

# Arquivos H. Ellis<sup>DE</sup>

## SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA

### Nesta Edição:

#### Medicina Sexual

■ **Disfunção Erétil ou Disfunção Endotelial?** Dr. Paulo Brito Cunha lança a questão e apresenta diferenças básicas entre ambas disfunções e métodos de avaliação. *Página 3*

■ **Ejaculação Precoce: A bola da vez.** Dr. Celso Gromatzky aproveita o futuro lançamento de um tratamento específico para ejaculação precoce (ou rápida, como preferem alguns), para discorrer sobre esta ocorrência que atormenta tantos homens. *Página 8*

■ **O que acontece quando, num casal, surge a disfunção sexual.** A psicóloga e terapeuta Lucia Pesca avalia as diferentes ações e reações quando a disfunção sexual é feminina e quando é masculina. *Página 10*

■ **Pesquisa Experimental e Disfunção Sexual,** por Dr. Alister Miranda Cará, na *página 12*

#### Reprodução Humana

■ **Embriões criopreservados são fonte inesgotável de células tronco. Mas será que todos os problemas estão resolvidos?** Esta é a questão desafiadora proposta pela doutora em genética Leila Montenegro S. Farah, na *página 15*

■ **Clonagem em Reprodução Humana** – A embriologista Françoise Elia Mizrahi aborda a clonagem em reprodução humana assexuada. *Página 18*

■ **Debate on line** – Nossa sessão interativa, em que um caso é proposto a diferentes especialistas, aborda nesta edição um casal que deseja ter filhos, mas não consegue. *Página 20*

■ **A enfermagem em reprodução assistida** – Renata Trigo aborda o papel da enfermagem num laboratório de reprodução humana. *Página 22*

### Carta ao leitor

Nossa revista eletrônica continua sua trajetória, sendo que o último número recebeu em torno de 800 navegações. Neste número, saudamos mais um patrocinador, os Laboratórios Schering, que também resolveu apostar em nossa idéia.

Este número traz dois assuntos palpitantes na área de Reprodução Assistida: os diferentes tipos de clonagem na visão da embriologista Françoise Mizrahi e um artigo da bióloga Leila Farah, discutindo os problemas sobre a utilização de embriões crio-preservados como fonte de células-tronco. O papel da enfermagem num Laboratório de Reprodução Humana é revisto pela enfermeira Renata Trigo. Temos também a discussão de condutas em um caso de azoospermia não obstrutiva.

Na área de Medicina Sexual a psicóloga Lucia Pesca aborda o impacto que a disfunção sexual tem sobre o casal, mostrando que o sofrimento não é individual. O

urologista Celso Gromatzky analisa a ejaculação precoce como a provável “estrela” das disfunções sexuais, uma vez que proximamente teremos a provável aprovação de uma medicação destinada a tratar este problema. O urologista Paulo Brito Cunha mostra de maneira profunda a relação entre a disfunção erétil e as disfunções do endotélio, sugere tratar-se de um único problema. Finalmente, o urologista Alister Cara analisa os aspectos da pesquisa em Medicina Sexual, área de grande desenvolvimento nos últimos trinta anos.

Uma revista como os Arquivos H. Ellis não vive apenas do trabalho de seus editores, a contribuição espontânea é muito importante e bem-vinda. Sugestões e críticas só fazem com que



nossa revista  
fique cada  
vez mais in-  
teressante.

Aproveitem!  
Sidney Glina

#### E MAIS:

Confira na homepage [www.arquivoshellis.com.br](http://www.arquivoshellis.com.br) a agenda de eventos científicos e também o índice remissivo da coleção AHE.

## CARTAS DO LEITOR



*Caros,  
Sou jornalista e tenho especialização em Educação Sexual. Trabalho com comportamento (...). Tenho interesse em receber a revista produzida pelo institu-*

*to, que poderá ser útil para consultas na confecção de reportagens sobre sexualidade.*

*Desde já, agradeço pela atenção.*

*Um abraço,*

**João Rafael Torres**

A **equipe AHE** agradece a todos que enviaram suas mensagens de felicitações e aproveitamos para lembrar que este espaço também está aberto para esclarecimento de dúvidas, opiniões sobre os temas abordados e sugestões de artigos.



Arquivos **H.Ellis**<sup>DCE</sup>

SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA

[www.arquivoshellis.com.br](http://www.arquivoshellis.com.br) - [arquivos.hellis@hellis.com.br](mailto:arquivos.hellis@hellis.com.br)  
Av. Almirante Pereira Guimarães, 360 - CEP: 01250-000  
São Paulo - SP - Tel: +55 (11) 3871-2466

**Arquivos H.Ellis**<sup>DCE</sup>  
SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA

**Arquivos H. Ellis**  
Revista criada e editada pelo Instituto H. Ellis, para profissionais de saúde.

**Editores:**  
Cila Ankier, Sidney Glina

**Conselho Científico:**  
Jonathas Borges Soares, Nelson Antunes Filho, Sidney di Sessa

**Secretária:**  
Lurdes Braga

**Consultoria Editorial:**  
SPMJ Comunicações

**Diagramação:**  
Estilo Comunicação

**Endereço para correspondência:**  
[www.arquivoshellis.com.br](http://www.arquivoshellis.com.br)  
[arquivos.hellis@arquivoshellis.com.br](mailto:arquivos.hellis@arquivoshellis.com.br)  
Av. Almirante Pereira Guimarães, 360  
CEP: 01250-000 - São Paulo - SP  
Tel: +55 (11) 3871-2466  
Fax: +55 (11) 3675-9185

*Os editores não se responsabilizam pelas informações de artigos assinados. É permitida a reprodução de parte ou de todo conteúdo desta publicação, desde que citada a fonte e o autor, sem alteração de conteúdo.*

## INSTRUÇÃO AOS AUTORES

*Saiba como colaborar com Arquivos H.Ellis, acessando [www.arquivoshellis.com.br](http://www.arquivoshellis.com.br)*

# Disfunção Erétil ou Disfunção Endotelial?

Paulo Brito Cunha\*

**C**onstituído de uma monocamada de células, o endotélio era considerado um simples tecido de revestimento. A única informação que tínhamos era de que é a única célula que possui os corpúsculos de Weibel-Palade (que *seqüestram* a proteína de von Willebrand, o fator VIII anti-hemofílico, a Selectina P e a Interleucina 8). Hoje, sabemos que é um órgão único, o maior dos mamíferos, de comportamento circadiano, formado muito antes do 1º batimento cardíaco fetal, com funções autócrinas, parácrinas e endócrinas, que reveste o interior das cavidades cardíacas, artérias, arteríolas, vênulas, linfáticos e dos túbulos seminíferos e, diante da inexistência de célula muscular lisa, se constitui na única estrutura dos capilares e, especificamente, dos sinusóides dos corpos cavernosos (Luz et al. 2003).

O endotélio é capaz de sintetizar os denominados autácoides, que se caracterizam por serem produzidos, atuarem e degradarem-se *in situ*, sem terem uma ação à distância.

Fruto de sua normalidade, a especialização regional é uma característica marcante em determinados órgãos; a artéria mamária interna, que é imune à aterosclerose, pode desenvolver um processo ateromatoso quando utilizada como ponte aorto-coronariana.

Entre todos os endotélios, o endotélio do glomérulo renal é único a não ser imunorreativo à enzima convertora de angiotensina (ECA). O endotélio da artéria pulmonar é o único a produzir vasoconstrição em resposta a hipóxia. No pulmão, o endotélio representa 50% do total do órgão, com uma área de 14 m<sup>2</sup>. Originada do hemangioblasto, uma célula sanguínea no corpo humano tem superfície equivalente a uma área de 1500 m<sup>2</sup> e peso de 2 kg.

De modo bastante figurado, podemos comparar o endotélio aos gerenciadores de sistemas de computação, como o “Windows”, “DOS”, “Linux” etc. Nada acontece nos mamíferos sem a sua participação. Todas as doenças passam pelo endotélio. Para se ter uma idéia, pela análise do endotélio é possível identificar a presença de psoríase e de esclerodermia, muito antes de suas manifestações clínicas. O endotélio é o “Gerenciador do Sistema Mamífero”. As propriedades do endotélio são: regular as propriedades trombóticas e fibrinolíticas, mediar os mecanismos antiinflamatórios e imunes, regular a adesão de plaquetas e de leucócitos, manter a estrutura tecidual cavernosa, modular o tônus vascular liso, produzir e liberar o Óxido Nítrico – NO, modular o crescimento da célula muscular lisa, regular a oxidação dos lipídeos, regular a permeabilidade vascular,

promover a angiogênese e a remodelação vascular (Luz et al. 2003).

Os fenômenos físicos, químicos e biológicos, em condições de normalidade ou de anormalidade, modulando o tônus da musculatura vascular lisa, estimulam o endotélio na produção de respostas vasoativas ou o ativam para produção de novas substâncias.

Podemos destacar a produção, em condições de

ativadores do endotélio, o nNO (óxido nítrico neuronal) produzido, de modo essencial, pelo nervo NANC (não adrenérgico e não colinérgico) e o eNO (óxido nítrico endotelial) produzido pelo próprio endotélio. O eNO encontra-se nas cavéolas da célula endotelial na forma inativa e fortemente ligado a calmodulina. O nNO aumenta a concentração do cálcio endotelial, rompe esta ligação e ativa a eNOS (sintetase do NO endotelial).

O AMPc é ativado pela prostaglandina. O AMPc e o GMPc da célula muscular lisa bloqueiam os canais de cálcio reduzindo a

sua concentração intracelular e, desta forma, determinam o relaxamento muscular liso. O relaxamento muscular liso ocorre de forma endotélio-dependente, exigindo, portanto, um grau de integridade endotelial. O *shear stress* (força mecânica exercida pela corrente sanguínea contra a parede vascular) e o aumento nos níveis plasmáticos do colesterol atuam no endotélio ativando a bomba de NA-K-ATPase de forma eletrogênica e interferindo nos canais de cálcio. Denominamos de processo aterosclerótico, os processos inflamatórios do endotélio, diferentemente do que era anteriormente proposto. Portanto, vai além do conceito de que significa o simples depósito de gordura oxidada na íntima vascular, no endotélio.

“Hoje, sabemos que o endotélio é o maior órgão dos mamíferos.”

normalidades, do óxido nítrico (NO), um gás de vida média de até 20 segundos e com propriedade relaxante da célula muscular lisa, ao ativar a guanilato ciclase, gerando o GMPc, que vai se unir a uma proteína-quinase específica e GMP-dependente para provocar câmbios iônicos nos canais de cálcio e de potássio. Outras substâncias relaxantes da musculatura lisa, também em condições de normalidade, são produzidas. Entre elas, podemos citar a prostaglandina, responsável pela produção do AMPc.

As três isoformas do óxido nítrico são compostas pelo nNO, eNO, denominadas de constitutivas e cálcio-dependente, e pelo iNO forma-induzida, cálcio independente e produzida pelos macrófagos nos processos bacterianos, comuns no choque séptico. São

**CARACTERIZAÇÃO DA DISFUNÇÃO ENDOTELIAL, DA DISFUNÇÃO ERÉTIL E DA DOENÇA CARDIOVASCULAR.**

<b>Disfunção Erétil</b>	É a incapacidade de obter e de manter uma ereção de qualidade suficiente para uma relação sexual em condições satisfatórias.
<b>Disfunção Endotelial</b>	É um processo crônico, progressivo e sistêmico, caracterizado por resposta inflamatória e fibroproliferativa da parede arterial, causada por agressões à superfície arterial.
<b>Doenças Cardiovasculares</b>	São as doenças que comprometem o sistema cardiovascular o qual tem a aterosclerose como principal etiologia, que em última instância podem resultar no infarto do miocárdio.

Segundo o NIH (National Institute of Health, Estados Unidos), 1992, as disfunções eréteis (DE) são 75% de causas orgânicas com prevalência comportamental próxima aos 100%. As lesões vasculares representam 70% das DEs de causas orgânicas, podemos considerar que desse percentual 40% corresponde às causas vasculares e 30% ao diabetes (este último determina, como principal lesão da íntima vascular, a aterosclerose hialina, que é caracteristicamente comum ao idoso). As causas endócrinas, sem se constituírem exclusivamente em causas gonadais (hipo/hipertireoidismo, prolactinomas, depressão etc), representam 3%, as neurológicas 5%, as traumáticas pélvicas 6%, as medicamentosas 15% e outras 1% (Feldman et al. 1994, Goldstein 2000, Ferrini et al. 2004).

Hoje sabemos que existe uma forte associação da disfunção erétil com os fatores de risco vascular e com as doenças cardiovasculares, e que o componente comum é o comprometi-

mento da integridade endotelial.

A obesidade e a dislipidemia são as principais prevalências associadas à disfunção erétil e à doença arterial coronariana, se comparadas com diabetes, hipertensão e tabagismo.

Em homens com DE e sem clínica de doença arterial coronariana, a severidade da doença vascular peniana identificada pelo exame de Eco Doppler (com prova farmacológica) está associada aos níveis aumentados de Proteína C-reativa ultra-sensível, assim como esta última está associada à obesidade central (Figura 1 e 2). Estes elos inicialmente permitem inferir que as doenças cardiovasculares, antes de serem consideradas co-morbidades da DE, podem ser marcadoras de disfunção endotelial, ou seja, parte integrante de todo o processo. Do mesmo modo, o sintoma da disfunção erétil também pode ser considerado um marcador de disfunção endotelial (Dzau et al. 1997, Walczak et al. 2002, Ferrini et al. 2004).



Figura 1 – Exemplo de obesidade central: (A - frente e B - perfil).



Figura 2 – Outro exemplo de obesidade central.

### Métodos de avaliação endotelial:

• **Avaliação Motora:** eco-color Doppler das carótidas vertebrais, fluxo mediado pela dilatação na hiperemia reativa da artéria braquial, resposta contrátil da célula muscular lisa pela ação da acetilcolina e eco color Doppler das artérias cavernosas com prova farmacológica.

• **Avaliação Bioquímica:** níveis plasmáticos da proteína C-reativa ultra-sensível, do fibrinogênio, interleucinas 1, 6, 8, do TNF-alfa etc. Para a realidade brasileira, face às grandes vantagens econômicas, a avaliação da proteína C-reativa ultra-sensível, substitui o exame de eco color Doppler peniano com prova farmacológica (Telöken et al. 2004).

Quais são os benefícios em investigar a DE como marcador endotelial? Muito antes de representar uma doença cardiovascular, a disfunção erétil pode ser uma das primeiras manifestações da aterosclerose (entendida aqui como um processo inflamatório endotelial vascular) (Jarasuniene e Simaitis 2003). A disfunção endotelial precede as manifes-

tações clínicas das diversas fases da doença vascular aterosclerótica e representa um índice prognóstico e o tratamento da DE pode e deve ser dirigido às causas básicas da disfunção endotelial, ao alvo terapêutico, especificamente para os fatores de risco vascular (Luz et al. 2003). Já podemos, a partir deste ponto, afirmar que as doenças anteriormente denominadas de co-morbidades são, na verdade, parte integrante desse processo, o “sistema doenças cardiovasculares / disfuncional erétil e/ou endotelial”.

O estresse oxidativo vascular (excesso de produção de radicais livres - EROs) que leva à inativação do eNO é a principal base mecânica da disfunção endotelial. Ao competir com o NO, ocorre como resposta a um processo inflamatório um aumento na produção de TGF-beta, uma redução do apoptose do fibroblasto e um aumento do miofibroblasto, os quais resultam em processos fibróticos vasculares irreversíveis. Pelo fato de o endotélio ser um órgão único, afirmamos que as células endoteliais penianas utilizam a mesma via metabólica de todas as demais células endoteliais para produzir o NO.

Qual a vantagem em pesquisar a DE - até mesmo a não relatada - na faixa etária em que é mais prevalente? Auxiliando

o diagnóstico precoce da hipertensão arterial, síndrome da resistência insulínica, diabetes, dislipidemia, da doença coronariana etc, a pesquisa da qualidade erétil permite que o homem seja visto pelo urologista como um todo (Whitehead e Klyde 1990, Wei et al. 1994). Esta metodologia não exige que o urologista seja obrigado a ter plena capacitação e competência para tratar de doenças cardiovasculares em maior nível de complexidade (Barret-Connor 2004).

A disfunção erétil pode ser considerada como um marcador da síndrome metabólica (obesidade central, dislipidemia, aterosclerose, hipertensão arterial, resistência à insulina e diabete) e é mais comumente vista em homens com vários componentes desta síndrome (Ogawa et al. 2005). Decorrentes do stress oxidativo, a arteriosclerose, a vasoconstrição e a trombose. São obesos 80% dos pacientes com quadro de DE; são sedentários e obesos, 82% dos diabéticos. Em portadores de DE, a incidência de resistência insulínica é três vezes maior, sendo que 85% dos DM II são insulino resistentes na fase pré-diabética. Comum nos indivíduos sedentários, a obesidade tipo central sinaliza um comprometimento endotelial, existindo uma forte associação do seden-

tarismo, do aumento da proteína C-reativa ultra-sensível, da esteatose hepática não alcoólica e da disfunção endotelial (Yoon et al. 2005).

Obesidade e DE. Quais são os elos de ligação? O tecido adiposo funciona como uma glândula endócrina. Mais de 100 famílias de proteínas, assim como ácidos graxos e prostaglandinas, são secretadas pelo tecido adiposo. São de especial interesse o fator alfa de necrose tumoral (TNF-alpha), a interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), o inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1), angiotensina II, leptina, e adiponectina (Strazzullo e Galletti 2004, Hauner 2005). Pelo elevado consumo de NO, algumas adipocitocinas determinam um estado de estresse oxidativo endotelial e de inflamação crônica, com redução do relaxamento muscular liso e comprometimento da resposta erétil. A Adiponectina circula em alta concentração e seus níveis plasmáticos são maiores em indivíduo magro, se comparada com os níveis do obeso visceral, ou central. A adiposidade visceral tem sido considerada um marcador independente dos níveis de adiponectina. Adiponectina está reduzida nos obesos centrais, na fase de resistência insulínica que antecede a diabete tipo II.

Com exceção da adiponectina, as concentrações plasmáticas das demais citocinas estão elevadas na obesidade central (O mecanismo primário, pelo qual a adiponectina aumenta a sensibilidade à insulina, deve-se, provavelmente, a sua participação na oxidação do ácido graxo das triglicérides e na inibição da glicogênese hepática (Ross et al. 2002, Lihn et al. 2005).

A esteatose hepática não alcoólica tem sido a principal responsável nas alterações das provas de função hepática, sendo a obesidade central o fator de risco mais significativo no desenvolvimento da doença gordurosa hepática em crianças e em adultos.

A resistência insulínica é a principal responsável pela acumulação de triglicérides nos hepatócitos. Inúmeros estudos têm comprovado a importância do uso de substâncias que determinam um aumento na sensibilidade insulínica e de antioxidante ou protetores endoteliais. A adiponectina é reduzida pela ação das citocinas inflamatórias, mormente pelo fator alfa de necrose tumoral (TNF alfa).

Conclusivamente, a adiponectina, além de seus efeitos antiaterogênico e antiinflamatório,

aumenta a sensibilidade à insulina. Associada ao fato, de o aumento da aromatase reduzir, por um processo de aromatisação, os níveis plasmáticos de testosterona e da libido e aumentar os níveis de estrogênio. Além da adiponectina, as adipocitocinas visfatina e omentina aumentam a sensibilidade insulínica, enquanto TNF-alfa, IL-6

*“Mudança no estilo de vida – abolir fumo, álcool, alimentação com alto valor energético, realizar regularmente atividade física – faz com que a massa de gordura corporal central seja reduzida, a qual está associada à melhora da resposta erétil em 30% dos indivíduos com DE.”*

e resistina aumentam a resistência insulínica (Lihn et al. 2005). Produzida principalmente no fígado, a proteína C-reativa (PCR) é uma proteína de fase aguda inflamatória. O tecido adiposo secreta IL-6, a qual regula a produção de PCR, podendo induzir a uma inflamação sistêmica crônica em pessoas com excesso de gordura corporal (Pilz et al. 2005).

Mudança no estilo de vida – abolir fumo, álcool, alimentação com alto valor energético, realizar

regularmente atividade física – faz com que a massa de gordura corporal central seja reduzida, a qual está associada à melhora da resposta erétil em 30% dos indivíduos com DE. Nesta fase é importante a participação de um profissional – psicólogo etc – que possa dar suporte ao que de mais comum está presente no ser humano,

que é a resistência às mudanças. É importante mencionar que com a auto-estima comprometida pela estética corporal, um indivíduo obeso sofre as consequências traumáticas da discriminação social. Não é incomum esta discriminação estar manifestadamente ativa em alguns profissionais de saúde. Entretanto, cabe ressaltar que a perda extremada

de peso por motivos puramente estéticos, como a observada nas cirurgias bariátricas, pode resultar em deficiência de zinco e, como consequência, determinar hipogonadismo e impotência em razão da baixa produção de testosterona.

A prática regular de atividade física traz como benefício a incontestemente melhora da função endotelial, e em qualquer fase da vida. Pela redução, em cadeia, da obesidade central e da resistência insulínica, d i s l i p i d e m i a ,

interleucina 6, TNF alfa, leptina, proteína C-reativa ultra-sensível, estresse oxidativo e da disfunção endotelial, teremos, em cadeia, um aumento da síntese do eNO, da sensibilidade insulínica, da resposta vasomotora endotélio-dependente, da resposta erétil, da resposta à L-arginina e da função endotelial (Ross et al. 2000a,b, Lindstrom et al. 2003, Esposito e Giugliano 2005).

Diferentemente, a dieta, que pode evitar agressões ao endotélio, tem seus resultados limitados à fase da vida em que tem início (Derby et al. 2000).

Como medida profilática, aliada a uma intervenção nos fatores modificáveis de risco vascular (sedentarismo, tabagismo, uso abusivo de álcool, alimentação de alto valor calórico, obesidade visceral) podemos fazer uso de terapia antioxidante, uma excelente arma na prevenção de patologias da musculatura lisa e de fibroses teciduais cavernosas na disfunção erétil (Espósito et al. 2003). O uso de pomegranate (*Punica Granatum L*), conhecida, no Brasil, como romã fruto originário do Irã (Figura 3) e de vinho tinto, pela alta concentração de polifenóis, tem-se constituído numa excelente arma (Aviram et al. 2004). Trabalhos recentes têm demonstrado, *in vitro*, uma ação inibidora da PDE5

dos polifenóis contidos no vinho tinto (Dell'Agli et al. 2005). De suma importância a ingestão de complexos antioxidantes (vitaminas C, E, betacarotenos, cromo, manganês etc), L-arginina etc.

De modo contumaz e sem ser sob demanda, fazemos uso de inibidores de PDE5 (iPDE5) (Brito-Cunha 2005). Como método terapêutico na fase inflamatória, o



uso de drogas orais endotélio-dependentes, tais como os iPDE5, podem

ser menos eficientes. Como método propedêutico o uso de iPDE5 se constituiu, simplesmente, em uma prova terapêutica. Com a agravante de concorrer para a perpetuação de uma disfunção endotelial. Não se pode exigir do iPDE5 mais do que se possa exigir do endotélio.

### CONCLUSÃO

Ao investir na saúde geral do homem, a impor-

tância urológica reside no fato de utilizar a possibilidade de reassunção da atividade sexual com qualidade como um fator motivador no tratamento da obesidade que, em última análise, evidencia uma disfunção endotelial e suas conseqüências cardiovasculares. Falar do infarto do miocárdio é uma coisa muito distante, mas falar da impotência é falar de algo que pode estar muito mais próximo. É um bom motivo para começar a se cuidar.

### Referências Bibliográficas

Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, Volkova N, Presser D, Attias J, Liker H, Hayek T. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and LDL oxidation. *Clin Nutr.* 2004;23(3):423-33.

Barrett-Connor E. Cardiovascular risk stratification and cardiovascular risk factors associated with erectile dysfunction: assessing cardiovascular risk in men with erectile dysfunction. *Clin Cardiol.* 2004;27(4 Suppl 1):13-18. Review.

Brito-Cunha PR. Disfunção Eretil e o Endotélio. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005.

Dell'Agli M, Galli GV, Vrhovsek U, Mattivi F, Bosisio E. In vitro inhibition of human cGMP-specific phosphodiesterase-5 by polyphenols from red grapes. *J Agric Food Chem.* 2005;53(6):1960-5.

Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, McKinlay JB. Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology.* 2000;56(2):302-6.

Dzau VJ, Gibbons GH, Mann M, Braund-Dullaues R. Future horizons in cardiovascular molecular therapeutics. *Am J Cardiol.* 1997;80(9A):331-91. Review.

Esposito K, Nappo F, Giugliano F, Giugliano G, Marfella R, Giugliano D. Effect of dietary antioxidants on postprandial endothelial dysfunction induced by a high-fat meal in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):139-43.

Esposito K, Giugliano D. Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction. *Int J Impot Res.* 2005; May 19 (no prelo).

Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol.* 1994;151(1):54-61.

Ferrini MG, Davila HH, Valente EG, Gonzalez-Cadavid NF, Rajfer J. Aging-related induction of inducible nitric oxide synthase is vasculo-protective to the arterial media. *Cardiovasc Res.* 2004;61(4):796-805.

Goldstein I. Male sexual circuitry. Working Group for the Study of Central Mechanisms in Erectile Dysfunction. *Sci Am.* 2000;282(2):70-5.

Hauner H. Secretory factors from human adipose tissue and their functional role. *Proc Nutr Soc.* 2005;64(2):163-9.

Jarasuniene D, Simaitis A. Oxidative stress and endothelial dysfunction. *Medicina (Kaunas).* 2003;39(12):1151-7.

Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev.* 2005;6(1):13-21. Review.

Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Aunola S, Cepaitis Z, Hakumaki M, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Martikala V, Moltchanov V, Rastas M, Salminen V, Sundvall J, Uusitupa M, Tuomilehto J. Prevention of diabetes mellitus in subjects with impaired glucose tolerance in the finnish diabetes prevention study: results from a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(7 Suppl 2):S108-13.

Luz PL, Laurindo, FRM, Chagas ACP. Endotélio e Doenças Cardiovasculares. São Paulo: Atheneu; 2003.

Ogawa Y, Kikuchi T, Nagasaki K, Hiura M, Tanaka Y, Uchiyama M. Usefulness of serum adiponectin level as a diagnostic marker of metabolic syndrome in obese Japanese children. *Hypertens Res.* 2005;28(1):51-7.

Pilz S, Horejsi R, Moller R, Almer G, Schrnagl H, Stojakovic T, Dimitrova R, Wehrauch G, Borkenstein M, Maerz W, Schauenstein K, Mangge H. Early atherosclerosis in obese juveniles is associated with low serum levels of adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;May 31 (no prelo).

Ross R, Dagnone D, Jones PJ, Smith H, Paddags A, Hudson R, Janssen I. Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000a;133(2):92-103.

Ross R, Freeman JA, Janssen I. Exercise alone is an effective strategy for reducing obesity and related comorbidities. *Exerc Sport Sci Rev.* 2000b;28(4):165-70.

Ross R, Aru J, Freeman J, Hudson R, Janssen I. Abdominal adiposity and insulin resistance in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(3):E657-63.

Strazzullo P, Galletti F. Impact of the renin-angiotensin system on lipid and carbohydrate metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13(3):325-32.

Telöken P, Telöken C, Graziotin T, Sogari P. C-reactive protein and erectile dysfunction. *J Sex Med.* 2004;1(suppl 1):p.45-6.

Walczak MK, Lokhandwala N, Hodge MB, Guay AT. Prevalence of cardiovascular risk factors in erectile dysfunction. *J Genit Specif Med.* 2002;5(6):19-24.

Wei M, Macera CA, Davis DR, Hornung CA, Nankin HR, Blair SN. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *Am J Epidemiol.* 1994;140(10):930-7.

Whitehead ED, Klyde BJ. Diabetes-related impotence in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 1990;6(4):771-95. Review.

Yoon D, Lee SH, Park HS, Lee JH, Park JS, Cho KH, Kim SM. Hypoadiponectinemia and insulin resistance are associated with nonalcoholic fatty liver disease. *J Korean Med Sci.* 2005;20(3):421-6.



**Paulo Brito Cunha**  
Responsável pelo Setor de Medicina Sexual do Hospital Geral de Jacarepaguá no Rio de Janeiro; Chefe do Departamento de Andrologia da Sociedade Brasileira de Urologia - seccional-RJ (biênio 2003/2005); Membro Efetivo das seguintes sociedades: Sociedade Brasileira de Urologia-SBU, Associação Brasileira para o Estudo da Inadequação Sexual-ABEIS, International Society for Sexual Medicine-ISSM e Sociedade Latino-Americana para o Estudo da Impotência-SLAIS.

# Ejaculação Rápida: A bola da vez

Celso Gromatzky\*

**E**jaculação rápida é a bola da vez? Historicamente, foram realizadas algumas tentativas de colocar esta bola definitivamente na caçapa.

Voltemos no tempo, para o início dos anos 80, quando o editor chefe desta Revista era médico residente e eu, um acadêmico do 4º ano. Exatamente, em 1980, foi publicado na conceituada *Urological Clinics of North America* um artigo de revisão sobre ejaculação precoce, que expressava de forma contundente que estava esclarecido o dilema da ejaculação precoce: “nós agora entendemos que a ejaculação precoce é uma forma biológica de superpotência” (Boyarsky e Boyarsky 1980).

Em outras palavras, o problema estava resolvido por uma nova definição, uma vez que ejaculação precoce não seria um problema, mas sim a própria expressão de uma normalidade acima da média. Na ocasião, a ejaculação precoce, como bola da vez, estava dentro da caçapa e o problema resolvido, como uma espécie de medida provisória da área médica. Obviamente, que a Medicina não opera desta forma e a bola voltou para mesa de jogo.

A definição mais aceita atualmente para ejaculação rápida está no DSM-IV da Associação Americana de Psiquiatria: “*Ejaculação precoce é a ejaculação,*

*persistente ou recorrente, com estimulação sexual mínima, antes ou logo após a penetração, antes que o indivíduo a deseje. Problemas ocasionais, não persistentes ou recorrentes, ou não acompanhados de sofrimento acentuado ou dificuldade interpessoal, não caracterizam o diagnóstico*” (Associação Americana de Psiquiatria 1995).

Com a eficácia dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 no tratamento da disfunção erétil, a fisiopatologia, diagnóstico e tratamento de outros distúrbios da sexualidade masculina estão ganhando interesse crescente na comunidade médica e também a indústria farmacêutica cada vez mais dirige foco para este segmento.

A ejaculação rápida que já foi chamada no passado remoto e recente de precoce mudou? É outra doença, ou só trocamos o nome?

Consultando o dicionário Houaiss de Língua Portuguesa, podemos aprender que a palavra “precoce” é um adjetivo que vem do latim “praecox”, cujo significado é “que vem antes do tempo” e parece-me bastante apropriado para expressar o fenômeno que neste artigo discutimos. O verbete ainda explica que “precoce” significa “que acontece muito cedo para os padrões normais”, que também acredito estar adequado para conceituar o distúrbio.

Ao consultar o mesmo dicionário no verbete “rápi-

do”, não identifiquei qualquer significado que poderia traduzir de forma mais adequada o problema ejaculatório. Independente do nome que a literatura médica melhor considerar, o problema continua o mesmo.

Permito-me até filosofar que o melhor nome seria “orgasmo precoce”, uma vez que o distúrbio é na realidade mais relacionado ao orgasmo do que à ejaculação, pois mesmo pacientes que têm orgasmo seco, po-

to é que temos muito a aprender e investigar.

Como estamos falando de tempo, mais uma questão deve ser levantada. Os estudos atuais levam em consideração o tempo decorrente entre a penetração vaginal e a ejaculação. Por que não incluir o tempo das preliminares, levando-se assim em consideração o tempo entre a obtenção de ereção e o orgasmo? Sabemos que alguns pacientes apresentam ejaculação rápida deflagrada por qualquer manipulação do genital, na masturbação ou até mesmo sem contato genital direto. Outros referem que o problema só ocorre durante a penetração vaginal.

“Poderíamos chamar a ejaculação precoce de ‘orgasmo precoce’, já que o distúrbio é mais relacionado com o orgasmo do que com a ejaculação.”

dem tê-lo precocemente. Fica aqui mais uma sugestão de mudança de nome para este distúrbio sexual.

Outro ponto a ser considerado é a ausência de parâmetros objetivos de normalidade para o tempo que um homem normal levaria para atingir o orgasmo e ejacular. Não havendo definição da faixa normal, fica difícil estabelecer o patológico e, arbitrariamente, os estudos científicos passaram a considerar anormal quando o tempo decorrido entre a penetração e a ejaculação é menor do que 1 ou 2 minutos. Oras, por que não arbitrar 2 minutos e 15 segundos ou outro número qualquer? Talvez 3 minutos? Ou consultar a numerologia? O cer-

Tempo é um parâmetro cientificamente objetivo e mensurável, o que torna atraente para a metodologia de trabalhos científicos nesta área. A necessidade de utilizar o parâmetro de tempo passou a ter importância maior para permitir consistência científica aos estudos de eficácia de medicamentos no tratamento da ejaculação rápida, substituindo o subjetivismo da informação do paciente sobre a melhora ou não do controle ejaculatório. Este aspecto é fundamental na análise crítica dos artigos encontrados na literatura médica, que como veremos adiante, utilizam o atributo tempo de forma arbitrária, uma

vez que não existe definição de normalidade.

Mais uma variável difícil de ser cientificamente mensurável é o tempo relativo que cada parceiro demora em atingir o orgasmo. Em situações que a parceira demore muito (quanto é muito?) ou até mesmo seja anorgásmica, ficaria comprometida a avaliação do parâmetro “satisfação da parceira” em relação ao tempo que o parceiro leva para atingir o orgasmo.

Mesmo com todas as dúvidas acima expostas, nós urologistas tratamos a ejaculação rápida de forma razoavelmente uniforme. Prescrevemos antidepressivos, de diversas classes e encaminhamos o paciente para psicoterapia. Talvez alguns colegas orientam o uso de medicamentos tópicos ou instituem algumas das técnicas clássicas de exercícios comportamentais.

Os imipramínicos foram os primeiros antidepressivos utilizados no tratamento da ejaculação rápida, e a primeira publicação data do início dos anos 70 (Eaton 1973). A dose habitualmente utilizada varia de 10 a 50mg por dia, com resultados positivos entre 40 e 80% dos pacientes. A limitação do uso dos

imipramínicos ocorre por conta dos efeitos colaterais, principalmente em doses mais elevadas.

Na década de 90 iniciaram-se as publicações com o uso de antidepressivos da classe dos inibidores da recaptção de serotonina no tratamento da ejaculação rápida. Assim, diversos estudos com a Fluoxetina (Haensel et al. 1998), Sertralina (Biri et al. 1998) e Paroxetina (Waldinger et al. 1994) foram conduzidos, com doses e eficácia variáveis, mas com menos efeitos colaterais que a imipramina. Em nosso meio, Novaretti estudou a fluoxetina na dose de 20 mg diários, com eficácia de 68% (Novaretti 2000).

Foram realizados alguns estudos comparativos entre as drogas referidas, não houve nítida melhora de resultados com uma delas em particular (Waldinger et al. 1998, Kim e Seo 1998).

Mais recentemente, uma nova droga, também da classe dos inibidores da recaptção de serotonina, está em fase III de estudos clínicos, com a característica diferencial de ser mais seletiva para o tratamento da ejaculação rápida.

Neste contexto ainda não consta nenhuma publi-

cação na base Medline, porém vale tecer alguns comentários sobre um tema livre apresentado no Congresso Americano de Urologia realizado em San Antonio, Texas, em maio deste ano (Barada et al. 2005). O estudo duplo cego, randomizado, incluiu 2614 pacientes com ejaculação rápida (de acordo com a definição do DSM IV). A dapoxetina foi utilizada nas doses de 30 e 60mg, sob demanda, ingerida 1 a 3 horas antes do ato sexual. Os resultados revelaram melhora estatisticamente significativa do tempo de latência ejaculatória intravaginal (IELT) com as duas doses utilizadas. Para ser mais exato, com placebo, o IELT passou de 0,9 para 1,75 min. Com 30 mg de dapoxetina, o IELT passou de 0,92 para 2,78 min e com 60 mg de 0,91 para 3,32 min.

Matematicamente, podemos observar melhora de cerca de 300%. Este número é extremamente atraente para publicação médica e mesmo para manchetes na imprensa leiga. Imagino algo como “Novo remédio triplica o controle da ejaculação precoce” estampado na capa de um jornal ou revista semanal. Uma análise mais voltada para o dia a dia

de nosso atendimento em consultório, me obriga a questionar se essa fantástica porcentagem de 300% (que na prática significa um controle ejaculatório de cerca de 3 minutos) seria suficiente para que os pacientes com ejaculação rápida sintam-se confortáveis com sua performance sexual. Ou será que os pacientes, mesmo medicados, continuariam inseridos na definição de ejaculação precoce do DSM-IV.

A ejaculação rápida é de fato a bola da vez na Medicina Sexual, mas ainda temos um longo caminho a percorrer no campo da fisiologia e fisiopatologia dos distúrbios do orgasmo e da ejaculação para que possamos afirmar que a bola da vez vai definitivamente ser colocada na caçapa.



**CELSE GROMATZKY\***

Chefe do Setor de Medicina Sexual da Clínica Urológica e Urologista do PROSEX do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP; Doutor em Urologia pela Universidade de São Paulo.

#### Referências Bibliográficas

Associação Americana de Psiquiatria – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Sexuais. 4ª ed. Porto Alegre: Editora Artes Médicas; 1995.

Barada J, Pryor JL, Althof SE, Steidle C, Miloslavsky M, Kell S. Efficacy and tolerability of dapoxetine in the treatment of premature ejaculation. American Urological Association Meeting 2005. San Antonio, Texas. Abstract 740.

Biri H, Isen K, Sinik Z, Onaran M, Kupeli B, Bozkirli I. Sertraline in the treatment of premature ejaculation: a double-blind placebo controlled

study. *Int Urol Nephrol*. 1998;30(5):611-5.

Boyarsky S, Boyarsky R. Office treatment of male sexual dysfunction. *Urol Clin North Am*. 1980;7(1):107-20.

Eaton, H. Clomipramine (Anafranil) in the treatment of premature ejaculation. *J Int Med Res*. 1973;1:432-4.

Haensel SM, Klem TM, Hop WC, Slob AK. Fluoxetine and premature ejaculation: a double blind, crossover, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(1):72-7.

Kim SC, Seo KK. Efficacy and safety of fluoxetine, sertraline and clomipramine in patients with premature ejaculation: a double blind, placebo controlled study. *J Urol*. 1998;159(2):425-7.

Novaretti, JPT. Estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, cruzado com placebo, do uso de droga inibidora da recaptção de serotonina no tratamento da ejaculação precoce. São Paulo, 2000. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwiderman AH. Paroxetine treatment of premature ejaculation: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 1994;151(9):1377-9.

Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwiderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol*. 1998;18(4):274-81.

## O que acontece com o casal quando surge uma disfunção sexual (feminina ou masculina)

Lúcia Pesca\*

A disfunção sexual é hoje um dos problemas que mais afeta o relacionamento entre os casais. A falta de um diálogo aberto, de uma real cumplicidade entre os parceiros, além do preconceito em abordar com clareza questões da sua vida sexual e as suas dificuldades, resulta, frequentemente, em desacertos e, em muitos casos, em separações.

A resistência em tratar o problema com espontaneidade e o entendimento de que a sexualidade é parte intrínseca e “natural” da vida a dois ainda são muito presentes em nossa cultura, pois esta é uma questão que ainda é cercada de mitos e preconceitos, o que dificulta o entendimento real da origem de alguns conflitos do casal. Assim, aceitar que um dos parceiros ou ambos possam estar desenvolvendo sintomas ou sinais de problemas sexuais continua sendo uma questão restrita a alguns casais.

A compreensão de que sexo deve ser natu-

ral e não aprendido ainda faz com que muitos casais não cuidem de sua saúde sexual. A chave para prevenção de tais problemas está no relacionamento aberto e calçado na confiança, pois só assim os parceiros poderão estar atentos e disponíveis para aperfeiçoar e tratar as dificuldades que venham surgir.

O profissional da área da sexualidade, ao buscar identificar a origem do problema do casal que solicita ajuda, deve preocupar-se com a postura do(a) parceiro(a) frente a conceitos e mitos que cercam a atividade sexual, assim como avaliar a real disponibilidade

*“O casal, que sofre com conflitos conjugais anteriores aos sintomas de disfunção sexual, geralmente, deposita suas dificuldades no outro através de acusações pontuais, culpando-o dos problemas que muitas vezes está nele mesmo.”*

do(a) mesmo(a) no envolvimento com o tratamento da disfunção que esteja ocorrendo.

Quando a busca de auxílio for por apenas um dos integrantes do casal, é preciso que o clínico identifique se os sintomas são preocupação de ambos ou somente daquele que o procurou, sob pena de estar incorrendo em erros sobre a melhor abordagem

*“A maior disfunção sexual que existe é a desinformação.”*

terapêutica.

Um dos primeiros sintomas a ser avaliado é se a disfunção sexual é do casal e se ambos estão dispostos a resolver o problema, ou se a preocupação é apenas de um deles e o outro nem percebe sua parcela de participação na resolução da dificuldade. As formas como os casais encaram situações envolvendo disfunções sexuais costumam ser bastante diversas.

São comuns casos em que os casais demoram em aceitar a disfunção e ficam culpando um ao outro.

Na prática clínica, tem-se detectado, também, que a grande ex-

pectativa por parte do casal é de que a dificuldade sexual seja apenas física e que o uso de medicações solucione o problema. Esta fantasia costuma ser a primeira frustração no tratamento. Após avaliação da área física, quando os aspectos do cotidiano da vida a dois, aspectos financeiros, filhos e até desamor, começam a ser abordados, vem à tona os conflitos que possam ter levado à disfunção sexual.

Dentre outras situações comumente presentes no casal com disfunção sexual é a de negar o problema. Achar que é passageiro, situacional e que O SINTOMA somente está ocorrendo com um dos parceiros por que este está passando por dificuldades momentâneas em uma das áreas de sua vida (como crises vitais, estresse profissional, perda de familiares, enfim, situações inerentes à realidade da vida).

O casal que sofre com conflitos conjugais anteriores aos sintomas de disfunção sexual geralmente deposita suas dificuldades no outro através de acusações pontuais, culpando-o dos problemas que muitas vezes está nele mesmo. Esta é

uma das maneiras para desviar a sua real origem. Comportamentos agressivos, irritabilidade e depressão podem vir à tona. Os conflitos multiplicam-se e acabam distanciando o casal, conseqüentemente, diminuindo a intimidade e a comunicação. As formas como são entendidas as acusações podem desencadear sentimentos de incompetência, de baixa auto-estima, estendendo-se aos relacionamentos interpessoais e promovendo dificuldades nas outras esferas da vida. Estas conseqüências podem intensificar o sintoma ou levar a outros e/ou desencadear a disfunção sexual (latente ou não) no(a) parceiro(a).

Outra questão relevante a ser diagnosticada é quando a pessoa que apresenta a disfunção admite sua dificuldade, e, no entanto, a maneira como é lidada pelo(a) parceiro(a) é de descaso, o que acaba gerando falta de cumplicidade em

auxiliar no tratamento. A participação do(a) parceiro(a) e como este irá enfrentar a situação

*“Os momentos de frustração não são vistos como motivo de desistência.”*

são fundamentais para o sucesso da recuperação, pois se não houver cumplicidade, a resolução ficará comprometida e o sentimento de incompetência aparecerá naquele que apresentar o sintoma e conseguir admiti-lo.

Vários são os casos em que o(a) parceiro (a) “assintomático” acaba criando um novo conflito pela dúvida de não estar sendo mais amado. E o passo seguinte é aventar a possibilidade de estar sendo traído.

O prognóstico do casal que inicia uma disfunção sexual irá depender da vida pregressa deles, tanto individual quanto conjugal, até o momento que iniciou e foi admitida a disfunção, bem como, a forma

como eles lidam com seus conflitos. Se existia boa comunicação e intimidade entre eles, será mais fácil procurar ajuda para avaliar o problema e, assim, iniciar um período de mudança de valores. Frequentemente, a falta de informação sobre a vida sexual e os mitos adjacentes a estas disfunções dificulta o entendimento sobre a mesma e impossibilitam propostas e combinações quanto à mudança de comportamento.

O melhor prognóstico tem sido daqueles casais que se mostram cúmplices na percepção dos sintomas. Neste caso, a fase de avaliação se faz em tempo menor e se alcança maior objetividade no tratamento das disfunções físicas, comportamentais e afetivas.

O casal-cúmplice procura alternativas de melhora, com o entendimento de que o problema deve ser enfrentado pelos dois. Se o sintoma é nele, a parceira torna-

se mais criativa e participativa, colocando-se em uma posição pró-ativa para auxiliar no tratamento. Esta postura fundamenta as bases de confiança e a possibilidade de resolução da disfunção. Os momentos de frustração não são vistos como motivo de desistência. Um casal-cúmplice supera mais facilmente o tratamento físico e emocional, pois compreende que a associação da medicação (se necessária) e psicoterapia trará consistência na superação de suas dificuldades. E o destemor do que será abordado servirá para solidificar a confiança necessária para uma vida sexual saudável.



**Lúcia Pesca**  
Psicóloga e terapeuta sexual, realiza consultoria empresarial, pesquisas, palestras a profissionais da saúde e leigos. Porto Alegre-RS.



# Pesquisa experimental e disfunção sexual

Alister de Miranda Cará\* Cortopassi 2002).

**O**s maiores avanços terapêuticos em seres humanos surgiram com a pesquisa experimental. Quase todos os medicamentos existentes, inclusive vacinas e antibióticos, são frutos dessas pesquisas realizadas ao longo dos anos. E como não poderia deixar de ser, o maior avanço no tratamento da disfunção sexual surgiu através da observação dos pacientes com cardiopatia isquêmica tratados com sildenafil, que relataram uma melhora sexual. Assim, a cirurgia experimental é o berço para o descobrimento de todos os fenômenos fisiofarmacológicos, bem como, para o desenvolvimento de novas drogas no tratamento de muitas doenças que afetam milhões de seres humanos em todo o mundo.

Nossa experiência iniciou-se na década de 90 onde trabalhávamos em conjunto com o Departamento de Farmacologia da UNICAMP. Inicialmente, estudávamos o comportamento do tecido erétil de animais, *in vitro*, por não conhecermos a técnica *in vivo*. Em 1995, após estagiar com o professor Tom Lue, na Universidade de São Francisco, Califórnia, começamos a trabalhar com os cães, *in vivo*, conforme os detalhes técnicos descritos a seguir (Cara et al. 2004).

## PREPARO DOS ANIMAIS

No preparo pré-operatório, os animais ficavam em jejum de sólido e líquido por 12 horas (Fantoni e

## PADRONIZAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

**a** - Pesagem e identificação do animal, seguidas de indução anestésica através da injeção intravenosa de pentobarbital sódico (Sagatalá, 30 mg/kg de peso). A anestesia foi mantida com infusão intravenosa pentobarbital sódico (Sagatalá) na dose de 30 mg/kg de peso.

**b** - Após instalação da anestesia, os animais eram imobilizados em decúbito dorsal horizontal com abdução dos quatro membros, proporcionando exposição ideal do abdome.

**c** - Realizada a intubação endotraqueal e ventilação mecânica, com fração inspiratória de oxigênio igual a 0,3 e com frequência respiratória de 20 inspirações por minuto.

**d** - Posteriormente, realizava-se o cateterismo vesical com sonda de nelaton número 8 para drenagem contínua da urina.

**e** - Tricotomia do abdome e anti-sepsia cutâneos, utilizando-se solução alcoólica de polivinil pirrolidona-iodo a 10 %, seguidas de colocação de campos estéreis.

**f** - Dissecção dos vasos femorais:

Por meio de uma incisão inguinal, a artéria femoral esquerda era dissecada e cateterizada com uma cânula de diâmetro 6 Fr (sondas de polietileno). A cânula arterial era conectada a um transdutor de pressão (PRC 21/3, Ugo Basile, Itália) e a pressão arterial era continuamente registrada em um polígrafo de dois canais

(Gemini 7082, Ugo Basile, Itália).

Pela mesma incisão, a veia femoral era dissecada e cateterizada com uma cânula de diâmetro 6 Fr e utilizada para infusão de drogas e solução fisiológica (solução salina 0,9%) para hidratação dos animais na velocidade de 10 ml/kg/hora.

**g** - Dissecção do pênis: após dissecção da pele, os corpos cavernosos eram expostos e o corpo cavernoso direito puncionado a 1 cm da sínfise púbica com auxílio de um escalpe vascular número 21. Em seguida, o escalpe era preenchido com solução salina heparinizada e conectado a um transdutor de pressão arterial (PRC 21/3, Ugo Basile, Itália) acoplado a um polígrafo de dois canais (Gemini 7082, Ugo Basile, Itália) para medida da pressão intracavernosa (PIC, mmHg) durante todo o experimento. Nos experimentos onde foi necessária a infusão de drogas intracavernosas realizou-se uma segunda punção com escalpe vascular número 21 no mesmo corpo cavernoso a 1 cm acima da primeira punção. A fim de evitar alterações de pressão em resposta à infusão de volume, todas as soluções injetadas eram diluídas para um volume de 0,5 ml seguidas da infusão de 0,5 ml de solução de soro fisiológico heparinizado para certificar-se de que toda a droga fosse injetada no corpo cavernoso bem como para evitar obstrução do mesmo.

**h** - Laparotomia mediana infra-umbilical por planos, com retração da parede abdominal utilizando-se um

afastador de gosset pediátrico.

**i** - Dissecção do nervo pélvico: o nervo pélvico era dissecado na porção pósterosuperior da próstata bilateralmente. Posteriormente, depois de isolado, o nervo pélvico direito era levemente pinçado por um eletrodo de platina (construído no laboratório de farmacologia) e conectado a um estimulador elétrico (S48, Grass Instruments, EUA).

**j** - Padronização do estímulo elétrico do nervo pélvico: inicialmente realizávamos estímulos elétricos com intensidade e frequência mínimas durante 1 minuto que eram aumentados progressivamente até identificarmos o melhor estímulo que induz ao aumento máximo da pressão intracavernosa. Os parâmetros utilizados na neuroestimulação elétrica foram sempre constantes: 3 - 20 volts de intensidade, 3 - 15 Hz de frequência durante 1 minuto.

**k** - Avaliação da resposta erétil ao estímulo elétrico do nervo pélvico e drogas de uso sistêmico (parenteral) e ou via intracavernosa

O aumento da pressão intracavernosa é o parâmetro objetivo na avaliação da resposta erétil.

As respostas excitatórias induzidas por estímulo elétrico do nervo e das drogas estimulantes foram avaliadas através da latência (tempo entre o estímulo e o início do aumento da pressão intracavernosa) e do aumento da pressão intracavernosa induzido pelo estímulo elétrico do nervo pélvico após a injeção endovenosa e/ou intra-

cavernosa de drogas estimulantes.

As respostas inibitórias provocadas pelo estímulo elétrico ou pelas drogas bloqueadoras foram avaliados através da inibição do aumento da pressão intracavernosa induzido pelo estímulo elétrico do nervo cavernoso após a injeção endovenosa e/ou intracavernosa de drogas bloqueadoras.

I - Critérios utilizados para determinar o fim da ação de cada medicamento foram:

O retorno da pressão intracavernosa a níveis basais e resposta ao estímulo elétri-

co do nervo cavernoso semelhante às respostas obtidas no início do experimento.

Toda droga estudada só foi utilizada pelo menos 30 minutos após o final da ação da droga usada inicialmente - Padronização experimental:

Depois de ser determinada a pressão intracavernosa basal e o estímulo elétrico do nervo pélvico que induz a melhor resposta erétil do corpo cavernoso (aumento da pressão intracavernosa a níveis submáximo), iniciava-se o experimento somente após 3 estímulos nervosos conse-

cutivos com intervalos de 5 minutos a fim de se comprovar respostas eréteis reproduzíveis.

Após as injeções endovenosas de drogas realizamos estímulos elétricos do nervo cavernoso com 5, 10, 15, 20 e 30 minutos, consecutivamente.

Nos experimentos em que as drogas (0.5 ml de solução) foram administradas por via intracavernosa, após cada injeção, o escalpe vascular era lavado com 0.5 ml de solução heparinizada e esperava-se durante 5 minutos o efeito da droga sobre a pres-

ão intracavernosa. O estímulo do nervo cavernoso era realizado 5 minutos após a injeção intracavernosa de drogas. A pressão arterial média foi monitorada continuamente durante todo o experimento e obtida através da média entre a pressão arterial sistólica e diastólica.

n - Ao final de cada experimento os animais eram sacrificados através da injeção endovenosa de pentobarbital associada à infusão em bolo de altas concentrações de cloreto de potássio a 19,1% até a ocorrência de parada cardiorrespiratória.

#### ■ GRUPOS

##### Grupo I - Protocolo de Avaliação da Via No-Gmpc na Ereção Peniana Evocada por Estímulo Elétrico do Nervo Pélvico (N=5)

Depois de determinada a pressão intracavernosa basal e a melhor resposta erétil ao estímulo elétrico do nervo cavernoso, administrou-se por via endovenosa D-NAME (Nw-nitro-D-arginina metil éster, 10 mg/kg), enantiômero inativo do L-NAME, e realizou-se estímulos nervosos após 5, 10, 15, 20 e 30 minutos. A seguir, foi administrado por via endovenosa o L-NAME (Nw-nitro-L-arginina metil éster; 10 mg/kg), inibidor da síntese de NO, e repetiu-se os estímu-

los nervosos nas mesmas condições experimentais que as anteriores. A especificidade do efeito promovido por este composto no corpo cavernoso foi testada por meio da administração prévia do D-NAME. Em seguida, administrou-se a D-Arginina (300 mg/kg), o enantiômero inativo da L-Arginina e a L-Arginina (300 mg/kg), precursor biológico do NO, e repetiu-se os estímulos nervosos nos tempos pré-estabelecidos de 5, 10, 15, 20 e 30 minutos após a administração de cada composto. Finalmente, com o intuito de se determinar a integridade da preparação ao final do experimento, administrou-se cloridrato de papaverina (700 mg/kg, IC) através do escalpe vascular de medida da pres-

ão intracavernosa.

A pressão arterial média foi monitorada continuamente durante todo o experimento e obtida através da média entre a pressão arterial sistólica e diastólica.

##### Grupo II - Protocolo de Avaliação do Canal $K_{ATP}$ na Ereção Peniana Evocada por Estímulo Elétrico do Nervo Pélvico (n=4)

Depois de determinada a pressão intracavernosa basal e a melhor resposta erétil ao estímulo elétrico do nervo pélvico administramos por via intracavernosa 3 mg de cromacalina (agonista do canal de  $K_{ATP}$  dependente). Após o retorno da pressão intracavernosa a seus níveis basais realizou-se a injeção intracavernosa de 10 mg de cromacali-

na. No momento em que a pressão intracavernosa retornou ao basal realizou-se a injeção intracavernosa de 10 mg de glibenclâmida (bloqueador do canal de  $K_{ATP}$  dependente) e aos 5 minutos a injeção intracavernosa de 10 mg de cromacalina foi repetida. Posteriormente realizou-se dois estímulos do nervo cavernoso com intervalo de 5 minutos entre eles. Finalmente aplicou-se a injeção intracavernosa de cloridrato de papaverina (700 mg/kg, IC).

A pressão arterial média foi monitorada continuamente durante todo o experimento e obtida através da média entre a pressão arterial sistólica e diastólica.

Arquivos H.Ellis<sup>DCE</sup>

SAÚDE SEXUAL E REPRODUTIVA

[www.arquivoshellis.com.br](http://www.arquivoshellis.com.br) - [arquivos.hellis@hellis.com.br](mailto:arquivos.hellis@hellis.com.br)

Av. Almirante Pereira Guimarães, 360 - CEP: 01250-000

São Paulo - SP - Tel: +55 (11) 3871-2466

**RESULTADOS**

**Grupo I - Protocolo de Avaliação da Via NO-GMPc**

A pressão intracavernosa (PIC) média basal dos animais foi de 12.8 ± 5.0 mmHg. O estímulo do nervo pélvico (5-20V, 5-15Hz) aumentou a PIC para 86 ± 11.4 mmHg (p<0.05) com latência de 8.8 ± 2.9 segundos (Tabela 1).

A administração endovenosa do enantiômero inativo D-NAME (10 mg/kg) não modificou significativamente a pressão intracavernosa basal e a pressão induzida por estímulo do nervo pélvico. Não houve mudança da pressão arterial média (Tabela 1). Entretanto, a administração endovenosa de L-NAME inibiu em 82% o aumento da PIC evocada por neuroestímulo aos 30 minutos. Contudo, observou-se um aumento discreto da pressão arterial média. A administração endovenosa de L-Arginina, e não da D-Arginina, reverteu parcialmente o aumento da pressão intracavernosa evocado por estímulo elétrico, inibido previamente

pelo L-NAME (p<0.05) (Tabela 1). A administração intracavernosa de cloridrato de papaverina promoveu marcado aumento da PIC (133 ± 6.9 mmHg, p<0.01) com latência de 12.2 ± 2.9 segundos. Estes resultados encontram-se sumarizados na Tabela 1.

**Grupo II - Protocolo de Avaliação do Canal de K<sub>ATP</sub>**

O estímulo do nervo pélvico (5 V, 5 - 10 Hz) aumentou significativamente a PIC para 105 ± 8.7 mmHg comparada com a pressão intracavernosa basal (12.8 ± 5 mmHg, p<0.05) (Tabela 2).

A administração intracavernosa de cromacalina 3 mg e 10 mg aumentou significativamente a pressão intracavernosa para 103 ± 14.4 mmHg e 106 ± 12.1 mmHg, respectivamente (Tabela 2). A administração intracavernosa de glibenclamida inibiu significativamente o aumento da PIC induzida por cromacalina (10 mg). Contudo, a glibenclamida não alterou o aumento da PIC evocado por estímulo elétrico do

nervo pélvico (Tabela 2). A administração intracavernosa de cloridrato de papaverina promoveu aumento da PIC (116 ± 6.2 mmHg, p<0.01) com latência de 12.2 ± 2.9 segundos. Estes resultados encontram-se sumarizados na Tabela 2.

O modelo utilizado neste estudo empregando-se os cães é considerado o melhor método para avaliar-se os parâmetros hemodinâmicos envolvidos na ereção peniana (Carter et al. 1998). A estimulação elétrica do nervo pélvico promove uma estimulação global de suas fibras e liberação de seus respectivos mediadores químicos. Atuando diretamente sobre o músculo liso intracavernoso ou através do endotélio, estes mediadores promovem o relaxamento desta musculatura lisa comprimindo vênulas e veias e promovendo o aumento da pressão intracavernosa com conseqüente ereção peniana. A avaliação foi realizada baseada no aumento da pressão intracavernosa bem como da duração e da tumescência. Foi possível

também o contínuo monitoramento da pressão arterial sistêmica uma vez que um mediador químico fisiológico deve ter repercussões sistêmicas mínimas. Assim, a utilização de tal modelo *in vivo* apresentou como vantagem a possibilidade de se obter ereções reprodutíveis através da estimulação do nervo pélvico sem a necessidade do uso de bloqueadores da estimulação de outras fibras simpáticas como ocorre nas preparações *in vitro*. Além disso, nos possibilita monitorar continuamente a pressão arterial sistêmica, a pressão intracavernosa e a duração da ereção.

Comparando-se os animais estudados com os protocolos atualmente em desenvolvimento em ratos, concluímos que há uma superioridade inquestionável na identificação e isolamento das estruturas anatômicas utilizadas em cães. Sem considerar, a natureza infinitamente mais delicada e frágil dos tecidos e das condições cardiovasculares e respiratórias dos animais menores.

**TABELA 1 – Inibição do aumento da pressão intracavernosa induzido pelo estímulo do nervo pélvico (5-20 V, 5-15 Hz, 1 min, 1 ms) por L-NAME com reversão pela L-arginina mas não pela D-arginina. A latência e o efeito das drogas na pressão arterial média (PAM) também são demonstradas.**

	Controle	D-NAME (10 mg/kg)	L-NAME (10 mg/kg)	D-Arg (300 mg/kg)	L-Arg (300 mg/kg)
PIC basal (mmHg)	12.8 ± 5.0	12.8 ± 5.0	12.0 ± 4.9	7.7 ± 1.4	11.2 ± 4.0
D PIC/ SN (mmHg)	86.2 ± 11.4*	79.8 ± 12.5*	15.4 ± 5.0**	10.0 ± 1.1**	51.0 ± 11.1*,#
Latência (seg)	8.8 ± 2.9	7.2 ± 1.9	ND	ND	14.2 ± 5.4
PAM (mmHg)	90 ± 7.5	92 ± 6.3	104 ± 8.1	96 ± 9.2	98 ± 5.1

Os resultados são média ± SEM (n=5).  
 PIC = pressão intracavernosa; SN = estimulação do nervo; ND = não determinado;  
 D-Arg = D-Arginina; L-Arg = L-Arginina  
 \*P<0.05 versus basal, \*\*P<0.05 versus controle, #P<0.05 versus L-NAME

**TABELA 2 – EFEITOS DA CROMACALINA (CK, 3 E 10 ?G) E DO ESTIMULO DO NERVO PÉLVICO (5-10 HZ, 5 V, 1 MIN, 1 MS) NA PRESSÃO INTRACAVERNOSA (PIC) ANTES E DEPOIS DA INJEÇÃO IC DE GLIBENCLAMIDA (GLI, 10 MG). A LATÊNCIA E O EFEITO DAS DROGAS NA PRESSÃO ARTERIAL MEDIA (PAM) TAMBÉM SÃO DEMONSTRADAS.**

	Controle	SN	CK 3 µg	CK 10 µg	CK+Gli 10 mg	SN+Gli 10 mg	Papaverina 700 µg
PIC (mmHg)	12.8±5.0	105±8.7*	103±14.4*	106±12.1*	12.6±3.0**	88±24.2*	1100±14.0*
Latência (seg)	ND	10±1.0	65±8.5	48±5.0	ND	22±6.0	12±7.0
PAM (mmHg)	102±4.5	114±6.3	114±8.1	115±9.2	112±5.1	112±7.5	112±5.1

Os resultados são média ± SEM (n=4).  
 PIC = pressão intracavernosa; SN = estimulação do nervo; ND = não determinado;  
 \*P < 0.05 versus controle, \*\*P < 0.05 versus CK 10 µg.

**ALISTER DE MIRANDA CARÁ**

Mestre em Farmacologia pela UNICAMP; Doutorando em Cirurgia na UNICAMP (São José dos Campos, São Paulo).

**Referências Bibliográficas**

Cara AM, Fregonesi A, Antunes E, Denucci G, Rodrigues-Netto Jr N. Role of adenosine triphosphate-dependent potassium channels in canine penile erection. *Urol.* 2004;64:603-7.  
 Carter AJ, Ballard SA, Naylor AM. Effect of the selective phosphodiesterase type 5 inhibitor sildenafil on erectile function in the anesthetized dog. *J Urol.* 1998;160:242-6.  
 Fantoni DT, Cortopassi SRG. *Anestesia em cães e gatos.* São Paulo: Roca; 2002.

## Embriões criopreservados: Fonte de inesgotável de células tronco. Os problemas estão todos resolvidos?

Leila Montenegro S. Farah\*

**A**pesquisa com células-tronco des-cortina a possibilidade de cura para doenças até agora tidas como incuráveis.

Células-tronco são células indiferenciadas, que podem se multiplicar e regenerar tecidos lesionados porque têm a capacidade de se transformar em células idênticas às dos tecidos onde foram implantadas. Existem três fontes de células-tronco: da medula óssea de pessoas adultas, do

cordão umbilical e dos embriões. As células tronco obtidas de medula óssea ou de sangue de cordão, que são células tronco adultas, são consideradas totipotentes, ou seja, podem se diferenciar em muitas células, mas não em todas. As células-tronco obtidas de embriões, e apenas elas, conhecidas como pluripotentes, podem se transformar em qualquer tipo celular, ou seja, têm a capacidade de produzir todos os 216 tecidos do nosso corpo (Figura 1).

A imprensa tem divulgado muitos casos de tentativa

de terapia utilizando células-tronco adultas. Pesquisas com células adultas já foram iniciadas em pacientes cardíacos ou em outras doenças como esclerose múltipla, acidente vascular ou diabetes. O tratamento de lesões cardíacas ou a recuperação do tecido nervoso em pessoas que sofreram acidentes vasculares com células tronco obtidas da própria pessoa, o que corresponde a um auto-transplante, ainda são experimentais.

Células-tronco adultas podem ser encontradas em vários tecidos: sangue, medula óssea, fígado e, mais recentemente, estão sendo extraídas do cordão umbilical e da placenta de doadores compatíveis (Figura 2). Algumas aplicações de seu uso têm sido muito bem sucedidas: o transplante de células-tronco retiradas da medula óssea para tratar leucemia é um exemplo de terapia celular de grande sucesso.

Tais transplantes têm seu sucesso ameaçado por fatores imunológicos que fazem com que as células transplantadas sejam reconhecidas pelo receptor como estranhas e, conseqüentemente, sejam rejeitadas, levando à falha do tratamento. Para que isto não ocorra, é necessário que o paciente se submeta a terapias anti-rejeição, com complicações indesejáveis.

Células-tronco embrionárias despontam como a grande esperança da medicina no Século 21. Ao contrário das células adultas, elas conservam a capacidade de converter-se em qualquer tipo de tecido, de nervos a ossos. Espera-se que seja a chave para o tratamento de várias doenças degenerativas como mal de Parkinson, diabetes e até alguns tipos de câncer. Mais do que isto, imagina-se que com células-tronco será possível reparar órgãos danificados e até criar “peças” sobres-



Figura 1 - Células totipotentes e células pluripotentes (Zatz 2004).



Figura 2 - Tecidos que podem fornecer células tronco (Zatz 2004).

salentes para transplantes (Figura 3). É claro que tudo isto ainda são hipóteses, que poderão ou não se concretizar. Mesmo que o façam, é importante frisar que ainda estamos a muitos anos de tratamentos não-experimentais efetivos.

É devido a estas observações que a pesquisa com células-tronco embrionárias é tão atrativa. Ela poderá fornecer, inicialmente para pesquisa e, se o que é esperado teoricamente se for comprovado, para tratamento e/ou reposição de tecidos e órgãos destruídos por trauma (lesões medulares) ou em consequência de alterações provocadas por doenças genéticas (mal de Alzheimer, Parkinson, diabetes tipo 1).

A terapia celular com células-tronco promete ser um avanço gigantesco nas técnicas hoje existentes de transplantes de órgãos. Se as pesquisas derem os resultados esperados, a expectativa é que no futuro seja possível fabricar tecidos e órgãos em quantidade suficiente para todos. Mas, para se chegar lá, será necessário vencer inúmeros obstáculos.

Mais ainda, se estas células embrionárias puderem ser obtidas pelo método de clonagem (ou transferência nuclear) utilizando o núcleo do próprio paciente, elas serão geneticamente idênticas ao receptor e, após o transplante, será evitada uma futura rejeição (Figura 4). A clonagem terapêutica descortina uma possibilidade de se testar a transformação de uma célula indiferenciada em uma diferenciada, que deverá executar uma determinada função.

Recentemente, por intermédio do trabalho de dois pesquisadores coreanos, descreveu-se a possibilidade de se realizar com mais facilidade a clonagem terapêutica, que poderá fornecer importante material de estudo para vários tipos de testes, como de medicamentos. Com este tipo de metodologia se poderá, por exemplo, produzir células a partir de um tumor e se escolher qual o quimioterápico mais eficiente para combatê-lo. Este método é distinto da clonagem reprodutiva, esta sim banida legalmente na maior parte dos países civili-

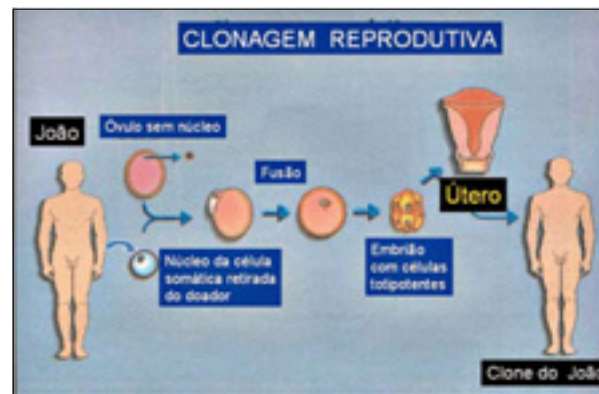


Figura 4 – Utilização de células do próprio paciente (Zatz 2004).

zados.

O termo “clonagem” tem sofrido uma discriminação por parte de vários segmentos da população. Fenômeno semelhante ao que ocorreu com a palavra “eugenia”, que imediatamente nos traz à mente as atrocidades cometidas pelos nazistas. Da mesma forma, “clonar” nos faz pensar em populações de seres inferiores, destinados a atividades consideradas inadequadas aos seres humanos de primeira linha, como nos casos dos clones do Admirável Mundo Novo de Aldous Huxley ou os exércitos de clones criados pela imaginação de George Lucas em sua série de filmes “Guerra nas Estrelas”.

Acredito que a possibilidade de se realizar pesquisa com células obtidas a partir de embriões excedentes dos tratamentos de reprodução assistida, ao contrário desta visão negativista e, ela sim, discriminatória, é mais uma das notáveis possibilidades para o homem inteligente domar aspectos desfavoráveis que lhe são impostos pela natureza.

As argumentações em um e em outro sentido são principalmente calcadas em cren-

ças e dogmas, mais do que nos aspectos científicos propriamente ditos. Considerar que fazer experimentos quanto à capacidade de gerar células nervosas que possam restabelecer a qualidade de vida ou os movimentos de uma pessoa, ao invés de deixá-la eternamente dentro de um tanque de nitrogênio, é um atentado à vida, me parece um absurdo e um desperdício.

Alguns opositores da utilização de células-tronco embrionárias argumentam que as células obtidas de medula óssea e de cordão umbilical têm apresentado resultados melhores do que as embrionárias.

Tal observação é absurda, quando consideramos que não existem pesquisas com células embrionárias, nem no Brasil nem em outros países, para que se possa fazer tal comparação, que só será possível quando se conseguir fazer diferenciar *in vitro* (em cultura) uma célula-tronco numa célula diferenciada específica e, posteriormente, um tecido. Até se chegar à possibilidade de realização de um tratamento, é necessário percorrer um longo caminho, conhecendo-se a maneira como es-



Figura 3 – Células tronco para finalidade terapêutica (Zatz 2004).

tas células se comportam, para poderem ser “ensinadas” a realizar a tarefa desejada.

As células-tronco estão trazendo esperança para muitos pacientes, mas ainda existe um longo caminho pela frente. Existem hipóteses de que as células-tronco, se inseridas de forma incorreta, poderiam desenvolver tumores nos tecidos em que foram aplicadas. Em contrapartida, poderiam salvar vidas e amenizar o sofrimento de muitos seres humanos. Só a ciência poderá desvendar tantas questões e, quem sabe, apresentar soluções para tantas doenças incuráveis até o momento.

Muitas perguntas ainda esperam ser respondidas. Não se sabe exatamente quanto tempo será necessário até que a pesquisa dê os resultados desejados, ou seja, que tenha aplicação clínica e possa realmente vir a diminuir o sofrimento dos pacientes, proporcionando-lhes uma melhor qualidade de vida, ou, quem sabe, a própria cura.

A maneira como são realizados atualmente os tratamentos de reprodução assistida, com muita frequência produz mais embriões do que os que serão utilizados para aquela paciente ou para aque-

le ciclo. Os embriões excedentes podem ser congelados ou até mesmo descartados. A utilização destas células, desde que autorizadas pelos pais, pode vir a ser uma das mais importantes fontes de material de pesquisa no sentido de se corrigir doenças degenerativas ou de fundo genético.

O número de embriões que estariam disponíveis para serem doados para pesquisa nas várias clínicas de reprodução assistida do país ainda não é conhecido. A imprensa chegou a divulgar cifras extremamente exageradas, da ordem de 30 mil embriões, mas estes números não correspondem à realidade. Não se pode esquecer que os embriões necessitam estar congelados há mais de três anos e que os casais formalizem a doação dos embriões para finalidade de pesquisa. Além disso, sabe-se que muitos destes embriões poderão não sobreviver ao processo de descongelamento.

Para a pesquisa, não é necessário um número enorme de embriões. Os testes necessários para se adequar as condições de cultura e se verificar a viabilidade dos clones produzidos e se as células derivadas deles poderão ser transplantadas para uma pes-

soa com segurança, sem produzir teratomas ou outras alterações no receptor não esgotarão, em um primeiro tempo, a reserva de embriões congelados no país. Mais tarde, quando se passar à aplicação terapêutica, talvez eles escasseiem e, como existe a preocupação por parte dos legisladores, de que não se deve produzir embriões com a finalidade específica de serem doadores de células, outras medidas deverão ser tomadas oportunamente. Será ainda mais doloroso negar a possibilidade de cura aos pacientes depois que a tecnologia tiver sido dominada. No momento, é uma promessa, parece que se concretizará, mas ainda apenas é uma promessa. No futuro, será negar tratamento. Ou seja, algo muito mais cruel.

Algumas religiões, como a católica, se opõem a este tipo de pesquisa porque, atualmente, ela implica na destruição dos embriões e a Igreja Católica defende que a vida se inicia no momento da fecundação. É uma visão totalmente respeitável, mas que se baseia num dogma não-compartilhado por outras crenças ou pelo conjunto da sociedade.

A questão do início da

vida é mais religiosa, dogmática, do que propriamente científica. As diversas religiões determinam que a vida começa em momentos distintos, indo desde o instante do encontro do óvulo com o espermatozóide, passando pelo período em que as mães podem sentir o feto se mexendo no útero, indo até a necessidade da viabilidade fetal fora de útero materno. Nos países onde a permissão para pesquisa com células embrionárias foi autorizada há mais tempo, existe um limite de até 14 dias, período em que o sistema nervoso ainda não está formado.

Não seria razoável que toda a população se visse privada dos potenciais benéficos das células-tronco apenas para não violentar a consciência de alguns. Além disso, a nova lei apenas autorizou a pesquisa com embriões excedentes de tratamentos de reprodução assistida, que acabariam sendo destruídos de qualquer maneira ou mantidos congelados indefinidamente.



**Leila Montenegro S. Farah** Biomédica, Mestre e Doutor em Genética; Especialista em Citogenética Humana; Professora Adjunta da UNIFESP (aposentada); Supervisora Científica da Clínica e Laboratório de Genética, em São Paulo; Conselheira do Conselho Regional de Biomedicina, 1ª região; Presidente da Comissão de Genética do CRBM1.

#### Referências Bibliográficas

Hochedlinger K, Jaenisch R. Nuclear transplantaton, embryonic stem cells and the potential for cell therapy. *New Eng J Med*. 2003;349:275-82.

Hwang WS, Ryu YJ, Park JH, Park ES, Lee EG, Koo JM, Jeon HY, Lee BC, Kang SK, Kim SJ, Ahn C, Hwang JH, Park KY, Cibelli JB, Moon SY. Evidence of a pluripotent embryonic stem cell line derived from a cloned blastocyst. *Science*. 2004; Mar 12;303(5664):1669-74. Epub 2004 Feb 12.

Hwang WS, Roh SI, Lee BC, Kang SK, Kwon DK, Kim S, Kim SJ, Park SW, Kwon HS, Lee CK, Lee JB, Kim JM, Ahn C, Paek SH, Chang SS, Koo JJ, Yoon HS, Hwang JH,

Hwang YY, Park YS, Oh SK, Kim HS, Park JH, Moon SY, Schatten G. Patient-specific embryonic stem cells derived from human SCNT blastocysts. *Science*. 2005; Jun 17;308(5729):1777-83. Epub 2005 May 19.

Magnus D, Cho MK. Ethics: Issues in oocyte donation for stem cell research. *Science*. 2005; Jun 17;308(5729):1747-8. Epub 2005 May 19.

Mitalipova M, Calhoun J, Shin S, Wininger D, Schulz T, Noggle S, Venable A, Lyons I, Robins A, Slice S. Human embryonic stem cell lines derived from discarded embryos. *Stem Cells*. 2003;21(5):521-6.

Moon, Shin-Yong. Human embryonic

stem cell research. *Today and tomorrow*. <http://www.mih.gov/news/stemcell/primer.htm>

Rhind SM, Taylor JE, De Sousa PA, Kuny TUI, Mc Gary M, Wilmut I. Human cloning: can it be made safe? *Nature Reviews*. 2003;4:855-964.

Segre M. A propósito da utilização de células-tronco embrionárias. *Estud Av [online]*. 2004;18(51):257-62. <http://www.scielo.br/scielo.php>

Vogel G. News: Korean team speeds up creation of cloned human stem cells. *Science*. 2005;308:1096-7.

Zatz M. Clonagem e células-tronco. *Estud av [online]*. 2004;18(51):247-56. <http://www.scielo.br/scielo.php>

# Clonagem em reprodução humana

*Atualmente, clonagem é um assunto muito discutido e polêmico. Na biologia, o termo clonagem pode ser utilizado em diferentes contextos e com diferentes significados. Este artigo se refere à clonagem como forma de reprodução assexuada, ou seja, reprodução que não envolve a união de um óvulo com um espermatozóide originando o clone que é literalmente uma réplica, de genes ou de células. A clonagem pode ser natural (proveniente de divisão celular), ou induzida (proveniente da junção do núcleo de uma célula ao citoplasma enucleado da outra e que pode se subdividir em clonagem reprodutiva e terapêutica).*

Françoise Elia Mizrahi\*

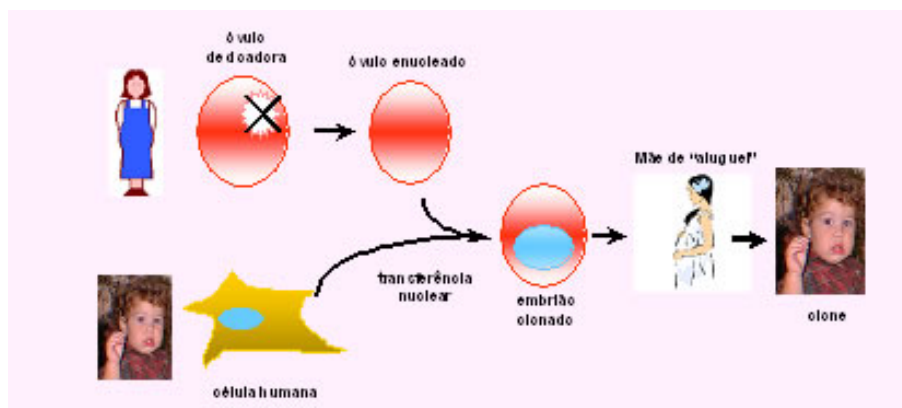
## CLONAGEM NATURAL

Oriunda de reprodução assexuada permite a cópia de organismos pré-existent, genotipicamente idênticos, e ocorre por meio de divisão. Um exemplo é a divisão embrionária espontânea com formação de gêmeos univitelinos onde um só óvulo fecundado, ao se dividir, pode originar dois seres genotipicamente iguais e fenotipicamente iguais ou diferentes (Tesarik 2002).

## CLONAGEM INDUZIDA REPRODUTIVA

Nesta técnica, o núcleo de uma célula de um adulto ou de um pré-embrião (PE) é transferido para um óvulo sem núcleo que se desenvolve em laboratório, dividindo-se em duas, quatro, oito células e assim sucessivamente até o estágio de blastocisto, em que ele é composto de 100-200 células. Neste estágio, é então transferido para o útero de uma fêmea receptora, este PE ao nascer será um clone

## CLONAGEM REPRODUTIVA



Fonte: Dzik e Pereira 2004.

por possuir conteúdo gênico igual ao da célula que o gerou.

Em 1996, nasceu o primeiro mamífero gerado a partir de células somáticas de um indivíduo adulto, por intermédio da transferência nuclear – a ovelha Dolly. Em 1997 nasceu Polly, a ovelha transgênica clonada, a partir de fibroblastos adultos com um gene humano capaz de produzir uma proteína útil no combate à fibrose cística (Comar 2004). A partir de então muitos outros clones de camundongos, bovinos, foram anunciados. No entanto, a

clonagem como forma de reprodução em mamíferos ainda é muito trabalhosa e apresenta graves problemas, como a morte prematura devida ao envelhecimento precoce das células, entre muitos outros (Xue et al. 2002).

O conhecimento humano sobre esse assunto ainda é muito pequeno, porém, o pouco que sabemos nos demonstra que esta técnica, como forma de reprodução, é desastrosa em todas as espécies animais nas quais foi aplicada (Tabela 1). Para cada clone aparentemente normal, são geradas dezenas de clones malformados,

abortados, mortos ao nascimento ou alguns dias após com graves problemas respiratórios ou cardíacos e aqueles que conseguiram viver um pouco mais, mostraram problemas de obesidade e alterações de expressão gênica (Yanagimachi 2002).

Por outro lado, é um grande passo para a ciência porque mostrou ser possível uma célula diferenciada acessar toda a informação contida em seu genoma e dar origem a todos os tipos celulares encontrados em um adulto.

É importante salientar também que a Orga-

nização das Nações Unidas (ONU) criou uma convenção internacional no final de 2003 proibindo e condenando a reprodução de seres humanos (Dzik e Pereira 2004).

**CLONAGEM INDUZIDA TERAPÊUTICA**

Esta técnica consiste na transferência do núcleo de uma célula somática para um oócito enucleado ativando o oócito receptor. O oócito transnucleado se divide e se desenvolve até o estágio de blastocisto. As células do blastocisto, também denominadas e mais conhecidas como células tronco embrionárias, mais precisamente da massa celular interna, são extraídas e têm a capacidade de se diferenciar em qualquer tipo de tecido. As células tronco são células indiferenciadas que têm capacidade de gerar cópias idênticas de si mesmas e possuem habilidade para se diferenciar em um ou mais tecidos sendo assim uma fonte de tecidos para transplantes que podem aliviar diferentes doenças em seres humanos.

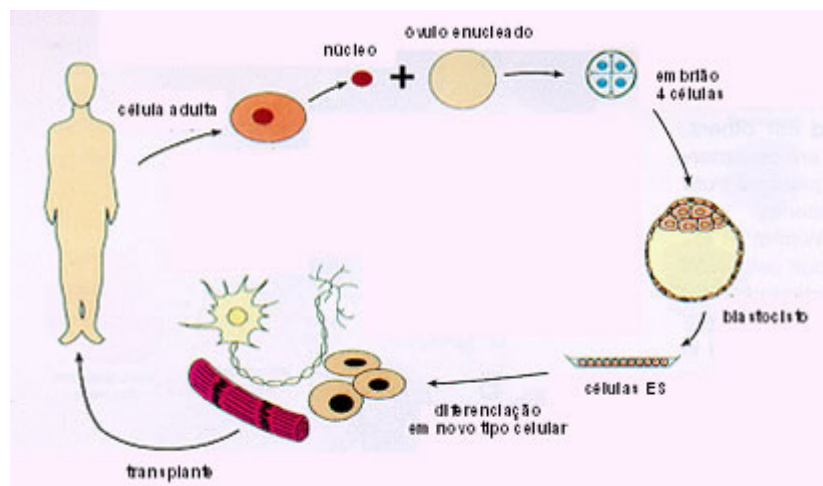
Muitas doenças crônicas e degenerativas poderiam ser solucionadas com o uso das células tronco: neurônios poderiam ser gerados e transplantados no cérebro de pacientes com doença neurodegenerativas como Parkinson e Alzheimer; células secretoras de insulina

**Tabela 1** - Eficiência da clonagem reprodutiva em diferentes espécies

Célula doadora	Espécie	Oócitos reconstr.	Nascimentos vivos	Obs.
Fetal Fibroblasto	Camundongo	3057	5 (0,2%)	1 †
	Bovino	276	4 (1,4%)	
		1896	6 (0,3%)	
	Cabra	285	3 (1,1%)	
	Porco	210	1 (0,5%)	
	Ovelha	417	14 (3,4%)	
Adulta Gld. Mamária Granulosa Fibroblasto	Ovelha	227	1 (0,4%)	2 †
	Camundongo	2468	31 (1,3%)	
	Bovino	440	6 (1,4%)	
		664	8 (1,2%)	

(†) Animais mortos após o nascimento. Adaptada de Yanagimachi 2002.

**CLONAGEM INDUZIDA TERAPÊUTICA**



Fonte: Dzik e Pereira 2004.

para indivíduos com diabetes; células do músculo cardíaco para infarto; células hepáticas para regenerar um fígado cirrótico. Além destes benefícios, por ser genotipicamente igual ao indivíduo doador da célula adulta, ela não corre o risco de ser rejeitada após o transplante.

Para a obtenção das células tronco embrionárias é necessário destruir o PE e por este motivo esta técnica tem sido tema de diversas polêmi-

cas em muitos países. No Brasil, a liberação para pesquisa destas células foi aprovada pelo Senado, porém a lei ainda não foi sancionada, assim como as instituições que terão acesso a estas células não foram devidamente caracterizadas.

As células tronco são células muito desejadas porque podem ser totipotentes (se diferenciam em todos os tecidos, inclusive placenta e anexo embrionário) ou pluripotentes (se diferen-

ciam em quase todos os tecidos exceto em placenta e anexo embrionário) e só são encontradas nos PE.

As totipotentes provêm de PE de 16 a 32 células e as pluripotentes de PE de 32 a 64 células. A ordem de comando que determina, durante o desenvolvimento do PE humano, que uma célula tronco se diferencie em um tecido específico ainda é alvo de pesquisa onde o estudo com células tronco embrionárias é

permitido (Comar 2004). do órgão.

As células tronco também podem ser adultas e são encontradas em vários tecidos como medula óssea, sangue, fígado. Estas são células indiferenciadas encontradas em células diferenciadas de um tecido ou órgão que podem se auto renovar e se diferenciar para produzir tipos celulares especializados do tecido

As células tronco adultas, porém, são menos atrativas do que as embrionárias pois são mais difíceis de serem isoladas de tecidos adultos, apresentam número reduzido quando comparadas e são mais frágeis à proliferação em cultura, principalmente, pelo fato de já terem sido expostas às toxinas ambientais há mais tempo. Em

contrapartida, apresentam vantagens em relação à rejeição por serem provenientes do próprio paciente e não envolver a destruição do pré-embrião.

Para concluir, é necessário que a comunidade científica esteja atenta aos vários tipos de clonagens, suas vantagens e seus fins para que seu uso seja adequado ao futuro da humanidade.



**Françoise Elia Mizrahi**  
Embriologista Projeto Alfa, Diretora núcleo de informática da Sociedade Brasileira de Embriologistas em Medicina Reprodutiva, Integrante da comissão de reprodução humana do CRBM (Conselho Regional de Biomedicina).

#### Referências Bibliográficas

Comar VA. *Clonagem: mitos e verdades*. São Paulo: Centro de Estudos e Pesquisa da Associação Instituto Sapientiae; 2004 [Trabalho de Conclusão de Curso].

Dzik A, Pereira L. Clonagem reprodutiva e terapêutica. In: *1 Consenso*

*Brasileiro de Embriologia em Medicina Reprodutiva*. São Paulo: PRONÚCLEO – Núcleo Brasileiro de Embriologistas em Medicina Reprodutiva; 2004. p.123-9.

Tesarik J. Reproductive semicloning respecting biparental embryo

origin. Embryos from syngamy between a gamete and haploidized somatic cell. *Hum Reprod*. 2002;17:1933-7.

Xue F, Tian XC, Du F, Kubota C, Taneja M, Dinnyes A, Dai Y, Levine H, Pereira LV, Yang X. Aberrant patterns of X

chromosome inactivation in bovine clones. *Nature Genetics*. 2002;31(2):216-20.

Yanagimachi R. Cloning: experience from the mouse and other animals. *Mol Cell Endocrin*. 2002;187:241-8.



Av: Angélica, 688 - conj. 608  
Santa Cecília - São Paulo - SP  
CEP: 01228-000

Tel: (11) 3822-1426

## QUAL SUA CONDUTA?

### Debate Online

#### CASO:

*Pedro e Clara estão casados há 4 anos. Há dois, estão tentando engravidar. Pedro nasceu com criptorquidia bilateral. Clara é eumenorréica e sua avaliação foi absolutamente normal.*

*Os três espermogramas de Pedro mostraram azoospermia com normospermia. O FSH foi 16 (4-11) e testosterona 480 (240-900).*

- Você pediria mais algum exame para o homem?**
- Como você trataria este casal?**

Apresentamos o caso acima e solicitamos que nos enviassem quais seriam suas condutas, vejam as respostas:

**EDSON BORGES JR.**

- *Diretor Científico do Fertility – Centro de Fertilização Assistida; Presidente da Associação Instituto Sapientiae (São Paulo – S.P, Brasil)*

A criptorquidia bilateral, sem dúvida, é o fator causal da azoospermia apresentada por este paciente; apesar de, em algumas situações, a criptorquidia pode levar a uma lesão obstrutiva em 50% das vezes, o FSH aumentado faz diagnóstico de azoospermia secretora. Porém, sabemos também que existe associação entre criptorquidia e algumas alterações genéticas como Klinefelter, Noonan e Disgenesia gonadal. Portanto, a solicitação de um cariótipo com bandas G no sangue faz-se necessário. Este exame deve ser solicitado ao casal, pois também já está demonstrado que cerca de 16% das mulheres com avaliação normal, participantes de um casal com infertilidade, podem apresentar alterações no cariótipo. De posse de um cariótipo normal, eu recomendaria uma biópsia testicular para avaliar a histologia testicular; sabemos que um dos me-

lhores exames preditivos para a obtenção de espermatozoides nos casos de azoospermia secretora é o padrão histológico. Neste momento, discutiria a realização concomitante de pesquisa de espermatozoides neste fragmento testicular, visando sua criopreservação para posterior utilização em Fertilização *in vitro* com ICSI. Se não houver obtenção de espermatozoides ou se for descoberta uma histologia desfavorável, discutiria com o casal a realização de um micro-TESE, este no momento da punção dos óvulos da paciente, em uma fertilização *in vitro*. Diante da possibilidade de não serem encontrados espermatozoides, sempre oferecemos ao casal a utilização do banco de sêmen. O importante é a discussão de todas as possibilidades e alternativas com o casal, para que possamos, antecipadamente, programar a terapêutica.

**FABIO FIRMBACH**

**PASQUALOTTO** - *Professor de Anatomia e Urologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Caxias do Sul; Mestre e Doutor em Urologia pela FMUSP; Diretor CONCEPTION - Centro de Reprodução Humana, (Caxias do Sul-RS, Brasil).*

Provavelmente, ocorreu um engano no caso, pois ou o paciente tem azoospermia ou normozoospermia. Provavelmente ele esteja azoospermico pelos níveis de FSH. Vamos então considerar como azoospermico. A causa provável seja a criptorquidia. Gostaria de saber mais detalhes sobre o exame físico. É normal? Vamos supor que os testículos estejam levemente diminuídos ou até atróficos. Este paciente deve ser avaliado quanto a alterações genéticas, como cariótipo e pesquisa de microdeleção do cromossoma Y. Caso o paciente não apresente alguma alteração no cromossoma Y (deleção que impeça a produção de espermatozoides), proporia biópsia com congelamento de espermatozoides. Caso consigamos congelar espermatozoides, este paciente seria encaminhado para o programa de reprodução assistida para avaliação com o especialista em infertilidade feminina.

**OSCAR DIAS TEIXEIRA**

**JUNIOR** - *Urologista do Centro de Tratamento Urológico; Andrologista do Instituto de Reprodução Humana do Pará (REPRO); Professor colaborador na Disciplina de Reprodução Humana da Universi-*

*dade Federal do Pará (UFPA).*

Provavelmente a azoospermia se deve ao quadro de criptorquidia bilateral. O FSH elevado pode indicar falência testicular primária. O caso não revela se Pedro foi submetido à orquipexia bilateral. Pediria dentro do protocolo de pesquisa de Azoospermia estudo genético (cariótipo e microdeleção de cromossomo Y). Se não foi submetido à orquipexia bilateral e os testículos não são palpáveis pediria Ultra-som ou CT para localizar os testículos. Se os testículos são criptorquídicos não palpáveis e de difícil realização de biópsia para se obter espermatozoides proponho inseminação intra uterina com sêmen de doador. Se os testículos são tópicos (pós orquidopexia) ou são criptorquídicos numa localização que fosse possível biópsia para se obter espermatozoides, proponho ICSI utilizando espermatozoides obtidos por biópsia, tendo como reserva sêmen de doador em caso de não se encontrar espermatozoides na biópsia.



## A atuação da enfermagem em reprodução assistida

Renata Ribeiro Trigo\*

**A** Reprodução Assistida (RA) é uma sub especialidade que envolve a atuação de uma equipe multidisciplinar, a qual deve estar envolvida no acompanhamento clínico, psicológico e, até mesmo, sócio-cultural dos casais, com a finalidade de oferecer a melhor forma de tratamento.

Nos últimos anos, a área da enfermagem passou por importantes transformações, sobretudo pelo surgimento das modalidades de assistência, visando o cuidar qualificado. A Reprodução Assistida é mais uma área de atuação para a enfermagem.

Em muitos países da Europa e dos Estados Unidos, o papel da enfermeira em um centro de RA já está bem estabelecido. Inge Rose\*, da Clínica de Fertilidade Herlev, em uma conferência ministrada no último Congresso Europeu, em 2005, apresentou que a maioria das clínicas por ela estudada (públicas e privadas) pos-

sui **enfermeiras** em seu corpo clínico, e a atuação delas **visa: acompanhar** tanto os pacientes durante e após o tratamento, como os procedimentos invasivos (punção oocitária, transferência embrionária, punção e biópsia testicular, punção de cisto e inseminação), das 76 enfermeiras que participaram do estudo, 21% realizava inseminações sem acompanhamento médico e 61% acompanhava os exames de ultrassonografia.

Estimaram que 50% do tempo era gasto com trabalhos pedagógicos, divididos em três categorias:

- **Informação** sobre os aspectos e os tipos de tratamento, o desenvolvimento de cada etapa, a realização dos exames, a administração de medicamentos e o teste de gravidez.

- **Diálogo** sobre o estilo de vida, as alternativas de tratamento e o apoio psicossocial.

- **Educação**, em geral, a maioria das enfermeiras está envolvida com educação para estudantes.

No Brasil, a maio-

ria das clínicas de RA conta com serviços médicos, laboratoriais e psicológicos, porém, não conta com a participação de um enfermeiro especialista.

Este atua no âmbito:

- **Gerencial**, para proporcionar o ambiente seguro e adequado ao cumprimento de todas as etapas do tratamento.

- **Assistencial**, onde participa e auxilia na realização de exames, consultas, punções oocitárias, transferências embrionárias, inseminações, punções e biópsias masculinas.

- **Educativo**, ao orientar quanto ao uso de medicamentos e ao desenrolar do tratamento, com uma linguagem clara e simples.

- **Psicossocial**, ao focar na adaptação ao problema da infertilidade e expectativa em relação ao tratamento, tendo em vista as diferenças sociais, culturais e as pressões familiares.

- **Investigativo**, ao participar e desenvolver trabalhos de pesquisa.

Para que essa especialidade tome o seu lugar nas clínicas de

Reprodução Assistida, os enfermeiros precisam qualificar-se e isso só será possível se eles tiverem oferta de cursos de especialização. Para tanto, é necessária a criação destes cursos. Além disso, a conscientização dos responsáveis de cada clínica de RA sobre a importância deste profissional contribuirá sobremaneira não só para a qualificação deste profissional como também para melhoria do atendimento aos casais que procuram este procedimento.

*\*Inge Rose. Enfermagem em Reprodução Humana (conferência), no 21st Annual Meeting of the European Society for Human Reproduction and Embryology, em Copenhagen, na Dinamarca, em junho de 2005.*



**RENATA RIBEIRO TRIGO**  
Graduada pela Universidade Federal de São Paulo; Enfermeira do Projeto ALFA.