



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO



CAMPUS DIADEMA

GABRIELA MATTIOLI

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DA
TADALAFILA**

DIADEMA

2018

GABRIELA MATTIOLI

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DA
TADALAFILA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Orientador: Prof. Dr. Raphael Caio Tamborelli Garcia

DIADEMA

2018

Mattioli, Gabriela

Avaliação da eficácia e segurança da tadalafila / Gabriela
Mattioli – – Diadema, 2018.

53 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -
Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2018.

Orientador: Raphael Caio Tamborelli Garcia

1. Cialis. 2. Adcirca. 3. Propriedades farmacodinâmicas. 4.
Propriedades farmacocinéticas. I. Título.

CDD 616.65061

GABRIELA MATTIOLI

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA E SEGURANÇA DA
TADALAFILA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia, ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Aprovado em 27 de junho de 2018.

Prof. Dr. Raphael Caio Tamborelli Garcia

Instituição de vínculo: Universidade Federal de São Paulo

Lidia Emmanuela Wiazowski Spelta

Instituição de vínculo: Universidade de São Paulo

Prof. Dr. Fábio Kummrow

Instituição de vínculo: Universidade Federal de São Paulo

Aprovado (X) Reprovado ()

À Deus, que é essencial em minha vida, e à minha família, que é a minha base e minha inspiração.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pelo dom da vida, amor, compaixão, misericórdia, estar comigo em todos os momentos e proporcionar oportunidades e situações de aprendizado e amadurecimento. Sem Ele nada seria possível!

Aos meus pais, por todo amor, carinho, dedicação e apoio incondicionais. Obrigada por me ensinarem a seguir sempre o caminho correto, me aproximarem de Deus e estarem presentes em cada momento da minha vida. Vocês são meus verdadeiros exemplos e minha inspiração. Devo absolutamente tudo a vocês. Essa conquista é nossa!

Aos meus irmãos, que são meus verdadeiros e melhores amigos. Obrigada por todo amor, apoio, cumplicidade, brigas, brincadeiras, estarem comigo sempre e me ensinarem que a vida é muito melhor quando se tem alguém com quem dividir tudo. Vocês são essenciais em minha vida!

Ao meu avô João, que é um segundo pai para mim e esteve sempre presente nos momentos mais importantes da minha vida. Obrigada por tudo, pela preocupação, orações e por ser o maior e melhor exemplo de caráter da minha vida. Agradeço também ao meu avô Arsenio e às minhas avós Nair e Lurdes, que hoje estão ao lado de Deus. Obrigada por terem feito da parte da minha vida e por todos os ensinamentos. Sinto falta de vocês todos os dias!

Aos meus primos-irmãos Leonardo Cruz, Letícia Cruz e Lucas Cruz e à minha cunhada-irmã Cindy Chinen. Obrigada por serem meus irmãos de coração, companheiros de vida, pelas risadas, conselhos, apoio e estarem sempre presentes. Vocês são essenciais em minha vida! Agradeço também a todos os meus familiares pelo incentivo e por acreditarem em mim.

Às minhas amigas-irmãs de faculdade Andressa Scorse e Patricia Guedes. Obrigada por me acompanharem em cada momento dessa jornada, pela paciência, carinho, risadas, ensinamentos, parceria e por se tornarem tão especiais em minha vida. Sem vocês, não seria a mesma coisa!

Às minhas amigas que fazem parte do meu dia a dia Amanda Ludescher, Barbara Liotti, Lais Cato, Marina Bernardini e Thais Iwami. Obrigada por todo o suporte, conselhos, risadas, por tornarem tudo mais leve e pela verdadeira amizade de vocês. Vocês são especiais demais em minha vida!

Ao Professor Dr. Raphael Caio Tamborelli Garcia pela oportunidade, ajuda, paciência, confiança e incrível orientação. Obrigada por me permitir evoluir profissionalmente e como pessoa através da construção desse trabalho.

À Unifesp, por ter me proporcionado oportunidades, ensinamentos e desafios que foram essenciais para o meu amadurecimento.

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

A tadalafila é um inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), uma enzima responsável pela degradação de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), promovendo relaxamento da parede muscular dos vasos sanguíneos. Esse fármaco é utilizado no tratamento de disfunção erétil (DE), hiperplasia prostática benigna (HPB) e hipertensão arterial pulmonar. Assim, o presente trabalho tem como objetivo fazer um levantamento bibliográfico acerca dos dados sobre a avaliação da eficácia e da segurança da tadalafila. Para tanto, a busca para a realização desta revisão bibliográfica foi realizada em bases de dados acadêmicas por meio de artigos de revisão e de estudos pré-clínicos e clínicos, em inglês e português, disponibilizados na íntegra e publicados entre os anos 1993 e 2018, além de consultas a bancos de dados nacionais e internacionais e sites informativos. Observou-se que a tadalafila apresenta um efeito potente na PDE5 devido a sua seletividade por essa enzima. As propriedades farmacocinéticas mostraram que o fármaco apresenta absorção lenta, biodisponibilidade alta, volume de distribuição baixo e elevada ligação às proteínas plasmáticas. Após a absorção e distribuição, a tadalafila é biotransformada em um metabólito 10.000 vezes menos potente para PDE5, sendo excretado principalmente pelas fezes. Adicionalmente, esse fármaco possui vantagens comparado a outros inibidores de PDE5, como um maior tempo de duração e o fato de a velocidade e a extensão da absorção não serem influenciadas pela alimentação e pelo consumo de álcool. A tadalafila apresenta algumas interações medicamentosas, requerendo cuidados adicionais e supervisão médica. Os eventos adversos apresentados em estudo clínicos em sua maioria foram leves ou moderados e os reportados no período pós-comercialização estavam possivelmente relacionados a fatores de risco, tais como idade avançada, diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana, hiperlipidemia, tabagismo, entre outros. Além disso, o fármaco apresentou melhoria estatisticamente significativa em comparação com o placebo para todas as indicações de uso. Dessa forma, pode-se concluir que a tadalafila é um fármaco seguro, eficaz, bem tolerado e que apresenta vantagens em relação a outros inibidores da PDE5.

Palavras-chave: Cialis; Adcirca; propriedades farmacodinâmicas; propriedades farmacocinéticas.

ABSTRACT

Tadalafil is a selective inhibitor of phosphodiesterase type 5 (PDE5), an enzyme responsible for the degradation of cyclic guanosine monophosphate (cGMP), leading to muscle relaxation of blood vessels. This drug is used for erectile dysfunction (ED), benign prostatic hyperplasia (BPH) and pulmonary arterial hypertension. Thus, the present study aims to perform a bibliographic search about the data regarding tadalafil efficacy and safety. The bibliographic review was performed in academic databases considering both preclinical and clinical manuscripts, in English and in Portuguese, made fully available and published between 1993 and 2018, as well as national and international databases and informative sites. It has been observed that tadalafil has a potent effect on PDE5 due to its selectivity. Pharmacokinetic properties have shown that the drug exhibits slow absorption, high bioavailability, low volume of distribution and high binding to plasma proteins. After absorption and distribution, tadalafil is biotransformed into a metabolite which is 10,000 times less potent for PDE5 and is excreted primarily by feces. Furthermore, this drug has advantages compared to other PDE5 inhibitors, such as longer duration and the fact that the rate and extent of absorption are not influenced by diet and alcohol consumption. Tadalafil has some drug interactions, requiring additional care and medical supervision. Adverse events presented in clinical studies were mostly mild or moderate and those reported in the post-marketing period were possibly related to risk factors such as advanced age, diabetes, hypertension, coronary artery disease, hyperlipidemia, smoking, among others. Besides that, the drug showed statistically significant improvement compared to placebo for all therapeutic indications. Thus, it can be concluded that tadalafil is a safe, effective, well-tolerated drug and has advantages over other PDE5 inhibitors.

Keywords: Cialis; Adcirca; pharmacodynamic properties; pharmacokinetic properties.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura molecular da tadalafila.....	24
Figura 2 - Estrutura molecular da sildenafil.....	25
Figura 3 - Estrutura molecular da vardenafila.....	25
Figura 4 - Estrutura molecular do GMPc.....	25
Figura 5 - Mecanismo de ação da tadalafila no tratamento de disfunção erétil.....	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características das famílias de fosfodiesterases	17
Quadro 2 - Eventos adversos reportados durante a terapia com tadalafila 2,5, 5, 10 e 20 mg para o tratamento de DE e sinais e sintomas de HPB	39
Quadro 3 - Eventos adversos reportados durante a terapia com tadalafila 20 mg para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPc: Monofosfato cíclico de adenosina

CYP3A4: citocromo P450 isoforma 3A4

ED: Disfunção erétil

FDA: *Food and Drug Administration*

GMP: Guanosina monofosfato

GMPc: Monofosfato cíclico de guanosina

GTP: Guanosina trifosfato

HIV: vírus da imunodeficiência humana

HPB: Hiperplasia prostática benigna

NAION: Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica

NANC: Não-adrenérgicos e não-colinérgicos

NO: Óxido nítrico

PDE: Fosfodiesterase

PDE5: Fosfodiesterase tipo 5

PKG: Proteína quinase dependente de GMPc

ROCK: Rho quinase

SCB: Sistema de Classificação Biofarmacêutica

sGC: Guanilato ciclase solúvel

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Fosfodiesterases	16
1.2 Disfunção erétil.....	18
1.3 Hiperplasia prostática benigna	19
1.4 Hipertensão arterial pulmonar	20
2 OBJETIVOS	22
3 MÉTODOS	23
4 DESCRIÇÃO FARMACOLÓGICA.....	24
5 PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS	26
5.1 Local de ação	26
5.2 Mecanismo de ação	27
5.2.1 Disfunção erétil.....	27
5.2.2 Hiperplasia prostática benigna	28
5.2.3 Hipertensão arterial pulmonar	30
6 PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS	31
6.1 Absorção	31
6.2 Distribuição.....	32
6.3 Biotransformação	33
6.4 Excreção	34

6.5 Farmacocinética em populações especiais	35
7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	36
7.1 Efeitos da tadalafila sobre outras substâncias	36
7.2 Efeitos de outras substâncias sobre a tadalafila	37
8 EVENTOS ADVERSOS ESPERADOS	38
9 EFICÁCIA.....	42
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
11 REFERÊNCIAS.....	46

1 INTRODUÇÃO

A tadalafila é um fármaco utilizado no tratamento da disfunção erétil (DE). Devido ao grande número de portadores de disfunção sexual no mundo, houve um aumento no entendimento da fisiologia da ereção, fisiopatologia da doença, variedade de etiologia e conseqüentemente na busca por opções de terapia. Até o final do século XX, os tratamentos eram invasivos e incômodos, limitando-se a injeções intracavernosas e pílulas intrauretrais (COWARD; CARSON, 2008). Esse cenário mudou com o surgimento de inibidores orais da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), revolucionando e facilitando o tratamento da DE.

Em 1993, o laboratório farmacêutico Bothell, Washington-Based Pharmacologic Research Company ICOS Corporation, em parceria com a Glaxo Wellcome, iniciou testes cardiovasculares para o composto IC351, que é um inibidor da PDE5 (HISTORY..., 2018). Em 1994, durante testes de eficácia do citrato de sildenafil (inibidor da PDE5) para o tratamento de angina pectoris, o laboratório farmacêutico Pfizer descobriu que o fármaco causava uma melhora na função erétil como efeito colateral. A ICOS, que até então não estava realizando testes com IC351 para DE, descobriu que o composto poderia ter utilidade no tratamento. Em 1994, a ICOS recebeu a patente para o composto e os estudos clínicos de fase I iniciaram no ano seguinte. Em 1996, a Glaxo deixou a parceria com a ICOS, uma vez que os tratamentos pesquisados não eram de seu interesse. Em 1997, os estudos clínicos de fase II foram iniciados em pacientes com DE. Em 27 de março de 1998, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a comercialização do citrato de sildenafil (Viagra®). No mesmo ano, o laboratório farmacêutico Eli Lilly and Company se juntou a ICOS, formando a Lilly ICOS LLC, com a finalidade de continuar as pesquisas. Os estudos clínicos de fase II duraram aproximadamente dois anos, seguidos dos estudos de fase III. Em 2000, houve um pedido de registro para o IC351 com a FDA, sob o nome genérico tadalafila (HISTORY..., 2013).

Em maio de 2002, foi relatado à Associação Americana de Urologia que os estudos clínicos de fase III comprovaram que a tadalafila funcionava por um período

de até 36 horas. Em 19 de agosto de 2003, a FDA aprovou a comercialização do segundo inibidor da PDE5 pelo laboratório farmacêutico Bayer AG: vardenafila (Levitra®). Em 21 de novembro do mesmo ano, a agência regulamentadora aprovou a comercialização da tadalafila sob o nome comercial Cialis® (HISTORY..., 2018). Em 2007, a Lilly comprou a ICOS, tornando-se a detentora da tadalafila (HISTORY..., 2013). Em maio de 2009, a FDA também aprovou tadalafila para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar, sob o nome comercial Adcirca®, apresentando uma posologia diferente do Cialis® (FLAVELL, 2018). Em 06 de outubro de 2011, este fármaco também foi aprovado para o tratamento de hiperplasia prostática benigna (HPB), podendo ser prescrita em casos onde esta condição e DE estão presentes, quando adequado (LILLY..., 2018).

Apesar de possuírem mecanismos de ação semelhantes, inibindo a PDE5, os fármacos sildenafil, vardenafila e tadalafila possuem estruturas moleculares diferentes, fazendo com que apresentem características distintas. Uma das diferenças mais significantes é com relação a duração do efeito, que é muito maior em comparação com os antecessores, tais como a sildenafil e a vardenafila (COWARD; CARSON, 2008). Devido a esse efeito prolongado, tadalafila é conhecida como “pílula do fim-de-semana”.

1.1 Fosfodiesterases

As fosfodiesterases (PDE) são famílias de enzimas do tipo metalo-hidrolases, responsáveis por catalisar a quebra dos nucleotídeos monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), que são segundos mensageiros, em suas formas inativas. Dessa forma, essas enzimas modulam a duração e a intensidade das respostas intracelulares, regulando inúmeros processos fisiológicos importantes (BOSWELL-SMITH; SPINA; PAGE, 2006).

Existem 11 famílias de PDE (PDE1–PDE11), que são codificadas por 21 genes diferentes. Essas enzimas podem ser encontradas em todo o organismo, sendo que

a distribuição e os tipos de enzimas variam de acordo com o tipo de tecido. Além disso, cada família possui estrutura molecular e especificidade diferentes. Algumas hidrolisam somente AMPc ou GMPc e outras hidrolisam ambos. Vale ressaltar que a porção NH₂-terminal das PDE podem sofrer eventos de fosforilação / desfosforilação, ligação de Ca²⁺ / calmodulina e ligação alostérica de GMPc, além de mediar interações com outras proteínas (DAS et al., 2015). O Quadro 1 exemplifica cada família de PDE de acordo com sua especificidade, distribuição tecidual, inibidor e aplicação clínica.

Quadro 1 - Características das famílias de fosfodiesterases.

Família	Especificidade	Distribuição Tecidual	Inibidores	Aplicações Clínicas
PDE1	GMPc > AMPc	Encéfalo, coração, músculo liso, pulmão	Vinpocetina, nicardipina, nimodipina	Perda de memória, demência
PDE2	GMPc = AMPc	Glândula adrenal, pulmão, coração, plaquetas, encéfalo, fígado, corpo cavernoso	Adenosina desaminase	Síndrome de angústia respiratória do adulto, sepse, perda de memória
PDE3	AMPc > GMPc	Coração, fígado, pulmão, plaquetas, músculo liso vascular, corpo cavernoso	Cilostamida, cilostazol, milrinona, enoximona	Insuficiência cardíaca, hipertensão arterial pulmonar, trombose, glomerulonefrite
PDE4	AMPc	Pulmão, mastócito, fígado, rim, encéfalo	Rolipram, cilomilast, roflumilast	Glomerulonefrite, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, transtorno bipolar
PDE5	GMPc	Corpo cavernoso, pulmão, músculo liso vascular, plaquetas, encéfalo, esôfago	Sildenafil, tadalafila, vardenafila, zaprinast, dipiridamol	Disfunção erétil, hiperplasia prostática benigna, hipertensão arterial pulmonar, doença renal crônica
PDE6	GMPc > AMPc	Retina	Sildenafil, tadalafila, vardenafila, zaprinast, dipiridamol	Nenhuma aplicação clínica
PDE7	AMPc > GMPc	Músculo esquelético, células T, coração, rim, encéfalo, pâncreas	Dipiridamol	Distúrbios imunológicos, doença pulmonar
PDE8	AMPc	Testículos, tireoide, olhos, fígado, rim, coração, músculo esquelético, pâncreas, células T	Dipiridamol	Distúrbios imunológicos
PDE9	GMPc	Encéfalo, rim, fígado, pulmão	Zaprinast	Possíveis efeitos de hipoglicemia
PDE10	GMPc > AMPc	Encéfalo, testículos	Dipiridamol, papaverina	Esquizofrenia e distúrbios psiquiátricos
PDE11	GMPc = AMPc	Próstata, músculo esquelético, rim, fígado, testículos, glândulas pituitária e salivar	Tadalafila, zaprinast, dipiridamol	Possível melhora na função testicular

Fonte: Adaptado de MILLER, 2014.

1.2 Disfunção erétil

A DE ou impotência pode ser definida como a incapacidade de obter e manter uma ereção firme o suficiente para uma relação sexual satisfatória. É uma doença que tem uma enorme prevalência no mundo, sendo mais frequente em idosos (BIGGERS, 2017). Os sintomas incluem: problemas em obter ereção, problemas em manter ereção e diminuição do desejo sexual (MAYO CLINIC, 2018).

A excitação sexual é um processo complexo, envolvendo o encéfalo, hormônios, emoções, nervos, músculos e vasos sanguíneos. Dessa forma, a DE pode ser causada por qualquer problema em uma dessas vias, podendo inclusive estar relacionada com uma combinação de problemas físicos e psicológicos. Além disso, essa disfunção pode ser um sinal de alguma condição subjacente. As principais causas físicas são: doenças de coração, aterosclerose, colesterol alto, pressão alta, diabetes, obesidade, síndrome metabólica, doença de Parkinson, esclerose múltipla, alguns fármacos, tabaco, doença de Peyronie¹, alcoolismo, abuso de substâncias, distúrbios do sono, tratamentos para câncer de próstata ou próstata aumentada e cirurgias ou lesões que afetam a área pélvica ou medula espinhal. As principais causas psicológicas são: depressão, ansiedade, estresse, problemas de relacionamento devido ao estresse, falta de comunicação e preocupações (MAYO CLINIC, 2018).

O tratamento da DE é específico para cada paciente. Primeiramente há a identificação e controle da condição subjacente. Além disso, pode-se fazer o uso de medicamentos orais, injeções, supositório uretral, reposição de testosterona, bombas,

¹ A doença de Peyronie se caracteriza pela presença de tecido cicatricial fibroso dentro do corpo cavernoso, causando ereções curvas e dolorosas.

cirurgia, implantes, exercício físico, aconselhamento psicológico, tratamento alternativos e mudanças no estilo de vida (MAYO CLINIC, 2018). Na maior parte dos casos, o prognóstico é positivo, visto que há inúmeras alternativas de tratamento (BIGGERS, 2017). Entretanto, isso pode variar de acordo com a causa (JAVARONI, 2018).

1.3 Hiperplasia prostática benigna

A HPB é uma doença caracterizada pelo aumento do volume da próstata. Essa condição possui características benignas, não apresentando relação com o câncer de próstata. O aumento da próstata é estimulado pela testosterona, ocorrendo durante toda a vida dos homens. Quanto maior a idade, mais tempo a próstata teve para crescer. Dessa forma, essa condição é comum a medida que os homens envelhecem (PINHEIRO, 2018).

Um dos maiores problemas da HPB não é o aumento da próstata em si, mas sim o fato de ela estar anatomicamente localizada junto a algumas estruturas do trato urinário, principalmente a uretra. Assim, o aumento da próstata comprime a uretra, dificultando a saída da urina (PINHEIRO, 2018). Os sintomas dessa condição estão relacionados a esse problema, como obstrução da uretra, hidronefrose, insuficiência renal, necessidade frequente ou urgente de urinar, aumento da frequência de micção à noite, dificuldade em iniciar a micção, fluxo de urina fraco, gotejamento de urina no final da micção, incapacidade de esvaziar completamente a bexiga, infecção do trato urinário, cálculo de bexiga, incapacidade de urinar e sangue na urina. A severidade dos sintomas varia, porém eles tendem a piorar com o passar do tempo. Além disso, o tamanho da próstata não determina necessariamente a severidade dos sintomas (MAYO CLINIC, 2017a).

Não se sabe exatamente o que causa o aumento da próstata. No entanto, há a possibilidade de essa condição ser causada por mudanças no equilíbrio dos hormônios sexuais durante o envelhecimento (PINHEIRO, 2018). Alguns fatores de

risco incluem: idade, histórico familiar, diabetes, problemas de coração e estilo de vida (MAYO CLINIC, 2017a).

Existem inúmeras terapias para a HPB. A escolha do melhor tratamento depende de fatores como o tamanho da próstata, a idade, o estado geral de saúde e o incômodo ou desconforto causado pela condição. Dessa forma, os pacientes podem ser tratados com medicamentos, procedimentos minimamente invasivos, cirurgia, ressecção transuretral de próstata, incisão transuretral da próstata, termoterapia transuretral por microondas, ablação por agulha transuretral, laser, embolização, além de mudança no estilo de vida (MAYO CLINIC, 2017a).

1.4 Hipertensão arterial pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar é um tipo de pressão alta que afeta as artérias do pulmão e o lado direito do coração, o qual bombeia sangue para o pulmão, onde ele recebe oxigênio. Após isso, o sangue retorna para o lado esquerdo do coração, sendo bombeado para o restante do corpo (MAYO CLINIC, 2017b).

Em uma das formas dessa condição, as minúsculas artérias dos pulmões (arteríolas pulmonares) tornam-se estreitas, bloqueadas ou destruídas, dificultando o fluxo de sangue pelos pulmões e aumentando a pressão nas artérias. Conforme a pressão aumenta, o ventrículo direito fica sobrecarregado, pois precisa trabalhar mais para bombear sangue pelos pulmões. Dessa forma, o músculo cardíaco pode enfraquecer e falhar (MAYO CLINIC, 2017b). Além disso, o estreitamento das artérias impede que o fluxo sanguíneo seja suficiente. Como a circulação não acontece normalmente e o sangue não chega aos pulmões em quantidade suficiente para receber oxigênio, há um prejuízo na circulação do corpo todo (ROLAND, 2016).

Os sintomas de hipertensão arterial pulmonar são: falta de ar, fadiga, tonturas, desmaios, pressão ou dor no peito, inchaço nos tornozelos e pernas, cianose, pulso acelerado e palpitações cardíacas. Nos estágios iniciais, os sintomas podem ser

imperceptíveis por meses ou anos, piorando com a progressão da doença (MAYO CLINIC, 2017b).

Essa doença pode ser causada por distúrbios autoimunes que prejudiquem os pulmões (esclerodermia e artrite reumatoide), cardiopatia congênita, embolia pulmonar, insuficiência cardíaca congestiva, doença da válvula cardíaca, níveis baixos de oxigênio no sangue por um longo período (crônico), doença pulmonar (doença pulmonar obstrutiva crônica ou fibrose pulmonar) e apneia obstrutiva do sono. Alguns fatores de risco incluem: idade, sobrepeso, histórico familiar, fatores que aumentem o risco do desenvolvimento de hipertensão arterial pulmonar, drogas ilegais e medicamentos supressores de apetite (ROLAND, 2016; MAYO CLINIC, 2017b).

Não há cura para a hipertensão arterial pulmonar, porém a condição e os sintomas podem ser controlados e a progressão pode ser retardada. Além disso, é necessário tratar as condições subjacentes, quando houver. Geralmente, o uso de medicamentos é a terapia mais indicada. Quando esse tratamento não funciona, pode-se realizar cirurgias de transplante de pulmão ou transplante combinado de coração e pulmão, se necessário (ROLAND, 2016).

2 OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo fazer um levantamento bibliográfico acerca dos dados sobre a avaliação da eficácia e da segurança da tadalafila.

3 MÉTODOS

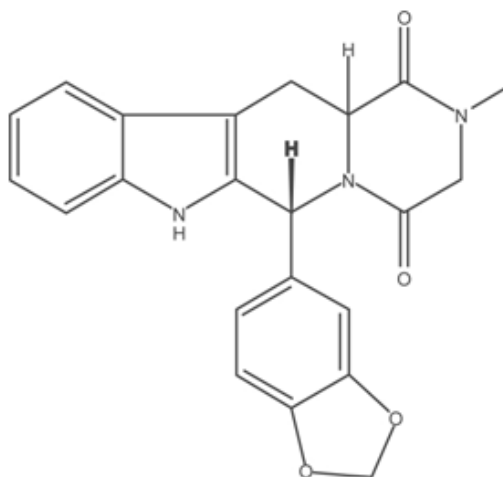
A busca para a realização desta revisão bibliográfica foi realizada nas bases de dados PUBMED, ELSEVIER, GOOGLE SCHOLAR e BIREME, além de consultas a bancos de dados nacionais e internacionais e sites informativos.

As seguintes palavras-chave foram utilizadas na busca: “*tadalafil*”, “*sildenafil*”, “*vardenafil*”, “*tadalafil pharmacological description*”, “*tadalafil pharmacodynamics*”, “*tadalafil mechanism of action*”, “*tadalafil pharmacokinetics*”, “*absorption*”, “*bioavailability*”, “*distribution*”, “*metabolism*”, “*excretion*”, “*tadalafil drug interactions*”, “*tadalafil adverse events*”, “*tadalafil efficacy*”, “*tadalafil security*”, “PDE5”, “disfunção erétil”, “hiperplasia prostática benigna”, “hipertensão arterial pulmonar”, “farmacodinâmica”, “farmacocinética”, “interações medicamentosas”, “eventos adversos”, “eficácia”, “segurança”. Os critérios de inclusão foram artigos de revisão e de estudos pré-clínicos e clínicos, em inglês e português, disponibilizados na íntegra e publicados entre os anos 1993 e 2018. Os critérios de exclusão foram artigos com indicações e posologias não aprovadas em bula.

4 DESCRIÇÃO FARMACOLÓGICA

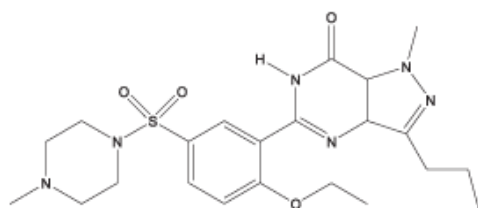
A tadalafila é um fármaco inibidor da PDE5, utilizada para o tratamento de DE, sinais e sintomas de HPB (incluindo situações em que há a presença simultânea de DE) e hipertensão arterial pulmonar. Apresenta fórmula empírica $C_{22}H_{19}N_3O_4$, com massa molecular 389,404 g/mol e nomenclatura química de acordo com a IUPAC pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-, (6R,12aR). É um sólido cristalino praticamente insolúvel em água e ligeiramente solúvel em etanol (TADALAFILA, 2015; TADALAFIL, 2018). Apesar de apresentarem o mesmo mecanismo de ação, a tadalafila possui uma estrutura molecular diferente da sildenafil e vardenafila, como pode ser notado pelas Figuras 1, 2 e 3.

Figura 1 - Estrutura molecular da tadalafila.



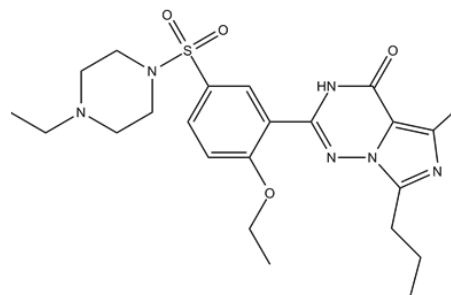
Fonte: COWARD; CARSON, 2008.

Figura 2 - Estrutura molecular da sildenafil.



Fonte: ORTIZ; ANTUNES; LINDEN, 2010.

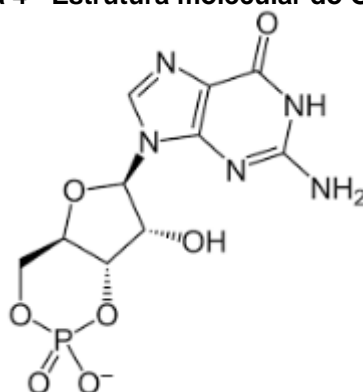
Figura 3 - Estrutura molecular da vardenafila.



Fonte: VARDENAFIL..., 2014.

Pode-se observar pelas estruturas moleculares que os três fármacos possuem um sistema duplo de anéis heterocíclicos contendo nitrogênio com um anel central, mimetizando a estrutura do GMPc (Figura 4). Essa semelhança permite uma ligação competitiva entre essas estruturas e o sítio catalítico da PDE5, que é uma enzima específica para GMPc. Uma das diferenças da tadalafila com relação à sildenafil e vardenafila, é o fato de ser um inibidor do tipo β -carbolina, com um anel de piperazinodiona formado a partir de uma modificação do anel de hidantoína presente na sildenafil (FRANCIS; TURKO; CORBIN, 2001). A diferença estrutural entre essas moléculas é refletida nas características de cada uma, como nas propriedades farmacocinéticas e na seletividade para as PDE.

Figura 4 - Estrutura molecular do GMPc.



Fonte: VILELA, 2016.

5 PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS

5.1 Local de ação

Como já mencionado anteriormente, a tadalafila é um inibidor seletivo da PDE5, que é uma enzima encontrada no músculo liso do corpo cavernoso, da próstata e da bexiga, pulmão, músculo liso vascular e visceral, plaquetas, encéfalo, esôfago, músculo esquelético, rim e pâncreas (MILLER, 2014). Em comparação com a maioria das outras famílias de PDE, a tadalafila apresenta um efeito muito mais potente na PDE5, devido à sua seletividade.

O efeito da tadalafila é mais que 9.000 vezes mais potente sobre a PDE5 em comparação com a PDE1, PDE2, PDE3, PDE4, PDE7, PDE8, PDE9 e PDE10. Essa diferença na seletividade é importante, pois diminui a chance da ocorrência de efeitos indesejáveis causados pela inibição de outras famílias de PDE, como a PDE3, que é uma enzima envolvida na contratilidade cardíaca (WRIGHT, 2006; TADALAFILA, 2015).

A PDE6 é uma enzima encontrada na retina, sendo responsável pela fototransdução. A inibição da PDE6 causa um comprometimento na discriminação das cores azul e verde, podendo resultar em um efeito indesejável de visão azulada (VILELA, 2016). A tadalafila, sildenafil e vardenafila podem apresentar algum efeito sobre a PDE6, pois sua estrutura é semelhante à PDE5 (COSTA, 2011). Porém, enquanto a tadalafila é aproximadamente 700 vezes mais potente sobre a PDE5 em comparação com a PDE6, a sildenafil e a vardenafila apresentam respectivamente apenas 10 e 15 vezes mais especificidade para PDE5 em comparação com a PDE6 (VILELA, 2016). Dessa forma, a ocorrência de efeitos indesejáveis causados pela inibição da PDE6 é muito menor na tadalafila em comparação com a sildenafil e vardenafila.

Com relação a PDE11, sabe-se que a tadalafila é apenas 14 vezes mais potente sobre a PDE5 em comparação com essa enzima. Em doses terapêuticas, a tadalafila pode causar uma inibição parcial da PDE11 (COWARD; CARSON, 2008; WRIGHT,

2006). Apesar de ser uma enzima encontrada na próstata humana, testículos, músculo esquelético e em outros tecidos (como por exemplo, córtex supra-renal), não se sabe ao certo o papel fisiológico e a consequente inibição clínica da PDE11 (WRIGHT, 2006).

5.2 Mecanismo de ação

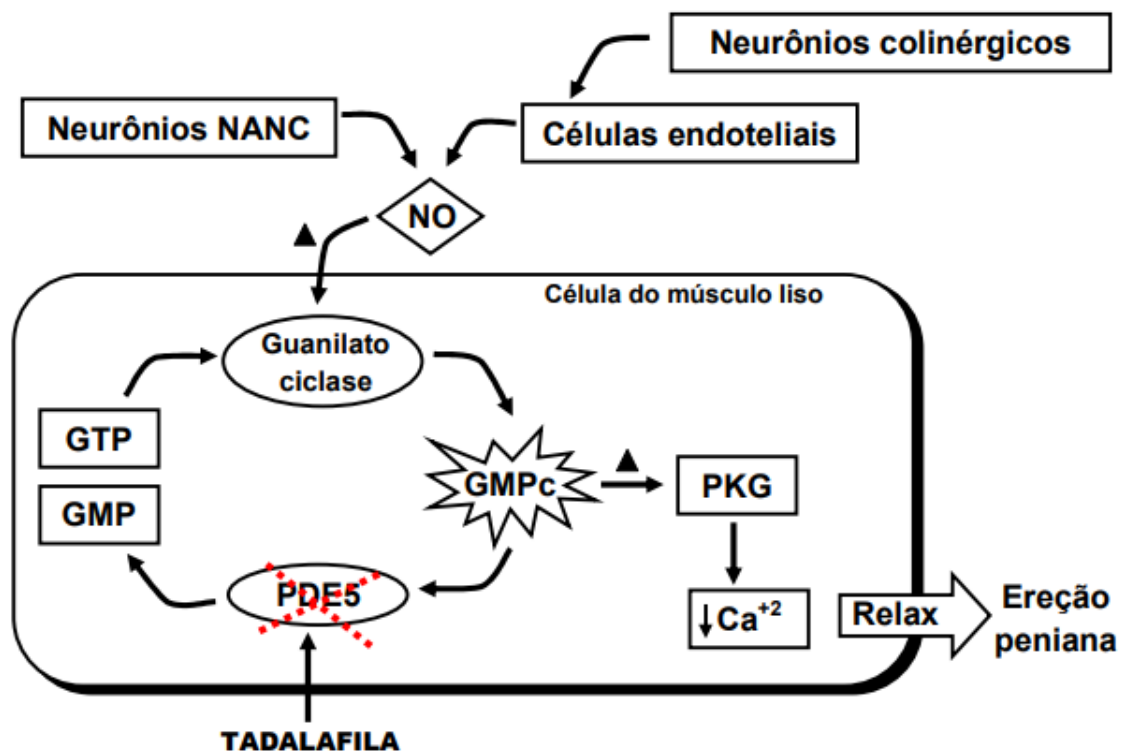
5.2.1 Disfunção erétil

A ereção peniana é um processo que ocorre pela entrada e retenção de sangue no corpo cavernoso, sendo resultante do relaxamento das artérias penianas e do músculo liso do corpo cavernoso (GRATZKE et al., 2010). O estímulo sexual (tato, visão e olfato) é transmitido ao corpo cavernoso através de impulsos nervosos. Esses impulsos chegam por meio de neurônios não-adrenérgicos e não-colinérgicos (NANC) e neurônios colinérgicos. O estímulo via neurônios NANC causa a liberação de óxido nítrico (NO), que é um mensageiro nos terminais dos axônios cavernosos. Por sua vez, o estímulo via neurônios colinérgicos causa a liberação de acetilcolina, estimulando a liberação de NO pelas células endoteliais do corpo cavernoso (VILELA, 2016). O NO atravessa passivamente a membrana celular do músculo liso e, ao entrar no citoplasma do músculo liso, estimula a enzima guanilato ciclase, que converte guanosina trifosfato (GTP) no segundo mensageiro GMPc. O aumento de GMPc ativa a proteína quinase dependente de GMPc (PKG), que iniciará a cascata de fosforilação proteica de canais iônicos (KUKREJA et al., 2005; WRIGHT, 2006). Esse processo causa a abertura de canais de potássio, sequestro de cálcio no retículo endoplasmático e bloqueio do influxo de cálcio extracelular (VILELA, 2016). Como consequência, há a diminuição na concentração dos íons cálcio citosólico, resultando no relaxamento do músculo liso e aumento do fluxo sanguíneo no corpo cavernoso, levando à ereção peniana (COWARD; CARSON, 2008).

A PDE5 degrada o GMPc à guanosina monofosfato (GMP), diminuindo a concentração desse segundo mensageiro. Como a tadalafila inibe a PDE5, há uma

elevação na concentração intracelular de GMPc, o que facilita e potencializa o relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso e conseqüentemente a ereção peniana (COWARD; CARSON, 2008). Dessa forma, esse fármaco é usado no tratamento de disfunção erétil. Vale ressaltar que a tadalafila não possui efeito na ausência do estímulo sexual, já que seu mecanismo de ação consiste na inibição da degradação do GMPc. Para que uma ereção aconteça, é necessário que haja liberação de NO e formação de GMPc, que ocorrem através do estímulo sexual (VILELA, 2016). O mecanismo de ação da tadalafila no tratamento de disfunção erétil está ilustrado na Figura 5.

Figura 5 - Mecanismo de ação da tadalafila no tratamento de disfunção erétil.



NANC: não adrenérgicos e não-colinérgicos; NO: óxido nítrico; GMPc: monofosfato cíclico de guanosina; GTP: guanosina trifosfato; GMP: guanosina monofosfato; PKG: proteína quinase dependente de GMPc; Ca^{+} : íons cálcio; Relax: relaxamento; PDE5: fosfodiesterase tipo 5. Fonte: VILELA, 2016.

5.2.2 Hiperplasia prostática benigna

Como a PDE5 é amplamente expressa na bexiga, próstata e uretra (trato urinário inferior), assim como no músculo liso e nos vasos dessas estruturas, os inibidores dessa enzima podem ser utilizados no tratamento dos sintomas de HPB. Existem alguns mecanismos de ação que explicam a relação entre a inibição da PDE5 e a diminuição dos sintomas de HPB (GOVOROV et al., 2014). Contudo, o mecanismo de ação exato da tadalafila no tratamento dessa doença não é muito claro. Os prováveis mecanismos de ação estão relacionados com os efeitos sobre o relaxamento do músculo liso, a proliferação de células endoteliais, a melhora do fluxo sanguíneo, a atividade sobre os nervos aferentes, entre outros (TADALAFIL, 2017).

A inibição da PDE5 pode causar o relaxamento do músculo liso do trato urinário inferior por alguns meios. Semelhante ao mecanismo de ação no tratamento de DE, a tadalafila produz esse efeito através da regulação da via NO / GMPc (GIULIANO et al., 2013; GOVOROV et al., 2014). Adicionalmente, esse efeito também pode ser causado através da regulação da atividade da Rho quinase (ROCK), que é uma enzima que medeia a contração da musculatura lisa através da modulação da atividade da miosina fosfatase. O aumento da atividade dessa enzima pode diminuir o relaxamento da musculatura lisa do trato urinário inferior, resultando em um aumento da resistência de saída da bexiga. Dessa forma, ao inibir a PDE5, a tadalafila diminui a atividade da ROCK, aumentando o relaxamento do músculo liso do trato urinário inferior (ANDERSSON et al., 2011).

A via NO / GMPc também está relacionada com a proliferação de células musculares lisas. O excesso da proliferação dessas células na próstata e na bexiga podem contribuir com os sintomas de HPB (GUH et al., 1998). A inibição da PDE5, através do aumento de GMPc, atenua a proliferação das células musculares lisas da próstata e bexiga. Portanto, através desse mecanismo, a tadalafila pode reduzir os sintomas da HPB (FILIPPI S. et al., 2007; GUH et al., 1998).

Outro mecanismo de ação está relacionado com o aumento da perfusão sanguínea. Estudos indicam que há uma relação entre a HPB e a síndrome metabólica, que é um conjunto de doenças que aumentam o risco de problemas

cardiovasculares e metabólicos (MOUL; MCVARY, 2010). Essa síndrome pode causar alterações morfológicas e estruturais do trato urinário inferior, como o aumento da atividade contrátil, fibrose e resistência da uretra, podendo levar à isquemia pélvica (GIULIANO et al., 2013). A vasculatura pélvica apresenta grande quantidade de PDE5. Em um estudo realizado com 12 homens a espera de cirurgia como tratamento para HPB, foi demonstrado que houve aumento da perfusão sanguínea após a administração de tadalafila (BERTOLOTTI et al., 2009). Portanto, ao elevar o fornecimento de sangue, a inibição da PDE5 aumenta a oxigenação do trato urinário inferior, melhorando a função urinária e reduzindo os sintomas da HPB (ANDERSSON et al., 2011; GIULIANO et al., 2013).

A inervação aferente da bexiga, responsável por transmitir informações ao sistema nervoso central, é constituída principalmente por pequenos axônios mielinizados e não-mielinizados, que respondem a estímulos químicos e mecânicos (ANDERSSON et al., 2011). Esses neurônios são capazes de sintetizar e liberar NO, assim como o epitélio uretral o faz (BIRDER et al., 2002), e outros neurotransmissores em resposta a estímulos (GROAT; YOSHIMURA, 2009). Qualquer alteração no grau de inervação aferente ou na resposta desses neurônios pode resultar nos sintomas de HPB, através da superatividade do sistema nervoso autônomo (GROAT; YOSHIMURA, 2009; KOHLER; MCVARY, 2009). O NO, mediado pelo GMPc, tem efeito inibitório nos canais iônicos de cálcio dos neurônios aferentes, assim como na atividade desses neurônios (YOSHIMURA; SEKI; GROAT, 2001). A inibição ou diminuição de NO podem causar hiperatividade da bexiga através do aumento da atividade dos neurônios aferentes. Portanto, é possível que a inibição de PDE5 potencialize o efeito inibitório do NO sobre a atividade dos neurônios aferentes e conseqüentemente sobre os sintomas de HPB (ANDERSSON et al., 2011; GIULIANO et al., 2013).

5.2.3 Hipertensão arterial pulmonar

A hipertensão arterial pulmonar está relacionada com a diminuição da liberação de NO pelo endotélio vascular, causando uma redução nas concentrações intracelulares de GMPc no músculo liso dos vasos pulmonares, local em que a PDE5 está presente de forma predominante (CARVALHO, 2006).

O mecanismo de ação da tadalafila no tratamento de hipertensão arterial pulmonar é semelhante ao mecanismo de ação no tratamento de DE. Ao inibir a PDE5, o fármaco eleva a disponibilidade intracelular de GMPc, que por sua vez aumenta o relaxamento da musculatura lisa e a vasodilatação do leito vascular pulmonar. Como consequência, há a diminuição da pressão arterial pulmonar. Isso resulta na melhoria da função do pulmão, fazendo com que o mesmo fique mais ativo (GALIÈ et al., 2009). Vale ressaltar que a tadalafila também pode causar vasodilatação na circulação sistêmica, porém em um grau menor (TADALAFIL, 2017).

6 PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS

6.1 Absorção

A absorção de fármacos consiste na passagem dos mesmos para a corrente sanguínea a partir da administração (LE, 2018). A tadalafila apresenta-se na forma de comprimidos, devendo ser administrada por via oral. Após a sua administração, observou-se que a concentração plasmática máxima foi atingida entre 30 minutos e 6 horas, obtendo-se uma concentração plasmática máxima média de 2 horas. Em comparação com a sildenafil e a vardenafila, que apresentam concentrações plasmáticas médias de 50 minutos, a tadalafila possui uma absorção mais lenta (BRIGANTI et al., 2005; CIALIS, 2017).

A biodisponibilidade é a medida da extensão e da velocidade que a porção ativa do fármaco (e/ou seu metabólito) adentra a circulação sistêmica, atingindo o local de ação (LE, 2018). Após a administração e o metabolismo de primeira passagem, a tadalafila apresenta biodisponibilidade de 80%. Em comparação com a sildenafil e a vardenafila, que apresentam valores de 40% e 15%, respectivamente, a

biodisponibilidade da tadalafila é consideravelmente maior (FRANCIS; CORBIN, 2003). Além disso, de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) da FDA, cujo objetivo é estimar o desempenho farmacocinético *in vivo* de um fármaco a partir de dados de solubilidade e permeabilidade, a tadalafila pertence à classe II, sendo um fármaco com baixa solubilidade e alta permeabilidade (GUPTA; KOVAR; MEIBOHM, 2005). A dissolução é o fator controlador da absorção nessa classe de medicamentos, a qual normalmente é inferior à classe I, que apresenta alta solubilidade e permeabilidade (AMIDON et al., 1995).

Vale ressaltar que tanto a velocidade quanto a extensão da absorção da tadalafila não são influenciadas pela alimentação e pelo consumo de álcool (FRANCIS; CORBIN, 2003). Essa característica está relacionada com a absorção lenta e o tempo de meia-vida desse fármaco. Portanto, a tadalafila pode ser administrada durante as refeições ou com álcool sem que haja diminuição na eficácia (CARSON, 2007). Além disso, esse fator é uma vantagem em relação a sildenafil e a vardenafil, visto que a absorção de ambas é reduzida se a administração ocorrer durante uma refeição gordurosa (FRANCIS; CORBIN, 2003).

6.2 Distribuição

Ao entrar na circulação sistêmica, o fármaco é distribuído a todos os tecidos corporais, chegando ao local de atuação. Geralmente essa distribuição é desigual em virtude de diferenças nos fatores fisiológicos e propriedades físico-químicas das substâncias, como perfusão sanguínea, ligação a tecidos, pH regional, permeabilidade das membranas celulares, entre outros. Além disso, essa característica pode ser diferente em cada indivíduo (LE, 2018).

O volume de distribuição aparente é o volume de líquido teórico em que o total do fármaco administrado deveria ser diluído para produzir a concentração sanguínea (LE, 2018). No caso da tadalafila, esse volume é considerado baixo, variando de 63 litros a 77 litros (WASHINGTON; SHINDEL, 2010; TADALAFIL, 2017). O volume de

distribuição de Cialis® (indicado para o tratamento de DE, sinais e sintomas de HPB e DE com sinais e sintomas de HPB) é 63 litros, enquanto o volume de distribuição de Adcirca® (indicado para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar) é 77 litros (WRIGHT, 2006; ARIF; POON, 2011).

O grau de distribuição de um fármaco está relacionado com o grau de ligação às proteínas plasmáticas e aos tecidos. Na corrente sanguínea, os fármacos são transportados em sua forma livre ou ligados de forma reversível a componentes do sangue, como proteínas plasmáticas e células sanguíneas. O fármaco exibe efeitos farmacológicos em sua forma livre. Além disso, é nessa forma que ocorre a biotransformação e a excreção do mesmo. Portanto, essa característica tem relação com a eficácia de um fármaco (LE, 2018). Em concentrações terapêuticas, 94% da tadalafila está ligada às proteínas plasmáticas (ARIF; POON, 2011).

6.3 Biotransformação

O metabolismo ou biotransformação é a alteração química de um fármaco que ocorre no organismo, formando metabólitos ou produtos de biotransformação. Esse processo pode aumentar a polaridade e a solubilidade em água dos fármacos, facilitando a excreção. Geralmente as substâncias resultantes são inativas. Contudo, metabólitos ativos também podem ser gerados. Os fármacos podem ser biotransformados por oxidação, redução, hidrólise, hidratação, conjugação, condensação ou isomerização (LE, 2018).

A tadalafila é predominantemente biotransformada no fígado pelo citocromo P450 isoforma 3A4 (CYP3A4), que é uma das enzimas mais importantes envolvidas na biotransformação de substâncias, realizando a oxidação dos mesmos (COWARD; CARSON, 2008; LE, 2018). A primeira etapa da biotransformação da tadalafila envolve a formação de um catecol e, posteriormente, a metilação e glucuronidação extensas, formando o metilcatecol e o metilcatecol glucoronídeo conjugado, respectivamente. O principal metabólito circulante é o metilcatecol glucoronídeo. A

concentração de metilcatecol é 10% menor que a concentração de metilcatecol glucoronídeo (ARIF; POON, 2011; FORGUE et al., 2006). O metilcatecol glucoronídeo é pelo menos 10.000 vezes menos potente que a tadalafila para PDE5. Portanto, não é esperado que nas concentrações observadas esse metabólito seja clinicamente ativo, inibindo a PDE5 (GUPTA; KOVAR; MEIBOHM, 2005).

6.4 Excreção

A excreção de fármacos consiste na remoção dos mesmos pelo corpo. Como foi visto anteriormente, geralmente esse processo é antecedido e facilitado pela biotransformação. A depuração plasmática ou *clearance* é a capacidade de retirada de alguma substância da corrente sanguínea, principalmente pelo fígado, rins e pulmão (LE, 2018). No caso da tadalafila, há uma variação de valores, porém todos são considerados baixos (WASHINGTON; SHINDEL, 2010). Enquanto o Cialis® apresenta depuração oral média de 2,5 L/h, Adcirca® apresenta um valor correspondente de 3,4 L/h (FORGUE et al., 2006). A excreção é predominante na forma de metabólitos, ocorrendo principalmente nas fezes (aproximadamente 61% da dose) e em menor extensão na urina (aproximadamente 36% da dose) (COWARD; CARSON, 2008).

A meia-vida é o período necessário para que a concentração plasmática de uma substância se reduza pela metade (PEDROLO, 2018). Esse parâmetro está relacionado com a duração do efeito de um fármaco. Dessa forma, quanto maior for a meia-vida de um fármaco, maior será a duração de seu efeito. A tadalafila possui meia-vida de 17,5 horas em indivíduos sadios, sendo considerada prolongada (WASHINGTON; SHINDEL, 2010). Isso está relacionado com o baixo volume de distribuição, a depuração hepática lenta e a biodisponibilidade de 80% (COWARD; CARSON, 2008; FORGUE et al., 2006).

Devido a isso, esse fármaco possui um tempo de duração de efeito de até 36 horas (PORST et al., 2003). Tanto a sildenafil quanto a vardenafila apresentam um

tempo de meia-vida de aproximadamente 4 horas (FRANCIS; CORBIN, 2003). Portanto, comparado com os outros inibidores da PDE5, a janela terapêutica da tadalafila é maior, representando assim um importante diferencial. Como consequência dessa característica, a FDA aprovou o uso de tadalafila em doses baixas na frequência de uma vez ao dia para o tratamento de DE e HPB, já que esse esquema posológico é capaz de atingir a concentração no estado de equilíbrio adequada para o fármaco (COWARD; CARSON, 2008).

6.5 Farmacocinética em populações especiais

Apesar de cada substância apresentar características farmacocinéticas específicas, existem alguns fatores que podem influenciar nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Esses fatores incluem peso, composição genética, função hepática, função renal, alterações relacionadas com o envelhecimento, entre outras (LE, 2018).

Indivíduos idosos (65 anos ou mais) sadios tiveram uma depuração plasmática menor de tadalafila. Como consequência, apresentaram um efeito 25% maior comparada a indivíduos sadios com idade entre 19 e 45 anos. O efeito também foi maior em indivíduos com insuficiência renal (incluindo situações de hemodiálise). Em pacientes com diabetes o efeito foi 19% menor (FORGUE et al., 2007). Essa diminuição pode ser explicada por uma possível alteração da atividade da CYP3A4 pelo diabetes (SIMÕES, 2014). Indivíduos com insuficiência hepática leve e moderada apresentaram o mesmo nível de efeito de indivíduos sadios. Em relação a insuficiência hepática grave, não há dados suficientes disponíveis. Adicionalmente, não houve diferenças entre raças e gêneros (FORGUE et al., 2007).

Como as diferenças em indivíduos idosos e pacientes com diabetes não são clinicamente significantes, nenhum ajuste de dose é necessário. Devido à pouca experiência e dados clínicos, não é recomendado o uso de tadalafila em casos de insuficiência renal e insuficiência hepática grave. Por sua vez, pacientes com

insuficiência hepática leve e moderada requerem uma avaliação individual de risco / benefício pelo médico prescritor (CIALIS, 2017).

7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

7.1 Efeitos da tadalafila sobre outras substâncias

A administração de tadalafila é contraindicada para pacientes que estão utilizando alguma forma de nitrato orgânico, uma vez que a tadalafila potencializa o efeito hipotensivo do nitrato. Supõe-se que isso seja um resultado dos efeitos combinados de ambas as substâncias na via NO / GMPc. Com base em um estudo, foi observado que essa interação durou mais de 24 horas e que nenhuma interação foi detectada após 48 horas da última administração de tadalafila. Dessa forma, quando a administração de nitrato for extremamente necessária em pacientes que utilizam tadalafila, deve-se esperar um período de pelo menos 48 horas após a última administração de tadalafila. Com sildenafil e vardenafil, essa diferença deve ser de 24 horas (KLONER et al., 2003). Além disso, esse procedimento deve ser realizado com supervisão médica e monitorização hemodinâmica (TADALAFILA, 2015).

Tanto os inibidores de PDE5 quanto os bloqueadores alfa-adrenérgicos (como doxazosina, tamsulosina ou alfuzosina) são vasodilatadores, diminuindo a pressão arterial. Dessa forma, a administração concomitante desses medicamentos pode causar hipotensão sintomática (WRIGHT, 2006). Antes de iniciar a terapia com tadalafila, os pacientes devem estar estáveis com a terapia com os bloqueadores alfa-adrenérgicos (CIALIS, 2017). Devido a sua propriedade vasodilatadora sistêmica, a tadalafila pode aumentar os efeitos hipotensores dos agentes anti-hipertensivos. Contudo, estudos mostraram que a administração simultânea de ambos os fármacos foi segura e bem tolerada pela população de uma forma geral (KLONER; MITCHELL; EMMICK, 2003).

O álcool possui um efeito indutor na enzima CYP2E1 e em menor grau na CYP3A4 e CYP1A2. Dessa forma, somente o consumo massivo de álcool pode ter algum efeito

indutor na CYP3A4 (MESKAR et al., 2001). De uma forma geral, não há influência na absorção e eficácia da tadalafila pelo álcool e as concentrações plasmáticas de ambas substâncias não são alteradas (COWARD; CARSON, 2008). Contudo, como o álcool e os inibidores de PDE5 são vasodilatadores leves, a coadministração dessas substâncias pode causar um aumento nos efeitos redutores de pressão de cada uma, aumentando o potencial de sinais ortostáticos e ocasionando sintomas como aumento da frequência cardíaca, diminuição da pressão arterial, tontura e dor de cabeça (CIALIS, 2018). A administração simultânea de riociguat, que é um estimulador da guanilato ciclase solúvel (sGC) utilizado no tratamento de hipertensão pulmonar, também mostrou um efeito hipotensor sistêmico aditivo (MAKOWSKI; RISSMILLER; BULLINGTON, 2015).

A tadalafila também aumentou o efeito e a concentração plasmática máxima do etinilestradiol (pílula contraceptiva oral). Como esse efeito não foi verificado com o levonorgestrel, sugere-se que é causado pela inibição da sulfatação no intestino pela tadalafila. O mesmo efeito e possível mecanismo ocorre durante a administração com terbutalina. No entanto, existem dúvidas com relação a relevância clínica dessas interações (CIALIS, 2017). Verificou-se que a tadalafila não causa inibição ou indução de fármacos biotransformados por isoformas do CYP450, incluindo o CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6, CYP2E1, CYP2C9 e CYP2C19, ácido acetilsalicílico e substratos da p-glicoproteína (digoxina) (RING et al., 2005).

7.2 Efeitos de outras substâncias sobre a tadalafila

Os antifúngicos azólicos (cetoconazol) são inibidores do CYP3A4, que é a enzima responsável pela biotransformação da tadalafila, conforme mencionado anteriormente. Dessa forma, a coadministração com essas substâncias causa a intensificação do efeito e concentração plasmática máxima da tadalafila. Os inibidores de protease (ritonavir) também são inibidores do CYP3A4, além de outras isoformas (CYP2C9, CYP2C19 e CYP2D6). Portanto, a administração simultânea eleva a

concentração plasmática da tadalafila (ARIF; POON, 2011). Embora não haja dados suficientes sobre interações, outros inibidores de protease (saquinavir) e inibidores do CYP3A4 (eritromicina, claritromicina, itraconazol e o sumo de uva) devem ser administrados com precaução concomitantemente com tadalafila, pois espera-se um aumento da sua concentração plasmática máxima (WRIGHT, 2006; ADCIRCA, 2017). Devido a essas consequências, a incidência dos eventos adversos esperados para tadalafila também pode aumentar com a administração simultânea de inibidores do CYP3A4 (ARIF; POON, 2011; WRIGHT, 2006).

O bosentan é um receptor antagonista da endotelina-I, sendo um substrato do CYP2C9 e do CYP3A4 e um indutor moderado do CYP3A4, CYP2C9 e possivelmente do CYP2C19. A coadministração com tadalafila resulta em uma diminuição dos seus efeitos e da sua concentração plasmática máxima (WRISHKO et al., 2008). A rifampicina, que é um fármaco antimicrobiano, apresentou o mesmo efeito quando administrado simultaneamente com tadalafila, por também ser um indutor do CYP3A4 (BELLA; BROCK, 2003; ARIF; POON, 2011). Devido a esse efeito, pode ocorrer uma diminuição na eficácia da tadalafila. Apesar de interações específicas não terem sido estudadas, outros indutores do CYP3A4 (carbamazepina, fenitoína e fenobarbital) provavelmente têm o efeito de diminuir a eficácia e a concentração plasmática máxima da tadalafila (TADALAFILA, 2015).

A administração concomitante de um antiácido (hidróxido de magnésio / hidróxido de alumínio) e tadalafila reduz a velocidade aparente de absorção da tadalafila. Contudo não há alteração na eficácia da mesma. Por sua vez, o aumento no pH gástrico resultante da administração de antagonistas do receptor H₂ (nizatidina) não possui efeito significativo na farmacocinética de tadalafila (CIALIS, 2018).

8 EVENTOS ADVERSOS ESPERADOS

Juntamente com os efeitos benéficos, alguns efeitos indesejáveis podem ocorrer durante o uso de medicamentos. Os eventos adversos reportados mais comuns da

tadalafila incluem: dor nas costas, dispepsia, dor de cabeça, dor nos membros, mialgia, náusea e rubor (FORGUE et al., 2006). Durante estudos clínicos de fase 3 placebo-controlados com diversas posologias para o tratamento de DE, sinais e sintomas de HPB e hipertensão arterial pulmonar, a taxa de descontinuação da terapia devido aos eventos adversos foi baixa. Além disso, os eventos adversos reportados e relacionados com a tadalafila nestes estudos geralmente foram leves ou moderados, transitórios e diminuíram com a continuação do tratamento (CARSON et al., 2004). Os Quadros 2 e 3 sintetizam os eventos adversos reportados durante estudos clínicos e no período pós-comercialização da tadalafila com diversas posologias para as indicações aprovadas em bula.

Quadro 2 - Eventos adversos reportados durante a terapia com tadalafila 2,5, 5, 10 e 20 mg para o tratamento de DE e sinais e sintomas de HPB.

Muito Frequente (10% ou mais)	Frequente (1% - 10%)	Pouco Frequente (0,1% - 1%)	Raro (menos de 0,1%)	Desconhecido
<u>Doenças do sistema imunitário</u>				
		Reações de hipersensibilidade		
<u>Doenças do sistema nervoso</u>				
Cefaleia	Tonturas		Acidente vascular cerebral, síncope, acidentes isquêmicos transitórios, enxaqueca	Convulsões, amnésia transitória
<u>Doenças oculares</u>				
		Visão desfocada, sensação de dor no olho, edema de pálpebra, hiperemia conjuntiva	Defeito do campo visual	Neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica (NAION), oclusão vascular da retina
<u>Doenças do ouvido e do labirinto</u>				
				Surdez súbita
<u>Cardiopatias</u>				
	Palpitações	Taquicardia	Enfarto do miocárdio	Angina instável, arritmia ventricular
<u>Vasculopatias</u>				
	Rubor	Hipotensão, hipertensão		
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>				
	Congestão nasal	Epistaxe		
<u>Doenças gastrointestinais</u>				

Dispepsia	Dor abdominal, doença do refluxo gastroesofágico			
<u>Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneas</u>				
		Erupção cutânea, urticária, hiperhidrose		Síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa
<u>Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>				
	Lombalgia, mialgia			
<u>Doenças dos órgãos genitais e da mama</u>				
			Ereção prolongada	Priapismo
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>				
		Dor torácica	Edema facial	Morte súbita cardíaca

Fonte: Adaptado de CIALIS, 2017.

Quadro 3 - Eventos adversos reportados durante a terapia com tadalafila 20 mg para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar.

Muito Frequente (10% ou mais)	Frequente (1% - 10%)	Pouco Frequente (0,1% - 1%)	Raro (menos de 0,1%)	Desconhecido
<u>Doenças do sistema imunitário</u>				
	Reações de hipersensibilidade			Angioedema
<u>Doenças do sistema nervoso</u>				
Cefaleia	Síncope enxaqueca	Convulsões, amnésia transitória		Acidente vascular cerebral (incluindo acontecimentos hemorrágicos)
<u>Doenças oculares</u>				
	Visão desfocada			NAION, oclusão vascular da retina, alteração do campo visual
<u>Doenças do ouvido e do labirinto</u>				
		Acufenos		Perda de audição súbita
<u>Cardiopatias</u>				
	Palpitações	Morte súbita cardíaca, taquicardia		Angina de peito instável, arritmia ventricular, enfarto do miocárdio
<u>Vasculopatias</u>				
Rubor	Hipotensão	Hipertensão		
<u>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</u>				
Nasofaringite (incluindo congestão nasal, congestão sinusal e rinite)	Epistaxe			
<u>Doenças gastrointestinais</u>				

Náuseas, dispepsia (incluindo dor abdominal e desconforto)	Vômitos, refluxo gastroesofágico			
<u>Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneas</u>				
	Erupção cutânea	Urticária, hiperhidrose		Síndrome de Stevens-Johnson, dermatite esfoliativa
<u>Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</u>				
Mialgia, lombalgia, dor nas extremidades (incluindo desconforto nos membros)				
<u>Doenças renais e urinárias</u>				
		Hematúria		
<u>Doenças dos órgãos genitais e da mama</u>				
	Aumento da hemorragia uterina	Priapismo, hemorragia peniana, hematospermia		Ereções prolongadas
<u>Perturbações gerais e alterações no local de administração</u>				
	Edema facial, dor no peito			

Fonte: Adaptado de ADCIRCA, 2017.

Com relação às doenças cardiovasculares reportadas no período pós-comercialização da tadalafila, a maioria dos pacientes apresentavam fatores de risco associados. Contudo, não foi possível determinar se esses eventos adversos estavam relacionados com os fatores de risco, com a tadalafila ou com uma combinação desses e de outros fatores (PORST et al., 2008). Da mesma forma, condições médicas e outros fatores podem ter contribuído em alguns relatos de diminuição súbita ou perda de audição. Devido à falta de informações suficientes, também não foi possível definir a real causa desses problemas (MADDOX; SAUNDERS; CHANDRASEKHAR, 2009).

A NAION pode causar uma diminuição da visão, incluindo a perda permanente. A maioria dos relatos envolvendo essa desordem foi de pacientes que apresentavam fatores de risco anatômicos ou vasculares subjacentes, como pequena proporção entre cálice óptico e disco óptico, idade acima de 50 anos, diabetes, hipertensão, doença arterial coronariana, hiperlipidemia e tabagismo (WRIGHT, 2006).

Adicionalmente, a maioria dos relatos de hipotensão estavam relacionados com o uso concomitante de medicamentos anti-hipertensivos (CIALIS, 2017).

Como a tadalafila apresenta uma meia-vida prolongada, o fármaco é mais propenso a eventos adversos de longa duração, como a cefaleia, comparado com os demais inibidores da PDE5 (TAYLOR et al., 2009). No entanto, essa característica parece não aumentar o índice de mortalidade da tadalafila (COWARD; CARSON, 2008).

9 EFICÁCIA

A eficácia e a segurança da tadalafila foram avaliadas em diversos estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados e multicêntricos que envolveram dosagens de 2 a 100 mg, sendo administradas, dependendo da indicação terapêutica, até a frequência máxima de uma vez por dia. Os pacientes envolvidos possuíam diferentes idades, etnias e múltiplas comorbidades (como diabetes, hipertensão, doenças cardíacas, entre outras) (COWARD; CARSON, 2008; BROCK et al., 2002).

A avaliação para o tratamento de DE envolveu pacientes com idade média de 59 anos e diversas doenças, com gravidades distintas. Em todos os estudos a tadalafila apresentou melhora consistente e estatisticamente significativa na ereção comparada ao placebo em todos os objetivos avaliados. Nos estudos de eficácia primária de populações em geral, 81% dos pacientes apresentaram melhora (BROCK et al., 2002). Com relação à gravidade da DE, a melhora foi de 86%, 83% e 72% para leve, moderada e grave, respectivamente, em comparação com 45%, 42% e 19% com placebo (CARSON et al., 2005). Já em pacientes diabéticos e que desenvolveram disfunção erétil devido à prostatectomia radical com preservação nervosa bilateral, esses valores foram 68% e 62%, respectivamente (FONSECA et al., 2004; MONTORSI et al., 2004).

A avaliação para o tratamento de HPB envolveu pacientes com idade média de 63,2 anos com sintomas moderados a graves da doença. Em cada estudo, os pacientes apresentaram uma melhoria estatisticamente significativa em comparação com o placebo (PORST et al., 2011). O mesmo resultado foi observado em estudos de pacientes que apresentavam DE e HPB simultaneamente. Esses estudos foram realizados com pacientes com idade média de 63 anos com gravidade variando de: leve a grave para DE e moderada a grave para HPB (PORST et al., 2013).

Com relação a hipertensão arterial pulmonar, mais de metade dos pacientes receberam bosentan concomitantemente e a média de idades era 54 anos. Diversos parâmetros foram avaliados e, em todos eles, a tadalafila apresentou melhoria comparada ao placebo. Entretanto, esse resultado foi estatisticamente significativo apenas com a dose de 40 mg diários (GALIÈ et al., 2009). Também foram realizados estudos com tratamento a longo prazo. Nesses estudos, os pacientes receberam tadalafila durante 6 meses e 1 ano. Para os pacientes para os quais existem dados disponíveis, a taxa de sobrevivência após 1 ano é de 96,4% (OUDIZ et al., 2009).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tadalafila é um inibidor seletivo da PDE5, utilizada para o tratamento de DE, sinais e sintomas de HPB e hipertensão arterial pulmonar, promovendo relaxamento da parede muscular dos vasos sanguíneos. Apesar de apresentarem o mesmo mecanismo de ação, a tadalafila possui uma estrutura molecular diferente de outros inibidores da PDE5, como a sildenafil e a vardenafila. Como consequência disso, esses fármacos possuem características distintas com relação a seletividade e a farmacocinética.

Devido a sua seletividade, a tadalafila apresenta um efeito muito mais potente na PDE5 em comparação com a maioria das outras famílias de PDE. Dessa forma, há uma diminuição na ocorrência de efeitos indesejáveis causados pela inibição de outras famílias de PDE.

Apesar de apresentar uma absorção lenta, a biodisponibilidade da tadalafila é consideravelmente maior em comparação com a sildenafil e a vardenafila. Além disso, a velocidade e a extensão da absorção não são influenciadas pela alimentação e pelo consumo de álcool. Esse fator representa uma vantagem em relação a outros inibidores da PDE5, os quais podem apresentar menor absorção nessas situações, levando a uma diminuição na eficácia. Com relação ao volume de distribuição, a tadalafila apresenta um valor baixo, que pode ser explicado pela forte ligação do fármaco às proteínas plasmáticas.

A meia-vida prolongada da tadalafila está relacionada com o baixo volume de distribuição, a depuração hepática lenta e a biodisponibilidade do fármaco. Devido a isso, a duração do efeito da tadalafila é muito maior em comparação com a sildenafil e a vardenafila, representando um importante diferencial. Além disso, é importante salientar que essa característica não causa nenhum risco significativo aos pacientes.

Apesar das interações medicamentosas (como a coadministração com nitratos), requerendo alguns cuidados adicionais e supervisão médica, e dos eventos adversos, a tadalafila se mostrou um fármaco seguro. Os eventos adversos reportados durante

estudos clínicos geralmente foram leves ou moderados, transitórios e diminuíram com a continuação do tratamento. Além disso, não foi possível definir a real causa de alguns eventos adversos relatados no período pós-comercialização, visto que muitos pacientes possuíam históricos médicos e fatores de risco que podiam contribuir com os efeitos apresentados. Com relação a eficácia, observou-se através de estudos clínicos que a tadalafila apresentou melhoria estatisticamente significativa em comparação com o placebo para todas as indicações de uso aprovadas.

Sendo assim, pode-se concluir que, devido às suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, além dos dados de segurança e eficácia, a tadalafila é um fármaco seguro, eficaz e bem tolerado. Além disso, algumas de suas características, como a seletividade e o tempo de duração do efeito, fazem com que esse fármaco apresente vantagens com relação a outros inibidores de PDE5.

11 REFERÊNCIAS

ADCIRCA: tadalafil [bula de remédio]. Indianapolis: Eli Lilly and Company, 2017.

AMIDON, G. L. et al. **A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability.** Pharm Res, v. 12, p. 413 – 420, 1995.

ANDERSSON, K. E. et al. **Tadalafil for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia: pathophysiology and mechanism(s) of action.** Neurourology and Urodynamics, v. 30, issue 3, p. 292 – 301, 2011.

ARIF, S. A.; POON, H. **Tadalafil: A Long-Acting Phosphodiesterase-5 Inhibitor for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension.** Clinical Therapeutics, v. 33, issue 8, p. 993 – 1004, 2011.

BELLA, A. J.; BROCK, G. B. **Tadalafil in the Treatment of Erectile Dysfunction.** Current Science Inc, v. 4, p. 472 – 478, 2003.

BERTOLOTTO, M. et al. **Effect of tadalafil on prostate haemodynamics: Preliminary evaluation with contrast-enhanced US.** Radiol Med, v. 114, p. 1106 – 1114, 2009.

BIGGERS, A. **Everything You Need to Know About Erectile Dysfunction (ED)**, 17 mai. 2017. Disponível em: <<https://www.healthline.com/health/erectile-dysfunction>>. Acesso em 02 jul. 2018.

BIRDER, L. A. et al. **Beta-adrenoceptor agonists stimulate endothelial nitric oxide synthase in rat urinary bladder urothelial cells.** J Neurosci, v. 22, p. 8063 – 8070, 2002.

BOSWELL-SMITH, V.; SPINA, D.; PAGE, C. P. **Phosphodiesterase inhibitors.** British Journal of Pharmacology, v. 147 (Suppl 1), p. 252 – 257, 2006.

BRIGANTI, A. et al. **Drug Insight: oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction.** Nat Clin Pract Urol, v. 2(5), p. 239 – 247, 2005.

BROCK, G. B. et al. **Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analysis.** J Urol, v. 168, p. 1332 – 1336, 2002.

CARSON, C. et al. **Efficacy, safety, and treatment satisfaction of tadalafil versus placebo in patients with erectile dysfunction evaluated at tertiary-care academic centers.** Urology, v. 65(2), p. 353 – 359, 2005.

CARSON, C. C. **Phosphodiesterase type 5 inhibitors: state of the therapeutic class.** Urol Clin North Am, v. 34(4), p. 507 – 155, 2007.

CARSON C. C. et al. **The efficacy and safety of tadalafil: an update.** BJU Int, v. 93(9), p. 1276 – 1281, 2004. CARSON C. C. et al. **The efficacy and safety of tadalafil: an update.** BJU Int, v. 93(9), p. 1276 – 1281, 2004.

CARVALHO, A. C. et al. **Tadalafil as Treatment for Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension.** Arq Bras Cardiol, v. 87, p. 195 – 197, 2006.

CIALIS, 05 mar. 2018. Disponível em: <<https://www.rxlist.com/cialis-drug.htm#description>>. Acesso em 10 jun. 2018.

CIALIS: tadalafil [bula de remédio]. Indianapolis: Eli Lilly and Company, 2017.

COSTA, A. P. A. **Inibidores da fosfodiesterase tipo V: aspectos clínicos e farmacológicos.** Goiânia, 2011. 29 f. Seminário apresentado junto à disciplina de seminários (Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal) – Escola de Veterinária e Zootecnia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2011.

COWARD, R. M.; CARSON, C. C. **Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction.** Therapeutics and Clinical Risk Management, v. 4(6), p. 1315 – 1330, 2008.

DAS, A. et al. **PDE5 inhibitors as therapeutics for heart disease, diabetes and cancer.** Pharmacology & Therapeutics, v. 147, p. 12 – 21, ISSN 0163 – 7258, 2015.

FILIPPI, S. et al. **Characterization and functional role of androgen-dependent PDE5 activity in the bladder.** Endocrinology, v. 148, p. 1019 – 1029, 2007.

FLAVELL, L. **Adcirca (tadalafil) for pulmonary arterial hypertension.** Disponível em: <<https://pulmonaryhypertensionnews.com/adcirca-tadalafil-pulmonary-arterial-hypertension/>>. Acesso em 06 mai. 2018.

FONSECA, V. et al. **Impact of diabetes mellitus on the severity of erectile dysfunction and response to treatment: analysis of data from tadalafil clinical trials.** Diabetologia, v. 47(11), p. 1914 – 1923, 2004.

FORGUE, S. T. et al. **Effects of gender, age, diabetes mellitus and renal and hepatic impairment on tadalafil pharmacokinetics.** Br J Clin Pharmacol, v. 63, p. 24 – 35, 2007.

FORGUE, S. T. et al. **Tadalafil Pharmacokinetics in Healthy Subjects.** British Journal of Clinical Pharmacology, v. 61, issue 3, p. 280 – 288, 2006.

FRANCIS, S. H.; CORBIN, J. D. **Molecular mechanisms and pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 antagonists.** Curr Urol Rep, v. 4(6), p. 457 – 465, 2003.

FRANCIS, S. H.; TURKO, I. V.; CORBIN, J. D. **Cyclic nucleotide phosphodiesterases: relating structure and function.** Prog Nucleic Acid Res Mol Biol, v. 65, p. 1 – 52, 2001.

GALIÈ, N. et al. **Tadalafil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension.** Circulation, v. 119, p. 2894 – 2903, 2009.

GIULIANO, F. et al. **The Mechanism of Action of Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors in the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms Related to Benign Prostatic Hyperplasia.** European Urology, v. 63, issue 3, p. 506 – 516, 2013.

GOVOROV, A. et al. **Tadalafil in the Management of Lower Urinary Tract Symptoms: A Review of the Literature and Current Practices in Russia.** Central European Journal of Urology, v. 67.2, p. 167 – 177, 2014.

GRATZKE, C. et al. **Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction.** J Sex Med, v. 7, p. 445 – 475, 2010.

GROAT, W. C.; YOSHIMURA, N. **Afferent nerve regulation of bladder function in health and disease.** Handb Exp Pharmacol, v. 194, p. 91 – 138, 2009.

GUH, J. H. et al. **Antiproliferative effect in human prostatic smooth muscle cells by nitric oxide donor.** Mol Pharmacol, v. 53, p. 467 – 474, 1998.

GUPTA, M.; KOVAR, A.; MEIBOHM, B. **The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction.** J Clin Pharmacol, v. 45(9), p. 987-1003, 2005.

HISTORY OF TADALAFIL, 26 jul. 2013. Disponível em: <<http://www.nynj-phtc.org/?p=53>>. Acesso em 06 mai. 2018.

HISTORY OF THE DEVELOPMENT OF TADALAFIL. Disponível em: <<http://www.cialis-database.com/main/history-of-the-development-of-tadalafil.html>>. Acesso em 06 mai. 2018.

JAVARONI, V. **Disfunção erétil: sintomas, tratamentos e causas.** Disponível em: <<http://www.minhavidacom.br/saude/temas/disfuncao-eretil>>. Acesso em 07 mai. 2018.

KLONER, R. A. et al. **Time course of the interaction between tadalafil and nitrates.** J Am Coll Cardiol, v. 42(10), p. 1855 – 1860, 2003.

KLONER, R. A.; MITCHELL, M.; EMMICK, J. T. **Cardiovascular effects of tadalafil in patients on common antihypertensive therapies.** Am J Cardiol, v. 92(9A), p. 47M – 57M, 2003.

KOHLER, T. S.; MCVARY, K. T. **The relationship between erectile dysfunction and lower urinary tract symptoms and the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors.** Eur Urol, v. 55, p. 38 – 48, 2009.

KUKREJA, R. C. et al. **Pharmacological preconditioning with sildenafil: basic mechanisms and clinical implications.** Vascular Pharmacology, New York, v. 42, p. 219 – 232, 2005.

LE, J. **Visão geral de farmacocinética.** Disponível em: <<https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/farmacologia-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/vis%C3%A3o-geral-de-farmacocin%C3%A9tica>>. Acesso em 16 mai. 2018.

LILLY: THE COMPANY BEHIND CIALIS, 19 abr. 2018. Disponível em: <<https://www.treated.com/erectile-dysfunction/cialis/lilly-the-company-behind-cialis>>. Acesso em 06 mai. 2018.

MADDOX, P. T.; SAUNDERS, J.; CHANDRASEKHAR, S. S. **Sudden hearing loss from PDE-5 inhibitors: A possible cellular stress etiology.** Laryngoscope, v. 119(8), p. 1586 – 1589, 2009.

MAKOWSKI, C. T.; RISSMILLER, R. W.; BULLINGTON, W. M. **Riociguat: a novel new drug for treatment of pulmonary hypertension.** Pharmacotherapy, v. 35, p. 502 – 519, 2015.

MAYO CLINIC. **Benign prostatic hyperplasia (BPH)**, 13 dez. 2017a. Disponível em: <<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/benign-prostatic-hyperplasia/symptoms-causes/syc-20370087>>. Acesso em 08 mai. 2018.

MAYO CLINIC. **Erectile dysfunction**, 09 mar. 2018. Disponível em: <<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/erectile-dysfunction/symptoms-causes/syc-20355776>>. Acesso em 07 mai. 2018.

MAYO CLINIC. **Pulmonary hypertension**, 28 dez. 2017b. Disponível em: <<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pulmonary-hypertension/symptoms-causes/syc-20350697>>. Acesso em 08 mai. 2018.

MESKAR, A. et al. **Alcohol–xenobiotics interactions. Role of cytochrome P450 2E1**. Pathologie Biologie, v. 49, issue 9, p. 696 – 702, 2001.

MILLER, M. **Phosphodiesterase inhibition in the treatment of autoimmune and inflammatory diseases: current status and potential**. V. 2015:8, p. 19 – 30, 2014.

MONTORSI, F. et al. **Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial**. J Urol, v. 172(3), p. 1036 – 1041, 2004.

MOUL, S.; MCVARY, K. T. **Lower urinary tract symptoms, obesity and the metabolic syndrome**. Curr Opin Urol, v. 20, p. 7 – 12, 2010.

ORTIZ, R. S.; ANTUNES, M. V.; LINDEN, R. **Determinação de citrato de sildenafil e de tadalafila por cromatografia líquida de ultraeficiência com detecção por arranjo de diodos (CLUE-DAD)**. Química. Nova, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 389 – 393, 2010.

LOUDIZ, R. J. et al. **Blinded, long-term safety and efficacy of tadalafil in treatment for pulmonary arterial hypertension**. Am J Respir Crit Care Med, v. 179, p. A1042, 2009.

PEDROLO, C. **Período de meia-vida**. Disponível em: <<https://www.infoescola.com/quimica/periodo-de-meia-vida/>>. Acesso em 19 mai. 2018.

PINHEIRO, P. **Hiperplasia benigna da próstata – causas, sintomas e tratamento**, 08 abr. 2018. Disponível em: <<https://www.mdsaude.com/2011/03/hiperplasia-prostatica-benigna.html>>. Acesso em 08 mai. 2018.

PORST, H. et al. **Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia and on erectile dysfunction in sexually active men with both conditions: analyses of pooled data from four randomized, placebo-controlled tadalafil clinical studies.** J Sex Med, v. 10, p. 2044 – 2052, 2013.

PORST, H. et al. **Efficacy and safety of tadalafil once daily in the treatment of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia: results of a multinational randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** Eur Urol, v. 60, p. 1105 – 1113, 2011.

PORST, H. 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(1), p. 121 – 125, 2003.

PORST, H. et al. **Long-term safety and efficacy of tadalafil 5 mg dosed once daily in men with erectile dysfunction.** J Sex Med, v. 5, p. 2160 – 2169, 2008.

RING, B.J. et al. **Effect of tadalafil on cytochrome P450 3A4-mediated clearance: studies in vitro and in vivo.** Clin Pharmacol Ther, v. 77, p. 63 – 75, 2005.

ROLAND, J. **Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): Understanding Treatment Options**, 28 jun. 2016. Disponível em: <<https://www.healthline.com/health/pulmonary-arterial-hypertension-treatments>>. Acesso em 11 jun. 2018.

SIMÕES, J. S. **Influência do Diabetes Mellitus no metabolismo de fármacos marcadores de atividade dos CYP 2D6 e 3A4 em ratos.** Alfenas, 2014. 72 f. Tese (Mestrado) – Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2014.

TADALAFIL, 08 jul. 2017. Disponível em: <<https://www.drugs.com/tadalafil.html>>. Acesso em 14 mai. 2018.

TADALAFIL. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/110635>> acesso em 10 jun. 2018.

TADALAFILA [bula de remédio]. Responsável técnico: Márcia A. Preda. São Paulo: Eli Lilly do Brasil Ltda., 2015.

TAYLOR, J. et al. **Differences in side-effect duration and related bother levels between phosphodiesterase type 5 inhibitors.** BJU Int, v. 103(10), p. 1392 – 1395, 2009.

VARDENAFIL HYDROCHLORIDE, 03 nov. 2014. Disponível em: <<https://www.alsachim.com/product-C266-glo.bal-Vardenafil.html>>. Acesso em 09 mai. 2018.

VILELA, V. R. et al. **Phosphodiesterase inhibitors type 5: concepts and therapeutic use.** SaBios: Revista de Saúde e Biologia, v. 11, n. 3, p. 45 – 51, 2016.

WASHINGTON, S. L.; SHINDEL, A. W. **A Once-Daily Dose of Tadalafil for Erectile Dysfunction: Compliance and Efficacy.** Drug Design, Development and Therapy, v. 4, p. 159 – 171, 2010.

WRIGHT, P. J. **Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors.** International Journal of Clinical Practice, Oxford, v. 60, p. 967 – 975, 2006.

WRISHKO, R.E. et al. **Pharmacokinetic interaction between tadalafil and bosentan in healthy male subjects.** J Clin Pharmacol, V. 48, p. 610 – 618, 2008.

YOSHIMURA, N.; SEKI, S.; GROAT W. C. **Nitric oxide modulates Ca(2+) channels in dorsal root ganglion neurons innervating rat urinary bladder.** J Neurophysiol, v. 86, p. 304 – 311, 2001.