

CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA DO SILDENAFIL E DO BAY 41-2272 EM CANAL DEFERENTE DE RATOS VISANDO O TRATAMENTO DA EJACULAÇÃO PRECOZE.

Fábio T. Ikeda¹, Mário A. Claudino¹, Fernando Báu¹, Edson Antunes¹, Gilberto de Nucci¹.

¹Departamento de Farmacologia, FCM, UNICAMP

Palavras-chave: Óxido Nítrico - Guanilato Ciclase Solúvel – Sildenafil - BAY 41-2272 - Ejaculação Precoce - Canal Deferente.



INTRODUÇÃO

A ejaculação precoce é uma das disfunções sexuais masculinas mais comuns, acometendo aproximadamente 21% dos homens, sendo grandemente acompanhada de disfunção erétil (Lue et al., 2004; Wang et al., 2004; Jannini & Lenzi 2005). Esta desordem se manifesta com estimulação sexual mínima em um curto período de tempo após a copulação ou mesmo antes da mesma (Jannini et al., 2005; Chen et al., 2007).

A ejaculação precoce pode ser causada por disfunção neurobiológica, podendo ser dividida primária (pacientes que possuem o problema desde o início da vida sexual) ou secundária (pacientes que adquiriram o problema após um período de vida sexual saudável) (Godpodinoff, 1989).

Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5) como sildenafil, tadalafil e vardenafil vêm sendo empregados com sucesso no tratamento da ejaculação precoce. A PDE5 encontra-se amplamente distribuída no músculo liso vascular, incluindo o tecido erétil. A PDE5 é responsável pela hidrólise do GMP cíclico (GMPc), transformando este segundo-mensageiro em seu metabólito inativo, o nucleotídeo 5'-GMP. A PDE5 também regula a via de sinalização do GMPc/PKG, especialmente em baixas concentrações de cálcio (Rybalkin et al., 2003). O mecanismo proposto para a melhora da ejaculação precoce pelo tratamento com inibidores da PDE5 é supostamente devido ao aumento dos níveis intracelulares de GMPc e relaxamento da musculatura lisa dos canais deferentes e da vesícula seminal; além disso, pode reduzir o tônus simpático, retardando o processo ejaculatório (Beavo et al., 1995).

O estimulador da GCs independente-NO, BAY 41-2272, induz relaxamento da musculatura lisa de tecidos vasculares e não vasculares mediados pela via de sinalização NO-GMPc (Straub et al., 2002). Entretanto, pouco se conhece sobre as ações do BAY 41-2272 no tratamento da ejaculação precoce. Além disso, esclarecimentos farmacológicos deste composto podem proporcionar novos alvos terapêuticos no tratamento da EP.

OBJETIVO

O presente trabalho visa avaliar o efeito *in vitro* do sildenafil (inibidor da PDE5) e do BAY 41-2272 (estimulador da guanilato ciclase solúvel independente de NO) no canal deferente de ratos.

MÉTODOS

Animais

Foram usados ratos machos Wistar pesando entre 200-250g, provenientes do Centro Multiinstitucional de Bioterismo da Universidade Estadual de Campinas (CEMIB - UNICAMP, Campinas, SP). Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética na Experimentação Animal, CEEA/UNICAMP, protocolo número 1488-1, aprovado em 31 de março de 2008.

Preparação de Canal Deferente *in vitro*

Ratos machos Wistar (200 a 250g) foram anestesiados e exsangüinados por secção dos vasos cervicais. O canal deferente foi isolado, fornecendo 4 segmentos (1,0 x 0,2 x 0,2 cm). Esta secção gerou dois segmentos relacionados à porção epididimal e dois segmentos relacionados à porção prostática. Em seguida, os tecidos foram montados em câmaras de incubação de órgão isolado (10 mL) preenchidas com solução Krebs-Henseleit, continuamente aerada com O₂:CO₂ (95:5%) e mantidas à temperatura de 37°C (pH 7,4). Os segmentos dos canais deferentes foram suspensos entre um transdutor de força e uma unidade fixa. A tensão aplicada aos tecidos (10 mN) foi periodicamente ajustada até estabilização dos tecidos (60 min).

Experimentos *in vitro*

Após o período de estabilização, a viabilidade dos tecidos foi testada utilizando-se uma solução rica em K⁺ (80 mM). > Na primeira série de experimentos, resposta contráteis purinérgicas e adrenérgicas induzidas pela estimulação elétrica (EFS; 1-32 Hz) foram obtidas nas porções prostática e epididimal na presença e ausência do antagonista de receptores purinérgicos, suramina 10 µM e antagonista não seletivo α-adrenérgico, fentolamina 1 µM. > Na segunda série de experimentos, respostas contráteis purinérgicas e adrenérgicas das porções prostática e epididimal foram construídas em resposta à estimulação elétrica (1-32 Hz) na presença e ausência do estimulador da guanilato ciclase independente-NO, BAY 41-2272 (1, 10 e 100 nM). > Na terceira série de experimentos, respostas contráteis purinérgicas e adrenérgicas das porções prostática e epididimal foram construídas em resposta à estimulação elétrica (1-32 Hz) na presença e ausência do inibidor da PDE5, sildenafil (1, 10 e 100 nM).

Análises estatísticas

Os resultados foram apresentados como média ± erro padrão das médias. Para comparações múltiplas de variáveis independentes foi usado o teste de análise de variância (ANOVA), seguido pelo teste de Bonferroni. O programa InStat (GraphPad Software) foi usado para as análises. Valores de p<0.05 serão considerados significativos.

RESULTADOS

Efeito da estimulação elétrica nas porções prostática e epididimal: Resposta purinérgica e adrenérgica

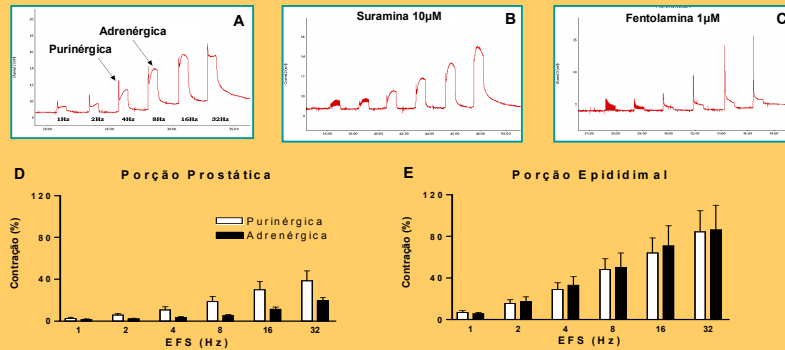


Figura 1. Traçado representativo do efeito da estimulação elétrica no canal deferente de ratos (A), na presença do antagonista de receptores purinérgicos, suramina 10µM (B) e na presença do antagonista não seletivo α-adrenérgico, fentolamina 1µM (C). Curvas frequência-resposta induzida pela estimulação elétrica nas porções prostática (D) e epididimal (E) dos canais deferentes de ratos. A contração foi calculada como porcentagem da contração induzida pelo KCl (80 mM), que foi tomado como 100%. Os dados representam as médias ± erro padrão de 5 experimentos.

Efeito do BAY 41-2272 sobre a resposta purinérgica e adrenérgica mediada pela estimulação elétrica (EFS)

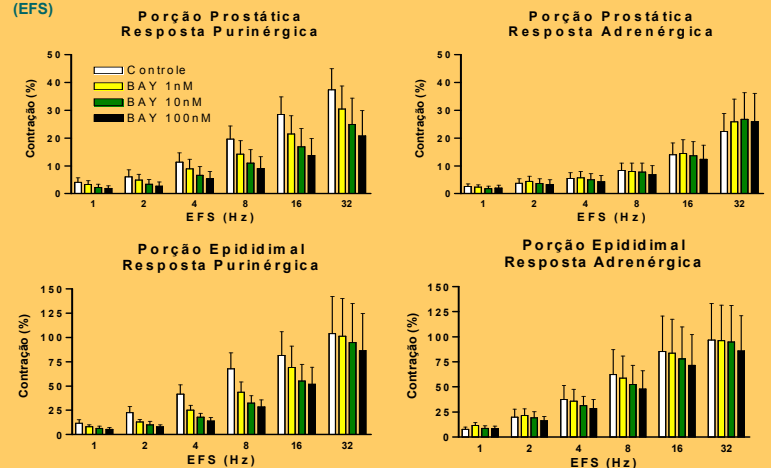


Figura 3. Curva frequência-resposta induzida pela estimulação elétrica nas diferentes porções do canal deferentes de ratos. A contração foi calculada como porcentagem da contração induzida pelo KCl (80 mM), que foi tomado como 100%. Os dados representam as médias ± erro padrão de 5 experimentos.

Efeito do Sildenafil sobre a resposta purinérgica e adrenérgica mediada pela estimulação elétrica (EFS)

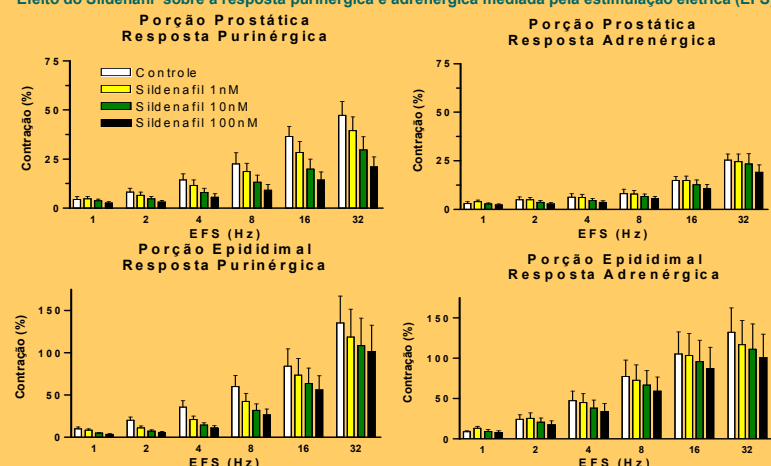


Figura 4. Curva frequência-resposta induzida pela estimulação elétrica nas diferentes porções do canal deferentes de ratos. A contração foi calculada como porcentagem da contração induzida pelo KCl (80 mM), que foi tomado como 100%. Os dados representam as médias ± erro padrão de 5 experimentos.

CONCLUSÃO

O BAY 41-2272 e o sildenafil reduziram significativamente a resposta contrátil purinérgica tanto nas porções prostática e epididimal de canais deferentes de ratos. Entretanto, o BAY 41-2272 e sildenafil não alteraram significativamente a resposta contrátil adrenérgica dos canais deferentes de ratos. Assim, a via de sinalização NO-GMPc no canal deferente, pode ser um importante alvo terapêutico no tratamento da ejaculação precoce.