

## Repercussão Cardiovascular, com e sem Álcool, do Carbonato de Lodenafila, um Novo Inibidor da PDE5

*Cardiovascular Repercussion of Lodenafil Carbonate, a New PDE5 Inhibitor, with and without Alcohol Consumption*

Adauto Carvalho Silva<sup>1</sup>, Odaly Toffoletto<sup>2</sup>, Luiz Antonio Galvão Lucio<sup>3</sup>, Paula Ferreira dos Santos<sup>1</sup>, Jorge Barros Afiune<sup>3</sup>, João Massud Filho<sup>2</sup>, Sergio Tufik<sup>1</sup>

Unidade de Farmacocinética Biocrom<sup>1</sup>; Newco Trials Pesquisa Científica Ltda<sup>2</sup>; Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos LTDA<sup>3</sup>, São Paulo, SP - Brasil

### Resumo

**Fundamento:** A disfunção erétil afeta um grande número de homens no mundo e os inibidores de PDE 5 (iPDE5) estão entre os principais métodos de tratamento desses pacientes. O consumo social de álcool e o ato sexual apresentam uma relação considerável. Portanto, a associação entre álcool e iPDE5 pode ocorrer. O carbonato de lodenafila é um novo iPDE5 desenvolvido por uma empresa brasileira.

**Objetivo:** Avaliar a repercussão cardiovascular do carbonato de lodenafila, associado ou não ao álcool, assim como as alterações na farmacocinética que esta associação possa determinar.

**Métodos:** Estudo realizado com 15 voluntários sadios que receberam em momentos diferentes o carbonato de lodenafila (CL) na dose de 160 mg em jejum, CL (160 mg) com álcool, ou somente placebo. Esses pacientes foram monitorados por 24 horas, sendo avaliado o quadro clínico, a pressão arterial (PA), a frequência cardíaca (FC), o intervalo QT e também os dados de farmacocinética.

**Resultados:** O carbonato de lodenafila, isoladamente ou associado com álcool, não determinou alterações clínicas significativas na PA ou FC, embora tenha ocorrido diminuição da PA estatisticamente significativa após 4 horas, nos voluntários que receberam medicamento e álcool, assim como um aumento da FC após 6 horas nos pacientes que receberam o CL. A análise do intervalo QT corrigido não mostrou alteração significativa. O álcool aumentou a biodisponibilidade do medicamento em 74%. Houve somente 2 queixas de cefaleia leve, possivelmente associada ao medicamento.

**Conclusão:** O carbonato de lodenafila, mesmo associado ao álcool, não determinou repercussões clínicas importantes na PA, FC, ou alterações no intervalo QTc; a ingestão com álcool, por sua vez, aumentou significativamente sua biodisponibilidade. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 160-167)

**Palavras-chave:** disfunção erétil, risco atribuído, consumo de bebidas alcoólicas, sistema cardiovascular, inibidores de fosfodiesterase.

### Abstract

**Background:** Millions of men around the world suffer from erectile dysfunction, for which phosphodiesterase 5 inhibitors (PDE-5 inhibitors) are currently the first treatment option. Sexual activity and alcohol consumption are closely related, and the simultaneous use of alcohol and PDE-5 inhibitors can happen. Lodenafil carbonate is a new PDE-5 inhibitor, developed by a Brazilian pharmaceutical company.

**Objective:** This work aimed at evaluating the cardiovascular safety of lodenafil carbonate, with and without simultaneous alcohol consumption.

**Methods:** Fifteen male volunteers received 160 mg lodenafil carbonate (LC), in three different moments. Participants were assigned to three groups, treated with LC in fasting condition, with alcohol or receiving only placebo. The volunteers were continuously monitored during 24 hours for physical impairment, blood pressure, heart rate, QT interval and lodenafil's pharmacokinetic parameters.

**Results:** Lodenafil carbonate alone or with alcohol did not induce clinically relevant modifications in arterial blood pressure or heart rate. A statistically significant decrease in blood pressure was seen four hours after LC and alcohol intake, and an increase in heart rate six hours after intake of lodenafil carbonate alone. The QTc interval was not significantly modified. Lodenafil carbonate bioavailability was increased in 74% when drug intake was associated with alcohol.

**Conclusion:** These results show that the use of lodenafil carbonate did not have clinically relevant effects on blood pressure or heart rate, and was not associated with QT interval prolongation. The association of lodenafil carbonate and alcohol affected its pharmacokinetic properties, increasing the bioavailability of the drug. (Arq Bras Cardiol 2010; 94(2) : 150-156)

**Key words:** erectile dysfunction; attributable risk; alcohol drinking; phosphodiesterase inhibitors; cardiovascular system.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Jorge Barros Afiune •

Av. Corifeu de Azevedo Marques, 1847 - 05581-001, São Paulo, SP - Brasil

E-mail: [jorgeafiune@crystalia.com.br](mailto:jorgeafiune@crystalia.com.br)

Artigo recebido em 28/05/08; revisado recebido em 05/09/2008; aceito em 18/09/2008.

## Introdução

A disfunção erétil (DE) é um problema de causa multifatorial<sup>1</sup>, ligada não só a fatores psicológicos, mas também orgânicos<sup>2</sup> e medicamentosos<sup>3</sup>. Estima-se que 39% a 67% dos homens entre 40 e 70 anos sofram de algum grau de DE, dos quais 10% sofrem de DE completa<sup>4</sup>. O tratamento da DE inclui desde tratamentos psicoterápicos e uso de diversos agentes de ação local e/ou sistêmica, até cirurgias para implante de próteses. Recentemente, inibidores específicos da fosfodiesterase tipo 5 (iPDE5), isoenzima altamente concentrada no corpo cavernoso do pênis, foram introduzidos na terapia oral da DE, levando a uma melhora significativa na qualidade de vida desses pacientes.

Embora os inibidores da PDE5 possam desencadear alguns efeitos hemodinâmicos decorrentes da vasodilatação que proporcionam, as doses terapêuticas produzem efeitos leves e passageiros sobre a pressão arterial<sup>5,6</sup>.

O carbonato de lodenafila (CL) 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. Este novo inibidor da PDE5 foi desenvolvido inteiramente por uma empresa brasileira. Os estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram sua baixa toxicidade, segurança e eficácia no tratamento da DE<sup>7-16</sup>.

O álcool é amplamente consumido no Brasil. Cerca de 69% da população, em algum momento de sua vida, já fez uso dessa substância<sup>17</sup>. O álcool tem efeitos hemodinâmicos complexos, causando vasodilatação<sup>18</sup> por ação direta no tônus da musculatura lisa vascular<sup>19</sup> e agindo também através do sistema do óxido nítrico<sup>20,21</sup>. Seu efeito sobre a pressão arterial é bifásico, causando um aumento inicial e, posteriormente, uma queda sustentada<sup>22,23</sup>.

Independente do uso de iPDE5, o consumo social de álcool está bastante relacionado ao ato sexual<sup>24</sup>. Muitas vezes o álcool pode ser visto como um “facilitador” para o relacionamento entre pessoas, pois, quando consumido em pequenas quantidades, pode causar euforia. Entretanto, quando consumido de forma aguda, em grandes quantidades, apresenta uma ação sedativa, agindo como um potente depressor do sistema nervoso central. Nestes casos, o homem apresentará uma dificuldade em ter ou manter a ereção dificuldade esta diretamente relacionada à intoxicação alcoólica aguda. Homens que são alcoolistas crônicos podem desenvolver um quadro de neuropatia sacral, que leva a uma impotência de origem alcoólica<sup>23</sup>.

Nesse contexto, vimos a necessidade de estudar a interação entre o álcool e o carbonato de lodenafila *in vivo*, na medida em que pode ocorrer eventual associação medicamentosa entre álcool e iPDE5.

O objetivo do presente trabalho foi avaliar, em voluntários sadios, o potencial do carbonato de lodenafila para provocar alteração hemodinâmica e arritmias, seja ingerido isoladamente, seja associado ao álcool; pretende-se avaliar também a presença ou ausência de interação farmacocinética entre as substâncias.

## Métodos

### Desenho do estudo

Este estudo – aberto, cruzado, aleatório, controlado por placebo – foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki, as Boas Práticas Clínicas e a legislação ANVISA. Seu protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Todos os indivíduos foram voluntários e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido antes de participar do estudo.

Crítérios de inclusão: idade entre 18 e 45 anos; peso corporal > 50 kg e Índice de Massa Corpórea (IMC) entre 19 e 28 kg/m<sup>2</sup>; capacidade de entender e concordância em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido; ser saudável de acordo com seu histórico e exames realizados no máximo 90 (noventa) dias antes do início do protocolo; ser soro-negativo para HIV 1 e 2, hepatites B e C; apresentar valores normais para hemoglobina, contagem diferencial e total de leucócitos; apresentar valores normais para os testes bioquímicos (creatinina, ureia, TGO, TGP, Gama GT, proteína total, ácido úrico, fosfatase alcalina, bilirrubina direta e indireta, glicemia de jejum, colesterol total e frações e triglicérides) e exame de urina normal.

Crítérios de exclusão: história de alergia ao carbonato de lodenafila e drogas correlatas; evidências, nos exames clínico ou laboratorial, de disfunção orgânica ou qualquer desvio clinicamente significativo da normalidade; história de doença, seja gastrointestinal, hepática, renal, cardiovascular, pulmonar, neurológica, hematológica, diabete ou glaucoma; história de doença psiquiátrica que pudesse impedir o julgamento adequado para assinar o termo de consentimento; fumantes regulares ou ex-fumantes que pararam há menos de 1 (um) ano; história de uso de drogas psicotrópicas ou de consumo excessivo de álcool (mais do que duas unidades de bebida alcoólica por dia, sendo uma unidade equivalente a 1 copo de cerveja ou vinho ou 1 dose de bebida destilada) ou, ainda, que apresentassem dificuldade de se abster durante o estudo; uso de substâncias moduladoras da atividade microsomal hepática nos 30 (trinta) dias que precedem o estudo; participação em ensaios clínicos nos 3 (três) meses precedentes; doação de sangue (> 500 ml) nos 3 (três) meses precedentes; indivíduos sem acesso venoso adequado (braço direito ou esquerdo) para a coleta de 68 (sessenta e oito) amostras de sangue.

### Tratamentos

Os seguintes tratamentos foram administrados após pelo menos 10 horas de jejum, em um desenho cruzado e aleatório, separados por um intervalo de 3 dias:

- Tratamento A (trt A): dose única oral de 160 mg (2 comprimidos de 80 mg) de carbonato de lodenafila. Após 30 minutos, os voluntários receberam 200 ml do diluente da bebida alcoólica.

- Tratamento B (trt B): dose única oral de 160 mg (2 comprimidos de 80 mg) de carbonato de lodenafila. Após 30 minutos, os voluntários receberam 0,5 mg/kg de álcool diluído para volume final de 200 ml

• Tratamento C (trt C): 2 comprimidos de placebo. Após 30 minutos, os voluntários receberam 200 ml do diluente da bebida alcoólica.

Tanto os comprimidos de carbonato de lodenafila como os de placebo foram ingeridos com 200 ml de água à temperatura ambiente. A quantidade de álcool ajustada pelo peso foi diluída com suco de morango comercial, sem açúcar, para volume final de 200 ml. A administração do álcool foi planejada para que o pico plasmático da lodenafila e do álcool coincidisse, de forma a maximizar a interação entre ambos. Os voluntários permaneceram sentados durante as 4 horas seguintes à ingestão do medicamento. Foram servidas refeições padronizadas após 4, 7, 11, 13 e 23 horas pós-dose. Os voluntários permaneceram internados até 24 horas pós-dose em cada período e dispensados após exame clínico. Durante todo o período de internação foram monitorados o quadro clínico e as possíveis queixas dos indivíduos. Uma semana após o término do estudo, foram realizados exames de segurança.

A fim de efetuar a avaliação cardiovascular, o eletrocardiograma foi registrado continuamente por 24 horas (Holter), iniciando-se o registro 30 minutos antes da administração do medicamento ou placebo. Nos 15 voluntários foram analisadas frequência cardíaca e ocorrência de arritmias. A dinâmica do intervalo QT foi analisada em 13 destes voluntários, a partir dos quais se obtiveram valores do intervalo QT corrigido (QTc). Além disso, a pressão arterial foi registrada a cada 2 horas, por medida manual com aparelhos de coluna de mercúrio.

### Coleta de sangue e dosagem de lodenafila

Foram coletadas amostras de sangue 0,5 horas antes da dosagem e 0,33; 0,67; 1; 1,33; 1,67; 2; 2,33; 2,67; 3; 3,33; 3,67; 4; 6; 8; 10; 12; 16 e 24 horas pós-dose, em tubos contendo K<sub>3</sub>EDTA, para determinação da concentração plasmática de lodenafila e de álcool. As amostras foram centrifugadas a 4°C

por 10 minutos; o plasma separado e armazenado em tubos de polipropileno a -20°C, dentro de, no máximo, 1 hora pós-coleta. A dosagem de lodenafila foi realizada por método desenvolvido e validado em nosso laboratório, por meio de HPLC acoplado a um espectrômetro de massas (tríplo quadrupolo, Micro Mass). O método é linear entre 1 e 2000 ng/ml e o coeficiente de variação intra-dia e entre dias foi menor do que 7%. A concentração plasmática de álcool foi dosada por CGMS (cromatografia gasosa e espectrometria de massa).

### Análise estatística dos resultados

Os dados foram analisados através de ANOVA fator único, utilizando o procedimento de Tukey-Kramer quando necessário, ou o teste *t* de Student pareado (Excel; Microsoft Corp, Redmond, Wash), quando apropriado. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## Resultados

### População do estudo

Foram incluídos e completaram o estudo 15 voluntários do sexo masculino. A média (mín; máx) de idade foi de 29,7 anos (21 a 41) e a de peso foi 70,1 kg (60,7 a 79,8); a média de altura foi 1,73 m (1,65 a 1,80), ao passo que a de IMC foi 23,5 kg.m<sup>-2</sup> (21,8 a 26,1).

### Resultados de farmacodinâmica

#### Pressão arterial

Os valores basais [média ± desvio padrão (SD) em mmHg] e aqueles registrados entre os grupos do trt A (114,3 ± 10,2), trt B (113,6 ± 8,5) e trt C (113,2 ± 7,5) não apresentaram diferenças estatísticas entre si (ANOVA,  $p > 0,05$ ) (tabela 1). A pressão arterial (PA) foi observada em cada tratamento durante 24 horas pós-administração

Tabela 1 - Valores basais de frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica

Parâmetro	trt A	trt B	trt C	ANOVA ( $\rho$ )
	160 mg CL	160 mg CL + 0,5 g/kg álcool	placebo	
<b>PA sistólica</b>				
<b>basal (mmHg)</b>				
média ± SD (CV)	114,3 ± 10,2 (10,2)	113,6 ± 8,5 (7,4)	113,2 ± 7,5 (6,6)	0,9380
(mediana) (mín-máx)	(114) (101-132)	(113) (102-129)	(113) (100-127)	
<b>PA diastólica</b>				
<b>basal (mmHg)</b>				
média ± SD (CV)	72,1 ± 7,8 (10,8)	70,9 ± 7,3 (10,3)	73,3 ± 8,1 (11,1)	0,6991
(mediana) (mín-máx)	(69) (62-83)	(70) (59-83)	(71) (62-90)	
<b>Frequência cardíaca</b>				
<b>basal (bpm)</b>				
média ± SD (CV)	61,7 ± 7,8 (12,6)	63,2 ± 7,2 (11,5)	67,8 ± 7,7 (11,4)	0,0823
(mediana) (mín-máx)	(62) (51-78)	(63) (52-77)	(67) (57-81)	

CL - carbonato de lodenafila, CV - coeficiente de variação.

do carbonato de lodenafila (figura 1). ANOVA indicou alteração de PA no tempo de 4 horas pós-dose ( $p < 0,05$ ; tabela 2), enquanto o teste Tukey-Kramer indicou que a PA foi mais baixa no trt B (carbonato de lodenafila + álcool) ( $106,7 \pm 8,2$ ) do que nos tratamentos A (carbonato de lodenafila) ( $117,3 \pm 10,5$ ) e C (placebo) ( $118,9 \pm 10,7$ ), os quais não diferem entre si.

### Frequência cardíaca

A frequência cardíaca (FC) foi monitorada em cada tratamento durante 24 horas pós-administração do carbonato de lodenafila (figura 2). Os valores basais [média  $\pm$  SD em batimento/minuto (bpm)] foram: no trt A,  $61,7 \pm 7,8$ ; no trt B,  $63,2 \pm 7,2$ ; e no trt C,  $67,8 \pm 7,7$ . Foi detectada diferença estatística entre os grupos apenas no tempo de 6 horas pós-dose (ANOVA,  $p < 0,05$ ). O teste Tukey-Kramer indicou que as médias das frequências cardíacas nos tratamentos A ( $71,1 \pm 9,4$ ) e B ( $78,1 \pm 13,2$ ) foram estatisticamente maiores em relação ao tratamento placebo ( $61,9 \pm 5,9$ ) (tabela 2), embora A e B não diferissem entre si.

### Intervalo QTc máximo

A dinâmica do intervalo QTc foi analisada em 13 voluntários. O intervalo QTc máximo foi de (média  $\pm$  SD)  $451 \pm 19$  msec,  $453 \pm 20$  msec e  $458 \pm 23$  msec, respectivamente para os tratamentos C (placebo), A (carbonato de lodenafila) e B (carbonato de lodenafila + álcool). A análise de variância não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos ( $p = 0,6332$ ). A figura 3 mostra o diagrama de caixa do intervalo QTc máximo dos tratamentos; já a figura 4 apresenta a correlação entre o QTc máximo e a concentração sérica de lodenafila.

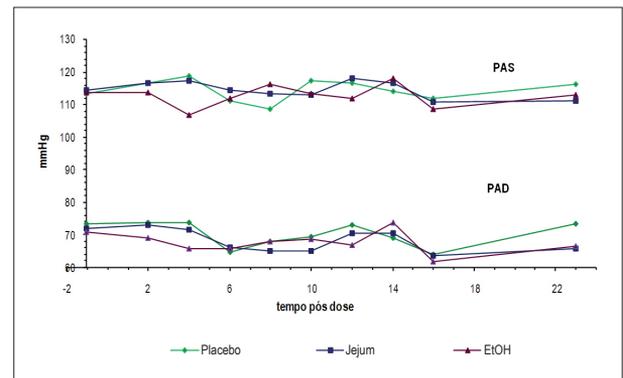


Fig. 1 - PAS e PAD média nos três tratamentos, durante 24 horas. PAS - pressão arterial sistólica; PAD - pressão arterial diastólica.

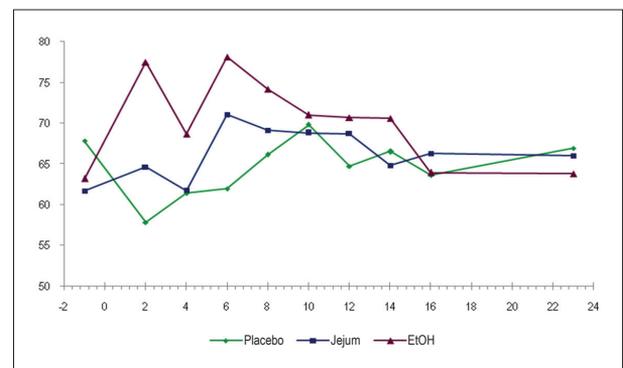


Fig. 2 - Frequência cardíaca média nos 3 tratamentos, durante 24 horas.

### Resultados de farmacocinética

A concentração máxima de álcool ( $C_{m\acute{a}x}$ ) foi atingida 30 minutos após a ingestão [ $1,1 \pm 0,2$  mg/ml; Coeficiente de variação (CV) 20%]. O fato de administrar o álcool 30 minutos

Tabela 2 - Valores do tempo em que foi encontrada diferença estatística na frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e diastólica

Parâmetro	trt A	trt B	trt C	ANOVA (p)
	160 mg CL	160 mg CL + 0,5 g/kg álcool	placebo	
<b>PA sistólica</b>				
<b>4 horas pós dose</b>				
média $\pm$ SD	117,3 $\pm$ 10,5 (10,5)	106,7 $\pm$ 8,2 (7,7)	118,9 $\pm$ 10,7 (9,0)	0,003*
(mediana) (mín-máx)	(120) (94-134)	(105) (93-123)	(119) (95-136)	
<b>PA diastólica</b>				
<b>4 horas pós dose</b>				
média $\pm$ SD	71,5 $\pm$ 8,5 (11,9)	65,8 $\pm$ 8,7 (13,2)	73,7 $\pm$ 9,2 (12,4)	0,0482*
(mediana) (mín-máx)	(70) (60-84)	(54) (51-81)	(74) (59-86)	
<b>Frequência cardíaca</b>				
<b>6 horas pós dose</b>				
média $\pm$ SD	71,1 $\pm$ 9,4 (13,2)	78,1 $\pm$ 13,2 (16,8)	61,9 $\pm$ 5,9 (9,5)	0,0003†
(mediana) (mín-máx)	(72) (56-86)	(75) (62-98)	(61) (50-72)	

Após análise de variância (ANOVA) os grupos foram comparados dois a dois, utilizando o procedimento de Tukey-Kramer. CL - carbonato de lodenafila, CV - coeficiente de variação. \* tratamento B difere do tratamento A e do tratamento C; os tratamentos A e C não diferem entre si † tratamentos A e B diferem do tratamento C, mas não diferem entre si.

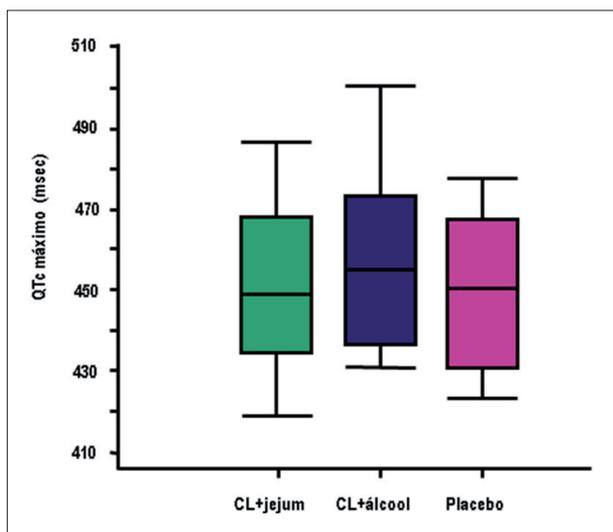


Fig. 3 - Intervalo QTc médio nos três grupos. ANOVA,  $p=0,6332$  CL - carbonato de lodenafila

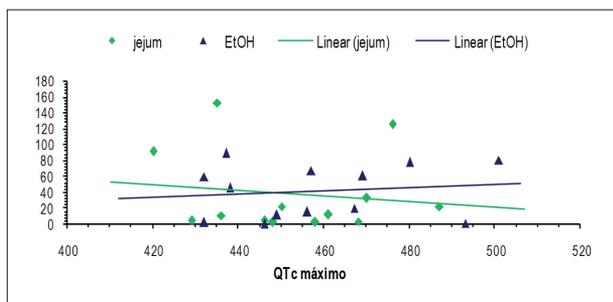


Fig. 4 - Correlação entre o intervalo QTc máximo e a concentração sérica de lodenafila.

após a ingestão do carbonato de lodenafila possibilitou que ambas as substâncias atingissem sua  $C_{máx}$  em momentos muito próximos (1 hora), o que permitiu uma avaliação em condições de concentração máxima de álcool e lodenafila. Comparados os tratamentos A e B, nota-se que a ingestão de álcool (trt B) aumentou não só a  $C_{máx}$  da lodenafila (média  $\pm$ SD) – trt A  $158 \pm 108$  ng/ml vs trt B,  $210 \pm 123$  ng/ml,  $p=0,0138$  –, mas também a área sob a curva ( $AUC_{0-4}$ ) (média  $\pm$ SD) – trt A,  $528 \pm 380$  vs trt B,  $922 \pm 758$  ng-h/ml,  $p=0,0082$ . A figura 5 mostra o perfil farmacocinético da lodenafila, em 24 horas, quando ingerida sem álcool (trt A), com álcool (trt B) e também do álcool dosado isoladamente nas primeiras 4 horas.

### Eventos adversos

Durante as 3 internações, em que os pacientes receberam o carbonato de lodenafila (160 mg) em jejum ou o carbonato de lodenafila (160 mg) com álcool ou ainda o placebo, houve 3 relatos de eventos adversos, em pacientes diferentes. Um relato foi de cefaleia leve, após a administração de placebo. Os outros dois também foram de cefaleia leve, em pacientes que receberam o tratamento B (CL e álcool). Não houve necessidade de utilização de analgésico em nenhum dos casos, com recuperação completa.

## Discussão

Os inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE-5) apresentam uma ação vasodilatadora. Entretanto, quando utilizados em doses terapêuticas para o tratamento da DE, geralmente não causam hipotensão clinicamente significativa<sup>25-27</sup>.

O uso concomitante de álcool e de inibidores de PDE-5 pode ocorrer e, uma vez que ambos têm ação cardiovascular, sua combinação pode ter efeito aditivo. Em estudo realizado com álcool e sildenafil foi demonstrado que esta, isoladamente, determinou discreta hipotensão, porém sem alteração clínica significativa. O álcool, por sua vez determinou um efeito bifásico, com um aumento da frequência cardíaca e modesta elevação inicial da pressão arterial, seguido por uma diminuição mais sustentada da PA. Contudo, a associação entre sildenafil e álcool não interagiu de modo a potencializar os efeitos hipotensores individuais de ambas as drogas<sup>28</sup>. Do mesmo modo, estudos envolvendo a vardenafila e o álcool<sup>29</sup>, bem como a tadalafila e álcool<sup>30</sup> não identificaram alterações clínicas significativas na PA.

No presente estudo, realizado com voluntários sadios, não se observou efeito aditivo entre o carbonato de lodenafila e o álcool capaz de determinar repercussão clínica em qualquer momento, assim como para os outros iPDE5. O único resultado estatisticamente significativo foi a diminuição da pressão arterial 4 horas pós-dose no trt B, que recebeu álcool 30 minutos após a ingestão de carbonato de lodenafila. Neste momento, a  $C_{máx}$  da lodenafila correspondia a 74% da  $C_{máx}$  obtida no trt B, o que nos mostra que o momento em que houve a maior queda da PA não correspondeu ao momento de  $C_{máx}$ . A concentração da lodenafila neste momento (4 horas pós-dose) também era menor que a concentração máxima obtida no trt A (carbonato de lodenafila sem o álcool). Por esse motivo acreditamos que o álcool possa estar relacionado à diminuição da PA quando de sua associação com a lodenafila, uma vez que a pressão arterial do grupo que recebeu apenas o carbonato de lodenafila (trt A) não mostrou diferença estatística, se comparado com o momento em que os voluntários receberam placebo.

Estudos que avaliaram substâncias como sildenafil, vardenafila e tadalafila demonstraram alterações pequenas ou mesmo não significativas no aumento da frequência cardíaca dos

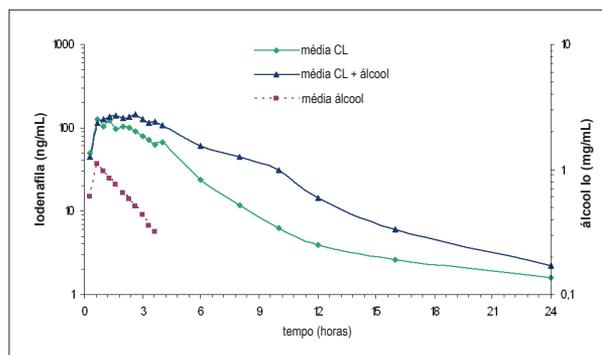


Fig. 5 - Perfil farmacocinético do álcool isoladamente e da lodenafila, após a administração de 160 mg de carbonato de lodenafila em jejum e com álcool. CL - carbonato de lodenafila

pacientes que receberam os iPDE5<sup>27,28</sup>. No nosso estudo não se evidenciou repercussão clínica nos pacientes quando fizeram uso do carbonato de lodenafila ingerido tanto em jejum quanto com álcool. Houve alteração estatisticamente significativa na frequência cardíaca somente 6 horas pós-dose.

Podemos observar que, no início do registro da frequência cardíaca, a média obtida entre os tratamentos foi próxima. Entre os momentos 1 e 2 horas, período este em que as concentrações de lodenafila estão próximas à concentração máxima, os tratamentos A e B passam a apresentar um comportamento por um lado semelhante entre si, e, por outro, divergente do tratamento placebo. Somente no momento 6 horas após a ingestão do medicamento, houve uma divergência estatisticamente significativa da FC nos tratamentos A e B em relação ao tratamento com placebo (C), porém, sem apresentar diferença entre si. Este aumento da frequência cardíaca, no tempo de 6 horas - e somente nos tratamentos que receberam o carbonato de lodenafila - não determinou repercussão clínica em nenhum dos indivíduos. A concentração de lodenafila 6 horas pós-dose correspondeu, em média, a 15% da C<sub>máx</sub> no tratamento A e a 30% no tratamento B.

De um modo geral, ao avaliarmos os efeitos hemodinâmicos causados pelo carbonato de lodenafila e sua associação com álcool, nossos resultados, principalmente em relação à pressão arterial, estão de acordo com o encontrado nos estudos sobre a interação do álcool com sildenafil<sup>28</sup> e vardenafila<sup>29</sup>. Nesses estudos, os efeitos, quando presentes, foram creditados ao álcool e não à interação entre este e iPDE5, o que pressupomos também ter acontecido neste estudo. Com relação à frequência cardíaca, a associação entre iPDE5 e álcool também não trouxe repercussão clínica aos pacientes. A alteração observada nos valores da frequência cardíaca no momento 6 horas pós-dose, nos tratamentos A e B, parece ter correlação com o fármaco e não com o álcool, embora a concentração plasmática do fármaco já estivesse abaixo de 30% da C<sub>máx</sub>. Esse efeito deverá ser investigado futuramente.

Uma das preocupações relacionadas ao uso dos inibidores de PDE 5 é seu potencial arritmogênico, o qual tem sido motivo de estudos com objetivo de avaliar doses terapêuticas e sobredoses dos iPDE5 já existentes, assim como a medida do intervalo QTc. Estes estudos demonstraram alterações do espaçamento do intervalo QT abaixo de 10msec, valor considerado seguro dentro da metodologia neles aplicada<sup>25</sup>. A vardenafila foi o inibidor de PDE 5 que apresentou maior aumento no intervalo QTc, embora dentro dos valores aceitáveis como limite máximo de variação<sup>25,31</sup>.

Em nosso estudo, a avaliação eletrocardiográfica, mais especificamente, do intervalo QTc máximo, não demonstrou alterações significativas causadas pelo uso do carbonato de lodenafila, assim como os outros iPDE5 existentes no mercado, que também apresentam um limite de segurança confiável. Entretanto, não foram identificados estudos que adicionassem o álcool à dose aumentada do iPDE5.

O álcool, quando ingerido de forma aguda e em grandes quantidades, pode causar prolongamento do intervalo QTc, o que está associado a taquiarritmias ventriculares e

morte súbita<sup>31</sup>. Além disso, também têm sido relatados o aparecimento de fibrilação atrial e arritmias ventriculares reentrantes, com potencial risco de morte<sup>31</sup>.

Neste estudo, a utilização do carbonato de lodenafila na dose de 160 mg, o dobro da dose terapêutica proposta, associada a 0,5 g/kg de álcool, ofereceu uma condição que propiciaria um maior risco de alargamento do intervalo QTc, pois a metodologia empregada fez com que a C<sub>máx</sub> do álcool e do iPDE5 ocorressem em momentos muito próximos. Deste modo, pudemos observar que, mesmo em condições extremas, o carbonato de lodenafila não interferiu no intervalo QTc máximo. Além disso, tanto as concentrações séricas do metabólito lodenafila como as medidas máximas do intervalo QTc não mostraram correlação entre si, havendo momentos em que, em alguns indivíduos, as concentrações elevadas da lodenafila, não tiveram aumento correspondente no intervalo QTc máximo.

Vale ressaltar que não houve relação sexual ou qualquer outra atividade física implicada no estudo, não havendo, portanto, influência desta variável nos parâmetros cardiovasculares avaliados.

Este estudo utilizou o dobro da dose terapêutica proposta para o carbonato de lodenafila a fim de observar as possíveis repercussões cardiovasculares que uma dose maior pudesse causar, tendo sempre em vista o risco do uso deste medicamento em casos de sobredose. As quantidades de álcool utilizadas neste estudo foram semelhantes àquelas utilizadas nos estudos de interação com a vardenafila (0,5 g/kg de álcool)<sup>29</sup> e tadalafila (0,6 g/kg de álcool)<sup>30</sup>. A ação vasodilatadora exercida pelos iPDE5 sempre traz preocupações para o médico que o prescreverá a um paciente com problemas cardiovasculares, circunstância muito comum na prática clínica de quem trata DE. O álcool constitui um hábito de boa parte dos brasileiros e é uma droga cujas repercussões cardiovasculares são bem conhecidas, podendo causar hipertensão, hipotensão e até mesmo arritmia. O aparecimento do carbonato de lodenafila como um novo medicamento na família dos iPDE5 aponta a necessidade de submetê-lo a estudos, não só em voluntários saudáveis, como também em pacientes, particularmente os cardiopatas. Não é do conhecimento dos autores deste estudo a realização, até o presente momento, de estudos comparativos diretos entre o carbonato de lodenafila e os outros iPDE5. Também não há registro de estudos onde se avaliasse o intervalo QT em pacientes que fizeram uso da sildenafil, vardenafila ou tadalafila, associado à ingestão concomitante de álcool, tal qual foi realizado neste estudo.

A farmacocinética da sildenafil e da vardenafila não é afetada pelo álcool<sup>28,29</sup>. Em nosso estudo, a farmacocinética da lodenafila sofreu influência do álcool, com um aumento de C<sub>máx</sub> e da AUC, o que eleva, desta forma, a biodisponibilidade da lodenafila. O comportamento de absorção linear apresentado pelo carbonato de lodenafila – ao menos até a dose de 160 mg<sup>14</sup> –, nos permite inferir que, na dose de 80 mg atualmente comercializada, o comportamento com relação à biodisponibilidade seria semelhante.

Buscamos, com este estudo, identificar o comportamento das respostas fisiológicas de indivíduos saudáveis, frente ao

carbonato de lodenafila e sua associação com álcool. Isto nos permitiria estabelecer o comportamento esperado em indivíduos que não apresentam alterações no sistema cardiovascular, para que, futuramente, estudos semelhantes pudessem ser realizados em pacientes cardiopatas.

Levando em consideração o fato de que neste estudo foi utilizado o dobro da dose terapêutica de carbonato de lodenafila e também que o álcool aumentou a biodisponibilidade da lodenafila, podemos concluir que, na população estudada, os parâmetros clínicos e eletrofisiológicos da resposta obtida sugerem não haver uma influência significativa do carbonato de lodenafila sobre o sistema cardiovascular. Cabe acrescentar que tal substância não determinou repercussões clínicas detectáveis pelos métodos empregados, particularmente no que diz respeito ao potencial arritmogênico.

#### Limites do estudo

A população deste estudo foi composta por homens jovens que não tinham histórico de doença cardiovascular. Embora represente a população de indivíduos que utilizam inibidores de PDE-5 com intuito recreativo, este grupo não pode ser

considerado como modelo perfeito da população de pacientes que sofre de disfunção erétil.

#### Agradecimentos

Agradecemos ao Cristália pelo fornecimento dos sais de carbonato de lodenafila e lodenafila utilizados como padrão cromatográfico.

#### Potencial Conflito de Interesses

Os Drs. Luiz Antonio Galvão Lucio e Jorge Barros Afiune são médicos e fazem parte do staff do laboratório Cristália, onde o protocolo foi concebido.

#### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado por Cristália produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

#### Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

## 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. Spark RF, White RA, Connolly PB. Impotence is not always psychogenic: hypothalamic-pituitary gonadal dysfunction. *JAMA.* 1980; 243: 750-5.
3. Stein R, Hohmann CB. Atividade sexual e coração. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86: 61-7.
4. Feldman HA, Goldstein I, Hatziehrystou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994; 151 (1): 54-61.
5. Albuquerque DC, Miziara LJ, Saraiva JFK, Rodrigues US, Ribeiro AB, Wajngarten M. Efficacy, safety and tolerability of sildenafil in brazilian hypertensive patients on multiple antihypertensive drugs. *Int Braz J Urol.* 2005; 31: 342-55.
6. Sussman DO. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *J Am Osteopath Assoc.* 2004; 3 (Suppl 4): s11-s15.
7. De Nucci, G, Lorenzetti R, Okuyama CE, Baracat JS, Donato JL, Antunes E, et al. Pharmacological characterization of the novel phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitor lodenafila on human and rabbit corpus cavernosum. *BMC Pharmacology.* 2007; 7 (Suppl 1): P13.
8. Zincaglia LCM, De Angelis K, Taricano ID, Pagani E. Toxicidade oral aguda do carbonato de lodenafila em camundongos. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 140.
9. Taricano ID, Zicaglia LCM, Nicolau AA, Pagani E. Toxicidade oral aguda do carbonato de lodenafila em cães. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 143.
10. Taricano ID, De Angelis K, Bonamin LV, Zicaglia LCM, Pagani E. Avaliação histopatológica de órgão reprodutivo masculino após administração de carbonato de lodenafila a ratos. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 51.
11. Zicaglia LCM, Taricano ID, De angelis K, Bonamin LV, Pagani E. Toxicidade doses repetidas para carbonato de lodenafila em rato. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 136.
12. Lucio LA, Pagani E, Afiune JB. Carbonato de lodenafila no tratamento da disfunção erétil. *RBM Rev Bras Med.* 2007; 64 (9): 425-32.
13. De Nucci. Estudo clínico fase I do carbonato de lodenafila em voluntários sadios do sexo masculino. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 148.
14. Toffoletto O, Santos PF, Ribeiro AB, Massud J, Afiune J, Pagani E. Farmacocinética do carbonato de lodenafila: proporcionalidade de dose. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 148.
15. Glina S, Gromatzky C, Nardoza A, Afiune JB, Pagani E. Estudo clínico fase II de eficácia e tolerabilidade do carbonato de lodenafila para tratamento de disfunção erétil. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 320.
16. Fonseca GN, Damião R, Bertero EB, Rocha LCA, Jardim CRF, Pagani E. Estudo clínico fase III de eficácia e tolerabilidade do carbonato de lodenafila para tratamento de disfunção erétil. *Int Braz J Urol.* 2007; 33 (Suppl 2): 148.
17. Galduróz JCF, Caetano R. Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. *Rev Bras Psiquiatr.* 2004; 26 (supl.1): 3-6.
18. Sehested J, Heringlake M, Schmidt V. Neurohumoral cardiovascular responses to alcohol and their modulation by peroral fluid. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 761-5.
19. Hashimoto M, Kim S, Eto M, Iijima K, Ako J, Yoshizumi M, et al. Effect of acute intake of red wine on flow-mediated vasodilatation of the brachial artery. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 1457-60.
20. Venkov CD, Myers PR, Tanner MA, Su M, Vaughan DE. Ethanol increases endothelial nitric oxide production through modulation of nitric oxide synthase expression. *Thromb Haemost.* 1999; 81: 638-42.
21. Acevado CG, Carrasco G, Burotto M, Rojas S, Bravo I. Ethanol inhibits L-arginine uptake and enhances NO formation in human placenta. *Life Sci.* 2001; 68: 2893-903.
22. Abe H, Kawano Y, Kojima S, Ashida T, Kuramochi M, Matsuoka H, et al. Biphasic effects of repeated alcohol intake on 24-hour blood pressure in hypertensive patients. *Circulation.* 1994; 89: 2626-33.
23. Johnson RH, Eisenhofer G, Lambie DG. The effects of acute and chronic ingestion of ethanol on the autonomic nervous system. *Drug Alcohol Depend.* 1986; 18: 319-28.
24. Scivioletto S, Tsuji RK, Abdo CH, Queiroz S, Andrade AG, Gattaz WF. Relação entre consumo de drogas e comportamento sexual de estudantes de 2o grau de São Paulo. *Rev Bras Psiquiatr.* 1999; 21 (2): 87-94.

25. Carson CC 3rd. Cardiac safety in clinical trials of phosphodiesterase 5 inhibitors. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (12B): 37M-41M.
26. Kloner RA. Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. *Circulation.* 2004; 110 (19): 3149-55.
27. Guimarães AC, Malachias MV, Coelho OR, Zilli EC, Luna RL. Uso do sildenafil em pacientes com doença cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 1999; 73 (6): 515-26.
28. Leslie SJ, Atkins G, Oliver JJ, Webb DJ. No adverse hemodynamic interaction between sildenafil and red wine. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76: 265-70.
29. Wensing G, Bauer R, Unger S, Rohde G, Heinig R. Simultaneous administration of vardenafil and alcohol does not result in a pharmacodynamic or pharmacokinetic interaction in healthy male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006; 44: 216-24.
30. Mitchell M, Sanderson B, Payne C, Bedding A. Pharmacodynamic interaction between alcohol and tadalafil in healthy volunteers. *Int J Impot Res.* 2002; 14 (Suppl 4): S64 P-112.
31. Lorscheid A, de Lange DW, Hijmering ML, Cramer MJ, van de Wiel A. PR and OTC interval prolongation on the electrocardiogram after binge drinking in healthy individuals. *Neth J Med.* 2005; 63 (2): 59-63.