

PROJETO DE PESQUISA

TÍTULO: Utilização de Toxina Botulínica Intra-cavernosa no Tratamento da disfunção erétil.

Pesquisador principal: Dr. Rui de Teófilo e Figueiredo Filho

Urologia - HUPE/UERJ

INTRODUÇÃO

A disfunção erétil (DE) é um problema de saúde pública, com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes. Sua prevalência aumenta com a idade e está relacionada a diversos fatores de risco. Os principais fatores de risco são diabetes, hipertensão arterial, hipercolesterolemia, tabagismo, sedentarismo, obesidade e hipogonadismo. Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da DE convergem, na maioria das vezes, para alterações do endotélio vascular levando a aterosclerose, obstrução arterial e redução do fluxo sanguíneo para o pênis.

A busca por tratamentos eficientes para a DE envolvem na maioria dos casos agentes que atuam com vasodilatadores, favorecendo a ereção. Na década de 80, as injeções intra-cavernosas de drogas vasoativas se tornaram uma das opções mais frequentes na época. O surgimento dos medicamentos inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE5), elevando a concentração do óxido nítrico e consequente vasodilatação, foram uma revolução na década de 90. Por ser uma opção mais prática e com um risco menor de eventos adversos, o sildenafil e seus sucessores passaram a ser amplamente utilizados para o tratamento da DE em todo o mundo.

No entanto, cerca de 30% dos pacientes não apresentam resposta adequada a vasodilatadores orais ou intra-cavernosos, motivando pesquisas de medicamentos mais eficientes. Neste contexto, o uso de toxina botulínica, com sua característica de atuação no relaxamento muscular expressivo se torna opção promissora para esta finalidade.

Em 2018, Hussein Ghanem e colaboradores reportaram resultados promissores do uso de toxina botulínica aplicada por via intracavernosa no tratamento da DE, embora ainda com resultados muito preliminares. (1)

Em 2021, Waleed El-Shaer conduziu um estudo randomizado comparando placebo com TB 50 e 100 U intracavernosa em pacientes com DE refratária. Esse estudo demonstrou diferença estatisticamente significativa em favor do uso de TB em pacientes com DE, com melhora dos sintomas, sem eventos adversos expressivos. (2)

Em 2022, François Giuliano publicou resultados referentes ao uso de toxina botulínica intracavernosa em associação com inibidores da fosfodiesterase 5 ou prostaglandina intracavernosa, demonstrando melhora do quadro de DE nos pacientes tratados com TB, sem eventos adversos significativos. (3)

François Giuliano publicou recentemente, em 2023, dados referentes ao uso de injeções repetidas de TB intracavernosa em 216 homens com ED. Esses pacientes foram submetidos a pelo menos duas injeções intracavernosas de TB com intervalo médio de 8,7 meses. Os dados apontaram uma melhora progressiva da taxa de resposta com a repetição das injeções, demonstrando eficácia e segurança do tratamento. (4)

Apesar dos dados existentes serem promissores em relação à eficácia e segurança da aplicação de TB intracavernosa em pacientes com DE, novos estudos são necessários para a sedimentação dos dados e para a avaliação do uso de TB em pacientes com DE leve.

OBJETIVO

Determinar a segurança e eficácia da aplicação intra-cavernosa de toxina botulínica no tratamento da disfunção erétil.

MATERIAL E MÉTODOS

Este é um estudo prospectivo, duplo cego e randomizado, para a avaliação de toxina botulínica (droga do estudo) versus placebo mais tratamento padrão em paciente com disfunção erétil refratária a tratamentos orais e drogas intracavernosas convencionais. Os pacientes serão avaliados em relação ao grau de disfunção através do IIEF-5 e serão randomizados para participar dos braços do estudo. Todos os pacientes serão orientados em relação às possibilidades de tratamento e deverão assinar o TCLE do estudo, que segue em anexo.

O tratamento padrão se refere ao uso das diversas drogas inibidoras da fosfodiesterase 5 disponíveis no mercado, bombas de vácuo e drogas vasoativas injetáveis no corpo cavernoso, associadas a terapia do estudo ou placebo. A dose de toxina botulínica será de 100 UI, diluída em 4 ml de solução fisiológica 0,9% para o braço ativo versus solução fisiológica a 0,9% apenas, aplicadas 1 ml em cada base e em cada segmento distal da haste peniana, com garroteamento da base peniana durante 20 minutos. Os pacientes serão acompanhados durante 12 meses em relação a eventos adversos e eficácia do tratamento. Após 6 meses de acompanhamento, o cego será aberto e os pacientes do braço placebo poderão optar por receber uma aplicação intracavernosa de TB. Os pacientes do grupo ativo que desejarem também poderão receber mais uma dose intracavernosa de TB.

Critérios de inclusão:

- IIEF-5 menor ou igual a 21 pontos.
- Idade maior que 18 anos.
- Estar em uso de no mínimo uma opção de tratamento atualmente disponível para DE. Esse tratamento deverá continuar ao longo de todo o estudo.
- Libido normal.
- Possuir parceira capaz de participar de relações sexuais para avaliação do tratamento.

Critérios de exclusão:

- Pacientes portadores de neoplasias urogenitais.
- Pacientes submetidos a prostatectomia radical
- Testosterona menor que 350 ng/ml.
- Depressão diagnosticada, em uso de antidepressivos.
- Alterações anatômicas do trato genital.
- Pacientes sem atividade sexual suficiente para análise da resposta ao tratamento preconizado.
- Qualquer situação clínica que contraindiquem o tratamento proposto no estudo.

Além dos aspectos relacionados à ereção, os pacientes serão analisados em relação ao comprimento peniano através do CRT max na visita pré-tratamento, em 6 e 12 meses.

Em todas as visitas os pacientes serão avaliados em relação à ocorrência de eventos adversos, que serão relacionados ou não com a droga do estudo, de acordo com a avaliação do investigador e literatura já existente.

Fluxograma de Procedimentos do Estudo:

	V 1 (Triagem)	V2 (Tratamento)	V3 (T+1m)	V4 (T+2m)	V5 (T+3m)	V6 (T+6m)	V7 (T+12m)
TCLE	X						
História médica	X						
Medicações	X	X	X	X	X	X	X

concomitantes							
Eventos adversos	X	X	X	X	X	X	X
Aplicação intracavernosa		X				X (se aplicável)	
Sinais Vitais	X	X	X			X	X
IIEF-5	X		X	X	X	X	X
CRTmax	X		X			X	X
Coleta de sangue	x					X	X

CUSTEIO

O custeio do medicamento do estudo (TB) e dos exames laboratoriais ocorrerá por parte do Hospital Universitário Pedro Ernesto.

CRONOGRAMA

O desenho e o envio do protocolo para avaliação do CEP local ocorrerá em 2023. Após aprovação do CEP os pacientes iniciarão o estudo, sendo seguidos por um período de até 1 ano, com o término do estudo programado para 2025.

RESULTADOS ESPERADOS

De acordo com os dados já existentes na literatura e com as características específicas do uso de toxina botulínica na DE, a expectativa é que os resultados sejam favoráveis ao uso da TB por via intracavernosa.

REFERÊNCIAS

1-Hussein Ghanem, Amr Abdel Raheem, Islam Fathy Soliman AbdelRahman, Mark Johnson, Tarek Abdel-Raheem. Botulinum Neurotoxin and Its Potential Role in the Treatment of Erectile Dysfunction. 2018 Jan;6(1):135-142. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.07.008. Epub 2017 Aug 23.

2-Waleed El-Shaer, Hussein Ghanem, Tamer Diab, Ahmed Abo-Taleb, Wael Kandeel. Intra-cavernous injection of BOTOX® (50 and 100 Units) for treatment of vasculogenic erectile dysfunction: Randomized controlled trial. 2021 Jul;9(4):1166-1175. doi: 10.1111/andr.13010. Epub 2021 Apr 20.

3-Francois Giuliano, Charles Joussain, Pierre Denys. Long Term Effectiveness and Safety of Intracavernosal Botulinum Toxin A as an Add-on Therapy to Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors or Prostaglandin E1 Injections for Erectile Dysfunction. 2022 Jan;19(1):83-89. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.10.011. Epub 2021 Dec 20.

4-François Giuliano, Pierre Denys, Charles Joussain. Safety and Effectiveness of Repeated Botulinum Toxin A Intracavernosal Injections in Men with Erectile Dysfunction Unresponsive to Approved Pharmacological Treatments: Real-World Observational Data. Toxins (Basel). 2023 Jun; 15(6): 382.

ANEXO 1 (Questionário IIEF-5)

Estas questões referem-se ao efeito que os seus problemas de ereção têm acarretado na sua vida sexual nas últimas quatro semanas. Por favor, responda estas questões, o mais honestamente e claramente possível, marcando apenas um X na resposta correspondente.

Ao responder estas questões observe as seguintes definições:

* Relação sexual: É definida como penetração (entrada) na vagina da parceira.

** Atividade sexual: Inclui relação sexual, carícias, brincadeiras amorosas e masturbação.

*** Ejaculação: É definida como a ejeção de sêmen pelo pênis (ou a sensação desta ejeção).

**** Estimulação sexual: Inclui situações como brincadeiras amorosas com uma parceira, olhar fotos eróticas etc.

1. Nas últimas quatro semanas, com que frequência você foi capaz de ter uma ereção durante uma relação sexual**?

- () Sem atividade sexual
- () Quase sempre ou sempre
- () A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- () Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- () Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- () Quase nunca ou nunca

2. Nas últimas quatro semanas, quando você teve ereções com estimulação sexual****, com que frequência foram suas ereções, duras o suficiente para penetração?

- ☐ Sem estimulação sexual
- ☐ Quase sempre ou sempre
- ☐ A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- ☐ Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- ☐ Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- ☐ Quase nunca ou nunca

3. Nas últimas quatro semanas, quando você tentou ter relação sexual* com que frequência foi capaz de penetrar (entrar) na sua parceira?

- ☐ Não tentei ter relação sexual
- ☐ Quase sempre ou sempre
- ☐ A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- ☐ Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- ☐ Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- ☐ Quase nunca ou nunca

4. Nas últimas quatro semanas, durante uma relação sexual* com que frequência você foi capaz de manter sua ereção após ter penetrado (entrado) na sua parceira?

- ☐ Não tentei ter relação sexual
- ☐ Quase sempre ou sempre
- ☐ A maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)
- ☐ Algumas vezes (aproximadamente a metade das vezes)
- ☐ Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)
- ☐ Quase nunca ou nunca

5. Nas últimas quatro semanas, durante uma relação sexual*, o quanto foi difícil para você manter sua ereção até o fim da relação?

- ☐ Não tentei ter relação sexual

() Extremamente difícil

() Muito difícil

() Difícil

() Pouco difícil

() Não difícil