



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

CHRISTINE SILVA COSTA

***INIBIDORES DA 5-FOSFODIESTERASE NO
TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA HIPERPLASIA
BENIGNA DA PRÓSTATA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
FRANCISCO AGOSTINHO ROLO MARQUES OLIVEIRA
PEDRO NETO SANTOS DE BARROS MOREIRA**

MARÇO/2011



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE MESTRE
NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

CHRISTINE SILVA COSTA

***INIBIDORES DA 5-FOSFODIESTERASE NO
TRATAMENTO SINTOMÁTICO DA HIPERPLASIA
BENIGNA DA PRÓSTATA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
FRANCISCO AGOSTINHO ROLO MARQUES OLIVEIRA
PEDRO NETO SANTOS DE BARROS MOREIRA**

Agradecimentos

Agradeço a todos os que, directa ou indirectamente, contribuíram não só à realização deste artigo de revisão, mas também à minha formação académica.

Índice

Resumo.....	5
Abstract	6
Definição, Fisiopatologia e Prevalência da Hiperplasia Benigna da Próstata.....	7
Definição, Fisiopatologia e Prevalência da Disfunção Erétil.....	8
Relação entre a HBP e a DE.....	12
1- Teoria da Rho-cinase	13
2- Teoria do síndrome metabólico e hiperactividade autonómica	13
3- Teoria da via do óxido nítrico (NO/GMPc).....	14
4- Teoria da aterosclerose pélvica	15
Efeitos adversos do tratamento convencional	16
Localização das PDE.....	18
Inibidores da 5 -Fosfodiesterase.....	19
Efeito dos IPDE-5 na próstata: estudos pré-clínicos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	21
Utilização dos IPDE-5 no tratamento da HBP/LUTS: estudos clínicos	23
IPDE-5 em combinação com bloqueadores α	31
Efeitos agudos dos IPDE-5 nos parâmetros urofluxométricos.....	35
Conclusão	38
Referências	40

Resumo

Tanto a hiperplasia benigna da próstata como a disfunção erétil são patologias com elevada prevalência em homens com mais de 60 anos de idade, existindo evidência epidemiológica de que possam partilhar uma fisiopatologia comum. Foram assim formuladas quatro teorias que podem explicar esta relação: a teoria da Rho-cinase; a do síndrome metabólico e da hiperactividade autonómica; a da via do óxido nítrico e a da aterosclerose pélvica.

Tendo sido demonstrado o efeito regulador dos inibidores da 5-fosfodiesterase no tónus muscular da próstata, vários estudos foram realizados no sentido de verificar o efeito destes fármacos na hiperplasia benigna da próstata. Assim, este artigo tem por objectivo elaborar uma revisão da informação que se encontra publicada acerca da utilização de inibidores da 5-fosfodiesterase no tratamento da hiperplasia benigna da próstata, de modo a entender o fundamento da utilização deste fármaco e a sua eficácia na sintomatologia desta patologia. Em todos os estudos analisados, os inibidores da 5-fosfodiesterase demonstraram serem eficazes na melhoria dos sintomas e serem bem tolerados, tanto em monoterapia como em combinação com bloqueadores α . O tratamento combinado demonstrou ainda ser mais eficaz do que a utilização isolada de cada um dos fármacos. Para além da melhoria sintomática, verificou-se um efeito anti-proliferativo e inibidor da trans-diferenciação de fibroblastos num estudo pré-clínico. No entanto, são necessários estudos clínicos de larga escala e com distribuição aleatória para determinar a segurança a longo prazo, a eficácia e a relação custo-eficácia da utilização dos inibidores da 5-fosfodiesterase no tratamento sintomático da hiperplasia benigna da próstata.

Palavras-chave: Hiperplasia benigna da próstata, disfunção erétil, sintomas do tracto urinário inferior, inibidores da 5-fosfodiesterase, tratamento

Abstract

Benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction are both pathologies with high prevalence in men over 60 years of age. Epidemiologic evidence suggests they can share physiopathology in common. Four theories have been formulated to explain this relationship: the Rho-kinase theory; the theory of the Metabolic Syndrome and Autonomic Hyperactivity; the Nitric Oxide Pathway theory and the Pelvic Atherosclerosis theory.

Phosphodiesterases-5 inhibitors have a regulatory effect on the prostatic muscular tonus and numerous studies have already been conducted to verify their effects on benign prostatic hyperplasia. Therefore, this article aims at producing a review of the information published on the use of these drugs, in order to justify their use and efficacy on the symptomatology of this pathology. Studies analyzed have demonstrated the efficacy of the drugs in the improvement of the symptoms, and their tolerance levels in monotherapy and in their association with α -blockers. The combined treatment showed more efficacy than that of the separate use of each drug. Beside the symptomatic improvement, the antiproliferative and inhibitory effects of trans-differentiation of fibroblasts have already been demonstrated in a preclinical study. However, more randomized and large-scale clinical studies are necessary to ascertain the long term safety, efficacy and cost-effectiveness relationship of the phosphodiesterases-5, in the symptomatic treatment of benign prostatic hyperplasia.

Keywords: Benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction, lower urinary tract symptoms, phosphodiesterases-5 inhibitors, treatment

Definição, Fisiopatologia e Prevalência da Hiperplasia Benigna da Próstata

A hiperplasia benigna da próstata (HBP) pode ser definida como sendo um processo tumoral benigno, caracterizado por uma hiperplasia celular epitelial e/ou da camada fibromuscular na zona de transição e área periuretral da próstata.^{10,16,22,40,47,48,52,54} Estas progressivas alterações histológicas surgem inicialmente no compartimento estromal, que passa a estar alargado e alterado na sua composição celular devido à trans-diferenciação dos fibroblastos para células de músculo liso. Pelo facto do aumento nos níveis circulantes e teciduais do factor de crescimento tumoral $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) estarem correlacionados com o risco de desenvolver HBP, e de se ter demonstrado *in vitro* e *in vivo* que a TGF $\beta 1$ induzia a trans-diferenciação de fibroblastos para miofibroblastos, pensa-se que esta seja um factor indutor da reorganização do estroma.⁵⁹ Assim, este processo hiperplásico, dependente da idade e de estímulo hormonal⁴⁸, condiciona alterações na anatomia e histologia da próstata, que poderão causar diversos graus de obstrução ao esvaziamento vesical e levar ao aparecimento de sintomas do tracto urinário inferior (LUTS).^{14,16,22,31,52,54} Até há alguns anos, pensava-se que os LUTS associados à HBP se deviam apenas ao aumento da glândula prostática e à obstrução vesical. No entanto, a fraca relação entre LUTS e o tamanho da próstata levou a que se pensasse noutra causa, nomeadamente o aumento do tónus do músculo liso da próstata e da bexiga.^{47,50}

A *International Continence Society* propôs a divisão dos LUTS em dois grandes grupos: os de esvaziamento, causados pela compressão uretral devido à HBP, e os de armazenamento.^{37,40} Os sintomas de esvaziamento compreendem esvaziamento incompleto da bexiga, jacto intermitente ou fraco, dificuldade miccional, disúria, gotejamento terminal.^{6,8,16,23,31,37,39,40,54} Os sintomas de armazenamento incluem a frequência urinária, urgência, noctúria e incontinência.^{6,8,16,23,31,37,39,40,54} De notar que a HBP é a primeira causa de LUTS.⁴⁷

A prevalência de HBP comprovada histologicamente é de aproximadamente 8% em homens com idade compreendida entre os 31 e os 40 anos, de 50% dos 51 aos 60 anos, de 70% dos 61 aos 70, atingindo 90% dos homens entre 81 e 90 anos.^{10,16,17,22,23,27,31,47,50,52,54} Quanto à incidência da HBP, esta é de 40% em homens até aos 50 anos de idade, sendo superior a 80% nos mais de 80 anos de idade.¹³ No que diz respeito aos LUTS, a sua prevalência nos EUA é de 83% em homens com mais de 80 anos de idade, sendo em 30% dos casos LUTS moderados a severos.³⁷

A fim de quantificar, de um modo padronizado e não invasivo, o grau e a severidade dos LUTS, bem como a resposta ao tratamento efectuado, o *Measurement Committee of the American Urological Association* desenvolveu um questionário: o *International Prostate Symptoms Score* (IPSS) (tabela I).^{9,11} Pontuações inferiores ou iguais a 7 descreverão LUTS ligeiros, 8 a 19 LUTS moderados e 20 a 35 LUTS severos.^{11,16} É necessário ter em atenção que a pontuação obtida não está correlacionada com medidas objectivas de HBP atendendo ao facto dos doentes poderem minimizar ou exagerar os seus sintomas. No entanto, tem uma boa relação com a percepção da qualidade de vida que o doente apresenta.¹⁶

Definição, Fisiopatologia e Prevalência da Disfunção Erétil

A Disfunção Erétil (DE) pode ser definida como a incapacidade de obter ou manter uma erecção adequada que permita a penetração.^{26,31,47}

A regulação da erecção peniana e da detumescência deve-se a vários mecanismos centrais e periféricos que envolvem vários neurotransmissores. Centralmente, a acetilcolina, o NO, a dopamina, a ocitocina, a noradrenalina e a serotonina parecem controlar a erecção/intumescência. No pénis, a noradrenalina e as endotelinas são promotoras da detumescência peniana (contração do músculo liso do corpo cavernoso e da vasculatura peniana). Por sua vez, o NO neurogénico promove o relaxamento rápido, enquanto o endotelial fomenta a manutenção da erecção.⁴⁷

Tabela I – *International Prostate Symptoms Score (IPSS) e International Prostate Symptoms Score Quality of Life (IPSS-QoL).*

Adaptado de Goldman L e Ausiello DA¹¹

	Nunca	Menos de 1 vez em 5	Menos de metade das vezes	Metade das vezes	Mais de metade das vezes	Quase sempre
1. No último mês, quantas vezes teve a sensação de não esvaziar completamente a bexiga após terminar de urinar?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
2. No último mês, quantas vezes teve de voltar a urinar em menos de 2 horas após ter urinado?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
3. No último mês, quantas vezes observou que, ao urinar, parou e recomeçou várias vezes?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
4. No último mês, quantas vezes notou dificuldade em adiar a micção?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
5. No último mês, quantas vezes notou que o jacto de urina era fraco?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
6. No último mês, quantas vezes de fazer força para começar a urinar?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
7. No último mês, quantas vezes em média, teve de se levantar durante a noite para urinar?						
Nenhuma (0)	Uma vez (1)	Dois vezes (2)	Três vezes (3)	Quatro vezes (4)	Cinco ou mais vezes (5)	
Total IPSS = Soma das perguntas 1-7 =						
Qualidade de vida relacionada com os sintomas urinários: IPSS-QoL						
Se a sua condição permanecesse no estado actual para o resto da sua vida, como se sentiria?						
Muito contente (0)	Satisfeito (1)	Relativamente satisfeito (2)	Indiferente (3)	Relativamente insatisfeito (4)	Insatisfeito (5)	Descontente (6)

Tal como a HBP, a prevalência e a incidência de DE aumenta com a idade, sendo mais frequente na 5ª e 6ª década de vida.^{9,10,13,16,17,25,27,29,30,32,43,47,48,53} De entre os vários estudos epidemiológicos que se centram nesta afecção, o *Massachusetts Male Aging Study* (1994) refere que 52% dos homens com idades compreendidas entre os 40 e os 70 anos de idade sofrem de algum grau de DE e estima que em 2025 a prevalência da DE será de 322 milhões de homens.^{10,16,31,47,50} Já o *Cologne Male Survey*, de 2000, refere uma prevalência de 2,3% nos homens com menos de 40 anos de idade e de 53,4% nos mais de 70 anos, com um aumento progressivo em cada década.^{10,50}

A fim de avaliar de uma forma não invasiva a função sexual, foi desenvolvido em 1997 por Rosen *et al.* um questionário com 15 perguntas, o *International Index of Erectile Function* (IIEF), que avalia diferentes parâmetros, como a função erétil e o desejo sexual. A função erétil é avaliada por 6 perguntas com pontuação de 0 a 5, o que permite classificar a função erétil em 5 grupos (tabela II). Assim, para pontuações entre os 25-30, poderá dizer-se que o paciente não sofre de disfunção erétil; entre os 19 e 24 terá disfunção ligeira; entre os 13 e 18 terá disfunção ligeira a moderada; entre os 7 e 12 terá disfunção moderada e entre os 0 e 5 pontos, o paciente sofrerá de disfunção severa.⁴⁶

Tabela II – *International Index of Erectile Function (IIEF)*. Adaptado de Rosen *et al.*⁴⁶

Pergunta	Respostas					
1- Nas últimas 4 semanas, quantas vezes conseguiu ter uma erecção durante a actividade sexual?	Não tive actividade sexual (0)	Sempre ou quase sempre (5)	A maioria das vezes (4)	Cerca de metade das vezes (3)	Algumas vezes (2)	Quase nunca ou nunca (1)
2- Nas últimas 4 semanas, quando teve erecções com a ajuda de estimulação sexual, quantas vezes é que essas erecções foram suficientemente rígidas para permitir a penetração?	Não tive actividade sexual (0)	Sempre ou quase sempre (5)	A maioria das vezes (4)	Cerca de metade das vezes (3)	Algumas vezes (2)	Quase nunca ou nunca (1)
3- Nas últimas 4 semanas, quando tentou ter relações sexuais, quantas vezes conseguiu penetrar a sua companheira?	Não tentei ter relações sexuais (0)	Sempre ou quase sempre (5)	A maioria das vezes (4)	Cerca de metade das vezes (3)	Algumas vezes (2)	Quase nunca ou nunca (1)
4- Nas últimas 4 semanas, durante as relações sexuais, quantas vezes conseguiu manter a sua erecção depois de ter penetrado a sua companheira?	Não tentei ter relações sexuais (0)	Sempre ou quase sempre (5)	A maioria das vezes (4)	Cerca de metade das vezes (3)	Algumas vezes (2)	Quase nunca ou nunca (1)
5- Nas últimas 4 semanas, durante as relações sexuais, que dificuldade teve em manter a erecção até ao fim da relação sexual?	Não tentei ter relações sexuais (0)	Sempre ou quase sempre (5)	A maioria das vezes (4)	Cerca de metade das vezes (3)	Algumas vezes (2)	Quase nunca ou nunca (1)
15- Nas últimas 4 semanas, como avalia a sua confiança em conseguir obter e manter uma erecção?	Muito elevado (5)	Elevado (4)	Moderado (3)	Baixo (2)	Muito Baixo (1)	

Relação entre a HBP e a DE

Foram realizados alguns estudos que relacionam epidemiologicamente a DE e HBP-LUTS, tendo os dois principais sido realizados em 2000 e 2003. O primeiro, o *Cologne Male Survey*, que estudou quase 5000 homens alemães com idades compreendidas entre os 30 e 80 anos de idade, verificou que a prevalência de LUTS em homens com DE era de 72,2%, contra 37,7% em homens sem DE.^{5,16,31,43,47} Para além desta observação, foi também verificado que a frequência de DE aumentava com a severidade dos LUTS.^{5,15,16,53} O mesmo se verificou no segundo estudo, o *Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7)* (Figura 1).^{3,5,10,17,38,43,47,48,49} Assim, é possível concluir que a presença de LUTS é um factor de risco independente para o desenvolvimento de DE.^{3,5,8,10,15,16,17,29,31,42,47,48,49,53}

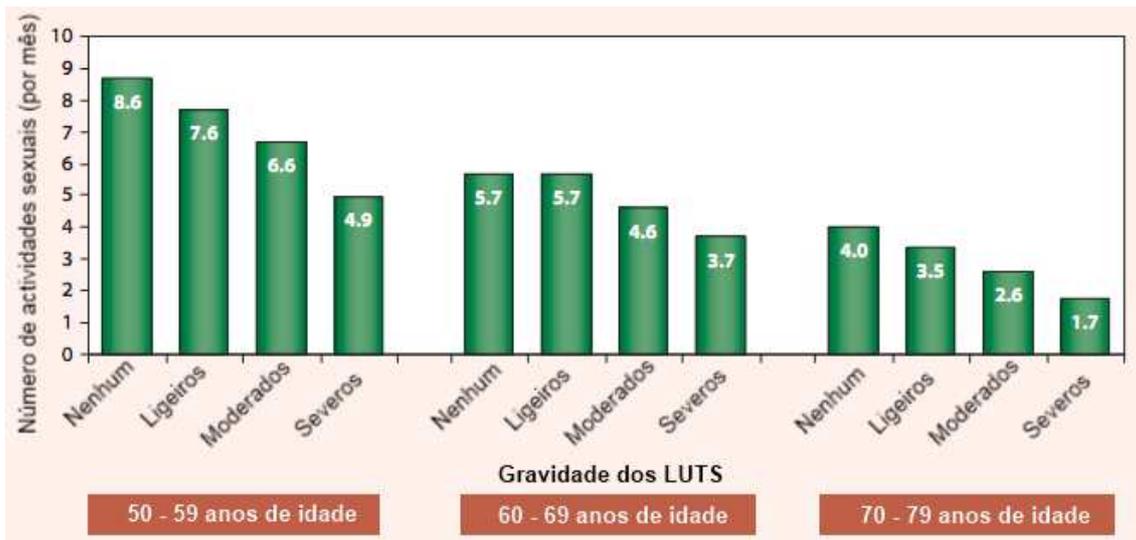


Figura 1 - *Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7)*: Média de relações ou actividade sexual por mês por década de vida, estratificada por gravidade dos sintomas do trato urinário inferior (LUTS). Adaptado de Roehrborn *et al.*⁴³

Deste modo, e mediante estes dados, é necessário saber se esta relação entre DE e LUTS é apenas epidemiológica ou se estas patologias compartilham de facto uma fisiopatologia comum. De entre as diversas teorias apresentadas com o objectivo de explicar a possível relação, existem quatro que parecem explicá-la melhor: a teoria Rho-cinase;

o síndrome metabólico e hiperactividade autonómica; a teoria da via do óxido nítrico (NO/GMPc) e, finalmente, a teoria da aterosclerose pélvica.^{3,9,12,13,15,16,17,18,24,29,37,38,49,50,54,55,56}

1- Teoria da Rho-cinase: Vários agonistas aumentam o nível de fosforilação da cadeia leve da miosina, por activação da miosina cinase de cadeia leve por meio da cascata de sinalização que envolve a proteína RhoA e da Rho-cinase. A RhoA activa a RhoA-cinase que, por mecanismos directos e indirectos, inibe a miosina fosfatase.²¹ A inibição da miosina fosfatase por esta via irá promover a contracção do músculo liso de uma forma não dependente da concentração de cálcio intracelular.³¹ Foi também demonstrado que, nas células endoteliais humanas, a via da Rho-cinase inibe a activação endotelial da sintetase do óxido nítrico (NOS), levando à diminuição da concentração do óxido nítrico (NO). De facto, a sobre-regulação da Rho-cinase no pénis aumenta o tónus do músculo liso, o que diminui o relaxamento e aumenta a flacidez peniana.^{16,31} Tal facto poderá contribuir para a diminuição do relaxamento muscular, o que tem sido reforçado pela observação da melhoria de DE em ratos nos quais se promoveu a inibição da Rho-cinase. Assim, a Rho-cinase afecta diversos factores que levam ao aumento da actividade do músculo liso, contribuindo para os LUTS na HBP e a DE, apresentando-se como possível ligação entre essas duas entidades.³¹

2- Teoria do síndrome metabólico e hiperactividade autonómica: O síndrome metabólico, que inclui diabetes mellitus tipo 2, obesidade, dislipidémia, hipertensão arterial e sedentarismo, apresenta uma relação epidemiológica com os LUTS. Estas condições foram também demonstradas como sendo factores de risco para o desenvolvimento de DE.^{12,16,31} A hiperactividade do sistema nervoso autonómico é outro componente do síndrome metabólico, que envolve a desregulação do tónus simpático e parassimpático. A erecção peniana é comprometida pelo aumento do tónus simpático.³¹

Estudos com ratos modelos demonstraram não só que a manipulação da actividade autonómica tem efeitos no crescimento e na diferenciação da próstata, como também que, em

ratos idosos, o aumento da actividade do sistema autonómico promoveu o desenvolvimento de HBP e DE. De igual modo, foi possível observar que ratos com dislipidémia e uma dieta com elevado teor de gordura desenvolviam aumento prostático, hiperactividade vesical e DE. Em humanos, verificou-se também que a hiperactividade autonómica leva ao aparecimento de LUTS e de queixas miccionais subjectivas, e que o IPSS e o tamanho prostático estão fortemente associados à hiperactividade autonómica. Para além disso, foi possível verificar que o aumento do tónus simpático está significativamente associado ao grau de severidade dos LUTS (depois de controlar variáveis de confundimento, tais como idade, índice de massa corporal, perímetro abdominal, níveis de insulina e sedentarismo).^{12,24,31}

Assim, é a interacção entre o tónus simpático e parassimpático que determina o nível de relaxamento do músculo liso, tanto na bexiga como na próstata.^{31,38}

3- Teoria da via do óxido nítrico (NO/GMPc): Através da NOS, a L-arginina dá origem ao NO que, depois de ser libertado pelos terminais nervosos ou pelo endotélio, se difunde nas células do músculo liso e estimula a produção de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) pela guanilil ciclase solúvel (GCs). O GMPc irá por sua vez fosforilar determinadas proteínas, como por exemplo a proteína cinase G (PKG), que irão levar à abertura dos canais de potássio, ao fecho dos canais de cálcio e ao sequestro do cálcio intracelular pelo retículo endoplasmático. Desta forma, a concentração de cálcio intracelular diminui, o que leva à dissociação da calmodulina à miosina cinase de cadeia leve, que irá ficar inactivada. De seguida, a miosina é fosforilada pela miosina fosfatase de cadeia leve, dando origem ao “destacamento” da actina e ao relaxamento do músculo liso. A inactivação do GMPc mediado por fosfodiesterases (PDE), irá levar à diminuição do GMPc com consequente aumento do cálcio intracelular e contracção do músculo liso (figura 2).^{1,13,19,24,31,34,43,45,47,49,57} Esta teoria é ainda apoiada pela observação da diminuição de actividade da NOS, com consequente

diminuição da produção de NO intraprostático na zona de transição de homens com HBP quando comparado com próstatas normais.^{1,9,10,27,31,38,47}

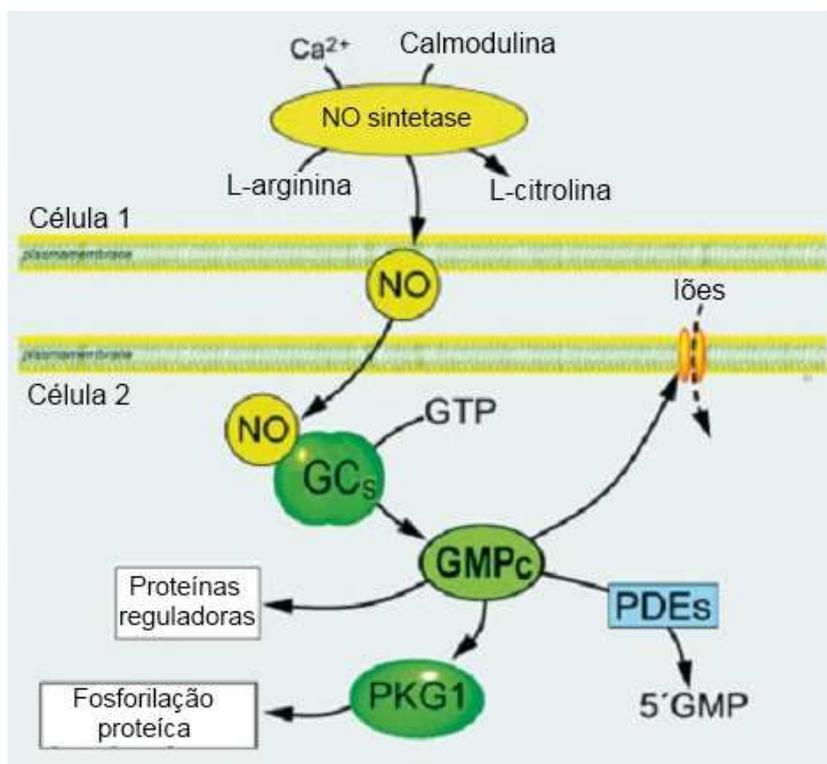


Figura 2 – Esquema ilustrativo do ciclo do NO. Adaptado de Andersson *et al.*¹

4- Teoria da aterosclerose pélvica: São conhecidos vários factores de risco, tanto para a DE como para os LUTS relacionados com a HBP, tais como hipertensão, diabetes mellitus, dislipidémia e tabagismo. Vários dados epidemiológicos demonstram que a presença de pelo menos dois dos factores de risco acima mencionados resulta num aumento estatisticamente significativo do IPSS quando comparado com a presença de um único factor de risco ou de nenhum. A isquémia prolongada resultante da aterosclerose leva à fibrose do estroma prostático, à atrofia glandular, ao aumento da contractilidade do músculo liso e à fibrose peniana. Tais achados podem ser explicados pelo aumento dos níveis da TGF β 1, induzido pela hipoxia que poderá também contribuir para diminuir a elasticidade e aumentar o tónus do músculo liso na próstata.^{2,24,31,38,45}

A isquémia crónica poderá ainda levar à perda de células do músculo liso do pênis, da bexiga e da próstata. Enquanto a perda peniana irá levar ao aparecimento de DE, a perda na bexiga, por sua vez, provocará fibrose, diminuição da contractilidade e da *compliance* vesical. Na próstata, a perda tecidual provocará uma diminuição da *compliance* uretral, aumentando a resistência ao fluxo urinário e piorando os LUTS.^{12,24,31,38,45}

As últimas três teorias são compatíveis, já que a isquémia crónica devida a aterosclerose pélvica induz uma desregulação do sistema nervoso autónómico, reduz a expressão de NOS e diminui a concentração de GMPc, sendo o estilo de vida um potencial factor modificável na génese de LUTS e DE (figura 3).^{2,31,38}

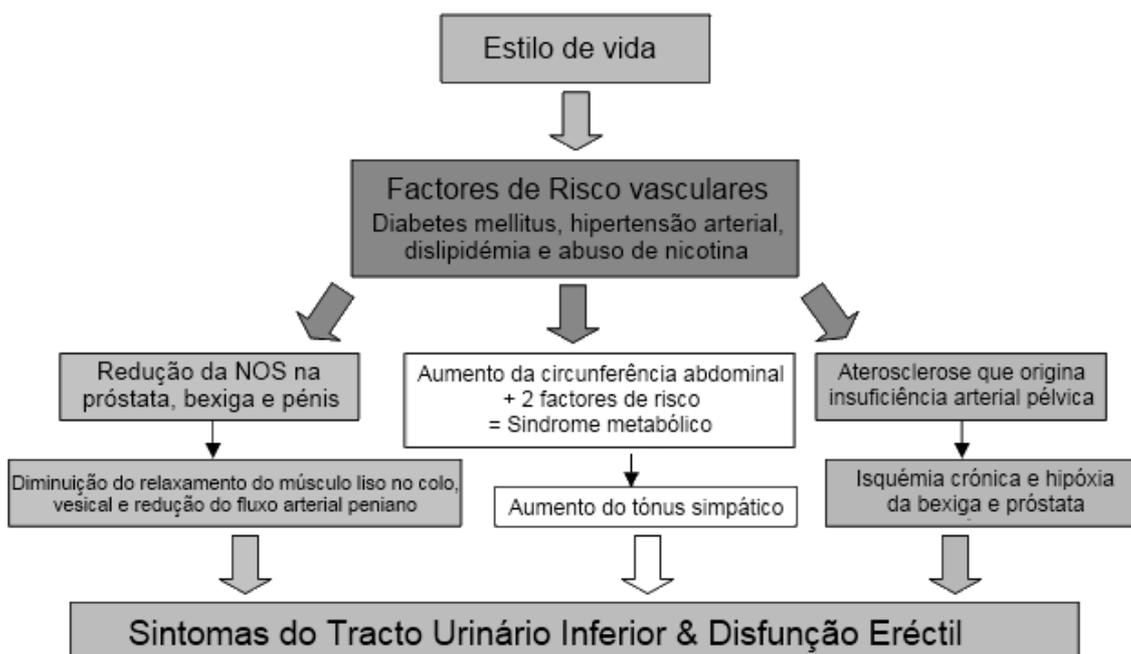


Figura 3 – Hipóteses que relacionem LUTS e DE. Adaptado de Ponholzer e Madersbacher.³⁸

Efeitos adversos do tratamento convencional

O médico tem ao seu dispor várias possibilidades de tratamento médico, desde a vigilância clínica a um tratamento puramente sintomático com os bloqueadores α , ou

tratamento que pretende diminuir o tamanho da próstata com inibidores da 5- α -reductase (figura 4).^{6,8,11,16,23,24,29,34,36,37,40,44,45,50,52,53,55,57,58}

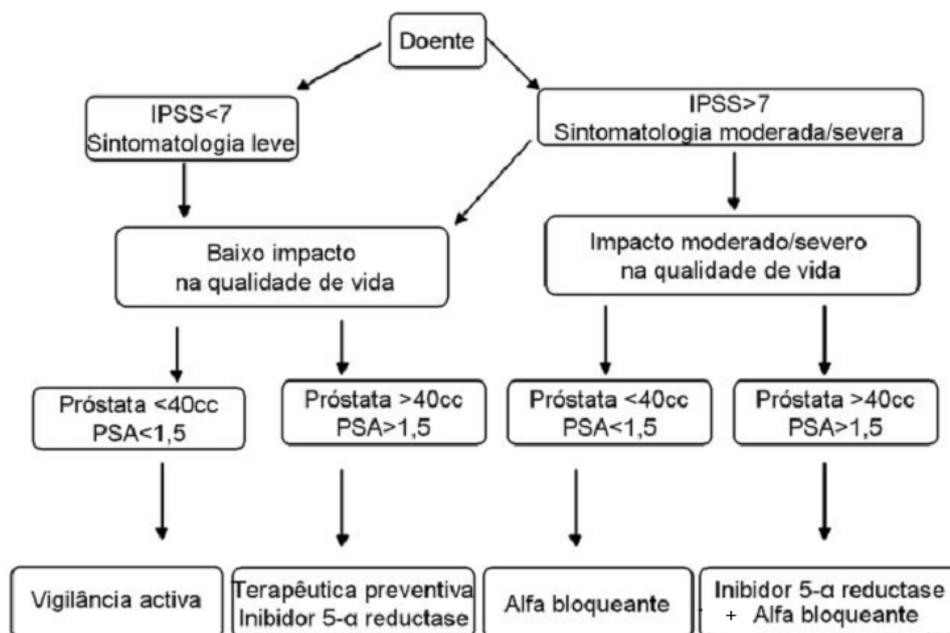


Figura 4 – Terapêutica ajustada convencional. Retirado de Ribeiro e Carvalho.⁴¹

No entanto, o tratamento, quer com inibidores da 5- α -reductase quer com bloqueadores α , possuem efeitos adversos que podem levar à sua recusa ou interrupção.^{6,12,45} De facto, os bloqueadores α podem provocar ejaculação anormal (até 18%), astenia e cefaleias (até 10%), hipotensão postural (1%), e vertigens e congestão nasal (menos de 1%).^{6,10,11,23,34,36,37,44,50} Quanto aos inibidores 5- α -reductase, estes têm como efeitos secundários DE (8,1%), diminuição da libido (6,4%), alterações na ejaculação (3,7%), ginecomastia e sensibilidade mamária (2%).^{6,23,34,36,37,44,50,58}

Assim, o tratamento médico actualmente preconizado para a HBP pode ter efeitos negativos na função erétil do doente, o que poderá levar ao abandono da terapêutica por parte de alguns.^{6,50} De facto, em homens sexualmente activos, a função erétil poderá ser mais importante do que o incómodo provocado pelos LUTS e a HBP. Assim, e pelo facto dos LUTS relacionados com a HBP e a DE causarem um significativo impacto negativo na

qualidade de vida, torna-se interessante a utilização de um único fármaco que possa melhorar as duas condições, já que se verificou uma possível relação fisiopatológica entre os LUTS provocados pela HBP e a DE.^{3,12,14,16,17,27,48,50,53,54}

Localização das PDE

Tal como referido anteriormente, as PDE têm um papel importante na degradação do adenosina monofosfato ciclíco (AMPC) e do GMPc. Existem pelo menos 11 famílias diferentes de PDE nos mamíferos, dispostas de modo específico nos diferentes tecidos com funções reguladoras diferentes. O facto de terem localizações e características biofísicas diferentes sugere que cada uma delas desempenha um papel distinto em processos fisiológicos.^{4,32,34} No entanto, a função de algumas permanece desconhecida.⁴³ Foram identificadas PDEs em toda a vasculatura: PDE1, PDE4 e PDE5 em amostras humanas de veia safena; PDE1 a PDE5 na artéria mesentérica; PDE3 e PDE5 no músculo liso e plaquetas; PDE4, PDE5 e PDE11 na zona de transição da próstata. A PDE5 está também presente no tecido cardíaco, no corpo cavernoso, na próstata, na bexiga e na uretra; a PDE6 na retina e a PDE11 em músculos esqueléticos, músculos vasculares e viscerais, e no coração e músculos viscerais (tabela III).^{4,10,14,15,20,32,40,55}

Tabela III – Distribuição e função das Fosfodiesterases. Adaptado de Roehrborn.⁴³

PDE / Substrato	Distribuição tecidual	Possível significado funcional da PDE
PDE-1/ GMPc,	Cérebro, coração, músculos esqueléticos, fígado, músculos vasculares e viscerais	Fraqueza muscular vascular, gosto, olfacto
PDE-2/ GMPc,	Córtex supra-renal, corpo cavernoso, coração, cérebro, músculos esqueléticos e músculos	Olfacto, produção de corticóides pela supra-renal

PDE-3/ GMPc,	Corpo cavernoso, coração, músculos vasculares e viscerais, plaquetas, fígado tecido adiposo, rins	Contração miocárdica, secreção de insulina, lipólise, glicogénese, agregação plaquetar
PDE-4/ AMPc	Cérebro, testículos, tiróide, pulmão, mastócitos, músculos esqueléticos, músculos vasculares e viscerais	Inflamação, tónus vascular e visceral, depressão, secreção tiroideia, reprodução
PDE-5/ GMPc	Corpo cavernoso, músculos vasculares e viscerais, plaquetas, coração	Erecção, tónus músculo liso, agregação plaquetar
PDE-6/ GMPc	Retina (cones e bastonetes)	Transdução de sinal na visão
PDE-7/ AMPc	Músculos esqueléticos, coração, linfócitos	Activação de células T, músculos esqueléticos, metabolismo
PDE-8/ AMPc	Generalizada, exemplo: testículos, ovário, intestino	Activação de células T
PDE-9/ GMPc	Generalizada: maior expressão no baço, intestino delgado e cérebro	?
PDE-10/ GMPc,	Cérebro (putámen), tiróide	Transmissão de sinal dopaminérgico

Inibidores da 5 -Fosfodiesterase

Os inibidores da 5 – fosfodiesterase (IPDE-5) são moléculas de síntese que bloqueiam a degradação das PDE-5 no GMPc, aumentando assim a concentração intracelular de GMPc, promovendo o relaxamento das células de músculo liso e possibilitando a erecção (figura 5).

4,8,10,20,32,34,43,56-58

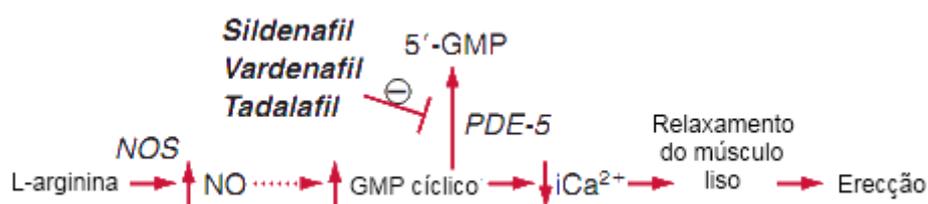


Figura 5 – Mecanismo de acção dos IPDE-5. Adaptado de Fauci *et al.*⁷

A utilização de IPDE-5 tem sido o tratamento de primeira linha na DE e, até hoje, três IPDE-5 foram aprovados para esse efeito: sildenafil (Viagra[®]), tadalafil (Cialis[®]) e vardenafil (Levitra[®]).^{4,7,11,20,32,34,42,45,57,58}



Figura 6 – Apresentação dos comprimidos de menor dosagem dos IPDE-5 comercializados em Portugal. A – Sildenafil (Viagra[®]); B – Tadalafil (Cialis[®]); C – Vardenafil (Levitra[®]).

Retirado de Goldman e Ausiello.¹¹

Os IPDE-5 são sobretudo tomados “*on demand*” pelos pacientes com DE, estando apenas o tadalafil registado para uso diário (5mg) e “*on demand*”. Estes fármacos diferem entre si pelo seu perfil farmacocinético. De facto, todos os IPDE-5 são rapidamente absorvidos no tracto gastrointestinal, têm uma forte ligação às proteínas do plasma, são principalmente metabolizados no fígado e eliminados nas fezes. No entanto, as suas semi-vidas são bastante diferentes, tal como se pode verificar na tabela IV.³⁴

Tabela IV – Características dos diferentes IPDE-5. Adaptado de Oelke *et al.*³⁴

Fármaco	Tempo até atingir a concentração máxima (horas)	Tempo de semi-vida (horas)
Sildenafil	1*	3-5
Tadalafil	2	17,5
Vardenafil	1*	4-5

Legenda: * - dependente da ingestão alimentar.

Os IPDE-5 são no geral bem tolerados e as reacções adversas mais frequentes consistem em alterações da visão e aumento da pressão intra-ocular; cefaleias, rubefacção, dispepsia, diarreia e congestão nasal para o sildenafil; dores nas costas, mialgias, cefaleias, rubefacção facial e dispepsia no caso do tadalafil; e cefaleias, rubefacção, dispepsia, vómitos e congestão nasal, alterações da visão, aumento da pressão intra-ocular, priapismo, conjuntivites e reacções de hipersensibilidade no caso do vardenafil.³⁵

O relaxamento do músculo liso mediado pelos IPDE-5 parece não ocorrer apenas no corpo cavernoso, mas também no colo vesical, uretra e próstata.^{44,57} Estes achados apoiam a possibilidade da utilização dos IPDE-5 no tratamento dos LUTS relacionados com a HBP. A validade desta hipótese tem sido estudada por estudos pré-clínicos e clínicos.⁵⁷

Efeito dos IPDE-5 na próstata: estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo*.

Os efeitos prostáticos dos IPDE-5 têm sido estudados em experimentação *in vitro* recorrendo a banhos de órgãos ou animais modelos *in vivo*.

Em 2003, Azadzol *et al.* estudaram o efeito da isquémia crónica na contracção do músculo prostático em coelhos e verificaram que o tratamento com doxazina no relaxamento muscular era potenciado com a utilização de sildenafil. Também verificaram que a utilização de sildenafil aumentava o GMPc prostático tanto em coelhos normais como nos que tinham isquémia crónica pélvica.²

Em 2006, Tinel *et al.* estudaram *in vitro* o efeito dos três IPDE-5 aprovados para o tratamento da DE em tecidos prostáticos, vesicais e uretrais. Verificaram que, para além de induzirem um relaxamento significativo da bexiga, uretra e próstata, todos os compostos eram

capazes de inibir a proliferação celular do estroma prostático, sendo o vardenafil o composto mais eficaz, seguido do sildenafil e do tadalafil.⁵⁵

Já em 2010, foi publicado por Zenzmaier *et al.* um estudo cujo objectivo era perceber os mecanismos moleculares e celulares pelos quais os doentes com HBP obtinham melhorias com a utilização de IPDE-5. Para esse efeito, os autores optaram pela utilização de tadalafil (2,5 e 25 μ M) em células estromais (CEsP) e epiteliais (CEP) de próstata humana, uma vez que este composto apresenta maior tempo de semi-vida e maior especificidade para a PDE-5 em comparação com as outras isoenzimas. Após a utilização de tadalafil durante 1 semana, foi possível verificar uma diminuição significativa na proliferação CEsP com 2,5 μ M, sem haver alteração na proliferação CEP. Com a utilização de 25 μ M, verificou-se uma diminuição significativa na proliferação dos dois tipos celulares, o que reflecte a baixa expressão de PDE-5 nas células epiteliais. Assim, o alvo dos IPDE-5 na próstata é o estroma e não o epitélio. A diminuição da proliferação das células estromais é dose-dependente a partir dos 5 μ M.

De modo a perceber o mecanismo pelo qual o tadalafil exercia um efeito anti-proliferativo e pressupondo que se deveria à activação da PKG pela via do óxido nítrico, os autores estimularam CEsP com tadalafil após uma pré-incubação com um inibidor da PKG. Após este tratamento, o efeito inibidor do tadalafil não ocorreu. Assim, os autores concluíram que o efeito anti-proliferativo dos IPDE-5 era mediado pelo aumento do GMPc, com subsequente activação da PKG depende do GMPc.

No que concerne à trans-diferenciação induzida pela TGF β 1 de CEsP, os autores constataram uma atenuação significativa desta após a administração de tadalafil. No entanto, a inibição da PDE-5 e estimulação da síntese de GMPc não bloqueiam a sinalização inicial da TGF β 1. Foi também possível verificar que a inibição da trans-diferenciação se devia à

activação da via do MEK/ERK pelo GMPc e não à activação da PKG. De facto, a inibição da PKG não interfere na acção do tadalafil sobre a trans-diferenciação, enquanto a inibição do MEK1 bloqueia a sua acção.

Assim, os autores concluíram que o tadalafil era eficaz na diminuição da proliferação e trans-diferenciação das células estromais da próstata (figura 7).⁵⁹

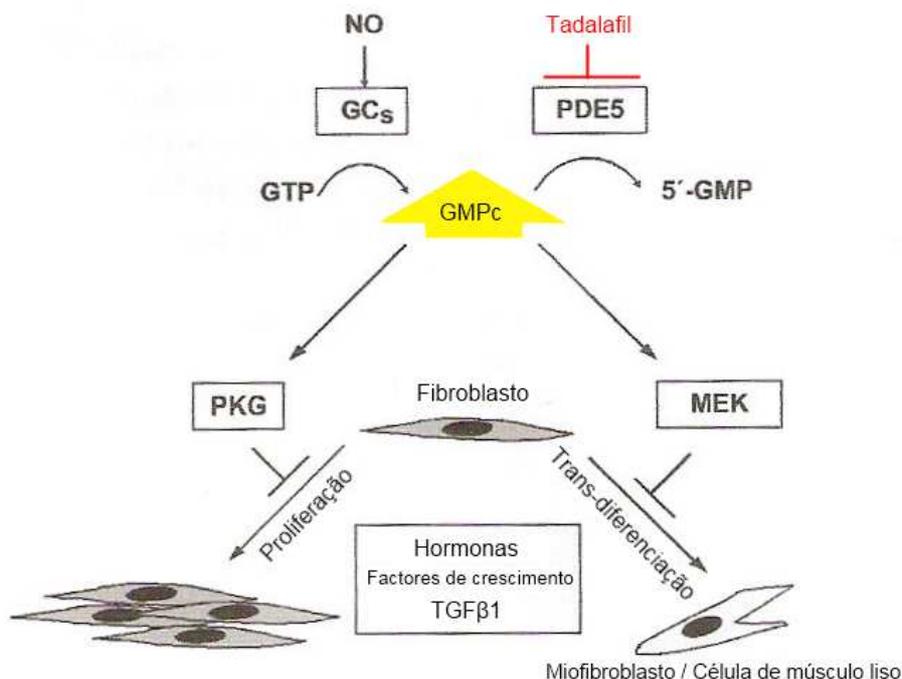


Figura 7 – Mecanismo proposto de acção do tadalafil na proliferação e trans-diferenciação de células do estroma prostático. Adaptado de Zenzmaier *et al.*⁵⁹

Utilização dos IPDE-5 no tratamento da HBP/LUTS: estudos clínicos

Por ter sido observado em estudos pré-clínicos uma melhoria da HBP/LUTS após a administração de IPDE-5, verificou-se um aumento do interesse acerca desta vertente dos IPDE-5, tendo por isso sido realizados diversos estudos clínicos.

O primeiro estudo clínico a demonstrar um benefício clínico do tratamento com IPDE-5 na HBP/LUTS decorreu em 2002. Neste estudo controlo, Sairam *et al.* incluíram 112

homens seguidos em ambulatório numa clínica de andrologia por DE e propuseram-lhe a toma “*on demand*” de sildenafil antes da relação sexual. Os pacientes foram então seguidos durante 3 meses de tratamento, tendo sido observados após 1 e 3 meses de tratamento. No início do estudo, assim como após 1 e 3 meses de tratamento, os pacientes preencheram os questionários de IIEF e IPSS. No início do estudo e através da análise do IPSS, 67% apresentavam LUTS ligeiros, 26% LUTS moderados e apenas 6% apresentava LUTS severos. Após os 3 meses de tratamento, para além da melhoria na função sexual, verificou-se também uma melhoria no IPSS e na qualidade de vida medido pelo IPSS (pergunta 8; IPSS-QoL). De facto, todos os que inicialmente apresentavam LUTS severos passaram a ter LUTS moderados, 60% dos que apresentavam inicialmente LUTS moderados passaram a LUTS ligeiros e 18% dos que apresentavam inicialmente LUTS ligeiros passaram a LUTS moderados. Foi também possível verificar que a resposta da DE ao tratamento era superior nos doentes que apresentavam inicialmente menos LUTS.

É difícil explicar o efeito do sildenafil nos LUTS, uma vez que estes são percebidos muito depois do fármaco ter sido completamente metabolizado, mas os autores concluíram que este efeito se devia às propriedades relaxantes do sildenafil no músculo liso.⁵¹

Várias críticas podem ser tecidas a este estudo. De facto, trata-se de um estudo clínico com poucos pacientes, em que todas as partes conhecem a identidade do tratamento administrado (ensaio clínico aberto), e no qual não existe nenhuma comparação com um grupo controlo. Para além disso, a dosagem e frequência da administração de sildenafil, os critérios de inclusão e exclusão, bem como a história médica dos pacientes não foram reportados. Assim, não é possível concluir se a melhoria observada se deve a um efeito directo ou indirecto da toma de sildenafil.

O efeito dos IPDE-5 na HBP/LUTS foi confirmado por dois outros estudos semelhantes, realizados em 2004 e 2006, por Ying *et al* e Mulhall *et al*. respectivamente. Ying *et al*. reportaram um efeito positivo na HBP/LUTS durante o tratamento da DE com 50 mg de sildenafil durante pelo menos 24 semanas. Tanto o IIEF *score* como o IPSS apresentaram uma melhoria com significância estatística. No entanto, este estudo apresenta várias limitações por ser um pequeno estudo clínico aberto sem controlo (apenas 32 pacientes).^{19,31,57}

Mulhall *et al*. realizaram um estudo com 48 homens, cuja média de idade era de 62 anos, que apresentavam IPSS > 10 e IIEF < 26. Os factores de risco para DE (para além dos LUTS) estavam presentes em vários doentes, já que 48% apresentavam hipertensão arterial, 35% dislipidémia e 16% sofriam de diabetes mellitus. De modo a tratarem a DE, foi-lhes proposto a toma “*on demand*” de sildenafil 100 mg e realizaram IIEF, IPSS no início do estudo e ao fim de pelo menos 3 meses de tratamento. Verificaram que, com uma administração média de 2 tomas por semana de sildenafil, havia uma melhoria média no IIEF em 7 pontos, em 4,6 pontos no IPSS e 1,4 na qualidade de vida medida pelo IPSS-QoL. No total, 60% dos pacientes melhoraram o IPSS em pelo menos 4 pontos e, no fim do tratamento, 17% apresentava IPSS inferior a 7. Os autores verificaram também que a melhoria dos LUTS era independente ao IPSS de base, ao grau de DE e da melhoria da DE com o tratamento. Concluíram que a administração de sildenafil tinha um impacto positivo em homens com LUTS ligeiros a moderados, e presumiram que o efeito do fármaco era mediado pelo relaxamento do músculo liso do colo vesical e da próstata.³³

Este estudo clínico aberto, para além de possuir uma pequena amostra, não foi controlado.

Em 2006 (publicado em 2007), McVary *et al.* estudaram o efeito do tadalafil nos LUTS relacionados com a HBP. Para o efeito, realizaram um ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, com 281 homens cuja média de idade era de 62 anos e que apresentavam LUTS moderados a severos. De modo a eliminar os possíveis efeitos de outros fármacos que os pacientes estivessem a tomar para a HBP, assim com IPDE-5, estes descontinuaram a terapêutica e passaram a tomar durante 4 semanas um placebo. Findas as 4 semanas, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber diariamente tadalafil (n=138) ou placebo (n=143), estratificados por IPSS (inferior a 20 e superior a 20), tratamento prévio com bloqueadores α e localidade. O tratamento com tadalafil consistiu em 5 mg durante 6 semanas, prosseguido de um aumento escalonado da dose até 20 mg durante mais 6 semanas. Os pacientes foram avaliados 3 vezes durante o estudo: após as 4 semanas com placebo, após 6 semanas com placebo ou 5 mg de tadalafil, e após 6 semanas com placebo ou 20 mg de tadalafil. A avaliação teve em consideração o IPSS, o IPSS-QoL o IIEF (para os pacientes sexualmente activos), o volume residual pós-miccional (PVR) e a taxa máxima de fluxo urinário (Qmax). Assim, no início do estudo, o IPSS médio era de 17,9 e o Qmax médio de 11,5 mL/s. Foi possível verificar uma melhoria significativa do IPSS após as 6 e 12 semanas de tratamento com tadalafil comparativamente ao placebo. De facto, às 6 semanas, a melhoria de IPSS era em média de 2,8 pontos nos pacientes tratados com 5 mg de tadalafil contra uma melhoria de 1,2 nos pacientes sob placebo e, com o aumento de dose, a melhoria no IPSS é ainda maior (3,8 contra 1,7). Quanto aos parâmetros urofluxométricos e ao PVR, apesar de se ter verificado uma melhoria numérica com tadalafil, esta não foi significativa quando comparada com a melhoria obtida pelo placebo. De notar que apenas 3,6% dos pacientes sob tratamento com tadalafil e 1,4% dos pacientes a tomar placebo descontinuaram o estudo, sendo as queixas mais frequentes o “aumento de erecção”, dispepsia, dores lombares e cefaleias.²⁸

Neste estudo, segundo os autores, verificam-se resultados semelhantes aos obtidos com o tratamento com bloqueadores α (10 e 15 mg de alfuzosina). No entanto, não devem ser feitas comparações directas uma vez que a percepção da melhoria dos sintomas depende de factores, como por exemplo a pontuação de base.

Em 2007, McVary *et al.* desenvolveram um outro estudo, mas desta vez com sildenafil. Este estudo duplamente cego, randomizado e controlado por placebo incluiu 369 homens com idade igual ou superior a 45 anos, que sofriam de DE com IIEF inferior ou igual a 25 e LUTS relacionados com a HBP com IPSS superior ou igual a 22. Os pacientes foram divididos por severidade dos LUTS consoante o valor do IPSS e por índice de massa corporal (IMC), em que se considerou normal um IMC inferior a 25 kg/m², excesso de peso um IMC igual ou superior a 25 e inferior a 30 kg/m², e obeso quando o IMC era superior ou igual a 30 kg/m². Os pacientes foram então distribuídos aleatoriamente para receber 50 mg de sildenafil (n=189) ou para receber placebo (n=180), sendo a média de idade e duração da DE e LUTS igual entre o grupo placebo e o grupo sob sildenafil. Os pacientes foram informados que deveriam tomar o fármaco que lhes tinha sido atribuído uma vez por dia ao deitar ou então meia hora a uma hora antes da relação sexual. Depois de 2 semanas, a dose de sildenafil foi progressivamente aumentando até aos 100 mg e o estudo prolongou-se por mais 10 semanas. A avaliação da eficácia do tratamento teve em conta o IIEF, o IPSS, a IPSS-QoL e o Qmax. Na avaliação inicial, 46% dos pacientes sofriam de LUTS moderados e 54% de LUTS severos, não havendo diferenças entre o IPSS com o IMC. Já a DE variava com o IMC, sendo os pacientes obesos os que sofriam de DE mais severa enquanto o Qmax se encontrava mais diminuído em pacientes com excesso de peso do que em pacientes normais ou obesos. De facto, as médias do Qmax segundo o IMC (<25/ ≤25 a <30/ ≥ 30 kg/m²) no grupo placebo eram de 14,3/13,7/16,1 e 17,3/3,3/15,5 mL/s no grupo sob sildenafil.

No fim do tratamento, tanto o IIEF como o IPSS e o IPSS-QoL apresentavam alterações estatisticamente significativas, enquanto o Qmax não apresentava diferenças significativas entre o grupo sob sildenafil e o placebo. Assim, o IPSS em pacientes a tomar sildenafil apresentava melhorias de 6,32 pontos contra 1,93 nos pacientes sob placebo, o IPSS-QoL melhorou 0,97 sob sildenafil contra 0,29 sob placebo. De notar que os pacientes com LUTS severos apresentaram melhorias mais significativas do que os que sofriam de LUTS moderados (8,6 vs 3,6) e que 29% dos pacientes com LUTS moderados passaram a ter LUTS ligeiros, 67% continuou a ter LUTS moderados e 4% passou a ter LUTS severos após o tratamento com sildenafil.

Os autores concluíram assim que o efeito de uma toma diária de sildenafil nos LUTS associados à HBP era semelhante ao efeito observado noutros estudos com bloqueadores α_1 e inibidores da 5- α -redutase. O facto de o sildenafil não demonstrar melhorias no Qmax, contrariamente aos dois outros fármacos, foi explicado pelo Qmax inicial não ter sido um critério de inclusão ou exclusão neste estudo, podendo assim os pacientes terem um Qmax de base mais favorável que terá possivelmente obscurecido uma melhoria no Qmax que poderia ter acontecido.²⁹

Em 2008, foi publicado por Stief *et al.* um estudo multicêntrico, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo acerca da eficácia de duas tomas diárias de vardenafil no tratamento de LUTS secundários a HBP. Foram assim estudados, durante 8 semanas, 222 homens com idades entre os 45 e os 64 anos de idade, com ou sem DE, que apresentavam um IPSS igual ou superior a 12. O placebo foi administrado a 113 pacientes, enquanto 109 tomaram vardenafil 10 mg com um intervalo de 12 horas. De modo a verificar a eficácia do tratamento, foi avaliado o IPSS, o IIEF, o PVR e Qmax, no início e no fim do estudo. De notar que no início do estudo não existiam diferenças significativas entre os dois

grupos (IPSS de base: 16,8; IIEF de base: 15,9; Qmax de base: 15,9 mL/s e PVR 28 mL no grupo sob vardenafil e 26,9 no grupo placebo). Ao fim das 8 semanas de tratamento, apenas o Qmax e o PVR não apresentavam alterações significativas entre o grupo sob vardenafil e o sob placebo, já que o IPSS apresentava uma melhoria de 5,9 contra 3,6 e o IIEF uma melhoria de 7,5 contra 1,5. Os efeitos adversos surgiram em 29,6 % dos homens sob vardenafil e 15,9% dos sob placebo, sendo os mais frequentes cefaleias, rubor e dispepsia. Apenas 5 pacientes tiveram reacções adversas sérias, no entanto nenhuma delas foi considerada ser devida à medicação fornecida no estudo.⁵⁴

O facto do Qmax e PVR não terem sofrido alterações após o tratamento com vardenafil não permite tirar conclusões acerca do efeito do fármaco na obstrução vesical, uma vez que estes parâmetros eram inicialmente normais na população escolhida.

Também em 2008, Roehrborn *et al.* realizaram um estudo multinacional, de distribuição aleatória e duplamente cego durante 12 semanas, de modo a estudar o efeito de diferentes dosagens de tadalafil. Para isso, seleccionaram 1058 homens com pelo menos 45 anos de idade, com ou sem história de DE, que apresentam LUTS relacionados com a HBP e IPSS igual ou superior a 13, PVR entre 150 a 550 mL e Qmax entre 4 e 15 mL/s. Os pacientes medicados para a HBP ou a DE deixaram de tomar o tratamento durante 4 semanas para a seguir tomarem durante 4 semanas um placebo; o resto dos pacientes tomou de início um placebo durante 4 semanas. Os pacientes foram de seguida distribuídos aleatoriamente, ficando a tomar 1 vez por dia placebo (n=118), tadalafil 2,5 mg (n=201), tadalafil 5 mg (n=202), tadalafil 10 mg (n=201) ou tadalafil 20 mg (n=190). Os pacientes foram avaliados mensalmente, tendo em conta o IPSS, o IPSS-QoL, o IIEF, o PVR e o Qmax, sendo a média do IPSS de base entre 17,1 e 17,8, a média do PVR entre 56,1 e 63,6 mL e a média do Qmax entre 9,8 e 10,4 mL/s. Após as 12 semanas de tratamento, foi possível observar melhorias

significativas no IPSS, que melhorou em média 3,8 pontos com a administração de 2,5 mg de tadalafil, 4,87 pontos com 5mg de tadalafil, 5,17 com 10 mg de tadalafil e 5,2 pontos para 20 mg de tadalafil contra 2,3 pontos para o tratamento com placebo. Também o IIEF e a IPSS-QoL melhoraram quando comparadas com o placebo (6,97 vs 2,2; 0,86 vs 0,49, respectivamente). Apesar de se terem observado melhorias no Qmax, até superiores aos estudos efectuados anteriormente, esta alteração não foi estatisticamente significativa. Todas as doses de tadalafil eram bem toleradas. No entanto, os efeitos secundários foram mais frequentes nas doses mais elevadas. Assim, e pelo facto de doses superiores apenas trazerem melhorias mínimas, os autores concluíram que a dose de 5 mg de tadalafil seria a mais adequada.^{39,44,45}

Pelo facto dos IPDE-5 apresentarem uma melhoria no IPSS sem provocar alterações nos parâmetros fluxométricos, vários autores pensaram que tal se poderia dever a uma actuação dos IPDE-5 ao nível do músculo detrusor da bexiga, provocando o seu relaxamento, e que isso prejudicaria a função vesical. No entanto, um recente estudo publicado em 2010 por Dmochowski *et al.* contraria esta hipótese. Este estudo multicêntrico, de distribuição aleatória, duplamente cego e controlado por placebo de 12 semanas, estudou 200 homens com idade média de 59 anos, com IPSS superior ou igual 13, com ou sem obstrução vesical, e monitorizou a eficácia do tratamento com 20 mg de tadalafil, pelo IPSS e diversos parâmetros urofluxométricos, medidos de forma invasiva e não invasiva. No fim do estudo, foi possível verificar que a utilização do tadalafil não estava nem relacionada com um impacto negativo na função vesical do músculo detrusor, nem qualquer impacto adverso na função vesical. Este estudo permite assim indicar que o mecanismo de actuação dos IPDE-5 e a ineficácia nos parâmetros fluxométricos não se deve a uma actuação no músculo detrusor da bexiga.⁶

IPDE-5 em combinação com bloqueadores α

Foram também realizados alguns estudos clínicos de modo a verificar a eficácia dos IPDE-5 em combinação com bloqueadores α , uma vez que se demonstrou *in vitro* que o tratamento combinado (alfuzosina + tadalafil e doxazosina + sildenafil) resulta num maior efeito relaxante na próstata humana em comparação com a monoterapia.^{10,57}

Assim, em 2007, Kaplan *et al.* publicaram um estudo clínico piloto, aberto, de distribuição aleatória, unicêntrico de 12 semanas com 62 homens, com LUTS moderados a severos não tratados e que referiam sofrer de DE. Foram então randomizados de modo a receberem 10 mg de alfuzosina (n=20), 25 mg de sildenafil (n=21) ou a combinação dos dois (n=21). De modo a avaliarem a evolução dos pacientes, foi medido o IPSS, IIEF, Qmax e PVR no início e no fim do estudo. A média do IPSS de base dos pacientes distribuídos aleatoriamente para tomar 10 mg de alfuzosina era de 17,3, tendo passado para 14,6 ao fim das 12 semanas de tratamento; a média do Qmax de base era de 9,4 mL/s, passando para 10,5 mL/s; a média do PVR de base era de 54 mL, passando para 31 mL, e a média do IIEF de base era de 17,4, passando para 20,3 no fim do estudo. Quanto aos pacientes distribuídos aleatoriamente para tomarem 25 mg de sildenafil, a média do IPSS de base era de 16,9 passando para 14,9; a média do Qmax de base era de 9,7 mL, passando para 10,3 mL; a média do PVR de base era de 46 mL, passando para 34 mL e a média do IIEF de base era de 14,3, passando para 21,4 no fim das 12 semanas de tratamento. Por fim, os pacientes distribuídos aleatoriamente para tomarem os dois fármacos apresentam um IPSS médio de base de 17,8, passando para 13,5; um Qmax médio de base de 9,5 mL, passando para 11,5 mL; um PVR médio de base de 53 mL, passando para 32 mL e um IIEF médio de base de 16,2, passando para 25,7 no fim do tratamento. Assim, foi possível concluir que, tal como esperado, 10 mg de alfuzosina tinham um efeito positivo no IPSS, no Qmax e no PVR, alterando apenas

ligeiramente o IIEF, e que 25 mg de sildenafil tinham um efeito positivo no IPSS e no IIEF, sem alterar o Qmax e PVR de forma significativa. No entanto, com o tratamento em combinação, a melhoria no IPSS, no Qmax, no PVR e no IIEF era superior à monoterapia. Assim, e pelo facto de apenas 7 pacientes terem abandonado o estudo devido a reacções adversas, os autores concluíram que os três tratamentos eram seguros e que a combinação de alfuzosina com sildenafil era mais eficiente que a monoterapia.¹⁸

No entanto, algumas críticas podem ser feitas a este estudo. De facto, trata-se de um ensaio clínico aberto, não controlado por placebo e que, por ser um estudo piloto, tem uma amostragem pequena.

Em 2008, com o objectivo de estudar a segurança e eficácia do tratamento com 0,4 mg de tamsulosina combinado com 20 mg de tadalafil, e de comparar esta terapia com a utilização de 0,4 mg de tamsulosina mais placebo, Bechara *et al.* publicaram um estudo piloto, randomizado, duplamente cego e unicêntrico. Para o efeito, seleccionaram 30 homens com pelo menos 50 anos de idade, com LUTS relacionados com a HBP, IPSS superior ou igual a 12 e Qmax entre os 5 e 15 mL/s. Os pacientes aceitaram não tomar nenhuma medicação para a HBP, sendo que aqueles que estivessem estado sob IPDE-5 ou outra medicação que pudesse interferir com a função vesical deixaram de a tomar durante 15 dias de modo a poder “limpar” o seu efeito. Os pacientes foram então distribuídos aleatoriamente em dois grupos: o primeiro passaria a tomar 0,4 mg por dia de tamsulosina mais 20 mg por dia de tadalafil (grupo 1), e o segundo tomaria 0,4 mg por dia de tamsulosina. Após 45 dias de tratamento, os pacientes foram mudados de grupo e continuaram o estudo durante mais 45 dias. De modo a avaliar a evolução dos pacientes, foi avaliado o IPSS, IPSS-QoL, Qmax, PVR e IIEF, tanto no início como ao fim de 45 dias e de 90 dias de tratamento. No início do estudo, a média do IPSS era de 19,4 pontos, a média do IPSS-QoL de 4,1 pontos, a média do

IIEF 15 pontos, a média do Qmax de 9,6 mL/s e a média do PVR de 60 mL. Como era de esperar, em relação aos parâmetros iniciais, o tratamento com tamsulosina em monoterapia apresentou melhorias significativas no IPSS, no IPSS-QoL, no Qmax e no PVR, sem alterações significativas no IIEF, enquanto o tratamento combinado revelou melhorias significativas em todos os parâmetros avaliados. Comparando o tratamento em monoterapia com o combinado, verificou-se uma melhoria estatisticamente significativa do IPSS (12,7 vs 10,2), do IPSS-QoL (2,3 vs 1,6) e do IIEF (16,9 vs 23,2). No entanto, quanto ao Qmax e o PVR, o tratamento combinado não apresentou melhorias significativas quando comparado com a monoterapia (12,6 vs 11,7 e 21,3 vs 24,8 respectivamente). Pelo facto de apenas 3 pacientes terem abandonado o estudo (2 por reacções adversas e outro por motivos pessoais) e de 20 pacientes terem referido efeitos adversos (15 no tratamento combinado e 5 no tratamento com tamsulosina em monoterapia), os autores concluíram que o tratamento combinado era bem tolerado.³

No entanto, este estudo apresenta algumas limitações por se tratar de um estudo unicêntrico, com uma amostragem pequena e não ter havido período de limpeza na troca de esquema terapêutico.

Em 2009, outro estudo semelhante foi realizado por Liguori *et al.* Neste estudo randomizado, multicêntrico e aberto, foram estudados 66 homens com idade compreendida entre os 50 e 75 anos, com história de LUTS relacionados com a HBP (IPSS>8) e DE. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente de modo a receber 10 mg de alfuzosina (n=22), 20 mg de tadalafil (n=21) ou ambos em dias alternados (n=23). Tanto no início do estudo como no fim foram medidos o IIEF, o IPSS, o IPSS-QoL, o Qmax, o PVR e o fluxo médio (Qavg).

O IPSS também melhorou significativamente no grupo sob alfuzosina, que era inicialmente 15,7 pontos, passando para 10,5 após as 12 semanas e no grupo com alfuzosina e tadalafil em combinação

Após as 12 semanas de tratamento, o IIEF melhorou significativamente em todos os grupos quando comparado com o valor inicial (alfuzosina: 14,2 vs 16; tadalafil: 14,1 vs 18,8; terapêutica combinada: 16,6 vs 19,9). No que concerne o IPSS, apenas apresentou melhorias estatisticamente significativas quando comparado com o valor inicial, no grupo sob alfuzosina (15,7 vs 10,5) e no grupo com alfuzosina e tadalafil em combinação (15,3 vs 9,0), já que no grupo com tadalafil a melhoria não foi estatisticamente significativa (13,8 vs 12,5). No entanto, o IPSS-QoL apresentou melhorias significativas em todos os grupos (alfuzosina: 3,4 vs 2,1; tadalafil: 3,5 vs 2,5; terapêutica combinada: 3,2 vs 1,6). O Qmax também apresentou melhorias significativas em relação ao valor inicial em todos os grupos (alfuzosina: 12,3 vs 14; tadalafil: 13,1 vs 14,3; terapêutica combinada: 11,9 vs 15) assim como o Qavg, que melhorou 32,9% no tratamento combinado, 16,6% com alfuzosina e 18,2% com tadalafil.

Assim, os autores concluíram que o tratamento combinado era mais eficaz no tratamento da DE e dos LUTS relacionados com a HBP do que alfuzosina ou tadalafil em monoterapia. Pelo facto de apenas 6 pacientes terem abandonado o estudo devido a reacções adversas (3 no grupo sob alfuzosina, 1 no grupo sob tadalafil e 2 no grupo sob terapêutica combinada) e das reacções no grupo sob terapêutica combinada não terem sido graves (mialgias, tonturas e sensação de peso), os autores concluíram que o tratamento combinado era seguro nas doses estudadas.²⁵

No entanto, este estudo apresenta algumas limitações por se tratar de um estudo aberto com uma amostragem pequena.

Efeitos agudos dos IPDE-5 nos parâmetros urofluxométricos

Todos os estudos acima mencionados estudaram o efeito da utilização crónica de IPDE-5 no tratamento da HBP. No entanto, foram também desenvolvidos alguns estudos que se debruçaram sobre o efeito agudo destes fármacos.

Assim, em 2008, Guler *et al.* publicaram um estudo com 100 mg de sildenafil em 38 homens com HBP, tendo por controlo 15 homens saudáveis voluntários. Foi medido no início do estudo o Qmax, o Qavg, e o volume miccional no início e 1h30 minutos após a administração de sildenafil. Foi possível verificar melhorias significativas no Qmax (11,4 vs 15,7) e Qave sem alterações no volume miccional após o tratamento com sildenafil quando comparado com os valores iniciais. No grupo controlo, e tal como era de esperar, não foram observadas alterações significativas nos parâmetros avaliados.⁵⁷

Noutro estudo similar publicado em 2009 por Guven *et al.*, os autores analisaram o efeito agudo de 50 mg de sildenafil nos parâmetros urofluxométricos em 68 homens com mais de 40 anos de idade, DE e LUTS moderados a severos. Assim, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente de modo a receber sildenafil (n=36) ou a não receberem tratamento (n=32), sendo avaliado o Qmax, o fluxo médio (Qavg) e o volume miccional no início do estudo e após 2 horas. Após as duas horas, foi possível verificar melhorias significativas no Qmax (15,6 vs 19,3) e Qavg (7,3 vs 9,1) sem alterações no volume miccional (278,7 vs 277,9) entre o início do estudo e após a administração de 50 mg de sildenafil. No entanto, também foi possível verificar um declínio significativo no Qavg no grupo controlo (8,4 vs 7,6) sem alterações significativas no Qmax e volume miccional.¹⁴

Assim, e contrariamente aos estudos já realizados com IPDE-5 a longo prazo, verificam-se melhorias nos parâmetros urofluxométricos com o tratamento agudo destes fármacos.

Na tabela V encontra-se um resumo de todos os artigos publicados até ao momento e analisados neste artigo de revisão.

Tabela V – Resumo dos estudos clínicos publicados até ao momento e analisados neste artigo de revisão.

Ano	Primeiro Autor	N pacientes (completaram)	Controlado por placebo	Ensaio clínico aberto	Randomizado	Duplamente cego	Fármaco	Duração	Melhoria no IPSS	Alteração no Qmax	Referência
2002	Sairam	112 (81)	_____	+	_____	_____	Sildenafil	3m	ES	_____	51
2004	Ying	32	_____	+	_____	_____	Sildenafil	6m	ES	_____	19,31,57
2006	Mulhall	48	_____	+	_____	_____	Sildenafil	3m	ES	_____	33
2007	Kaplan	62 (55)	_____	+	+	_____	Sildenafil + Alfuzosina	12s	ES	SSE	18
2007	McVary	369 (323)	+	_____	+	+	Sildenafil	12s	ES	SSE	28
2007	McVary	281 (251)	+	_____	+	+	Tadalafil	12s	ES	SSE	29
2008	Stief	222 (215)	+	_____	+	+	Vardenafil	8s	ES	SSE	54
2008	Roehrborn	1058 (886)	+	_____	+	+	Tadalafil	12s	ES	SSE	39,44,45
2008	Bechara	30 (27)	+	_____	+	+	Tadalafil + Tamsulosina	45d	ES	SSE	3
2008	Guler	38	+	_____	+	+	Sildenafil	0,5h	_____	ES	57
2009	Guven	66 (58)	+	_____	+	+	Sildenafil	2h	_____	ES	14
2009	Liguori	120 (82)	+	_____	+	+	Tadalafil + Alfuzosina	12s	ES	ES	25

Legenda: +: sim; ES- estatisticamente significativo; SSE- sem significado estatístico; m- meses; s- semanas; d-dias; h-horas

Conclusão

A hiperplasia benigna da próstata e a disfunção erétil são patologias muito prevalentes no homem idoso e que têm um impacto negativo na sua qualidade de vida. Vários estudos epidemiológicos suportam a ideia de uma relação causal entre os LUTS relacionados com a HBP e a DE, razão pela qual foram enunciadas várias teorias de modo a explicar esta relação. No entanto, não é ainda claro qual das teorias é a mais correcta ou se estão envolvidas várias teorias.

Foram já realizados alguns estudos pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* que comprovam uma eficácia dos inibidores da fosfodiesterase-5 no relaxamento do músculo liso prostático, assim como um efeito anti-proliferativo e inibidor da trans-diferenciação de fibroblastos. Em estudos clínicos, várias melhorias foram relatadas para além da já esperada melhoria no IIEF. De facto, todos os estudos analisados indicam melhorias no IPSS e no IPSS-QoL, havendo divergências no que diz respeito aos parâmetros fluxométricos, já que alguns estudos (seis) apontam para uma ineficácia dos IPDE-5 neste parâmetros, enquanto outros (três) verificaram uma melhoria estatisticamente significativa. No entanto, não foi ainda realizado nenhum estudo suficientemente longo para que se possa examinar a progressão dos sintomas da HBP ou o possível adiamento de tratamentos invasivos.

A possibilidade de tratar duas patologias tão prevalentes com um único fármaco é, de facto, entusiasmante sobretudo se o tratamento da HBP não for apenas sintomático. Tendo sido comprovado ao longo dos estudos que os IPDE-5 são fármacos seguros e bem tolerados, o grande limite para a sua utilização é o preço de cada comprimido. De facto, com um preço que ronda os 10 euros por comprimido, um tratamento diário poderá não ser suportável para a maioria da população.

Assim, na nossa opinião, são necessários mais estudos que permitam não só verificar a segurança, eficácia e relação custo-eficácia, como também entender o mecanismo de acção

dos IPDE-5 nos LUTS relacionados com a HBP, e ainda determinar se estes fármacos têm, de facto, um efeito anti-proliferativo e se diminuem a trans-diferenciação de fibroblastos *in vivo*.

Referências

- [1]: Andersson KE, Uckert S, et al. (2007) Phosphodiesterases (PDEs) and PDE inhibitors for treatment of LUTS. *Neurourol Urodyn.* 26(6 Suppl): 928-933.
- [2]: Azadzo KM, Babayan RK, et al. (2003) Chronic ischemia increases prostatic smooth muscle contraction in the rabbit. *J Urol.* 170(2 Pt 1): 659-663.
- [3]: Bechara A, Romano S, et al. (2008) Comparative efficacy assessment of tamsulosin vs. tamsulosin plus tadalafil in the treatment of LUTS/BPH. Pilot study. *J Sex Med.* 5(9): 2170-2178.
- [4]: Bertolotto M, Trincia E, et al. (2009) Effect of Tadalafil on prostate haemodynamics: preliminary evaluation with contrast-enhanced US. *Radiol Med.* 114(7): 1106-1114.
- [5]: Carson CC (2006) Combination of phosphodiesterase-5 inhibitors and alpha-blockers in patients with benign prostatic hyperplasia: treatments of lower urinary tract symptoms, erectile dysfunction, or both? *BJU Int.* 97 Suppl 2: 39-43; discussion 44-45.
- [6]: Dmochowski R, Roehrborn C, et al. (2010) Urodynamic effects of once daily tadalafil in men with lower urinary tract symptoms secondary to clinical benign prostatic hyperplasia: a randomized, placebo controlled 12-week clinical trial. *J Urol.* 183(3): 1092-1097.
- [7]: Fauci SA, Braunwald E, et al (2008) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition, McGraw-Hill
- [8]: Gales BJ, Gales MA (2008) Phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms in men. *Ann Pharmacother.* 42(1): 111-115.

- [9]: Giannitsas K, Mitropoulos A, et al. (2008) Phosphodiesterase-5 inhibitors in the treatment of lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Pharmacother.* 9(10): 1687-1693.
- [10]: Giuliano F (2008) Medical treatments for benign prostatic hyperplasia and sexual function. *BJU Int.* 102 Suppl 2: 8-12.
- [11]: Goldman L, Ausiello DA (2008) *Cecil Medicine*, 23rd Edition, Elsevier.
- [12]: Gomelsky A, Dmochowski RR (2010) Urodynamic effects of once-daily tadalafil in men with LUTS secondary to clinical BPH. *Curr Urol Rep.* 11(4): 254-260.
- [13]: Gonzalez RR, Kaplan SA (2006) Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2(4): 609-617.
- [14]: Guven EO, Balbay MD, et al. (2009) Uroflowmetric assessment of acute effects of sildenafil on the voiding of men with erectile dysfunction and symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Int Urol Nephrol.* 41(2): 287-292.
- [15]: Hatzimouratidis K, Hatzichristou D (2007) Phosphodiesterase type 5 inhibitors: the day after. *Eur Urol.* 51(1): 75-88; discussion 89.
- [16]: Kaminetsky J (2006) Comorbid LUTS and erectile dysfunction: optimizing their management. *Curr Med Res Opin.* 22(12): 2497-2506.
- [17]: Kaplan SA, Gonzalez RR (2007) Phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of male lower urinary tract symptoms. *Rev Urol.* 9(2):73-77.

- [18]: Kaplan SA, Gonzalez RR, Te AE (2007) Combination of alfuzosin and sildenafil is superior to monotherapy in treating lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. *Eur Urol.* 51(6): 1717-1723.
- [19]: Kedia GT, Uckert S, et al. (2008) The nitric oxide pathway in the human prostate: clinical implications in men with lower urinary tract symptoms. *World J Urol.* 26(6): 603-609.
- [20]: Kloner RA, Jackson G, et al. (2004) Interaction between the phosphodiesterase 5 inhibitor, tadalafil and 2 alpha-blockers, doxazosin and tamsulosin in healthy normotensive men. *J Urol.* 172(5 Pt 1): 1935-1940.
- [21]: Koeppen BM, Staton BA (2010) *Berne & Levy Physiology*, 6th Edition, Mosby.
- [22]: Kulig K, Malawska B (2006) Trends in the development of new drugs for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Curr Med Chem.* 13(28): 3395-3416.
- [23]: Laborde EE, McVary KT (2009) Medical management of lower urinary tract symptoms. *Rev Urol.* 11(Suppl 1): S19-25.
- [24]: Laydner HK, Oliveira P, et al (2010) Phosphodiesterase 5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int.* doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09698.x. [Epub ahead of print]
- [25]: Liguori G, Trombetta C, et al. (2009) Efficacy and safety of combined oral therapy with tadalafil and alfuzosin: an integrated approach to the management of patients with lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction. Preliminary report. *J Sex Med.* 6(2): 544-552.

- [26]: Liu L, Zheng S, Wei Q (2011) Phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. *Urology*. 77(1):123-129.
- [27]: McVary KT, McKenna KE (2004) The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms: epidemiological, clinical, and basic science evidence. *Curr Urol Rep*. 5(4): 251-257.
- [28]: McVary KT, Roehrborn CG, et al. (2007) Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. 177(4): 1401-1407.
- [29]: McVary KT, Siegel RL, Carlsson M (2008) Sildenafil citrate improves erectile function and lower urinary tract symptoms independent of baseline body mass index or LUTS severity. *Urology*. 72(3): 575-579.
- [30]: McVary K, Tubaro A, De Nunzio C (2009) Open to debate. The motion: PDE5 inhibitors are a promising therapy for benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 56(5): 878-880
- [31]: Mouli S, McVary KT (2009) PDE5 inhibitors for LUTS. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 12(4): 316-324.
- [32]: Mostafa T (2008) Oral phosphodiesterase type 5 inhibitors: nonrectogenic beneficial uses. *J Sex Med*. 5(11): 2502-2518.
- [33]: Mulhall JP, Guhring P, et al. (2006) Assessment of the impact of sildenafil citrate on lower urinary tract symptoms in men with erectile dysfunction. *J Sex Med*. 3(4): 662-667.
- [34] Oelke M, Bachmann A, et al. (2010) Guidelines on Conservative Treatment of Non-neurogenic Male LUTS. *European Association of Urology*.

- [35] Prontuário: Osswald W, Galo M, et al. (2010) Prontuário Terapêutico. Infarmed.
- [36]: Patel AK, Chapple CR (2006) Benign prostatic hyperplasia: treatment in primary care. *BMJ*. 333(7567): 535-539.
- [37]: Patel AK, Chapple CR (2008) Medical management of lower urinary tract symptoms in men: current treatment and future approaches. *Nat Clin Pract Urol*. 5(4): 211-219
- [38]: Ponholzer A, Madersbacher S (2007) Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction; links for diagnosis, management and treatment. *Int J Impot Res*. 19(6): 544-550.
- [39]: Porst H, McVary KT, et al (2009) Effects of once-daily tadalafil on erectile function in men with erectile dysfunction and signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*. 56(4): 727-735.
- [40]: Porst H, Sandner P, Ulbrich E (2008) Vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Curr Urol Rep*. 9(4): 295-301.
- [41]: Ribeiro JC, Carvalho AP (2006) Terapêutica actual da Hipertrofia Benigna da Próstata. *Acta Urológica*. 23(1): 93-99.
- [42]: Rice KR, Dean RC (2009) Vardenafil: efficacy, tolerability and future directions. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 5(5): 553-562.
- [43]: Roehrborn CG (2004) Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia, erectile dysfunction, and phosphodiesterase-5 inhibitors. *Rev Urol*. 6(3): 121-127.
- [44]: Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. (2010) Changes in peak urinary flow and voiding efficiency in men with signs and symptoms of benign prostatic hyperplasia during once daily tadalafil treatment. *BJU Int*. 105(4): 502-507

[45]: Roehrborn CG, McVary KT, et al. (2008) Tadalafil administered once daily for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: a dose finding study. *J Urol.* 180(4): 1228-1234.

[46]: Rosen RC, Riley A, et al. (1997) The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology.* 49(6): 822-830.

[47]: Rosen RC, Giuliano F, Carson CC (2004) Sexual dysfunction and lower urinary tract symptoms (LUTS) associated with benign prostatic hyperplasia (BPH). *Eur Urol.* 47(6): 824-837

[48]: Rosen RC, Seftel AD (2008) Validated questionnaires for assessing sexual dysfunction and BPH/LUTS: solidifying the common pathophysiologic link. *Int J Impot Res.* 20 Suppl 3: S27-32.

[49]: Roumeguère T, Zouaoui Boudjeltia K, et al. (2009) Is there a rationale for the chronic use of phosphodiesterase-5 inhibitors for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia? *BJU Int.*104(4): 511-517.

[50]: Russell S, McVary KT (2005) Lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction: epidemiology and treatment in the aging man. *Curr Urol Rep.* (6): 445-453.

[51]: Sairam K, Kulinskaya E, et al. (2002) Sildenafil influences lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 90(9): 836-839.

[52]: Santillo VM, Lowe FC (2006) Treatment of benign prostatic hyperplasia in patients with cardiovascular disease. *Drugs Aging.* 23(10): 795-805.

[53]: Sciarra A (2007) Lower urinary tract symptoms (LUTS) and sexual dysfunction (SD): new targets for new combination therapies? *Eur Urol.* 51(6):1485-1487.

[54]: Stief CG, Porst H, et al. (2008) A randomised, placebo-controlled study to assess the efficacy of twice-daily vardenafil in the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol.* 53(6): 1236-1244.

[55]: Tinel H, Stelte-Ludwig B, et al. (2006) Pre-clinical evidence for the use of phosphodiesterase-5 inhibitors for treating benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *BJU Int.* 98(6): 1259-1263.

[56]: Uckert S, Sormes M, et al. (2008) Effects of phosphodiesterase inhibitors on tension induced by norepinephrine and accumulation of cyclic nucleotides in isolated human prostatic tissue. *Urology.* 71(3): 526-530.

[57]: Wang C (2010) Phosphodiesterase-5 inhibitors and benign prostatic hyperplasia. *Curr Opin Urol.* 20(1): 49-54

[58]: Wong P, Lawrentschuk N et al. (2009) Phosphodiesterase 5 inhibitors in the management of benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction: the best of both worlds. *Curr Opin Urol.* 19(1): 7-12.

[59]: Zenzmaier C, Sampson N et al. (2010) Attenuated proliferation and trans-differentiation of prostatic stromal cells indicate suitability of phosphodiesterase type 5 inhibitors for prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia. *Endocrinology.* 151(8): 3975-3984.