

Incontinência urinária secundária ao carvedilol

Urinary incontinence secondary to carvedilol

João Porto*, José Manuel Silva**, M. B. Alexandrino***, J.J.Alves Moura§

Resumo

Apresenta-se o caso clínico de uma doente de 59 anos, com hipertensão arterial essencial, que desenvolveu incontinência urinária de esforço devido à terapêutica com carvedilol. Este bloqueador-beta, muito usado na prática clínica, pode ter este efeito secundário, devido à acção antagonista dos receptores alfa-1 do tracto urinário, que causa relaxamento do esfíncter uretral.

Palavras chave: bloqueador-beta, carvedilol, incontinência urinária

Abstract

We present a clinical case-report of a 59-year-old woman, with essential hypertension, who had stress urinary incontinence after taking carvedilol. This beta-adrenergic antagonist, often used in clinical practice, can cause this secondary effect because of its antagonist action on alpha1-receptors of the urinary tract, which causes relaxation of the urethral sphincter.

Key words: beta-blocker, carvedilol, urinary incontinence

Introdução

Os fármacos bloqueadores-beta são cada vez mais utilizados na prática clínica, quer na terapêutica anti-hipertensiva, quer no tratamento da insuficiência cardíaca. Apesar de antigos, o conhecimento sobre as suas características, e também sobre os seus efeitos secundários, tem evoluído bastante ao longo do tempo. Estes efeitos estão normalmente

relacionados com a actuação daqueles fármacos a nível do sistema nervoso simpático, com a produção de respostas diferentes em função da forma como inibem ou estimulam receptores *alfa* ou *beta*.

O caso clínico que se apresenta traduz de forma clara essas diferentes respostas, traduzidas pelo carvedilol, fármaco com acção antagonista dos receptores *beta* e *alfa-1*, e que acaba por ter repercussões importantes na prática clínica.

Caso clínico

Doente sexo feminino, nascida em 1942, raça caucasiana, seguida na consulta externa do serviço de medicina II dos Hospitais da universidade de Coimbra desde 1995, por hipercolesterolemia familiar heterozigótica e hipertensão arterial (HTA). Em menopausa desde 1988, faz terapêutica hormonal de substituição (THS) com estrogénios conjugados e medrogestona. Tinha como antecedentes ginecológicos menarca aos 12 anos e 4gesta/4 para.

Desde 1995 medicada com atenolol (50 mg/dia), com valores tensionais bem controlados. Em 1996 inicia terapêutica hipolipemiante com simvastatina (10 mg/dia).

Algum tempo depois, deixa de responder ao atenolol, registando valores tensionais mais elevados, pelo que, em Abril de 1998, se muda a terapêutica para carvedilol (12,5 mg/dia), mantendo-se a simvastatina e a THS. Em Dezembro de 1998, por deficiente controlo da tensão arterial, aumenta-se a dose de carvedilol para (25 mg/dia).

Em Março de 1999 apresenta melhor controlo de tensão arterial (TA). Faz nessa altura um MAPA, que revela HTA vespertina (média de 160/100 mmHg) com boa descida nocturna (média de 110/80 mmHg).

Na consulta efectuada nessa data, refere início recente (4 a 5 meses) de ligeira incontinência urinária de esforço, agravada durante uma síndrome gripal. É observada em consulta de ginecologia urológica e faz ecografia vesical e ginecológica, não se detectando quaisquer alterações orgânicas. Não havia, aparentemente, indicação para estudo urodinâmico e avaliação do pavimento pélvico. Em face da situação, suspende o carvedilol e inicia bisoprolol (5 mg/dia), (insiste-se nos bloqueadores-beta face ao perfil ansioso da doente, e no bisoprolol, por ser um dos bloqueadores- com maior lipossolubilidade, tendo assim melhores características farmacocinéticas para o perfil em causa).

Vem à consulta em Julho de 1999, apresentando-se sem queixas e com valores de tensão arterial controlados, constatando-se que a incontinência urinária desapareceu com a substituição do carvedilol pelo bisoprolol.

Nessa altura, para melhor esclarecimento da situação, volta-se a introduzir o carvedilol, surgindo, cerca de um mês depois, o quadro de incontinência urinária. Passado um mês e em definitivo, institui-se o bisoprolol na terapêutica, que se mantém até hoje, estando os valores de TA bem controlados e não se registando queixas de incontinência.

*Médico do Internato Complementar de Medicina Interna

**Assistente Hospitalar de Medicina Interna

***Chefe de Serviço de Medicina Interna

§Chefe de Serviço de Medicina Interna e Director do Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra
Serviço de Medicina II dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Recebido para publicação a 30/09/2002

Discussão

Desde muito cedo, no ensino pré-graduado, somos confrontados com a existência do sistema nervoso simpático e as suas características a nível da regulação da homeostasia do organismo humano. A farmacologia ensina-nos, desde há mais de 100 anos, as suas diferentes vias neurotransmissoras e os seus receptores adrenérgicos alfa (α) e beta (β), com os diferentes subtipos, e a diversidade de fármacos que aí actuam, quer como agonistas quer como antagonistas.

Os receptores dividem-se em vários subtipos de receptores $\alpha-1$ e $\alpha-2$ ¹. A sua estimulação (por efedrina, fenilefrina, clonidina, etc.) provoca caracteristicamente vasoconstricção (efeito em $\alpha-1$); por isso o seu uso como descongestionantes nasais, relaxamento intestinal ($\alpha-2$), midríase ($\alpha-1$), contracção uterina, pilo-erecção, diminuição da secreção de insulina e noradrenalina ($\alpha-2$), etc.. Os fármacos antagonistas (prazosina, fentolamina, fenoxibenzamina, por exemplo) destes receptores provocam, naturalmente, os efeitos opostos.

Em relação aos receptores adrenérgicos β , existem seguramente 3 tipos — $\beta-1$, $\beta-2$, e $\beta-3$ — e, possivelmente, um outro tipo — $\beta-4$. A estimulação dos receptores $\beta-1$ tem efeitos cronotrope, dromotrope, batmotrope e inotropo positivos a nível dos receptores cardíacos, efeito vasodilatador, a nível periférico, e estimula a secreção de renina. A estimulação dos receptores $\beta-2$ desencadeia broncodilatação, vasodilatação², relaxamento intestinal e uterino, secreção de insulina e noradrenalina, bem como neoglicogénese hepática e glicogenólise hepática e muscular. A estimulação $\beta-3$ promove a lipólise.

Há também substâncias que se sabe actuarem em simultâneo em receptores α e β : carvedilol, labetalol, anfetaminas, cocaína, antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO.

Os antagonistas dos receptores- β , ou bloqueadores- β , são fármacos cujo interesse tem vindo a aumentar nos últimos anos, à medida que vai melhorando o seu conhecimento e que a Medicina baseada na evidência nos mostra cada vez mais vantagens no seu uso, não só na terapêutica da hipertensão arterial, mas também a nível da insuficiência cardíaca, onde comprovadamente reduz os índices de morbilidade e mortalidade.²

De maneira geral, pode afirmar-se que o seu principal efeito é a nível dos receptores $\beta-1$ cardíacos: causam bradicardia (efeito cronotrope negativo) e redução do débito cardíaco, diminuem o consumo de oxigénio pelo miocárdio, diminuem a frequência de arritmias mortais, estimulam o enchimento das coronárias durante a diástole e o fluxo sanguíneo para a região subendocárdica,² e têm, enfim, importante efeito hipotensor. Outros efeitos devidos à acção dos bloqueadores- β são: broncoconstricção ($\beta-2$), diminuição da lipólise ($\beta-3$), glicogenólise e secreção de renina, normalização da hiperagregação plaquetária, ligeira redução das HDL e diminuição do *stress* hemodinâmico sobre a parede

arterial.

Os antagonistas dos receptores β podem actuar exclusivamente sobre os $\beta-1$ (são os cárdio-selectivos: atenolol, metoprolol, bisoprolol, betaxolol e acebutolol), ou actuar tanto em receptores $\beta-1$ como em $\beta-2$ (os não cárdio-selectivos: propranolol, nadolol, pebutolol, oxprenolol, sotalol e pindolol), ou ainda em receptores $\beta-3$. Está bem documentada a acção simultânea antagonista $\beta-1$ e agonista $\beta-2$ (celiprolol, delivalol e nebivolol), e antagonista $\beta-1$ e α (carvedilol, labetalol e bevantolol). Note-se que no coração há receptores $\beta-1$ e $\beta-2$. Em termos práticos, é preferível no diabético e no asmático o uso de bloqueadores β cárdio-selectivos.

O carvedilol é um bloqueador- β não cárdio-selectivo com propriedades vasodilatadoras, e que também actua como antagonista a nível dos receptores adrenérgicos $\alpha-1$, onde tem papel muito importante, potenciando o efeito anti-hipertensor.¹ É, por conseguinte, um antagonista neuro-hormonal de acção múltipla, estando indicado essencialmente nas cardiopatias hipertensiva e isquémica e na insuficiência cardíaca¹. Estão relatados efeitos antioxidantes, antiproliferativos e antiaterogénicos,³ antiarrítmicos, antiisquémicos e anti-hipertróficos,⁴ conferindo a esta molécula um perfil metabólico favorável.

A nível da hipertensão arterial, a sua acção terapêutica justifica-se quer pelo antagonismo dos receptores β quer pelo antagonismo dos receptores $\alpha-1$. O efeito anti-hipertensor deve-se à contribuição dos dois antagonismos, obtendo-se uma vasodilatação mediada por $\alpha-1$ sem taquicardia reflexa (atenuada pelo bloqueio β), o que também traz resultados benéficos na terapêutica da insuficiência cardíaca, conferindo a este fármaco um perfil terapêutico muito favorável, mesmo comparado com fármacos mais cárdio-selectivos.⁵

Além de todas as outras consequências (hipotensão ortostática, congestão nasal, miose, vasodilatação, astenia, tonturas, síncope/lipotímia, etc.),^{5,6} a nível do tracto urinário os fármacos com acção antagonista a nível dos receptores $\alpha-1$, como o carvedilol, provocam relaxamento do esfíncter da uretra (por relaxamento das suas fibras musculares lisas) e diminuição das resistências ao fluxo urinário, pelo que a sua acção facilita o esvaziamento da bexiga em doentes com retenção urinária e incontinência por sobrecarga. Por essa razão, os antagonistas adrenérgicos $\alpha-1$ são usados extensivamente no tratamento da hipertrofia benigna da próstata¹, reduzindo o componente “dinâmico” da obstrução uretral pela próstata aumentada. É óbvio que para este fim se opta por bloqueadores $\alpha-1$ que sejam urosselctivos (por exemplo: alfuzosin, tamsulosin), de forma a limitar o aparecimento de efeitos secundários relacionados com a manutenção do tónus vascular, havendo para aquela patologia em alternativa os inibidores da 5- α -reductase.

Está até descrito na literatura que vários fármacos anti-hipertensores afectam funcionalmente o tracto urinário in-

ferior e podem causar incontinência urinária.⁷ O exemplo clássico é a prazosina,⁸ registando-se incidência muito alta de incontinência de *stress* nas mulheres medicadas com este fármaco.⁹ O carvedilol também pode assumir estas características.

Por outro lado, é conhecido o papel dos agonistas α -1 no tratamento da incontinência de *stress*,¹⁰ aumentando o tónus do músculo liso da uretra.^{11,12}

Em relação ao caso clínico descrito, foi por nós posta a hipótese de a incontinência urinária apresentada pela doente ter sido desencadeada pelo uso do carvedilol, devido às propriedades antagonistas α -1 daquele fármaco, e visto que as queixas se iniciaram no primeiro mês de utilização daquele fármaco. E como se verificou que em relação ao bisoprolol, um bloqueador- β cárdio-selectivo, não se registou incontinência urinária, a nossa hipótese terá, eventualmente, uma forte solidez.

Trata-se de um caso que poderá repetir-se com alguma frequência na prática clínica diária, principalmente com o uso cada vez mais frequente de bloqueadores- β . Apesar disso, foi feita uma pesquisa exaustiva na MEDLINE, tendo os autores consultado mais de 800 artigos científicos relativos ao carvedilol, não encontrando um único caso semelhante descrito, apesar de os haver com outros anti-hipertensores⁸ e de haver no *British National Formulary*, de Março de 2002, uma referência a distúrbios da micção causados pelo carvedilol.

Talvez por isso não se possa tirar nenhuma conclusão, mas a medicina empírica ainda poderá ter algum relevo hoje em dia, e podemos ter em conta casos como este quando, no futuro, prescrevermos um bloqueador- β , nomeadamente quando se tratar de um doente com hipertrofia benigna da próstata...

Bibliografia

- Hieble JP, Ruffolo RR Jr. Recent advances in the identification of -1 and -2 adrenoceptor subtypes: therapeutic implications. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1997; 6 (4): 367-387.
- Cruickshank JM. Beta-blockers continue to surprise us. *European Heart Journal* 2000; 21: 354-364.
- Cheng J, Kamiya K, Kodama I. Carvedilol: molecular and cellular basis for its multifaceted therapeutic potencial. *Cardiovasc. Drug Rev* 2001; 19 (2): 152-171.
- Cleland JG. Progression from hipertension to heart failure: mechanisms management. *Cardiology* 1999; 92 (1): 10-19.
- Ruffolo RR, Hieble JP. The adrenoceptors: historical perspectives, current status and future directions. *Pharmacology communications* 1995; 6(1-3) : 1-7.
- Carruthers SG. Adverse effects of alpha-1-adrenergic blocking drugs. *Drug Saf* 1994; 11 (1): 12-20.
- Menefer AS, Chesson R, Wall LL. Stress urinary incontinence due to prescription medications: alpha-blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol* 1998; 91 (2): 853-854.
- Dwyer PL, Teele JS. Prazosin: a neglected cause of genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol* 1992; 79 (1): 117-121.
- Marshal HJ, Beevers DG. Alpha-adrenoceptor blocking drugs and female urinary incontinence: prevalence and reversibility. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42 (4): 507-509.
- Sullivan J, Abrams P. Pharmacological management of incontinence. *Eur Urol* 1999; 36 (1): 89-95.
- Ruffolo RR Jr, Hieble JP. Adrenoceptor pharmacology: urogenital applications. *Eur Urol* 1999; 36 (1): 17-22.
- Hemaly AK, Mousa LA. Stress urinary incontinence, a new concept. *Eur J Obstet Gynecol Reprod iol* 1996; 68 (1-2): 129-135.

