

ÍNDICE

RESUMO	4
ABSTRACT	5
INTRODUÇÃO	6
OBJETIVOS	15
MATERIAIS E MÉTODOS	15
DESENVOLVIMENTO	16
Opções de tratamento	16
Causas curáveis	18
Causas hormonais	18
<i>Testosterona</i>	19
Causas não curáveis	21
Terapêutica de 1ª linha	21
Fármacos de administração oral	21
Inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (PDE-5i)	22
<i>Sildenafil</i>	25
<i>Vardenafil</i>	26
<i>Tadalafil</i>	27

Fármacos de administração tópica	28
<i>Nitroglicerina</i>	28
<i>Alprostadil</i>	28
Terapêutica de 2ª linha	29
Injeções intracavernosas	29
<i>Alprostadil</i>	29
<i>Fentolamina</i>	30
<i>Peptídeo Intestinal Vasoativo (VIP)</i>	31
<i>Papaverina</i>	31
Aplicação intrauretral	32
<i>Alprostadil</i>	32
Terapêuticas emergentes	32
Inibidores da fosfodiasterase do tipo 5 (PDE-5i)	33
<i>Udenafil</i>	33
<i>Mirodenafil</i>	33
<i>Carbonato de lodenafil</i>	34
<i>Avanafil</i>	35
<i>SLx-2101</i>	35

Fármacos de ação central	36
<i>Ioimbina</i>	36
<i>Apomorfina</i>	36
<i>Bremelanotide</i>	37
<i>Agonistas do recetor da melanocortina (MCR)</i>	38
<i>Outros fármacos</i>	38
Fármacos de ação periférica	39
<i>Ativadores da Guanilato ciclase</i>	39
<i>Inibidores da RhoA cinase</i>	39
<i>Compostos usados na regeneração do nervo cavernoso</i>	40
<i>Outros fármacos</i>	41
CONCLUSÃO	41
BIBLIOGRAFIA	43

RESUMO

Introdução: A terapêutica farmacológica é geralmente a forma inicial de abordagem nos homens com disfunção erétil. Sendo os inibidores da PDE5 os fármacos de 1ª linha.

Objetivos: Fazer uma revisão crítica da literatura publicada acerca da eficácia, tolerabilidade e segurança dos fármacos usados no tratamento da disfunção erétil.

Resultados: Quase todas as evidências disponíveis atualmente são relativas ao sildenafil, tadalafil e vardenafil. Os inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (PDE5) são os fármacos de primeira linha para a maioria dos homens com disfunção erétil que não tenham contra-indicação para a sua utilização. Não há evidências de diferenças significativas na eficácia, segurança e tolerabilidade entre os inibidores de PDE5 e a apomorfina. A injeção intracavernosa de alprostadil deve ser oferecida aos pacientes como terapia de segunda linha para a disfunção erétil. Alprostadil intrauretral é um tratamento menos eficaz do que o alprostadil intracavernoso.

Conclusão: Os inibidores da PDE 5 são fármacos usados no tratamento da disfunção erétil eficazes, seguros e bem tolerados. A apomorfina, a terapia de injeção intracavernosa com alprostadil e o alprostadil intrauretral são todos tratamentos eficazes e bem tolerados.

Palavras-chave: Disfunção erétil; Inibidores da PDE 5; Farmacoterapia; Sildenafil.

ABSTRACT

Introduction: Pharmacotherapy is the usual initial therapy for most men with erectile dysfunction. The PDE5 inhibitors are the first line option.

Aim: To review the current data relating to the efficacy, tolerability and safety of drugs used in the treatment of men with erectile dysfunction.

Results: Almost all currently available evidence relates to sildenafil, tadalafil, and vardenafil. Phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors are first-line therapy for most men with erectile dysfunction who do not have a specific contraindication to their use. There is no evidence of significant differences in efficacy, safety, and tolerability between the PDE5 inhibitors and apomorphine. Intracavernosal injection therapy with alprostadil should be offered to patients as second line therapy for erectile dysfunction. Intraurethral alprostadil is a less effective treatment than intracavernosal alprostadil for the treatment of men with erectile dysfunction.

Conclusions: PDE5 inhibitors are effective, safe, and well-tolerated therapies for the treatment of men with erectile dysfunction. Apomorphine, intracavernosal injection therapy with alprostadil, and intraurethral alprostadil are all effective and well-tolerated treatments for men with erectile dysfunction.

Keywords: Erectile dysfunction; PDE5 inhibitors; Pharmacotherapy; Sildenafil.

INTRODUÇÃO

A disfunção erétil (DE) é definida pelo National Institutes of Health (NIH) como a incapacidade de atingir ou manter uma ereção suficiente para obter um desempenho sexual satisfatório (1). A DE faz parte de um espectro de disfunções sexuais masculinas, das quais fazem parte o desinteresse sexual, a ejaculação precoce, a ejaculação retardada, a anejaculação e a disfunção orgástica. Esta condição pode ser um sintoma de apresentação ou um anunciador de uma doença cardiovascular não detetada (2).

Esta patologia pode ter origem em causas orgânicas (vasculares, neurogênicas, hormonais, anatômicas, induzidas por fármacos), psicológicas ou uma combinação de ambas, como mostra a tabela 1.

Orgânicas

1. Vasculogênicas:
 - a) Arteriogênica;
 - b) Cavernosa;
 - c) Mista;
2. Neurogênicas;
3. Anatômicas;
4. Endocrinológicas.

Psicogênicas

1. Generalizadas:
 - a) Incapacidade de resposta generalizada:
 - i) Falha primária da resposta sexual;

<ul style="list-style-type: none"> ii) Declínio da resposta sexual relacionada com a idade; b) Inibição generalizada; c) Distúrbio crónico da intimidade sexual. <p>2. Situacionais:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Relacionadas com o parceiro: <ul style="list-style-type: none"> i) Falta de estímulos no relacionamento em específico; ii) Inibição a nível central devido a conflitos ou tratamentos do parceiro; b) Relacionadas com o desempenho: <ul style="list-style-type: none"> i) Associado a outro tipo de disfunção sexual; ii) Ansiedade com o seu desempenho sexual; c) Relacionadas com o stresse psicológico: <ul style="list-style-type: none"> i) Associado a depressões e a stresse quotidiano;
--

Tabela 1 - Classificação da disfunção erétil (3)

São vários os fatores de risco para o desenvolvimento de DE. Entre os mais relevantes estão os enumerados na tabela 2.

<ol style="list-style-type: none"> 1. Idade avançada; 2. Doença cardiovascular; 3. Tabagismo; 4. Diabetes mellitus; 5. História de irradiação ou cirurgia pélvica, incluindo prostatectomia radical; 6. Alterações hormonais (p.e.: hipogonadismo, hipotireoidismo, hiperprolactinémia);
--

7. Hipercolesterolemia;
8. Hipertensão;
9. Uso de drogas ilícitas (p.e.: cocaína, metanfetaminas);
10. Medicamentos (anti-histamínicos, benzodiazepinas, inibidores seletivos da recaptação da serotonina);
11. Condições neurológicas (p.e.: doença de Alzheimer, esclerose múltipla, doença de Parkinson, paraplegia, quadriplegia, AVC);
12. Obesidade;
13. Doença de Peyronie;
14. Condições psicológicas (p.e.: ansiedade, depressão, sentimentos de culpa, história de abuso sexual, problemas de relacionamento marital, stresse);
15. Sedentarismo.

Tabela 2 - Fatores de risco para disfunção erétil (4)

Podem ser identificados três tipos de ereção: reflexogénica, psicogénica e noturna.

A ereção reflexogénica é induzida por estimulação genital. As fibras aferentes que controlam esse tipo de ereção estão no nervo pudendo e as fibras eferentes nos nervos parassimpáticos sacrais. Esta pode estar preservada em doentes com lesões da medula cervical ou torácica.

A ereção psicogénica, resultante de estímulos visuais ou auditivos ou fantasia, é mais complexa. Impulsos cerebrais provavelmente passam através dos centros toracolombares e sacrados até aos corpos cavernosos. O facto de apenas uma pequena percentagem de doentes com lesões completas da medula sacrada conseguir atingir uma ereção sugere que o centro sacrado exerce um importante controlo neste mecanismo (5).

A ereção noturna (subconsciente) geralmente ocorre durante o sono REM (*Rapid Eyes Movements*) e pode ser monitorizada pelo teste da tumescência peniana noturna. Esta função é distinta da ereção induzida por estimulação visual ou genital e é mantida na impotência psicogénica e hormonal e em alguns doentes com impotência neurogénica (6).

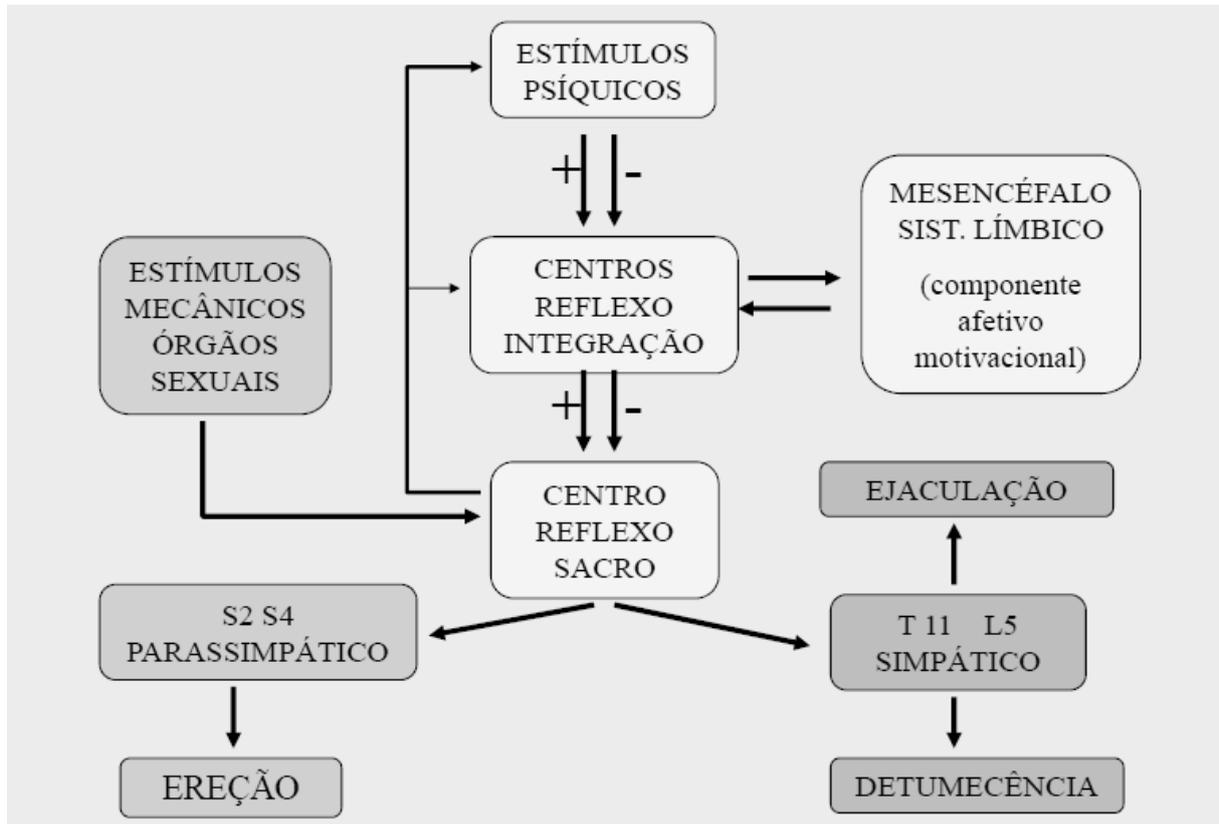


Figura 1 - Mecanismo da ereção (7)

Em termos hemodinâmicos, a ereção é um processo complexo onde uma série de eventos como a vasodilatação arterial e cavernosa e a oclusão venosa no interior do pénis desempenham um papel fulcral. A artéria que irriga os corpos cavernosos é a artéria cavernosa, ramo da artéria pudenda interna. A drenagem venosa dos corpos cavernosos é mais complexa: as porções média e distal são drenadas pela veia dorsal profunda para o plexo pré-prostático; a porção proximal é drenada pelas veias cavernosa e crural para o plexo pré-

prostático e veia pudenda interna. Tendo em conta os processos hemodinâmicos que culminam na ereção, podemos-la dividir em seis fases como ilustra a tabela 3.

1. Fase flácida

Fluxo arterial e venoso mínimo; os níveis dos gases sanguíneos são iguais aos do sangue venoso. Taxa de fluxo: 2,5-8mL/100g/min.

2. Fase latente (de enchimento)

Aumento do fluxo na artéria pudenda interna durante as fases sistólica e diastólica. Redução da pressão na artéria pudenda interna; pressão intracavernosa inalterada. Algum aumento do tamanho do pénis.

3. Fase tumescente

Elevação da pressão intracavernosa até que seja atingida a ereção completa. O pénis mostra maior expansão e pulsação. A taxa de fluxo arterial reduz-se à medida que se eleva a pressão. Quando a pressão intracavernosa se eleva acima da pressão diastólica, só há fluxo nas fases sistólicas.

4. Fase de ereção completa

A pressão intracavernosa pode elevar-se até 80-90% da pressão sistólica. A pressão na artéria pudenda interna aumenta, mas permanece ligeiramente abaixo da pressão sistólica. O fluxo arterial é muito menor que na fase de enchimento inicial, mas ainda é maior que na fase flácida. Os valores dos gases sanguíneos são semelhantes aos do sangue arterial.

5. Fase de ereção esquelética ou rígida

Como resultado da contração do músculo isquiocavernoso, a pressão intracavernosa eleva-se bem acima da pressão sistólica, resultando em ereção rígida. Durante esta fase praticamente não há entrada de sangue através da artéria cavernosa; entretanto, a curta duração impede o desenvolvimento de isquemia ou lesão tecidual.

6. Fase de tumescência

Após a ejaculação ou interrupção dos estímulos eróticos, há restabelecimento da descarga tônica simpática, resultando em contração dos músculos lisos ao redor dos sinusóides e arteríolas. Isto efetivamente reduz o fluxo arterial para níveis de flacidez, expelle uma grande porção de sangue dos espaços sinusoidais e reabre os canais venosos. O pênis retoma o seu comprimento e diâmetro flácidos.

Tabela 3 - Fases do processo de ereção (8)

Do ponto de vista bioquímico, a ereção, de uma cascata molecular provocada por um estímulo parassimpático que vai culminar na produção de óxido nítrico por parte das células endoteliais. O óxido nítrico, por sua vez, vai ativar uma cascata de fenômenos onde estão envolvidas moléculas como o cGMP. Posteriormente vai haver uma diminuição do cálcio intracelular que vai levar ao relaxamento do músculo liso dos corpos cavernosos, resultando no seu enchimento.

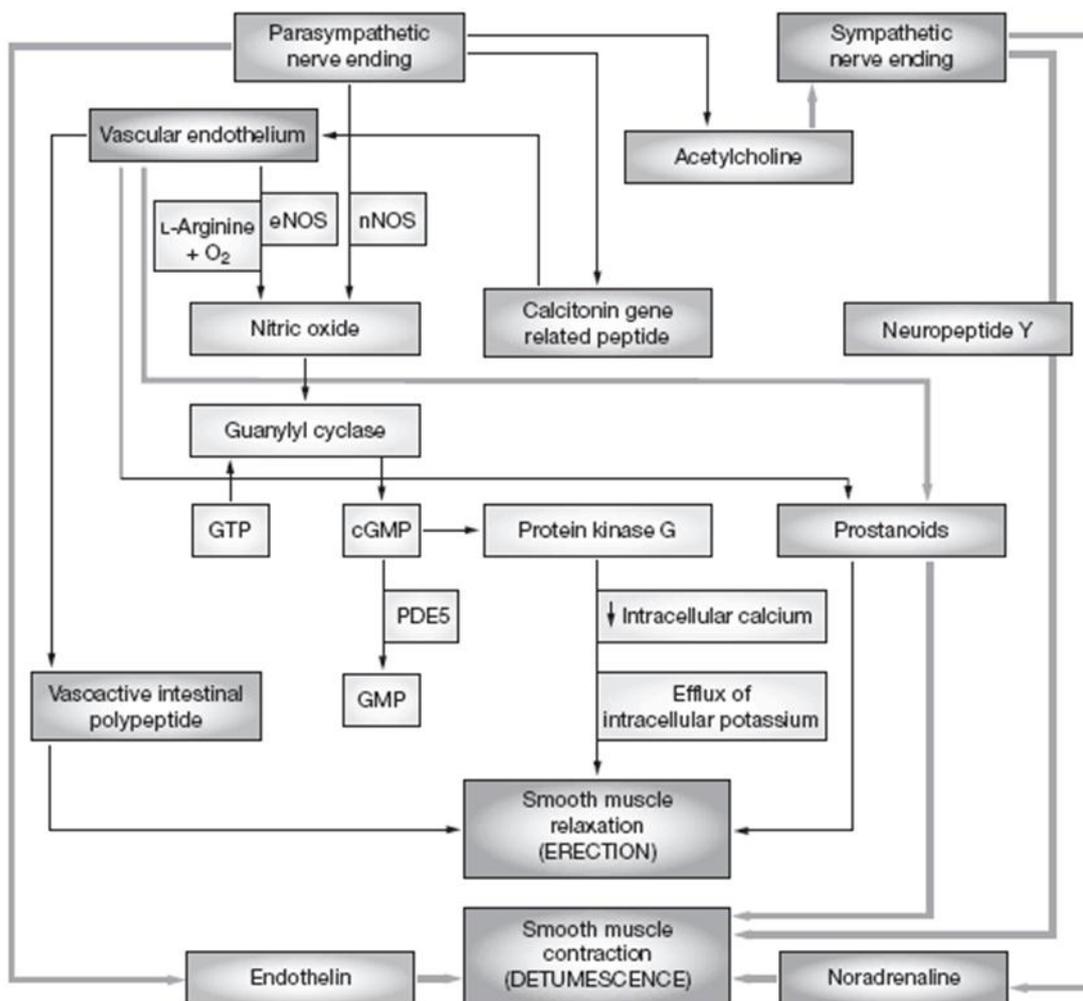


Figura 2 - Mecanismos periféricos da fisiologia da ereção (9)

A incidência da DE está subestimada devido ao número reduzido de casos corretamente acompanhados. É perfeitamente notório um aumento da prevalência dos casos de disfunção erétil com a idade. Um estudo levado a cabo no estado de Massachusetts, nos Estados da América, no ano 2000 (*Massachusetts male aging study*), mostrou uma prevalência de disfunção erétil de 8% entre os 40 e os 49 anos, 16% entre os 50 e os 59 anos e de 37% entre os 60 e os 69 anos (10).

O impacto económico da DE não se limita aos custos do diagnóstico e tratamento. Muitos outros custos estão subjacentes, sendo, no entanto, mais difíceis de calcular. Entre eles

temos o tempo de incapacidade de trabalho, diminuição da produtividade resultante do stresse, e ainda o impacto negativo na companheira, família e colegas de trabalho. Um estudo nos Estados Unidos demonstrou que entre 1998 e 2002, a venda de fármacos usados no tratamento da DE quadruplicou, passando de 0,9 mil milhões de dólares para 5 mil milhões (11). Este aumento deve-se ao envelhecimento da população, aumento do interesse em melhorar a qualidade de vida, a recente introdução de fármacos mais cómodos e um aumento da consciencialização da população para o problema.

O diagnóstico correto da DE é essencial para estabelecer uma futura atuação terapêutica, assim, o esforço diagnóstico deverá ir ao encontro da causa da DE. Para tal o médico poderá socorrer-se do algoritmo representado na figura 3.

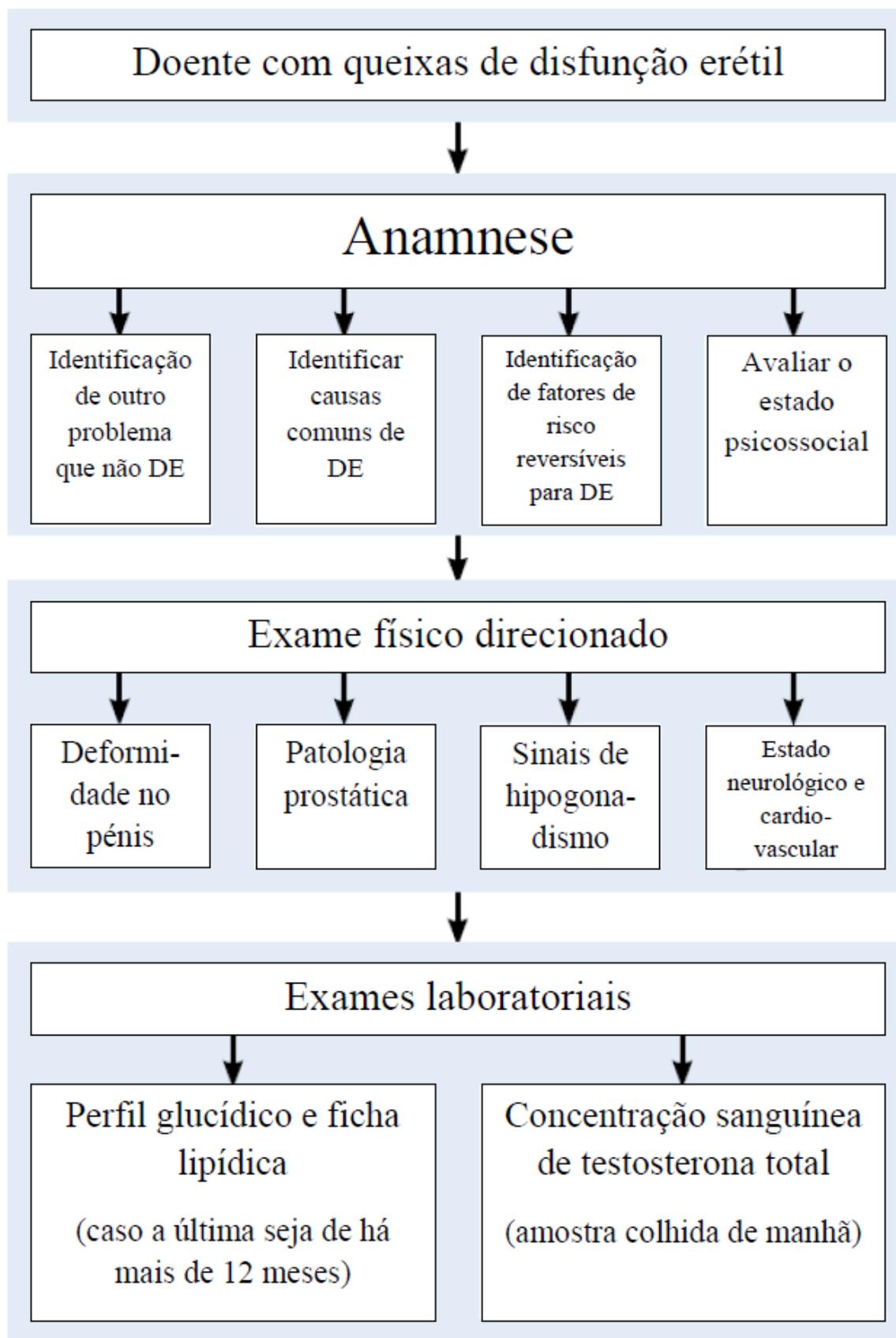


Figura 3 - Algoritmo de diagnóstico etiológico da DE (12)

OBJETIVOS

Com o aumento do tipo de fármacos passíveis de tratar a disfunção erétil, a estratégia terapêutica será mais individualizada e adaptada ao doente. Com o melhor conhecimento dos fármacos disponíveis, maiores serão as armas para combater esta patologia e até evitar a sua ocorrência.

Este trabalho vai incidir na revisão bibliográfica de várias matérias sobre a terapêutica farmacológica da disfunção erétil, propondo-se, assim, efetuar um estudo comparativo das diferentes terapêuticas farmacológicas usadas na população ocidental, os mecanismos envolvidos nas suas ações, bem como realçar as vantagens e desvantagens das mesmas, incidindo essencialmente nas suas indicações, farmacocinética, farmacodinamia, reações adversas e contra indicações.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste trabalho efetuou-se uma pesquisa em vários repositórios de artigos científicos da área da medicina. A pesquisa incluiu apenas artigos em língua portuguesa e inglesa publicados nos últimos 10 anos. Para tal, pesquisou-se pelas seguintes palavras-chave: disfunção erétil, farmacoterapia, sildenafil e inibidores da fosfodiesterase 5. Desta pesquisa resultaram 1023 artigos dos quais foram selecionados 74.

Os artigos foram selecionados tendo em conta a sua relevância no campo da medicina sexual e apenas os publicados por especialistas neste tema e de revistas com relevância na área da urologia.

Os artigos escolhidos foram posteriormente submetidos a uma revisão e sumarização de conteúdos. Esta revisão foca-se preferencialmente em doentes com disfunção erétil que tenham sido submetidos unicamente a tratamento farmacológico.

DESENVOLVIMENTO

Opções de tratamento

O primeiro objetivo no tratamento da DE é identificar a etiologia deste. Quando determinada a causa, o tratamento deve ser direcionado para a sua resolução e não apenas no tratamento do sintoma. A DE pode ser associada a fatores ou reversíveis como o estilo de vida e medicações. Estes fatores podem ser modificados tanto antes, como durante, como depois da terapêutica farmacológica

Regra geral, a DE pode ser tratado com sucesso, no entanto, são raras as situações em que pode ser curada. Essas exceções são a DE psicogénica, DE pós traumatismo arterial e DE provocada por patologia hormonal, de que são exemplo o hipogonadismo e a hiperprolactinémia. Estas causas são curáveis através de uma terapêutica específica.

A maioria dos homens com DE será tratado com as opções de tratamento que não são causa específica. Isto resulta numa estratégia de tratamento estruturado que depende de

eficácia, segurança, custos, bem como da preferência do doente. Para aconselhar os doentes adequadamente, os médicos devem estar informados de todas as opções de tratamento. Uma das possíveis abordagens destes doentes está representada na figura 4.

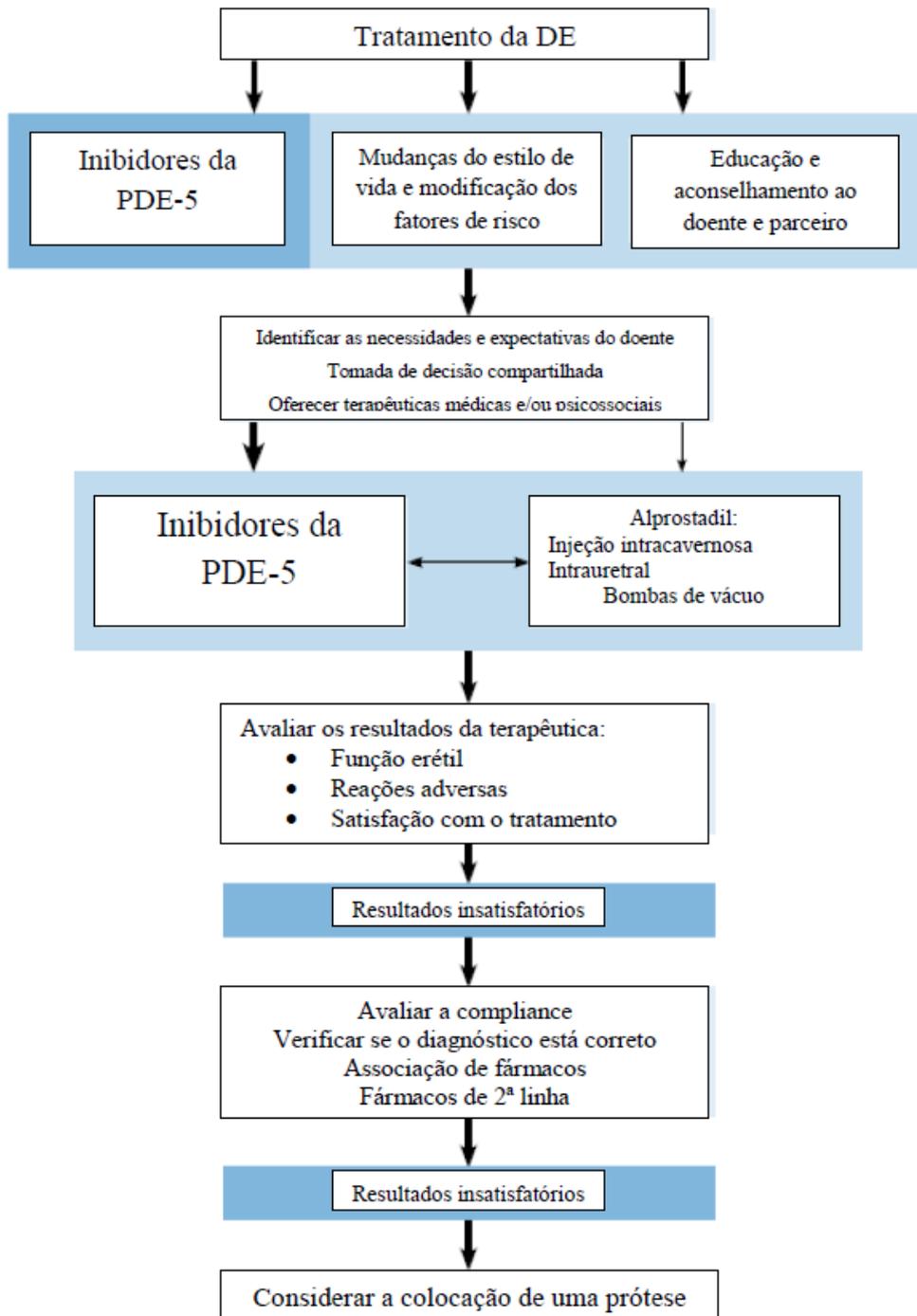


Figura 4 - Algoritmo de tratamento da DE (12)

Causas curáveis

Causas hormonais

Os distúrbios endócrinos são uma causa rara de disfunção erétil. Dentro destes distúrbios, o hipogonadismo destaca-se como sendo, de longe, o mais comum, contudo, devido à sua baixa frequência, nem sempre é fácil pensar-se nesta etiologia, no entanto, existem algumas condições que nos remetem para uma origem endocrinológica da disfunção erétil, como as apresentadas na tabela 6.

1. Sida;
2. Alcoolismo crónico e/ou doença hepática;
3. Excesso endógeno (síndrome de Cushing) ou exógeno (hipergonadismo) de esteroides;
4. História de diabetes mellitus;
5. História de várias transfusões sanguíneas devido a doenças hematológicas;
6. História de cirurgia hipofisária (hiperprolactinémia) ou tiroideia (hipertiroidismo);
7. História de patologia testicular (traumatismo, torção, criptorquidia, neoplasia), particularmente se bilateral;
8. Perda da libido;
9. Malnutrição;
10. Medicação (anti androgénios, agonistas da GnRH, cimetidina, cetoconazol, progestativos, canábis);
11. Obesidade.

Tabela 4 - Condições que podem indicar endocrinopatias (13)

Os androgénios desempenham um papel fundamental na função erétil. Este paradigma existe devido a vários argumentos:

- Há uma diminuição dos níveis de testosterona com a idade. Coincidindo assim, com um aumento da prevalência de DE.
- A castração (hipogonadismo severo), frequentemente causa um declínio da função erétil.
- A função erétil normaliza quando indivíduos castrados são tratados com androgénios. (14)

Testosterona

Os níveis de testosterona séricos diminuem com a idade. Associado a isto, há um aumento de globulinas que se ligam às hormonas sexuais as SHBG (*Sex hormone-binding proteins*). Sendo assim, há uma redução significativa da testosterona biodisponível visto que a menor quantidade de testosterona existente se encontra ligada às SHBG. Estudos demonstraram que a testosterona livre aos 75 anos é cerca de metade da presente aos 25 anos (15).

Um estudo realizado em homens com hipogonadismo mostrou que na quase totalidade dos casos os sinais de hipogonadismo, que não a disfunção erétil, sofreram uma franca melhoria, no entanto, nem todos melhoraram a sua função erétil. Sabe-se também que nem todos os doentes com hipogonadismo sofrem de disfunção erétil (16). Posto isto, pode-se concluir que apenas alguns doentes com hipogonadismo beneficiarão com o tratamento com testosterona.

Para que a reposição dos níveis de testosterona seja eficaz é necessário que:

- Haja um mimetismo da normal secreção circadiana de testosterona;

- Haja um atingimento dos níveis fisiológicos não só de testosterona, mas também dos seus metabolitos dihidrotestosterona (DHT) e estradiol (E2);
- A sua administração seja bem tolerada, confortável e rentável em termos de custo-benefício;

A testosterona encontra-se disponível nas seguintes formulações: comprimidos, injeções intramusculares e agentes transdérmicos (tabela 7). Estão-se também a desenvolver implantes subcutâneos libertadores de testosterona, mas ainda não estão disponíveis.

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Injeções parenterais (enantato de testosterona e cipionato de testosterona): cada 3 a 4 semanas; 2. Oral, 17α metiltestosterona alquilada: 10 – 40 mg por dia; 3. Emplastro transdérmico escrotal: 5 mg por dia; 4. Emplastro transdérmico não escrotal: 5 mg por dia; 5. Gel cutâneo. |
|---|

Tabela 5 - Preparações de testosterona disponíveis (13)

Há evidências clínicas de que a terapêutica de reposição de androgénio pode promover o desenvolvimento de patologia prostática como hiperplasia benigna da próstata ou mesmo carcinoma da próstata. Devido a isso, é aconselhável a realização adicional de um toque retal e uma medição do nível sérico de PSA a todos os homens com menos de 50 anos, como medida de vigilância. Outras contra indicações estão descritas na tabela 8.

Absolutas:

Cancro da mama (presente ou curado);
Policitémia;
Cancro da próstata (presente ou curado);
Insuficiência cardíaca congestiva severa;
Doença coronária severa.

Relativas:

Estados de hiperviscosidade sanguínea;
Sintomas do trato urinário inferior;
Apneia do sono;

Tabela 6 - Contra indicações ao tratamento com testosterona(13)

A formulação oral, apesar de ser uma forma cómoda de administração de testosterona, apresenta alguns inconvenientes:

- Apresenta toxicidade hepática a longo termo;
- Não mimetiza a libertação circadiana de testosterona;
- Não fornece os níveis necessários dos metabolitos da testosterona (DHT e E2);

Tendo em conta os riscos inerentes à terapêutica com testosterona e a sua fraca eficácia, este tratamento não é aconselhável.

Causas não curáveis**Terapêutica de 1ª linha****Fármacos de administração oral**

Inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (PDE-5i)

Na maior parte dos países, os PDE-5i são a forma inicial de farmacoterapia usada nos homens com disfunção erétil. Apesar de já existirem vários fármacos deste grupo, apenas três são comercializados em Portugal: sildenafil, tadalafil e vardenafil. Algumas moléculas ainda não foram aprovadas pelo Infarmed (udenafil e mirodenafil), apesar de já serem usadas em alguns países. Outras ainda estão em fase de estudo (avanafil, lodenafil e SLX-2101).

Numa ereção normal, o óxido nítrico ativa a guanilato ciclase que facilita a conversão de guanosina trifosfato (GTP) para GMP cíclico (cGMP). O cGMP leva a uma cascata de eventos que culmina na diminuição do cálcio intracelular que por sua vez resulta no relaxamento do músculo liso. O cGMP é degradado pelo tipo 5 da fosfodiesterase (PDE5) que está presente em concentrações relativamente elevadas nos corpos cavernosos. Assim, os inibidores da PDE5 atuam inibindo a degradação do cGMP, como ilustra a figura 3.

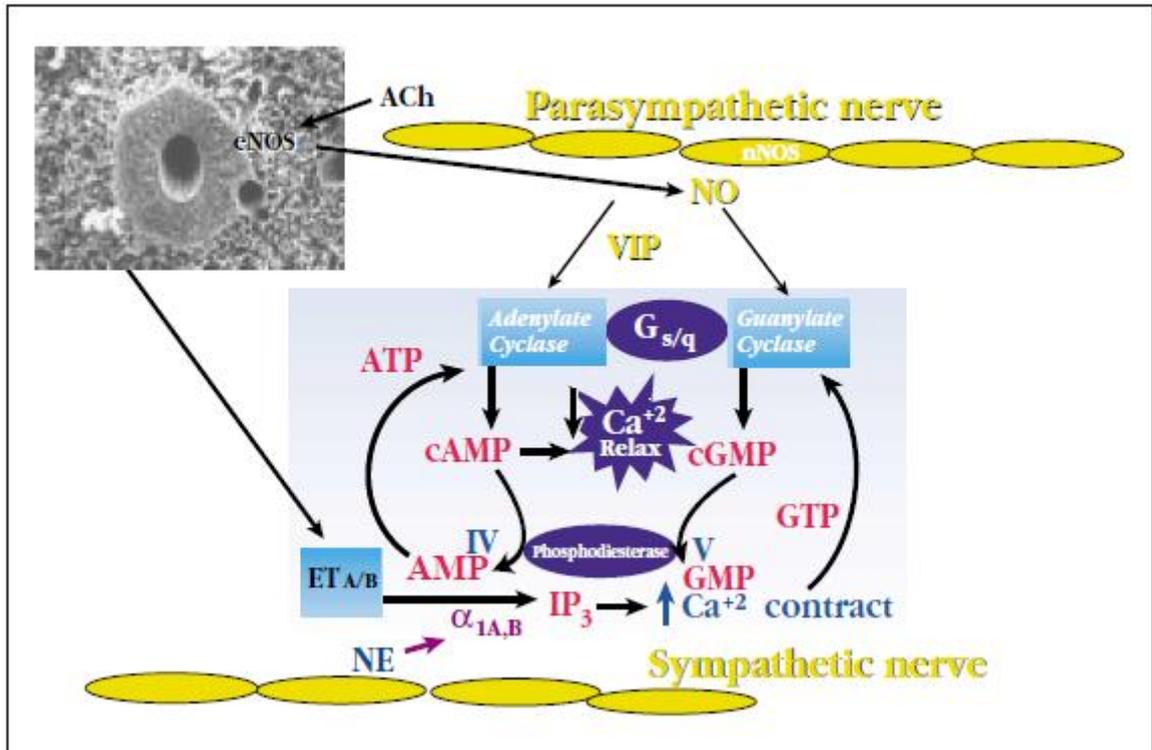


Figura 5 - Ação da fosfodiesterase no músculo liso dos corpos cavernosos (17)

Apesar dos inibidores da PDE5 serem relativamente específicos para esta isoforma, há efeitos a nível de outras isoformas, sendo estes efeitos diferentes entre os diferentes fármacos. Por exemplo, o sildenafil, e em menor extensão o vardenafil, inibem também o tipo 6 da PDE, que se encontra na retina e que é responsável por fotossensibilidade e outras alterações visuais como a visão azulada (18). Sendo assim, os últimos esforços na produção de novas moléculas têm como principal objetivo uma maior especificidade para o tipo 5 da PDE.

Assumindo que todos os outros fatores são iguais, quanto maior for a afinidade do inibidor da PDE5 para o PDE5, menor será a dose de administração necessária para produzir o mesmo efeito. O vardenafil, SLX-2101 e o mirodenafil são as moléculas com maior afinidade com a PDE5 seguindo-se o udenafil e avanafil e por último o sildenafil e tadalafil (19). No entanto, outros fatores como a farmacocinética têm grande impacto na dose

necessária. Uma alta afinidade não significa necessariamente um maior efeito clínico, mas apenas que a dose necessária para o efeito desejado é menor.

As propriedades farmacocinéticas do inibidor da PDE5 (absorção, distribuição, metabolização e eliminação) têm grande influência na sua eficácia. A biodisponibilidade, a concentração máxima plasmática ($C_{máx}$), o tempo necessário para atingir a $C_{máx}$ ($T_{máx}$) e a semivida do fármaco são essenciais. O sildenafil, vardenafil, udenafil e o avanafil têm aproximadamente o mesmo $T_{máx}$ (0,7-1,5 horas) (20), o que significa que têm um tempo de início de ação similar. Os valores de semivida do tadalafil e udenafil são maiores que os dos restantes inibidores da PDE5. Isto deve-se a uma absorção intestinal mais lenta e/ou uma degradação mais lenta destes por parte do fígado (21). Esta característica confere-lhes um efeito terapêutico mais duradouro.

	$C_{máx}$ (ng/mL)	$T_{máx}$ (horas)	$T_{1/2}$ (horas)
Sildenafil (100mg)	450	0,8	3-5
Vardenafil (20mg)	20,9	0,7-0,9	4-5
Tadalafil (20mg)	378	2	17,5

Tabela 7 - Farmacocinética dos principais PDE-5i

Este grupo de fármacos tem outras aplicações urológicas como a prevenção de priapismo. Os inibidores da PDE5, como reguladores do endotélio, podem ser uteis em doentes com doença de células falciformes (22). Vários estudos demonstram grande eficácia dos PDE-5i no alívio dos sintomas urinários do trato inferior (LUTS), como por exemplo os provocados pela hiperplasia benigna da próstata. Um destes estudos mostrou um relaxamento da bexiga de 30% quando atingidas concentrações locais de vardenafil na ordem dos $1\mu\text{M}$. Na uretra, a mesma concentração provoca um relaxamento de 60%. Na próstata, concentrações de $1\mu\text{M}$ e de $10\mu\text{M}$ provocam relaxamentos na ordem dos 51% e 97% respetivamente. Apesar de

todos os PDE-5i comercializados em Portugal mostrarem ser úteis no alívio dos LUTS, o vardenafil parece ser o mais eficaz (23).

Os inibidores da PDE5 estão absolutamente contraindicados em doentes que estejam a tomar medicação que contenha nitratos (p.e.: nitroglicerina, dinitrato de isossorbido), assim como em indivíduos que inalem produtos que contenham nitratos, muitas vezes usados em drogas de uso recreativo. Esta associação pode conduzir a hipotensão severa podendo levar o doente à morte.

Sildenafil

O sildenafil foi lançado no mercado em 1998, tendo sido o primeiro PDE-5i a ser comercializado.

Há uma clara evidência da eficácia do sildenafil no tratamento da DE em doses de 25, 50 e 100mg. Tem início de ação entre os 30 a 60 minutos após a toma, durando cerca de 4 horas (24), apesar de o seu efeito se fazer notar antes dos 14 minutos em cerca de um terço dos homens (25).

Em estudos prospetivos de curta duração (12 semanas), o sildenafil mostrou uma taxa de sucesso de 65%, comparativamente ao placebo que foi de apenas 20% (26). Em estudos de longa duração (4 anos), 95% dos doentes continuavam satisfeitos com os efeitos da medicação nas ereções, com uma taxa cumulativa de abandono de 6,3% por falência da medicação e de 1,3% por efeitos adversos (27). O sildenafil obteve melhores resultados do que o placebo em todos os grupos (diabetes, doença coronária isquémica, doença vascular periférica, hipertensão, pós prostatectomia radical, medicação anti hipertensiva e depressão),

no entanto, a eficácia foi menor nos prostatectomizados e nos doentes com diabetes mellitus (26).

Os efeitos adversos são geralmente bem tolerados. Os mais comuns são as cefaleias (12,8%), *flushing* (10,4%), dispepsia (4,6%), alterações visuais (1,9%) e a congestão nasal (1,1%) (28).

O sildenafil não é um medicamento contra indicado em idosos, no entanto, tem algumas contra indicações como ilustra a tabela 5.

1. Doentes a tomar medicamentos dadores de óxido nítrico, nitritos e nitratos orgânicos (Nitroglicerina, nitroprussiato de sódio, dinitrato de isossorbido);
2. Insuficiência cardíaca congestiva;
3. Insuficiência renal severa;
4. Insuficiência hepática severa;
5. Hipotensão (TA < 90/50 mmHg);
6. AVC ou enfarte agudo do miocárdio recentes;
7. Retinite pigmentar;
8. Situações em que a atividade sexual seja desaconselhada.

Tabela 8 - Contra indicações ao uso de sildenafil (29)

Vardenafil

O vardenafil começou a ser comercializado em 2003. Apresenta eficácia terapêutica quando usado em doses de 10 e 20 mg. A sua ação tem início cerca de 25 minutos após a administração por via oral, tendo uma duração de cerca de 4 horas (30). A sua toma concomitante com alimentos ricos em gordura diminui a absorção a nível intestinal (31).

Em estudos prospetivos de curta duração (12 semanas), o vardenafil apresentou uma eficácia de 70% (32). Em estudos de longa duração (2 anos) a eficácia aumentou para mais de 85% (33). À semelhança do sildenafil, o vardenafil apresenta resultados menos satisfatórios em doentes diabéticos ou submetidos a prostatectomia radical (34).

Os efeitos adversos do vardenafil são semelhantes aos do sildenafil, no entanto, os efeitos visuais são menos comuns. Isto parece dever-se à maior seletividade do vardenafil pela PDE5 (35). Entre os efeitos adversos mais comuns encontram-se as cefaleias (16%), *flushing* (12%), congestão nasal (10%) e dispepsia (4%). Os cuidados e contra indicações são semelhantes aos do sildenafil. O vardenafil está contra indicado em doentes que estejam a tomar antiarrítmicos do tipo 1A (p.e.: quinidina, procainamida), anti arrítmicos do tipo 3 (p.e.: sotalol, amiodarona) ou em doentes que tenham síndrome do intervalo QT prolongado congénito. Os α bloqueantes, à exceção da tansulosina, causam hipotensão quando administrados concomitantemente com o vardenafil. Para evitar a hipotensão, é recomendado um intervalo de 6 horas entre as administrações dos dois fármacos (36).

Tadalafil

Tal como o vardenafil, o tadalafil também passou a ser comercializado em 2003. Apresenta eficácia terapêutica quando usado em doses de 5, 10 e 20 mg. A sua ação tem início passados cerca de 45 minutos após a sua administração oral. Este fármaco apresenta, no entanto, uma ação contínua durante cerca de 36 horas contrastando com as 4 horas apresentada pelos outros inibidores da PDE5 comercializados em Portugal (sildenafil e vardenafil). Esta característica particular faz com que o intervalo entre a toma do fármaco e a atividade sexual seja maior. O seu $t_{máx}$ é de 2 horas. Para a eficácia do tadalafil ser máxima, este deve ser administrado cerca de 1 hora antes da atividade sexual. Ao contrário dos

restantes inibidores da PDE5, a absorção do tadalafil não é influenciada pela ingestão concomitante de alimentos (31).

Um ensaio clínico randomizado, duplamente cego, com uso comparado de placebo, envolvendo 1112 homens com DE, mostrou grande eficácia do tadalafil no tratamento da DE. 75% das tentativas de relações sexuais foram bem sucedidas e 81% dos doentes apresentaram uma melhor ereção após a toma de 20 mg de tadalafil comparativamente a uma melhoria de apenas 35% após a toma de placebo (37). O tadalafil apresentou eficácia em todos os subgrupos de estudo, apresentando pior desempenho nos doentes com diabetes mellitus tipo 2.

Segundo a Food and Drug Administration (FDA), o tadalafil apresenta uma menor taxa de *flushing* (3%) comparativamente aos outros fármacos. Os efeitos adversos mais frequentes são dores em diferentes locais, mais prevalentes na região lombar (6%) e membros (3%), podendo resultar em mialgias generalizadas (3%). A relevância da inibição do tipo 11 da PDE ainda não é bem esclarecida. A PDE11 encontra-se essencialmente a nível do tecido testicular. Estudos prospetivos de longo curso não mostraram efeitos deletérios na contagem espermática ou na função endócrina testicular (38).

Fármacos de administração tópica

Nitroglicerina e Alprostadil

Apesar de em tempos terem sido considerados uma potencial fórmula de tratamento da DE, os agentes tópicos aplicados na pele do pénis têm tido resultados clínicos desanimadores. O uso isolado de um agente tópico, como a nitroglicerina ou o alprostadil é viável, contudo, a sua eficácia é de cerca de 40 % (39).

Terapêutica de 2ª linha

Injeções intracavernosas

Há cerca de 25 anos que a injeção intracavernosa de fármacos vasodilatadores é reconhecida como sendo capaz de iniciar e manter uma ereção (40). Esta terapêutica está relegada para segunda linha devido à grande eficácia dos inibidores da PDE5 e aos inconvenientes associados ao seu uso. Contudo, é bastante útil no tratamento dos cerca de 25-32% dos homens em que o tratamento com PDE5 falhou ou está contra indicado.

Há um grande número de fármacos que podem ser injetados nos corpos cavernosos para o tratamento da DE, no entanto, os mais populares são o alprostadil, a fentolamina, o peptídeo intestinal vasoativo (VIP) e a papaverina. Estes podem ser usados isoladamente ou em combinação. Na generalidade, as injeções intracavernosas têm como vantagens provocarem uma ereção rápida, previsível e reversível. Os doentes, ou preferencialmente com o seu cônjuge, devem receber um treino apropriado e informação por parte do prestador de cuidados de saúde antes de iniciar as injeções no domicílio. O objetivo é conseguir uma ereção que seja adequada ao ato sexual mas que não dure mais que uma hora. As ereções resultantes das injeções intracavernosas de fármacos têm uma sensibilidade normal, não têm interferência com o volume do ejaculado, nem há casos reportados de alterações da fertilidade.

Alprostadil

O alprostadil (prostaglandina E1) atua essencialmente ao nível dos recetores das células de músculo liso dos corpos cavernosos. Estimula a atividade da enzima adenilato ciclase causando uma elevação dos níveis intracelulares de adenosina monofosfato cíclica

(cAMP). Isto leva a uma queda do cálcio intracelular que culmina no relaxamento do músculo liso, como mostra a figura 2. Tem também um efeito de diminuição da libertação de noradrenalina da placa pré sinática dos terminais nervosos noradrenérgicos que leva a um efeito sinérgico (9).

O alprostadil tem a taxa de sucesso mais alta entre os fármacos usados em injeções intracavernosas, com ereções eficazes em mais de 70% dos doentes (41), sendo também possível a sua associação com papaverina ou fentolamina. As doses usadas podem variar entre os 5 e os 20 µg.

O efeito adverso mais frequente são as ereções dolorosas que ocorrem em 17 a 34% dos doentes (41). O alprostadil tem uma incidência relativamente baixa de priapismo (0,35%-4%) e de fibrose (1%-2,3%) (42).

Fentolamina

A fentolamina é um antagonista competitivo dos recetores α_1 e α_2 -adrenérgicos. Também tem algum efeito nos recetores serotoninérgicos. Quando injetada, a fentolamina inibe a atividade neuronal simpática. Crê-se que seu local de ação principal é o músculo liso arteriolar do pênis, levando a um aumento do fluxo arteriolar.

Este fármaco tem de ser usado em associação com a papaverina para produzir ereções eficazes (taxas de sucesso de 63%-87%) (43). Muitos urologistas usam a associação de 30 mg de papaverina com 0,5 a 1 mg de fentolamina. Os efeitos adversos mais comuns da fentolamina são a hipotensão e a taquicardia reflexa.

Peptídeo Intestinal Vasoativo (VIP)

O VIP é um neurotransmissor que existe naturalmente no organismo humano. Os nervos, no qual este neurotransmissor atua, são mais prevalentes junto às arteríolas pudendas e no tecido erétil dos corpos cavernosos. O VIP é conhecido pelas suas ações reguladoras do fluxo sanguíneo e tónus muscular. A sua presença em quantidades consideráveis no trato genital masculino sugere que este neurotransmissor pode ser importante no controlo nervoso dos genitais externos (44). A maioria dos neurónios que contêm VIP parecem ser colinérgicos, contendo transportadores vesiculares de acetilcolina, um marcador específico dos neurónios colinérgicos (45). Os efeitos do VIP são mediados por um recetor de membrana específico para o adenilato ciclase através uma proteína-G estimuladora (46).

A injeção isolada de VIP não é suficiente para provocar uma ereção válida, mas combinada com fentolamina, produz uma ereção suficiente para o ato sexual em cerca de 67% dos doentes (47). Os efeitos adversos mais comuns do VIP são o *flushing* facial (53%), equimoses (20%), dor no local da injeção (11%) e *flushing* no tronco (9%).

Papaverina

A papaverina foi o primeiro fármaco largamente usado em injeções intracavernosas para tratamento da DE. O seu mecanismo de ação consiste na inibição da degradação de cAMP e cGMP através da inibição da PDE2, 3 e 5. O resultado é um relaxamento do músculo liso dos corpos cavernosos. As doses utilizadas podem variar entre os 15 e os 60 mg. A sua eficácia é maior nas disfunções de causa psicogénica e neurogénica (mais de 80%) comparativamente às de causa vasculogénica (36%-50%) (48). As suas principais vantagens são o baixo custo e a estabilidade à temperatura ambiente. Os seus principais efeitos adversos

são o priapismo (mais de 35%), fibrose dos corpos cavernosos (mais de 33%) e o aumento das enzimas hepáticas.

Aplicação intrauretral

Alprostadil

Em Portugal, o alprostadil intrauretral está disponível nas doses de 250, 500 e 1000 µg. O fármaco é aplicado diretamente na uretra após micção. O aplicador liberta uma pílula solúvel que contém alprostadil. O doente deve ser informado para massajar o pénis após a instilação do medicamento e evitar deitar-se durante 10 a 15 minutos. A ereção aparece passados 15 minutos após a aplicação e dura cerca de 30 minutos a uma hora. Em alguns doentes o uso concomitante de um anel constritor da base do pénis pode ser útil para manter a ereção por mais tempo (49).

A taxa de eficácia do alprostadil quando administrado por via intrauretral ronda os 45%. Ensaios clínicos comparando o alprostadil intrauretral com o alprostadil intracavernoso e os inibidores da PDE5 mostraram uma menor taxa de eficácia (50). Os efeitos adversos mais comuns do alprostadil intrauretral são a dor no pénis, a hemorragia uretral e dores nas coxas.

Terapêuticas emergentes

Com o advento dos inibidores da PDE5, o tratamento da DE deu um grande salto qualitativo. Estes medicamentos foram revolucionários não só em termos de eficácia e comodidade mas também em termos de segurança, com um espectro de reações adversas

bastante tolerável. Alguns problemas continuam sem resolução, à luz das disponibilidades terapêuticas atuais, tais como:

Os inibidores da PDE5 não são eficazes em todos os doentes. Considerando uma meta análise envolvendo os três inibidores da PDE5 disponíveis atualmente, foi possível apurar que apenas em cerca de 60 a 70% dos doentes foi obtida uma ereção satisfatória para uma relação sexual. Por outras palavras, há cerca de 30 a 40% de doentes com DE em que os inibidores da PDE5 não são eficazes (51).

Em muitos doentes os inibidores da PDE5 estão contra indicados de forma absoluta. Entre eles destacam-se os doentes a tomar nitratos, molsidomina e outros fármacos dadores de óxido nítrico, doentes com hepatopatia severa, entre outros como indicado na tabela 5.

Apesar da grande taxa de eficácia na utilização de PDE5 por longos períodos, as taxas de abandono cumulativo da medicação atingem, nalgumas séries, os 50% (52). As principais razões para este abandono são os altos custos da medicação, a eficácia abaixo das expectativas, a perda do interesse sexual, a necessidade de agendamento das relações sexuais e questões relacionadas com o parceiro (52).

Todos estes obstáculos ao uso dos inibidores da PDE5 apontam para um urgente desenvolvimento de novas terapêuticas para a DE. Isto tem despoletado uma investigação intensiva não só da indústria farmacêutica mas também de investigadores independentes na busca de terapêuticas mais efetivas e mais convenientes do que os inibidores da PDE5. Nos seguintes parágrafos vou abordar algumas dessas novidades.

Inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (PDE-5i)

Udenafil e Mirodenafil

Ainda não aprovados em Portugal pelo Infarmed, o udenafil e mirodenafil já se encontram disponíveis em países como a Coreia do Sul desde novembro de 2007. Segundo estudos realizados neste país, a dose ótima em termos de eficácia e segurança é de 50 ou 100 mg (53). Estes medicamentos apresentam uma biodisponibilidade muito semelhante, são rapidamente absorvidos atingindo o C_{máx} entre 0,8 e 1,3 horas após a toma. Com uma semivida entre 7,3 e 12,1 horas, apresentam uma duração de ação superior aos tradicionais inibidores da PDE5 (sildenafil e vardenafil).

Devido à sua recente introdução no mercado, ainda não há resultados fiáveis de efetividade do medicamento.

Num primeiro estudo em homens saudáveis, houve um aumento das reações adversas diretamente proporcional ao aumento da dose, em todos os tratamentos, no entanto, nenhum dos eventos adversos foi grave, e todos desapareceram espontaneamente com a suspensão do tratamento. Entre os efeitos adversos descritos, destacam-se o rubor facial, as cefaleias, a congestão nasal e facial. Estes efeitos adversos também foram relatados nos outros inibidores da PDE5, estando associados à vasodilatação provocada pelos fármacos (54). Não houve grande diferença dos níveis de tensão arterial entre doentes que tomaram o udenafil e mirodenafil e o placebo. Apesar destes resultados sugerirem que o udenafil e o mirodenafil podem ser utilizados de forma segura, estes não podem ser aplicados a todos os doentes pois o estudo de base envolveu apenas homens saudáveis.

Carbonato de lodenafil

O carbonato de lodenafil é um novo inibidor da PDE5 que está a ser desenvolvido no Brasil. Este fármaco é um dímero formado por duas moléculas de lodenafil unidos por uma

ponte de carbonato. Após a sua ingestão, esta ponte é quebrada, dando origem ao composto ativo, o lodenafil.

Este fármaco ainda não se encontra comercializado e por isso ainda não há dados sobre a sua eficácia. Recentemente, a fase II do ensaio clínico foi completada no Brasil (nível 2 de evidência) (55). Este ensaio clínico demonstrou que as doses de carbonato de lofetil que melhor eficácia e segurança apresentavam eram de 20, 40 e 80 mg.

As reações adversas apresentadas incluíram cefaleias (15%), dispepsia (8%), rinite (7%), *flushing* (5%) e alteração da percepção visual das cores (5%) (55).

Avanafil

O avanafil é um derivado de pirimidina sintetizado como inibidor da PDE5. Atualmente, toda a informação disponível relativa ao avanafil ainda é bastante reduzida mas estão a ser testadas as doses de 50, 100, 200 e 300 mg. Os ensaios clínicos encontram-se na fase III da sua realização, estando a ser estudadas populações com DE em geral e com DE associada a diabetes mellitus (9).

SLx-2101

O SLx-2101 é um dos novos inibidores da PDE5, no entanto ainda se encontra numa fase pré clínica. O SLx-2101 é convertido num metabolito M1, o SLx-2081, que continua a ser ativo. Até à data toda a informação disponível relativa ao SLx-2101 ainda é bastante reduzida mas estão a ser testadas as doses de 5, 10, 20, 40 e 80 mg (9).

Fármacos de ação central

Ioimbina

A ioimbina é um antagonista dos recetores α_2 -adrenérgicos de ação central. Este composto é extraído da casca da árvore yohim e é estudada com grande detalhe no trabalho de Tamler e Mechanick. O seu efeito na função erétil é marginal, por isso, não está recomendado em doentes com disfunção erétil orgânica. Uma meta análise de vários estudos, envolvendo 419 homens com DE predominantemente não orgânica, mostrou alguns benefícios por parte da ioimbina comparativamente ao placebo (56).

Os efeitos adversos mais frequentes incluem intolerância gastrointestinal, cefaleias, palpitações, tremor fino, aumento da pressão arterial e ansiedade.

Apomorfina

A dopamina é um importante neurotransmissor responsável, a nível do sistema nervoso central (SNC), pela iniciação da ereção. É o principal transmissor no núcleo paraventricular (NPV) do hipotálamo (57) e desempenha um papel importante no controlo da ereção. Os recetores dopaminérgicos dividem-se em duas famílias principais os D1 e D2-like que, por sua vez, se subdividem em 5 subtipos. A apomorfina é um agonista dos recetores dopaminérgicos do tipo D2. A sua ação a nível do NPV consiste em ampliar a resposta aos estímulos sexuais vindos da periferia. (58).

A apomorfina é administrada na forma sublingual, sendo rapidamente absorvida. Esta encontra-se disponível nas doses de 2 e 3 mg sendo a dose inicial recomendada de 2 mg. Os doentes devem beber um pequeno volume de água imediatamente antes de tomarem a apomorfina sublingual para assim obterem uma melhor absorção. Esta deve ser tomada 20

minutos antes do início da atividade sexual. Os poucos efeitos adversos nos estádios iniciais dos ensaios clínicos levaram a um aumento das doses (59).

Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, bocejos, vertigens, sonolência, cefaleias e vasodilatação. Há também casos relatados de síncope, no entanto, as doses autorizadas na Europa não são suficientes para provocar síncope. A apomorfina está contra indicada em homens com hipersensibilidade à morfina, história de hipotensão ortostática e doenças cardíacas severas, como angina instável ou insuficiência cardíaca congestiva (60).

Um estudo recente mostrou que os doentes preferiam os inibidores da PDE5 à apomorfina sublingual (61). Devido a isso, presentemente, a apomorfina já não é prescrita em Portugal sendo o seu futuro incerto.

Bremelanotide

O Bremelanotide (PT-141) é um peptídeo sintético análogo da hormona estimulante dos α -melanócitos (α -MSH) que ativa os recetores tipo 3 e 4 de melanocortina (MC3R e MC4R). Apesar de ainda estar em fase de estudo, os efeitos da α -MSH no comportamento sexual, como o desenvolvimento da ereção, foram demonstrados em animais de laboratório. Acredita-se que esta molécula atue a jusante da dopamina e da ocitocina, ao nível dos centros hipotalâmicos perto do terceiro ventrículo, nos recetores MC4R (62).

Quando injetada por via subcutânea, o bremelanotide provoca o início de uma ereção, não só em homens saudáveis, mas também em homens com DE de causa psicogénica e orgânica. Também é notório um aumento significativo do desejo sexual. Os efeitos secundários mais frequentes são náuseas e *flushing*. Apesar dos ensaios clínicos terem sido realizados no sentido de ter como via de administração a via intranasal, esta formulação ainda

não foi autorizada para uso no tratamento da disfunção erétil (63). Atualmente, os ensaios clínicos para o uso de bremelanotide para tratamento da DE estão parados.

Agonistas do recetor da melanocortina (MCR)

Atualmente existem 5 MCRs identificados, que são ativados pela ACTH e 4 de 5 (exceto MCR 2), pela α -MSH. Dos 5 MCRs apenas dois (MC3R e MC4R) são expressos em regiões cerebrais que se sabe estarem envolvidas na modulação da função erétil. Melanotan II, um análogo do péptido cíclico de α -MSH, tem sido alvo de investigação, desde há muito tempo, no tratamento da DE, tanto em injeção subcutânea, como em aplicação intranasal.

Embora os resultados da Fase II / III com o agonista do receptor de melanocortina PT-141 (originalmente Melanotan II), mostrem ereções melhoradas em 66-67% com a dose de 10-20 mg, o ensaio clínico foi no entanto interrompido devido aos efeitos adversos, causando estes essencialmente elevação da pressão arterial, náuseas e vômitos em cerca de 10 a 20% dos doentes (64).

Outros fármacos

Existem outros promotores da ereção de ação central, entre os quais, destacam-se os agonistas da dopamina, os agonistas dos receptores da serotonina (5 HT1C/2A e C), o glutamato e os análogos Hexarelina, porém, nenhum destes compostos foi investigado num ensaio clínico de fase II / III, com exceção da apomorfina que, entretanto foi retirado do mercado devido à sua fraca eficácia, quando comparado com o sildenafil (65).

Fármacos de ação periférica

Ativadores da Guanilato ciclase

A guanilato ciclase (GC) é uma enzima membranar que está envolvida no processo fisiológico da ereção. Esta enzima promove a clivagem do cGMP a partir do GTP que leva à ativação da cascata de reações que culmina com a ereção. Vários compostos que ativam a cGC foram desenvolvidos nos laboratórios de várias empresas farmacêuticas. Estudos recentes evidenciaram o uso potencial de alguns destes compostos, entre eles destacam-se YC-1, BAY 41-2272, BAY 41-8543, BAY 63-2521, CFM-1571 e A-350619, BAY 58-2667, HMR-1766, S-3448, A-778935. Estes compostos estão a ser estudados não só para tratamento da DE como também de outras doenças dependentes da aterosclerose como o enfarte agudo do miocárdio (66). Estes ativadores de guanilato ciclase são capazes de aumentar a concentração intracelular de cGMP num mecanismo NO-independente. É possível que esta classe de compostos possa apresentar um perfil de maior eficácia do que os atuais inibidores PDE 5 que necessitam, para o seu perfil de eficácia, do envolvimento do óxido nítrico. Actualmente está a ser desenvolvido um novo composto que atua em dois locais distintos. Este composto consiste na associação de um inibidor da PDE5 (vardenafil) com um ativador da GC, encontrando-se em fase de investigação (67).

Inibidores da RhoA cinase

Uma grande quantidade de resultados da pesquisa enfatiza o papel da RhoA cinase na regulação do tónus muscular liso dos corpos cavernosos, ou seja, mantendo a vasoconstrição e, assim, impedindo a ereção, como ilustra a figura 2. Verificou-se que a expressão da Rho-cinase e a sua atividade é claramente sobre regulada tanto em diabéticos e hipertensos, como em condições de hipoxémia (68). A elevação da actividade da RhoA-cinase foi recentemente

mostrada no pénis de coelhos com dislipidémia e é suspeita de contribuir para a DE associada à dislipidémia (69).

No modelo animal, os inibidores da RhoA cinase foram capazes de melhorar a DE (69). Estudos recentes efectuados em ratos hipertensos apresentaram provas de que a combinação de inibidores da PDE 5 e inibidores da RhoA cinase são superiores ao seu uso isolado. Finalmente, a aplicação tópica do inibidor de RhoA cinase Y-27632 na túnica albugínea de rato resultou numa resposta erétil (70). Embora a investigação pré clínica em várias Rho cinases tenham mostrado resultados promissores, nenhum inibidor da Rho cinase foi investigada até agora em ensaios clínicos.

Compostos usados na regeneração do nervo cavernoso

A lesão do nervo cavernoso é o factor etiológico predominante da ED após cirurgia pélvica major (prostatectomia radical, cistectomia, amputação do recto). Ligandos de imunofilina fornecem novas alternativas para o tratamento da DE pós-cirurgia pélvica. Uma revisão dos relatórios disponíveis sobre os efeitos neurotróficos e mecanismos de ligandos de imunofilina demonstrou que o tratamento com imunossuppressores ligantes do protótipo de imunofilina FK506 (FK) e rapamicina (rapa) foi capaz de melhorar a função erétil em modelos animais de lesão do nervo cavernoso. Da mesma forma, não-análogos de imunossuppressores, como GPI-1046 e FK1706, foram eficazes na recuperação das ereções após a lesão do nervo cavernoso. Óxido nítrico neuronal pode influenciar os efeitos da recuperação da erecção por parte dos ligandos de imunofilina após lesão nervo cavernoso e as ações antioxidantes dos ligandos dos imunofilina podem contribuir para os seus efeitos neurotróficos (71). Embora bem sucedido no animal, um enorme estudo placebo-controlado randomizado, envolvendo 131 homens (idade média de 55 ± 6 anos), foi incapaz de mostrar

efeitos significativos do imunossupressor tacrolimus, na recuperação da função erétil após 3 meses, em comparação com placebo. Outro composto, a proteína sonic hedgehog (SHH), tem sido eficaz na regeneração do nervo cavernoso no modelo de neurotomia no rato (67)(72) (73).

Outros fármacos

Há muitos compostos que actuam periféricamente que demonstraram, tanto em modelos animais e em ensaios *in vitro*, o potencial de melhorar a função erétil. Entre esses compostos encontram-se os antagonistas da endotelina e os antagonistas de angiotensina II (74) mas nenhum destes compostos foi investigado num ensaio clínico.

CONCLUSÃO

Para a maioria dos homens com disfunção erétil, um inibidor PDE5 por via oral é a primeira linha de tratamento. O fármaco a administrar dependerá da decisão partilhada entre o médico e o doente. Os dados obtidos sugerem uma pequena diferença em eficácia, tolerabilidade e segurança entre os 3 fármacos actualmente disponíveis. Na realidade, as principais diferenças parecem estar relacionadas com a farmacocinética, o tadalafil apresenta uma duração substancialmente maior do que a ação de sildenafil e vardenafil, no entanto, o pico de concentração plasmática atinge-se um pouco mais devagar do que os outros dois fármacos. Na prática, os doentes escolhem o fármaco que melhor se encaixa com seus

próprios hábitos sexuais. Qualquer que seja o fármaco escolhido, os resultados são geralmente bons, com taxas de eficácia elevadas, baixos índices de efeitos colaterais significativos e sem problemas de segurança significativos.

A terapêutica de segunda linha compreende a apomorfina por via oral e o alprostadil quer por injeções intracavernosas, quer por aplicação intrauretral. As formulações tópicas têm como principais vantagens a utilização em doentes cuja administração de PDE-5i esteja contra indicada, como por exemplo doentes a tomar nitratos e com insuficiências cardíacas, renais e hepáticas severas.

A terapêutica farmacológica da disfunção erétil é um campo de grande investigação. Atualmente estão em ensaios clínicos não só novos PDE-5i como outros fármacos de ação a nível do sistema nervoso central e de aplicação local.

BIBLIOGRAFIA

1. Corbin J, Francis S. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: Target of sildenafil. *The Journal of Biological Chemistry*. 1999;274:13724–32.
2. Milner M, Kuritzky L. Erectile dysfunction: a sentinel marker for cardiovascular disease in primary care. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2007;74 (suppl:30–7.
3. Lizza F, Rosen R. Definition and classification of erectile dysfunction: report of the Nomenclature Commite of the International Society of Impotence Research. *International Journal of Impotence Research*. 1999;11:141–4.
4. Baltimor M. The management of erectile dysfunction: an update [Internet]. 2005. Available from: http://www.ngc.gov/summary.aspx?doc_id=10018&nbr=005332&string=erectile+AND+dysfunction
5. Karakan I, Aslan C. Erectile mechanisms in man. *Science*. 1983;220:1080.
6. Karacan I. Sleep-related penile tumescence as a function of age. *American Journal of Psychiatry*. 1975;132:932.
7. Hartmut P. The future of Erectile dysfunction. *European Society for Sexual Medicine*. 2010;63(8):740–7.
8. McVary K. Clinical Practice. Erectile dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 2007;357(24):2472–81.
9. Eardley I, Mchir M. Pharmacotherapy for Erectile Dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*. 2010;7:524–40.
10. Johannes C, Araujo A, Feldman H, Berby C, Kleinman K, McKlinlay J. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachussetts male aging study. *Journal of Urology*. 2000;163(2):460–3.
11. Bacon C, Mittleman M, Kawachi I, Glasser D, Rimm E. Sexual function in men older than 50 years of age: Results from the health professionals follow-up study. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139(33):161–8.
12. Wespes E, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzimouratidis D, Hatzimouratidis K, et al. Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation. *European Association of Urology*. 2012;
13. Rajfer J. Relationship Between Testosterone and Erectile Dysfunction. *Reviews in Urology*. 2000;2(2):122–8.

14. Aversa A, Isidori A, De Martino M. Androgens and penile erection: evidence for a direct relationship between free testosterone and cavernous vasodilatation in men with erectile dysfunction. *Clinical Endocrinology*. 2000;53:517–22.
15. Sorah H, Wu F. Endocrine causes of erectile dysfunction. *International Journal of Andrology*. 2005;(28(2)):28–34.
16. Yassin A, Saad F. Dramatic improvement of penile venous leakage upon testosterone administration. A case report and review of literature. *Andrologia*. 2006;58:34–7.
17. Steers W. Pharmacologic Treatment of Erectile Dysfunction. *Reviews in Urology*. 2002;4 Suppl.3:17–25.
18. Francis S. Phosphodiesterase 11 (PDE11): is it a player in human testicular function? *International Journal of Impotence Research*. 2005;17(15):467–8.
19. Corbin J, Francis S. Pharmacology of Phosphodiesterase-5 inhibitors. *International Journal of Clinical Practice*. 2002;56:453–9.
20. Francis S, Corbin J. Molecular mechanisms and pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 antagonists. *Current Urology Reports*. 2003;4:457–65.
21. Prost H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Angil G, Varanesse L, Rossen R. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: A randomized controlled trial. *Urology*. 2006;67(5):125–6.
22. Burnett A, Bivalacqua T, Champion H. Long term oral phosphodiesterase 5 inhibitor therapy alleviates recurrent priapism. *Urology*. 2006;67(5):1043–8.
23. Sander P, Tinel H, Stelte-Ludwig B, Bischoff E, Huetter J. The use of PDE5 inhibitors in the treatment of benign prostate hyperplasia and lower urinary tract symptoms: preclinical evidences. *British Journal of Urology*. 2007;7:48.
24. Boolell M, Allen M, Ballard S. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*. 1996;8(2):47–52.
25. Padma-Nathan H, Stecher V, Sweeney M. Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Urology*. 2003;62(3):400–3.
26. Carson C, Burnett A, Levine L, Al E. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: an update. *Urology*. 2002;60(2 Suppl):12–27.
27. Wilson S, Carson C, Cleaves M. Quantifying risk of penile prosthesis infection with elevated glycosylated hemoglobin. *Journal of Urology*. 1998;159(5):1537–9.
28. Morales A, Gingell C, Collins M. Clinical safety of oral sildenafil citrate (Viagra) in the treatment of erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*. 1998;10(2):69–73.

29. Goldstein I, Lue T, Padma-Nathan H, Rosen R, Steers W, Wicker P. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(20):1397–404.
30. Klotz T, Sachse R, Heidrich A. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in erectile dysfunction patients: a RigiScan and pharmacokinetic study. *World Journal of Urology*. 2001;19(1):32–9.
31. Fazio L, Brock G. Erectile dysfunction: management update. *Canadian Medical Association Journal*. 2004;170:1429–37.
32. Prost H, Rosen R, Padma-Nathan H. The efficacy and tolerability of vardenafil, a new oral selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction: the first at-home clinical trial. *International Journal of Impotence Research*. 2001;13(4):192–9.
33. Stief C, Prost H, Saenz De Tejada I. Sustained efficacy and tolerability with vardenafil over 2 years of treatment in men with erectile dysfunction. *International Journal of Clinical Practice*. 2004;58(3):230–9.
34. Goldstein I, Young J, Fischer J. Vardenafil, a new highly selective PDE5 inhibitor improves erectile function in patient with diabetes mellitus. *American Diabetes Association*. 2001;
35. Levitra: summary product characteristics [Internet]. 2012. Available from: <http://www.levitra.co.uk/smpc.htm>
36. British National Formulary. *British Medical Journal*. 2006;51.
37. Brock G, McMahon C, Chen K. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *Journal of Urology*. 2002;168:1322–6.
38. Hellstrom W, Overstreet J, YU A. Tadalafil has no deleterious effect on spermatogenesis or reproductive hormones. *Journal of Urology*. 2003;170:887–9.
39. Meyhoff H, Rosenkilde P, Bodker A. Non-invasive management of impotence with transcutaneous nitroglycerine. *British Journal of Urology*. 1992;69:88–99.
40. Brindley G. Cavernosal alpha-blockade: A new technique for investigating and treating arectile impotence. *The British Journal of Psychiatry*. 1983;143:332–7.
41. Linet O, Neff L. Intracavernous prostaglandin E1 in erectile dysfunction. *Journal of Clinical Investigation*. 1994;72(2):139–49.
42. Prost H. The rationale for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience. *Journal of Urology*. 1996;155(3):802–15.

43. Stief C, Wetterauer U. Erectile responses to intracavernous papaverine and phentolamine: comparison of single and combined delivery. *Journal of Urology*. 1988;140(6):1415–6.
44. Polak J, Gu J, Mina S, Bloom S. Vipergeric nerves in the penis. *Lancet*. 1981;16(14):1619–33.
45. Headlund P, Ny L, Alm P, Andersson K. Cholinergic nerves in human corpus cavernous and spongiosum contain nitric oxidesynthase and heme oxygenase. *Journal of Urology*. 2000;164:868–75.
46. Miller M, Morgan R, Thompson C, Mikhailidis D, Jeremy J. Effects of papaverine and vasointestinal polypeptide on penile and vascular cAMP and cGMP in control and diabetic animals: An in vitro study. *International Journal of Impotence Research*. 1995;7:91–100.
47. Dinismore W, Alderdice D. Vasoactive intestinal polypeptide and fontolamine mesylate administered by auto injector in the treatment of patients with erectile dysfunction resistant to other intracavernosal agents. *British Journal of Urology*. 1998;81(3):437–40.
48. Jeremy J, Ballard S, Naylor A. Effects od sildenafil, a type-5 cGMP phosphodiesterase inhibitor, and papaverine on cyclic GMP and cyclic AMP levels in the rabbit corpus cavernosum in vitro. *British Journal of Urology*. 1997;79(6):958–63.
49. MUSE summary of product characteristics [Internet]. VIVIUS Inc. Available from: http://www.muserx.net/res/pack_inserts_PFI_1.3pdf
50. Shabsigh R, Padma-Nathan H, Gittleman M. Intracavernous alprostadil alfadex is more efficacious, better tolerated, and preferred over intraurethreal alprostadil plus aptional actis: a comparative, randomised, cossover multicenter study. *Urology*. 2000;55:109–13.
51. Sourevein P, Egberts A, Meuleman E, Urquhart J, Leufkens H. Incidence and determinants of sildenafil discontinuation: the Dutch cohort of sildenafil users. *International Journal of Impotence Research*. 2002;14:259–65.
52. Jiann B, Yu C, Su C, Tsai J. Compliance of sildenafil treatment for erectile dysfunction and factor affecting it. *International Journal of Impotence Research*. 2006;18(2):146–9.
53. Paick J, Kim S, Yang D, Kim J, Lee S, Ahn T, et al. The efficacy and safety of udenafil, a new selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in patients with erectile dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*. 2008;5:946–53.
54. Raja S, Nayak S. Sildenafil: emerging cardiovascular indications. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2004;78:1496–506.
55. Gina S, Toscano I, Gomatzky C, de Goes P, Junor A, Claro J, et al. Efficacy and tolerability of lodenafil carbonate for oral therapy in erectile dysfunction: A phase II clinical trial. *The Journal of Sexual Medicine*. 2009;6:553–7.

56. Ernst E, Pittler M. Yohimbine for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Journal of Urology*. 1998;159(2):443–6.
57. Chen J, Chan S, Chang L, Chan J. Participation of paraventricular nucleus of hypothalamus in central regulation of penile erection in the rat. *Journal of Urology*. 1997;158:238–44.
58. Chen J, Chan J, Chang L. Dopaminergic neurotransmission at the paraventricular nucleus of hypothalamus in central regulation of penile erection in the rat. *Journal of Urology*. 1999;162:237–42.
59. Heaton J. Key issues from clinical trial of apomorphine SL. *International Journal of Impotence Research*. 2000;Suppl. 4:67–73.
60. British National Formulary. *British Medical Journal*. 2006;51.
61. Eardly I, Wright P, Macdonagh R. An open label, randomized, flexible dose, crossover study to assess comparative efficacy and safety of sildenafil citrate and apomorphine hydrochloride in men with erectile dysfunction. *British Journal of Urology*. 2004;93:1271–5.
62. Van der Ploeg L, Martin W, Howard A. A role for melanocortin 4 receptor in sexual function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2002;99:11381–6.
63. Diamond L, Earle D, Rosen R. Double blind placebo-controlled evaluation of the safety, pharmacokinetic properties and pharmacodynamic effects of intranasal PT-141, a melanocortin receptor agonist, in healthy males and patients with mild-to-moderate erectile dysfunction. *International Journal of Impotence Research*. 2004;16:51–9.
64. Rosen R, Diamond L, Earle D. Evaluation of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of subcutaneously administered PT-141, a melanocortin receptor agonist, in healthy male subjects and in patients with inadequate response to Viagra. *International Journal of Impotence Research*. 2004;16:135–42.
65. Prost H, Buvat J. *Standard practice in sexual medicine*. Blackwell Publishing. 2006;109–14.
66. Gur S, Kadowitz P, Hellstrom W. Exploring the potential of no-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase for the medical treatment of erectile dysfunction. *Current Pharmaceutical Design*. 2010;191:227–308.
67. Stasch J, Hobbs A. No-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2009;191:227–308.
68. Wilkes N, White S, Rajasekaran M. PDE-V inhibitors synergize Rho-kinase antagonism and enhance erectile response in male hypertensive rats. *Journal of Urology*. 2003;169 Suppl.1346.

69. Liu J, Jinham F, Rao K, Song G, Yuan H, Chen R, et al. Elevated RhoA/Rho-kinase activity in the hyperlipidemic rabbit penis: Mechanism for Hyperlipidemia associated erectile dysfunction. *Journal of Urology*. 2010;183 Suppl.712.
70. Wilkes N, White S, Cosgrove D, Rajasekaran M. Y-27632: an inhibitor of Rho-kinase, improves erectile response in male hypertensive rats. *Journal of Urology*. 2002;167 Suppl.238–935.
71. Sezen S, Lagoda G, Burnett A. Role of immunophilins in recovery of erectile function after cavernous nerve injury. *The Journal of Sexual Medicine*. 2009;6 Suppl.3:340–6.
72. Angeloni N, Bond C, Zhang S, Harrington D, McKenna K, Stupp S, et al. Cavernous nerve regeneration by sonic hedgehog. *Journal of Urology*. 2010;183 Suppl.876.
73. Mulhall J, Klein E, Slawin K, Scardino P. Tacrolimus (FK506) as a neromodulator in the radical prostatectomy population: A multicenter , double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Urology*. 2010;183(4):1373.
74. Hatzimouratidis K, Hatzichristou D. Looking to the future for the erecytile dysfunction therapies. *Drugs*. 2008;68(2):231–50.