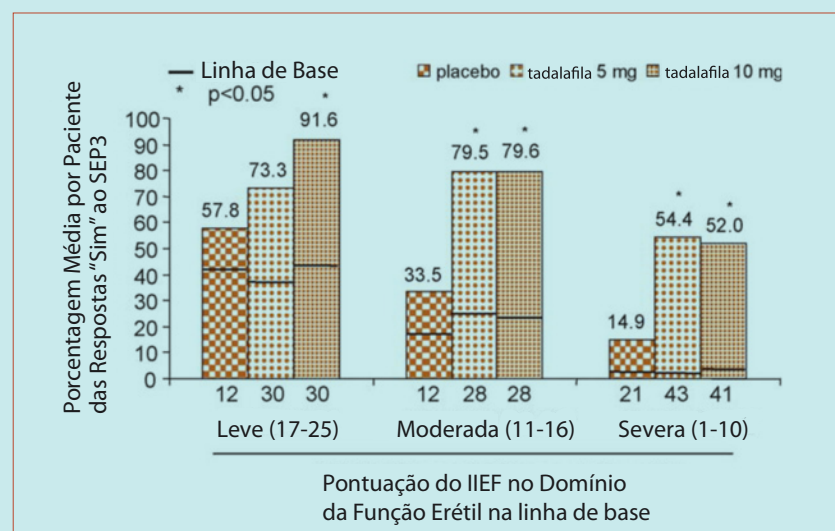
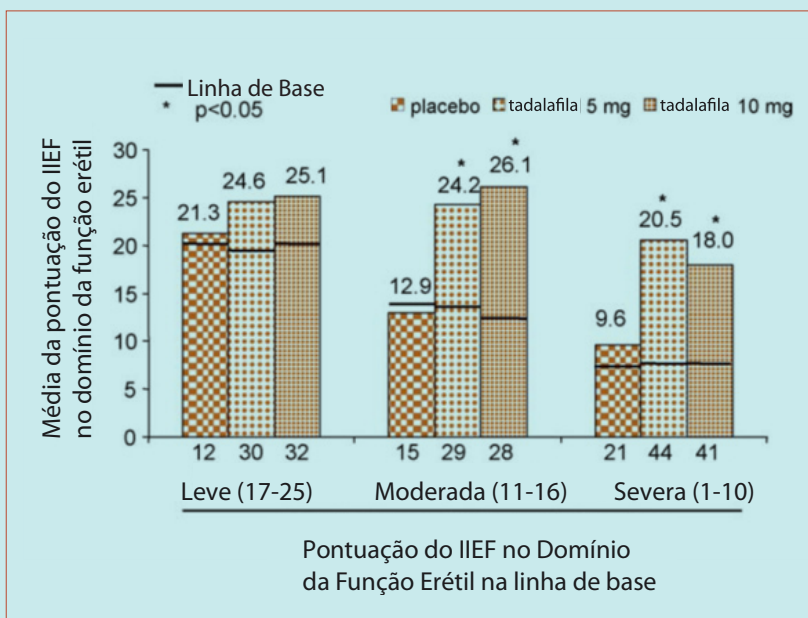
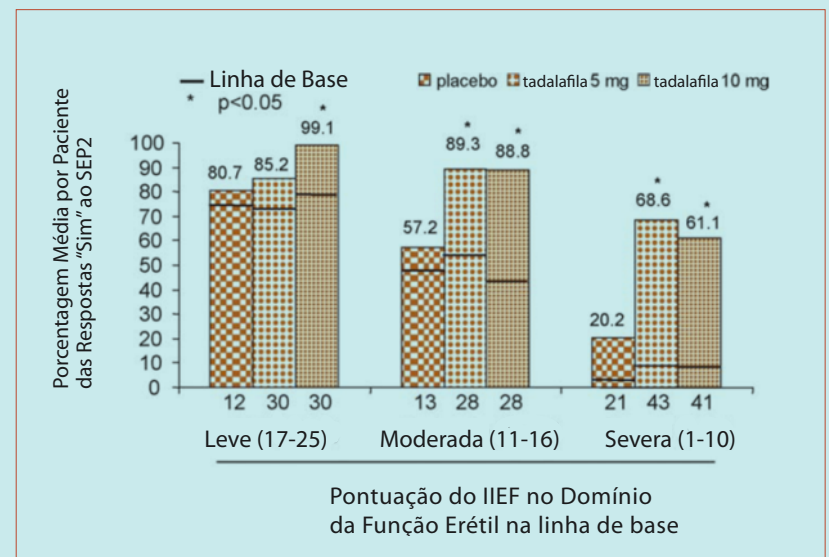
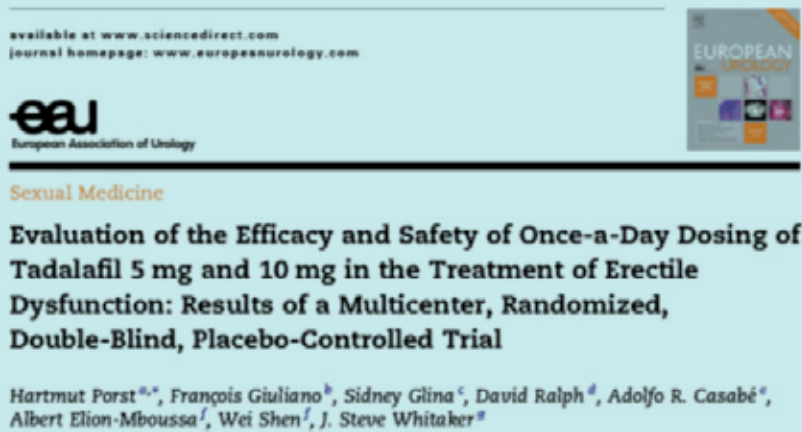


# TADALAFILA EM USO DIÁRIO PARA DISFUNÇÃO ERÉTIL - ATUALIZAÇÃO DOS ESTUDOS CLÍNICOS

EUSEBIO RUBIO-AURIOLES



SEP = Sexual Encounter Profile (Perfil de Encontro Sexual).

Tratamento para os eventos adversos ocorridos, relatados por pelo menos 5% dos pacientes.

Evento adverso	Placebo (n=54) N (%)	Tadalafila 5mg (n=109) N (%)	Tadalafila 10mg (n=105) N (%)
Dispepsia	2 (3,7)	6 (5,5)	12 (11,4)
Dor de cabeça	4 (7,4)	7 (6,4)	11 (10,5)
Dor lombar	2 (3,7)	4 (3,7)	10 (9,5)
Dor abdominal superior	0	3 (2,8)	9 (8,6)
Mialgia	0	3 (2,8)	7 (6,7)



## Conclusão

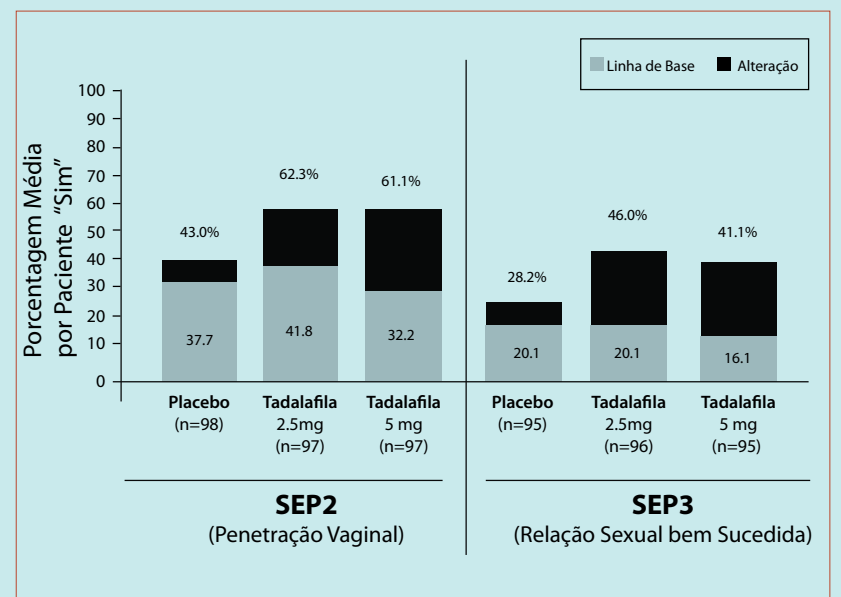
A administração de tadalafila 5 mg ou 10 mg, uma vez ao dia, foi bem tolerada e melhorou significativamente a função erétil nos homens com disfunção erétil.

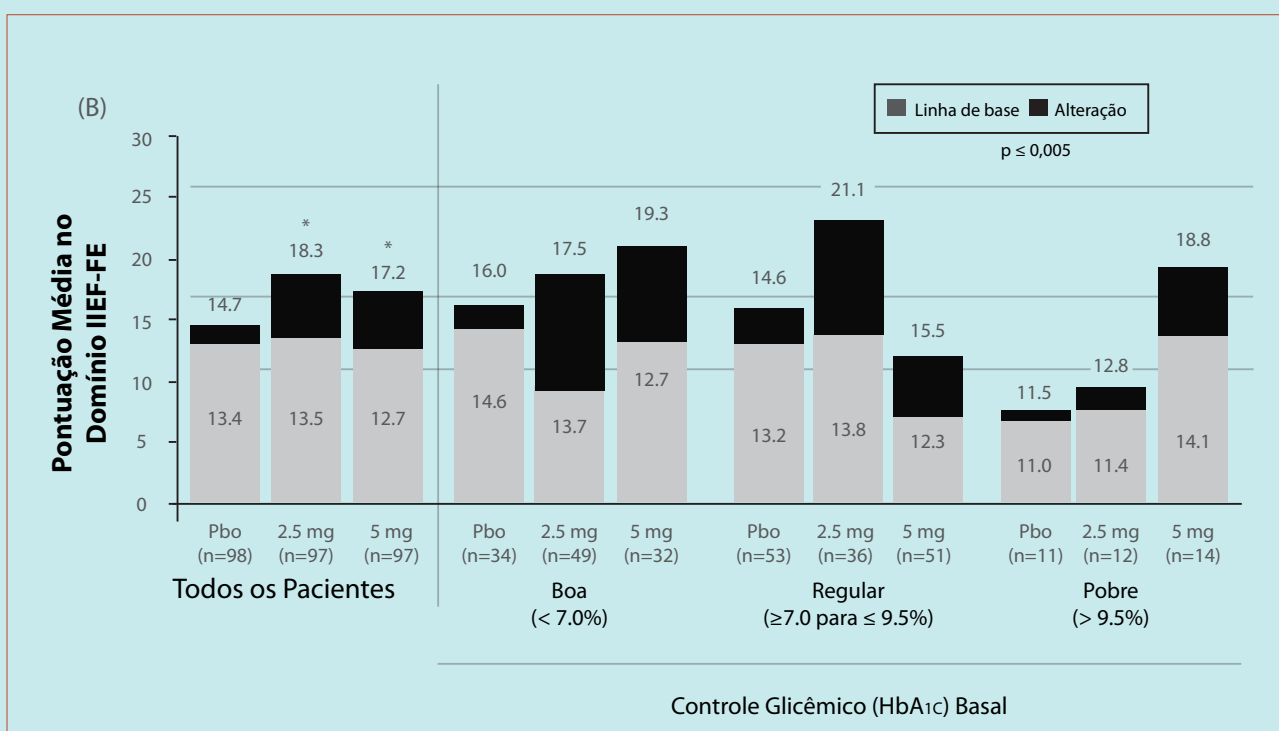
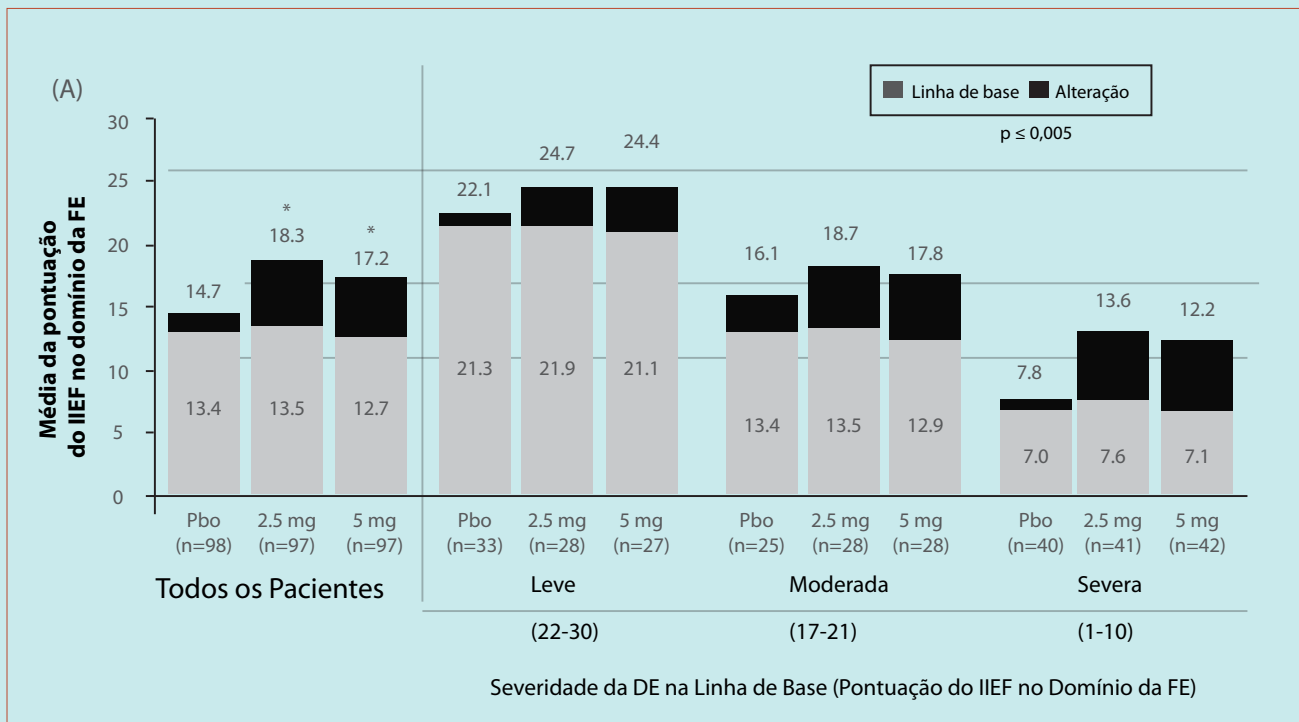
Porst H *et al.* Eur Urol. 2006;50:351-9.

DIABETICMedizin DOI: 10.1111/j.1464-5491.2007.02338.x

**Original Article: Complications**  
**Efficacy of tadalafil once daily in men with diabetes mellitus and erectile dysfunction**

D. Hatzichristou, M. Gamba\*, E. Rubio-Aurioles†, J. Buvat†, G. B. Brock§, G. Speraf¶, L. Rose\*\*\*, D. Lording†† and S. Liang††





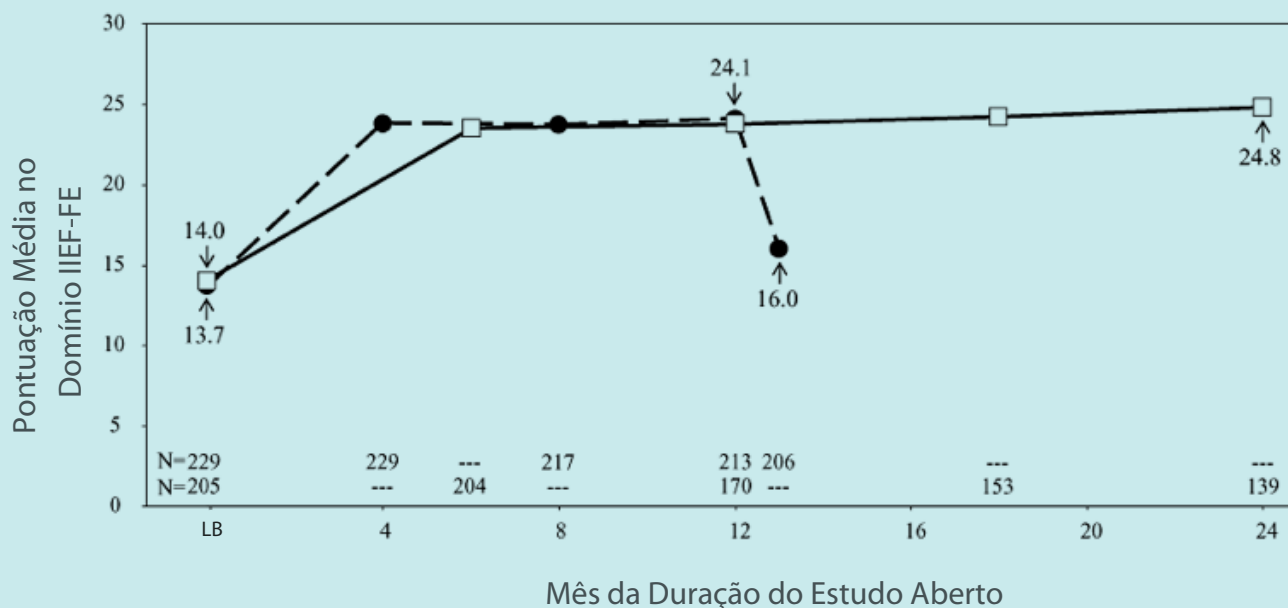
FE = função erétil; Pbo = placebo; SEP = Sexual Encounter Profile.

Hatzichristou D *et al.* Diabet Med. 2008;25:138-46.

## ORIGINAL RESEARCH—ED PHARMACOTHERAPY

### Long-Term Safety and Efficacy of Tadalafil 5 mg Dosed Once Daily in Men with Erectile Dysfunction

Hartmut Porst, MD,\* Jacob Rajfer, MD,<sup>†</sup> Adolfo Casabé, MD,<sup>‡</sup> Robert Feldman, MD,<sup>§</sup> David Ralph, MS, FRCS,<sup>¶</sup> Luiz F. Vieiralves, MD,\*\* Anne Esler, PhD,<sup>||</sup> Anne M. Wolka, PhD,<sup>||</sup> and Suzanne R. Klise, BS<sup>||</sup>



Média das pontuações do IIEF (International Index of Erectile Function) no domínio da função erétil durante o estudo aberto clínico com um ano de duração e um período de 4 semanas sem tratamento para a disfunção erétil (●); e o estudo aberto com dois anos de duração (□).

As análises incluíram todos os pacientes com uma observação basal e com pelo menos uma observação durante o período do estudo aberto clínico.

O número dos pacientes avaliados é apresentado acima, o eixo X refere-se tanto ao estudo aberto clínico com um ano de duração e ao período de 4 semanas sem tratamento para a disfunção erétil (N = 229, linha superior), quanto ao estudo aberto com dois anos de duração (N = 205, linha inferior).

LB = linha de base; IIEF-FE = International Index of Erectile Function-Função Erétil.

Incidência de dispepsia, dor de cabeça e dor lombar no decorrer do tempo.

Tempo durante os estudos abertos meses	Dispepsia	Dor de cabeça	Dor lombar
0-3/4	6,1	3,0	4,0
3/4-6	0,0	0,5	0,0
6-8/9	0,3	2,2	0,5
8/9-12	0,0	0,5	1,4
12-15	0,0	0,0	0,6
15-18	0,0	0,0	0,0
18-21	0,0	0,0	0,7
21-24	0,0	0,0	0,0

Os dados estão apresentados em porcentagem de pacientes submetidos a tratamento para os eventos adversos que ocorreram durante um determinado intervalo de tempo.

Nessa análise, os dados dos dois períodos do estudo aberto, de um e de dois anos (N = 472 pacientes), foram integrados.

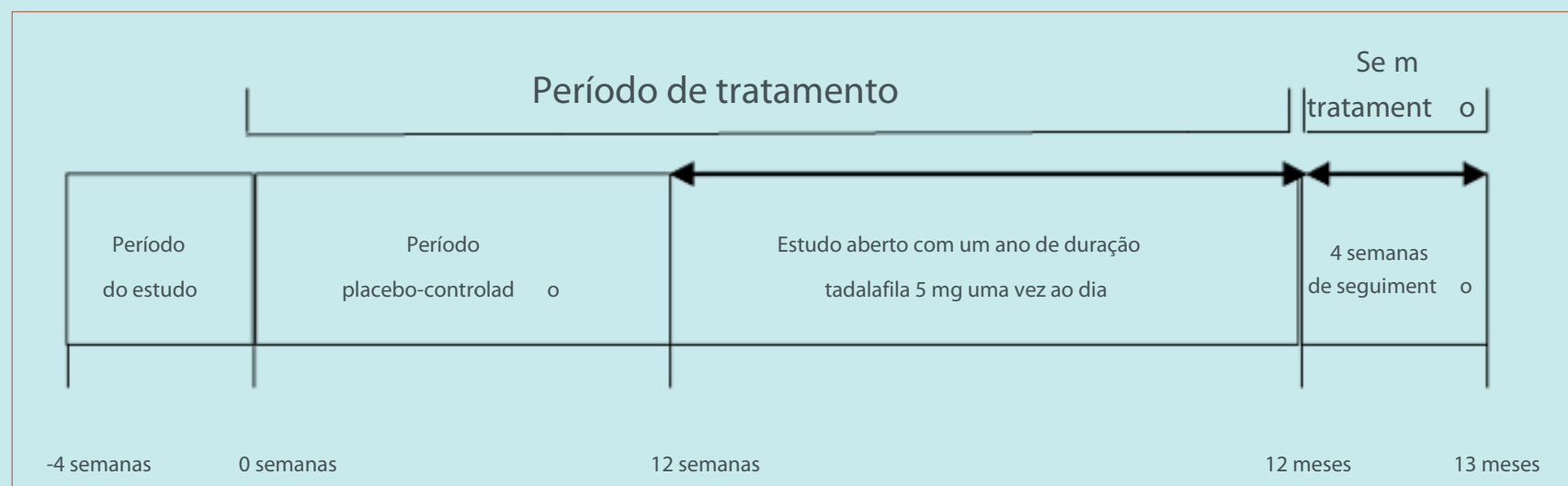
O esquema de visitas do estudo foi diferente para o período de um e de dois anos, por essa razão, períodos de visita próximos foram combinados (3 e 4 meses; 8 e 9 meses) para permitir a comparação entre os intervalos equivalentes a 3 e 4 meses.

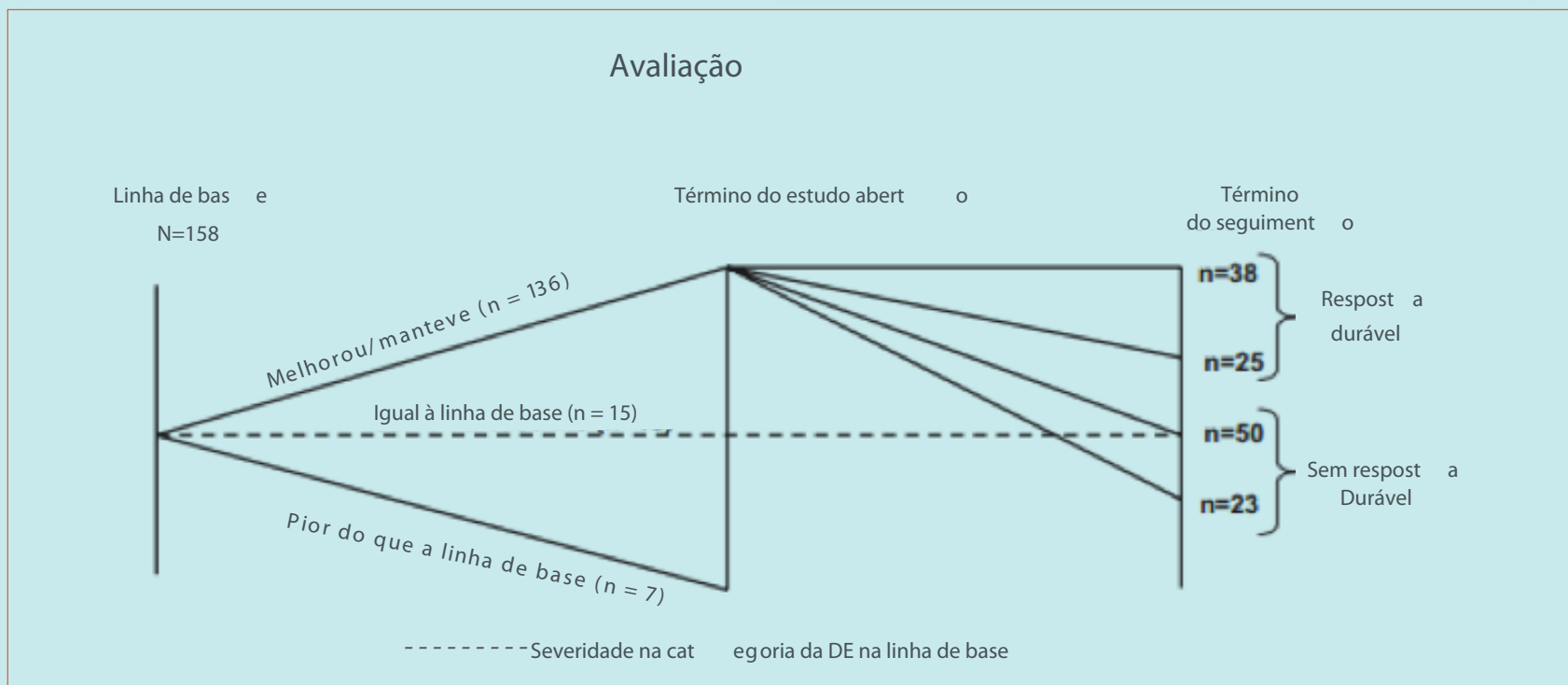
Porst H *et al.* J Sex Med. 2008;5:2160-9.

**ORIGINAL RESEARCH—ED PHARMACOTHERAPY**

**Durability of Response Following Cessation of Tadalafil Taken Once Daily as Treatment for Erectile Dysfunction**

Hartmut Porst, MD,\* Sidney Glina, MD,<sup>†</sup> David Ralph, MD,<sup>‡</sup> Haoyue Zeigler, MS,<sup>§</sup> David G. Wong, MD,<sup>§</sup> and Brad Woodward, MD<sup>¶</sup>





Alterações quanto à severidade na categoria da disfunção erétil, da linha de base ao término do período do estudo aberto e o término do seguimento do período sem tratamento.

Características da linha de base referentes à categoria durabilidade da resposta determinada ao término do período de seguimento.

Característica	Durabilidade da resposta			
	Sim (n=63)		Não (n=73)	
	Melhora mantida (n=38)	Diminuída mas > LB (n=25)	Diminuída até LB (n=50)	Diminuída até < LB (n=23)
<b>Idade, em anos, média (DP)</b>	55,0 (11,8)	58,3 (11,5)	52,6 (12,3)	55,1 (9,0)
<b>Etiologia da doença, n (%):</b>				
<i>Orgânica</i>	22 (57,9)	12 (48,0)	27 (54,0)	9 (39,1)
<i>Psicogênica</i>	4 (10,5)	4 (16,0)	9 (18,0)	8 (34,8)
<i>Mista</i>	12 (31,6)	9 (36,0)	14 (28,0)	6 (26,1)
<b>Duração da DE ≥ 1 ano, n (%)</b>	33 (86,8)	24 (96,0)	43 (86,0)	22 (95,7)
<b>Severidade da DE na LB*:</b>				
<i>Normal (26-30)</i>	2 (5,3)	0	0	6 (26,1)
<i>Leve (17-25)</i>	17 (44,7)	0	13 (26,0)	5 (21,7)
<i>Moderada (11-16)</i>	11 (28,9)	10 (40,0)	11 (22,0)	12 (52,2)
<i>Severa (0-10)</i>	8 (21,1)	15 (60,0)	26 (52,0)	n/a
<b>Condição de comorbidades, n (%)</b>				
<i>Hipertensão</i>	16 (42,1)	9 (36,0)	12 (24,0)	7 (30,4)
<i>Doença arterial coronariana</i>	0	0	1 (2)	2 (8,7)
<i>Diabete melito</i>	11 (28,9)	5 (20,0)	6 (12,0)	1 (4,3)

\* Severidade da DE com base na pontuação do IIEF-FE.

LB = linha de base; DE = disfunção erétil; IIEF-FE = International Index of Erectile Function-domínio da Função Erétil; n = número no grupo; n/a = não aplicável (não pode diminuir para categoria mais baixa/pior que severa); DP = desvio padrão.



## Conclusões

Dos homens que demonstraram melhora da função erétil enquanto tomavam tadalafila 5 mg uma vez ao dia, durante um ano, 46,3% continuaram a melhorar, após o período de 4 semanas sem tratamento, em comparação à linha de base.

A durabilidade da resposta deverá ser um foco para investigações futuras.

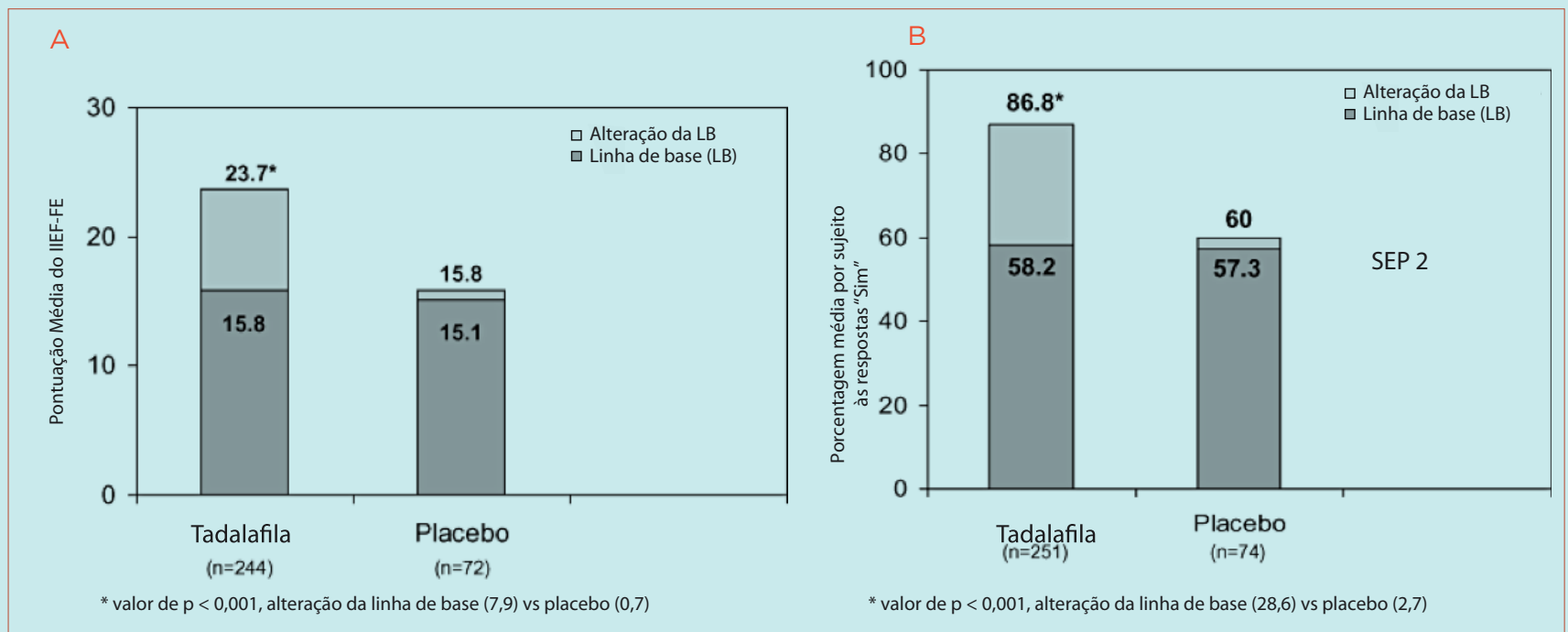
Porst H *et al.*  
J Sex Med. 2010;7:3487-94.



### ORIGINAL RESEARCH—COUPLES' SEXUAL DYSFUNCTIONS

#### Impact on Erectile Function and Sexual Quality of Life of Couples: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Tadalafil Taken Once Daily

Eusebio Rubio-Aurioles, MD, PhD,\* Edward D. Kim, MD,† Raymond C. Rosen, PhD,‡ Hamut Porst, MD,§ Patrick Burns, PharmD,¶ Haoyue Zeigler, MS,‡ and David G. Wong, MD\*

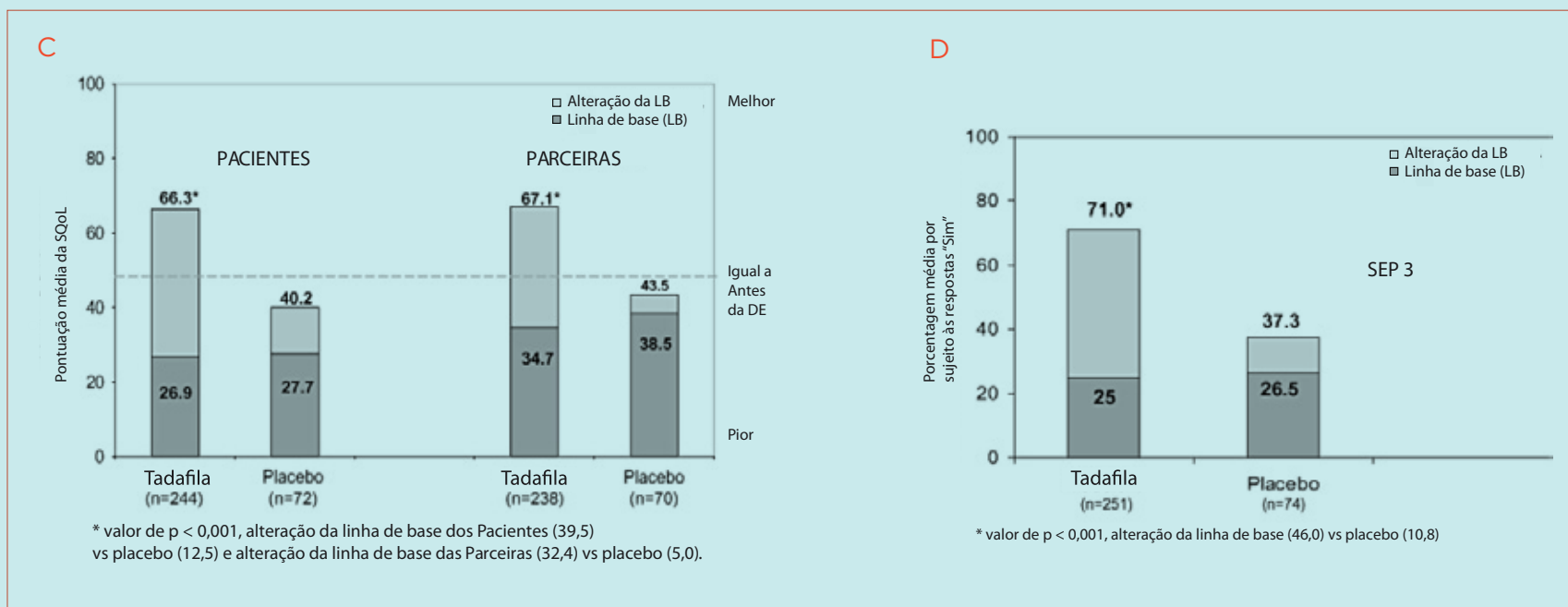


A. Pontuação Média do IIEF-FE dos sujeitos dos dois grupos.

B. Porcentagem média por sujeito à resposta “Sim” do inventário Sexual Encounter Profile questão 2 (SEP-2): “Você foi capaz de inserir seu pênis na vagina de sua parceira?”.

IIEF-FE = International Index of Erectile Function, domínio da função erétil; N = número dos sujeitos com uma medida da linha de base e, após, com pelo menos uma medição em cada grupo de tratamento.

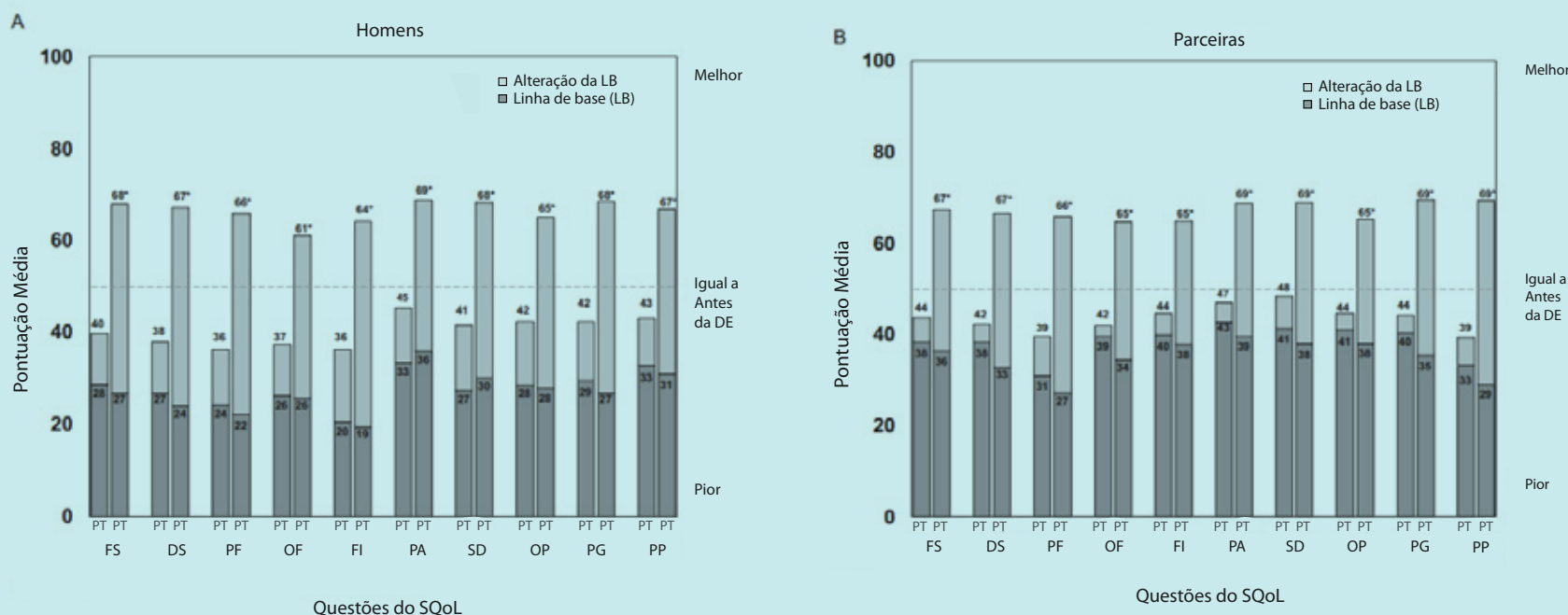
Porst H *et al.* J Sex Med. 2010;7:3487-94.



C. Pontuação dos sujeitos e das parceiras no domínio da qualidade de vida (SqoL) do questionário Sexual Life Quality Questionnaire (SLQQ).

D. Porcentagem média por sujeito à resposta "Sim" do inventário Sexual Encounter Profile questão 3 (SEP-3): "A sua ereção durou o suficiente para você ter a relação sexual bem sucedida?".

N = número dos sujeitos com uma medida da linha de base e, após, com pelo menos uma medição em cada grupo de tratamento.



Gráficos A e B. Pontuações dos sujeitos e das parceiras nas questões individuais do Sexual Life Quality Questionnaire (SLQQ), no domínio da qualidade de vida.

P = placebo; T = tadalafila; FS = Frequência de sexo; DS = Duração do sexo; PF = Penetração fácil; OF = Orgasmo fácil; FI = Facilidade para iniciar; PA = Prazer à antecipação; SD = Sentimento de despreocupação; OP = Orgasmo com prazer; PG = Prazer geral; PP = Prazer da parceira.

\*P < 0,001 = alteração média dos sujeitos e das parceiras, da linha de base em comparação com placebo; ----- = pontuação que indica não haver alteração a partir do desenvolvimento da DE (50 pontos); DE = disfunção erétil; SQoL = qualidade de vida do questionário SLQQ.



# A Randomized Open-Label Trial with a Crossover Comparison of Sexual Self-Confidence and Other Treatment Outcomes Following Tadalafil Once a Day Vs. Tadalafil or Sildenafil On-Demand in Men with Erectile Dysfunction

Eusebio Rubio-Aurioles, MD, PhD,\* Hartmut Porst, MD,<sup>†</sup> Edward D. Kim, MD,<sup>‡</sup> Francesco Montorsi, MD,<sup>§</sup> Geoff Hackett, MD,<sup>¶</sup> Antonio Martin Morales, MD,\*\* Bronwyn Stuckey, MBBS, FRACP,<sup>††</sup> Hartwig Büttner, MD,<sup>‡‡</sup> Teena M. West, MSc,<sup>§§</sup> Ngan N. Huynh, PhD,<sup>¶¶</sup> Enrique Lenero, MD,<sup>†††</sup> Patrick Burns, PharmD,<sup>\*\*\*</sup> and Vladimir Koprnicky, MD<sup>††††</sup>

## Objetivo

Comparar a Autoconfiança Sexual e outros resultados de tratamento após 8 semanas de administração de tadalafila 5 mg uma vez ao dia vs tadalafila 20 mg ou sildenafil 100 mg sob demanda (pro re nata – PRN) em pacientes com disfunção erétil (DE).

## Métodos

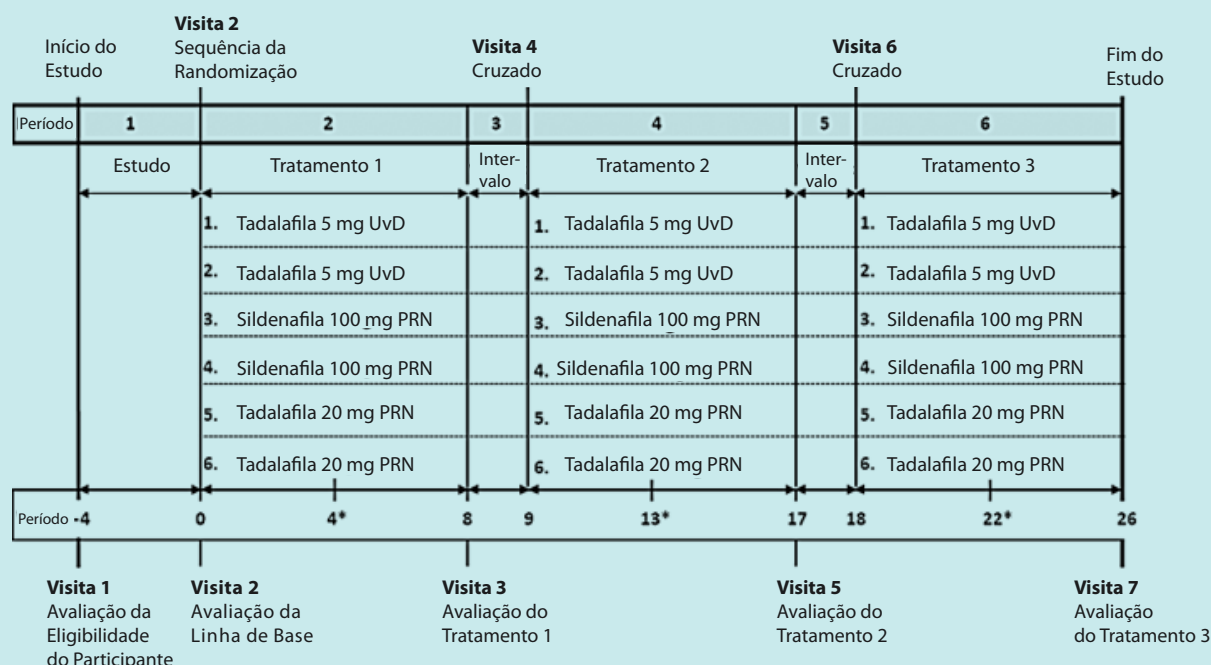
Estudo, randomizado, aberto, cruzado, com rapazes de 18 anos de idade com história de DE e resposta satisfatória ao inibidor oral de fosfodiesterase 5 (PDE5) PRN. Os dados foram analisados com um modelo de efeitos mistos para desenho cruzado.

## Resultados principais

O resultado principal foi no domínio da Autoconfiança Sexual do inventário Psychological and Interpersonal Relationship Scales (PAIRS) entre a tadalafila uma vez ao dia (UvD) e a sildenafil PRN.

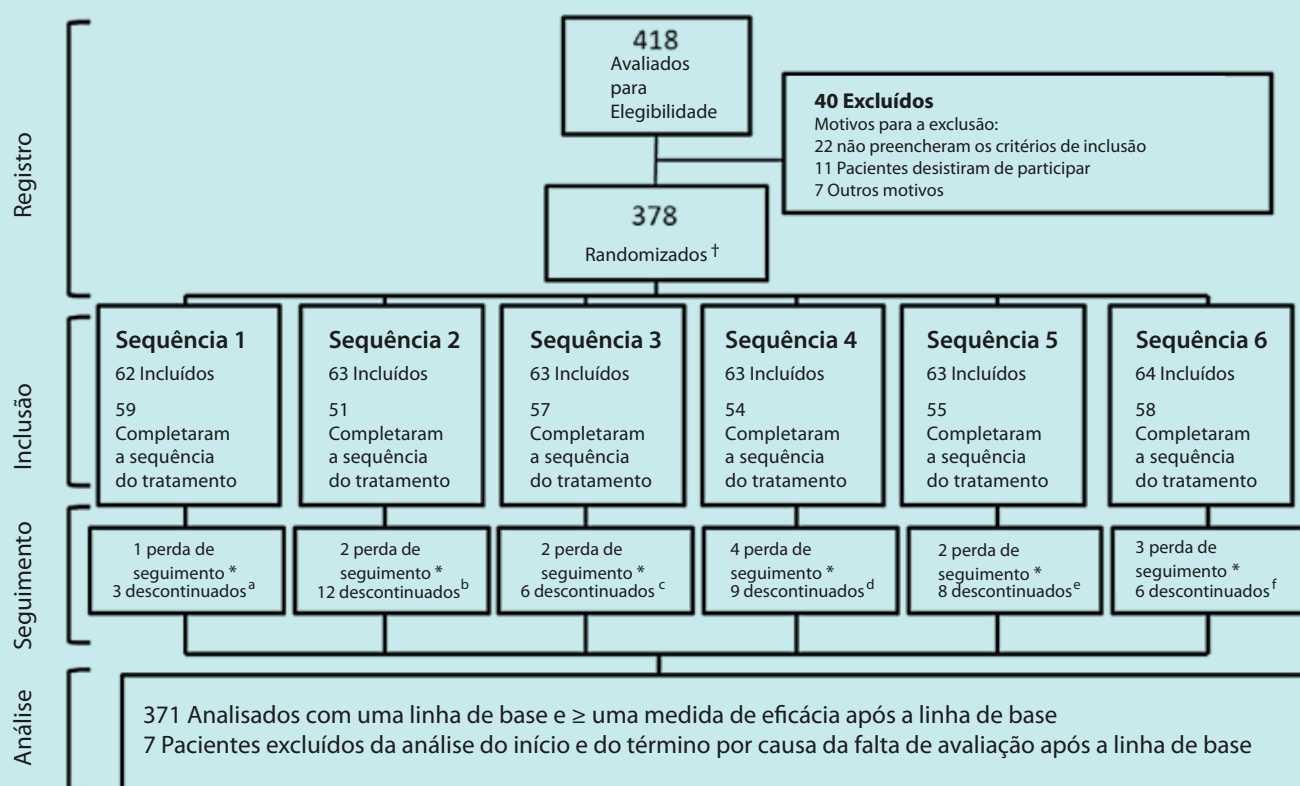
## Resultados secundários

Domínios da Preocupação com o Tempo e da Espontaneidade do PAIRS e a escala Self-Esteem and Relationship (SEAR).



Desenho do estudo.

\*Visitas não programadas para o ajuste da dose foram permitidas durante as primeiras 4 semanas de cada fase de tratamento, no entanto, elas não foram permitidas nas 4 semanas finais; UvD = uma vez ao dia; PRN = sob demanda (pro re nata).



### Distribuição dos pacientes

† = Todos os 378 pacientes randomizados receberam, pelo menos, uma dose da droga do estudo.

\* = A perda do seguimento correspondeu ao grupo de pacientes que foram descontinuados do estudo, favor observar em qual fase do tratamento isso ocorreu:

a) um tadalafila UvD (pela decisão do patrocinador) e dois sildenafil PRN (um, por evento adverso e o outro, por perda de seguimento);

b) seis tadalafila UvD (dois, por evento adverso; um, por violação do protocolo; dois, por decisão do patrocinador; um, por decisão do paciente);

c) cinco sildenafil PRN (um, por falta de eficácia; dois, por falta de seguimento; um, pela decisão do médico; um, pela decisão do patrocinador) e um tadalafila PRN (evento adverso);

d) três tadalafila UvD (um, por evento adverso; dois, pela perda de seguimento) e seis tadalafila PRN (três, por evento adverso; dois, por perda de seguimento; um, pela decisão do paciente);

e) um tadalafila UvD (por evento adverso); três sildenafil (dois, perda de seguimento; um, pela decisão do paciente) e quatro tadalafila PRN (um, por violação do protocolo; dois, por decisão do patrocinador; um, por decisão do paciente);

f) dois tadalafila UvD (perda de seguimento), dois sildenafil PRN (evento adverso), dois tadalafila PRN (um, por perda de seguimento; um, pela decisão do paciente). Seis dos pacientes mencionados como decisão do patrocinador, não completaram o estudo por causa do fechamento do local.

## Características dos pacientes.

Característica	Todos os pacientes randomizados §	Característica	Todos os pacientes randomizados §
Idade média (DP), em anos	56,2 (11,0)	Média do Índice de Massa Corporal (DP), kg/m <sup>2</sup>	28,2 (3,9)
Origem, N (%)		Duração da DE Diagnóstico ≥ 1 ano	356 (94,2)
Caucasiana	255 (67,5)		
Hispanica	105 (27,8)		
Africana	12 (3,2)		
Outra	6 (1,6)		
Etiologia da DE, N (%)		Categorias da severidade da DEN* (%)	
Mista	146 (38,6)	Severa †	98 (25,9)
Orgânica	163 (43,1)	Moderada	137 (36,2)
Psicogênica	34 (9,0)	Leve	121 (32,0)
Desconhecida	35 (9,3)		
Uso anterior de inibidor de PDE5 † N(%)		Condições Pré-existentes, N(%)	
Citrato de Sildenafil PRN	229 (60,6)	Hipertensão	137 (36,2)
Tadalafila PRN	261 (69,0)	Hipercolesterolemia / Hiperlipidemia ‡	60 (15,9) 51 (13,5)
Vardenafila HCl PRN	104 (27,5)	Diabete Melito	53 (14,0)
		Depressão	17 (4,5)
Uso de Tabaco e Álcool, N(%)			
Uso do tabaco no passado	180 (47,6)		
Uso do tabaco no presente	75 (41,7)		
Uso do álcool no presente	221 (8,5)		

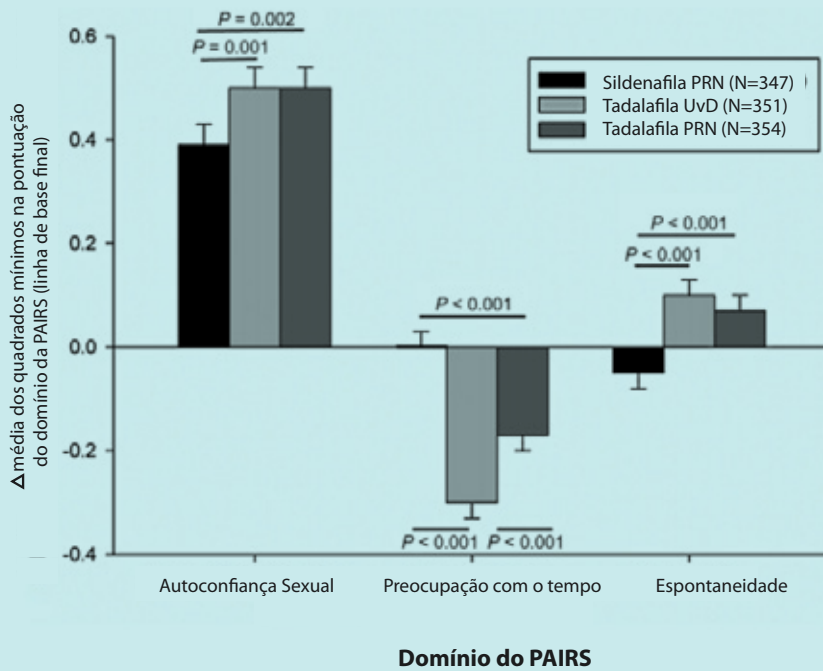
\* A severidade da DE foi classificada de acordo com a pontuação no domínio da função erétil do International Index of Erectile Function (IIEF-FE): severa ≤ 10, moderada 11-17, leve 18-25. A pontuação de 26 e mais, no domínio da função erétil do IIEF, foi obtida por 5,8% dos pacientes.

† Os pacientes podem ter usado mais de um tipo de inibidor da PDE5 antes de entrarem para o estudo.

‡ Os pacientes com hiperlipidemia também podem ter hipercolesterolemia. Eles poderão ou não ser incluídos na contagem da hipercolesterolemia.

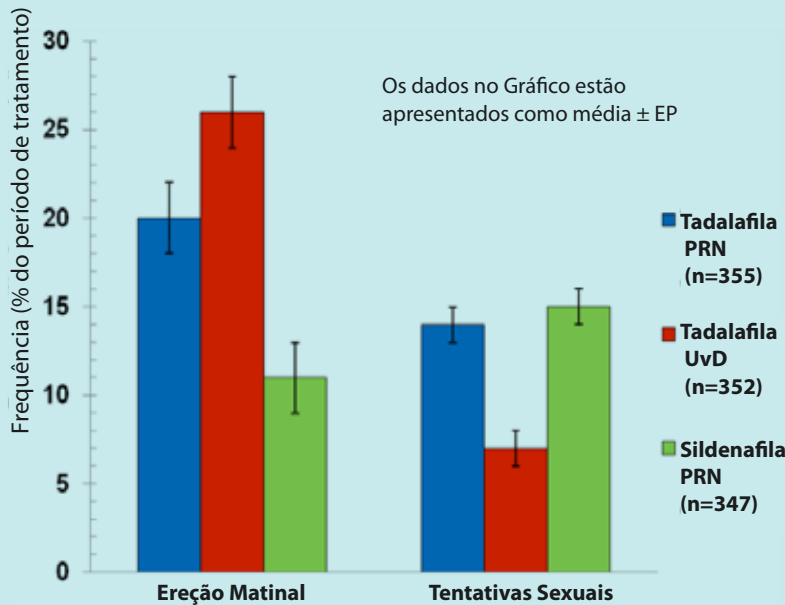
§ Os dados estão apresentados como número e porcentagem (N (%)) de pacientes ou média e desvio padrão (DP) por todos os pacientes randomizados (N = 378); não houve diferença estatisticamente significativa entre as seqüências de randomização.

DP = desvio padrão; N = número de pacientes; DE = disfunção erétil; PDE5 = fosfodiesterase 5; PRN = sob demanda (pro re nata); HCl = cloridrato.



Mudança da pontuação no domínio do PAIRS após o tratamento com o inibidor da PDE5. Um modelo de efeitos mistos foi usado para as seguintes comparações: tadalafila UvD e sildenafil PRN; tadalafila UvD e tadalafila PRN; e tadalafila PRN e sildenafil PRN. Os dados estão apresentados como média dos quadrados mínimos 3 EP.

LS = quadrados mínimos; PAIRS = Psychological and Interpersonal Relationship Scales; PRN = sob demanda (*pro re nata*); UvD = uma vez ao dia; PDE5 = fosfodiesterase 5; EP = erro padrão.



EP = erro padrão; PRN = sob demanda (*pro re nata*); UvD = uma vez ao dia;

Comparações de tratamento e as alterações entre a linha de base e o tratamento final para os resultados secundários: SEAR, IIEF-FE, EDITS e a frequência de ereção matinal. ¶

Resultado secundário	Alterações entre a linha de base e o final Média ± EP		
	Sildenafil PRN	Tadalafila UvD	Tadalafila PRN
<b>Tratamento</b>			
<i>Escala SEAR:</i>			
<i>Relacionamento sexual</i>	25,40 ± 1,36 N = 347	25,56 ± 1,36 N = 348	26,92 ± 1,35 N = 355
<i>Confiança</i>	19,50 ± 1,31 N = 347	19,40 ± 1,31 N = 349	20,42 ± 1,30 N = 355
<i>Total</i>	22,87 ± 1,29 N = 347	22,94 ± 1,29 N = 348	24,13 ± 1,29 N = 355
<i>IIEF-FE:</i>			
<i>Pontuação no domínio</i>	9,70 ± 0,36 N = 348	8,68 ± 0,36 N = 350	9,54 ± 0,36 N = 355
<i>Pontuação no EDITS</i>	75,68 ± 1,32 N = 348	75,81 ± 1,31 N = 351	79,50 ± 1,31 N = 355
<i>Frequência da ereção matinal</i>	0,11 ± 0,02 N = 352	0,26 ± 0,02 N = 352	0,20 ± 0,02 N = 355

Resultado secundário	Comparações de tratamento		
	Diferença da média LS ± EP (95% CI, valor de P)		
	Tadalafila UvD sildenafil PRN	Tadalafila UvD tadalafila PRN	Tadalafila PRN sildenafil PRN
<i>Escala SEAR:</i>			
<i>Relacionamento sexual</i>	0,23 ± 1,11 (-1,95, 2,32; P=0,834)	-1,47 ± 1,11 (-3,65, 0,70, P=0,185)	-1,77 ± 1,10 (-0,46, 3,87, P=0,123)
<i>Confiança</i>	-0,07 ± 1,07 (-2,17, 2,04; P=0,951)	-1,12 ± 1,06 (-3,22, 0,97; P=0,291)	1,06 ± 1,06 (-1,03, 3,15; P=0,320)
<i>Total</i>	0,11 ± 1,05 (-1,95, 2,17; P=0,915)	-1,30 ± 1,04 (-3,35, 0,74; P=0,212)	1,42 ± 1,04 (-0,63, 3,46; P=0,174)
<i>IIEF-FE:</i>			
<i>Pontuação no domínio</i>	-0,85 ± 0,30 (-1,43, -0,27; P=0,004)	-0,80 ± 0,29 (-1,37, -0,22; P=0,007)	-0,05 ± 0,29 (-0,62, 0,53; P=0,866)
<i>Pontuação no EDITS</i>	0,12 ± 1,28 (-2,40, 2,64; P=0,926)	-3,55 ± 1,27 (-6,05, -1,04; P=0,006)	3,66 ± 1,27 (1,16, 6,17; P=0,004)
<i>Frequência da ereção matinal</i>	0,15 ± 0,01 (0,12, 0,18; P<0,001)	0,11 ± 1,05 (-1,95, 2,17; P=0,915)	0,11 ± 1,05 (-1,95, 2,17; P=0,915)

SEAR = Self-Esteem and Relationship; IIEF-EF = International Index of Erectile Function, domínio Função Erétil; EDITS = Erectile Dysfunction Inventory for Treatment Satisfaction; EP = erro padrão; PRN = sob demanda (*pro re nata*); UvD = uma vez ao dia; LS = quadrados mínimos; CI = intervalo de confiança.

Rubio-Aurioles E *et al.* 25th Anniversary EAU Congress; Barcelona, Espanha; abril 16-20, 2010. Poster 306.

## Tratamento dos eventos adversos ocorridos.

Evento	Sildenafil PRN (N = 378)	Tadalafila UvD (N = 378)	Tadalafila PRN (N = 378)
Dor de cabeça	12 (3,2)	8 (2,1)	6 (1,6)
Dispepsia	5 (1,3)	5 (1,3)	3 (0,8)
Rubor	7 (1,9)	3 (0,8)	1 (0,3)
Congestão nasal	7 (1,9)	4 (1,1)	2 (0,5)
Mialgia	0 (0,0)	5 (1,3)	1 (0,3)
Dor lombar	3 (0,8)	2 (0,5)	4 (1,1)

Os dados estão apresentados como número e porcentagem (n (%)) de pacientes para o tratamento dos eventos adversos que ocorreram em  $\geq 1\%$  dos pacientes em qualquer um dos tratamentos.

PRN = sob demanda (pro re nata); UvD = uma vez ao dia; N = número de pacientes em cada tipo de tratamento.

## Conclusões

Esse estudo representa a primeira investigação comparativa entre a tadalafila administrada uma vez ao dia e os inibidores da PDE-5 sob demanda.

Para o objetivo primário, identificou-se uma grande melhora significativa na Autoconfiança Sexual ao tratamento com tadalafila uma vez ao dia comparado ao tratamento com sildenafil PRN.

Não houve diferença estatisticamente significativa na melhora da Autoconfiança Sexual entre a tadalafila uma vez ao dia e a tadalafila PRN.

Melhora nos domínios de Preocupação com o Tempo e de Espontaneidade também foram significativamente maiores para a tadalafila uma vez ao dia e a tadalafila PRN comparadas à sildenafil.

As mudanças nos inventários SEARs, IIEF-FE e EDITS da linha de base até o final do estudo foram similares para os três regimes de tratamento.

A frequência de eventos adversos ocorridos foi similar para os três tratamentos.

Rubio-Aurioles E *et al.*  
J Sex Med. 2012.

## CONCLUSÕES GERAIS

A tadalafila 5 mg, administrada uma vez ao dia, é uma opção segura e eficaz para o tratamento da disfunção erétil.

A dose diária da tadalafila 5 mg mostrou vantagens psicossociais sobre a PDE-5 de duração curta.

O tratamento diário com a tadalafila para a disfunção erétil pode exercer alguns efeitos benéficos sobre a função endotelial.

*Eusebio Rubio-Aurioles: recentemente, recebeu subvenção para pesquisas como consultor e palestrante dos seguintes laboratórios: Pfizer, Eli Lilly, Bayer, Johnson & Johnson, Morepharma e Probiomed. México.*

