

PROSPECTIVE STUDY OF SODIUM NITROPRUSSIDE IN PHARMACOLOGICALLY INDUCED ERECTION

WALTER J. BESTANE, MAURÍCIO C. BESTANE, NEY A. RAMOS

Department of Urology, Ana Costa Hospital, Santos, SP, Brazil

ABSTRACT

Purpose: The pharmacologically induced erection by self-injection therapy is a worldwide accepted treatment for erectile dysfunction. Prostaglandin E₁ (PGE₁) or the combination of PGE₁ and other drugs are the most widely used vasoactive drugs for erection therapy. The sodium nitroprusside (SN), a strong vasoactive agent due to the nitric oxide liberation, has been used with variable results in doses up to 940 mcg. The purpose of this paper is to check the efficacy and safety of the SN in the pharmacologically induced erection.

Materials and Methods: Twenty-five patients with erectile dysfunction who had experienced intracavernous pharmacotherapy with a mixture of PGE₁, papaverine and chlorpromazine for at least 3 months were evaluated. Under a signed consent, they were asked to use in at least two opportunities the self-injection of nitroprusside 1-mg.

Results: A total of 22 patients completed the standardized protocol and was asked to fill in a questionnaire comparing the response of the drugs used. Although erectile response to SN was statistically significant weaker when compared to PGE₁ mixture ($p = 0.007$), 8 patients (36%) decided to continue its use, 10 patients returned to the PGE₁ mixture injection and the other 4 patients were not quite sure about the best choice. Painful erection was reported as mild in both treatments. Two out of 8 patients, who continued the use of SN, reported that in spite of its weaker effect, the erection induced by this drug seemed to be more natural, occurring a new erection if they were stimulated again. No side effects were reported by any patient.

Conclusions: Because SN is a low cost, safety and effective drug, that does not demand refrigeration to stock, its use may be recommended as an alternative in the pharmacologically induced erection.

Key words: penis; penile erection; impotence; nitric oxide; nitroprusside

Braz J Urol, 27: 155-158, 2001

INTRODUÇÃO

A fármaco-ereção através de auto-injeções é um método alternativo válido e reconhecido internacionalmente para o tratamento da disfunção erétil de qualquer etiologia (1). A prostaglandina, isolada ou associadamente, é a droga mais utilizada para esse fim, principalmente pela baixa incidência de efeitos colaterais, como fibrose do corpo cavernoso e priapismo (2). Muitas outras drogas, entretanto, têm sido propostas para esse fim, e dentre elas o nitroprussiato de sódio, que demonstrou um fraco desempenho para a maioria dos autores. O presente trabalho é um estudo prospectivo que solicitou a 25

pacientes, já habituados a auto injeções com uma associação de prostaglandina (PGE₁), clorpromazina e papaverina, que utilizassem em duas ocasiões o NS, 1 mg, e depois respondessem a um breve questionário relatando o seu efeito, reações colaterais e dor na aplicação, comparativamente à droga a que estavam habituados. No final, deveriam dizer qual a droga que passariam a usar após o teste.

MATERIAL E MÉTODOS

Os 25 pacientes convidados a participar do estudo, escolhidos de forma aleatória independentemente da provável etiologia da disfunção erétil, que

não foi anotada nesse trabalho, eram esclarecidos a respeito da ação do NS, de sua prévia existência no mercado para o tratamento de crises hipertensivas e da sua falta de aprovação até o presente para o fim proposto, apesar de experiência anterior, no Brasil, bem sucedida, sendo-lhes solicitado que assinassem um termo de consentimento informado. Tratava-se de pacientes já habituados, há pelo menos 3 meses, a utilizar auto-injeções no corpo cavernoso poucos minutos antes das relações, com uma solução contendo, por ml, 4 mcg de PGE1, 1 mg de clorpromazina e 10 mg de papaverina, aplicando cada um o volume que lhe fosse mais conveniente até um máximo de 1 ml, o que variou nesse grupo de 0.3 a 1.0 ml. A proposta que lhes era feita era de que levassem para casa, sem custo, 2 doses de 0.5 ml com 1 mg de NS para serem usadas em 2 ocasiões diferentes, com intervalo mínimo de 1 dia, aplicando-as no corpo cavernoso da mesma forma a que estavam habituados, 10 a 15 minutos antes de uma relação sexual pretendida. O medicamento foi manipulado pelos autores a partir do NS fornecido pelo fabricante (Nitrop, marca registrada do Laboratório Hypofarma Ltda.) em frascos de cor âmbar com 50 mg em 2 ml de volume. Utilizando frascos esterilizados escuros, devido à sensibilidade da droga à luz, fazia-se, em quarto apenas iluminado com lâmpada infravermelha, um acréscimo de 23 ml de água destilada, obtendo-se um total de 25 ml de solução, dividida em 2 frascos de 12.5 ml, contendo 2 mg de NS por ml. A dose recomendada para cada aplicação, como já foi dito, era de 1 mg ou 0.5 ml (cada paciente levava 1 ml, suficiente para 2 aplicações). Recomendava-se que a solução fornecida tinha validade máxima de 90 dias. Esse prazo baseia-se na experiência prévia dos autores, sem comprovação laboratorial, a ser oportunamente fornecida pelo fabricante.

A resposta erétil ao medicamento e seus efeitos colaterais (média das aplicações anteriores da associação de PGE1 e das 2 doses fornecidas de NS) deveriam ser relatados num breve questionário de auto preenchimento, onde o paciente anotava o grau de ereção de 0 a 4, sendo 0 a ausência total de resposta e 4 a ereção máxima, o tempo de duração em minutos de uma ereção suficiente para penetração e a intensidade da dor na aplicação, sendo 0 nenhuma dor e 4 uma dor muito forte. No final havia um espaço para anotação de quaisquer observações ou efeitos colaterais. Trazendo o questionário respondido o paciente teria direito, como prêmio de participação, a 10 doses do produto que escolhesse para seu uso habitual após o teste, fosse a associação de PGE1 ou o NS.

RESULTADOS

Dos 25 pacientes que aceitaram participar do estudo 22 trouxeram a resposta ao questionário e 3 não retornaram (Table).

Grau de Ereção

A média da resposta erétil, para um máximo de 4, relatada para a associação de PGE1 foi de 3.45 e para o NS 2.4. Em 16 pacientes a primeira teve um efeito mais forte que o NS, sendo igual em 6. Separando os pacientes em 2 subgrupos, um de ereção de 0 a 2 e outro de 3 a 4, obteve-se, através do teste de Fisher, um melhor desempenho da associação de PGE1 em relação ao NS ($p = 0.007$).

Tempo de Duração

A ereção adequada para penetração durou uma média de 100 +/- 13 minutos com a PGE1 asso-

Table - Questionnaire applied to the patients. The results are the mean values ($N = 22$).

	Drug 1 Associated with Prostaglandin	Drug 2 Sodium Nitroprusside
Grade of erection: 0 to 4	3.45	2.4 ($p = 0.007$)
Pain: 0 to 4	1.5	1.2 (no significant)
Time of erection adequate for penetration (minutes)	100	54 ($p = 0.007$)

ciada e 54 +/- 9 minutos com o NS (erro padrão, teste t pareado, $p = 0.007$), sendo de 240 e 150 minutos o tempo máximo relatado para cada droga, respectivamente. Com relação ao NS, a associação de PGE1 durou mais tempo para 14 pacientes, igual para 4 e menos para outros 4.

Dor na Aplicação

Para um máximo de 4, a dor relatada na aplicação das injeções de prostaglandina associada e de NS foi de 1.5 e 1.2 respectivamente, não tendo havido diferença significativa pelo teste de Fisher. Em 10 pacientes a dor foi maior com a prostaglandina, em 8 foi igual e em 4 foi menor.

Preferência após o Teste

Dez pacientes preferiram continuar com a mesma droga a que estavam habituados, 8 optaram pelo NS, 2 ficaram em dúvida e 2 não responderam a essa questão. Dos 8 que optaram pelo NS, 2 deles o fizeram apesar do efeito erétil mais fraco, alegando que a ereção produzida era "mais natural", pois lhes permitia a retomada da ereção quando novamente estimulados.

Efeitos Colaterais

Não houve citação de quaisquer efeitos colaterais nesse grupo de estudo.

DISCUSSÃO

O NS é um produto sintético que libera óxido nítrico, ativador do GMP cíclico, que por sua vez, reduzindo a concentração do íon cálcio, tem o efeito de relaxar a musculatura lisa, agindo como potente vasodilatador. Pode ser diluído água destilada, soro fisiológico ou glicose a 5% e conservado à temperatura ambiente ao abrigo da luz, em vidros de cor âmbar. A dose máxima recomendada para administração endovenosa é de 10 mcg/kg/min ou o máximo de 3.5 mcg/kg em infusões rápidas. Sua ação se dá em 1 a 10 minutos, sendo rapidamente metabolizado, liberando cianeto e tiocianato, que poderão produzir efeitos tóxicos quando superadas as doses máximas recomendáveis, principalmente em uso prolongado, por efeito cumulativo (3). No caso de aplicações de

drogas vasoativas intracavernosas, deve-se levar em conta que a sua liberação para a circulação sistêmica provavelmente é bastante retardada, como foi comprovado por Hakenberg et al. (4), em cujo estudo a papaverina e a fentolamina atingiram picos séricos após 1 minuto da injeção endovenosa e apenas após 20 a 30 minutos da injeção intracavernosa.

A utilização do NS como relaxante do corpo cavernoso foi testada in vitro pela primeira vez por Bush et al. em 1992 (5) e em animais por Trigo-Rocha et al. (6). Outros autores fizeram observações clínicas, com resultados geralmente pobres, porém com doses de até 600 mcg (7,8). Já Martinez-Pineiro et al. (9), em 95, propõe que o NS, apesar de ter atuação mais fraca do que a prostaglandina, tem efetivamente algumas vantagens como a detumescência após o orgasmo, o baixo custo e ausência de priapismo. Julgamos importante relatar um caso de lipotímia que tivemos num teste de ereção farmacológica com NS em que foi aplicada inadvertidamente uma dose de 1.3 mcg, estando o paciente em posição ortostática, não tendo sido medida a pressão arterial durante o episódio.

Um detalhe importante com a utilização do NS é a capacidade, relatada por 2 dos pacientes dessa série, de obter nova ereção quando reestimulados, após algum tempo. Não encontramos explicação para esse fato, relatado por 2 dos pacientes dessa série, a não ser que quando isso ocorreu a droga já havia se dissipado. Observe-se que 8 pacientes optaram pelo NS ao final do estudo, apesar de que em apenas 6 o efeito erétil dessa droga se comparou ao da associação de PGE1, tendo sido mais fraco nos demais. Isso corrobora a idéia que alguns pacientes nos transmitem, de que a ereção com o NS lhes parece "mais natural".

Sendo baixo o custo da droga em relação ao da prostaglandina, não sendo necessária refrigeração e não apresentando efeitos colaterais importantes, o NS se constitui numa alternativa válida para a fármaco ereção.

CONCLUSÃO

A resposta erétil à dose de 1 mg de NS em aplicação intracavernosa mostrou-se significativa-

mente mais fraca do que a uma associação de PGE1 com papaverina e clorpromazina ($p = 0.007$) e também de menor duração, 54 ± 13 contra 100 ± 9 minutos (erro padrão com $p = 0.007$), sendo a dor discreta e praticamente igual para as 2 drogas. Apesar de seu efeito mais modesto, o NS satisfaz 8 pacientes (36%) que o elegeram como sua droga de escolha, 2 deles alegando que a ereção por ele provocada parece ser mais natural, permitindo uma nova ereção quando novamente estimulados.

Sendo uma droga de baixo custo, praticamente sem efeitos colaterais, sem priapismo e não necessitando refrigeração, pode ser recomendada como uma alternativa válida para a fármaco-ereção.

Dr. Paulo Maccagnan realizou as análises estatísticas.

REFERÊNCIAS

1. Stalck W, Hasun R, Marberger M: Intravenous injection of prostaglandin E1 in impotent men. *J Urol*, 140: 66-68, 1988.
2. Kunelius P, Lukarunen O: Intracavernous self injection of prostaglandin E1 in treatment of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*, 11: 21-24, 1999.
3. Guerra JP, Queiroz FP, Feitosa GS: Vasodiladores, Anti-hipertensivos e Antianginosos. In: Zanini, Oga (eds.), *Farmacologia Aplicada*. São Paulo, Atheneu, 4ª ed., pp. 163-182, 1969.
4. Hakenberg O, Weterauer U, Koppermann U, Lühmann R: Systemic pharmacokinetics of papaverine and phentolamine: comparison of intravenous and intracavernous application. *Int J Impot Res*, 2: 247-248, 1990.
5. Bush PA, Aronson WJ, Buga GM, Rajfer J, Ignarro LJ: Nitric oxide is a potent relaxant of human and rabbit corpus cavernosum. *J Urol*, 147: 1650-1655, 1992.
6. Trigo-Rocha F, Martinez-Pineiro L, Donatucci CF, Hsu GL, Lue TF, Tanagho EA: Sodium nitroprusside: physiologic effects as a nitric oxide donor in three species. *Int J Impot Res*, 7: 49-56, 1995.
7. Brock G, Breza J, Lue TF: Intracavernous sodium nitroprusside: inappropriate impotence treatment. *J Urol*, 3: 864-8676, 1993.
8. Tarhan F, Kuyumcuoglu U, Kolsuz A, Ozgul A, Cangunen O: Effect of intracavernosal sodium nitroprusside in impotence. *Urol Int*, 56: 211-214, 1966.
9. Martinez-Pineiro L, Lopes-Tello J, Alonso Dorrego JM, Cisneros J, Cuervo E, Martinez-Pineiro JA: Preliminary results of a comparative study with intracavernous sodium nitroprusside and prostaglandine E1 in patients with erectile dysfunction. *J Urol*, 153: 1487-1490, 1995.

Received: November 28, 2000

Accepted after revision: April 20, 2001

Correspondence address:

Dr. Walter Bestane
Avenida Conselheiro Nébias, 443
Santos, SP, 11045-001, Brazil
Fax: ++ (55) (13) 3232-3011
E-mail: wbestane@zaz.com.br