

# Resultados do uso de drogas vasoativas intracavernosas no tratamento da disfunção erétil#

Marcos Tobias-Machado<sup>1</sup>, Roberto Vaz Juliano<sup>2</sup>,  
Milton Borrelli Junior<sup>1</sup>, Milton Borrelli<sup>3</sup>, Eric Roger Wroclawski<sup>4</sup>

## INTRODUÇÃO

Desde o relato inicial do uso da papaverina (1982) intracavernosa por Virag, muitos têm sido os conhecimentos adquiridos, desde a fisiologia e eventos bioquímicos da ereção até ensaios clínicos com as mais variadas drogas e associações.

Até o advento do sildenafil (Viagra<sup>®</sup>) e outras medicações orais (como a fentolamina, o trazodone e a apomorfina), as drogas intracavernosas figuravam como o tratamento "padrão ouro" inicial para os pacientes com disfunção erétil de origem orgânica.

Tivemos por objetivo revisar as principais drogas e os resultados do uso de drogas vasoativas intracavernosas na terapêutica da disfunção erétil.

## OPÇÕES MAIS UTILIZADAS/ CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O I Consenso Brasileiro sobre disfunção erétil define as 4 principais opções para tratamento intracavernoso. Comentaremos também as características particulares de cada droga, especialmente as relativas a farmacocinética e metabolismo.

### 1) Papaverina

· Alcalóide relaxante da musculatura lisa sinusoidal

- Metabolização hepática
- Meia vida: 1-2 horas

- Eliminação lenta - maior chance de priapismo
- pH ácido: associação com eventos de fibrose

### 2) Fentolamina

- Antagonista dos receptores alfa-adrenérgicos
- Meia vida: 30 minutos
- Metabolismo hepático
- Promove relaxamento arterial sem função nos sinusóides
- Potencializa a ação de outras drogas.

### 3) Prostaglandinas

- Eicosanóide de ação local na musculatura lisa sinusoidal
- Meia vida plasmática menor que 1 minuto
- Metabolismo local
- Sinergismo com outras drogas
- Pode promover dor durante a injeção

### 4) Clorpromazina

- Atua através de bloqueio alfa-adrenérgico
- Efeito semelhante a fentolamina
- Baixo custo e acessível
- Resultados clínicos ainda iniciais

### Resultados terapêuticos

As tentativas iniciais clínicas foram realizadas com a papaverina isoladamente

#### 1) Papaverina

Foi a primeira droga de uso intracavernoso a ser utilizada clinicamente. No nosso meio, Borrelli e cols. foram os pioneiros no emprego da

<sup>1</sup>Médico Assistente da disciplina de Urologia do HEPA

<sup>2</sup>Prof. Auxiliar de Ensino da disciplina de Urologia da FMABC e chefe do grupo de Andrologia

<sup>3</sup>Prof. Titular de Urologia da FMABC

<sup>4</sup>Prof. Adjunto da Disciplina de Urologia da FMABC e responsável pelo Serviço de Urologia do HEPA

#Trabalho realizado pelo grupo de Andrologia da disciplina de Urologia da FMABC

terapia intracavernosa com injeção de papaverina.

As doses são as mais variadas possíveis, indo desde 5-130 (média 50 mg). De uma maneira geral, estudos com pacientes paraplégicos e psicogênicos mostram que estes requerem uma dosagem menor para efeito adequado.

Dois grandes estudos revelando a eficácia podem ser vistos na tabela 1.

**Tabela 1: Resultados terapêuticos do emprego de papaverina como monoterapia intracavernosa.**

Autor	número de pacientes	resposta adequada
Fallon	232	128 (55 %)
Juneman	356	124 (35 %)
Total	588	252 (42 %)

Seu uso isolado tem valor limitado devido ao resultado pouco expressivo e à necessidade de doses elevadas como monoterapia, o que está diretamente relacionado a risco maior de priapismo e fibrose cavernosa.

## 2) ASSOCIAÇÃO ENTRE PAPAVERINA E FENTOLAMINA

Vem sendo utilizada desde 1985. O uso isolado da fentolamina não causa a produção efetiva de ereções. A associação com a papaverina promove vasodilatação precoce e menor dose de papaverina para ação adequada. O relato inicial utilizou 30 mg de papaverina e 0,5-1 mg de fentolamina.

Um outro aspecto interessante é a ação em pacientes idosos.

Um estudo comparando os resultados de pacientes com média de idade de 47 anos a pacientes com média de 65 anos, revelou eficácia semelhante (69 % e 65 %, respectivamente). Um outro trabalho revelou resposta de 49 % em grupo geriátrico, comparado a 18% nos mesmos pacientes quando usado isoladamente.

A tabela 2 mostra algumas séries mais significativas estudadas:

**Tabela2. Resultados obtidos com a associação entre papaverina e fentolamina na terapia intracavernosa da disfunção erétil.**

Autor	número de pacientes	resposta adequada
Zorgniotti	62	59 (95%)
Stief	15	13 (87%)
Floth	49	28 (57%)
Porst	249	151 (61%)
Lee	25	25 (100%)
Fallon	112	70 (63 %)
Total	512	346 (66%)

### 3) Prostaglandina E1(PGE1)

É a droga mais utilizada na terapia intracavernosa.

Este dado foi confirmado por estudo através de questionário realizado com membros da Associação Americana de Urologia e Sociedade Internacional para estudos da Impotência.

As doses variando de 1 a 40 mcg. Lesados medulares costumam responder com doses menores que 5 mcg, enquanto psicogênicos têm boa resposta entre 5 e 10 mcg. Nestes casos, o tempo de ereção também tem sido maior.

Até 20 % podem apresentar dor durante a injeção. A média de sucesso é de 70-80%(tabela3).

**Tabela3. Experiência com a monoterapia intracavernosa utilizando PGE1.**

Autor	Dose PGE1	número de pacientes	resposta adequada
Floth	10	38	23 (61 %)
Hwang	10-20	80	63 (79%)
Stack	20	210	143 (68%)
Ravnik-Oblak	20	41	29 (71%)
Porst	10-20	249	180 (72%)
Fallon	5-20	46	33 (72 %)
total		664	471 (70%)

Estes resultados mostram valores superiores a papaverina, mas similares à associação entre papaverina e fentolamina.

### 4) Associação entre papaverina, fentolamina e prostaglandina E1

A associação entre várias drogas promove administração de doses menores de cada uma, menos efeitos colaterais e eficácia superior.

As dosagens de cada droga também têm sido variáveis. As principais vantagens seriam o menor custo, visto que são empregadas baixas doses de prostaglandina e menos reações colaterais, uma vez que seriam necessárias doses menores de cada droga que, em conjunto, promoveriam um efeito sinérgico e menores efeitos adversos.

Os resultados obtidos por alguns autores estão descritos na tabela 4.

**Tabela4. Resultados terapêuticos obtidos com a associação de papaverina, fentolamina e PGE1 por via intracavernosa.**

Autor	nº de pacientes	resposta adequada
Benett	116	107 (92 %)
Govier	210	170 (81%)
Hamid	100	88 (88%)
Fallon	160	124 (77 %)
Claro	50	47 (94%)
Total	636	536 (84%)

A principal desvantagem é a necessidade de preparo e estocagem da solução.

### Complicações

As complicações mais comuns da terapia intracavernosa incluíram o priapismo, hematomas provenientes de acidente de punção ou ereção prolongada, dor após injeção de droga vasoativa (que pode até ser incapacitante e necessitar suspensão) e fibrose peniana (tabela 5).

**Tabela 5. Principais complicações do tratamento intracavernoso utilizando diversas drogas.**

Complicações	Frequência (%)
Priapismo	1,9-9,5
Hematoma	2-10
Dor peniana	5-34
Fibrose cavernosa	1,8-5,4
Outras	<1

Com relação ao priapismo, observamos maior incidência quando é usada a papaverina (tabela 6). A metabolização local da PGE1 proporciona menores índices de priapismo e que, geralmente, é de mais fácil resolução.

**Tabela 6: Índices de priapismo sob variados esquemas na Universidade de Iowa**

Droga	Número de pacientes	priapismo
Papaverina	232	10 (4,3 %)
Papaverina/fentolamina	115	5 (4,3 %)
PGE1	46	1 (2%)
Papaverina/PGE1	87	3 (3,8 %)
Papaverina/PGE1/Fentolamina	160	3 (1,9 %)

A presença de nódulos fibrosos em corpo cavernoso ocorre especialmente com o uso da papaverina, sendo bastante rara na vigência de prostaglandina E1 isoladamente. Um estudo comparativo em macacos mostrou a fibrose cavernosa induzida pela papaverina a longo prazo. A presença de nódulos pode reduzir a eficácia da droga com o tempo.

A dor durante a injeção é raramente associada à papaverina ou à associação papaverina/fentolamina, mas é reportada de 9-34 %, quando utilizada a PGE 1 isoladamente. A associação de PGE 1 com papaverina e fentolamina ocasiona dor relatada em 5 %.

Alguns estudos mostraram que o uso de bicarbonato de sódio e procaína associados a solução podem ter algum efeito benéfico na melhora da dor.

Outras complicações, como alteração de função hepática no uso da papaverina e a cavernosite em diabéticos, têm sido raramente relatadas.

### Abandono do tratamento

Vários são os fatores que levam os pacientes a abandonar o uso das injeções:

- perda da eficácia
- perda de interesse
- complicações associadas
- opção por outro tratamento
- perda de seguimento
- retorno a ereções espontâneas

**Tabela 8: Esquemas de drogas, o tempo de seguimento e o abandono da terapia intracavernosa.**

Autor	Drogas	abandono/total pacientes	Seguimento (meses)
Montorsi	papav/fentol/PGE1	14/90 (15 %)	10-35
Valdevenito	vários	98/254 (39 %)	1-47
Govier	papav/fent/PGE1	32/146 (22 %)	1-26
Virag	vários	110/533 (21 %)	12-96
Gerber	PGE1	15 / 35 (43 %)	2-28
Sister	PGE1	53/483 (11 %)	1-20
<b>Total</b>		<b>321/1541 (21 %)</b>	

A maioria dos casos de abandono ocorreu nos primeiros 6 meses (tabela 8).

Um fator importante também é a frequência com que os pacientes utilizam as injeções.

O índice médio é de 21 %, chegando até 40 % em algumas séries.

## CONCLUSÕES

As drogas vasoativas de uso intracavernoso são um tratamento eficaz no tratamento da disfunção erétil.

A PGE1 é a droga mais utilizada como monoterapia.

As associações são úteis em melhorar a eficácia e reduzir os efeitos colaterais. Assim, a associação tripla parece ser a mais efi-

caz. Uma opção factível é a associação papaverina e fentolamina. O uso isolado da papaverina não é recomendado.

O seguimento do paciente é importante no ajuste de doses.

As complicações são limitadas e pouco significativas.

Os índices de abandono a longo prazo são relativamente altos.

O advento de novas drogas para a terapia oral da disfunção erétil certamente reduzirá o emprego da terapia intracavernosa nos casos de etiologia psicogênica e naqueles com doença orgânica pouco significativa. Na falha destas medicações, as drogas para auto-injeção ainda representarão a terapia inicial de escolha.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. I Consenso Brasileiro de Disfunção Erétil. Sociedade Brasileira de Urologia. BG Cultural, São Paulo, 1998.
2. Claro, JA, Mardozze, A e Srougi, M: Associação entre prostaglandina E1, fentolamina e papaverina no tratamento da impotência. Congresso Brasileiro de Urologia, Santa Catarina, 1997.
3. Bennett, AH, Carpenters, AJ, Barada, JH: An improved vasoactive drug combination for a pharmacological erection program. J Urol 146:1564, 1991.
4. Fallon, B. Intracavernous injection therapy for male erectile dysfunction. Clin Urol North Am 22 (4):833-845, 1995.
5. Govier, PE, McClure, RD, Weissman, RM et al: Experience with triple-drug therapy in a pharmacological erection program. J Urol 150:1822, 1993.
6. Hamid, S, Dhrabuwalla, CB, Pontes, EJ: Combination intracavernous pharmacotherapy in the management of male erectile dysfunction. Int J Impotence Res 4 :109, 1992.
7. Montorsi, F, Guazzoni, G, Bergamaseli, F et al: Effectiveness and safety of multidrug intracavernous therapy for vasculogenic impotence. Urology 42:554, 1993.
8. Richts, S, Gross, R, Nissenhorn, I: Cavernous injection therapy for the treatment of erectile dysfunction in elderly men. Int J Impot Res 2:43, 1990.
9. Virag, R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. Lancet 2:938, 1982.
10. Zorogniotti, AW, Lefleur, RS: Auto injection of the corpus cavernosum with a vasoactive drug combination for vasculogenic impotence. J Urol 133:39, 1985.