



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE - PPGCS

ALBERTO SOUZA PAES

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS OFTALMOLÓGICAS E PSICOFÍSICAS
DE POPULAÇÃO MASCULINA RELACIONADAS AO USO DE INIBIDORES DE
FOSFODIESTERASE-5**

Macapá-AP

2018

ALBERTO SOUZA PAES

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS OFTALMOLÓGICAS E PSICOFÍSICAS
DE POPULAÇÃO MASCULINA RELACIONADAS AO USO DE INIBIDORES DE
FOSFODIESTERASE-5**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amapá – Unifap, na área de concentração em Saúde Pública e Epidemiologia, como requisito de aprovação para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maira Tiyomi Sacata Tongu Nazima.

Macapá-AP

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca Central da Universidade Federal do Amapá
Elaborado por Mara Patrícia Corrêa Garcia – CRB-2/1248

Paes, Alberto Souza

Estudo das alterações clínicas oftalmológicas e psicofísicas de população masculina relacionadas ao uso de inibidores de fosfodiesterase-5/Alberto Souza Paes; Orientadora, Maira Tiyomi Sacata Tongu Nazima. – Macapá, 2018.

56 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Amapá, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

1. Disfunção erétil. 2. Inibidores de fosfodiesterase. 3. Tadalafila. 4. Alterações oftalmológicas. I. Nazima, Maira Tiyomi Sacata Tongu, orientadora. II. Fundação Universidade Federal do Amapá. III. Título.

617.7 P126e
CDD. 22 ed.

ALBERTO SOUZA PAES

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS OFTALMOLÓGICAS E PSICOFÍSICAS
DE POPULAÇÃO MASCULINA RELACIONADAS AO USO DE INIBIDORES DE
FOSFODIESTERASE-5**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amapá - Unifap, na área de concentração em Saúde Pública e Epidemiologia, como requisito de aprovação para obtenção de título de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maira Tiyomi Sacata Tongu Nazima.

DATA DE APROVAÇÃO: 23/08/2018

Prof^o. Dr^o. Givago da Silva Souza

Examinador Titular Externo
Universidade Federal do Pará

Prof^a. Dr^a. Eliza Maria da Costa Brito Lacerda

Examinadora Titular Externa
Universidade Federal do Pará

Prof^o. Dr^o. Emerson Augusto Castilho Martins

Examinador Titular Interno
Universidade Federal do Amapá

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maira Tiyomi Sacata Tongu Nazima.

Universidade Federal do Amapá

Macapá-AP

2018

DEDICATÓRIA

Esta obra é um produto de muita dedicação e trabalho. Espero que este produto venha contribuir e somar ao conhecimento científico, e estimular jovens pesquisadores, a vencer as barreiras; que são inúmeras; nesse caminho de produzir ciência no nosso país.

Dedico essa obra a minha esposa Luciana, aos meus filhos Amanda, Augusto e Alberto Junior para que possam crescer a cada dia em espírito e em verdade. A minha querida mãe Terezinha Paes, em retribuição a sua dedicação com a educação de seus filhos a meu pai Francisco Paes e ao meu tio Alberto Paes in memoriam.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu Deus, pela graça de ter saúde, e a disposição para continuar aprendendo e a humildade de entender que precisamos saber muito mais.

A minha coordenadora Prof^a Dr^a Maira Tongu que permitiu abrir meus horizontes, não medindo esforços para nos ajudar a chegar ao final deste trabalho.

Ao meu amigo Prof. Thiago, sempre parceiro em todos os momentos.

A minha primeira Prof^a Diana Dárc Pereira, a quem agradeço pelas primeiras lições e sabatinas de tabuada.

Agradeço a minha mãe, por todos os valores de vida transmitidos, pela sua dedicação em formar todos os filhos.

A minha esposa pela compreensão nos momentos de stress, vividos no perfazer da construção desta obra.

RESUMO

PAES, A. S. **Estudo das alterações oftalmológicas e Psicofísicas em população masculina, relacionadas ao uso de inibidor de Fosfodiesterase tipo 5**. 2018. 65f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Amapá, Amapá, 2018.

Trata-se de estudo clínico observacional, com o intuito de analisar as alterações oftalmológicas e psicofísicas em população masculina em tratamento para disfunção erétil em uso de inibidor de fosfodiesterase 5 (tadalafila 20mg) com idade entre 33 e 59 anos, sem história prévia de cirurgia no olho, não diabéticos, sem hipertensão arterial ou hipertensos controlados. Foram analisados os seguintes parâmetros antes e após 12 horas da ingestão da droga: história clínica, pressão arterial braquial, pulso radial, pressão intraocular (PIO) bilateral, acuidade visual. Em seguida realizados testes de discriminação de cores de Fansworth-Munsell D15 e Lantony D15 e por último, avaliação da espessura da camada da retina utilizando a tomografia de coerência óptica (OCT). Os dados foram analisados pelo software *statistical package for the social sciences for Windows* versão 22.0 (SPSS 22.0). De uma amostra de 30 pacientes (média de idades $49,4 \pm 6,7$ anos) foram detectados efeitos adversos visuais em 19%. Ocorreram redução na pio sem significancia estatística ($p = 0,233$), redução significativa na pressão arterial diastólica pós uso do medicamento ($p = 0,004$), quanto aos dados da oct, apenas se observaram diferenças significativas no quadrante superior interno (sup inn) do olho esquerdo ($p = 0,023$) e no quadrante superior externo (sup ext) do olho esquerdo ($p = 0,038$). Em relação ao teste de Fansworth-Munsell D15, os valores médios do Índice de confusão de cores (icc), do índice de confusão (c-index) e do índice de seletividade (s-index) nas cores saturadas diminuíram entre o controle e o pós-medicação. No entanto, as diferenças apenas foram significativas no icc-olho direito ($p = 0,012$) e no c-index-olho direito ($p = 0,027$). Em relação ao teste de Lantony d15 apenas se observaram diferenças significativas no c-index-olho esquerdo ($p = 0,048$). O estudo demonstrou que a tadalafila apresenta efeitos adversos, podendo causar diminuição da pressão diastólica, e comportou-se com bastante segurança ocular devido sua baixa especificidade para FDE-6 presente quase exclusivamente na retina.

Palavras-chaves: Disfunção Erétil; Tadalafila; Alterações oftalmológicas.

ABSTRACT

PAES, A. S. **Study of ophthalmological and Psychophysical changes in male population related to the use of phosphodiesterase inhibitors type 5**. 2018. 65f. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Amapá, Amapá, 2018.

Observational clinical study with the aim to evaluate ophthalmological and Psychophysical changes in male population related to the use of phosphodiesterase inhibitors type 5 (tadalafil 20mg) with age 33-59 years old, without previous ophthalmological surgical intervention, in non-diabetic non-hypertensive men or those with controlled systemic arterial hypertension. The following parameters were analyzed before and after 12 hours of use of the medication: medical history, brachial blood pressure, radial pulse, bilateral intraoptical pressure (IOP) and visual acuity. Then some tests were performed: Fansworth-Munsell D15 color discrimination and Lantony D15 and, at last, evaluation of retinal layer thickness by optic coherence tomography (OCT). Data analysis was performed using Statistical Package for the Social Sciences for Windows Version 22.0 (SPSS 22.0). Visual adverse effects were reported in 19% in a population of 30 men (mean age 49.4 ± 6.7 years old). There was a reduction in IOP ($p=0.023$) but just the reduction in diastolic arterial blood pressure after the medication was statistically significant ($p=0.004$). OCT data showed significantly differences in internal upper quadrant of left eye ($p=0.023$) and in external upper quadrant of left eye ($p=0.038$). Fansworth-Munsell D15 test data, mean values of Color Confusion Index (CCI), the Confusion-Index (C-Index) and the Selectivity Index (S-Index) of saturated colors reduced before and after the use of tadalafil with statistical importance of right eye-CCI ($p=0.012$) and right eye-C-Index ($p=0.027$). Lantony D15 test showed statistically difference in left eye-C-Index ($p=0.048$). The study demonstrated that tadalafil has adverse effects and may cause a decrease in diastolic pressure. It has an ocular safety due to its low specificity for PDE-6, which present almost exclusively in the retina.

KeyWords: Erectile Dysfunction; Tadalafil; Ophthalmic changes.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Valores médios da PIO OD e da PIO OE em mmHg antes e após a administração de tadalafila. As barras representam o IC a 95%.....35
- Figura 2** – Valores médios da PA sistólica, da PA diastólica (ambas em mmHg) e do pulso (em batimentos por minuto). As barras representam o IC a 95%.....36
- Figura 3** – Representação do VTM através do exame de tomografia de coerência óptica no período pré e pós uso de 20 mg de tadalafila.....39
- Figura 4** – Representação do MF através do exame de tomografia de coerência óptica no período pré e pós uso de 20 mg de tadalafila.....40
- Figura 5** – Representação do volume da fóvea e quadrantes internos e externos, através do exame de tomografia de coerência óptica no período pré e pós uso de 20 mg de tadalafila40
- Figura 6** – Resultados do teste de Fansworth-Munsell D15 . Comparação dos valores do índice de confusão de cor (A), C-index (B) e S-index (C) dos pacientes no período de pré e pós uso da medicação. Boxplote são representados pela mediana, 1º e 3º quartis, mínimo e máximo. Os círculos brancos representam o valor individual de cada sujeito da amostra. As cores azul e amarela representam os pacientes no período pré e pós-uso de medicação, respectivamente. Os asteriscos exibem aonde teve diferença estatística. Houve melhora na discriminação da visão de cores nos pacientes após o uso da medicação para o índice de confusão de cor ($p = 0,0206$) e C-index ($p = 0,0282$).....43
- Figura 7** – Resultados do teste de Lanthony D-15d. Comparação dos valores do índice de confusão de cor (A), C-index (B) e S-index (C) dos pacientes no período de pré e pós uso da medicação. Boxplote são representados pela mediana, 1º e 3º quartis, mínimo e máximo. Os círculos brancos representam o valor individual de cada sujeito da amostra. As cores azul e amarela representam os pacientes no período pré e pós-uso de medicação, respectivamente. Os asteriscos exibem aonde teve diferença estatística. Houve melhora na discriminação da visão de cores nos pacientes após o uso da medicação para o C-index ($p = 0,0466$).....45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Perfil de seletividade dos IFDE-5 em homens com DE IC50 em nmol....	20
Tabela 2 – Caracterização e comparação da PIO OD e da PIO OE entre o controle e pós-medicação (N=30).....	34
Tabela 3 – Tabela 3: Caracterização e comparação da PA sistólica, PA diastólica e pulso entre o controle e pós-medicação (N=30).....	35
Tabela 4 Frequência de sintomas adversos encontrados após a administração de 20 mg de tadalafila	37
Tabela 5 – Descrição estatística dos parâmetros estimados do mapa da espessura macular através do exame de tomografia de coerência óptica dos pacientes no período de pré e pós uso da medicação.....	38
Tabela 6 – Descrição estatística dos parâmetros da CFNR estimados através do exame de tomografia de coerência óptica dos pacientes no período de pré e pós uso da medicação (UNIDADE:1 μ M=0,001MM).....	41
Tabela 7 – Descrição estatística dos parâmetros de índice de confusão de cor, C-index e S-index estimados através do teste Fansworth-Munsell D15 dos pacientes no período pre e pós medicação.....	42
Tabela 8 – Descrição estatística dos parâmetros de índice de confusão de cor, C-index e S-index estimados através do teste Lanthony D-15d dos pacientes no período de pré e pós uso da medicação.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AO	Avaliação Oftalmológica
CFNR	Camada de Fibras Nervosas Retinianas
cGMP	Monofosfato de Guanosina Cíclico
cAMP	Adenosina-monofosfato-cíclico
CI ₅₀	Concentração inibitória média
DE	Disfunção Erétil
EPE	Estudo populacional do Envelhecimento (EPE)
EVSB	Estudo da Vida Sexual do Brasileiro
F	Fóvea
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FDE	Fosfodiesterase
FM D15	Farnsworth Munsell D1
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
ICC	Índice de Confusão de Cor
IFDE	Inibidores de Fosfodiesterase
IMC	Índice de Massa Corporal
MF	Mínimo Foveal
MIE	Mácula Inferior Externo
MII	Mácula Inferior Interno
MMAS	Massachusetts male Aging study
MNE	Mácula Nasal Externo
MNI	Mácula Nasal Interno
MSE	Mácula Superior Externo
MSI	Mácula Superior Interno
MTE	Mácula Temporal Externo
MTI	Mácula Temporal Interno
NAION	Neuropatia Ótica Isquêmica Não Arterítica
NAION	Neuropatia Ótica Isquêmica Não Arterítica
NIHCDP	<i>National Institutes of Health Consensus Development Panel</i>
NO	Óxido nítrico
OCT	Retinografia e Tomografia de Coerência Óptica

PIO	Pressão Intraocular
PIO	Pressão Intraocular
SMD	Descolamento Seromacular Idiopático
SNC	Sistema Nervoso Central
VTM	Volume Total da Mácula

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	17
2.1	FUNÇÃO VISUAL E PAPEL DAS ENZIMAS FOSFODIESTERASES.....	22
2.2	PAPEL DOS INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE NO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL.....	23
2.3	AS FOSFODIESTERASES E OUTRAS DOENÇAS ALVO.....	24
3	OBJETIVOS.....	26
3.1	OBJETIVO GERAL.....	26
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	27
4.1	ÁREA DE ESTUDO.....	27
4.2	TIPO DE ESTUDO/MÉTODO.....	27
4.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	27
4.4	PERÍODO DE ESTUDO.....	27
4.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	28
4.6	INSTRUMENTO DE PESQUISA.....	28
4.7	COLETA DE DADOS.....	28
4.7.1	Anamnese.....	29
4.7.2	Avaliação Oftalmológica.....	30
4.7.3	Avaliação Psicofísica.....	31
4.8	ANÁLISE DOS DADOS.....	32
5	RESULTADOS.....	34
6	DISCUSSÃO.....	46
7	CONCLUSÃO.....	50
	REFERÊNCIAS.....	51
	APÊNDICES.....	58

1 INTRODUÇÃO

Até a década de 80, a inserção de próteses penianas, era uma opção bem estabelecida, no tratamento da disfunção erétil (DE), independente de ter causa orgânica ou não orgânica. Nesse período grandes avanços ocorreram na investigação e tratamento da DE, especificamente o descobrimento da injeção intracorpórea de Papaverina, o que causou uma redução nas indicações de implantes penianos (GEPI-ATTE, 1990).

Os primeiros estudos relacionando os inibidores de fosfodiesterase 5 (FDE-5) e DE foram realizados pela empresa Pfizer em 1993 e publicados em 1996. Em 27 de março de 1998, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou para uso clínico o citrato de sildenafil, a primeira droga oral realmente eficaz no tratamento da DE. Logo este medicamento tornou-se um sucesso de vendas, com milhões de homens tratados para DE ao redor do mundo. Alguns anos depois, novos medicamentos desse mesmo grupo foram desenvolvidos para o tratamento da DE; tadalafila e Valdenafila em 2003 e mais recentemente, lodernafila e uderafila, todos disponíveis no Brasil (AZZOUNI, 2011).

Os Inibidores de Fosfodiesterase 5 (IFDE-5)) (Sildenafil, tadalafila, Valdenafila) têm sido utilizados amplamente no tratamento da Disfunção erétil, nas últimas décadas. Desde a liberação da primeira droga desse grupo (Sildenafil) um pequeno número de pacientes tem experimentado eventos visuais adversos, incluindo neuropatia óptica não arterítica isquêmica (NAION) (LATIES, 2009).

Esses medicamentos exercem seu papel inibindo a FDE-5 expressada na musculatura lisa dos sinusóides dos corpos cavernosos, facilitando a ereção. Um efeito visual secundário indesejável ocorre devido à inibição da FDE-6 presente somente na retina (STOCKMAN, 2007).

As Enzimas Fosfodiesterases (FDE) estão relacionadas a vários processos fisiológicos amplamente distribuídos pelo corpo. Exercem papéis fisiológicos substanciais na ereção peniana e na função visual. Atualmente são conhecidos 11 grupos de isoenzimas, abrangendo mais de 50 isoformas, incluindo o mais recentemente identificado descrito FDE4A11 (WALLACE et al., 2005). A atividade FDE é encontrada em todas as células do corpo humano, embora com diferenças na sua distribuição nos tecidos entre as 11 isoenzimas. Isso permitiu que fossem

desenvolvidos muitos possíveis alvos terapêuticos a cada dia mais seletivos (LUGNIER, 2005).

Cada um desses medicamentos apresentam diferentes especificidades para FDE-5, mas também agem em menor intensidade em outras FDEs como a FDE-6. Em relação à especificidade dessas drogas em inibir as FDEs, quanto menor sua concentração (IC50: Concentração necessária para inibir 50% da enzima) necessária para inibir a enzima alvo maior sua especificidade e vice versa. Dessa forma o sildenafil, tadalafila e valdenafil são altamente específicos para FDE-5 e diferentes especificidades para FDE-6 e FDE-11. No caso da FDE-6, o sildenafil tem dez vezes menor sensibilidade para as FDE-6 em cones e bastonetes em relação à FDE-5. Já no caso do Tadalafila esta droga é 700 vezes menos específica para FDE de bastões e 1400 menos específica para as FDE-6 contidas nos cones. Além de apresentar menos risco para efeitos visuais que o sildenafil. A especificidade da tadalafila para FDE-11 é elevada justificando as queixas de dor muscular mais frequentemente com uso desta droga do que com sildenafil (GRESSER, 2002).

A importância da DE está na sua alta prevalência e no fato de causar grande impacto negativo na auto estima dos homens. A prevalência da Disfunção Erétil (DE) em homens com mais de 40 anos é de 50%, causando um grande impacto na qualidade de vida no homem, já que nessa fase da vida, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e a aterosclerose são as principais causas de DE com prevalência combinada de 68% segundo estudo com base no Índice internacional de Função erétil (IIEF-5) realizado com pacientes na faixa de idade entre 34 a 75 anos (TEIXEIRA, 2012).

Outras comorbidades presentes nesta fase da vida têm também um grande impacto, assim, a taxa de DE entre Diabéticos fica entre 35% e 75% (OWIRED, 2011; ABDO, 2007).

A ereção depende de relaxamento do músculo liso dos sinusóides cavernosos, de um fluxo arterial e de uma contenção venosa eficiente nas vênulas dos corpos cavernosos. Assim várias patologias podem interferir nesse mecanismo como hipertensão arterial, diabetes melitus, tabagismo, dislipidemia, doenças neurológicas, distúrbios hormonais, uso crônico de medicamentos e distúrbios psicológicos. As causas de DE são de origem psicogênica, orgânica ou uma associação de ambas. As causas psicogênicas mais comuns incluem: ansiedade de

desempenho, transtornos psiquiátricos (ansiedade e depressão) além de conflitos no relacionamento. Em relação a fatores orgânicos, há causas vasculares, endócrinas, neurológicas, relacionadas a drogas e intervenções urológicas (WILLIE, 2006; MCVARY, 2012; SWERDLOFF, 2012).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

A disfunção erétil foi definida pela *National Institutes of Health Consensus Development Panel (NIHCDP)*, no ano de 1993, como “incapacidade recorrente de obter e manter uma ereção que permita atividade sexual satisfatória”. Não constitui uma doença, mas a manifestação sintomatológica de patologias isoladas ou associadas, ou resultante do tratamento dessas.

As causas de DE são de origem psicogênica, orgânica ou uma associação de ambas. As causas psicogênicas mais comuns incluem: ansiedade de desempenho, transtornos psiquiátricos (ansiedade e depressão) além de conflitos no relacionamento. No que refere aos fatores orgânicos, citam-se causas vasculares, endócrinas, neurológicas, relacionadas a drogas e intervenções urológicas (WILLIE, 2006; MCVARY, 2012; SWERDLOFF, 2012).

A DE é a disfunção sexual mais prevalente em homens com mais de 40 anos. O estudo como maior relevância epidemiológica já realizado foi o *Massachusetts Male Aging study* (MMAS), entre 1987 e 1989. Nesse estudo foi utilizada uma amostra aleatória de 1290 homens, de 40 a 70 anos, em 11 cidades randomizadas do Estado de Massachusetts nos Estados Unidos da América (EUA). Os resultados mostraram uma prevalência global de DE de 52%, sendo 17% classificados de grau leve, 25% de grau moderado e 10% de grau severo. Esse mesmo estudo revelou que a idade foi importante fator de risco: 12,4 casos/1000 homens aos 40 anos, 29,8 casos/1000 homens aos 50 anos de idade e 46,4/1000 homens aos 60 anos. Embora seja evidente o aumento dos casos com a idade, a DE não é uma consequência inevitável do envelhecimento.

No Brasil três grandes estudos epidemiológicos sobre DE já foram realizados. O primeiro deles foi realizado em 2000, estudo do comportamento sexual do brasileiro (ECOS) com amostra de 2835 participantes, maiores de 18 anos e residentes em sete capitais brasileiras. Destes 46,2% queixaram-se de DE (ABDO, 2002). O segundo Estudo da Vida Sexual do Brasileiro (EVSB), conduzido entre 2002 e 2003, analisou 2862 homens com mais de 40 anos e encontrou taxa de DE foi 45,1% (ABDO, 2006). O último estudo realizado em 2006, denominado de Estudo Populacional do Envelhecimento (EPE), entrevistou 5751 homens com mais de 40

anos provenientes de 18 capitais e do Distrito Federal com resultado que 43,6% da amostra com DE (ABDO, 2007).

Assim de acordo com estes estudos pode-se admitir que o valor de 50% represente a prevalência de DE em homens com mais de 40 anos de idade. Em termos de população brasileira representa aproximadamente 16 milhões de homens.

Os processos anatômicos e funcionais mostram que a ereção depende de relaxamento do músculo liso dos sinusóides cavernosos, de um fluxo arterial e de uma contenção venosa eficiente nas vênulas dos corpos cavernosos (GARRAFA, 2010). Várias doenças podem interferir nesse mecanismo como HAS, diabetes mellitus, tabagismo, dislipidemia, doenças neurológicas, distúrbios hormonais, uso crônico de medicamentos e distúrbios psicológicos (LUE, 2013).

A HAS leva à DE pela redução da ação do Óxido Nítrico (NO) substância responsável pela vasodilatação dos sinusóides penianos. A associação de HAS e diabetes faz dobrar o risco de o paciente ser portador de DE (PERTICONE, 2005; ROMERO, 1999).

A doença de Peyronie e a fratura peniana podem causar DE, pois podem levar à fuga venosa peniana impedindo a oclusão venosa necessária na manutenção da rigidez peniana durante a ereção (LUE, 2012; MULLINS, 2014).

Como causas endócrinas citam-se a diabetes mellitus, a síndrome metabólica e o hipogonadismo do adulto (BUZIN, 2010; SWERDLOFF, 2012).

A taxa de DE entre diabéticos fica entre 35% a 75% (OWIREDU, 2011; ABDO CHN, 2007). Sendo a fisiopatologia da DE nesse caso resultante das complicações da diabetes como doenças vasculares, hipertensão arterial sistêmica, obesidade e neuropatia (CHITALEY, 2009).

O baixo controle glicêmico leva a complicações vasculares. Como as artérias cavernosas têm um calibre menor que as artérias coronarianas, a obstrução das artérias cavernosas levando à queixa de DE, constitui fator preditivo para eventos cardiovasculares com antecedência de vários anos (SOUZA, 2011).

No Diabetes mellitus o descontrole glicêmico prolongado leva à glicação não enzimática de proteínas plasmáticas e de células do endotélio. Isso pode inativar a ação do NO, impedindo a vasodilatação do endotélio dependente. Também há uma grande liberação de radicais livres que ao reagir com NO gera um potente oxidante (peroxinitrito) (WAJCHENBERG, 2002).

Homens portadores de Síndrome Metabólica também têm maior probabilidade de desenvolver DE e o tabagismo aumenta a prevalência de DE em duas vezes devido às alterações endoteliais e ao estresse oxidativo produzido nas células. O uso crônico de nicotina provoca uma diminuição crônica e indisponibilidade de NO (TEIXEIRA, 2012).

Com relação ao uso de álcool, doses pequenas provocam um aumento do desejo sexual e da ereção (efeito vasodilatador), mas o uso abusivo pode levar à sedação, diminuição da libido e causar disfunção sexual transitória. Já no alcoolismo crônico, a lesão hepática resultante causa decréscimo nos níveis de testosterona e um aumento dos níveis de estrogênios, podendo causar neuropatia alcoólica (LUE, 2012).

Dentre as intervenções urológicas a prostatectomia radical realizada para câncer de próstata, é a principal causa de DE no homem. Pode reduzir a ereção em até 60% dos pacientes submetidos a esse procedimento dentro de dois anos e até 80% em oito anos (HAN, 2010; RESNICK, 2013).

As FDE constituem um grupo de moléculas, distribuídos em todos os tecidos do corpo humano, com várias funções de sinalização celular, como fosforilação de proteínas, transdução, modulação de enzimas através da ativação da proteína G. Sua principal função é encerrar o sinal do segundo mensageiro nucleotídeo cíclico. (BEAVO et al., 1970)

A Concentração Inibitória Média (CI_{50}) expressa a concentração necessária para inibir 50% da atividade da enzima. Quanto à especificidade das drogas utilizadas para inibir a enzima alvo, quanto menor sua CI_{50} maior sua especificidade e vice versa. Dessa forma o sildenafil, tadalafila e valdenafil são altamente específicos para FDE-5 e diferentes especificidades para FDE-6 e FDE-11. No caso da FDE-6, o sildenafil tem 10 vezes menos sensibilidade para as FDE-6 em cones e bastonetes em relação a FDE-5. No caso do Tadalafila esta droga é 700 vezes menos específica para FDE de bastões e 1400 menos específica para as FDE-6 contida nos cones. Apresenta menos risco para efeitos visuais que o sildenafil. A especificidade da tadalafila para FDE-11 é elevada justificando as queixas de dor muscular mais frequentemente com uso desta droga do que com sildenafil, conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1. Perfil de seletividade dos IFDE-5 em homens com DE (CI₅₀ em nmol.)

ISOENZIMA FDE	SILDENAFILA CI₅₀ NMOL(X VEZES MAIS SELETIVEL)	TADALAFILA CI₅₀ NMOL(X VEZES MAIS SELETIVEL)	VALDENAFIL CI₅₀ NMOL(X VEZES MAIS SELETIVEL)
FDE-1	281(80)	>30000(>4450)	70(500)
FDE-2	>30000(8570)	>100000(>14800)	6200(44290)
FDE-3	16200(4630)	>100000(>14800)	>1000(>7140)
FDE-4	7680(2190)	>100000(>14800)	6100(43570)
FDE-5	3,5(1)	6,7(1)	0,14 (1)
FDE-6 (BASTÃO)	37(11)	1260(187)	3,5 (25)
FDE-6(CONES)	34(10)	1300(193)	0,6 (4)
FDE-7 A	21300(6090)	>100000(>14800)	>30000(>214000)
FDE-8 A	29800(8510)	>100000(>14800)	>30000(>21400)
FDE-9 A	2610(750)	>100000(>14800)	581(4150)
FDE-10 A	9800(2800)	>100000(>14800)	>3000(>21200)
FDE-11 A	2730(780)	37 (5)	162 (1160)

Fonte: Gresser U. 2002

CI₅₀ = Índice de concentração(nmol) em que 50% da enzima alvo é inibida.

Atualmente são conhecidas 11 famílias de FDE englobando 50 isoformas desta enzima. Sua distribuição e densidade variam entre os diversos tecidos. As FDE catalisam a degradação de cAMP (Adenosina-monofosfato-cíclico) e cGMP (Monofosfato de Guanosina Cíclico), nas formas inativas e não cíclicas que constituem segundos mensageiros intracelulares (PORST, 2004).

O estímulo sexual leva à excitação do Sistema nervoso parasimpático, e este induz a liberação de óxido nítrico, o qual desencadeia o aumento na produção de cGMP. Este causa relaxamento do músculo liso cavernoso, provocado pela redução de concentração intracelular de cálcio, culminando com o aumento do fluxo arterial da região e levando à ereção. Em condições normais o cGMP é inativado pela fosfodiesterase-5. Os medicamentos da família dos inibidores de fosfodiesterase agem impedindo a inativação do cGMP, mantendo altas concentrações desse segundo mensageiro que continua exercendo sua função fisiológica no tecido, permitindo a desfoforilação das cadeias leves miosínicas e consequentemente relaxamento do musculo liso, vasodilatação, aumento do fluxo local. Mas essa inibição é seletiva e temporária; os inibidores de FDE não afetam a ereção nos momentos em que não se usa a medicação. Esses efeitos vasodilatadores causam preocupação na clínica; pois embora os miocitos ventriculares sejam dependentes

de FDE-1 (e não de FDE-5) a hipotensão arterial é o motivo de preocupação na prática clínica. O sildenafil tem pequena seletividade, 1000x menor para as FDE 2 encontradas principalmente no córtex adrenal, FDE-3 (músculo liso, plaquetas e miocárdio) e FDE-4 (linfócitos do cérebro e do pulmão). Apresenta seletividade moderada (80x menor) para FDE 1 (encontradas em músculo liso, rins e cérebro) e uma seletividade ainda maior para as FDE-6 encontradas nas células fotorreceptoras da retina (SARRIS, 2016).

Os efeitos colaterais relacionados ao uso desse grupo de medicamentos, costumam ser transitórios e de leve intensidade. Os mais frequentes são: cefaleia, rubor facial, dispepsia e congestão nasal. Dor lombar e mialgia são mais frequentes com o uso do Tadalafi (CODEVILLA CF, 2013; SHINLAPAWITTAYATORN, 2005; ANDERSEN, 2007).

Os eventos adversos mais prevalentes devidos ao uso de IFDE-5, com necessidade de tratamento foram: dor de cabeça (15,3%), dispepsia (11,0%), infecção (10%), dor nas costas (7,3%), rinite (6,5%), síndrome da gripe (6,2%) dor (6,1%) e procedimentos cirúrgicos (6,0%). Em geral, 5,4% descontinuaram prematuramente o uso devido a eventos adversos (PORSH, 2004).

Outro efeito adverso possível dos inibidores de FDE-5 é a perda de visão transitória ou até mesmo permanente. Devido uma afecção denominada neuropatia óptica isquêmica não arterítica. Embora não se tenha certeza sobre o mecanismo e o papel dos IFDE-5, nota-se que o tadalafila tem um menor efeito na FDE-6 (retinianos) em relação ao Sildenafil e Valdenafil, mostrando uma baixa probabilidade de efeitos colaterais da visão em relação aos dois (0,1% para o tadalafila contra 3% do sildenafil).

Entretanto o efeito na visão é transitório e raro. Os inibidores de FDE-5 são metabolizados pelo sistema citocromo CYP3A4. Dessa forma, drogas como Ritonavir, Saquinavir e outras drogas metabolizadas por essa via, como o cetoconazol retardam a metabolização desses inibidores de FDE-5 aumentando seus níveis plasmáticos (SARRIS, 2016).

2.1 FUNÇÃO VISUAL E PAPEL DAS ENZIMAS FOSFODIESTERASES

No Brasil, os medicamentos do grupo de inibidores de Fosfodiesterase são encontrados principalmente o sildenafil, tadalafila e vardenafil. Esses inibidores se diferenciam basicamente na potência em inibir a enzima FDE-5, nas propriedades farmacocinéticas como a velocidade de absorção, meia vida plasmática e duração do efeito, além do prejuízo na absorção ao ingerir o medicamento com alimentos e se assemelham na sua contra indicação formal em associação com nitratos (CHONG, 2009).

No que tange ao Tempo de Concentração máxima em horas, este é de uma hora para Sildenafil e vardenafil e de duas horas para o tadalafila. O início de Ação é de 15 minutos à uma hora para o Sildenafil e Vardenafil e de 15 minutos a duas horas para o Tadalafila. Apenas o tadalafila não sofre interferência na absorção ao ser tomado com alimentos. Em relação a efeitos adversos, a cefaléia, rubor cutâneo e dispepsia são queixas comuns entre os usuários dos três tipos aqui citados de IFE-5. A mialgia é muito mais relacionada ao uso do tadalafila, sendo esta uma causa de abandono de tratamento. Deve-se ter precaução em associar com antiarrítmicos apenas no caso do vardenafil. Deve-se ressaltar que os três tipos de IFE-5 são totalmente contra indicados em pacientes que estão em uso de Nitratos (CHONG, 2009).

Os fotorreceptores presentes na retina são de dois tipos, bastonetes e cones, com distribuição, estrutura e especialização diferentes. Os bastonetes apresentam maior quantidade de pigmento cromóforo, e têm o mesmo tipo deste, e são responsáveis pela visão escotópica (obscuridade). Já os cones estão em menor número, mas são muito mais sensíveis à estimulação pela luz, e sua localização na fóvea otimiza sua função, e seu tempo de resposta é dez vezes mais rápido que o dos bastonetes. São responsáveis pela visão fotópica, apresentam três diferentes tipos de pigmentos com diferente sensibilidade à amplitude de onda eletromagnética (SALESSE, 2017).

Os cones-S são sensíveis a ondas de pequena amplitude e correspondem à cor azul; os cones-M, com sensibilidade intermediária, correspondem a luz verde e os cones-L com sensibilidade a ondas de maior amplitude, correspondem ao feixe de luz vermelha. Esses fotorreceptores são responsáveis pela absorção do fóton de

luz e transdução deste em potencial de ação de membrana que é transmitido para outras células da retina e outras células nervosas até o cérebro; o cromóforo de pigmentos visuais presentes em cones e bastonetes é um isômero da vitamina A. A absorção de luz por este cromóforo causa isomerização neste e uma cascata de transdução que leva à hiperpolarização na membrana do fotorreceptor. Após ser isomerizado o cromóforo dos bastonetes é regenerado pelas células pigmentares da retina e nos cones pelas Células da glia de Müller num processo chamado de Ciclo visual (SALESSE, 2017).

2.2 PAPEL DOS INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE NO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

Os primeiros estudos relacionando os inibidores de FDE-5 e DE foram realizados pela empresa Pfizer em 1993 e publicados em 1996. Em 1998, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou para uso clínico o citrato de sildenafil; a primeira droga para uso oral no tratamento da DE. Alguns anos depois, novos inibidores foram desenvolvidos, tadalafila, valdenafil ambos em 2003, e, mais recentemente, Lodenafil e Udenafil, todos também disponíveis no Brasil (AZZOUNI, 2011).

Na literatura, desde a década de 90, há muitos estudos sobre os efeitos adversos de inibidores de fosfodiesterase no tratamento da disfunção erétil, envolvendo a sildenafil e um menor número de relatos envolvendo a tadalafila (AZZOUNI, 2011). Os estudos são realizados geralmente durante períodos que variam de semanas a meses. O presente estudo traz um diferencial de estudo dos efeitos agudos em pacientes recentemente diagnosticados com Disfunção erétil, sem uso prévio deste tipo de medicamento.

O tratamento da DE de primeira linha é baseado em três pilares; o controle das comorbidades associadas; psicoterapia sexual e o tratamento farmacológico com inibidores de fosfodiesterase. Como tratamentos de segunda e terceira linha para esta disfunção, podem ser citadas respectivamente drogas vasoativas

intracavernosas (Alprostadil 20mg) e as próteses penianas semirrígidas e flexíveis (GRESSER, 2002).

A ereção resulta de eventos neurais no SNC como no SN periférico e eventos vasculares. O estímulo sensitivo para ereção é levado pelo nervo podendo até o cone medular centro reflexo na medula espinhal, onde se conecta com fibras do sistema nervoso autônomo parassimpático, cuja resposta surge como vasodilatação das artérias penianas, aumentando o fluxo para os corpos cavernosos. Estímulos psíquicos também são levados ao SNC através de estímulos táteis visuais e fantasias sexuais (SHARON, 2013).

Se houver uma lesão acima do cone medular sem afetar a cauda equina não ocorre a ereção psicogênica. Nesse caso, dá-se apenas a ereção reflexa, mas quando há lesão ao nível do cone medular ou na cauda equina, não ocorre ereção reflexa podendo persistir a ereção psicogênica (ANTUÑA, 2008).

Após o estímulo sexual chegar ao SNA parassimpático, este promove liberação de óxido nítrico, ao nível dos corpos cavernosos, o qual desencadeia uma maior produção de cGMP. Este por sua vez leva ao relaxamento do músculo liso, provocado pela maior eliminação de cálcio do meio intracelular das fibras de músculo liso, o que causa um aumento no fluxo arterial da região, que leva à ereção (SARRIS et al., 2016).

2.3 AS FOSFODIESTERASES E OUTRAS DOENÇAS ALVO

A atividade da FDE pode ser encontrada em todas as células do corpo humano, apresentando diferenças específicas entre os tecidos, embora haja uma diferença na sua distribuição entre as 11 isoenzimas. Esse fato permitiu desenvolver possíveis alvos terapêuticos, a cada dia mais seletivos. Sua descoberta ocorreu por Henry Hyde Salter em 1886 ao observar a melhora que a cafeína produzia em um paciente asmático (LUGNIER, 2005)

Esse efeito broncodilatador da cafeína foi atribuído a ação inibidora da fosfodiesterase. Ficou demonstrado que a cafeína causa um efeito broncodilatador através de um efeito inibidor da fosfodiesterase, embora seja considerado um fraco inibidor. Posteriormente foram surgindo análogos da cafeína, como a teofilina, a qual

foi introduzida na terapia dos pacientes asmáticos. Na medida em que foram desenvolvidas novas pesquisas a cerca das FDE; foi se compreendendo sua distribuição específica nos diversos tecidos humanos, permitindo surgir novos medicamentos para doenças alvo (BOSWELL, 2006).

Uma quantidade substancial de trabalhos por farmacologistas no Reino Unido foram realizados com foco na expressão tecidual, distribuição celular e modulação da função do tecido por inibição seletiva da isoenzima. Foram surgindo vários relatos do uso do cilostazol um inibidor de fosfodiesterase (IFDE) na prevenção da hipertrofia da íntima de vasos coronarianos levando a reestenose pós colocação de stents (LUGNIER, 2005).

A isoenzima fosfodiesterase-4 tem absoluta especificidade pela cAMP tornando essa isoenzima potencial efeito na terapia alvo nas doenças obstrutivas crônicas nas vias aéreas, incluindo Cilomilast e roflumilast (LUGNIER, 2005).

O desenvolvimento de inibidores de FDE-3 na terapia-alvo de doenças cardíacas tem alta afinidade inespecífica, embora seja dez vezes mais específica para a cAMP, pode hidrolisar cGMP. Assim, o cGMP atua efetivamente como inibidor competitivo para cAMP e consequentemente para IFDE-3. Como resultado de sua alta expressão tanto em vasculatura como em vias aéreas, a FDE-3 foi identificada como potencial alvo terapêutico para o tratamento de doenças cardiovasculares, assim como em asma, inibindo a agregação das Plaquetas (LUGNIER, 2005) além de induzir a lipólise (MANGANIPELL et al.,1995). Além disso, o efeito inequívoco de IFDE-3 como inotrópico positivo fornece forte razão para o desenvolvimento dessas drogas para o tratamento da doença cardíaca crônica (NICHOLSON et al.,1991).

Foi demonstrado que o cAMP suprime a ativação e inflamação de células e mediadores da inflamação nas células da microglia. A segmentação da FDE-4 pode ser uma opção terapêutica para reduzir a ativação da microglia em lesões do SNC e doenças neurodegenerativas (GHAVAMI, 2006).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as alterações clínicas oftalmológicas e psicofísicas em homens com diagnóstico recente de disfunção erétil antes e depois de dose aguda de inibidores de fosfodiesterase.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar possíveis alterações oftalmológicas através da tonometria, retinografia e tomografia de coerência óptica após o uso de tadalafila;
- Analisar eventuais alterações na visão cromática através do teste Fansworth-Munsell D15 e Lanthony D15;
- Verificar se os inibidores de FDE interferem na pressão intraocular;
- Correlacionar os achados de pressão intraocular com as manifestações clínicas;
- Observar os parâmetros clínicos e morfológicos (PIO, OCT) e correlacioná-los com parâmetros funcionais (psicofísicos).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 ÀREA DE ESTUDO

O presente estudo foi realizado no município de Macapá, no ambulatório de Urologia do hospital São Camilo e São Luiz, no Laboratório de Neurofisiologia visual da Universidade Federal do Amapá, e na clínica Vision de oftalmologia.

4.2 TIPO DE ESTUDO/MÉTODO

Estudo do tipo transversal, observacional com abordagem quantitativa.

4.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Este estudo inicialmente avaliou 34 homens com diagnóstico recente de disfunção erétil, mas somente 30 completaram as etapas do estudo, tendo sido excluídos dois por apresentarem diabetes mellitus e dois por apresentarem a pressão intraocular compatível com glaucoma assintomático. A amostra foi constituída por 30 pacientes com idades entre 33 e 59 anos. A média de idades foi de 49,4 anos com desvio-padrão de 6,7 anos.

4.4 PERÍODO DE ESTUDO

O estudo foi realizado nos meses de julho e agosto do ano de 2017.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos neste estudo, homens com idade entre 30 e 60 anos com diagnóstico recente de disfunção erétil e sem uso prévio de medicamentos para tratar a disfunção. Esses participantes não tinham antecedentes de cirurgia no olho. Não apresentaram história pregressa de doenças crônicas degenerativas e neurodegenerativas, que pudessem interferir na função visual, como o diabetes, hipertensão, glaucoma, doença de Parkinson e mal de Alzheimer.

Foram excluídos homens que apresentaram qualquer situação informada nos critérios de inclusão, além do uso de medicamentos que possam alterar transitoriamente a visão e portadores de daltonismo.

4.6 INSTRUMENTO DE PESQUISA

- 1- Ficha com dados clínicos e oftalmológicos.
- 2- Ficha para acompanhamento do teste Fansworth-Munsell D15.
- 3- Ficha para acompanhamento do Teste de Lanthony D15.

4.7 COLETA DE DADOS

Todos os procedimentos executados no presente estudo seguiram rigorosamente os preceitos éticos estabelecidos pela Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Amapá, sob o Protocolo nº. 63791717.8.0000.0003. Todos os participantes foram informados sobre a importância do estudo, seus objetivos, método de avaliação e aspectos bioéticos relacionados ao princípio da autonomia em participar do estudo, bem como os riscos e benefícios. Em seguida foi fornecida concordância por escrito por parte do participante em participar da pesquisa, através da assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

A fase de coleta de dados aconteceu no período de julho a agosto de 2017, e deu-se em duas etapas. Sendo a primeira etapa para estabelecer linha de base e no dia seguinte pela manhã, dentro de um período que compreende a meia vida conhecida do medicamento (17,5hs) os participantes retornavam para realizar exames após a ingestão de 20mg de tadalafila. A primeira etapa aconteceu antes do uso do medicamento e, consistiu em colher a história clínica por meio da ficha de anamnese, avaliação clínica oftalmológica através da refratometria, tonometria de aplanção, exame de fundo de olho através da retinografia e tomografia de coerência óptica.

Após o exame oftalmológico, procedeu-se a avaliação psicofísica (Fansworth-Munsell D15 e Lantony D15). Toda essa avaliação aconteceu no período da manhã. Após todos os procedimentos, os participantes foram orientados a ingerir um comprimido de Tadalafila às 22hs da noite de véspera da realização dos mesmos exames realizados para linha de base. No dia seguinte retornavam para o consultório para a segunda etapa de avaliação oftalmológica e psicofísica.

Na segunda etapa, foram realizados; anamnese focada nos eventos adversos, aferição da pressão arterial, pulso, Teste de discriminação de cores (Fansworth-Munsell D15 e Lantony D15), tonometria de aplanção para verificar se houve alteração da pressão intraocular, retinografia e OCT.

4.7.1 Anamnese

Como procedimento inicial, foi colhida a história clínica do participante por meio de uma ficha de anamnese, na qual, ele informou sua história pregressa e atual, incluindo seus antecedentes familiares. A ficha informou as variáveis a seguir: nome, idade, telefone para contato, tempo de início do uso de inibidores de fosfodiesterase, tipo e posologia, a percepção de efeitos adversos, informação se o participante toma algum medicamento, caso positivo, quais; se tem doenças subjacentes, se foi submetido a cirurgia oftálmica previamente ao estudo; se tem hipertensão arterial sistêmica, se tem glaucoma, peso altura e IMC; glicemia, registro dos seguintes sinais clínicos, PA e Pulso radial; antes e depois de ingerir o medicamento para disfunção erétil.

Dos 34 participantes que envolvidos, quatro foram excluídos, sendo dois por apresentarem diabetes mellitus tipo II diagnosticada no estudo e 2 por glaucoma assintomáticos. Conforme mencionado nos critérios de inclusão, os 30 participantes incluídos não apresentaram história de cirurgia no olho, não apresentaram histórico de hipertensão arterial, conforme aferição durante a coleta da história clínica e avaliação da glicemia de jejum.

4.7.2 Avaliação Oftalmológica

A realização da Avaliação Oftalmológica (AO) buscou descartar alterações patológicas oculares que poderiam alterar a fidedignidade dos resultados da avaliação, principalmente a retinopatia diabética, retinopatia hipertensiva e glaucoma, e observar possíveis alterações após a administração do medicamento. Nessa etapa, os participantes foram submetidos aos exames de Pressão Intraocular (PIO), Retinografia e Tomografia de Coerência Óptica (OCT).

Inicialmente, determinou-se a acuidade visual pela refratometria. Em seguida, realizou-se a medição da PIO, tendo sido administrada para esse procedimento uma gota de Fluoroceína sódica a 1% + Anestalcon (Cloridrato de Proximetacaína 5mg/ml), instilada em cada olho. Um por vez, dentro de uma sala com luminosidade reduzida, foi acomodado confortavelmente e realizada a aferição por meio do aparelho com Lâmpada Fenda XCEL 400 SLTT LAMP. HAAG-STRETT BERN, SWISS MADE.

Seguindo a avaliação oftalmológica, com o intuito de observar o fundo de olho através da retinografia e OCT, a pupila foi dilata a partir da instilação de três gotas de Fenilefrina a 10% + Tropicamida 10mg/ml (Mydriacyl), em cada olho e aguardaram-se de trinta a sessenta minutos para a realização desses exames. Após a dilatação da pupila, cada participante foi posicionado sentado confortavelmente em frente ao retinógrafo e teve a imagem retiniana captada através do aparelho Opto ADS 1,5 FA color com protocolo de captação de imagens coloridas e em preto e branco para melhor comparação de resultados.

Com o objetivo de identificar possíveis alterações morfológicas estruturais após a administração de tadalafila, os participantes foram submetidos ao exame de

OCT para análise das condições anatomopatológica da região macular disco óptico e camada de fibras nervosas da retina. As imagens foram registradas por meio de seis scanners da área macular e avaliadas pelos protocolos de análise RNFL Thickness (3.4) e RNFL THICKNESS AVERAGE ANALYSIS Report - 6.0.4 do aparelho STRATUS OCT (ZEISS) DIRECT CROSS-SECTIONAL IMAGING MODEL 3000 PATIENT MODULE gerando gráficos e dados referentes aos parâmetros por eles analisados.

Todos esses procedimentos foram realizados antes da administração do medicamento. No dia seguinte, seguiu-se à avaliação com verificação da PIO e exame com OCT. Nessa etapa, não houve avaliação por retinografia, de acordo com o entendimento oftalmológico, em função do curto tempo e dosagem única, o exame não mostraria alterações. Não havendo dessa forma, a necessidade para esse procedimento.

Ressalta-se que em função da necessidade de dilatar a pupila para examinar o fundo do olho, a avaliação psicofísica aconteceu antes da retinografia e OCT.

4.7.3 Avaliação Psicofísica

Da mesma forma que a avaliação oftalmológica, a avaliação psicofísica foi realizada antes e depois do uso do tadalafila. Para esse procedimento foram utilizados dois testes, o Fansworth-Munsell D15 e o Lanthony D15D.

- Teste de Fansworth-Munsell D15 e Teste Lanthony D15 Dessaturado

O teste psicofísico de Fansworth-Munsell D15, foi realizado através do Richmond Products, Minnesota, EUA composto por 16 peças coloridas de maior saturação cromática. Por sua vez, o teste psicofísico de Lanthony D15 dessaturado, por se tratar do mesmo fabricante, segue as mesmas características do Fansworth-Munsell D15 – Munsell D15, contudo, as 16 peças coloridas apresentam menor saturação cromática.

Em ambos os testes, o procedimento foi realizado monocularmente com o participante posicionado de forma sentada a uma distância de 50 centímetros da base do iluminador. A cabine iluminadora era composta de material antirrefletivo, fosco preto e lâmpada Mini LYNX Spiral 20W Luz Branca 127V Sylvania de modelo

P28441 com temperatura de cor 6500K. A mesa continha uma toalha preta para manter uma continuidade da superfície antirrefletiva. Inicialmente as peças coloridas a serem ordenadas foram organizadas em sequência, para que o examinado observasse a variação da saturação de cor.

Após a orientação acerca do objetivo do teste e procedimento de testagem, as peças, com exceção da primeira, denominada peça referência, foram distribuídas aleatoriamente pelo avaliador. Em seguida, o participante reordenou conforme orientação, o mais semelhante possível da sequência anteriormente mostrada. Para esta tarefa não fora estipulado tempo e os dados foram anotados em ficha específica e tratados estatisticamente pela rotina D15 Analysis para MATLAB, desenvolvida pelo laboratório de Neurofisiologia do Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, baseado no método de análise de Bowman e análise vetorial de Vingrys e King-Smith.

4.8 ANÁLISE DE DADOS

Os dados da tomografia de coerência óptica e dos testes FM D15 e Lanthony D 15 foram extraídos e analisados nos programas Microsoft Office Excel 2007, MATLAB R2012b e Bioestat versão 5.3.

Foi feita uma análise de estatística descritiva para os dados da tomografia de coerência óptica e dos testes FM D15 e Lanthony D-15d em que foram avaliadas as medidas de mediana, 1º e 3º quartis, e mínimo e máximo para os parâmetros de cada teste utilizado neste estudo. Os dados referentes aos olhos direito e esquerdo de cada teste foram unificados em todas as análises.

Para avaliar possíveis alterações morfológicas na visão dos pacientes decorrentes do uso da medicação no exame de tomografia de coerência óptica, foram comparados os seguintes parâmetros: volume total da mácula, mínimo foveal, espessura média da fóvea, e mácula temporal, superior, nasal, e inferior interna e externa usando o teste de Wilcoxon para amostras pareadas. Além disso, foi verificada a porcentagem de modificação destes parâmetros após o uso da medicação.

Para investigar possíveis alterações na discriminação de cores dos pacientes no período de pré e pós uso da medicação nos testes FM D15 e Lanthony D-15d, foram analisados os seguintes parâmetros: Índice de Confusão de Cor (ICC), C-index e S-index. Para avaliar a normalidade destes resultados, foi utilizado o teste Lilliefors, e em seguida o teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

O nível de significância do α foi de 0,05.

5 RESULTADOS

A amostra foi constituída por 30 participantes (60 olhos), com idades entre 33 e 59 anos (média $49,4 \pm 6,7$ anos). Todos apresentaram acuidade visual dentro dos parâmetros estabelecidos de 20/40, ou melhor, sendo que a totalidade dos participantes apresentou acuidade visual 20/20. Nenhum participante apresentou deficiência de visão de cor congênita (daltonismo). E nem história de retinopatia na avaliação do fundo de olho.

- Avaliação da Pressão intraocular

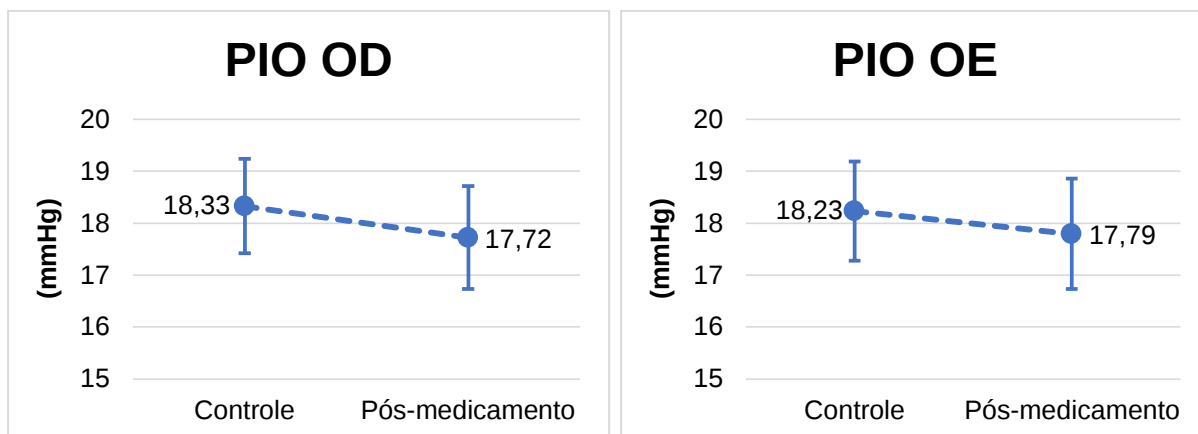
Os resultados mostram que, apesar de se observar uma redução, não existiram diferenças significativas ($p = 0,233$) na pressão intraocular do olho direito (PIO OD) entre o controle ($M = 18,33$ mmHg; IC95%: 17,42 - 19,24 mmHg) e o pós-medicação ($M = 17,72$ mmHg; IC95%: 16,73 - 18,72 mmHg). Também se observou uma redução na pressão intraocular do olho esquerdo (PIO OE), no entanto as diferenças não foram significativas ($p = 0,326$) entre o controle ($M = 18,23$ mmHg; IC95%: 17,28 - 19,19 mmHg) e o pós-medicação ($M = 17,79$ mmHg; IC95%: 16,73 - 18,86 mmHg). Na Tabela 2 são apresentados os resultados da comparação entre o controle e o pós-medicação da PIO OD e da PIO OE.

Tabela 2. Caracterização e comparação da PIO OD e da PIO OE entre o controle e pós-medicação (N = 30).

	CONTROLE	PÓS MEDICAMENTO	TESTE T DE STUDENT
PIO OD (mmHg)			
MÉDIA (DESVIO-PADRÃO)	18,33 (2,44)	17,72 (2,62)	$P = 0,233$
IC 95%	17,42 – 19,24	16,73 – 18,72	
FAIXA DE NORMALIDADE ⁽¹⁾	13,55 – 23,12		
PIO OE (mmHg)			
MÉDIA (DESVIO-PADRÃO)	18,23 (2,56)	17,79 (2,81)	$P = 0,326$
IC 95%	17,28 – 19,19	16,73 – 18,86	
FAIXA DE NORMALIDADE ⁽¹⁾	13,22 – 23,24		

(1) (-) média - 1,96 x desvio-padrão; (+) média + 1,96 x desvio-padrão.

Figura 1. Valores médios da PIO OD e da PIO OE em mmHg antes e após a administração de tadalafila. As barras representam o IC a 95%.



- Pressão Arterial

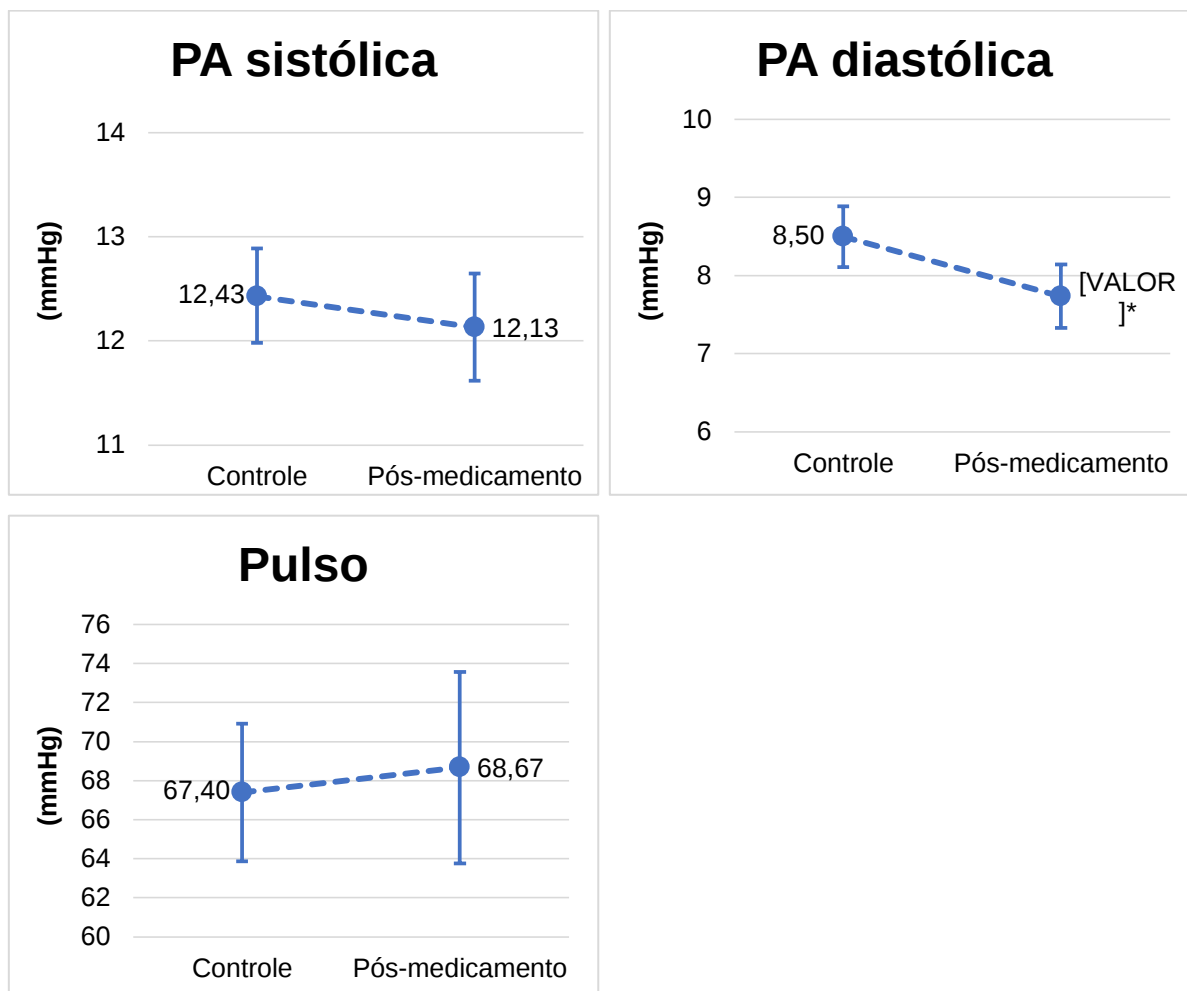
Verificou-se uma redução significativa ($p = 0,004$) da pressão arterial (PA) diastólica entre o controle ($M = 8,50$ mmHg; IC95%: 8,11 - 8,89 mmHg) e o pós-medicação ($M = 7,73$ mmHg; IC95%: 7,33 - 8,14 mmHg), conforme apresentado na tabela 3 e figura 2. Não se observaram diferenças significativas na PA sistólica ($p = 0,248$) e no pulso ($p = 0,525$).

Tabela 3. Caracterização e comparação da PA sistólica, PA diastólica e pulso entre o controle e pós-medicação (N = 30).

	CONTROLE	PÓS MEDICAMENTO	TESTE T DE STUDENT
PA SISTÓLICA (MMHG)			
MÉDIA (DESVIO- PADRÃO)	12,43 (1,22)	12,13 (1,38)	<i>P</i> = 0,248
IC 95%	11,98 – 12,89	11,62 – 12,65	
FAIXA DE NORMALIDADE ⁽¹⁾	10,04 – 14,83		
PA DIASTÓLICA (MMHG)			
MÉDIA (DESVIO- PADRÃO)	8,50 (1,04)	7,73 (1,08)	<i>P</i> = 0,004*
IC 95%	8,11 – 8,89	7,33 – 8,14	
FAIXA DE NORMALIDADE ⁽¹⁾	6,46 – 10,54		
PULSO (BATIMENTOS/MIN)			
MÉDIA (DESVIO- PADRÃO)	67,40 (9,43)	68,67 (13,13)	<i>P</i> = 0,525
IC 95%	63,88 – 70,92	63,76 – 73,57	
FAIXA DE NORMALIDADE ⁽¹⁾	48,92 – 85,88		

(1) (-) média - 1,96 x desvio-padrão; (+) média + 1,96 x desvio-padrão.

Figura 2. Valores médios da PA sistólica, da PA diastólica (ambas em mmHg) e do pulso (em batimentos por minuto). As barras representam o IC a 95%.



- Avaliação de efeitos adversos após uso de medicamento

Após a ingestão oral de 20mg de tadalafila, os participantes foram avaliados quanto a sintomas adversos relacionados à ação do medicamento no organismo. Destes, 16 (54%) pacientes relataram um ou mais efeitos adversos. Conforme apresentado na tabela 4, a sensação de aumento da temperatura corpórea e cefaleia foram os efeitos adversos predominantes.

Tabela 4. Frequência de sintomas adversos encontrados após a administração de 20 mg de tadalafila.

Sintoma adverso	Número absoluto	Frequência
Sensação de aumento da temperatura corporal	8	24,24%
Cefaleia	7	21,21%
Desconforto no olho	3	9,09%
Dor muscular	3	9,09%
Batimento cardíaco forte	2	6,06%
Fotofobia	2	6,06%
Náuseas	2	6,06%
Visão turva	1	3,03%
Rinite	1	3,03%
Taquicardia;	1	3,03%
Melhora da visão	1	3,03%
Rubor;	1	3,03%
Hiperemia conjuntival	1	3,03%
	33	100%

- Aspectos morfológicos medidos através do imageamento por tomografia de coerência óptica

O mapa da espessura macular exibiu valores nos parâmetros descritos a seguir: Volume Total da Mácula (VTM), Mínimo Foveal (MF), Fóvea (F), Mácula Temporal Interno (MTI), Mácula Superior Interno (MSI), Mácula Nasal Interno (MNI), Mácula Inferior Interno (MII), Mácula Temporal Externo (MTE), Mácula Superior Externo (MSE), Mácula Nasal Externo (MNE), Mácula Inferior Externo (MIE). Estes valores estão descritos antes e após o uso de medicamentos na tabela 5.

Tabela 5. Descrição estatística dos parâmetros estimados do mapa da espessura macular através do exame de tomografia de coerência óptica dos pacientes no período de pré e pós uso da medicação.

PRÉ-MEDICAÇÃO											
	VTM	MF	F	MTI	MSI	MNI	MII	MTE	MSE	MNE	MIE
MED.	7.24	180	213.5	273.5	294	291.5	282.5	228.5	243.5	268	245.5
1º Q	6.85	163.75	201.75	260	282.75	277.75	272.75	218	229.75	250.25	227.75
3º Q	7.37	192.25	227.25	285	304.25	300.75	295	238.25	250.25	274.75	253.25
Mín.	6.18	146	184	232	256	252	246	194	205	226	207
MÁX.	7.78	245	256	311	324	341	325	260	279	296	284
PÓS-MEDICAÇÃO											
	VTM	MF	F	MTI	MSI	MNI	MII	MTE	MSE	MNE	MIE
MED.	7.19	180	218.5	277.5	290	292	283.5	231	241	263	245.5
1º Q	6.85	167.5	204	259.75	280	280	273	219.5	230.75	249	234
3º Q	7.48	205.25	232.25	286.25	304	304.25	295.25	240.5	252.25	274	254
Mín.	3.06	130	131	118	0	118	118	99	0	108	104
MÁX.	8.13	246	264	313	324	332	316	268	277	297	282

MED, MEDIANA; 1º Q, 1º QUARTIL; 3º Q, 3º QUARTIL, Mín, MÍNIMO; MÁX, MÁXIMO; VTM, VOLUME TOTAL DA MÁCULA, MF, MÍNIMO FOVEAL; F, FÓVEA; MTI, MÁCULA TEMPORAL INTERNO; MSI, MÁCULA SUPERIOR INTERNO; MNI, MÁCULA NASAL INTERNO; MII, MÁCULA INFERIOR INTERNO; MTE, MÁCULA TEMPORAL EXTERNA; MSE, MÁCULA SUPERIOR EXTERNA; MNE, MÁCULA NASAL EXTERNA; MIE, MÁCULA INFERIOR EXTERNA (UNIDADE:1 µM=0,001MM)

A área de VTM apresentou um valor de 0,75% de redução do volume não sendo, portanto, significativo estatisticamente. O MF apresentou 2,48% de aumento da espessura ($p = 0,0202$); a F exibiu 1,17% de aumento da espessura média ($p = 0,0178$), conforme expresso na figura 3 e 4. Com exceção do MTE que apresentou aumento não significativo, todos os demais quadrantes superior, inferior, nasal e temporal, internos e externos apresentaram valores de redução de volume não significativo estatisticamente.

O resumo da descrição desses parâmetros é apresentado a seguir: MTI foi de 0,043% de redução da espessura média; MSI foi de 2,98% de redução da espessura média; MNI de 0,83/% de redução da espessura média; MII de 0,63% de redução da espessura média; MTE de 0,27% de aumento da espessura média; MSE de 2,30% de redução da espessura média; MNE de 1,12% de redução da espessura média; MIE de 0,55% de redução da espessura média.

Figura 3. Representação do VTM através do exame de tomografia de coerência óptica no período pré e pós uso de 20 mg de tadalafila.

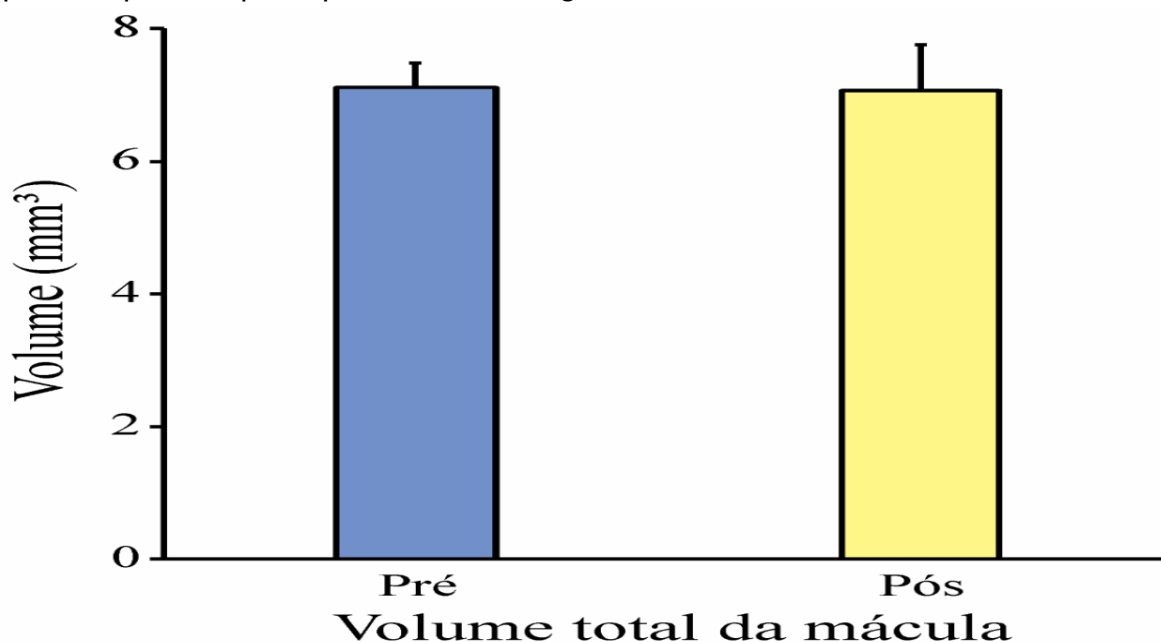


Figura 4. Representação do MF através do exame de tomografia de coerência óptica no período pré e pós uso de 20 mg de tadalafila.

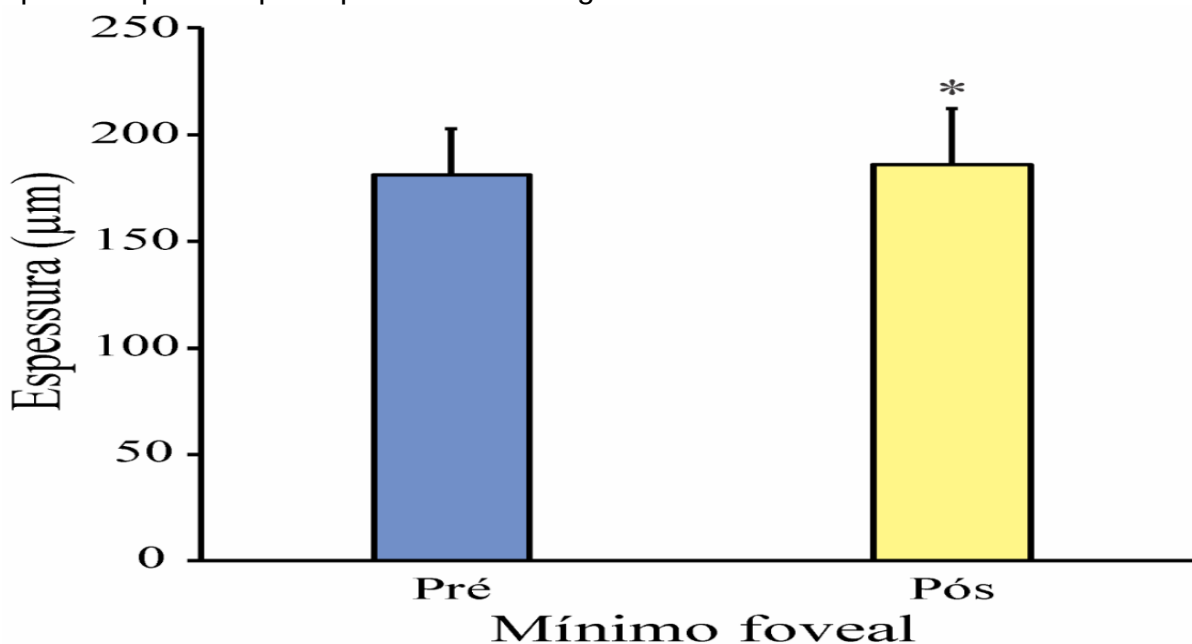
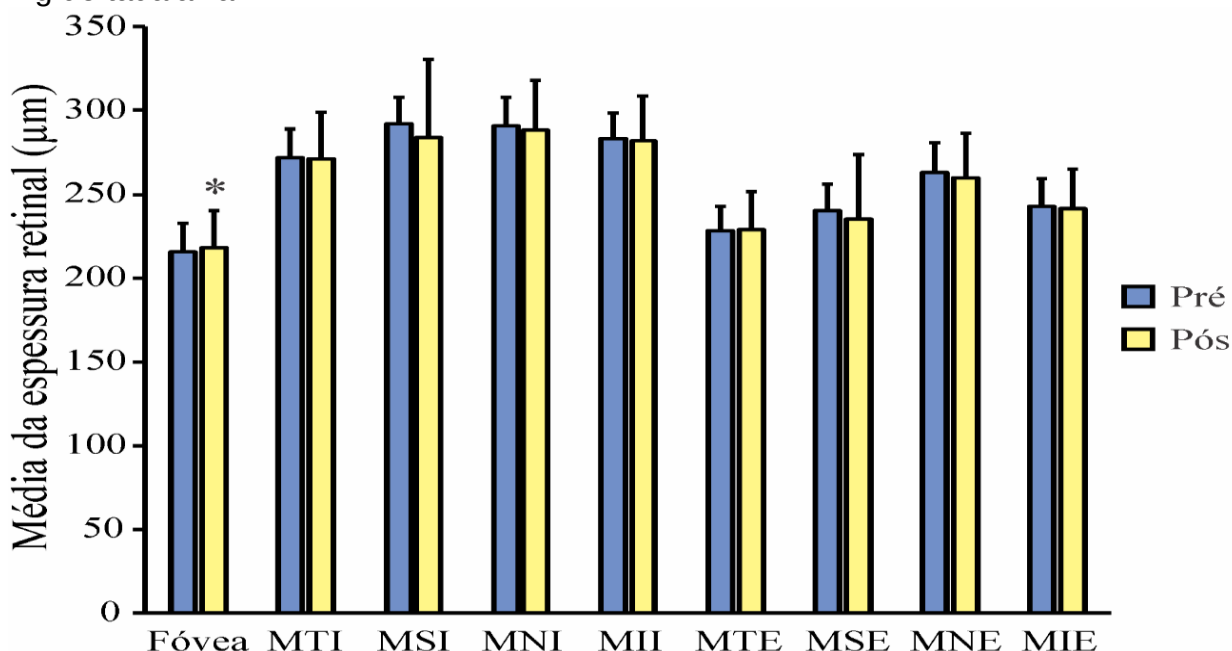


Figura 5. Representação do volume da fóvea e quadrantes internos e externos, através do exame de tomografia de coerência óptica no período pré e pós uso de 20 mg de tadalafila.



A camada de fibras nervosas retinianas (CFNR) e os quadrantes superior (S), inferior (I), nasal (N) e temporal (T) também foram parâmetros estimados pelo OCT. Todos esses parâmetros não apresentaram diferença estatística significativa. Conforme mostrado na tabela 6, a CFRN apresentou 0,39% de aumento da espessura média do nervo óptico, o quadrante S com 0,54% de aumento da

espessura média do nervo óptico, I com 0,72% de redução da espessura média do nervo óptico, N com 0,77% de aumento da espessura média do nervo óptico e T com 3,23% de aumento da espessura média do nervo óptico.

Tabela 6. Descrição estatística dos parâmetros da CFNR estimados através do exame de tomografia de coerência óptica dos pacientes no período de pré e pós uso da medicação (UNIDADE:1 μ M=0,001MM).

PRÉ-MEDICAÇÃO					
	CFNR	S	I	N	T
MED.	98.04	114.5	133	73.5	63
1º Q	87.45	103	120	60	57.75
3º Q	104.67	129	151.5	85	70.25
MÍN.	76.82	74	97	41	41
MÁX.	122.07	157	168	120	87
PÓS-MEDICAÇÃO					
	CFNR	S	I	N	T
MED.	97.64	116	134	70	65
1º Q	87.24	105.75	117.75	62.75	58
3º Q	106.89	131.25	149	85	73.25
MÍN.	75.83	80	92	36	43
MÁX.	128.46	152	179	142	107
MED, MEDIANA; 1º Q, 1º QUARTIL; 3º Q, 3º QUARTIL, MÍN, MÍNIMO; MÁX, MÁXIMO;					

- Aspectos funcionais da visão de cores medidos através de testes psicofísicos

• Fansworth-Munsell D15

A Tabela 7 e a Figura 6 exibem a estatística descritiva e a dispersão dos dados dos pacientes no período de pré e pós uso da medicação para os parâmetros de índice de confusão de cor, C-index e S-index obtidos por meio do teste FM D-15, respectivamente.

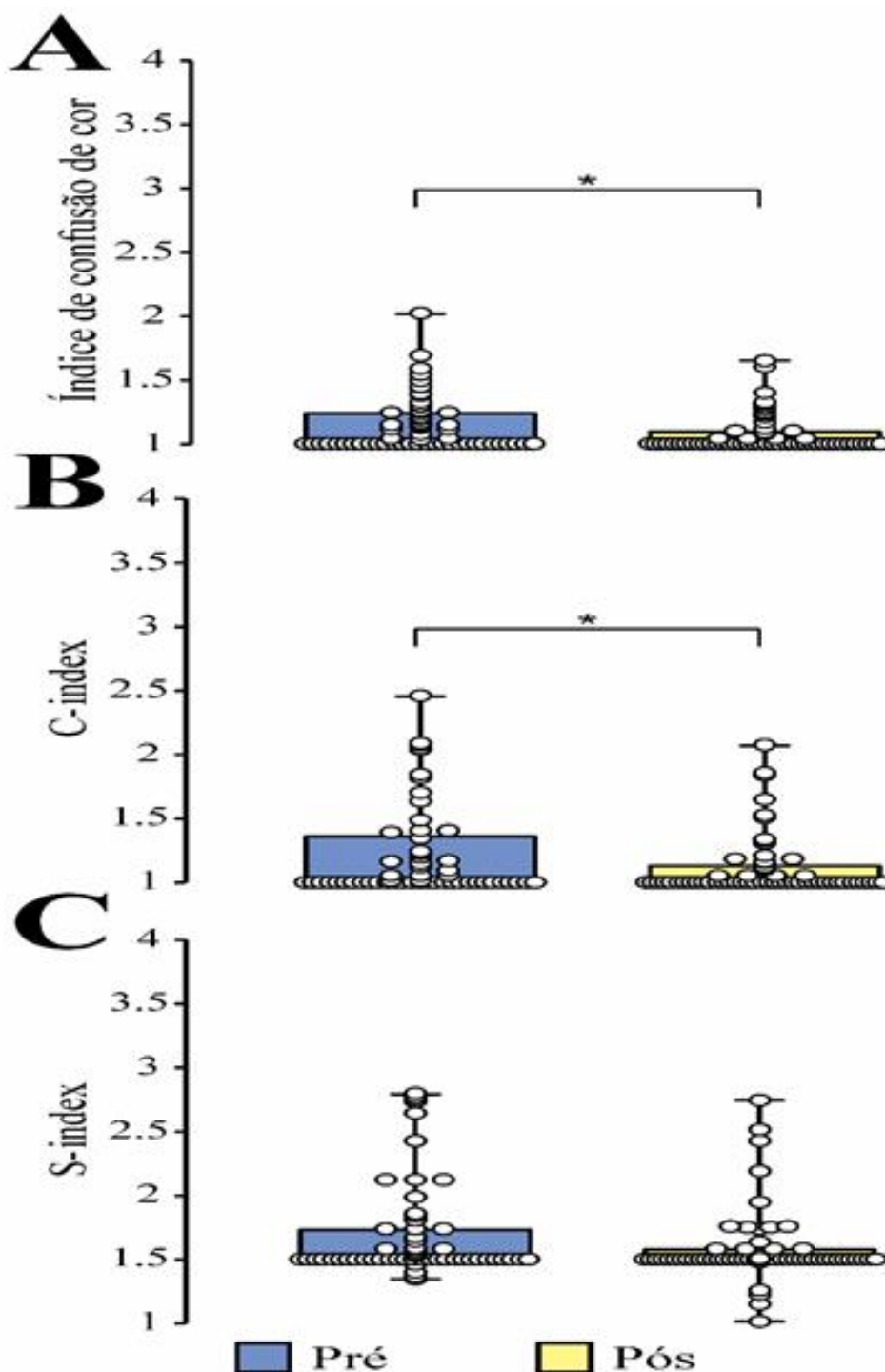
Após o uso da medicação, os pacientes apresentaram valores de índice de confusão de cores ($p = 0,0206$) e C-index ($p = 0,0282$) mais próximos aos valores ideais para cada parâmetro avaliado do que antes do uso da medicação.

Apesar da aproximação dos valores de S-index ao valor ideal, após o uso da medicação, não houve diferença estatística entre o período pré e pós uso da medicação.

Tabela 7. Descrição estatística dos parâmetros de índice de confusão de cor, C-index e S-index estimados através do teste Fansworth-Munsell D15 dos pacientes no período de pré e pós uso da medicação.

PRÉ-MEDICAÇÃO			
	ICC	C INDEX	S INDEX
MEDIANA	1.03725	1.0124	1.4979
1º QUARTIL	1	1	1.4979
3º QUARTIL	1.243125	1.361025	1.7312
MÍNIMO	1	1	1.3432
MÁXIMO	2.0238	2.4636	2.7921
PÓS-MEDICAÇÃO			
	ICC	C INDEX	S INDEX
MEDIANA	1	1	1.4979
1º QUARTIL	1	1	1.4979
3º QUARTIL	1.1032	1.132125	1.5746
MÍNIMO	1	1	1.0103
MÁXIMO	1.6541	2.0751	2.7443

Figura 6. Resultados do teste de Fansworth-Munsell D15 . Comparação dos valores do índice de confusão de cor (A), C-index (B) e S-index (C) dos pacientes no período de pré e pós uso da medicação. Boxplots são representados pela mediana, 1º e 3º quartis, mínimo e máximo. Os círculos brancos representam o valor individual de cada sujeito da amostra. As cores azul e amarela representam os pacientes no período pré e pós-uso de medicação, respectivamente. Os asteriscos exibem aonde teve diferença estatística. Houve melhora na discriminação da visão de cores nos pacientes após o uso da medicação para o índice de confusão de cor ($p = 0,0206$) e C-index ($p = 0,0282$).



- **Lanthony D-15d**

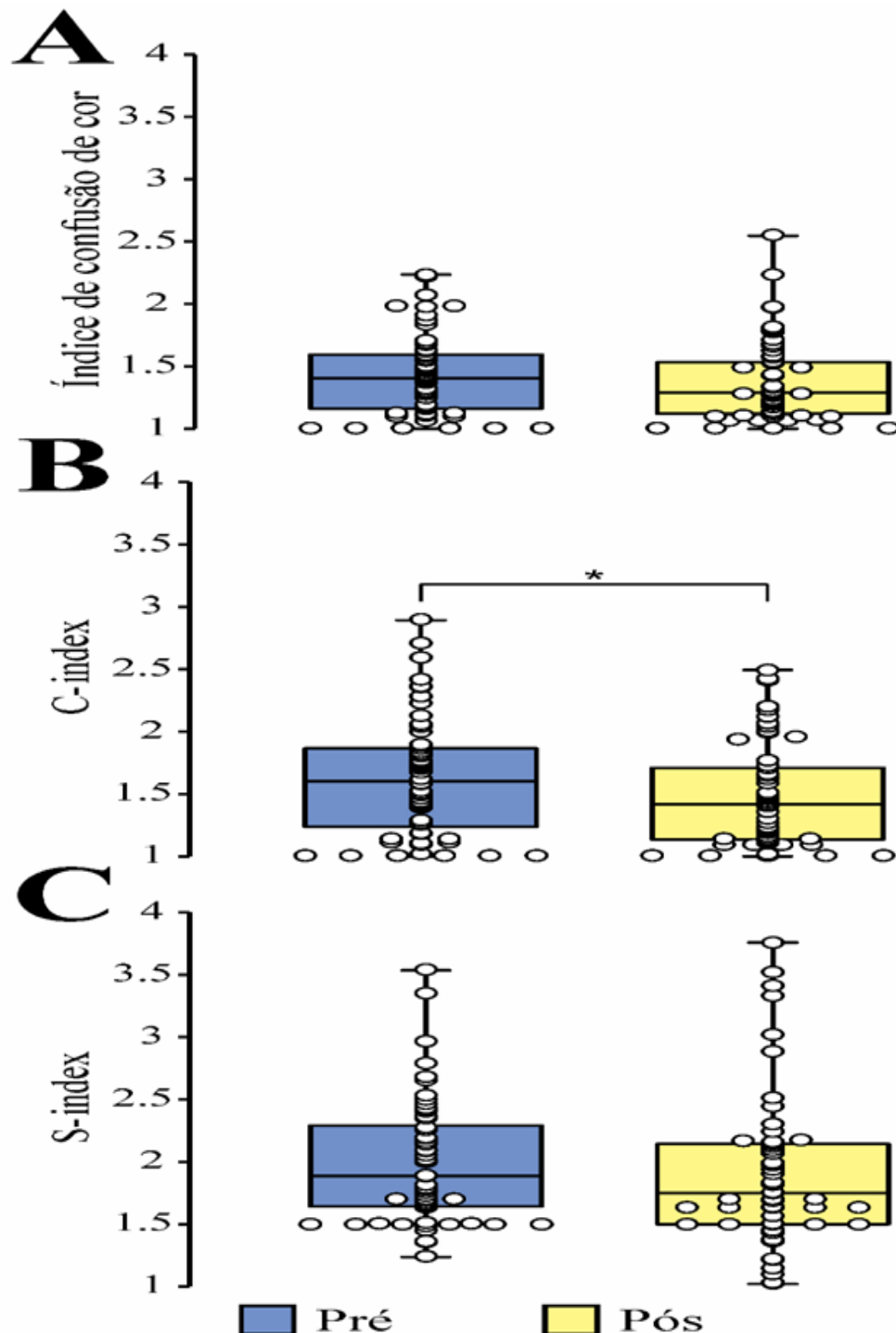
Na Tabela 8 e na Figura 7 são mostradas a estatística descritiva e a dispersão dos dados dos pacientes no período de pré e pós uso da medicação para os parâmetros de índice de confusão de cor, C-index e S-index obtidos através do teste Lanthony D-15d, respectivamente.

Após o uso da medicação, todos os parâmetros exibiram valores de índice de confusão de cores, C-index e S-index mais próximos aos valores ideais de cada parâmetro, porém somente o C-index apresentou diferença estatística entre o período de pré e pós uso da medicação ($p = 0,0466$).

Tabela 8. Descrição estatística dos parâmetros de índice de confusão de cor, C-index e S-index estimados através do teste Lanthony D-15d dos pacientes no período de pré e pós uso da medicação.

	PRÉ-MEDICAÇÃO		
	ICC	C INDEX	S INDEX
MEDIANA	1.40615	1.60245	1.8868
1º QUARTIL	1.1625	1.2355	1.6404
3º QUARTIL	1.59695	1.8663	2.2943
MÍNIMO	1	1	1.2357
MÁXIMO	2.236	2.8965	3.5388
	PÓS-MEDICAÇÃO		
	ICC	C INDEX	S INDEX
MEDIANA	1.2883	1.41605	1.74945
1º QUARTIL	1.120525	1.1344	1.4979
3º QUARTIL	1.531025	1.711525	2.14005
MÍNIMO	1	1	1.0214
MÁXIMO	2.551	2.4927	3.7562

Figura 7. Resultados do teste de Lanthony D-15d. Comparação dos valores do índice de confusão de cor (A), C-index (B) e S-index (C) dos pacientes no período de pré e pós uso da medicação. Boxplots são representados pela mediana, 1º e 3º quartis, mínimo e máximo. Os círculos brancos representam o valor individual de cada sujeito da amostra. As cores azul e amarela representam os pacientes no período pré e pós-uso de medicação, respectivamente. Os asteriscos apontam onde existe diferença estatística. Houve melhora na discriminação da visão de cores nos pacientes após o uso da medicação para o C-index ($p = 0,0466$).



6 DISCUSSÃO

No presente estudo as queixas mais frequentes relacionadas à ingestão do medicamento foram, respectivamente, sensação de aumento da temperatura corpórea, cefaleia, desconforto no olho e dor muscular (24,24%, 21,21%, 9,09% e 9,09%).

As queixas oculares relacionadas com o uso do medicamento totalizaram 21,21%. Nenhum caso de efeito considerado grave foi encontrado nessa série. Casos de efeitos adversos sérios como a neuropatia óptica anterior isquêmica não arterítica, oclusão da veia central da retina, oclusão da artéria cílioretinal e atrofia óptica não foram encontrados neste estudo. Até o momento não se comprovou a relação de causa e efeito destas alterações graves com o uso de IFE 5 (AZZOUNI, 2011).

Na amostra, 13 (43%) pacientes não relataram qualquer sintoma relacionado ao uso da tadalafila. Enquanto o restante referiu um ou mais queixas relacionadas. As fosfodiesterases podem ser encontradas em praticamente todas as células do corpo e com distribuição específica entre os tecidos, e sua expressão está relacionada com os efeitos adversos relatados pelos pacientes que utilizam esse grupo de medicamentos. Nessa amostra de 30 pacientes pode-se notar que os efeitos se apresentaram também dentro de um padrão individual de acordo com relatado por Boswell (2006).

A dor lombar é uma queixa presente em estudos clínicos com tadalafila. Em geral são de intensidade leve a moderada, surgem de 12 a 24hs após a ingestão do medicamento e desaparecem normalmente 48hs após. Estudo que avaliou este evento adverso apontou que em 0,5% dos casos, este foi a causa de interrupção do tratamento (PORST, 2004)

Estudos clínicos realizados utilizando dose de 10 e 20mg de tadalafila demonstraram que efeitos adversos como cefaleia, dispepsia, dor lombar, mialgia, congestão nasal, coriza, dor em membros ocorreram em torno de 2% (PORST, 2004).

Em estudo realizado para avaliar a eficácia da tadalafila, notadamente não foram observadas alterações visuais nem alterações cardiovasculares ou quaisquer efeitos perceptíveis no ECG, frequência cardíaca ou pressão arterial (PORST et al.,

2003). Vários trabalhos vêm confirmando a segurança vascular da tadalafila no uso em pacientes com DE. Kloner et al. (2006), em seu trabalho controlado por placebo demonstrou que este medicamento não está relacionado ao aumento do risco de eventos cardiovasculares graves.

Em estudo que avaliou a duração e a severidade dos efeitos adversos entre a tadalafila, sildenafil e valdenafila em homens virgens de tratamento para DE, o tipo de efeito adverso foi similar entre as três drogas estudadas; exceto rubor facial e distúrbio visual que foram mais prevalentes nos pacientes que usaram sildenafil. Enquanto, que cefaleia e dispepsia foram mais relacionados com tadalafila. Os pacientes em uso de tadalafila, tiveram uma duração significativamente maior dos efeitos adversos. Sendo que, a cefaléia, apresentou estatisticamente maior duração isoladamente (GRESSER, 2002).

No estudo realizado por Taylor (2009) em que avaliou a duração e a intensidade do incômodo provocado pelos IFDE com n de 409; trinta por cento dos pacientes que usaram tadalafila, apresentaram sintomas que duraram mais que doze horas. A duração dos efeitos adversos foi semelhante à meia vida de cada droga utilizada no estudo. A tadalafila tem uma meia vida de 17,5h e uma duração média dos efeitos adversos de 14,9h. A sildenafil com meia vida de 3,8h e uma duração de efeitos adversos de 3,9h. Já a valdenafila, que tem mesma meia vida que a sildenafil, teve um tempo de duração de 3,7h. Nenhum dos pacientes em uso de tadalafila, apresentou sintomas visuais. Este dado confirma a baixa especificidade desta droga pela FDE-6. Ainda neste mesmo estudo de Taylor (2009); 214 pacientes que ingeriram tadalafila, 3,3% apresentaram dor lombar, devido sua especificidade para FDE-11. Quanto a intensidade dos sintomas, o estudo utilizou uma escala visual analógica e observou que a severidade dos sintomas foi semelhante entre as três drogas, sendo a média de 35mm; considerados de intensidade leves ou moderados. Apenas um em cada sete que tiveram queixas de efeitos adversos relataram mais que 75mm no sistema de avaliação utilizado (TAYLOR, 2009).

Os efeitos vasculares parecem ser dose-dependentes. Em estudo realizado com dose de tadalafila cinco vezes a recomendada, verificou-se um aumento médio de 3,1 batimentos por minuto. Já com dose única diária de tadalafila 40mg (N=59), não foram observadas alterações, na Pressão intraocular, e a mudança na

Discriminação de cores utilizando o Teste Farnsworth foi rara (0,1%) (THOMSON; MONTVALE, 2004).

Observou-se na presente pesquisa que cinco pacientes apresentaram elevação da Pressão Intraocular (PIO) e não relataram qualquer sintoma relacionado com o uso do medicamento. Esse dado é importante, pois sugere que os usuários deste tipo de medicamento sejam encaminhados para uma avaliação prévia com o oftalmologista, antes de iniciar o uso de IFDE-5, já que elevações da PIO podem estar presentes mesmo na ausência de sintomas.

Nessa amostra não ficou demonstrado elevação da PIO, como já publicado em trabalhos anteriores nos quais se detectou elevação 1,9 vez a PIO, com utilização de 20mg de tadalafila em ovelhas (MOSCHOS, 2016).

Em relação aos efeitos vasculares na pressão arterial, o presente estudo reproduziu os mesmos resultados encontrados em vários outros, e recentemente vem se alertando ao risco de hipotensão postural ao se associar IFDE-5 com medicamentos alfa-bloqueadores utilizados no tratamento da hiperplasia da próstata.

A associação da tadalafila com álcool, considerado isoladamente como leve vasodilatador, pode potencializar esse efeito baixando a pressão arterial ortostática, desencadeando sintomas de cefaleia e tontura, principalmente em casos de uso abusivo de álcool (mais de cinco doses).

Neste estudo, nos exames realizados utilizando o OCT, não foi encontrado nenhum caso de descolamento seroso da retina, embora haja relato relacionando a tadalafila com esta condição patológica conforme (MOSCHOS, 2016).

Fazendo-se uma análise individual entre os pacientes que referiram sintomas adversos, com as alterações encontradas no OCT acima da faixa de normalidade calculada a partir do controle, observa-se que dos seis pacientes que apresentaram sintomas visuais, quatro tiveram aumento na espessura em algum setor da mácula acima da faixa de normalidade.

O OCT trouxe um grande avanço na avaliação dos efeitos na retina, resultantes do uso de drogas ou resultado de efeitos tóxicos, sendo o aumento da espessura relacionado ao acúmulo de líquidos sob as camadas da retina, e a diminuição relacionada geralmente com efeitos tóxicos em que há uma perda de fibras nervosas (MARAN, 2017).

O teste de FM D15 é amplamente utilizado para avaliar a capacidade de discriminação de tonalidades de cores. Detecta várias deficiências visuais

congenitas, identifica alterações causadas na camada nervosa da retina, provocadas por uso de medicamentos, efeitos tóxicos resultantes da exposição a substâncias nocivas à saúde da visão, como no caso de trabalhadores expostos a solventes orgânicos (KINNEAR, 2002).

Na presente amostra o Teste de discriminação de cores de FM D15 mostrou que houve uma melhora da discriminação de cores após o uso da medicação para ICC ($p=0,02060$) e o C-índice ($p=0,206$) mais próximos aos valores ideais para cada parâmetro avaliado do que antes do uso da medicação. Apesar da aproximação dos valores do S-index ao valor ideal, após o uso da medicação não houve diferença estatística entre o período pré e pós uso do medicamento.

Com relação ao Teste de Lanthony-D15 para discriminação de cores após o uso da medicação, todos os parâmetros exibiram valores de índice de confusão de cores, C-index e S-index mais próximos aos valores ideais de cada parâmetro, porém somente o C-index apresentou diferença estatística entre o período de pré e pós uso da medicação ($p = 0,0466$).

Estudo clínico conduzido por Cordell et al. (2009), para avaliar os efeitos na função visual comparou o uso diário de 5mg de tadalafila, 50 mg de sildenafil e controle placebo em indivíduos saudáveis sem histórico de uso prévio de qualquer inibidor de fosfodiesterase. Dentre outros testes utilizados o teste de discriminação de cores FM D15 não apresentou mudanças significativas entre o grupo de 5mg de tadalafila e o grupo placebo.

7 CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o uso de tadalafila está relacionado com sintomas adversos de intensidade leve, transitórios, sendo a sensação de aumento da temperatura corporal e cefaleia os mais prevalentes.

Após a ingestão de tadalafila 20mg houve diminuição da pressão intraocular sem significância estatística.

Em relação aos efeitos no sistema vascular, o medicamento provocou significativa diminuição na pressão diastólica, não foram observadas alterações significativas na pressão sistólica, e na frequência cardíaca.

Em relação às alterações da estrutura da retina, foi demonstrado que o uso de tadalafila 20mg cursou com elevação da espessura nos setores de MF ($p=0,0202$) e Fóvea ($0,0178$); e diminuição da espessura em outros setores.

A avaliação psicofísica pelos testes FM D15 e Lantony D15 apresentou os índices ICC ($p=0,0206$) e C- index ($p=0,0282$) mais próximos aos valores ideais.

REFERÊNCIAS

- ABDO, C. H. N. Perfil sexual da população brasileira: resultado do estudo do comportamento sexual (ECOS) do brasileiro. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 59, n. 4, p. 250-7, 2002. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=1875. Acesso em: 20 de Abril em 2018.
- ABDO, C. H. N., et al. Disfunção erétil: resultados do estudo da vida sexual do brasileiro. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 6, p. 424-9, 2006. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302006000600023>.
- ABDO, C. H. N.; AFIF-ABDO, J. Estudo populacional do envelhecimento (EPE): primeiros resultados masculinos. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 64, n. 8, p. 379-83, 2007.
- ANDERSEN, M. L.; BIGNOTTO, M.; TUFIK, S. Effect of sildenafil (Viagra®) on the genital reflexes of paradoxical sleep-deprived male rats. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, p. 1473-80, 2007. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000180>.
- ANGULO, G.M., et al. IC351 enhances NO-mediated relaxation of human arterial and trabecular penile smooth muscle. **European Urology**, v. 39, Suppl. 5, p.106: 415, 2001.
- ANTUÑA, V. C., et al. Etiología neurógena en pacientes con disfunción erectil. **Archivos Españoles de Urología**, v. 61, n. 3, p. 403-11, 2008. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000406142008000300007&lng=es. Acessado em 01 de outubro de 2017.
- ASHMAN, D. F., et al. Isolation of adenosine 3',5'-monophosphate and guanosine 3',5'-monophosphate from rat urine. **Biochemistry and Biophysical Research. Community**, v. 11, p. 330–334, 1963.
- BAXENDALE, R. W., et al. Cellular localisation of phosphodiesterase type 11 (PDE 11) in human corpus cavernosum and the contribution of PDE 11 inhibition on nerve-stimulated relaxation. **Journal of Urology**, v. 165, n. 5, Suppl: 223, 2002.
- BEAVO, J. A., HARDMAN, J. G.; SUTHERLAND, E. W. Hydrolysis of cyclic guanosine and adenosine 3',5'-monophosphates by rat and bovine tissues. **Journal of Biological. Chemistry**, v. 245, p. 5649–5655, 1970.

BISCHOFF, E., et al. Vardenafil, a new FDE-5 inhibitor, increases cGMP in rabbit corpus cavernosum. **International Journal of Impotence Research.**, v. 12, Suppl. 3, p. S 67, A 24, 2000.

BOSWELL-SMITH, V.; SPINA, D.; Page, C. P. Phosphodiesterase inhibitors. **British Journal of Pharmacology**, (Suppl 1), p. 252-7, 2006.
Doi:<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706495>).

BRASKAR et al , Visual field loss after tadalafila: A case report. Departament of ophthalmology, Royal Albert Edward Infirmary Wigan,UK. Doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.01115.x

BUZIN, L. Avaliação de função erétil, parâmetros androgênicos, questionários de rastreamento de hipogonadismo de início tardio e obesidade central em homens com 40 anos ou mais, participantes de um rastreamento de câncer de próstata **[Dissertação]**. Porto Alegre: Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), 2010.

CHITALEY, K, et al. Diabetes, obesity and erectile dysfunction: field overview and Research priorities. **Journal of urology**, v. 182, n. 6, p. 45-50, 2009
Doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.juro.2009.07.089>.

CHONG, D. Y.; MICHEL, T. Farmacologia do tônus vascular. In: GOLAN, D. E, et al. **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 346-7.

CODEVILLA, C. F.; CASTILHOS, T. S.; BERGOLD, A. M. A review of analytical methods for the determination of four new phosphodiesterase type 5 inhibitors in biological samples and pharmaceutical preparations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**,v. 49, n. 1, p. 1-11, 2013.
Doi:<http://dx.doi.org/10.1590/S198482502013000100002>.

CORBIN, J. D.; FRANCIS, S. H. Pharmacology of phosphodiesterase 5 inhibitors. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 56, n. 6, p. 453-9, 2002.

CORDELL, M. D., et al. Retinal Effects of 6 Months of Daily Use of Tadalafila or Sildenafil. **Archives of Ophthalmology.**, v. 127, n. 4, p. 367-373, 2009.
Doi:10.1001/archophthalmol.2009.36

ESPOSITO, K., et al. High Proportions of Erectile Dysfunction in Men With the Metabolic Syndrome. **Diabetes Care**, v.28, n.5, p. 1201-3,2005

Doi: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.28.5.1201>.

FALAVIGNA, A.; FINGER, G.; SOUZA, O. E. Spinal cord injury and male infertility: a review. **Coluna/Columna**, v. 11, n. 4, p. 322-5, 2012.

Doi:<http://dx.doi.org/10.1590/S1808-18512012000400015>.

FELDMAN, H. A., et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. Lithicum, EUA. **The Journal of Urology**, v.151, n.1, p. 54-61, 1994.

GARAFFA, G.; MINHAS, S.; RALPH, D. **Male sexual function**. In: MUNDY, A. R., et al. The scientific basis of urology. 3rd ed. London: Informa Healthcare; 2010. p. 300.

GIAMBENE, B., et al, Retinal nerve fiber layer thickness by Stratus and cirrus OCT retrobulbar optic neuritis and nonatertic ischemic optic neuropathy. **European Journal of Ophthalmology**, v. 27, n. 1, p. 80-85, 2017.

GRESSER, U. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the FDE-5 inhibitors sildenafil, vardenafil and tadalafil review of the literature. **European Journal of Medical Research**, v. 7, p. 435-446, 2002.

HAN, M.; TROCK, B. J.; PARTIN, A. W. The impact of preoperative erectile dysfunction on survival after radical prostatectomy. **International Brazilian Journal of Urology**, v.106,n.11, p. 1612-7, 2010. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09472.x>.

HARTMUT, P., et al. Efficacy of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction at 24 and 36 hours after dosing: a randomized controlled trial. **Urology**, v. 62, p. 121–126, 2003.

ISIDORI, A. M., et al. A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment – a systematic review. **European Urology**, v. 65, p. 99-112, 2013. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2013.08.048>.

KINNEAR, P. R.; SAHRAIE, A. New Fansworth-Munsell D15-Munsell 100 hue test norms of normal observers for each year of age 5-22 and for age decades 30-70. **British Journal of Ophthalmology**, v. 86, n. 12, p. 1408-1411, 2002. DOI:10.1136/bjo.86.12.1408.

KLONER, R. A., et al. Cardiovascular Safety Update of Tadalafil: Retrospective Analysis of Data from Placebo-Controlled and Open-Label Clinical Trials of Tadalafil With As Needed, Three Times-per-Week or Once-a-Day Dosing. **American Journal of Cardiology**, v. 97, n. 12, p. 1778-84, 2006.

LUE, T. F. Male Sexual Dysfunction. In: Lue TF, MCANINCH, J. W.; **SMITH; TANAGHO'S. General Urology**. 18^a ed. San Francisco: Mc Graw Hill Lange; 2013. p. 596-627.

LUE, T. F. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. In: WEIN, A. J., et al. **Campbell-Walsh urology**. 10th ed. Philadelphia: Elsevier, v.1, p.688-720, 2012.

LUGNIER, C. Cyclic nucleotide phosphodiesterase (FDE) superfamily: A new target for the development of specific therapeutic agents. **Pharmacology & Therapeutics Journal**, Epub ahead of print, 2005.

MCVARY, K. T. Sexual dysfunction. In: LONGO, D. L., et al. **Harrison's: principles of internal medicine**. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012. v. 1, p. 374-8. 11.

MOSCHOS, M. M, Pathophysiology of visual disorders induced by phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 8, p. 3407-3413, 2016.

MULLINS, J. K. Erectile dysfunction and Peyronie's disease. In: Parsons K, Eifler JB, Han M. **Handbook of urology**. Chichester: Wiley Blackwell, 2014. p. 55-64.

OWIREDU, W. K. B. A. Determinants of sexual dysfunction among clinically diagnosed diabetic patients. **Reproductive Biology Endocrinology**, v. 70, n. 9, p. 7827-39, 2011. Doi: <http://dx.doi.org/10.1186/14777827-9-70>.

PERTICONE, F., et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. **Journal American College of Cardiology**, v. 46, n. 3, p. 518-23, 2005. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.040>.

PORST, H. **Phosphodiesterase type-5 inhibitors: A critical comparative analysis**, Pathophysiology, evaluation and treatment of erectile dysfunction: review article, EAU Update Series, v. 2, issue 2, p. 56-63, 2004.

RESNICK, M. J.; KOYAMA, T.; PENSON, D. F. Long-term functional outcomes after treatment for localized prostate cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 5, p. 436-45, 2013. Doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209978>.

ROMERO, J. C.; RECKELHOFF, J. F. Role of angiotensin and oxidative stress in essential hypertension. **Hypertension**, v. 34, n. 2, p. 9439, 1999. Doi:<http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.34.4.943>.

SANTOS, E. C, et al, Critical analysis of WHO, IDF and NCEP criteris for metabolic syndrome among patientes with type 1 diabetes mellitus. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e metabologia**, p. 53-59, 2009.

SARRIS, A. B., et al, Pathophysiology, evaluation and treatment of erectile dysfunction: review article. **Revista de Medicina da Universidade de São Paulo**, v. 95, n. 1, p. 18-29, 2016.

SHARON A. et al, Phosphodiesterase-5 (PDE-5) inhibitors in the management of erectile dysfunction, **Pharmacy and Therapeutics**, v. 38, n. 7, July 2013.

SHINLAPAWITTAYATORN, K.; CHATTIPAKORN, S.; CHATTIPAKORN, N. Effect of sildenafil citrate on the cardiovascular system. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research.**, v. 38, p. 1303-11, 2005. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2005000900003>.

SMITH, V. B.; SPINA, D.; PAGE, C. P. Phosphodiesterase inhibitors. **British Journal of Pharmacology**, v. 147, p. 252-7, 2006. Doi: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706495>.

SOUZA, C. A, et al. Importância do Exercício Físico no Tratamento da Disfunção Erétil. **Revista Brasileira de Cardiologia.**,v. 24, n. 3, p. 180-5, 2011.

STOCKMAN, A., et al. The effect of sildenafil citrate (Viagra®) on visual sensitivity. **Journal of Vision**, v. 7, n. 8, p. 1–15, 2007. <http://journalofvision.org/7/8/4/>, Doi:10.1167/7.8.4.

SWERDLOFF. R. S.; WANG, C. **The testis and male sexual function**. In: GOLDMAN, L.; SCHAFER, A. I. Goldman's Cecil medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier; v. 1, p.1519-29, 2012.

TAYLOR J. Et al. Differences in side-effect duration and related bother levels between phosphodiesterase type inhibitors. **International Brazilian Journal of**

Urology, v. 103, n. 10, p. 1392-5, 2009. Doi: 10.1111/j.1464-410x.200808328.x.Epub 2009 jan 20

TEIXEIRA, A. S.; PEREIRA, B. J. Disfunção erétil como marcador precoce de doença cardiovascular. **Revista Factores de Risco**, n. 25, p. 8-11, 2012.

TEJADA, S., et al. Physiology of erectile function. **Journal of Sexual Medicine.**, v. 1, n. 3, p. 254-65, 2004. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.17436109.04038.x>.

THOMSON, P. D. R.; MONTVALE, N. J. **Physicians Desk Reference**. 58th ed., 2004.

TOMADA, I.; TOMADA, N.; NEVES, D. Disfunção erétil: doença (cardio)vascular. **Acta Urologica**, v. 27, n. 1, p. 27-34, 2010.
Disponível em: <http://www.apurologia.pt/acta/1-201/Disf-Erec-Doen-Card.pdf>
Acesso em 16 de Março de 2018.

TRAISH, A. M, et al. Long-term testosterone therapy in hypogonadal men ameliorates elements of the metabolic syndrome: an observational, long-term registry study. **International Journal of Clinical Practice**, v. 68, n. 3, p. 314-29, 2013. Doi: <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12319>

TRAISH, A. M, et al. The dark side of testosterone review deficiency: I. Metabolic syndrome and erectile dysfunction. **Journal of Andrology.**, v. 30, n. 1, p.10-22, 2009. Doi: <http://dx.doi.org/10.2164/jandrol.108.005215>.

TRAISH, A. M.; GOLDSTEIN, I.; KIM, N. N. Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction. **European Urology**, v. 52, n. 1, p. 54-70, 2007. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2007.02.034>.

WAJCHENBERG, B. L. Disfunção endotelial no diabetes do tipo 2. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.**, v. 46, n. 5, p. 514-9, 2002. Doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302002000500004>.

WALLACE, D.A., et al. Identification and characterization of FDE4A11, a novel, widely expressed long isoform encoded by the human FDE4A cAMP phosphodiesterase gene. **Molecular Pharmacology**, v. 67, p. 1920–1934, 2005.

WILLIE, M. **As drogas e o sistema urinário**. In: PAGE, C., et al. Farmacologia integrada 2^a ed. Barueri, 2004, p. 495-501.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – FICHA CLÍNICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
PRÓ-REITORIA DE ENSINO DE PÓS GRADUAÇÃO
ALTERAÇÕES OFTALMOLÓGICAS E PSICOFÍSICAS RELACIONADAS AO USO
DE INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE
FICHA DE DADOS

IDENTIFICAÇÃO REGISTRO : _____

NOME: -----

DATA DE NASCIMENTO: ----- IDADE: -----

FONE CONTATO: -----

INICIO DO USO INIBIDOR DE FOSFODIESTERASE-5 HÁ QUANTO TEMPO? -----

TIPO/DOSE/POSOLOGIA: -----

PERCEBE EFEITOS ADVERSOS? ----- QUAIS? -----

TOMA ALGUM MEDICAMENTO? QUAIS? -----

DOENÇAS SUBJACENTES:-----

CIRURGIA OFTALMICA PREVIA?-----

DIABETES? -----

HIPERTENÇÃO ARTERIAL SISTEMICA?-----

GLAUCOMA?-----

PESO ALTURA IMC

GLICEMIA DE JEJUM

SINAIS CLINICOS

ANTES

PA: PULSO

DEPOIS

PA: PULSO

AVALIAÇÃO OFTALMOLÓGICA
ANTES

IOP (BASAL): -----

OCT BASAL -----

REFRAÇÃO BASAL-----

DEPOIS

IOP APÓS USO DO IFE-5/HORA DA TOMADA:

OCT APÓS USO DO IFE-5/HORA DA TOMADA:

LAUDO EM FOLHA PRÓPRIA

REFRAÇÃO APÓS USO DO IFE-5/HORA DA TOMADA:

LAUDO NA FICHA CLÍNICA EM FOLHA PRÓPRIA

APÊNDICE 2 – DADOS CLÍNICOS CONTROLE E PÓS ADMINISTRAÇÃO DE 20MG DE TADALAFILA

NOME	PA S c	PA S pós	PA Dia c	PA Dia pós	P c	P pós	IMC
JAMR	13	13	9	8	68	66	25,3
LSM	12	12	8	7	80	84	26,9
LOS	13	11	10	7	64	48	26
NCMM	11	11	9	6	70	60	24,6
MFCN	15	14	10	9	72	68	36,3
PFGC	12	12	8	7	68	68	23,7
RTS	13	13	9	8	60	62	25,3
RDS	12	14	8	7	60	48	22
SLC	14	13	10	8	64	56	39,4
USP	11	14	7	9	76	82	31,1
WAA	13	13	8	8	42	50	25,3
VCDJ	12	12	8	8	60	62	21,2
ARM	13	13	8	7	66	68	29,3
AEPC	13	11	9	7	62	83	28,3
AS	12	11	7	9	70	88	22,9
AAB	11	12	7	8	72	68	24,8
ASU	11	12	8	8	60	60	29,1
CMFN	13	11	9	6	68	63	23,5
CDB	13	12	8	7	74	96	32,5
DDL	12	12	8	8	68	66	27
GCBR	12	10	9	7	64	68	30,4
IBM	16	13	10	9	88	60	31,2
JPCF	13	13	10	9	64	66	29,1
JBA	12	10	7	7	52	52	29,7
ACO	11	11	7	7	68	68	23,3
CBS	13	16	10	10	80	100	31,3
FCVB	13	13	9	10	82	80	24,6
JFN	12	11	9	8	60	68	26,7
NFM	12	11	9	6	80	80	26,6
RCM	10	10	7	7	60	72	23,7
Media	12,43	12,13	8,5	7,73	67,4	68,66	27,44
DP	1,22	1,38	1,04	1,08	9,42	13,13	4,22

APÊNDICE 3 – DADOS CLÍNICOS SINTOMAS DE EFEITOS ADVERSOS RELACIONADOS A PRESSÃO INTRAOCULAR ANTES E APÓS A INGESTA DE 20 MG DE TADALAFILA

NOME	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	Fonte
JAMR														18	18	18	20	Dado s coleta dos na prese nte pesqu isa
LSM	1	1				1			1		1			18	16	16	14	
LOS														18	20	24	24	
NCMM														18	18	18	18	
MFCN	1									1				18	19	19	17	
PFGC			1	1										18	18	16	17	
RTS														18	18	22	22	
RDS			1											18	16	16	16	
SLC			1								1	1		18	20	20	20	
USP	1													18	18	20	20	B : Quen tura no olho C:Cef aleia D: Batim ento cardí aco forte E:
WAA														18	16	16	17	
VCDJ	1								1					18	17	17	16	
ARM														18	18	18	18	
AEPC														18	16	16	16	
AS														18	16	16	16	
AAB														18	16	16	16	
ASU			1								1			18	18	17	17	
CMFN														18	20	20	20	
CDB														18	20	18	20	
DDL	1			1										18	17	14	14	B : Quen tura no olho C:Cef aleia D: Batim ento cardí aco forte E:
GCBR				1										18	13	18	17	
IBM				1			1						1	18	21	21	20	
JPCF														18	20	16	14	
JBA			1											18	18	16	17	
ACO	1	1			1								1	18	25	21	22	
CBS														18	20	22	22	
FCVB	1													18	24	18	20	
JFN														18	14	15	14	
NFM	1		1											18	20	14	16	
RCM								1						18	17	14	14	B : Quen tura no olho C:Cef aleia D: Batim ento cardí aco forte E:
Media																		
TOTAL	8	7	2	3	1	1	1	1	2	1	3	1	2					

Desconforto no olho

F: Rinite

G: Visão embassada

H: Coração acelerado

I: Melhora da visão

J: Nauseas

K: Rubor

L: Dor muscular

M: Hiperemia conjuntival

N: Fotofobia

O: Pressão intraocular olho direito CONTROLE

P: Pressão intraocular olho esquerdo CONTROLE

Q: Pressão intraocular olho direito PÓS

R: Pressão intraocular olho esquerdo PÓS

APÊNDICE 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO E ESCLARECIDO (TCLE)

TCLE

(Resolução 466/2012 CNS/CONEP)

O Sr. Está sendo convidado a participar do projeto de pesquisa intitulado ESTUDO DAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS OFTALMOLÓGICAS E PSICOFÍSICAS DA POPULAÇÃO MASCULINA RELACIONADAS AO USO DE INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE(IFDE 5),TADALAFILA 20mg.

O objetivo deste trabalho é avaliar as alterações oftalmológicas e psicofísicas dos pacientes do sexo masculino após o uso de IFDE 5. Para realizar o estudo será necessário que o Sr. Se disponibilize a participar de consultas com o oftalmologista para realizar testes oftalmológicos como Medida da pressão intraocular, Tomografia de coerência óptica(OCT) fundoscopia, acuidade visual e testes psicofísicos agendados a sua conveniência, sem quaisquer ônus de acordo com seu horário disponível, na unidade básica da Universidade Federal do Amapá.

Não haverá nenhuma compensação pecuniária em troca do seu aceite. Para a instituição e para a sociedade, esta pesquisa servirá como parâmetro para avaliar os efeitos do medicamento que já vem utilizando pelo senhor.

Os riscos de sua participação nesta pesquisa é apresentar algum efeito indesejável como: aumento da sensibilidade à luz, visão turva, visão com névoa azulada, dor de cabeça,rinite, aumento da pressão intra ocular em decorrência do uso do mesmo medicamento prescrito pelo seu médico.E caso isso aconteça, fica assegurado assistência integral de forma gratuita, no âmbito do SUS, pelos pesquisadores pelo tempo que for necessário; em caso de algum dano comprovadamente for relacionado pela pesquisa. Em virtude das informações coletadas serem utilizadas unicamente com fins científicos, sendo garantidos o total sigilo e confidencialidade através deste termo, do qual o Sr. receberá uma cópia.

O Sr. terá o direito e a liberdade de negar-se a participar desta pesquisa total ou parcialmente dela ou retirar-se a qualquer momento, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo com relação ao seu atendimento nesta instituição de acordo com a Resolução CNS nº 466/12 e complementares.

Para quaisquer esclarecimentos no decorrer da sua participação, estarei disponível através dos telefones (96) 32411065, (96) 981006000. O Sr. também

poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em pesquisa (CEP) da universidade federal do Amapá Rodovia JK S/N – Bairro marco zero do equador, Macapá/Ap, para obter mais informações sobre esta pesquisa e/ou sobre sua participação através dos telefones 4009-2804, 400-28-05. Desde já agradecemos sua participação.

Eu _____ (Nome por extenso) declaro que após ter sido esclarecido pelo pesquisador(a), lido o presente termo e entendido tudo que me foi explicado, concordo em participar da pesquisa intitulada ESTUDO DAS ALTERAÇÕES CLÍNICAS OFTALMOLÓGICAS E PSICOFÍSICAS DA POPULAÇÃO MASCULINA RELACIONADAS AO USO DE INIBIDORES DE FOSFODIESTERASE (IFDE 5), TADALAFILA 20mg.

Macapá _____, _____ de 2017

Assinatura do pesquisador

Nome por extenso: Alberto Souza Paes

Instituição: Universidade Federal do Amapá

Cel: (96) 98100-6000

Assinatura do participante

Caso o participante esteja impossibilitado de assinar:

Eu _____, abaixo assinado, confirmo a leitura do presente termo na íntegra para o participante _____

O qual declarou na minha presença a compreensão plena e aceitação em participar desta pesquisa, o qual utilizou a sua impressão digital abaixo para confirmar sua participação.

