

# Neurite óptica isquêmica devida à dose inédita de sildenafil

## *Ischemic optic neuritis due to unprecedented dose of sildenafil*

Péricles Maranhão-Filho<sup>1</sup>, Eduardo Dib<sup>2</sup>, Carlos Eduardo Rocha e Silva<sup>3</sup>, Wilson Reys Santos Filho<sup>4</sup>

### RESUMO

No presente relato de caso, os autores ressaltam aspectos gerais, neuro-oftalmológicos e psicodinâmicos de um paciente que apresentou neurite óptica isquêmica não arterítica devida ao uso de dose inédita da sildenafil.

**Palavras-chave:** Neuropatia óptica isquêmica não arterítica, sildenafil, abuso de droga.

### ABSTRACT

In this case report, the authors emphasize general, neuro-ophthalmological and psychodynamic aspects, of a patient who developed non-arteritic ischemic optic neuropathy due to the use of unprecedented dose of sildenafil.

**Keywords:** Non-arteritic ischemic optic neuropathy, sildenafil, drug abuse.

<sup>1</sup> Neurologista, Serviço de Neurologia da Faculdade de Medicina do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e Instituto Nacional de Câncer (Inca) – Hospital do Câncer I (HC-I), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>2</sup> Oftalmologista, Faculdade de Medicina da UFRJ, HUCFF.

<sup>3</sup> Psiquiatra, Faculdade de Medicina da UFRJ, HUCFF.

<sup>4</sup> Neurologista.

**Endereço para correspondência:** Dr. Péricles Maranhão Filho. Av. Prefeito Dulcídio Cardoso, 1680/1802, Barra da Tijuca – 22620-311 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil.  
www.neurobarra.com

## INTRODUÇÃO

O citrato de sildenafil é um inibidor seletivo da fosfodiesterase-5 (PDE5) e inibidor parcial da fosfodiesterase-6 (PDE6), comercializado inicialmente para o tratamento da disfunção erétil.<sup>1</sup> Sua ação envolve o relaxamento da musculatura lisa nos corpos cavernosos, por aumentar a ação do óxido nítrico via guanosina monofostato cíclico (cGMP), promovendo vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo peniano durante o estímulo sexual.<sup>1-3</sup> A PDE5 é metabolizada pelo sistema do citocromo P450 através das vias do CYP 3A4 e do CYP 2C9.<sup>4</sup> A sildenafil é rapidamente absorvida via oral e possui meia-vida de 4 horas. O nível máximo de concentração plasmática é atingido entre 30 e 120 minutos, quando utilizado em jejum. Alimentos gordurosos atrasam sua absorção.<sup>5,3</sup>

Lançado pela empresa farmacêutica Pfizer Inc., o Viagra® rapidamente se tornou um dos medicamentos mais vendidos em todo o mundo. Apenas para exemplificar a importância comercial dessa substância, em 2008 foi arrecadado em torno de 1,93 bilhão de dólares em prescrições.<sup>6</sup> Diversas alterações oftalmológicas – incluindo neurite óptica isquêmica anterior e posterior – já foram associadas ao uso do citrato de sildenafil.<sup>1,3,5,7-10</sup> A facilidade com que hoje em dia se consegue obter essa substância, não regularizada e de fonte pouco confiável, via internet, sem que haja nenhuma restrição por parte dos sistemas públicos de saúde, certamente contribui para a ocorrência cada vez mais frequente de efeitos adversos em função do uso indevido da sildenafil até mesmo entre jovens e sem disfunção erétil.

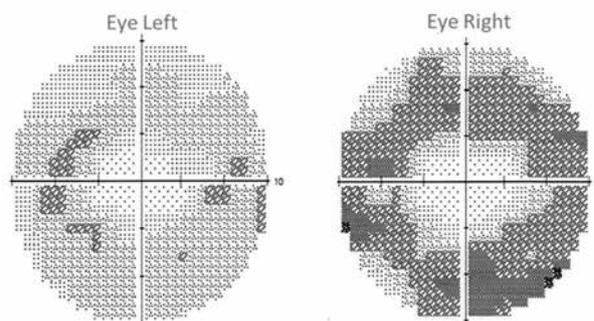
## RELATO DE CASO

Masculino, 29 anos, heterossexual, sem disfunção erétil. Há cinco anos, visando “melhorar o desempenho sexual e obter orgasmos mais intensos”, iniciou o uso de 25 mg de sildenafil (Viagra®) a cada encontro sexual. Com o passar dos meses, além de adquirir a substância (citrato de sildenafil) via internet, aumentou progressivamente a dose ingerida. Há sete meses fazia uso bissemanal de 20 comprimidos de citrato de sildenafil de 50 mg antecedendo cada encontro sexual. Após a ingestão, apresentava cefaleia de fraca intensidade, rubor facial e visão turva, que cessavam após o sono pós-coito. Há 16 dias ingeriu 40 comprimidos de sildenafil de 50 e

100 mg – 20 comprimidos em cada dose –, perfazendo um total de 3 gramas ingeridas no intervalo de 1 hora. Cerca de 30 minutos depois, apresentou cefaleia holocraniana e turvação visual bilateral mais intensas do que as habituais. A dor se extinguiu, mas a alteração visual não cedeu após o sono pós-coito.

História patológica e familiar sem comemorativos dignos de nota. Negou ser diabético, hipertenso, hipercolesterolêmico ou dislipidêmico. Não fazia uso de outros medicamentos nem utilizava drogas recreativas.

Exame clínico revelou PA: 120 x 85 mmHg (sentado, MSE), p: 70 bpm., resp. 24 irpm. Exame neurológico: normal. Exame oftalmológico: queixa de visão turva bilateral, sem relato de dor. *Fundus oculi* normal bilateral. Exame com lâmpada de fenda: sem alterações. Acuidade visual *pin hole*: 20/20 bilateral. Campo visual: alteração da visão central bilateral D > E. Campo visual padrão 30-2: aumento da mancha cega. Perimetria automatizada: ambos os olhos com sensibilidade em campo visual central normal, reduzido de 5° a 10° em 360° mais acentuado à direita (Figura 1). Potencial evocado visual e ressonância magnética do crânio com espectroscopia: normais. Hemograma, velocidade de hemossedimentação (VHS), proteína C reativa, função renal, função hepática e eletrólitos, normais. Foi-lhe prescrito prednisona 40 mg/dia por 30 dias sem que houvesse qualquer modificação da queixa visual. Após dois anos sem manter contato, ao ser localizado, por telefone, afirmou que há um ano se encontrava assintomático, não mais utilizando substância para disfunção erétil, e não concordou em ser reexaminado.



**Figura 1.** Perimetria automatizada Humphrey Sita, branco no branco 10-2 (Carl Zeiss, Inc., Alemanha): ambos os olhos com sensibilidade em campo visual central normal até 5° e reduzido de 5° a 10° em 360° (mais acentuado à direita).

## DISCUSSÃO

### Aspectos gerais

O uso abusivo da sildenafil vem sendo registrado desde o seu lançamento. Em outubro de 1998, logo após sua apresentação comercial, já surgia o relato de que em boates britânicas, jovens – homens e mulheres – faziam uso abusivo da substância, comumente associada ao uso de drogas ilícitas.<sup>4</sup> Os medicamentos que provocam a inibição do citocromo P450, tais como a canabis, podem afetar drasticamente a concentração plasmática total da sildenafil. Desde há muito, usuários da sildenafil não necessitam de prescrição médica, podendo adquiri-la facilmente nas “farmácias internet”. Em 2011, a pesquisa do termo “*internet drug store*” no sistema Google revelou 6,4 milhões de *hits* e 7 mil “farmácias internet” (montante provavelmente subestimado), e apenas 4% oficialmente legalizadas.<sup>4</sup> Nesse mesmo ano, a pesquisa do termo: “*online sale viagra*” mostrou mais de 1,5 milhão de *links*.<sup>4</sup> Em janeiro de 2014, realizamos a mesma pesquisa, e o número de *links* oferecidos já havia aumentado para 45,000,000 (quarenta e cinco milhões)!

### Aspectos neuro-oftalmológicos

Diversas substâncias comumente prescritas, tais como amiodarona, etambutol, isoniazida, lítio, naproxeno, omeprazol e inibidores da PDH-5, são potencialmente capazes de causar neuropatia óptica.<sup>11</sup> De modo geral, cefaleia, rubor facial, rinite e distúrbio visual são os efeitos adversos mais frequentes da sildenafil, mesmo quando utilizada nas doses preconizadas (25, 50 ou 100 mg).<sup>1-3</sup> Do ponto de vista neuro-oftalmológico, o uso dessa substância já foi associado à neuropatia óptica isquêmica não arterítica (NAION\*).<sup>1,7</sup> Estudos epidemiológicos baseados na observação de mais de 35 mil pacientes/ano expostos a sildenafil estimam uma incidência de 2,8 casos de NAION por 100 mil pacientes/ano.<sup>10</sup>

Clinicamente, caracteriza-se pela perda súbita e parcial da visão – é rara a perda visual completa<sup>12</sup> –, unilateral, sem dor, mas com risco de acometimento bilateral, exatamente como no presente caso. Um estudo envolvendo sete pacientes com NAION asso-

ciada ao uso da sildenafil evidenciou embaçamento visual, uni- ou bilateral, em 100% dos casos.<sup>1</sup> A associação da hipotensão com a baixa relação entre disco-cúpula (“*cup-disc*”) é o fator de risco mais frequente de sofrimento do botão óptico.<sup>9</sup> Apesar de não haver uma causa definitiva bem determinada, acredita-se que a NAION ocorra devido a um evento isquêmico idiopático envolvendo as artérias ciliares curtas posteriores que suprem a porção mais anterior do nervo óptico.<sup>5,11</sup>

Vale mencionar que algumas pesquisas a respeito dos efeitos da sildenafil sobre o fluxo sanguíneo coroidal mostraram efeitos contraditórios. A sildenafil provocou aumento do fluxo sanguíneo coroidal, mas o fluxo foveal não se mostrou afetado, além de ter induzido vasodilatação em retinas humanas, mas não em todas.<sup>2</sup>

Outros efeitos oftalmológicos reputados ao uso do sildenafil incluem: perda transitória do brilho e do tom das cores, visão azulada, midríase, conjuntivite, dor, queimação e hemorragia ocular, aumento da pressão intraocular, descolamento vítreo e edema macular.<sup>3</sup> Com o intuito de afastar a possibilidade de neurite óptica tóxica (NOT),<sup>13</sup> solicitamos a análise espectrográfica de metais pesados dos comprimidos de sildenafil (50 e 100 mg) oriundos do mesmo lote utilizado pelo paciente. Surpreendentemente, alguns elementos surgiram, porém em doses baixas (Tabela 1). Afastada a possibilidade de NOT, consideramos que a dose extremamente elevada da sildenafil tenha reduzido a pressão sanguínea, promovendo vasoconstrição da microcirculação no botão óptico, gerando NAION. Nessa circunstância, o efeito indutor da hipotensão pode ser até mais importante que a diminuição na circulação retrobulbar.<sup>9</sup>

### Aspectos psicodinâmicos

A ocorrência de transtornos relacionados ao uso abusivo de substâncias necessita da presença de um conjunto de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem após o uso repetido dessas substâncias.<sup>14</sup> Tipicamente se desenvolve um desejo premente para fazer uso da droga, dificuldades para controlar a quantidade, manutenção do uso estereotipado a despeito dos possíveis danos à saúde e aumento da tolerância e da importância do uso da substância de tal maneira que a sua obtenção passa ter um papel de destaque.

\*Da expressão: “*non-arteritic ischemic optic neuropathy*”.

**Tabela 1.** Determinação de metais pesados por absorção atômica

Medicamento	Cu	Fe	Mn	Zn	Pb	Cd	Co
	-----mg/kg-----						
Sildenafil (50 mg)	2,30	144	4,50	0,9	0,3	nd	0,3
Sildenafil (100 mg)	0,25	58	1,15	0,2	nd	nd	0,1

Cu: cobre; Fe: ferro; Mn: manganês; Zn: zinco; Pb: chumbo; Cd: cádmio; Co: cobalto. Nd: não detectado. A abertura da amostra foi realizada por digestão nitroperclórica.

Nota: As concentrações de metais detectados nas amostras estão abaixo do limite de toxidez.

O comportamento do nosso paciente preenche critérios fenomenológicos básicos que permitiriam um diagnóstico de transtorno relacionado ao uso de substâncias. Ocorre que a sildenafil não é uma substância psicoativa. Entretanto, pode-se fazer um paralelo com o jogo patológico que envolve um comportamento adicto (*addictive behaviour*), no qual sistemas cerebrais de recompensa atuam de forma semelhante aos que são ativados pelo uso abusivo de substâncias psicoativas, produzindo sintomas comportamentais análogos àqueles produzidos pelo abuso dessas substâncias.<sup>14</sup>

No presente caso, o uso da sildenafil para garantir uma ereção mais exuberante, “melhorar o desempenho sexual e obter orgasmos mais intensos” pode ter indiretamente determinado a ativação de uma dessas vias de recompensa e de efeitos reforçadores relacionados às vias dopaminérgicas. O incremento da confiança e da autoestima decorrente da obtenção da ereção e de “orgasmos intensos”, o prazer proveniente do ato sexual e uma imagem de si próprio em alta conta resultante do seu desempenho sexual podem ter servido de estímulos eficazes para a indução desses processos cerebrais.

Outro ponto de facilitação para a gênese desse comportamento abusivo e compulsivo é que uma pessoa cuja personalidade seja caracterizada por aspectos narcísicos poderia buscar, na realização de um desempenho sexual performático, elementos para se tranquilizar quanto ao seu valor, potência, autoestima e importância. A necessidade de realizar suas fantasias sexuais tendo como meta uma *performance* elevada – e a importância e o espaço que isso pode ter adquirido em sua vida psíquica – provavelmente lhe impunham uma necessidade de que a cada nova experiência sexual era obrigado a se assegurar de que novamente teria êxito na realização do desempenho imaginado, precavendo-se contra falhas. Isso

pode ter atuado como um estímulo importante para o progressivo aumento da dose da sildenafil e pela importância que essa substância foi adquirindo em sua vida, no sentido de buscar meios que pudessem permitir a manutenção de sua aquisição independentemente dos potenciais riscos à sua saúde.

Entretanto, não se poderia deixar de situar esse caso peculiar de abuso compulsivo da sildenafil no seio de um fenômeno cultural atual maior que tem uma implicação direta na questão da sexualidade entre as gerações mais novas. Atualmente, é amplamente difundido entre os jovens o uso recreativo (mau uso) desses medicamentos destinados ao tratamento da disfunção erétil. Em “*A sociedade do espetáculo*”<sup>15</sup>, Vargas Llosa descreveu o momento cultural atual de nossa sociedade e suas características: a valorização da imagem, o imediatismo, o divertimento no sentido mais pobre possível, visando à alienação do sujeito. O mau uso dessas substâncias entre jovens é um reflexo também desse momento cultural. Trata-se de uma forma de obter uma *performance* sexual plena, com a garantia de uma ereção fácil e rápida, como em uma atividade esportiva, sem que haja necessidade de uma relação mais estreita entre os parceiros. Prevalcem a importância conferida à imagem, a facilidade e a rapidez.

## CONCLUSÕES

Considerando que a maioria dos pacientes com NAION possui fatores de risco anatômico ou vascular subjacente, incluindo baixa relação entre a cúpula e o disco óptico (“*crowded disc*”), idade acima de 50 anos, diabetes, hipertensão, doença coronariana, hiperlipidemia, ou é fumante,<sup>5,10</sup> acreditamos que no caso em apreço tenha ocorrido NAION bilateral e assimétrica em decorrência apenas da dose elevada de sildenafil. Além disso, a evolução deve ter sido favorável devido principalmente ao fato de o paciente ser relativamente jovem e sem doença predisponente subjacente. O presente relato contribui como ilustração de um sintoma da cultura atual de nossa sociedade. Trata-se de um problema de grande magnitude em termos de políticas públicas de saúde, uma vez que envolve o uso recreativo de medicamentos para tratar disfunção erétil, fato já difundido entre uma grande parcela de jovens sem indicação terapêutica para a utilização.

## CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## AGRADECIMENTO

Os autores são gratos à professora Sônia Regina de Souza, PhD, do Laboratório de Bioquímica de Plantas do Departamento de Bioquímica da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, pela gentileza em realizar a análise dos metais pesados.

## REFERÊNCIAS

1. Pomeranz HD, Bhavsar AR. Nonarteritic ischemic optic neuropathy developing soon after use of sildenafil (viagra): a report of seven new cases. *J Neuroophthalmol.* 2005;25(1):9-13.
2. Polak K, Wimpissinger B, Berisha F, Georgopoulos M, Schmetterer L. Effects of sildenafil on retinal blood flow and flicker-induced retinal vasodilatation in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(11):4872-6.
3. Pomeranz HD, Smith KH, Hart WM Jr, Egan RA. Sildenafil-associated nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology.* 2002;109(3):584-7.
4. Lowe G, Costabile R. Phosphodiesterase type 5 inhibitor abuse: a critical review. *Curr Drug Abuse Rev.* 2011;4(2):87-94.
5. McKoy JM, Bolden CR, Samaras A, Raisch DW, Chandler K, Bennett CL. Sildenafil- and tadalafil-associated optic neuropathy: implications for men after prostate cancer treatment. *Community Oncol.* 2009;6(2):78-80.
6. Statista. Disponível em: <<http://www.statista.com/statistics/264827/pfizers-worldwide-viagra-revenue-since-2003/>>. Acesso em: 9 dez. 2013.
7. Su DH, Ang PS, Tow SL. Bilateral posterior ischemic optic neuropathy associated with use of sildenafil. *J Neuroophthalmol.* 2008;28(1):75.
8. El-Domyati MM, El-Fakahany HM, Morad KE. Nonarteritic ischaemic optic neuropathy (NAION) after 36 h of intake of sildenafil citrate: first Egyptian case. *Andrologia.* 2009;41(5):319-21.
9. Gedik S, Yilmaz G, Akova YA. Sildenafil-associated consecutive nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy, cilioretinal artery occlusion, and central retinal vein occlusion in a haemodialysis patient. *Eye (Lond).* 2007;21(1):129-30.
10. Gorkin L, Hvidsten K, Sobel RE, Siegel R. Sildenafil citrate use and the incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Int J Clin Pract.* 2006;60(4):500-3.
11. Ambiza ME, Patel PN. Drug-Induced Optic Neuropathy. *US Pharm.* 2011;36(4):HS2-6.
12. Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(11):1366-74.
13. Sharma P, Sharma R. Toxic optic Neuropathy. *Indian J Ophthalmol.* 2011;59(2):137-41.
14. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5a ed. Washington, DC: American Psychiatric Press; 2013. p. 483.
15. Vargas Llosa M. A civilização do espetáculo. Rio de Janeiro, RJ: Objetiva; 2013. p. 46.