

INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE TIPO 5: CONCEITOS E USO TERAPÊUTICO

PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS TYPE 5: CONCEPTS AND THERAPEUTIC USE

Vanessa Rodrigues Vilela^{1*}, Jurandir Fernando Comar¹, Rosane Marina Peralta¹, Adelar Brach¹

¹Departamento de Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá, Maringá – PR, Brasil.

*Endereço para correspondência: Departamento de Bioquímica, Universidade Estadual de Maringá, CEP 87020-900, Maringá – PR, Brasil. E-mail: vilelarvanessa@hotmail.com

RESUMO

As fosfodiesterases (PDEs) compreendem mais de 50 diferentes isoenzimas distribuídas em 11 famílias, algumas são específicas e outras inespecíficas em relação à hidrólise de AMPc e/ou GMPc. Inibidores de PDE5 têm sido utilizados com muita eficácia para o tratamento da disfunção erétil, entre eles destacam-se a sildenafil (Viagra[®]), a vardenafila (Levitra[®]) e a tadalafila (Cialis[®]), cujas estruturas químicas são semelhantes à do GMPc, um segundo mensageiro que juntamente com o AMPc participa de muitas vias de sinalização celular. Assim, esta revisão bibliográfica teve por objetivo descrever os inibidores de PDE5 para o tratamento da disfunção erétil e outras possibilidades de uso terapêutico. Para tanto, foi realizada uma pesquisa de abordagem qualitativa e de caráter exploratório, utilizando-se, dissertações, teses e artigos disponíveis em diferentes bases de dados. Os resultados obtidos mostraram que os inibidores de PDE5 podem ser uma nova opção para outros tratamentos além da disfunção erétil, porém, seus efeitos no fígado necessitam ser melhor investigados.

Palavras-Chave: fosfodiesterase 5; disfunção erétil; AMPc; GMPc; fígado.

ABSTRACT

Phosphodiesterases (PDEs) comprise over 50 different isoenzymes divided into 11 families that are specific and unspecific with regard to hydrolysis of cAMP and / or cGMP. PDE 5 inhibitors have been used very effectively for the treatment of erectile dysfunction, and sildenafil (Viagra[®]), vardenafil (Levitra[®]) and tadalafil (Cialis[®]) stand out among them, presenting chemical structures similar to cGMP, a second messenger that together with cAMP participate in many signaling pathways. Thus, this review aimed to describe PDE5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction and other possibilities of therapeutic use. A qualitative and exploratory research was conducted, using dissertations, theses and articles available in different databases. The results showed that PDE5 inhibitors may be a new option for treatments other than erectile dysfunction, however its effects on the liver need to be further investigated.

Key Words: phosphodiesterase type 5; erectile dysfunction; cAMP; cGMP; liver.

DISTRIBUIÇÃO FOSFODIESTERASES

Há algumas décadas acreditava-se que existia uma única enzima fosfodiesterase, comum a todas as células do organismo, cuja inibição pelas xantinas (caféina, teofilina e teobromina) promovia elevação do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).

DAS

Porém, os conhecimentos acumulados nos últimos anos, embora não mudem essa concepção, ampliam consideravelmente nossa visão em relação à fosfodiesterase (PDE). A começar que hoje é mais apropriado usarmos a expressão fosfodiesterases (PDEs), uma vez que as PDEs compreendem mais de 50 diferentes isoenzimas distribuídas em onze famílias (PDE1 a PDE11), sendo responsáveis pela

degradação intracelular do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) e AMPc .

As diferentes fosfodiesterases estão distribuídas em diversos tipos de células e tecidos (Tabela 1). Algumas isoenzimas são específicas para o substrato AMPc (PDE4, PDE7 e PDE8) ou GMPc (PDE5, PDE6 e PDE9), enquanto outras são inespecíficas e atuam sobre ambos substratos (PDE1, PDE2, PDE3, PDE10 e PDE11) (1).

A Tabela 1 nos mostra que a distribuição das PDEs nos tecidos é bastante heterogênea e que uma determinada PDE pode estar presente em diferentes tecidos. Tomemos por exemplo a PDE5 que além dos corpos cavernosos está presente em plaquetas, músculo esquelético, liso vascular e visceral.

Tabela 1. Distribuição tecidual e características das isoenzimas fosfodiesterases em humanos. PDE: fosfodiesterase; GMPc: monofosfato de guanosina cíclico; AMPc: monofosfato de adenosina cíclico. (2).

Família	Características	Substrato	Localização
PDE 1	Estimulada por Ca ⁺² /Calmodulina	GMPc e AMPc	Cérebro, coração, rim, fígado, músculo esquelético, músculo liso vascular e visceral.
PDE 2	Estimulada por GMPc	AMPc > GMPc	Fígado, coração, músculo liso visceral e músculo esquelético
PDE 3	Inibida por GMPc	AMPc	Corpo cavernoso, coração, plaquetas, músculo liso vascular e visceral, fígado e rim.
PDE 4	Específica para AMPc	AMPc	Rim, pulmão, mastócitos, coração músculo esquelético, músculo liso e visceral e vascular.
PDE 5	Específica para GMPc	GMPc	Corpo cavernoso, plaquetas músculo esquelético, músculo liso e visceral e vascular.
PDE 6	Específica para GMPc, Fotoreceptor	GMPc	Retina.
PDE 7	Específica para AMPc	AMPc	Músculo esquelético, coração e linfócitos.
PDE 8	Específica para AMPc	AMPc	Testículo, ovário, intestino baixo e cólon.
PDE 9	Específica para GMPc	GMPc	Baço, intestino e cérebro.
PDE 10	Hidrolisa GMPc, inibida por AMPc	AMPc < GMPc	Cérebro, testículo e tireoide.
PDE 11	Ligação com dois GMPc	AMPc e GMPc	Células esqueléticas, próstata, bexiga, células secretoras, testículos, fígado e rim.

INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE

O crescimento do interesse pelos inibidores das PDEs nos últimos anos se deve à efetividade dessas substâncias, mais especificamente os inibidores da PDE5, no tratamento de disfunção erétil (3-8). Os pacientes com disfunção erétil agora têm a opção de via oral PDE-5 terapêuticas

inibidoras, cada um com diferentes características clínicas que possam atender às necessidades individuais. O primeiro fármaco dessa classe, a sildenafil (Viagra[®]), foi seguido pelo lançamento da vardenafil (Levitra[®]), e mais recentemente da tadalafil (Cialis[®]) (9,10) (Figura 1)

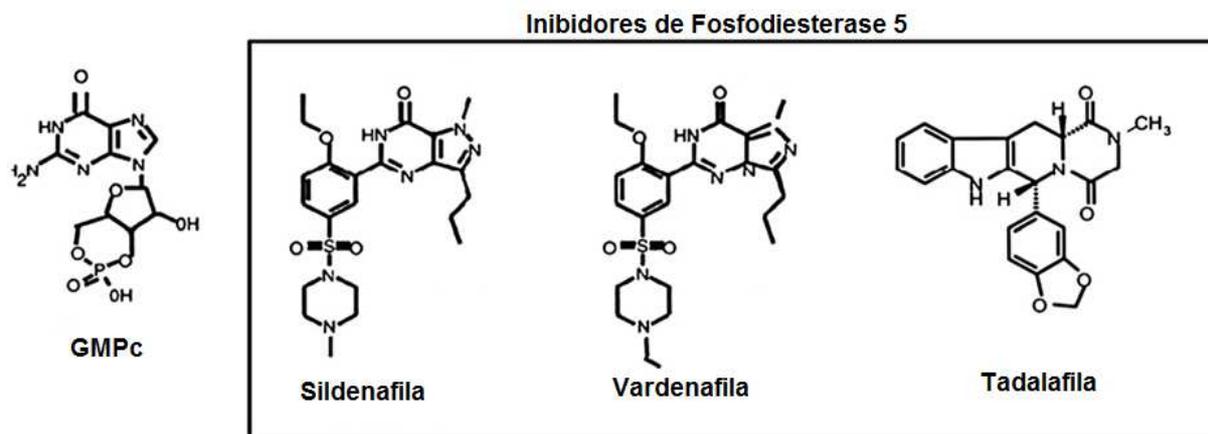


Figura 1. Estrutura molecular do monofosfato de guanósina cíclico e inibidores da fosfodiesterase tipo 5. GMPc: monofosfato de guanósina cíclico.

Os inibidores da PDE5 são análogos estruturais do GMPc que promovem inibição competitiva das fosfodiesterases com alta seletividade para a PDE5 (11), acarretando vasodilatação nos corpos cavernosos via aumento do GMPc/óxido nítrico com grande efetividade na correção da disfunção erétil (10, 12-14).

Apesar de apresentarem o mesmo mecanismo de ação e alta especificidade para a PDE5, a sildenafil, vardenafil e tadalafila possuem diferentes tempos de ação, potência farmacológica e efeitos clínicos. Outra diferença está na especificidade. A sildenafil e a vardenafil apresentam, respectivamente, 10 e 15 vezes maior especificidade pela PDE5 do que pela PDE6 ocular, enquanto a especificidade da tadalafila é 700 vezes maior pela PDE5 do que pela PDE6 (15). Esse fator explica o menor efeito colateral ocular com tadalafila (16). Porém, enquanto sildenafil e vardenafil possuem baixa afinidade pela PDE11, a tadalafila é somente 5 vezes mais específica para PDE5 do que pela PDE11 (Bischoff, 2004). Dessa forma, esses 3 fármacos podem exercer algum efeito adicional sobre outras vias sinalizadoras celulares.

FISIOLOGIA DA EREÇÃO E DISFUNÇÃO ERÉTEL

A disfunção erétil é caracterizada pela incapacidade de se obter e manter uma ereção peniana suficiente para uma relação sexual satisfatória. A patologia afeta cerca de 200 milhões de homens em todo o mundo e a idade é a variável mais fortemente associada com o desenvolvimento de

disfunção erétil (12,14). Além da idade e fatores psicológicos, o desenvolvimento de disfunção erétil ocorre como efeito secundário de muitas patologias, principalmente aquelas relacionadas com disfunção endotelial, destacando-se as doenças cardiovasculares, hipertensão e diabetes (7). Álcool, fumo e efeitos secundários a alguns tipos de medicamentos também são causas potenciais para o seu desenvolvimento. A aterosclerose é a causa de aproximadamente 50% dos casos de disfunção erétil (4,7) e o diabetes mellitus está associado com alta prevalência da disfunção em idade precoce (6). A disfunção erétil é ainda um dos principais efeitos colaterais de fármacos antidepressivos que inibem a reabsorção de serotonina (8).

Uma vez que as causas da disfunção erétil são bastante variáveis, diferentes procedimentos são utilizados para o tratamento, tais como fármacos por diferentes vias, próteses, terapia psicosssexual, cirurgias da artéria ou veia peniana, entre outros. Os fármacos inibidores da enzima PDE5, sildenafil, vardenafil e tadalafila, surgiram como tratamento de primeira linha para a disfunção erétil, pois apresentam efeito satisfatório, facilidade de administração, segurança, entre outros benefícios (3). Entretanto, para escolher o tratamento adequado para a disfunção erétil é fundamental diagnosticar a sua causa e compreender a fisiologia da ereção peniana.

O processo de ereção ocorre pela entrada e retenção de sangue nos corpos cavernosos do pênis por meio de relaxamento da musculatura lisa trabecular e vasodilatação das artérias que irrigam os

corpos cavernosos. O aumento no fluxo de sangue arterial preenche os espaços das trabéculas cavernosas, os quais se expandem e comprimem as veias laterais penianas impedindo a saída do sangue e resultando em ereção do pênis. Esse processo é coordenado por meio de fatores neuronais e vasculares e o mecanismo está ilustrado na figura 2 (10, 13). O estímulo sexual (tato, visão, olfato) é transmitido aos corpos cavernosos por meio de impulsos nervosos que chegam ao pênis via neurônios NANC (não-adrenérgicos e não-colinérgicos) e neurônios colinérgicos. O estímulo via neurônios NANC resulta em liberação do mensageiro óxido nítrico (NO) nos terminais dos axônios cavernosos e o estímulo colinérgico resulta em liberação de

acetilcolina, que por sua vez estimula a liberação de NO pelas células endoteliais no corpo cavernoso. O NO hidrofóbico permeia as células da musculatura lisa e estimula a enzima citosólica guanilato ciclase, que converte GTP em GMPc, o segundo mensageiro. O GMPc estimula proteína cinase dependente de GMPc (PKG), que modifica a atividade de enzimas e canais iônicos por fosforilação. Esse processo resulta em abertura de canais de potássio, sequestro de cálcio no retículo endoplasmático e bloqueio do influxo de cálcio extracelular. O resultado final é a redução na concentração citosólica de cálcio e, conseqüentemente, relaxamento das células musculares lisas do corpo cavernoso, vasodilatação das artérias e ereção.

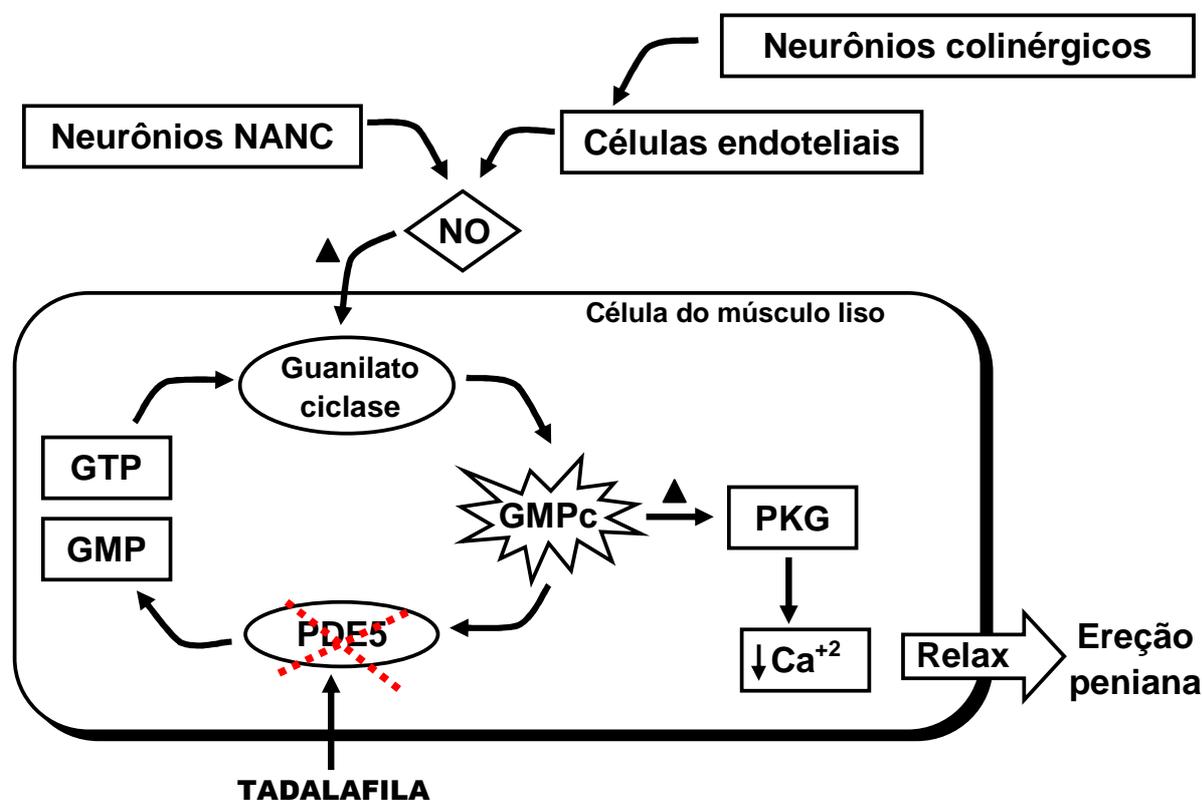


Figura 2. Mecanismo farmacológico da ereção peniana e ação da tadalafila. NO: óxido nítrico; PKG: proteína quinase dependente de GMPc; NANC: não-adrenérgico e não-colinérgico; PDE5: fosfodiesterase tipo 5; Relax: relaxamento.

Na ausência do estímulo sexual, caem os níveis de NO e diminui a formação de GMPc. Os níveis de GMPc são adicionalmente reduzidos pela enzima fosfodiesterase, que degrada o GMPc à GMP. Dessa forma, a ereção só ocorre na presença do estímulo sexual. A sildenafil, vardenafila e tadalafila facilitam e prolongam a ereção por inibir as enzimas fosfodiesterases e, conseqüentemente,

manter elevado os níveis de GMPc formados pelo estímulo sexual. Entretanto, esses fármacos só estimulam a ereção na presença do estímulo, ou seja, quando ocorrem aumentos nos níveis de NO e GMPc (10).

USO TERAPÊUTICO DOS INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE

A presença da PDE5 em outros tecidos e células, além dos corpos

cavernosos, ajuda-nos a compreender não apenas alguns efeitos colaterais, mas também o fato de o uso terapêutico dos inibidores de fosfodiesterase não ser restrito ao tratamento da disfunção erétil.

Uma vez que a enzima PDE5 também é encontrada em outros tecidos, como o músculo liso visceral e vascular, a ação dilatadora dos fármacos desse tipo tem sido utilizada para o tratamento da hiperplasia prostática benigna e hipertensão arterial pulmonar (17, 18). Estudos recentes vêm demonstrando ainda que um dos inibidores de PDE5 como a tadalafila apresenta: a) efeito cardioprotetor ao reduzir o tamanho do infarto induzido em ratos por injúria de isquemia/reperfusão do miocárdio (19-21), b) proteção contra perda auditiva (22), c) melhora da captação de glicose em pacientes diabéticos por aumentar tanto a secreção de insulina quanto a sensibilidade à insulina (23, 24). Em relação a pacientes diabéticos e/ou portadores de síndrome metabólica, o uso de inibidores de PDEs como a tadalafila tem apresentado resultados promissores (23, 25). Além disso, foi recentemente demonstrado que a inibição da PDE5 no cérebro melhora a consolidação da memória rápida de informações sobre objetos (26).

Ao mesmo tempo em que a ampla distribuição da PDE5 contribui para a ampliação dos efeitos biológicos dos fármacos, é importante enfatizar que a possibilidade deles inibirem outras PDEs deve ser considerada. Por exemplo, a PDE6 está presente exclusivamente na retina dos olhos e distúrbios visuais podem ocorrer como efeito colateral do tratamento. Ainda, a inibição das fosfodiesterases que são inespecíficas em relação ao substrato podem também aumentar a concentração intracelular de AMPc e afetar as vias de sinalização dependente de AMPc (11).

REFERÊNCIAS

- (1) CHENG, J.; GRANDE, J.P. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (PDE) inhibitors: novel therapeutic agents for renal disease. **Exp Biol Med**, v. 232, p. 38-51. 2007.
- (2) LORENZETTI, R. **Método de quantificação de nucleotídeos por HPLC-MS/MS e avaliação da atividade de análogos de sildenafil sobre**

FOSFODIESTERASES E AMP_c E/OU GMP_c NO FÍGADO

O fígado é um órgão metabólico por excelência e as vias sinalizadoras dependentes de AMPc e GMPc são utilizadas para regular diversas vias do metabolismo energético hepático. A glicogenólise e gliconeogênese são estimuladas no fígado por aumentos na concentração de AMPc em resposta aos hormônios epinefrina e glucagon (27, 28). Experimentos com hepatócitos isolados de ratos demonstraram que o NO inibe a síntese e estimula a oxidação hepática de ácidos graxos de forma dependente de GMPc e PKG (29). A participação do AMPc e GMPc nas vias sinalizadoras hepáticas é ainda reforçada pela presença de diferentes isoenzimas da fosfodiesterase neste tecido: PDE1, PDE2, PDE3 e PDE11 (Tabela 1). Contudo, embora seja considerado um inibidor específico da PDE5, a sildenafil apresenta efeitos sobre o metabolismo hepático, o que sugere que esse fármaco atue nas PDE1, PDE2, PDE3 e PDE11. Em concordância, a sildenafil inibiu a gliconeogênese a partir de alanina em hepatócitos isolados de ratos (30) e a administração de sildenafil intraperitoneal inibiu a glicogenólise hepática em ratos (31).

Considerando também que os fármacos inibidores da PDE5, por serem administrados por via oral, atuam diretamente no fígado antes de apresentar efeitos sistêmicos, é importante destacar a relação fosfodiesterases/ segundos mensageiros AMPc e GMPc e metabolismo hepático.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

fosfodiesterase. 2007. 99f. Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP, 2007.

- (3) BELLA, A.J.; BROCK, G.B. Tadalafil in the Treatment of Erectile Dysfunction. **Current Urology Reports**, v. 4, p. 472-478. 2003.

- (4) BLUMENTALS, W.A.; GOMEZ-CAMINERO, A.; JOO, S.; VANNAPPAGGARI, V. Should erectile dysfunction be considered as a marker for acute myocardial infarction? Results from a retrospective cohort study. **Int J Impot Res**, v. 16, p. 350–353. 2004.
- (5) DAUGAN, A.; GRONDIN, P.; RUAULT, C.; LE MONNIER DE GOUVILLE, A.C.; COSTE, H.; KIRILOVSKY, J.; HYAFIL, F.; LABAUDINIÈRE, R. The discovery of tadalafil: a novel and highly selective PDE5 inhibitor. **J Med Chem**, v. 46, p.4525-4532. 2003.
- (6) KORENMAN, S.G. Epidemiology of erectile dysfunction. **Endocrine**, v. 13, p. 87-91. 2004.
- (7) RABINDRA, G. Erectile dysfunction. **InnovAiT**, v. 3, p. 44 – 47. 2010.
- (8) ROSEN, R.C.; LANE, R.M.; MENZA, M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. **J Clin Psychopharmacol**, v.19, p. 67–85. 1999.
- (9) ROSEN, R.C.; MCKENNA, K.E. PDE-5 inhibition and sexual response: pharmacological mechanisms and clinical outcomes. **Annu Rev Sex Res**, v. 13, p. 36-88. 2002.
- (10) WRIGHT, P.J. Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. **Intl J Clin Pract**, v. 60, p. 967–975. 2006.
- (11) BISCHOFF, E. Potency, selectivity, and consequences of nonselectivity of PDE inhibition. **Int J Impot Res**, v. 16, p. S11–S14. 2004.
- (12) DOGGRELL, S. Do vardenafil and tadalafil have advantages over sildenafil in the treatment of erectile dysfunction? **Int J Impot Res**, v. 19, p. 281-295. 2007.
- (13) GRATZKE, C.; ANGULO, J.; CHITALEY, K.; DAI, Y.T.; KIM, N.N.; PAICK, J.S.; SIMONSEN, U.; ÜCKERT, S.; WESPES, E.; ANDERSSON, K.E.; LUE, T.F.; STIEF, C.G. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction. **J Sex Med**, v. 7, p.445-475. 2010.
- (14) LAUMANN, E.O.; PAIK, A.; ROSEN, R.C. Sexual dysfunction in United States: prevalence and predictors. **JAMA**, v. 281, p. 537-544. 1999.
- (15) ROSEN, R.C.; KOSTIS, J.B. Overview of phosphodiesterase 5 inhibition in erectile dysfunction. **Am J Cardiol**, v. 92 (Supl), p. 9M-18M. 2003.
- (16) SEFTEL, A.D. Phosphodiesterase type 5 inhibitor differentiation based on selectivity, pharmacokinetic and efficacy profiles. **Clinical Cardiology**, v. 27, p. 14–19. 2004.
- (17) DMOCHOWSKI, R.; ROEHRBORN, C.; KLISE, S.; XU, L.; KAMINETSKY, J.; KRAUS, S. 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**, v. 183, p. 1092-1097. 2010.
- (18) GALIË, N.; BRUNDAGE, B.H.; GHOFrani, H.A.; OUDIZ, R.J.; SIMONNEAU, G.; SAFDAR, Z.; SHAPIRO, S.; WHITE, R.J.; CHAN, M.; BEARDSWORTH, A.; FRUMKIN, L.; BARST, R.J. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. **Circulation**, v. 119, p. 2894-2903. 2009.
- (19) SALLOUM, F.N.; CHAU, V.Q.; HOKE, N.N.; ABBATE, A.; VARMA, A.; OCKAILI, R.A.; TOLDO, S.; KUKREJA, R.C. Phosphodiesterase-5 inhibitor, tadalafil, protects against myocardial ischemia/reperfusion through protein-kinase g-dependent generation of hydrogen sulfide. **Circulation**, v. 120, p. S31-36. 2009.
- (20) SESTI, C.; FLORIO, V.; JOHNSON, E.G.; KLONER, R.A. The phosphodiesterase-5 inhibitor tadalafil reduces myocardial infarct size. **Int J Impot Res**, v. 19, p. 55–61. 2007.
- (21) TAKIMOTO, E.; CHAMPION, H.C.; LI, M.; BELARDI, D.; REN, S.; RODRIGUEZ, E.R. et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. **Nat Med**, v. 11, p. 214–222. 2005.
- (22) LAYMAN, W.; ZUO, J. An unheard benefit of phosphodiesterase inhibition. **Nature Med**, v. 18, p. 252–259. 2012.
- (23) JANSSON, P.A.; MURDOLO, G.; SJÖGREN, L.; NYSTRÖM, B.; SJÖSTRAND, M.; STRINDBERG, L.; LÖNNROTH, P. Tadalafil increases muscle capillary recruitment and forearm glucose uptake in women with type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 53, p. 2205–2208. 2010.
- (24) HILL, K.D.; ECKHAUSER, A.W.; MARNEY, A.; BROWN, N.J.

- Phosphodiesterase 5 inhibition improves β -cell function in metabolic syndrome. **Diabetes Care**, v. 32, p. 857-859. 2009.
- (25) LUGNIER, C. PDE inhibitors: a new approach to treat metabolic syndrome? **Current Opinion in Pharmacology**, v.11, p. 698–706. 2011.
- (26) PRICKAERTS, J.; SIK, A.; VAN STAVEREN, W.C.; KOOPMANS, G.; STEINBUSCH, H.W.; VAN DER STAAY, F.J.; DE VENTE, J.; BLOKLAND, A. Phosphodiesterase type 5 inhibition improves early memory consolidation of object information. **Neurochem Int**, v.45, p. 915-928. 2004.
- (27) CONSTANTIN, J.; SUZUKI-KEMMELMEYER, F.; YAMAMOTO, N.S.; BRACHT, A. Production, uptake and metabolic effects of cAMP in the bivascularly perfused rat liver. **Biochem Pharmacol**, v. 54, p. 1115-1125. 1997.
- (28) VICENTINI, G.E.; LOPEZ, C.H.; CONSTANTIN, J.; BRACHT, A. Modeling the transformation of exogenously supplied [3H]cAMP in the perfused rat liver. **Res Comm Mol Pathol**, v. 107, p. 297-309. 2000.
- (29) GARCÍA-VILLAFRANCA, J.; GUILLÉN, A.; CASTRO, J. Involvement of nitric oxide/cyclic GMP signaling pathway in the regulation of fatty acid metabolism in rat hepatocytes. **Biochem Pharmacol**, v. 65, p. 807-812. 2003.
- (30) ABDOLLAHI, M.; CHAN, T.S.; SUBRAHMANYAM, V.; O'BRIEN, P.J. Effects of phosphodiesterase 3,4,5 inhibitors on hepatocyte cAMP levels, glycogenolysis, gluconeogenesis, and susceptibility to a mitochondrial toxin. **Mol Cell Biochem**, v. 252, p. 205-211. 2003.
- (31) HOSEINI, S.; ESMAILY, H.; MOHAMMADIRAD, A.; ABDOLLAHI, M. Effects of sildenafil a phosphodiesterase 5 inhibitor on rat liver cell key enzymes of gluconeogenesis and glycogenolysis. **Int J Pharmacol**, v. 2, p. 280-285. 2006.

Enviado: 11/03/2013

Revisado: 27/01/2017

Aceito: 27/01/2017