

AGENTES DOPAMINÉRGICOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DISFUNÇÃO ERÉTIL

Anderson de Souza Teixeira ¹

Celso Alencar Silva Massi Júnior¹

Paulo Roberto Azevedo de Souza²

Plácido Timóteo de Jesus Silva Junior²

andersonteixeiraps@gmail.com

RESUMO

Pesquisas apontam que até 2025 vai haver cerca de 322 milhões de homens com disfunção erétil (DE) em todo o mundo e que ocorrerá também maior incremento de casos em países que estão em desenvolvimento, como é o caso da África e os países da América Latina. O Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos Estados Unidos da América (EUA) define a DE como a incapacidade persistente para atingir e manter a ereção peniana de maneira suficiente para o intercuro sexual satisfatório. A nomenclatura “disfunção erétil” foi adotada a fim de substituir a impotência masculina, pois tal expressão tem conotação estigmatizante. Então, este artigo tem por objetivo analisar o papel da dopamina em mecanismos de ereção e sua importância para o desenho de drogas pró-eréteis. Os agentes dopaminérgicos tem capacidade para estimular a ereção peniana e tem sido descrita desde 1975 e desde então confirmada através de inumeros estudos. O desenvolvimento da apomorfina SL (agonista dopaminérgico não seletivo) para a melhoria da função erétil tem representado uma nova abordagem farmacológica para manejo da disfunção erétil usando drogas do SNC. Então a busca por agentes dopaminérgicos D4 seletivos vem sendo explorada por grupos de pesquisa e empresas farmacêuticas.

PALAVRAS-CHAVES: Disfunção erétil; Agentes dopaminérgicos; Tratamento.

1. INTRODUÇÃO

A porta de entrada preferencial do sistema é a Atenção Básica, que deverá prover cuidados para problemas prevalentes da saúde do homem, tais como violência, acidentes de trânsito, doença cardíaca isquêmica, depressão, hipertensão arterial, entre os problemas gerais, e hiperplasia benigna da próstata, câncer de próstata, ejaculação precoce e disfunção erétil, entre os problemas específicos. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009).

De acordo com Wespes (2012) a disfunção erétil pode ser definida como uma inabilidade persistente (por no mínimo 6 meses) em obter e manter uma ereção firme suficientemente para permitir uma performance sexual que seja satisfatória. Depois da

¹ Acadêmicos do 4º período do curso de Farmácia da Faculdade Univértix.

² Professor da Faculdade Univértix

ejaculação precoce, a DE é o comprometimento mais comum na função sexual masculina, que afeta por exemplo, em média de 30 milhões de indivíduos nos Estados Unidos.

Estudos realizados em 1994 com homens na faixa etária entre 40 e 70 anos, que morem nos Estados Unidos, relataram prevalência total de 52% de DE em vários graus de gravidade, distribuídos com prevalências de 17, 25 e 10% para graus mínimo, moderado, completo e assim, respectivamente. Este mesmo estudo aponta incidência de 24 novos casos a cada 1000 homens por ano o que apontaria para uma faixa atual no ano de 2019 para em média 600 casos a mais desde 1994. (LOBO, 2011)

Um estudo realizado no Brasil no ano de 2000 entre homens maiores de 18 anos demonstrou prevalência de 42%, sendo 31,5% mínima, 12,1% para moderada e 2,6% para disfunção erétil completa. (LOBO, 2011)

Casos de DE são classificados geralmente em quatro tipos diferentes, conforme a sua etiologia, sendo eles: psicogênicos, vasculogênicos ou orgânicos, neurológicos e endócrinos. Durante vários anos acreditava-se que fatores psicológicos eram os principais agentes causadores deste distúrbio. Entretanto, hoje sabe-se que a DE que é originária de problemas vasculares é a responsável por aproximadamente 75% dos casos relatados, enquanto hipogonadismo e fatores psicológicos vão contribuir com 19 e 14%, respectivamente. (THOMAS, 2012)

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Fármacos correlacionados ao desenvolvimento da disfunção erétil

Segundo Andersson (2009) o principal fator de risco para a DE é a idade avançada e aproximadamente 55% dos homens são totalmente impotentes quando chegam aos 75 anos de idade.

Sendo que no Brasil, de acordo com Machado (2011) para homens com idade superior a 70 anos esta estimativa este em torno de 11%. Sendo também fortemente associados ao desenvolvimento da DE e pré-existência de doenças cardíacas, hipertensão, níveis altos de colesterol, triglicerídeos plasmáticos, aterosclerose, *Diabetes mellitus*, depressão, hiperprolactinemia e tabagismo. Um outro fator que pode vir a desencadear o desenvolvimento da DE é o tratamento contínuo com algumas classes de fármacos.

Tabela 1. Classes de fármacos para tratamento da DE

Classe Terapêutica	Exemplos
<i>Anti-hipertensivos β-bloqueadores</i>	Propranolol, atenolol
Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida
<i>Fármacos de Ação Central</i> Antidepressivos ISRS*	Fluoxetina
Antipsicóticos	Tioridazina
<i>Hormônios</i>	Estrógenos, antiandrógenos
<i>Outros</i>	Metoclopramida

*Inibidores seletivos da recaptação de serotonina.

Fonte: Thomas (2012)

2.2 Classificação por modo e local de ação dos tratamentos para disfunção erétil

De acordo com Burnett (2009) nos últimos anos, a crescente elucidação das bases biológicas e bioquímicas da função erétil, acabou possibilitando a evolução de opções de tratamento para a DE.

As próteses penianas são as primeiras opções de tratamento utilizadas e que, de forma artificial, acabam fornecendo uma ereção rígida, estas estão sendo reservadas apenas a casos mais graves de DE, sendo assim, nas demais situações são substituídas por agentes farmacológicos que são planejados a fim de restaurar ou ativar os mecanismos bioquímicos necessários para uma ereção natural. (BURNETT, 2009)

Tabela 2. Classificação por modo e local de ação dos tratamentos para disfunção erétil

Classe	Denominação	Definição
I	Iniciador central	Agentes que têm como seu local de ação primário o SNC e agem através da ativação de eventos neurais, que resultam em ereção peniana
II	Iniciador periférico	Agentes que têm como seu local de ação primário estruturas periféricas e agem através da ativação de diferentes mecanismos periféricos, que resultam em ereção peniana
III	Condicionador central	Agentes que atuam deslocando o equilíbrio dos fatores presentes no SNC em favor de estímulos pró eréteis, sem induzir uma ereção <i>per se</i>
IV	Condicionador periférico	Agentes que atuam deslocando o equilíbrio dos fatores presentes em estruturas periféricas em favor de estímulos pró-eréteis, sem induzir uma ereção <i>per se</i>
V	Outros	Outros métodos utilizados para promover a rigidez do pênis, incluindo próteses e procedimentos cirúrgicos

Fonte: Thomas (2012)

Heaton (2009) classificou os agentes que são utilizados no tratamento da disfunção erétil conforme mecanismo e local de ação. E esta classificação engloba cinco categorias diferentes podendo ser observada através da Tabela 2:

Pode-se perceber listados na Tabela 3, os principais fármacos que atualmente são utilizados no tratamento da DE:

Tabela 3. Arsenal terapêutico utilizado em tratamento de DE com base na ANVISA.

Fármacos	Algumas Especialidades Farmacêuticas com Registro na ANVISA*
<i>Bloqueadores α-adrenérgicos</i>	
Fentolamina (1)	Comprimidos 40 mg (Vasomax®, Regitina®)
Ioimbina (2)	Comprimidos 5,4 mg (Iomax®)
<i>Prostaglandinas (PGE_1)</i>	
Alprostadil (3)	Pó liofilizado para ressuspensão e injeção intracavernosa contendo 5, 10 e 20 μ g (Caverject®, Aplicav®). Envelopes com 250, 500 e 1000 μ g para aplicação intrauretral (Muse®)
<i>Relaxantes da musculatura lisa</i>	
Papaverina (4)	Não consta
<i>Agentes dopaminérgicos</i>	
Apomorfina (5)	Comprimidos sublinguais de 2 e 3 mg (Uprima®)
<i>Doadores de óxido nítrico</i>	
L-arginina (6)	Não consta
<i>Inibidores de PDE 5</i>	
Sildenafil (7)	Comprimidos de 25, 50 e 100 mg (Viagra®)
Vardenafil (8)	Comprimidos revestidos de 5, 10 e 20 mg (Levitra®)
Taladafil (9)	Comprimidos revestidos de 20 mg (Cialis®)

É possível encontrar no mercado, formas farmacêuticas feitas por aplicação local (intracavernosa, intrauretral e tópica) e também de administração oral. A administração oral acaba por ser fácil, não-invasiva, de fácil reversão e bem tolerada tanto pelo paciente quanto pela parceira. Assim, fármacos de administração oral tornaram-se a primeira escolha de terapia para os mais diferentes casos de DE, entre eles, o sildenafil (7) e o (Viagra®)¹¹, são os que se destacam.

2.3 Agentes dopaminérgicos e o tratamento para disfunção erétil

A terapia farmacológica ideal para o tratamento da DE tem por objetivo satisfazer características como a eficácia, fácil administração, redução da toxicidade e efeitos adversos, como também oferecer uma latência e duração de efeito adequados ao quadro, visando melhor aceitação do tratamento pelo paciente e pela parceira, bem como melhorar a qualidade de vida de ambos. (WESPES, 2012)

De acordo com Wespes (2012) com o avanço no conhecimento de bases fisiológicas e bioquímicas da ereção peniana e DE foram se abrindo novas perspectivas para desenvolver fármacos pró-eréteis. A observação de que medicamentos utilizados de maneira corriqueira no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos podem vir a causar e até mesmo agravar uma disfunção sexual, o que levou à percepção de que fármacos de ação central poderiam também ser utilizados para reverter tal quadro.

Segundo Machado (2011) hoje em dia, a apomorfina pode ser considerada como um protótipo farmacológico de uma série nova de fármacos dopaminérgicos que é de ação central, eficaz no tratamento da DE, prestes a surgir.

Os primeiros relatos que existem acerca do efeito dos agentes dopaminérgicos na atividade sexual são aproximadamente da década de 60, quando se observou que a utilização da apomorfina no tratamento de alguns dos sintomas de Parkinson tinha como efeito colateral a indução da ereção em alguns pacientes e que foi sintetizada pela primeira vez no fim do século XIX. (MACHADO, 2011)

Machado (2011) vai ressaltar ainda, que a apomorfina tem um longo histórico de segurança em humanos. Fato este e dados pré-clínicos já descritos aqui anteriormente, que demonstram mecanismo de ação apropriado ao tratamento da DE, e que levou à introdução da apomorfina sublingual (Uprima®) no mercado farmacêutico, em meados de 2001.

2.4 Apomorfina

A apomorfina conforme vai dizer Machado (2011) é um derivado sintético que pode ser obtido pelo tratamento da morfina com ácido clorídrico concentrado (Esquema 1). Ela apresenta similaridades estruturais com a dopamina, conforme ilustração apresentada na Figura 4.

Segundo Heaton (2009), a apomorfina pode ser classificada como agente iniciador da ereção de ação central. Dados da sua avaliação pré-clínica e seus mecanismos de ação não serão mencionados.

Esquema 1

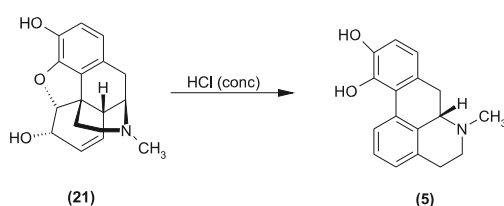
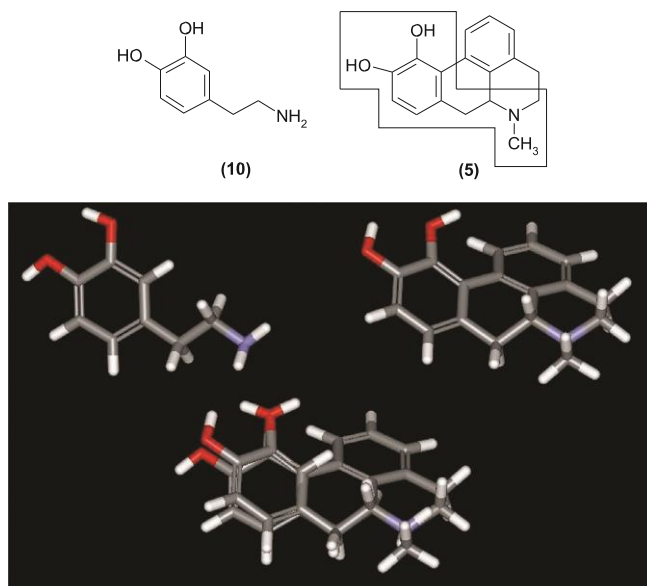


Figura 4

Esquema 1



A administração subcutânea (s.c.) de apomorfina (0,25 – 1,0 g) em estudos clínicos se mostrou efetiva a indução de ereções. Porém existem diversos relatos de graves náuseas que ocorreram demonstrando assim uma relação efeito adverso/benefício inaceitável. Fato este que acabou levando ao desenvolvimento de uma forma de administração sublingual (SL) para apomorfina, o que resultou em uma absorção rápida e eficiente da mesma, tendo assim um tempo de meia-vida plasmática (t) de 2 a 3 h, além de ter como vantagem, frente a formas orais de administração, sendo inalterada pela ingestão de alimentos. (MACHADO, 2011)

Dados farmacocinéticos que dizem respeito a apomorfina são bem escassos. Sabe-se ainda que esta é pouco absorvida através de via gastrointestinal e rapidamente é eliminada do organismo, por causa do seu elevado volume de distribuição e rápida biotransformação. Entretanto, quando administrada de maneira sublingual, ela não sofre efeito de primeira passagem, atingindo deste modo, rapidamente níveis plasmáticos necessários para efeito terapêutico. (MACHADO, 2011)

Contudo, as náuseas são também o principal efeito indesejado quando feita administração sublingual, episódio este relatado por aproximadamente 7% dos pacientes em estudos clínico, segundo dados da Anvisa (2019). Este efeito é dado através da ativação de receptores de subtipo D₂, principalmente periféricos e que, em última instância, podem levar à diminuição da motilidade gástrica. Existem também outros feitos adversos como: êmese; cansaço; bocejos e tonturas. Estes são dose-dependentes e pouco relatados ou também de baixa intensidade em doses terapêuticas. (ANVISA, 2019)

Com a apomorfina SL, o efeito central desejado é alcançado já em doses menores que 1 mg. Foi realizado um estudo clínico com 457 pacientes com DE sem um componente orgânico maior onde foi relatada uma percentagem de sucesso na relação sexual de 45,8, 52,0 e 59,6% para doses de 2, 4 e 6 mg, respectivamente, frente aos valores de placebo em torno de 30%. Existe também vários outros estudos realizados de fase III que levaram à conclusão de que a dose ideal para o tratamento seria de 3 mg. Nesta dose foi possível perceber que a ocorrência da ereção se dava, em média durante 23 min, com uma duração aproximada de 13 min. (ANVISA, 2019)

Outros estudos clínicos ainda demonstraram o efeito pró-erétil de tratamento com apomorfina SL em homens normais, como também em impotentes e alcoólatras, confirmando assim sua eficácia no tratamento da DE. Foi possível constatar que o fármaco pode vir a ser utilizado em pacientes com hiperplasia prostática benigna, doença arterial coronariana e hipertensão. A apomorfina não tem propriedades analgésicas que decorrem de sua similaridade estrutural com a morfina e também não apresenta capacidade de induzir dependência. Juntos, estes dados apontam para a apomorfina SL como uma alternativa eficaz e segura para o tratamento em diversos casos de DE. (ANVISA, 2019)

2. METODOLOGIA

A metodologia de pesquisa utilizada neste trabalho é a descritiva. Segundo Vergara (2000, p.47), a pesquisa descritiva é aquela que expõe as características de determinada população ou fenômeno, estabelecendo correlações entre variáveis e definindo sua natureza. A pesquisa não tem o compromisso de explicar os fenômenos que descreve, apesar de servir de base para tal explicação.

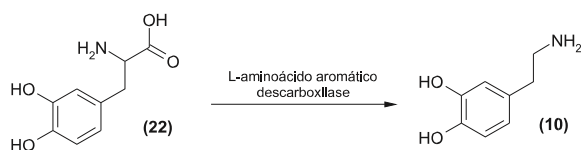
Mattar (1999) ressalta a inter-relação com o problema da pesquisa, ainda na mesma linha de raciocínio, afirmando que a utilização desse tipo de pesquisa deve ocorrer quando o propósito do estudo for descrever características de grupos, estimar uma proporção de elementos que tenham características ou comportamentos determinados, dentro de uma específica população, descobrir ou verificar uma existência de relação entre variáveis.

Sendo assim é possível concluir que a pesquisa do presente estudo, portanto, é de fato descritiva por tentar descrever o desenvolvimento da apomorfina SL (agonista dopaminérgico não seletivo) para a melhoraria da função erétil. Quanto aos meios, a pesquisa é bibliográfica, devido a utilização de teses, dissertações, artigos, livros,

jornais e sites na internet para desenvolver e suportar os objetivos propostos nesse estudo.

4. RESULTADO E DISCUSSÕES

Existem poucos estudos clínicos sobre o efeito de outros agentes dopaminérgicos no mecanismo erétil e tratamento da DE. Há relatos de que a administração de L-DOPA, um precursor da biossíntese de dopamina representado no (Esquema 2), é capaz de induzir ereções em pacientes que sofram com a doença de Parkinson. (MACHADO, 2011)



Esquema 2

De acordo com Machado (2011) o quinorelano é um agonista seletivo de receptores do subtipo D₂, eficaz na indução da ereção em modelos animais. Porém, estudos clínicos realizados com esta substância foram descontinuados prematuramente antes mesmo de ser comprovada a sua eficácia. A bromocriptina é um alcalóide do ergot com ação agonista de receptores D₂-like. Existem relatos que apontam para potencial utilização deste fármaco no tratamento da DE causada por hiperprolactinemia.

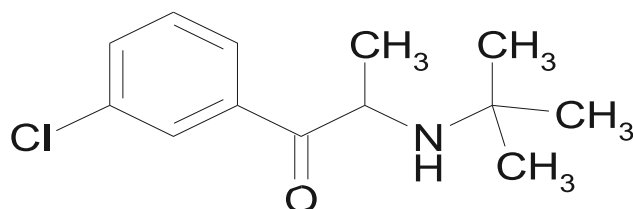
Orti-Pareja (2009) ressalta:

Estudo realizado com 17 pacientes que obtiveram sucesso no tratamento com apomorfina aponta para a potencial ação pró erétil deste fármaco, uma vez que oito destes pacientes apresentaram melhora após o tratamento com bromocriptina. Porém, ainda existe a necessidade da realização de estudos complementares que possam confirmar os efeitos benéficos deste fármaco. (p.52)

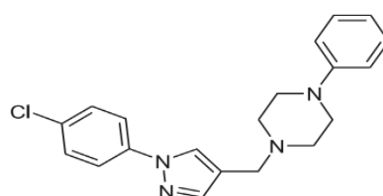
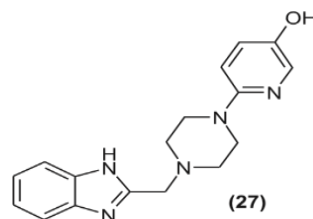
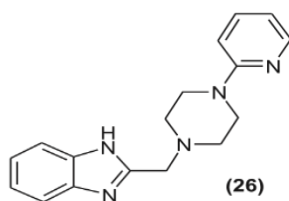
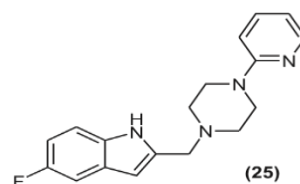
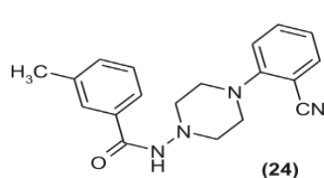
A possibilidade de utilização da bupropiona no tratamento da DE também vem sendo discutida. A bupropiona é um fármaco antidepressivo inibidor de recaptação de aminas bioativas, com afinidade muito maior pelo transportador da dopamina (DAT) que de noradrenalina (NAT) e serotonina (5-HTT) (K_i's: NAT = 52,6 μM; 5-HTT = 9,1 μM; DAT = 0,53 μM). (ORTI-PAREJA, 2009)

Uma abordagem que vem sendo investigada é a utilização de uma forma de liberação controlada do fármaco citado para o tratamento da DE induzida por antidepressivos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS). Foi publicado um estudo no ano de 2001 com a administração de 150 mg/dia da forma de liberação controlada durante três semanas apresentando resultados negativos na melhoria da

DE. Porém, estudos realizados posteriormente têm demonstrado a eficácia deste tratamento quando administrado durante maiores períodos (4 a 6 semanas). Estes estudos têm relatado a melhoria do desempenho sexual dos pacientes deprimidos em tratamentos com ISRS, como também, o aumento de desejo sexual e frequência de relações dos mesmos (ORTI-PAREJA, 2009)



(23) Bupropiona



(28) LASSBio579

Tabela 5. Novas substâncias com ação dopaminérgica.

Substância	Ki(nM)		Incidência de ereções em ratos (%)	Indução de êmese Em <i>ferrets</i> (%)
	D2	D4		
Apomorfina 0,1 µmol/kg	32	1,5	92	32
(24) 0,3 µmol/kg	>1000	10	79	0
(25) 1,0 µmol/kg	>1000	2,6	90	0
(26) 0,03 µmol/kg	-	-	83	0
(27) 0,03 µmol/kg	-	-	58	-
LASSBio579 85 µmol/kg	300	-	80	-

5. CONCLUSÃO

Explorando a habilidade de derivados piperazínicos e piperidínicos funcionalizados de maneira adequada que modulam em maior ou menor extensão os bioreceptores dopaminérgicos, as mais variadas indústrias farmacêuticas têm investido a fim de obter novos e seletivos ligantes dopaminérgicos que apresentem propriedades pró-eréteis, mas que sejam destituídos de efeitos adversos da apomorfina. Podendo ser exemplificado por 3 registros internacionais de proteção patentária de moléculas com ação agonista seletiva de receptores D₄, que são efetivas em modelos de ereção peniana e êmese em roedores como observado na tabela 5, apresentada nos resultados e discussões acima.

Uma vez que este subtipo de receptor D₄ apresenta uma distribuição restrita a alguns centros do Sistema Nervoso Central, entre eles a MPOA, esta abordagem pode vir a representar uma perspectiva promissora se tratando da descoberta de novos agentes úteis no tratamento da DE.

No Brasil, recentemente houve um pedido de proteção patentária junto ao INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) de uma série de novos derivados *N*-fenilpiperazínicos com ação dopaminérgica. Ensaios preliminares com uma destas substâncias, chamada de LASSBio579, demonstrando seu potencial para o tratamento da DE, através da observação do efeito pró-erétil em camundongos como expresso na tabela 5 em resultados e discussões.

Existem ainda estudos complementares com LASSBio579 e outros derivados *N*-fenilpiperazínicos estruturalmente relacionados que estão sendo realizados a fim de obter um protótipo novo de fármaco pró-erétil com ação central.

6. REFERÊNCIAS

Andersson, K. E.; **Pharmacol. Rev.** 2009.

Burnett, A. L.; **Urologia.** 2009.

Heaton, J. P. W.; **Neurosci. Biobehav. Rev.** 2009.

<http://www.anvisa.gov.br/>, acessada em junho 2019.

Lobo, C. F. L.; Fittipaldi, J.A. S.; **Urologia**, 2011.

Machado, A.; **Neuroanatomia Funcional**, Atheneu: São Paulo, 2011.

MATTAR, F. N. **Pesquisa**. 3.ed. São Paulo: Atlas, 2001.

Thomas, J. A.; *Jpn. J. Pharmacol.* 2012.

Vergara, Sylvia C. **Projetos e relatórios de pesquisa**. 3.ed. Rio de Janeiro: Atlas, 2000.

Wespes, E.; *Clin. Endocrinol. Metabol, Urol*, 2012.