

CITRATO DE SILDENAFILA

DCB:07991

CAS: 171599-83-0

Fórmula molecular: $C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$ **Peso molecular:** 666,71 **Fator de correção:**1,40

Indicação: Para o tratamento da disfunção erétil, que se entende como sendo a incapacidade de atingir e/ou manter uma ereção suficiente para um desempenho sexual satisfatório.

Propriedades Farmacodinâmicas

O sildenafil sob a forma de sal citrato, é uma terapêutica oral para a disfunção erétil. O sildenafil é um inibidor seletivo da fosfodiesterase-5 (PDE-5), específica do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc).

Mecanismo de Ação: O mecanismo fisiológico responsável pela ereção do pênis envolve a liberação de óxido nítrico nos corpos cavernosos durante a estimulação sexual.

O óxido nítrico ativa a enzima guanilato ciclase, que por sua vez induz um aumento dos níveis de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), produzindo um relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos, permitindo o influxo de sangue.

O sildenafil não exerce um efeito relaxante diretamente sobre os corpos cavernosos isolados de humanos, mas aumenta o efeito relaxante do óxido nítrico através da inibição da fosfodiesterase-5 (PDE-5), a qual é responsável pela degradação do GMPc no corpo cavernoso.

Quando a estimulação sexual causa a liberação local de óxido nítrico, a inibição da PDE-5 causada pelo sildenafil, aumenta os níveis de GMPc no corpo cavernoso, resultando no relaxamento da musculatura lisa e no influxo de sangue nos corpos cavernosos.

O sildenafil, nas doses recomendadas, não exerce qualquer efeito sobre a ausência de estimulação sexual.

Estudos *in vitro* mostraram que o sildenafil é seletivo para a PDE-5. Seu efeito é mais potente para a PDE-5 quando comparado a outras fosfodiesterases conhecidas (10 vezes para a PDE-6, > 80 vezes para a PDE-1 e > 700 vezes para a PDE-2, PDE-3, PDE-4 e PDE-7 - PDE-11).

A seletividade do sildenafil, aproximadamente 4000 vezes maior para a PDE-5 versus a PDE-3, é importante uma vez que a PDE está envolvida no controle da contratilidade cardíaca.

Utilizando-se o teste de coloração de Farnsworth-Munsell 100, foi observado em alguns indivíduos, alterações leves e transitórias na distinção de cores (azul/verde), uma hora após a administração de uma dose de 100 mg; 2 horas após a administração, não foram observados efeitos evidentes. O mecanismo aceito para essa alteração na distinção de cores está relacionado com a inibição da fosfodiesterase-6 (PDE-6), que está envolvida na cascata de fototransdução da retina.

Estudos *in vitro* demonstram que o sildenafil é 10 vezes menos potente para a PDE-6 do que para a PDE-5. O sildenafil não exerce efeitos sobre a acuidade visual, sensibilidade de contrastes, eletroretinogramas, pressão intra-ocular ou pupilometria.

Um estudo clínico cruzado, placebo-controlado com pacientes com degeneração macular precoce comprovadamente relacionada à idade (n = 9), demonstrou que o sildenafil (dose única de 100 mg) foi bem tolerado e não resultou em alterações clinicamente significantes nos testes visuais conduzidos (acuidade visual, escala de Amsler, discriminação de cores, simulação de luzes de trânsito, perímetro de Humphrey e foto estresse).

Propriedades Farmacocinéticas

O sildenafil apresenta uma farmacocinética dose-proporcional, dentro do intervalo de doses recomendadas. O sildenafil é eliminado predominantemente através do metabolismo hepático (principalmente via citocromo P450 3A4), e é convertido a um metabólito ativo com propriedades semelhantes ao sildenafil inalterado.

Absorção

O sildenafil é rapidamente absorvido após administração oral, apresentando uma biodisponibilidade absoluta de aproximadamente 40% (variando entre 25 - 63%).

O sildenafil, a uma concentração equivalente a 3.5nM, inibe em 50% a atividade da enzima humana PDE-5, *in vitro*. Em homens, a média da concentração plasmática máxima de sildenafil livre, após a administração de uma dose única oral de 100 mg, é de aproximadamente 18 ng/mL ou 38 nM.

As concentrações plasmáticas máximas observadas são atingidas de 30 a 120 minutos (em média 60 minutos) após uma dose oral, em jejum.

Quando o sildenafil é administrado com uma refeição rica em lípidos, a taxa de absorção é reduzida, verificando-se um atraso médio de 60 minutos no T_{máx} e uma redução média de 29 % na C_{máx}.

Distribuição

O volume médio de distribuição do sildenafil no estado de equilíbrio (*steady state*) é de 105 litros, indicando sua distribuição nos tecidos.

O sildenafil e o seu principal metabólito circulante, o N-desmetil, apresentam uma ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 96 %. A ligação protéica é independente da concentração total da droga.

Com base nas medidas de sildenafil no sêmen de voluntários saudáveis, foi demonstrado que menos de 0,0002 % (em média 188 ng) da dose administrada estava presente no sêmen, 90 minutos após a administração do fármaco.

Metabolismo

O sildenafil sofre uma depuração hepática principalmente, pelas isoenzimas microssomais CYP3A4 (via principal) e CYP2C9 (via secundária).

O principal metabólito circulante, que mais tarde também é metabolizado, resulta da N-desmetilação do sildenafil.

Esse metabólito apresenta um perfil de seletividade para as fosfodiesterases semelhante ao do sildenafil e uma potência de inibição *in vitro* para a PDE-5 de aproximadamente 50 % daquela verificada para a droga inalterada.

As concentrações plasmáticas desse metabólito são de aproximadamente 40 % daquela verificada para o sildenafil.

O metabólito N-desmetil é amplamente metabolizado, apresentando uma meia-vida terminal de aproximadamente 4 h.

Eliminação

O *clearance* total do sildenafil é de 41 L/h, com uma meia-vida terminal de 3-5 horas. Após administração oral ou intravenosa, o sildenafil é excretado sob a forma de metabólitos, predominantemente nas fezes (aproximadamente 80 % da dose oral administrada) e em menor quantidade na urina (aproximadamente 13 % da dose oral administrada).

Contra - indicações:

Potencializa o efeito hipotensor dos nitratos de uso agudo ou crônico, estando portanto, contra-indicada a sua administração a pacientes usuários de quaisquer formas doadoras de óxido nítrico, nitratos orgânicos ou nitritos orgânicos tanto aqueles de uso freqüente quanto aqueles de uso intermitente.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O conhecimento da história clínica e a realização de um exame físico completo, são necessários para se diagnosticar a disfunção erétil, determinar as prováveis causas e identificar o tratamento adequado.

Existe um grau de risco cardíaco associado à atividade sexual. Portanto, os médicos podem requerer uma avaliação da condição cardiovascular dos seus pacientes antes de iniciarem qualquer tratamento para a disfunção erétil.

Nos estudos clínicos, foi demonstrado que o sildenafil tem propriedades vasodilatadoras sistêmicas que resultam em uma diminuição transitória na pressão sanguínea.

Este achado traz pouca ou nenhuma consequência para a maioria dos pacientes. Entretanto, antes do sildenafil ser prescrito, os médicos devem considerar cuidadosamente, se seus pacientes com alguma doença preexistente poderiam ser afetados de maneira adversa por esse efeito vasodilatador, especialmente quando em combinação com a atividade sexual. Pacientes que têm alta susceptibilidade a vasodilatadores incluem aqueles que apresentam obstrução do fluxo de saída do ventrículo esquerdo (estenose aórtica, cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva), ou aqueles com uma rara síndrome de atrofia de múltiplos sistemas, se manifestando como um controle autônomo da pressão sanguínea gravemente comprometido.

Os agentes para tratamento da disfunção erétil devem ser utilizados com precaução em pacientes com deformações anatômicas do pênis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em pacientes com condições que possam predispor ao priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia).

Os agentes para o tratamento da disfunção erétil não devem ser utilizados em homens para os quais a atividade sexual esteja desaconselhada.

Estudos *in vitro* com plaquetas humanas indicam que o sildenafil potencializa o efeito antiagregante do nitroprussiato de sódio (um doador de óxido nítrico). Não existem informações relativas à segurança da administração em pacientes com distúrbios hemorrágicos ou com úlcera péptica ativa.

Por esse motivo, deve ser administrado com precaução a esses pacientes.

Uma minoria dos pacientes que têm retinite pigmentosa hereditária apresentam alterações genéticas das fosfodiesterases da retina. Não existem informações relativas à segurança da administração em pacientes com retinite pigmentosa. Portanto, deve ser administrado com precaução a esses pacientes.

Posologia

Destinam-se à administração por via oral.

Para a maioria dos pacientes, a dose recomendada é de 50 mg aproximadamente uma hora antes da relação sexual.

A dose máxima recomendada é de 100 mg.

Alcântara Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro/ ZéGaroto Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam