociais¹⁻³.

A etiologia da DE é um problema de causa multifatorial, ligada não só a fatores psicológicos, mas também a fatores orgânicos e medicamentosos. Estima-se que 39% a 67% dos homens entre 40 e 70 anos de idade sofram de algum grau de DE, dos quais 10% sofrem de DE completa^{1, 2, 4}.

FISIOPATOLOGIA

A ereção peniana envolve a interação da estimulação neural do músculo liso do corpo cavernoso bem como a liberação neuro-humoral de fatores contráteis e relaxantes do endotélio. A cascata de sinalização óxido nítrico (NO)/monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) é o evento mais importante e efetivo no mecanismo de ereção peniana. Os inibidores de fosfodiesterase tipo 5 (iPDE5) foram desenvolvidos e aprovados para o tratamento da disfunção erétil. Esses fármacos atuam inibindo a ação da PDE5 sobre o GMPc, que modula respostas fisiológicas em vários tecidos, como o relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso⁵⁻⁷.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da DE começa com a elaboração de uma história clínica e psicossocial detalhada. Seguem-se um exame físico associado a exames laboratoriais e estudo hormonal.

Quando justificado, o estudo complementar poderá incluir a realização de ecodoppler peniano com teste de ereção fármaco-induzida, um estudo neurológico aprofundado e uma consulta psicológica^{7, 8}.

DISFUNÇÃO ERÉTEL E HIPERTENSÃO ARTERIAL

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das principais causas de DE, assim como diabetes, tabagismo e dislipidemia, que, quando associados, aumentam a incidência da mesma. Aproximadamente 60% dos hipertensos apresentam DE, e a maioria dos portadores de DE tem HAS. Tradicionalmente, os pacientes costumam associar a DE com o uso de hipotensores. É sabido que alguns hipotensores, como alfabloqueadores, betabloqueadores, e diuréticos tiazídicos são capazes de causar DE.

Estudos mostram que cerca de 30% dos pacientes hipertensos apresentam DE, que está diretamente relacionada à gravidade e ao período da hipertensão arterial^{2, 3, 6, 9}.

ETIOPATOGENIA DA DISFUNÇÃO ERÉTEL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL

HAS e dislipidemia são conhecidos fatores de risco ateroscleróticos, que aumentam a incidência para eventos cardiovasculares, fatais ou não. A DE orgânica resulta de alterações vasculares, que são provocadas principalmente por aterosclerose. Contudo, a fase inicial dessas patologias pode

ser a disfunção endotelial. A aterosclerose tem seu início precocemente e pode apresentar complicações cardiovasculares já na meia-idade, está relacionada com mecanismos complexos, envolvendo principalmente disfunção endotelial, inflamação e estresse oxidativo. De forma resumida, pode-se dizer que a disfunção endotelial promove aterogênese por meio de alteração das células endoteliais, expressando maior quantidade de moléculas de adesão, monócitos e linfócitos T, que migram para a camada subendotelial, transformando-se em macrófagos. Simultaneamente, moléculas de LDL são oxidadas, ocorre transformação de macrófagos em células espumosas, indução de processos inflamatórios e finalmente, apoptose endotelial.

Por outro lado, o aparecimento de DE pode ser o primeiro sinal de uma doença aterosclerótica latente. Seu tratamento inclui fármacos iPDE5, como o carbonato de lodenafila, que pode produzir efeitos discretos na pressão arterial, decorrente da vasodilatação que proporciona. Esse resultado poderia ser consequência da melhora na função endotelial, originada por aumento na produção de óxido nítrico, efeito este provocado por fármacos iPDE5. Contudo, essa disfunção endotelial seria gerada por fatores de risco tradicionais, tais como hipertensão arterial e/ou dislipidemias. O tratamento dessas duas patologias requer muito mais que o simples controle pressórico ou o objetivo de se atingir as metas lipídicas, ambas preconizadas em suas respectivas diretrizes. Exige-se, principalmente, que essa terapêutica, além desses resultados, atue eficazmente em todo o sistema cardiovascular, regredindo a progressão da doença aterosclerótica e, conseqüentemente, provocando redução da morbidade e mortalidade cardiovasculares. HAS e hipercolesterolemia estão associados à disfunção endotelial; portanto, ações terapêuticas que melhorem simultaneamente a pressão arterial (PA) e a função endotelial, por exemplo, possuem maior eficácia na redução de eventos cardiovasculares^{2, 3, 6, 9}.

TERAPÊUTICA DA DISFUNÇÃO ERÉTEL

Atualmente, existe uma variedade de opções terapêuticas, desde o aconselhamento sexual até as opções cirúrgicas, mas o tratamento adequado dependerá sempre da causa e da severidade da DE contraposta às expectativas do paciente.

A principal terapia para a DE envolve tratamento oral com iPDE5. O mecanismo de ação dos iPDE5 envolve inibição da hidrólise catalítica do GMPc intracelular promovendo o acúmulo desse nucleotídeo cíclico e a ativação da proteína quinase g (PKG), o que amplia o relaxamento da musculatura lisa cavernosa e, conseqüentemente, a ereção peniana¹.

Todos os inibidores apresentam estrutura muito similar ao GMPc e competem com o substrato pelo sítio catalítico da enzima. Mais recentemente, o carbonato de lodenafila, sintetizado pelo laboratório Cristália, foi aprovado para o tratamento oral da DE. Esse composto é uma pró-droga, apresentada como um dímero que é quebrado no organismo, liberando seu metabólito ativo, a lodenafila, um inibidor seletivo de fosfodiesterase tipo 5 (PDE5).

CARBONATO DE LODENAFILA

O medicamento Helleva, usado para tratar DE, é o resultado de pesquisas inovadoras do Laboratório Cristália. Durante essas pesquisas, descobriu-se uma molécula, ainda inédita nas pesquisas mundiais, obtida a partir do composto carbonato de lodenafila.

As pesquisas para se chegar ao medicamento se iniciaram em meados de 2001 na Divisão Farmoquímica do Cristália, sediada em Itapira, São Paulo e foi lançado no mercado em janeiro de 2008.

O Helleva, mostra a competência da indústria farmacêutica brasileira em desenvolver e colocar à venda fármacos inovadores a preços adequados à nossa realidade. Esse fármaco é um inibidor seletivo da PDE5, que apresenta propriedades farmacocinéticas lineares nas doses de 40 mg, 80 mg e 160 mg, indicando comportamento dose-dependente com início de ação após 17 a 20 minutos, e tempo de ação de até 18 horas. Sua eficácia não é influenciada pela ingestão de alimentos

O carbonato de lodenafila, mesmo associado ao álcool, não determinou repercussões clínicas importantes na PA e na frequência cardíaca (FC) ou alterações no intervalo QT. A ingestão com álcool, por sua vez, aumentou significativamente sua biodisponibilidade, portanto, seguramente, esse medicamento é indicado para pacientes com vida sexual ativa intensa, ainda que esses pacientes sejam hipertensos ou diabéticos. Por esse motivo, o laboratório lançou uma apresentação com embalagens fracionáveis contendo vinte comprimidos, visto que o medicamento pode ser tomado diariamente pelos pacientes.

O carbonato de lodenafila é um dímero constituído por duas moléculas de lodenafila ligadas por uma ponte de carbonato, que se comporta, portanto, como uma pró-droga, liberando a lodenafila como metabólito ativo. Os estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram sua baixa toxicidade, segurança e eficácia no tratamento da DE.

CASO CLÍNICO

Paciente AP, 49 anos de idade, casado, piloto comercial, hipertenso, em uso de anti-hipertensivo que não provoca DE, vem à consulta muito estressado e relata que há dois anos não consegue obter ereções com rigidez suficiente para a penetração vaginal e, esporadicamente, tem dificuldade para manter a mesma. Refere ter vários relacionamentos

REFERÊNCIAS

1. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med. 1998;338:1397-404.
2. Laumann EO, Nicolosi A, Glasser DB, Paik A, Gingell C, Moreira E, et al. Sexual problems among women and men aged 40-80 y: prevalence and correlates identified in the Global Study of Sexual Attitudes and Behaviors. Int J Impot Res. 2005;17:39-57.
3. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, Fugl-Meyer AR, Laumann EO, Lizza E, et al. Epidemiology/risk factors of sexual dysfunctions. J Sex Med. 2004;1:35-9.
4. Brock GB, McMahon CG, Chen KK, Costigan T, Shen W, Watkins V, et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. J Urol. 2002;168:1332-6.
5. Fogue ST, Patterson BE, Bedding AW, Payne CD, Phillips DL, Wrishko RE, et al. Tadalafil pharmacokinetics in healthy subjects. Br J Clin Pharmacol. 2006;61:280-8.
6. Hatzimouratidis K, Burnett AL, Hatzichristou D, McCullough AR, Montorsi F, Mulhall JP. Phosphodiesterase type 5 inhibitors in postprostatectomy erectile dysfunction: a critical analysis of the basic science rationale and clinical application. Eur Urol. 2009;55:334-47.
7. Miron V, Fusco F, Rossi A, Sicuteri R, Montorsi F. Tadalafil and vardenafil vs sildenafil: a review of patient-preference studies. BJU Int. 2009;103:1212-7.
8. Shindel AW. 2009 update on phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy part 2: updates on optimal utilization for sexual concerns and rare toxicities in this class. J Sex Med. 2009;6:2352-64.
9. Zhang K, Zhu JC. A decade's evidence review of sildenafil citrate. Zhonghua Nan Ke Xue. 2009;15:3-6.

extraconjugais, mas, nos últimos meses, em função dos repetidos fracassos, não tem mais procurado essas parceiras e tampouco sua esposa.

Tabagista (10 cigarros/dia) há vinte anos, é sedentário e bebe duas doses de destilado toda a noite para relaxar.

O exame físico mostrou-se normal, normotenso e os exames solicitados por seu cardiologista mostram-se todos normais. Com a hipótese diagnóstica de DE, foi instituído o tratamento com prescrição de lodenafila sob demanda antes da atividade sexual, evoluindo satisfatoriamente.

Orientado sobre a necessidade de controle laboratorial e avaliação clínica a cada noventa dias.

COMENTÁRIOS

Esse caso clínico comprova que a terapia de DE responde satisfatoriamente aos iPDE5.

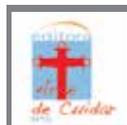
CONCLUSÃO

A lodenafila está entre os fármacos que revolucionaram o tratamento da DE, pois é de fácil utilização, apresenta bons índices de eficácia e, por ser de uso oral, não tira a espontaneidade das relações sexuais. Tem tolerabilidade muito boa e com baixos índices de efeitos colaterais.

É fundamental que, diante de uma suspeita de DE, se consulte um médico, pois somente ele poderá diagnosticar a existência ou não de DE, conduzindo o tratamento, escolhendo e sugerindo o melhor método ou medicamento para o tratamento de cada caso.

Fármacos bloqueadores do sistema angiotensina-renina-aldosterona, como os bloqueadores do receptor da angiotensina II e as estatinas, possuem ações terapêuticas complementares no tratamento da HAS e da dislipidemia, respectivamente. Esses fármacos atuam também contra a evolução do processo aterosclerótico, melhorando a disfunção endotelial.

Com os conhecimentos atuais adquiridos, o cuidado dos pacientes com doença aterosclerótica deve ir além. Precisamos tratar nossos pacientes com fatores de risco cardiovasculares visando sempre à regressão do processo aterosclerótico. Assim, teremos maior chance de evitar e retardar o aparecimento dos eventos cardiovasculares e a DE associada.



Diretor: Miguel Taberner Sala. R. Caravelas, 370 B - CEP 04012-060 – Vila Mariana – São Paulo – SP. Tels.: (11) 2339-4440 - (11) 2339-4450
E-mail: editora@editoraartedecuidar.com.br. Site: www.editoraartedecuidar.com.br. O conteúdo desta obra é de responsabilidade do autor, devidamente indicado na publicação, e não reflete necessariamente a opinião da MTS EDITORA ARTE DE CUIDAR LTDA, nem do laboratório que patrocina a sua distribuição aos profissionais envolvidos. Em consonância com os termos da RDC Anvisa nº 96/08, esta obra destina-se exclusivamente a profissionais autorizados a prescrever os medicamentos aqui apresentados.

HELLEVA®

carbonato de lodenafila

IDEAL para tratamento e prescrição médica. ⁽¹⁾

Apresentação com **20 comprimidos.** ⁽²⁾

- ↑ Ideal para tratamento crônico como a disfunção erétil. ⁽¹⁾
- ↑ Hábito prescritivo: mais de 60% das prescrições são para períodos maiores de 3 semanas. ⁽¹⁾
- ↑ Molécula patentada. ⁽³⁾
- ↑ HELLEVA pode ser ingerido a cada 24h. ⁽²⁾
- ↑ HELLEVA pode ser ingerido concomitantemente a álcool e/ou alimentos. ⁽⁵⁾



Apresentações: 2, 4 e 20 comprimidos. ⁽²⁾

Minibula - HELLEVA® carbonato de lodenafila - comprimidos 80 mg - Apresentações: embalagens contendo 2 e 4 comprimidos. Embalagens fracionáveis contendo 20 comprimidos. USO ADULTO - INDICAÇÕES: o carbonato de lodenafila é um medicamento de uso oral indicado para o tratamento da disfunção erétil. CONTRAINDICAÇÕES: pacientes com hipersensibilidade conhecida ao fármaco, administração concomitante com nitratos, pacientes para os quais a atividade sexual esteja contraindicada e portadores de retinite pigmentosa. CUIDADOS E ADVERTÊNCIAS: a atividade sexual pode trazer riscos para pacientes cardiopatas e vasculopatas. O carbonato de lodenafila pode provocar uma diminuição discreta e transitória da pressão arterial. Pacientes com predisposição ao priapismo, como portadores de anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia, devem buscar aconselhamento médico antes de fazer uso de Helleva. Helleva não deve ser usado por mulheres e crianças. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: inibidores do citocromo P450 nas isoformas 3A4 podem retardar o metabolismo do carbonato de lodenafila. A associação de nitratos orgânicos como nitroglicerina, dinitrato de isossorbida e nitrato de isossorbida com inibidores de PDE 5 podem elevar os níveis de GMPc a ponto de causar vasodilatação, que pode acarretar em hipotensão sintomática. O uso de inibidores de PDE 5 por pacientes que fazem uso de alfabloqueadores deverá ser supervisionado pelo médico. REAÇÕES ADVERSAS: cefaleia, rubor, tontura, distúrbios visuais, rinite, dispepsia, dor lombar, entre outras. As reações adversas foram consideradas leves em mais de 90% dos pacientes. POSOLOGIA: administração por via oral a homens adultos na dose de 80 mg, ingerida cerca de uma hora antes da relação sexual. O intervalo mínimo para uso de Helleva é de 24 horas. Produzido por CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP nº10.446 - Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP - CNPJ Nº 44.734.671/0001-51 - SAC: 0800 708 1818. Comercializado por Supera Rx Medicamentos - Rua Guarará, Qd. 04/05/06 - Aparecida de Goiânia - GO - CNPJ 15.759.157/0002-53. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Referências bibliográficas: 1) INTE-Junho/2011. 2) Bula do produto Helleva. 3) WHO: World Health Organization. Drug Information, v. 19, n.4, 2005. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/en/>>. Acesso em: 07/04/2010 4) Revista Kairos - dezembro/2014. 5) Toffoleto O, Lucio LA, Pagani E, Santos PF, Afione JB, Silva AC, Tufik S, Massud J. Segurança Cardiovascular, com ou sem Álcool, do Carbonato de Lodenafila, Um Novo Inibidor da PDE5. XXIII Reunião Anual da FeSBE, 2007; Resumo ID-3241-2.

CONTRAINDICAÇÕES: administração concomitante com nitratos, pacientes para os quais a atividade sexual esteja contraindicada. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: inibidores do citocromo P450 nas isoformas 3A4 podem retardar o metabolismo do carbonato de lodenafila.

MATERIAL TÉCNICO CIENTÍFICO. DISTRIBUIÇÃO EXCLUSIVA À CLASSE MÉDICA.

SUPERA

SAC 0800 708 18 18