

# PERFIL FARMACOLÓGICO DOS INIBIDORES DA ENZIMA FOSFODIESTERASE TIPO 5 (PDE-5) E SEUS POTENCIAIS RISCOS NO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL EM IDOSOS

Emanuel Pereira Silva<sup>1</sup>  
Beatriz Maria da Conceição Murilo<sup>2</sup>  
Lívia Gouveia de Farias<sup>3</sup>  
Maria Eduarda Wanderley de Barros Silva<sup>4</sup>  
Igor Luiz Vieira de Lima Santos<sup>5</sup>

## RESUMO

Disfunção erétil é a incapacidade de atingir e manter uma ereção peniana suficiente para uma relação sexual, possuindo causas multifatoriais e amplamente relacionadas com o envelhecimento. Com isso, diversos tratamentos encontram-se disponíveis, no entanto o uso dos inibidores da PDE-5 são considerados os de primeira linha, a exemplo do sildenafil, tadalafila e vardenafila. Infelizmente, esses fármacos não estão correlacionados apenas a melhorias, pois apresentam muitas interações e potenciais riscos. Posto isso, por meio de um levantamento bibliográfico no SciELO, BVSI, NCBI e Google Scholar, realizou-se uma revisão integrativa acerca dos inibidores da PDE-5, bem como os efeitos gerados por esses medicamentos. Os resultados foram apresentados e discutidos em 3 eixos de centralização. O primeiro tratando-se da anatomofisiologia da ereção e a farmacodinâmica dos inibidores da PDE-5; o segundo eixo apresentando as comparações e as diferenças farmacocinéticas entre cada medicamento; e o último eixo desmistificou, bem como apresentou os agravantes riscos da utilização dos inibidores da PDE-5. Por fim, vários estudos nesta revisão apresentaram que sildenafil, vardenafila e tadalafila são bem tolerados para o tratamento da disfunção erétil, porém interações medicamentosas, distúrbios da visão e ototoxicidade, são potenciais riscos, principalmente para os idosos.

**Palavras-chave:** Disfunção Erétil, Inibidores da PDE-5, Riscos, Terceira Idade.

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento de acordo com Mourão e Silva (2010) é tido como um processo inerente, ativo e gradual, no qual se podem reconhecer aspectos físicos, fisiológicos e psicológicos que irão produzir uma perda na capacidade do indivíduo, contribuindo assim

<sup>1</sup>Graduando do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, [emanuelpereiras222@gmail.com](mailto:emanuelpereiras222@gmail.com);

<sup>2</sup>Graduando do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, [biarebelde2016@gmail.com](mailto:biarebelde2016@gmail.com);

<sup>3</sup>Graduando do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, [liviagouveia071@gmail.com](mailto:liviagouveia071@gmail.com);

<sup>4</sup>Graduanda do Curso de Enfermagem da Universidade Federal de Campina Grande - UFCG, [eduarda.wanderley@outlook.com](mailto:eduarda.wanderley@outlook.com);

<sup>5</sup>Professor orientador: Doutor em Biotecnologia Aplicada à Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde - PB, [igorsantosufcg@gmail.com](mailto:igorsantosufcg@gmail.com).

para o comprometimento da qualidade de vida e da autonomia das pessoas afetadas. Dentre essas perdas ocasionadas com o decorrer da idade, estão as ereções, que não acontecerão com a mesma rapidez e facilidade, resultando assim na disfunção erétil, bastante incidente entre a população senescente do gênero masculino (LIMA *et al.* 2016).

A disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade de atingir e manter uma ereção peniana suficiente para uma relação sexual satisfatória. As causas de DE podem ser classificadas como psicológicas (ansiedade de desempenho, conflitos no relacionamento, depressão), orgânicas (arterial, hormonal, desequilíbrio entre contração e relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos), ou ainda uma combinação de causas psicológicas e orgânicas, sendo esta última a mais frequente. Vale ressaltar, que com o envelhecimento humano, aumentam tanto os fatores de riscos psicológicos quanto os orgânicos para a disfunção erétil (BUZIN, 2010).

Segundo Alves *et al.* (2012), a autoestima do homem e a relação com seus parceiros são afetadas de forma significativamente negativa na DE. Com isso, existem variados métodos para tratar essa doença, como a reposição hormonal, tratamento psicoterápico, cirurgia vascular, terapias intracavernosas injetáveis com drogas vasoativas e/ou tratamento cirúrgico por meio de implante de próteses penianas (ALVES, VELLOSO, 2005; BIERI *et al.*, 2020).

No entanto, a introdução dos medicamentos via oral vieram como uma revolução sexual para o tratamento da DE e marcaram uma nova era, devido sua facilidade de se conseguir uma ereção. Atualmente, existem no mercado numerosos medicamentos orais para a DE, sendo que os inibidores da enzima fosfodiesterase 5, são os mais efetivos, constituindo a farmacoterapia de primeira linha (ALVES, VELLOSO, 2005; LIMA *et al.*, 2016).

As fosfodiesterases (PDE) são enzimas que regulam importantes funções fisiológicas em vários sistemas orgânicos, pois estão responsáveis por catalisar as quebras dos nucleotídeos monofosfatos cíclicos de adenosina (AMPC) e de guanosina (GMPc), modulando assim a duração e a intensidade das respostas intracelulares. Existem 11 famílias de PDE (PDE 1-11) distribuídas em todo o organismo, com atividade variável em diferentes tecidos. Além disso, cada família possui estrutura molecular e especificidade diferentes. Algumas hidrolisam somente AMPC ou GMPc e outras hidrolisam ambos (MATTIOLI, 2018). Entre as 11 isoformas da PDE, a fosfodiesterase do tipo 5 (PDE-5), atua especificamente na via de sinalização relacionada ao GMPc, principalmente em tecidos onde esses nucleotídeos são encontrados em alta concentração - nas células musculares lisas do corpo cavernoso peniano (LEAL, JUNIOR, 2017).

Sildenafil (Viagra®), Vardenafila (Levitra®) e Tadalafila (Cialis®) são as principais drogas vasoativas inibidoras da PDE-5 e foi em 1998 que iniciou a ser patenteado no Brasil, o primeiro medicamento dessa classe, o Viagra, e consecutivamente ao seu lançamento, diversas notícias foram apresentadas, como as reportagens pelo jornal culto, informando que no primeiro dia de vendas a maioria dos clientes nas farmácias era da terceira idade. Também foram publicadas charges pelo jornal popular satirizando que as filas nas drogarias se confundem com as do INSS, e em outra um velho vestido de super-homem vai à farmácia. Tais notícias e ilustrações confirmam a assimilação existente entre atividade sexual, inibidores da PDE-5 e velhice, apostando nesses fármacos como uma solução para a dificuldade de ereção (BRIGEIRO, MAKUSD, 2009).

De fato, os inibidores da PDE-5 apresentam resultados satisfatórios para o tratamento da DE. Mas, infelizmente esses medicamentos não estão correlacionados apenas a melhorias ou recuperação, pois a resposta terapêutica não é eficaz em uma porção significativa dos pacientes, como por exemplo, em diabéticos, e sua prescrição e utilização deve ser feito cautelosamente, pois estes possuem muitas interações com outras substâncias e fármacos (ALVES, *et al* 2012; BRIGEIRO, MASKUD, 2009). Além disso, esses medicamentos estão fortemente associados nas mídias como agravadores de riscos. Efeitos colaterais, como os distúrbios da visão, infartos e até morte, são amplamente divulgados e relacionados a esses remédios, os chamados do tipo “ereção fatal”, como afirma Brigeiro e Maskud (2009) em seus estudos. Com isso, criou-se um mito até hoje em virtude dessas mortes, pois muitos pacientes que poderiam se beneficiar da medicação não o fazem por receio (ALVES, VELLOSO, 2005).

Dessa maneira, pretende-se com esta pesquisa apresentar uma revisão integrativa acerca dos inibidores da PDE-5, bem como os efeitos gerados por esses medicamentos junto ao organismo e sanar as dúvidas de seus potenciais riscos de utilização nas relações sexuais da população longeva masculina que apresenta disfunção erétil.

## **METODOLOGIA**

O presente trabalho trata-se de um estudo de revisão narrativa e exploratória da literatura, com levantamento bibliográfico de acesso livre disponíveis *on-line* em bancos de dados concentrada nas plataformas SciELO (Scientific Eletronic Library Online), NCBI

(National Center for Biotechnology Information), BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e Google Acadêmico.

A busca se deu durante o primeiro semestre de 2020, utilizando como descritores: “disfunção erétil”, “inibidores da PDE-5”, “sildenafil”, “vardenafila”, “tadalafila”, “terceira idade”, “riscos” e seus equivalentes em inglês, pesquisados de forma individual e associados, a partir do operador booleano AND. Com relação ao idioma, a pesquisa foi limitada a artigos publicados em inglês e português.

Posteriormente, foi feita a leitura dos resumos, cujos títulos dos artigos foram considerados relevantes, e aqueles que estavam de acordo e que contribuíssem na fundamentação da temática foram selecionados e em seguida obtidos em texto integral para uma análise minuciosa. Foram levados em consideração todos os estudos publicados nos últimos 16 anos com um total de 24 artigos trabalhados de modo a terem suas principais informações compiladas e sumarizadas em um único trabalho.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Os resultados serão apresentados e discutidos de acordo com os três eixos de centralização, anatomofisiologia da ereção peniana e farmacodinâmica dos inibidores da PDE-5; farmacocinética dos inibidores da PDE-5; e por último os potenciais riscos da utilização dos inibidores da PDE-5, com o intuito de facilitar o entendimento das dimensões temáticas.

### **1. Anatomofisiologia da ereção peniana e farmacodinâmica dos inibidores da PDE-5**

Basicamente, o pênis é composto em sua extensão por 3 cilindros de tecido erétil - os corpos cavernosos e o corpo esponjoso. Normalmente, este órgão de cópula é flácido, mas, quando esses seus tecidos cilíndricos se enchem de sangue, apresenta-se túrgido, com sensível aumento de volume e torna-se rígido, ao que se dá a denominação de ereção (DÂNGELO E FATTINI, 2007).

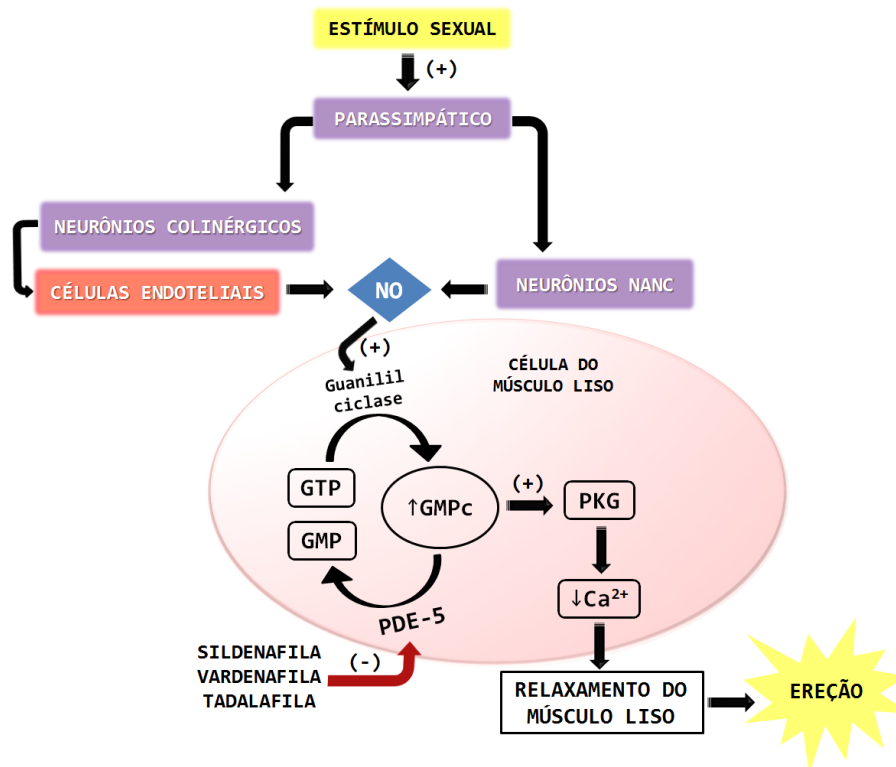
Para a ereção ocorrer é necessário que se tenha inicialmente uma estimulação sexual, resultando na inibição do tônus simpático e provocando a atividade da neurotransmissão parassimpática. Tal estímulo sexual é transmitido ao corpo cavernoso através de impulsos nervosos, que chegam por meio de neurônios não-adrenérgicos e não-colinérgicos (NANC) e neurônios colinérgicos. O estímulo via neurônios NANC causa a liberação de óxido nítrico (NO) e já o estímulo via neurônios colinérgicos resulta na liberação de acetilcolina,

estimulando a liberação de NO pelas células endoteliais do corpo cavernoso. (NEVES *et al.*, 2004; VILELA *et al.*, 2016).

O NO liberado atravessa passivamente a membrana celular e ao entrar no citoplasma do músculo liso dos corpos cavernosos, ativa a enzima guanilil-ciclase, que por sua vez converte a guanosina trifosfato (GTP) em guanosina monofosfato cíclico (GMPc), levando o aumento da concentração intracelular desse segundo mensageiro (COWARDE, CARSON, 2008; LEAL, JUNIOR, 2017).

Os níveis aumentados de GMPc ativam a proteína quinase G (PKG), resultando em vários efeitos, como a abertura de canais para potássio, hiperpolarização, sequestro do cálcio para o retículo endoplasmático e inibição do influxo de cálcio, culminando com a diminuição desse íon no meio intracelular, ocasionando o relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso e, por fim, o aumento no fluxo de sangue arterial que preenche os espaços das trabéculas cavernosas, os quais se expandem e comprimem as veias laterais penianas impedindo a saída do sangue, assim aumentando a pressão intracavernosa, produzindo a ereção do pênis, como ilustra a figura 1 (COWARDE, CARSON, 2008; ALVES *et al.*, 2012).

**Figura 1.** Esquema ilustrando o mecanismo fisiológico da ereção e a farmacodinâmica dos inibidores de PDE-5.



Fonte: Autoria própria, 2020.



Em condições normais a PDE-5 é a enzima responsável pela degradação do GMPc, molécula essencial para dilatação dos vasos sanguíneos peniano, portanto os inibidores de PDE-5, como o próprio nome sugere, facilitam e prolongam a ereção por inibir a função desta enzima, bloqueando a hidrólise do nucleotídeo cíclico para a sua forma em monofosfato (GMP), mantendo assim o estado de vasodilatação da musculatura lisa dos corpos cavernosos que sustentam a ereção (SARRIS *et al.*, 2016), conforme ilustra a figura 1. Por esta razão esses fármacos são utilizados no tratamento de disfunção erétil.

Porém, é importante salientar que os inibidores da PDE-5 não são provocadores de ereção, e sim facilitadores, ou seja, não possuem efeito na ausência do estímulo sexual, já que seu mecanismo de ação consiste na inibição da degradação do GMPc e para isso é necessário que haja a biodisponibilidade de NO, sendo, portanto, a estimulação sexual fundamental para tal feito (VILELA, 2016).

## 2. Farmacocinética dos inibidores da PDE-5

Os três inibidores da PDE-5, estudados nessa pesquisa, apesar de compartilharem mecanismos de ação semelhantes, apresentam farmacocinéticas particulares (COWARDE, CARSON, 2008). A começar pelas dosagens: no Brasil, a sildenafil existe nas doses de 25, 50 e 100 mg; a vardenafila nas dosagens de 5, 10 e 20 mg e a tadalafila apenas na dose de 20 mg (ABDO *et al.*, 2007).

Já na absorção de fármacos, que consiste na passagem dos mesmos para a corrente sanguínea, o sildenafil e o vadenafila são absorvidos rapidamente, com início da ação aos 30min e 15min, respectivamente e concentrações plasmáticas máximas ocorrendo dentro de 60min após a administração oral em ambos. Diferentemente da tadalafila que possui uma absorção mais lenta, iniciando suas atividades em 30min e obtendo uma concentração plasmática máxima média de 2h. (LEAL, JUNIOR, 2017).

Adicionalmente, os pacientes devem ser orientados a evitar a administração concomitante desses medicamentos com refeições gordurosas, especialmente com sildenafil e vardenafila, pois o alto teor de gordura pode atrasar a absorção desses medicamentos e resultar em falha do tratamento. (FERGUSON, CARSON, 2013). Esses efeitos farmacocinéticos não são observados com o tadalafila, por motivos de ter uma absorção mais lenta e possuir uma meia-vida mais longa (COWARDE, CARSON, 2008).

Dentre os três inibidores da PDE-5 em foco no presente estudo, a meia-vida do tadalafila é um dos parâmetros mais surpreendentemente diferente, tendo 17,5h em média

(COWARDE, CARSON, 2008), enquanto as semividas de sildenafil e vardenafila são em torno de 3-5h e 4h, respectivamente. Clinicamente isto se reflete no tempo de ação por até 12h no organismo, com sildenafil e vardenafila, enquanto que com tadalafila pode agir por até 24 a 36h (ABDO *et al.*, 2007).

Após administração oral e metabolização principal via enzima hepática citocromo P450 isoforma 3A4 (CYP3A4), e, secundariamente, pelo CYP2C9, todos os três inibidores da PDE-5 são excretados sob a forma de metabólitos, predominantemente nas fezes e em menor quantidade na urina (COWARDE, CARSON, 2008; DA SILVA, MONTEIRO, 2019; GARERI *et al.*, 2014).

**Tabela 1.** Resumo das diferenças farmacocinéticas dos inibidores da PDE-5 em foco.

	SILDENAFILA	VARDENAFILA	TADALAFILA
Dosagem	25, 50 e 100 mg	5, 10, 20 mg	20 mg
Concentração plasmática máx.	60 min	60 min	120 min
Início da ação	30 min	15 min	30 min
Meia-vida	3-5 h	4 h	17,5 h
Tempo de ação	12 h	12 h	24 a 36 h
Excreção	↑Fezes e ↓urina	↑Fezes e ↓urina	↑Fezes e ↓urina
Comidas gordurosas	Reduzem a absorção	Reduzem a absorção	Sem efeito

Fonte: Adaptado de SARRIS *et al.*, 2016.

### 3. Potenciais riscos da utilização dos inibidores da PDE-5

Os inibidores da PDE-5 são comprovados cientificamente para o tratamento da DE, possuindo eficácia em muitos pacientes (LEAL, JUNIOR, 2017), inclusive nos idosos (GARERI *et al.*, 2014). Todavia ressalta-se que além dos corpos cavernosos, PDE-5 é encontrada em outros tecidos e células, como nas musculaturas lisas vasculares de artérias e veias periféricas, bem como na circulação coronariana, pulmonar e nas plaquetas. (REFFELMANN; KLONER, 2009). Tendo o conhecimento disso, facilita-se a assimilação não apenas de alguns efeitos colaterais, mas também o fato de o uso terapêutico dos inibidores da PDE-5 não ser resumido ao tratamento da DE (VILELA *et al.*, 2017).

Além disso, apesar de possuírem alta especificidade para a PDE-5, sildenafil, vardenafila e tadalafila podem exercer, porém com menos afinidade, efeitos inibitórios adicionais sobre outras famílias da PDE, incluindo a PDE-3, que é a enzima envolvida na

contratilidade cardíaca (MATTIOLI, 2018), bem como na PDE-1, que é abundante em miócitos ventriculares (SHINLAPAWITTAYATORN *et al.*, 2005). Adicionalmente, queixas quanto à relação do uso desses medicamentos e eventos cardiovasculares graves – tais quais infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico – foram frequentemente relatadas ao FDA (Food and Drug Administration) (SARRIS *et al.*, 2016). Estes achados, levaram ao passado a preocupação, principalmente em idosos, de que essas drogas possa não ser segura em pacientes com comorbidades cardíacas.

Entretanto, em 2004, foi realizado a Segunda Conferência de Consenso de Princeton, uma convenção de especialistas em disfunção sexual e risco cardíaco, onde depois de revisar cuidadosamente toda a literatura disponível, concluíram que não há aumento do risco de eventos cardiovasculares, como também afirmaram em alguns estudos melhorias na função cardíaca pelo o uso dos inibidores da PDE-5 (FERGUSON, CARSON, 2013; COWARDE, CARSON, 2008).

Segundo Corinaldesi *et al.* (2016), na verdade o que se observa é que os efeitos prejudiciais advindo dos inibidores da PDE-5 foram devidos ao seu uso incorreto juntamente com os compostos doadores de NO e, portanto, o uso de nitrato é considerado uma contraindicação absoluta para o uso dessas medicações. Os nitratos são metabolizados nas paredes dos vasos, onde liberam NO. Sildenafil, vardenafila e tadalafila prolongam os efeitos vasodilatadores dos nitratos, diminuindo a quebra do principal efector do NO, o GMPc, o que pode resultar em hipotensão significativa e potencialmente catastrófica. Por consequência, o tratamento emergente com medicações de nitrato deve ser adiado por pelo menos 48h após a ingestão de tadalafila, em comparação com 24h para sildenafil e vardenafila, tal diferença é resultante da discrepante meia-vida da tadalafila, como já citado em outras oportunidades (COWARDE, CARSON, 2008). É importante informar que os nitratos são prescritos de várias formas diferentes, incluindo nitroglicerina sublingual, mononitrato ou dinitrato de isossorbida oral e nitroprussiato, todos os quais foram associados a uma diminuição prolongada da pressão arterial quando usados concomitantemente com citrato de sildenafil. (SHINLAPAWITTAYATORN *et al.*, 2005; FERGUSON, CARSON, 2013).

Além dos nitratos, antigamente recomendava-se que os pacientes que tomavam citrato de sildenafil com combinações de drogas anti-hipertensivas (como bloqueadores dos canais de cálcio, betabloqueadores, diuréticos e inibidores da enzima conversora de angiotensina) fossem alertados para a possibilidade de hipotensão (SHINLAPAWITTAYATORN *et al.*, 2005). No entanto, estudos mais recentes desmistificam tais fatos, afirmando que a



administração de inibidores da PDE-5 em pacientes em uso de um ou mais anti-hipertensivos não traz alterações significantes dos níveis pressóricos. (COWARDE, CARSON, 2008; ABDO *et al.*, 2007).

Cowarde e Carson (2008), ainda complementam que a principal exceção é com bloqueadores  $\alpha$ , como doxazosina, tansulosina ou alfuzosina (frequentemente prescritos para homens com hiperplasia prostática benigna e para hipertensão), pois compartilham um mecanismo de ação semelhante aos inibidores da PDE-5 por meio da vasodilatação periférica e podem ter um efeito aditivo mais do que outros anti-hipertensivos. Tal precaução também é válida em medicamentos que apresentam atividades mistas de  $\alpha$  bloqueadores e  $\beta$  bloqueadores, como o labetalol e carvedilol (GARERI *et al.*, 2014).

É sabido que a prática da polifarmácia ocorre de maneira prevalente entre os idosos. Ao tomar inibidores da PDE-5, deve-se ter cuidado com possíveis interações farmacocinéticas, além das supracitadas, é necessário que se volte o olhar ainda para a via citocromos (CYP). Conforme mencionado em outras oportunidades, tais medicações são principalmente metabolizadas pelo CYP3A4 e, secundariamente, pelo CYP2C9. Isso significa que os medicamentos que inibem ou induzem essas enzimas podem levar, respectivamente, a um aumento ou a uma redução dos efeitos vasodilatadores produzidos por sildenafil, vardenafila e tadalafila. (GARERI *et al.*, 2014).

Medicamentos como omeprazol, fluvoxamina, alguns antifúngicos (fluconazol, itraconazol, cetoconazol), antiarrítmicos (quinidina, amiodarona), macrólidos (claritromicina, eritromicina), antidepressivos (fluvoxamina, fluoxetina, nefazodona) e alguns antivirais (indinavir, ritonavir), são inibidores do CYP3A4, além de outras isoformas como a CYP2C9, ou seja, esses fármacos diminuem a capacidade dessas enzimas de fragmentar um medicamento. Dessa forma, a coadministração com essas substâncias causa o aumento das concentrações plasmáticas máximas e a intensificação dos efeitos (inclusive os colaterais) dos inibidores da PDE-5. O oposto ocorre com barbitol, carbamazepina, bosentan, rifampicina, entre outros indutores do CYP3A4 e de CYP2C9, que agem diminuindo os efeitos e a eficácia do sildenafil, vardenafila e tadalafila (GARERI *et al.*, 2014; MATTIOLI, 2018).

No que diz respeito a efeitos colaterais, os mais reportados e comuns do uso desses medicamentos são resultados da vasoatividade desses agentes e da presença de PDE-5 em leitos vasculares fora dos corpos cavernosos. Estes incluem dor de cabeça, rubor, congestão nasal e dispepsia, costumando serem transitórios e de leve intensidade (FERGUSON, CARSON, 2013; ABDO *et al.*, 2007).

Já em relação a distúrbios associados à visão com a utilização do sildenafil, vardenafila e tadalafila, tal fato pode ser explicado pelo potencial efeito inibidor desses medicamentos sobre a PDE-6, pois sua estrutura é semelhante à PDE-5 (COSTA, 2011). A PDE-6 é uma enzima encontrada na retina, sendo responsável pela fototransdução. A inibição da PDE-6 causa um comprometimento na discriminação das cores azul e verde, podendo resultar em um efeito indesejável de visão azulada (VILELA, 2016).

Ademais, a reação cruzada com PDE-6 na retina causa desfoque visual e não só isso, mas também foi associado ao uso de inibidores da PDE-5 com a perda de visão devido à neuropatia óptica isquêmica não arterítica, principalmente em indivíduos com fator de idade de 50 anos ou mais, afetadas com hipertensão pré-existente e/ou doenças cardíacas, diabetes, colesterol alto e fumantes (GARERI *et al.*, 2014).

Recentemente, outro ponto que vem ganhando destaque são as evidências apontando para uma forte associação entre o uso de inibidores da PDE-5 e efeitos ototóxicos. Desde 2007, mais de 90 casos de perda auditiva neurossensorial foram associados e relatados ao uso de sildenafil, vardenafila e tadalafila. Em consonância, investigações por agências de farmacovigilância encontraram 47 casos de perda de audição súbita com uma associação temporal com a ingestão de inibidores da PDE-5. Os pacientes tinham média de idade de 56,6 anos, sendo que 88% destes tiveram perda unilateral e em mais de 50% dos casos o sildenafil era o fármaco envolvido (BARRETO, BAHMAD, 2013; SARRIS *et al.*, 2016).

Além da perda auditiva, ainda foram reportados zumbido e tontura. Posto isso, apesar dos efeitos dos inibidores da PDE-5 na cóclea permanecerem ainda incertos, devido à necessidade de mais pesquisas, o FDA exigiu um aviso de segurança, alertando os profissionais de saúde e os consumidores a estarem cientes da possibilidade de uma perda auditiva neurossensorial súbita (BARRETO, BAHMAD, 2013).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todos os três medicamentos (sildenafil, vardenafila e tadalafila) apresentaram ser bem tolerados para o tratamento da disfunção erétil, possuindo como principal diferença farmacocinética a meia-vida, e por consequência, a duração da ação. Quanto aos potenciais riscos, vários estudos revisados nesta pesquisa mostraram que os inibidores da PDE-5 possuem um bom perfil de segurança em relação a eventos cardiovasculares em idosos com disfunção erétil. Entretanto, as interações medicamentosas com nitratos,  $\alpha$  bloqueadores e

bloqueadores mistos  $\alpha$  e  $\beta$ , bem como medicações que inibem CYP3A4 e CYP2C9, devem ser contraindicadas, a fim de evitar o agravamento de efeitos colaterais, como hipotensão severa e os distúrbios da visão. Em razão disso é necessário que se volte o olhar para a população idosa, tendo em vista que este grupo está associado a uma utilização de vários fármacos concomitantemente.

Além disso, é necessário que mais estudos sejam realizados para um melhor entendimento dos efeitos ototóxicos dos inibidores da PDE-5, porém já se deve ser encarado como fator de risco a relação do uso dessas medicações com a perda auditiva. Finalmente, é preciso haver entre os profissionais de saúde responsáveis pela prescrição e dispensação destes fármacos, mais consciência e conhecimentos acerca dos seus potenciais riscos, visando uma melhor assistência aos pacientes idosos, possibilitando assim o uso racional dos medicamentos.

## REFERÊNCIAS

- ABDO, C. N. *et al.* Disfunção erétil: tratamento com drogas inibidoras da fosfodiesterase tipo 5. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, São Paulo, v. 53, n. 2, p. 102-103, Apr. 2007.
- ALVES, Leonardo de Souza; VELLOSO, Ana Paula de Souza. Tratamento da disfunção erétil. **Rev Med Minas Gerais**. v.15, n.2, p.110-113, 2005.
- ALVES, M. A. S. G. *et al.* Fisiologia peniana e disfunção erétil: uma revisão de literatura. **Rev. Bras. Ciên. Saúde**, v. 6, p. 439-444, 2012.
- BARRETO, Monique Antunes de Souza Chelminski; BAHMAD JR, Fayez. Phosphodiesterase type 5 inhibitors and sudden sensorineural hearing loss. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 79, n. 6, p. 727-733, 2013.
- BIERI, Mark *et al.* Phase I and registry study of autologous bone marrow concentrate evaluated in PDE5 inhibitor refractory erectile dysfunction. **Journal of Translational Medicine**, v. 18, n. 1, p. 1-7, 2020.
- BRIGEIRO, Mauro; MAKSUD, Ivia. Aparição do Viagra na cena pública brasileira: discursos sobre corpo, gênero e sexualidade na mídia. **Revista Estudos Feministas**, v. 17, n. 1, p. 71-88, 2009.
- BUZIN, Luciane. Avaliação de função erétil, parâmetros androgênicos, questionários de rastreamento de hipogonadismo de início tardio, e obesidade central em homens com 40 anos ou mais, participantes de um rastreamento de câncer de próstata. 2010.
- CORINALDESI, C. *et al.* Phosphodiesterase type 5 inhibitors: back and forward from cardiac indications. **Journal of endocrinological investigation**, v. 39, n. 2, p. 143-151, 2016.

COSTA, Ana Paula Araujo. Inibidores da fosfodiesterase tipo V: aspectos clínicos e farmacológicos. 2011.

COWARD, Robert M.; CARSON, Culley C. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 4, n. 6, p. 1315, 2008.

DA SILVA, André Oliveira; MONTEIRO, Álefe Brito. Inibidores da fosfodiesterase 5, benefícios e riscos: uma revisão. **Journal of Biology; Pharmacy and Agricultural Management**, v. 15, n. 2, 2019.

DÂNGELO, José Geraldo; FATTINI, Carlo Américo. Anatomia básica dos sistemas orgânicos. 3ed. Atheneu. 2007.

FERGUSON III, James E.; CARSON III, Culley C. Phosphodiesterase type 5 inhibitors as a treatment for erectile dysfunction: Current information and new horizons. **Arab journal of urology**, v. 11, n. 3, p. 222-229, 2013.

GARERI, Pietro *et al.* Erectile dysfunction in the elderly: an old widespread issue with novel treatment perspectives. **International journal of endocrinology**, v. 2014, 2014.

LEAL, Gabriel Vieira; JÚNIOR, André Tomaz Terra. Inibidores da enzima Fosfodiesterase-5 (PDE-5): Vale a pena o seu uso recreacional?. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 8, n. 1, p. 124-134, 2017.

LIMA, Priscilla Meira *et al.* Disfunção erétil no homem idoso. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 5, n. 1, 2016.

MATTIOLI, Gabriela. Avaliação da eficácia e segurança da tadalafila. 2018.

MOURÃO, Camila Anastácio; SILVA, Naelson Mozer. Influência de um programa de atividades físicas recreativas na autoestima de idosos institucionalizados. **Revista Brasileira de Ciências do Envelhecimento Humano**, v. 7, n. 3, 2010.

NEVES, Gilda *et al.* Agentes dopaminérgicos e o tratamento da disfunção erétil. **Quím. Nova**, São Paulo, v. 27, n. 6, p. 949-957, Dec. 2004.

REFFELMANN, Thorsten; KLONER, Robert A. Phosphodiesterase 5 inhibitors: are they cardioprotective?. **Cardiovascular research**, v. 83, n. 2, p. 204-212, 2009.

SARRIS, Andrey Biff *et al.* Fisiopatologia, avaliação e tratamento da disfunção erétil: artigo de revisão. **Revista de Medicina**, v. 95, n. 1, p. 18-29, 2016.

SHINLAPAWITTAYATORN, K. *et al.* Effect of sildenafil citrate on the cardiovascular system. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto, v. 38, n.9, p. 1303-1311, 2005.

VILELA, V. R. *et al.* Inibidores de fosfodiesterase tipo 5: conceitos e uso terapêutico. **SaBios: Revista de Saúde e Biologia**, v. 11, n. 3, p. 45 – 51, 2016.