

Disfunção Erétil: Tratamento com Drogas Inibidoras da Fosfodiesterase Tipo 5

Autoria: Sociedade Brasileira de Urologia

Elaboração Final: 21 de junho de 2006

Participantes: Abdo CN, Bertero EB, Faria GE, Torres LO, Glina S

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Feita revisão bibliográfica no PubMed com o MESH: “*Impotence*”[MeSH] AND (“*sildenafil*”[Substance Name] OR “*vardenafil*”[Substance Name] OR “*tadalafil*”[Substance Name]) AND “*Prognosis*”[MeSH]. Foi também revisado o *Journal of Sexual Medicine*, publicação não-indexada.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Disseminar as principais recomendações no tratamento da disfunção erétil com drogas inibidoras da Fosfodiesterase Tipo 5.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 5.

INTRODUÇÃO

Disfunção erétil (DE) é a incapacidade recorrente e persistente em ter e/ou manter uma ereção peniana para uma relação sexual satisfatória¹(B). É uma entidade clínica de grande prevalência e o tratamento oral é considerado o de primeira linha. Os inibidores da Fosfodiesterase tipo 5 (iF5) constituem hoje a terapia oral mais utilizada²(D) e atuam promovendo o relaxamento da célula muscular do tecido cavernoso, condição necessária para obtenção da ereção.

FARMACOCINÉTICA

Os iF5 devem ser utilizados sob demanda e na presença de desejo e estímulo sexual. No Brasil, a Sildenafil existe nas dosagens de 25, 50 e 100 mg; a Vardenafila, nas dosagens de 5, 10 e 20 mg e a Tadalafila, na dose de 20 mg. Os respectivos dados farmacocinéticos encontram-se na Tabela 1 ³(A) ⁴⁻⁶(B) ⁷(D).

Tabela 1

Parâmetros	Sildenafil	Vardenafila	Tadalafila
T1/2 (horas)	4,0	4,1	17,5
Tmax (minutos)	60	40	120
Início de ação (min)	12	15	30
Duração (horas)	12	12	36

A sildenafil atinge concentrações plasmáticas máximas (Tmax) em até 1 hora e tem uma meia-vida (T1/2) de 3 a 5 horas⁴(B). Clinicamente, isto se reflete em início de ação da atividade erétil a partir de 12 minutos, podendo ter efeito por até 12 horas⁵(B).

A Vardenafila tem Tmax próxima de 40 minutos e meia-vida em torno de 4 horas⁷(D). Clinicamente, isto também se reflete em início de ação da atividade erétil a partir de 15 minutos, podendo ter efeito por até 12 horas⁶(B).

A Tadalafila tem T_{max} de 2 horas (30 minutos a 4 horas) e uma meia-vida de, aproximadamente, 17,5 horas, podendo ter efeito por até 24 a 36 horas após a administração do medicamento³(A).

EFICÁCIA

SILDENAFILA

Estudos clínicos mostraram eficácia estatisticamente superior ao placebo, dose-dependente, em homens com DE em população não selecionada e nas seguintes subpopulações:

- De causa psicológica⁸(A);
- Com diabetes tipo I e II⁸(A);
- Pós-lesão medular⁸(A);
- Com doenças cardiovasculares⁸(A);
- Após prostatectomia radical⁸(A);
- Com depressão leve não tratada⁸(A);
- Com mal de Parkinson⁹(B);
- Pós-transplante renal¹⁰(B);
- Pós-braquiterapia e radioterapia¹¹(B);
- Com insuficiência renal em vigência de diálise¹²(A).

VARDENAFILA

Estudos clínicos mostraram eficácia estatisticamente superior ao placebo, dose-dependente, em homens com DE em população não selecionada¹³(B) e nas seguintes subpopulações:

- De causa psicológica¹⁴(A);
- Com dislipidemia¹⁴(A);
- Em uso de anti-hipertensivos¹⁴(A);
- Pós-prostatectomia radical¹⁵(A);
- Com diabetes mellitus tipo 1 e 2¹⁶(A).

TADALAFILA

Estudos clínicos mostraram eficácia estatisticamente superior ao placebo, dose-dependente, em homens com DE em população não selecionada¹⁷(A) e nas seguintes subpopulações:

- De causa psicológica;
- Com diabetes mellitus¹⁸(A);
- Pós-prostatectomia radical.

Até o presente momento, não existem evidências de maior eficácia de um desses medicamentos sobre outro.

EFEITOS COLATERAIS

Os efeitos colaterais costumam ser transitórios e de leve intensidade. Os mais frequentes são: cefaléia, rubor facial, epigastralgia e congestão nasal^{17,19,20}(A) ²¹(B) ²²(D). Dor lombar e mialgia são mais frequentes com o uso da Tadalafila¹⁹(A).

Todos os três medicamentos são seguros do ponto de vista cardiovascular, não apresentando efeitos negativos sobre a função cardíaca, nem piorando o quadro clínico de pacientes com insuficiência coronariana estável²³(A) ²⁴⁻²⁷(B). Outrossim, as alterações no eletrocardiograma não foram consideradas significantes²⁸(B). O uso de iF5 não aumentou a incidência de acidentes vasculares²⁹(D).

Também não causam alteração significativa da pressão arterial sistólica e diastólica, nem na frequência cardíaca³⁰(D). Na insufi-

ciência cardíaca congestiva, Sildenafil, além de bem tolerada, aumentou a capacidade destes pacientes aos exercícios^{31,32}(B).

A Tadalafila apresenta alta seletividade para a fosfodiesterase tipo 11, existente nos testículos e na hipófise³³(D). No entanto, o uso diário da tadalafila não mostrou alteração significativa na concentração, morfologia ou motilidade dos espermatozoides. Também não houve alteração dos níveis plasmáticos de testosterona, LH e FSH³⁴(A).

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

Os iF5 são metabolizados primariamente pela via do citocromo CYP3A4. Desta maneira, outras drogas metabolizadas por esta via, como, cetonazonol, inibidores da protease (ritonavir, saquinavir)- que são inibidores deste citocromo, retardam a metabolização desses medicamentos, aumentando seus níveis plasmáticos. Já a rifampicina, que é um indutor seletivo do CYP3A4, pode reduzir os níveis dos iF5³⁵(D).

O uso da iF5 concomitante com os alfa-bloqueadores pode produzir um efeito hipotensor sem, no entanto, contra-indicar sistematicamente a sua prescrição³⁶(B). A administração de iF5, em pacientes em uso de um ou mais anti-hipertensivos, não traz alterações significantes dos níveis pressóricos³⁷(B).

As únicas contra-indicações absolutas do iF5 são sensibilidade aos mesmos e uso concomitante com nitratos¹(B).

CONFLITO DE INTERESSE

Abdo CN: recebeu honorários por apresentações, conferências e palestras dos laboratórios Pfizer, Lilly, Bayer, Schering do Brasil, Organon e Janssen-Cilag e também recebeu apoio financeiro para realizar pesquisas dos laboratórios Pfizer, Lilly e Schering do Brasil. Bertero EB: é conferencista dos laboratórios Lilly, Pfizer e Bayer; participa de estudos clínicos subvencionados pelos laboratórios Lilly, Pfizer, Cristália, Bayer e Janssen-Cilag; é membro de conselho consultivo brasileiro do laboratório Pfizer e membro do conselho consultivo Internacional do laboratório Bayer. Faria GE: é palestrante dos laboratórios Lilly, Pfizer, Bayer, Schering e Medley; participa de pesquisas clínicas subsidiadas pelos laboratórios Pfizer, Lilly, Cristália e Amgen; é membro do conselho consultivo da América Latina do laboratório Lilly; recebe reembolso de suas despesas através dos laboratórios que o convidam para participar dos Congressos da Especialidade. Torres LO: recebeu honorários por apresentações, conferências, palestras e prestação de consultoria dos laboratórios Pfizer, Lilly, Bayer e Medley. Glina S: recebeu honorários por ministrar aulas em simpósios dos laboratórios Bayer, Glaxo-Smith-Kline, Lilly e Pfizer, também recebeu honorários para participar de estudos clínicos dos laboratórios Bayer, Glaxo-Smith-Kline, Lilly e Pfizer nos últimos 5 anos. Participou do conselho consultivo dos laboratórios Bayer, Lilly e Pfizer.

REFERÊNCIAS

1. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil study group. *N Engl J Med* 1998;338:1397-404.
2. Padma-Nathan H, Christ G, Adaikan G, Becher E, Brock G, Carson C, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. sexual medicine – sexual dysfunctions in men and women In: Lue TF, Basson R, Rosen R, Giuliano F, Khoury S, Montorsi F, editors. Paris: Health Publications; 2004. p.345-82.
3. Porst H, Padma-Nathan H, Giuliano F, Anglin G, Varanese L, Rosen R. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. *Urology* 2003; 62:121-6.
4. Boolell M, Gepi-Attee S., Gingell J C, Allen M J. Sildenafil, a novel effective oral therapy for male erectile dysfunction. *Br J Urol* 1996;78:257-61.
5. Eardley I, Ellis P, Boolell M, Wulff M. Onset and duration of action of sildenafil for the treatment of erectile dysfunction. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(Suppl 1):61S-5S.
6. Valiquette L, Montorsi F, Hellstrom WJ, Giuliano F, Homering M, Taylor T, et al. Penetration and maintenance of erection with vardenafil: a time-from-dosing analysis. *Can J Urol* 2005;12:2687-98.
7. Bischoff E. Vardenafil preclinical trial data: potency, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and adverse events. *Int J Impot Res* 2004;16(Suppl 1):S34-7.
8. Fink HA, Mac Donald R, Rutks IR, Nelson DB, Wilt TJ. Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162:1349-60.
9. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil (Viagra) in parkinsonism due to parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:371-4.
10. Zhang Y, Guan DL, Ou TW, Wang Y, Chen X, Xing NZ, et al. Sildenafil citrate treatment for erectile dysfunction after kidney transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:2100-3.
11. Ohebshalom M, Parker M, Guhring P, Mulhall JP. The efficacy of sildenafil citrate following radiation therapy for prostate cancer: temporal considerations. *J Urol* 2005;174:258-62.
12. Seibel I, Poli de Figueiredo CE, Teloken C, Moraes JF. Efficacy of oral sildenafil in hemodialysis patients with erectile dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2770-5.
13. Giuliano F, Donatucci C, Montorsi F, Auerbach S, Karlin G, Norenberg C, et al. Vardenafil is effective and well tolerated for treating erectile dysfunction in a broad population of men, irrespective of age. *BJU Int* 2005;95:110-6.

14. Porst H, Young JM, Schmidt AC, Buvat J. International Vardenafil Study Group. Efficacy and tolerability of vardenafil for treatment of erectile dysfunction in patient subgroups. *Urology* 2003; 62:519-24.
15. Nehra A, Grantmyre J, Nadel A, Thibonnier M, Brock G. Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2005;173:2067-71.
16. Goldstein I, Young JM, Fischer J, Bangerter K, Segerson T, Taylor T. Vardenafil, a new PDE5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. *Diabetes Care* 2003; 26:777-83.
17. Eardley I, Gentile V, Austoni E, Hackett G, Lembo D, Wang C, et al. Efficacy and safety of tadalafil in Western European population of men with erectile dysfunction. *BJU Int* 2004;94:871-7.
18. Tejada IS, Anglin G, Knight JR, Emmick JT. Effect of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. *J Urol* 2003;170: 679-80.
19. Skoumal R, Chen J, Kula K, Breza J, Calomfirescu N, Basson BR, et al. Efficacy and treatment satisfaction with on-demand tadalafil (Cialis) in men with erectile dysfunction. *Eur Urol* 2004;46:62-9.
20. Nehra A, Grantmyre J, Nadel A, Thibonnier M, Brock G. Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 173:2067-71.
21. Deveci S, Peskircioglu L, Aygun C, Tekin MI, Dirim A, Ozkardes H. Sublingual sildenafil in the treatment of erectile dysfunction: faster onset of action with less dose. *Int J Urol* 2004;11:989-92.
22. Padma-Nathan H, Eardley I, Kloner RA, Laties AM, Montorsi F. A 4-year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra). *Urology* 2002;60:67-90.
23. DeBusk RF, Pepine CJ, Glasser DB, Shpilsky A, DeRiesthal H, Sweeney M. Efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction and stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;93:147-53.
24. Thadani U, Smith W, Nash S, Bittar N, Glasser S, Narayan P, et al. The effect of vardenafil, a potent and highly selective phosphodiesterase-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction, on the cardiovascular response to exercise in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2006-12.
25. Rosano GM, Marazzi G, Patrizi R, Cerquetani E, Vitale C, Volterrani M, et al. Comparison of trimetazidine plus sildenafil to chronic nitrates in the control of myocardial ischemia during sexual activity in patients with coronary

- artery disease. *Am J Cardiol* 2005;95:327-31.
26. Olsson AM, Persson CA. Swedish Sildenafil Investigadores Group. Efficacy and safety of sildenafil citrate for the treatment of erectile dysfunction in men with cardiovascular disease. *Int J Clin Pract* 2001;55:171-6.
 27. Rosano GM, Aversa A, Vitale C, Fabbri A, Fini M, Spera G. Chronic treatment with tadalafil improves endothelial function in men with increased cardiovascular risk. *Eur Urol* 2005;47:214-22.
 28. Alpaslan M, Onrat E, Samli M, Dincel C. Sildenafil citrate does not affect QT intervals and QT dispersion: an important observation for drug safety. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:14-7.
 29. Shakir SA, Wilton LV, Boshier A, Layton D, Heeley E. Cardiovascular events in users of sildenafil: results form first phase of prescription event monitoring in England. *BMJ* 2001;322:651-2.
 30. Kloner RA. Cardiovascular effects of the 3 phosphodiesterase-5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. *Circulation* 2004;110:3149-55.
 31. Bocchi EA, Guimarães G, Mocelin A, Bacal F, Belloti G, Ramires JF. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation* 2002;106:1097-103.
 32. Webster LJ, Michelakis ED, Davis T, Archer SL. Use of sildenafil for safe improvement of erectile function and quality of life in men with New York Heart Association classes II and III congestive heart failure: a prospective, placebo-controlled, double-blind crossover trial. *Arch Intern Med* 2004;164:514-20.
 33. Francis SH. Phosphodiesterase 11 (PDE11): is it a player in human testicular function? *Int J Impot Res* 2005;17:467-8.
 34. Hellstrom W, Overstreet J, Yu A, Saikalik, Shen W, Beasley C, et al. Tadalafil has no detrimental effect on human spermatogenesis or reproductive hormones. *J Urol* 2003;170:887-91.
 35. Gupta M, Kovar A, Meibohm B. The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol* 2005;45:987-1003.
 36. Kloner RA, Jackson G, Emmick JT, Mitchell MI, Bedding A, Warner MR, et al. Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol* 2004;175:1935-40.
 37. Zusman RM, Prisant LM, Brown MJ. Effect of sildenafil citrate on blood pressure and heart rate in men with erectile dysfunction taking concomitant antihypertensive medication. Sildenafil Study Group. *J Hypertens* 2000;18:1865-9.