

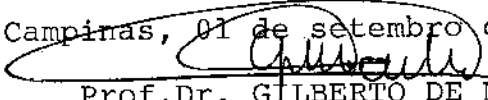
ALISTER DE MIRANDA CARÁ

A HISTAMINA COMO POTENCIAL MEDIADOR DA EREÇÃO PENIANA EM
HUMANOS.

Tese Apresentada ao Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas para Obtenção do Título de
Mestre em Farmacologia.

Este exemplar corresponde à versão
final da dissertação de Mestrado, apre-
sentada a Faculdade de Ciências Médi-
cas, para obtenção do título de Mestre
em Farmacologia pelo médico ALISTER MI-
RANDA CARÁ.

Campinas, 01 de setembro de 1993.


Prof. Dr. GILBERTO DE NUCCI
- Orientador -

Campinas
1993

C175h

17800/BC

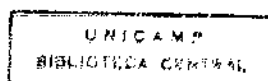
ALISTER DE MIRANDA | CARÁ 175

A HISTAMINA COMO POTENCIAL MEDIADOR DA EREÇÃO PENIANA EM
HUMANOS.

Tese Apresentada ao Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de Campinas para Obtenção do Título de
Mestre em Farmacologia.

Orientador da Tese: Gilberto de Nucci 1

Campinas
1993



Todo saber é vão,
exceto quando há trabalho.
Todo trabalho é vazio,
exceto quando há amor.
O trabalho é o amor feito visível.
Gibran Kalil Gibran
(1883-1931)

"Mais do que máquinas,
precisamos de humanidade,
mais do que inteligência,
precisamos de afeição e doçura."
Charlie Chaplin

Dedico,
A Maria Eugênia.
A Rosa Maria.
Aos meus pais, Eugênio e Ceres

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Gilberto de Nucci, orientador deste trabalho, pela amizade e cooperação efetiva na minha formação científica.

Ao Prof. Dr. Nelson Rodrigues Netto Jr., pela formação médica e estímulo a pesquisa científica.

Ao Prof. Dr. Edson Antunes , Prof. Joaquim de Almeida Claro e Prof. Dr. Sidney Glina, pela discussão do trabalho e pelas sugestões apresentadas.

Ao Dr. César Nahoum pela discussão do trabalho e fornecimento da histamina.

Ao Prof. Dr. Sidney Glina e Dr. José Alberto Reinato, pelo fornecimento de tecido de corpo cavernoso humano.

Ao pós-graduando Rodrigo A. B. Lopes Martins, pelo auxílio e colaboração nos experimentos *in vitro*.

Aos colegas do Ambulatório de Andrologia da Disciplina de Urologia e de Pós-Graduação do Laboratório de Farmacologia Clínica do Departamento de Farmacologia, pela convivência agradável.

Aos funcionários e professores da Disciplina de Urologia e Departamento de Farmacologia da UNICAMP que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIACÕES	7
LISTA DE MATERIAIS	8
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS	9
RESUMO	10
INTRODUÇÃO	11
OBJETIVOS	25
MATERIAL E MÉTODOS	26
RESULTADOS	30
DISCUSSÃO	32
ABSTRACT	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

LISTA DE ABREVIACES

GMPc	Monofosfato de guanosina cíclico
AMPc	Monofosfato de adenosina cíclico
EDRF	Fator relaxante derivado do endotélio
PGI ₂	Prostaciclina
NO	xido nítrico
TXA ₂	Tromboxano A ₂
U 46619	11 a -9 a epoximetano prostaglandina H ₂
IC	Intracavernosa
L-NMMA	N-monometil-L-arginina
L-NOARG	N-nitro-L- arginina
ACh	Acetilcolina
NOR	Noradrenalina
CGRP	Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
H ₁	receptor H1 da histamina
H ₂	receptor H2 da histamina
VIP	Poli-peptídeo vasoativo intestinal
NPY	Neuropeptídeo Y
NANC	Não adrenérgico e não colinérgico
TPN	Tumescência peniana noturna
IPB	ndice pênis-braço

LISTA DE MATERIAIS

SUBSTÂNCIA	PROCEDÊNCIA
Acetilcolina	Sigma (St.Louis, EUA)
Noradrenalina	Sigma (St.Louis, EUA)
Cimetidina	Sigma (St.Louis, EUA)
Mepiramina	Sigma (St.Louis, EUA)
Gliceril trinitrato	Lipha (Middlesex, Alemanha)
Cloridrato de Papaverina	Laboratório Geyer (Brasil)
Cloridrato de Histamina	Dr. Cesar Nahoum
Carbonato de sódio	Merck (Alemanha)
Cloreto de cálcio bi-hidratado	Merck (Alemanha)
Cloreto de potássio	Merck (Alemanha)
Cloreto de sódio	Merck (Alemanha)
Cloreto de cálcio	Merck (Alemanha)
Fosfato de potássio	Merck (Alemanha)
Hidróxido de sódio	Merck (Alemanha)
Indometacina	Sigma (St.Louis, EUA)
Nitroprussiato de Sódio	Sigma (St.Louis, EUA)
Sais para tampão	Merck (RJ, Brasil)
Sulfato de magnésio	Merck (Alemanha)
Glicose	Sigma (St. Louis, EUA)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-Respostas eretogênicas induzidas pela injeção intracavernosa de papaverina (50 mg) e histamina (30-60 µg) em 38 pacientes com impotência psicogênica. 52

Tabela 2-Incidência de complicações causadas pela injeção intracavernosa de papaverina (50 mg) e histamina (30-60 µg) em 38 pacientes com impotência psicogênica. 53

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Efeito relaxante induzido pela histamina em segmentos de corpo cavernoso humano. 54

Figura 2- Efeito da cimetidina sobre o relaxamento causado pela histamina em segmentos de corpo cavernoso humano. 55

RESUMO

O estudo da ação eretogênica da histamina foi realizado através da injeção intracavernosa (IC) de histamina em 38 pacientes com diagnóstico de impotência sexual psicogênica. A resposta erétil induzida pela histamina foi comparada com aquela induzida pela injeção IC de papaverina. Além disso, estudou-se as respostas relaxantes induzidas pela histamina, *in vitro*, em 14 segmentos de corpo cavernoso humano oriundos de 7 pacientes submetidos a cirurgia de implante de prótese peniana.

A histamina (3 a 100 μ g) induziu relaxamento dose-dependente da musculatura lisa dos corpos cavernosos de seres humanos, *in vitro*. O tratamento dos tecidos cavernosos com antagonista H_1 (mepiramina, 1 μ M) potencializou em $67 \pm 26\%$ a resposta relaxante da histamina, enquanto que, a infusão de antagonista H_2 (cimetidina 5 μ M) inibiu significativamente ($60 \pm 5\%$) este efeito. A infusão simultânea de cimetidina e mepiramina não aboliu a ação relaxante da histamina.

Dos 38 pacientes submetidos a injeção IC de histamina (30-60 μ g), 12 (32%) apresentaram ereção total e 26 (68%) obtiveram tumescência peniana ou ereção parcial. A injeção IC de papaverina (50 mg) induziu a ereção total na maioria dos pacientes (66%). O tempo de ereção induzido pela histamina foi menor em relação ao marcado pela papaverina (média de 6.7 e 200 minutos, respectivamente).

A incidência de complicações provocadas pela papaverina foi alta pois todos os pacientes (100%) referiram dor durante ou poucos minutos após a injeção, 5% apresentaram hematoma no local da injeção e 15% priapismo. Não foram observadas complicações locais ou sistêmicas com a histamina.

O tratamento com astemizol (antagonista de receptores histaminérgicos H_1) em 8 pacientes não alterou a resposta erétil induzida pela injeção IC de histamina. Por outro lado, o tratamento de 4 pacientes com cimetidina (antagonista de receptores histaminérgicos H_2) reduziu em 2 dos pacientes a qualidade da resposta erétil obtida previamente com a histamina.

Desta maneira, concluímos que a histamina pode ser um mediador fisiológico da ereção peniana em seres humanos porque relaxa a musculatura lisa cavernosa *in vitro* e induz a ereção peniana quando utilizada por via IC. Os resultados obtidos em corpo cavernoso humano *in vitro* indicam que a ação eretogênica da histamina ocorre através da ativação de receptores histaminérgicos do tipo H_2 , e possivelmente, H_3 .

INTRODUÇÃO

A impotência sexual masculina é definida como a incapacidade de atingir ou manter a ereção peniana com rigidez suficiente para o intercursos sexual (Krane *et al.*, 1989), podendo levar inclusive a distúrbios emocionais e psicológicas para estes pacientes e suas parceiras.

Estima-se que 10% a 15% da população masculina adulta seja impotente (Krane *et al.*, 1989). Nos Estados Unidos, cerca de 10 milhões de homens americanos são impotentes (Shabsigh *et al.*, 1988; Furlow, 1985). A impotência é uma doença cuja incidência aumenta com a idade; por exemplo, a incidência aos 40 e 65 anos de idade é de 1.9% e 25%, respectivamente (Kinsey *et al.*, 1948). Nos pacientes diabéticos, a prevalência de impotência é particularmente alta, podendo atingir 35% a 50% dos pacientes (McCulloch *et al.*, 1980).

Durante anos a impotência sexual masculina foi considerada quase que exclusivamente de origem psicológica. Entretanto, a partir da década de 80, o advento de ereções artificiais obtidas através da injeção intracavernosa (IC) de drogas vasoativas, facilitou o estudo da fisiologia da ereção peniana e pôde-se compreender melhor os fenômenos que a regulam. Desta maneira, admitiu-se que alterações orgânicas poderiam levar a dificuldades eréteis e, portanto, o homem impotente poderia beneficiar-se de tratamento outro que não exclusivamente a psicoterapia. O tratamento com a injeção IC de agentes vasoativos, as cirurgias vasculares reconstrutivas e as ereções induzidas à vácuo adicionaram novas opções à terapia psicológica, hormonal e ao implante de prótese nos pacientes com disfunção erétil (Krane *et al.*, 1989).

ANATOMIA

O pênis é formado por três cilindros dispostos longitudinalmente representados por dois corpos cavernosos e um corpo esponjoso. O corpo esponjoso forma distalmente a glândula peniana e contém a uretra, a qual exerce função urinária e ejaculatória. Os corpos cavernosos são dispostos em pares e exercem função erétil. Proximalmente, no períneo, os dois corpos cavernosos se bifurcam formando a crura, porém cada corpo cavernoso (crus) insere-se na superfície inferior do ramo ísquio-púbico homolateral e é envolvido pelo músculo ísquio-cavernoso correspondente. Distalmente, os corpos cavernosos se unem na linha média e funcionam como uma unidade erétil única, pois são separados

por um septo comunicante. Cada corpo cavernoso é envolto por uma camada espessa fibrosa (túnica albugínea) e contem no seu interior tecido esponjoso com múltiplos espaços lacunares comunicantes entre si forrados por células endoteliais. A parede trabecular do espaço lacunar é formada por uma camada fina de células musculares lisas e por uma trama fibroelástica constituída de fibroblastos, colágeno e elastina (Krane *et al.*, 1989). O corpo esponjoso é composto por um tecido muscular e conjuntivo trabeculado envolto por uma fina membrana fascial. Proximalmente, o corpo esponjoso é revestido pelo músculo bulbocavernoso e forma, ao nível do diafragma urogenital, juntamente com a uretra, o bulbo do pênis. Distalmente, o corpo esponjoso estende-se além do corpo cavernoso e expande-se para formar a glândula peniana. O suprimento arterial do pênis com função nutritiva e erétil é realizado basicamente pela artéria pudenda interna, ramo da artéria ilíaca interna.

As artérias superficiais do tecido celular subcutâneo do pênis originam-se das artérias pudendas externas, perineal superficial e dorsal do pênis, ramos da artéria femoral e pudenda interna, respectivamente. As artérias profundas do pênis são provenientes de ramos terminais da pudenda interna. A artéria pudenda interna emerge do canal de Alcock na fossa ísquio-retal e quando atinge o diafragma urogenital, recebe o nome de artéria peniana. A este nível, a artéria peniana origina um ramo bulbar curto, bulbouretral, e se trifurca em artéria esponjosa, cavernosa e dorsal. As artérias bulbouretrais se distribuem no bulbo e parte inferior do corpo esponjoso. As artérias dorsais se ramificam nas partes lateral e superior do corpo cavernoso e glândula peniana. A artéria esponjosa percorre ventralmente a uretra suprindo o corpo esponjoso e a uretra. As artérias cavernosas, direita e esquerda, penetram nos corpos cavernosos correspondentes na sua extremidade posterior e percorrem em disposição axial todo corpo cavernoso terminando em ramos helicoidais. Esta artéria é responsável pelo fluxo sanguíneo através dos espaços vasculares do corpo cavernoso, enchendo de sangue os espaços lacunares durante a ereção (Lue & Tanagho, 1988b).

A drenagem venosa do pênis é realizada através de um sistema superficial e profundo. A drenagem venosa superficial é realizada pela veia dorsal superficial que drena o sangue proveniente do tecido superficial à fascia de Bucks, prepúcio e pele peniana. A veia dorsal superficial atinge a raiz do pênis através de um trajeto superficial, abaixo do darto e pele, e desemboca em uma das veias safenas internas. A veia dorsal superficial

está separada da veia dorsal profunda pela fáscia do pênis; entretanto, ambas se comunicam amplamente por detrás da glândula e adiante da sínfise púbica. A drenagem venosa profunda do pênis é realizada através das veias: dorsal profunda, cavernosas e crurais. Toda drenagem venosa dos corpos cavernosos origina-se de vênulas localizadas no interior da túnica albugínea. Estas vênulas se unem para formar as veias emissárias que, por sua vez, cruzam a túnica albugínea e atingem as veias circunflexas. Estas, atingem a veia dorsal profunda que drenam o sangue proveniente da glândula e porção distal do corpo cavernoso para o plexo retro-púbico de Santorini e veias hipogástricas. A drenagem venosa da porção proximal dos corpos cavernosos é realizada através das veias cavernosas e crurais que desaguam diretamente no plexo retro-púbico e veias pudendas internas.

A inervação peniana é formada por nervos simpáticos, parassimpáticos e somáticos (Langley & Anderson, 1895). A inervação parassimpática do tecido cavernoso origina-se de segmentos espino sacrais (S2 a S4) que percorrem através do nervo pélvico ao plexo pélvico formando o nervo cavernoso (Steers, 1992). O sistema nervoso parassimpático fornece impulsos excitatórios ao pênis causando vasodilatação peniana e ereção (Calabrisi, 1956).

A inervação simpática origina-se de segmentos toracolombar (T9 a L2) do cordão espinhal e percorrem através dos nervos esplâncnico lombares até os gânglios pré-vertebrais (plexos celíaco e hipogástrico superior) e, eventualmente, até ao nervo hipogástrico ou, através de cadeia ganglionar simpático, via nervo pélvico, até o plexo pélvico e nervo cavernoso (Steers, 1992). Os nervos cavernosos representam a via final comum dos impulsos nervosos vasodilatadores e vasoconstritores dos espaços cavernosos no homem (Lepor *et al.*, 1985).

A inervação somática origina-se em segmentos espino-sacrais (S2 a S4) e formam posteriormente o nervo pudendo. Este é formado por fibras aferentes (oriundas da pele peniana e perineal) e eferentes (inervam a musculatura estriada do períneo) que, por sua vez, formam os nervos dorsal do pênis e perineal (Steers, 1992).

Impulsos aferentes que percorrem o nervo dorsal do pênis são essenciais nas ereções reflexogênicas (Weiss, 1972; Bors & Comarr, 1960; Nunez *et al.*, 1986). Assim, alterações de condução do impulso sensorial através do nervo dorsal do pênis pode levar a redução da função erétil (Steers,

1992). Os impulsos somáticos eferentes causam contrações da musculatura estriada que revestem os corpos cavernosos. Deste modo, estes impulsos podem contribuir na manutenção da rigidez peniana, mas não são essenciais na preservação da função erétil (Sterrs, 1992). O nervo dorsal, a veia dorsal profunda e as artérias dorsais formam o feixe vâsculo-nervoso do pênis.

FISIOLOGIA DA EREÇÃO PENIANA

As ereções penianas são desencadeadas por estímulos sensitivos locais dos órgãos genitais (ereções reflexogênicas) e/ou por estímulos psicogênicos de origem central (ereções psicogênicas, Weiss, 1972; de Groat & Steers, 1988a). Conforme visto acima, as ereções reflexogênicas são desencadeadas por estímulos de receptores da pele e glânde peniana, que são transmitidos pelo nervo dorsal do pênis ao nervo pudendo (Bors & Comarr, 1960; Weiss, 1972; Nunez *et al.*, 1986). As ereções psicogênicas são mais complexas e menos compreendidas. Uma grande variedade de estímulos, incluindo visual, olfativo, gustativo, auditivo, promovem uma resposta erétil supra-espinhal. Assim, várias regiões do cérebro, tais como núcleo talâmico, rinencéfalo e estruturas límbicas, estão envolvidas na modulação da ereção peniana psicogênica (Krane *et al.*, 1989). Mecanismos eréteis psicogênicos e reflexogênicos agem sinergicamente no controle da ereção peniana (de Groat & Steers, 1988a).

MECANISMO DE EREÇÃO PENIANA

O estado de flacidez peniana é mantido ativamente pela ação tônica de nervos simpáticos (Andersson & Holmquist, 1990). Durante este estado, a musculatura lisa trabecular peniana e das artérias cavernosas está em contração permanente (Andersson & Holmquist, 1990; Lue & Tanagho, 1987). Após um estímulo sexual, a musculatura lisa das artérias helicoidais cavernosas relaxam aumentando o fluxo sanguíneo para os espaços lacunares (Lue & Tanagho, 1987; 1988a,b). Simultaneamente, ocorre relaxamento da musculatura lisa trabecular levando a dilatação dos espaços sinusoidais e consequente engurgitamento do pênis (Lue & Tanagho, 1987; Krane *et al.*, 1989). A pressão sanguínea sistólica transmitida através das artérias helicoidais dilatadas associada ao relaxamento progressivo da musculatura lisa trabecular, promove um alargamento dos espaços lacunares deslocando-o contra a túnica albugínea (Lue & Tanagho, 1987). Esta comprime o plexo venoso sub-albugíneo e reduz a

drenagem venosa cavernosa (mecanismo veno-oclusivo) levando a aumento da pressão intracavernosa a níveis muitas vezes acima da pressão sistólica sistêmica, promovendo rigidez peniana (Lue & Tanagho, 1987; 1988a,b;; Fournier *et al.*, 1987; Hanyu *et al.*, 1987, 1988; Takanami, 1989). Alcançado o estágio de ereção total, a pressão do espaço lacunar é resultante do equilíbrio entre a pressão de perfusão na artéria cavernosa e a resistência à drenagem venosa exercida pelas vênulas sub-albugíneas comprimidas (Krane *et al.*, 1989).

O estágio seguinte, detumescência peniana, é resultante da reativação do tônus adrenérgico que leva à contração da musculatura lisa das artérias helicoidais e do tecido trabecular (Krane *et al.*, 1989). Assim, ocorre redução do influxo arterial e colapso dos espaços lacunares que, por sua vez, descomprimem as vênulas sub-albugíneas aumentando o efluxo venoso e o pênis retorna ao estado flácido (Saenz de Tejada *et al.*, 1985; Lue & Tanagho, 1987; 1988a; Aboseif & Lue, 1988).

Durante décadas, acreditou-se que um simples mecanismo de *shunt* vascular associado a presença de *polsters* (protusões intra-vasculares de musculatura lisa em arteríolas aferentes e vênulas eferentes no corpo cavernoso humano) direcionava o fluxo sanguíneo peniano controlando o estado de ereção e flacidez peniana (Conti *et al.*, 1952). Entretanto, estudos anatômicos e hemodinâmicos em pênis de animais e cadáveres humanos demonstraram um complexo mecanismo hemodinâmico envolvido durante a ereção peniana. Assim, quatro elementos básicos estão presentes: relaxamento sinusoidal, influxo arterial, oclusão venosa e controle neural (Lue, 1992). Através do ultrassom doppler é possível monitorar o fluxo sanguíneo arterial peniano e, desta maneira, quantificar um comprometimento arterial. A fármaco cavernosometria e grafia são métodos frequentemente utilizados na investigação do mecanismo veno-oclusivo peniano na presença de fluxo arterial adequado. No entanto, não estão definidos os principais mecanismos responsáveis pelo controle inibitório e excitatório da musculatura lisa cavernosa peniana (Saenz de Tejada *et al.*, 1988b; Holmquist *et al.*, 1992). Neurotransmissores e neuropeptídeos estão sendo investigados (Saenz de Tejada *et al.*, 1988a; Klinge & Sjostrand, 1977; Ottesen *et al.*, 1984; Andersson *et al.*, 1984).

Durante o estado de flacidez peniana a musculatura lisa das artérias e do tecido cavernoso está contraída, provavelmente pela liberação de

noradrenalina que atua em α -adrenoceptores pós-juncionais (Lue & Tanagho, 1987; Andersson & Holmquist, 1990). Entretanto, outros fatores contráteis, como as endotelinas (Yanaziana et al., 1988) podem contribuir com este fenômeno (Andersson & Holmquist, 1990). Na ereção o primeiro fenômeno hemodinâmico que ocorre é o aumento do fluxo sanguíneo peniano resultante do relaxamento das artérias e sinusóides penianos (Andersson & Holmquist, 1990).

Em animais, o estímulo de nervos parassimpáticos sacrais induz a ereção peniana (Langley & Anderson, 1895). Assim, presume-se que o relaxamento da musculatura lisa peniana seja controlado por nervos parassimpáticos pélvicos (Dail et al., 1985; Dorr & Brody, 1967; Siroky & Krane, 1983).

As fibras nervosas do corpo cavernoso humano contêm acetilcolina, receptores muscarínicos e colinesterase (Benson et al., 1980; Blanco et al., 1988; Godec & Bates, 1984; Polak et al., 1981; Shirai et al., 1972). A ativação de receptores muscarínicos não inibe o relaxamento de tecido erétil isolado induzido por estímulo elétrico (Klinge & Sjöstrand, 1977; Andersson et al., 1983; Dail et al., 1987) e a atropina não inibe as ereções induzidas por estímulo visual ou tátil (Wagner, 1981; Adaikan et al., 1986). O estímulo elétrico transmural de corpo cavernoso de animais e seres humanos evoca relaxamento, mesmo na presença de antagonistas de receptores adrenérgicos e colinérgicos (Hedlund & Andersson, 1985a; Saenz de Tejada et al., 1988b). Estes achados *in vitro* e *in vivo* favorecem a hipótese da participação de mediadores não adrenérgicos e não colinérgicos (NANC) no fenômeno de ereção peniana (Saenz de Tejada et al., 1988b; Ignarro et al., 1990; Pickard et al., 1991; Rajfer et al., 1992). Durante anos, o polipeptídeo vasoativo intestinal (VIP) foi considerado um forte candidato a neurotransmissor NANC da ereção peniana (Polak et al., 1981; Willis et al., 1983; Ottesen et al., 1984;), entretanto, os trabalhos mais recentes contrariam esta hipótese (Pickard et al., 1993). Recentemente, sugeriu-se que o mediador NANC da ereção peniana seja essencialmente o fator de relaxamento derivado do endotélio (EDRF; Furchgott & Zawadzki, 1980), quimicamente identificado como óxido nítrico (NO; Palmer et al., 1987; Ignarro et al., 1987) ou um composto nitrosilado (Myers et al., 1990). Na verdade, foi à partir da descoberta do EDRF que as células endoteliais que revestem a rede vascular do tecido erétil passaram a representar um papel de grande importância no estudo do mecanismo da ereção (Ignarro et al., 1990; Pickard et al., 1991; Rajfer et al., 1992).

O EDRF (NO) é gerado nas células endoteliais a partir do nitrogênio presente no terminal guanidino do aminoácido arginina, em sua forma levógira, através de uma reação química catalisada pela enzima NO-sintase (Marletta *et al.*, 1988). O processo de síntese do EDRF é inibido de maneira dose dependente por alguns análogos da L-arginina, como o N-monometil-L-arginina (L-NMMA) e N-nitro-L-arginina (L-NOARG), esta última de maneira mais potente (Palmer *et al.*, 1988; Schmidt *et al.*, 1988). Esta inibição que é parcialmente revertida pela L-arginina (mas não pela D-arginina) sugere que tais análogos inibem a formação de EDRF por competir com a L-arginina pelo sítio ativo da NO-sintase. O relaxamento da fibra muscular lisa induzido pelo NO ocorre pela ativação da guanilato ciclase solúvel com aumento intracelular de monofosfato de guanosina cíclica (GMPc; Kimura *et al.*, 1975; Holzman, 1982). Além do endotélio, neutrófilos (Rimele *et al.*, 1988; Salvemini *et al.*, 1989), astrócitos (Murphy *et al.*, 1990), mastócitos (Salvemini *et al.*, 1990), macrófagos (Marletta *et al.*, 1988), nervos NANC (Gibson *et al.*, 1990) e homogenados de cérebro (Garthwaite *et al.*, 1988) sintetizam EDRF.

Dentre os mediadores biológicos capazes de induzir liberação de EDRF destacam-se, além da acetilcolina (Furchgott & Zawadzki, 1980), a bradicinina (Cherry *et al.*, 1982), substância P (Zawadzki *et al.*, 1981), serotonina (Cocks & Angus, 1983) e histamina (Toda, 1984). Tais agentes vasoativos aliados a outros vasodilatadores não-dependentes do endotélio (prostaglandina E₁, papaverina) constituem uma poderosa ferramenta para compreensão dos mecanismos fisiológicos da ereção peniana (Adaikan & Karim, 1977; Andersson *et al.*, 1984; Adaikan *et al.*, 1986; Kirkeby *et al.*, 1989; Finberg & Vardi, 1990; Christ *et al.*, 1990; Kimura *et al.*, 1990; Kim *et al.*, 1991; Kinispele *et al.*, 1991).

A acetilcolina (Saenz de Tejada *et al.*, 1988b; Knispele *et al.*, 1991; Kim *et al.*, 1991), VIP (Willis *et al.*, 1983; Ottesen *et al.*, 1984; Andersson *et al.*, 1984; Juenemann *et al.*, 1987), substância P (Andersson *et al.*, 1984), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP; Stief *et al.*, 1991) e histamina (Adaikan & Karim, 1977; Kirkeby *et al.*, 1989) tem sido propostos como possíveis mediadores da ereção peniana, embora o papel fisiológico destes não esteja bem estabelecido.

Em humanos, a histamina causa relaxamento da musculatura lisa do corpo cavernoso podendo, eventualmente, causar apenas contrações ou contrações seguidas de relaxamento. O efeito contrátil e relaxante da histamina

sobre o tecido erétil humano parece ser mediado, respectivamente, por receptores do tipo H_1 e H_2 (Adaikan e Karim, 1977). Contrariamente a estes resultados, Kirkeby *et al.* (1989) demonstraram que adição de antagonistas de receptores H_1 (mepiramina) e H_2 (cimetidina) em tiras de corpo cavernoso humano não inibem o relaxamento induzido pela histamina em tecidos pré-contráídos.

NEUROMORFOLOGIA E NEUROFARMACOLOGIA DA MUSCULATURA LISA DO CORPO CAVERNOSO

COMPONENTE ADRENÉRGICO:

Estudos histoquímicos e farmacológicos demonstraram a presença de nervos adrenérgicos e receptores α e β , respectivamente, na musculatura lisa trabecular do corpo cavernoso de animais e seres humanos (Benson *et al.*, 1980; Levin & Wein, 1980; Gu *et al.*, 1983; Polak *et al.*, 1981; Steers *et al.*, 1984). Foram descritos receptores α_1 e α_2 na musculatura lisa trabecular peniana de seres humanos; entretanto, as contrações deste tecido evocadas *in vitro* pela noradrenalina (NOR) e por estímulo elétrico são bloqueadas por prazosim, indicando que o tônus da musculatura lisa trabecular peniana é mediado pela noradrenalina através da ativação predominante de adrenoreceptores α_1 pós-sinápticos (Hedlund & Andersson, 1985b; Saenz de Tejada *et al.*, 1988a; Christ *et al.*, 1990). Em seres humanos sadios a injeção IC de agonistas α -adrenérgicos durante a ereção peniana resulta em detumescência; desta maneira, o priapismo idiopático ou induzido farmacologicamente (cloridrato de papaverina, Lue & Tanagho, 1987), podem ser tratadas com a administração IC de agonistas adrenérgicos tais como; metaraminol (Brindley, 1983), adrenalina e fenilefrina (Sidi *et al.*, 1986) e dopamina (Lue *et al.*, 1986; Lue & Tanagho, 1987; Saenz de Tejada *et al.*, 1985). Ao contrário, demonstrou-se que a injeção IC de α -bloqueadores (fentolamina e fenoxibenzamina) induz a ereção peniana em seres humanos sadios e pacientes com disfunção sexual (Brindley, 1986). Assim, a injeção IC de fentolamina em associação com outras drogas vasoativas (papaverina, prostaglandina E_1) tornou-se uma das principais opções terapêuticas nos pacientes com disfunção sexual (Jünemann, 1992). Estes resultados fortalecem a hipótese de que o sistema nervoso simpático é o principal sistema excitatório

da musculatura lisa trabecular peniana responsável pela detumescência e manutenção do pênis em estado de flacidez (Saenz de Tejada *et al.*, 1988a; Holmquist *et al.*, 1992). Entretanto, não podemos afastar a possibilidade da participação de outros agentes tais como a endotelina e o neuropeptídeo Y (Holmquist *et al.*, 1992;)

Embora, a presença de receptores β adrenérgicos, responsáveis pelo relaxamento do corpo cavernoso, esteja bem estabelecida, o relaxamento deste tecido por estímulo elétrico não é alterado por antagonistas β adrenérgicos (Adaikan & Karim, 1981; Carati *et al.*, 1985; Hedlund & Andersson, 1985a). Em humanos, a injeção IC de agonistas β adrenérgicos induz à tumescência peniana e não a ereção total (Brindley, 1986). Desta maneira, não está clara a participação de receptores β adrenérgicos pós-juncionais no controle do tônus da musculatura lisa trabecular peniana (Saenz de Tejada *et al.*, 1988a, 1992).

COMPONENTE COLINÉRGICO:

Estímulo de nervos sacrais parassimpáticos induz a ereção peniana em animais e humanos (Andersson *et al.*, 1984, 1987; Carati *et al.*, 1987; Langley & Anderson, 1895; Siroky & Krane, 1983; Henderson & Repke, 1933; Dorr & Brody, 1967). Estudos histoquímicos e farmacológicos demonstraram a presença de fibras nervosas colinérgicas contendo colinesterase e receptores muscarínicos no corpo cavernoso de animais e humanos (Benson *et al.*, 1980; Benson, 1983; Godec & Bates, 1984; Gu *et al.*, 1983; Lincoln *et al.*, 1987; Polak & Bloom, 1984; Polak *et al.*, 1981). Blanco *et al.* (1988) demonstraram a captação, síntese e liberação de acetilcolina (ACh) em nervos de tecido de corpo cavernoso humano. Em segmentos de musculatura lisa trabecular peniana *in vitro*, a ACh causa relaxamento dependente da presença do endotélio (Saenz de Tejada *et al.*, 1988b). Analisando estes fatos, presume-se que os nervos pós-ganglionares colinérgicos sejam os antagonistas fisiológicos do efeito constritor de nervos adrenérgicos em tecido cavernoso peniano e que a ACh seja o principal neurotransmissor relaxante deste tecido. Entretanto, alguns fatos contrariam esta hipótese, pois a administração IC de ACh não induz ereção peniana em animais, voluntários sadios e pacientes portadores de disfunção sexual (Dorr & Brody, 1967; Fasolo, 1992). Em voluntários sadios, a injeção IC de atropina não bloqueia a ereção peniana

induzida por estímulo tátil ou visual (Adaikan *et al.*, 1986; Brindley, 1986; Wagner & Brindley, 1980). Além disso, o uso clínico de derivados atropínicos não está relacionado com impotência sexual (Pickard *et al.*, 1991). Desta maneira, o papel fisiológico da neurotransmissão colinérgica no controle inibitório da musculatura lisa trabecular peniana não está bem esclarecida. Recentemente, foi proposto que os nervos colinérgicos não modulam o relaxamento do corpo cavernoso via receptores muscarínicos pós-juncionais e, sim, através da modulação pré-juncional de outros sistemas neuroefetores (Saenz de Tejada, 1988a). A atropina aumenta as contrações induzidas adrenergicamente *in vitro*, efeito este aparentemente relacionado ao bloqueio de receptores muscarínicos inibitórios pré-juncionais em terminações nervosas adrenérgicas (Saenz de Tejada *et al.*, 1988a). Os nervos adrenérgicos do corpo cavernoso e esponjoso de humanos apresentam controle inibitório interneural de nervos colinérgicos. Hedlund *et al.* (1984) demonstraram o efeito inibitório de agonistas muscarínicos na liberação de norepinefrina por nervos no corpo esponjoso humano. Além disso, propôs-se que os nervos colinérgicos possuem efeito facilitatório de nervos NANC, aumentando o relaxamento NANC da musculatura lisa peniana (Saenz de Tejada *et al.*, 1988a). Esta conclusão baseia-se na observação que a fisostigmina aumenta o relaxamento NANC da musculatura lisa cavernosa (Saenz de Tejada *et al.*, 1992). Recentemente, identificou-se a presença de terminações nervosas adjacentes as células endoteliais nos espaços lacunares com gap de 50 nm e contendo uma camada de membrana basal (Schmalbruch & Wagner, 1989). Através deste arranjo anatômico, é possível que fibras colinérgicas que inervam o endotélio liberem óxido nítrico promovendo relaxamento da musculatura lisa peniana adjacente. Assim, pressupõe-se que o efeito modulador da ereção peniana através dos nervos colinérgicos seja realizado por três mecanismos: Diminuição dos tónus adrenérgico, efeito facilitatório do relaxamento induzido por nervos NANC, estímulo endotelial pela ACh com liberação de NO derivado do endotélio que levaria ao relaxamento da musculatura lisa cavernosa adjacente (Saenz de Tejada *et al.*, 1992).

SISTEMA NEUROEFETOR NANC

Recentes estudos *in vitro* e *in vivo* caracterizaram o sistema de neurotransmissão NANC como o principal sistema inibitório da musculatura lisa trabecular peniana (Ignarro *et al.*, 1990; Pickard *et al.*, 1991; Rajfer *et al.*, 1992;

Saenz de Tejada, 1992). Em segmentos de musculatura lisa trabecular peniana *in vitro*, o estímulo elétrico transmural causa relaxamento neurogênico, dependente da frequência, que é bloqueado pela tetrodotoxina (antagonista de canais de sódio voltagem dependente), mas é resistente a bloqueadores adrenérgicos e colinérgicos (Saenz de Tejada *et al.*, 1988a,b).

Os nervos autônomos podem sintetizar e liberar outras substâncias como os neuropeptídeos, além da ACh e NOR, com função transmissora ou neuromoduladora (Sterrs, 1992). Os neuropeptídeos são conhecidos como mediadores da transmissão NANC em vários sítios do sistema nervoso central e periférico (Steers, 1992). Técnicas de imunocitoquímica e radioimunoensaio demonstraram a presença de VIP (Benson, 1983; Crowe *et al.*, 1983; Gu *et al.*, 1983; Polak *et al.*, 1981), neuropeptídeo Y (NPY; Adrian *et al.*, 1984), peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP; Stief *et al.*, 1991), substância P, somatostatina e encefalina (Gu *et al.*, 1983). A substância P e CGRP são encontrados frequentemente em nervos da derme e próximo ao epitélio uretral e, raramente, no tecido erétil (Iwanaga *et al.*, 1985). *In vitro*, o CGRP causa relaxamento da musculatura lisa do corpo cavernoso de seres humanos; entretanto, a injeção IC de CGRP induz somente a tumescência peniana (Stief *et al.*, 1991).

Durante anos, o VIP foi considerado o principal candidato a neurotransmissor NANC da musculatura lisa trabecular peniana em seres humanos (Gu *et al.*, 1983; Polak *et al.*, 1981; Willis *et al.*, 1983; Ottesen *et al.*, 1984; Andersson *et al.*, 1984). Isto porque, além da comprovação anatômica de fibras nervosas penianas contendo VIP (Gu *et al.*, 1983; Willis *et al.*, 1983; Polak *et al.*, 1981, 1984; Steers *et al.*, 1984), este peptídeo, *in vitro*, evoca uma resposta relaxante do tipo dose-dependente da musculatura lisa trabecular peniana (Adaikan *et al.*, 1986; Hedlund & Andersson, 1985c; Steers *et al.*, 1984). Trabalhos *in vivo* demonstraram aumento da concentração IC de VIP durante ereções induzidas farmacologicamente ou por estímulo tátil do pênis (Ottesen *et al.*, 1984; Dixon *et al.*, 1984; Steers, 1992), entretanto estes resultados não foram observados por outros autores (Kiely *et al.*, 1987). Outro dado importante é que a IC de VIP, em voluntários e pacientes com disfunção sexual, induz somente a tumescência peniana a menos que ocorra um estímulo (Wagner & Gestenberg, 1987; Kiely *et al.*, 1989; Roy *et al.*, 1990). Contrariando esta hipótese, Pickard *et al.* 1993, demonstraram que o relaxamento neurogênico, induzido por estímulo elétrico NANC da musculatura lisa

trabecular peniana foi significativamente reduzido na presença de L-NOARG (inibidor da NO-sintase) e azul de metileno (inibidor da guanilato ciclase); porém, este relaxamento não foi afetado na presença de peptidase inativadora de VIP (alfa quimotripsina). Entretanto, o relaxamento induzido por VIP não se alterou na presença de L-NOARG e azul de metileno e foi completamente abolido pela alfa quimotripsina. Desta maneira, os autores concluem que o VIP não atua como principal neurotransmissor NANC da musculatura lisa trabecular peniana em humanos, opinião compartilhada por Holmquist *et al.* (1992). Recentemente, Ignarro *et al.* (1990) demonstraram que o relaxamento neurogênico, induzido por estímulo elétrico, da musculatura lisa trabecular peniana de coelhos é acompanhada de liberação de NO e acúmulo tecidual de GMPc, e consequente relaxamento muscular; entretanto, este relaxamento não depende de endotélio íntegro (Kim *et al.*, 1991). Posteriormente, estes resultados foram obtidos em musculatura lisa trabecular peniana de humanos (Kim *et al.*, 1991; Pickard *et al.*, 1991; Rajfer *et al.*, 1992; Holmquist *et al.*, 1992). Entretanto, muitos estudos estão sendo realizados com a finalidade de estabelecer o sítio de síntese de NO (endotélio, terminação nervosa ou musculatura lisa cavernosa), e se o mesmo atua como neurotransmissor ou segundo mensageiro no tecido erétil. Estudos histoquímicos identificaram a NO sintase (enzima sintetizadora de NO) em neurônios no cérebro e nervos autônomos periféricos inervando a musculatura lisa vascular e não vascular (Bredt *et al.*, 1990). Mais recentemente, Burnett *et al.* (1992) demonstraram através de estudos histoquímicos a presença de NO-sintase nos neurônios penianos que inervam o corpo cavernoso e a adventícia de artérias penianas de ratos. Neste mesmo trabalho os autores demonstraram que a injeção intravenosa de altas doses de inibidores da NO sintase (L- NOARG), inibiram as ereções penianas induzidas por estímulo elétricos dos nervos cavernosos. Assim, através destes resultados os autores concluem que o NO age como principal neurotransmissor NANC da ereção peniana (Burnett *et al.*, 1992).

CONTROLE ENDOTELIAL

EDRF(Fator relaxante derivado do endotélio)

O relaxamento vascular induzido por vários vasodilatadores (ACh, bradicinina, substância P) ou por estímulo físico, requer a presença de endotélio funcional (Saenz de Tejada *et al.*, 1988a,b, Kimoto *et al.*, 1990). Este fenômeno,

descrito inicialmente por Furchgott e Zawadzki (1980) nos vasos sanguíneos, foi demonstrado no leito vascular do corpo cavernoso (Kim *et al.*, 1991; Kimoto *et al.*, 1990). Uma lesão química ou mecânica do endotélio no espaço lacunar elimina o efeito dilatador da ACh e bradicinina (Kim *et al.*, 1991; Kimoto *et al.*, 1990). No corpo cavernoso, o EDRF liberado pela ACh tem a propriedade química do óxido nítrico liberado como EDRF de vários leitos vasculares (Kim *et al.*, 1991; Palmer *et al.*, 1987). O óxido nítrico (NO) derivado do endotélio difunde-se para a musculatura lisa trabecular onde estimula a guanilato ciclase solúvel levando ao acúmulo de GMPc e subsequente relaxamento muscular (Ignarro *et al.*, 1990; Vane *et al.* 1990). A formação do segundo mensageiro GMPc parece ser essencial no relaxamento da musculatura lisa trabecular peniana mediada pelo óxido nítrico derivado do endotélio e /ou nervo (Kim *et al.*, 1991).

Doenças sistêmicas associadas a patologia vascular e impotência como diabetes e hipercolesterolemia, podem comprometer o relaxamento mediado pelo endotélio do corpo cavernoso peniano (Saenz de Tejada *et al.*, 1989).

Assim, a contribuição do endotélio no processo de relaxamento da musculatura lisa peniana está para ser determinada; entretanto, parece razoável pressupor que o endotélio contribui na ereção peniana e que um comprometimento endotelial pode participar na fisiopatologia da impotência sexual (Saenz de Tejada, 1992).

EICOSANÓIDES

Estudos histoquímicos demonstraram a presença de ciclo-oxigenase na musculatura lisa do corpo cavernoso. As prostaglandinas, tais como a PGF_{2a}, PGE₂, a prostaciclina (PGI₂) o tromboxano (TXA₂), são sintetizados no corpo cavernoso e cultura de células endoteliais deste tecido (Roy *et al.*, 1984; Saenz de Tejada 1988a). A PGF_{2a}, o análogo do endoperóxido (U44096), análogo do TXA₂ (U 46619) e altas doses de PGI₂ (contrário do que ocorre com os vasos sanguíneos) contraem a musculatura lisa trabecular peniana. A PGE₁ e PGE₂ induz relaxamento deste tecido através do aumento intracelular de monofosfato de adenosina cíclica (AMPc) (Hedlund e Andersson, 1985b). Quando o endotélio cavernoso é estimulado pela ACh ocorre aumento simultâneo de NO e prostaglandinas; entretanto, o efeito

relaxante da ACh aumenta com a adição de indometacina. Desta maneira, conclue-se que o efeito relaxante evocado pela ACh é parcialmente inibido pelas prostaglandinas (Azadzi *et al.*, 1992). Apesar do PGF_{2α} e tromboxane serem potentes constritores do corpo cavernoso, ainda não está clara a participação dos prostanóides no fenômeno fisiológico da ereção peniana.

ENDOTELINAS

As endotelinas são peptídeos sintetizadas no endotélio que apresentam potente ação vasoconstritora (Yanagisawa *et al.*, 1988). As endotelinas também liberam substâncias vasoativas, tais como a protaciclina e óxido nítrico (de Nucci *et al.*, 1988). A endotelina-1 provoca potente contração da musculatura lisa cavernosa e especula-se que a mesma participe no fenômeno de flacidez peniana mantendo o tônus da musculatura lisa cavernosa (Saenz de Tejada, 1992; Holmquist *et al.*, 1992).

HISTAMINA

Botazzi em 1916 demonstrou que a histamina *in vitro*, contrai o músculo retrator do pênis de cães e bovinos. Penttilä e Vartiainen (1964) detectaram expressivas quantidades de histamina em tecidos eréteis penianos de bois e coelhos. Entretanto, Adaikam & Karim (1977) foram os primeiros a demonstrar o efeito da histamina *in vitro* em corpo cavernoso humano e propor o envolvimento desta amina na neurotransmissão inibitória do tecido cavernoso. Em 1988, Nahoum *et al.* divulgou a presença de mastócitos no tecido peniano e que a injeção IC desta amina induzia a ereção peniana em humanos. Desta maneira, realizamos este estudo a fim de estudar o efeito da histamina no fenômeno fisiológico da ereção peniana.

OBJETIVOS

1- Estabelecer o efeito eretogênico da injeção intracavernosa de histamina comparando-a com a papaverina em pacientes com impotência sexual de origem psicológica.

2- Identificar os receptores histaminérgicos envolvidos neste fenômeno.

3- Determinar o papel da histamina como possível mediador inibitório da musculatura lisa do corpo cavernoso humano.

MATERIAL E MÉTODOS

O trabalho foi dividido em duas partes; um estudo *in vivo*, no qual 38 pacientes com impotência psicogênica foram selecionados e submetidos à injeção intracavernosa de histamina e, um estudo *in vitro*, utilizando segmentos de corpos cavernosos de pacientes submetidos a cirurgia de implante de prótese peniana.

Estudo *in vitro*

Tecidos de corpos cavernosos oriundos de pacientes submetidos à implante de prótese peniana foram colocados em solução nutritiva de Krebs imediatamente após a remoção e mantidos a 4°C até o momento de uso, o que nunca excedeu 24 horas após remoção. Os tecidos retirados foram cortados em segmentos de aproximadamente 2-3 cm, montados em cascata (Vane, 1964) e perfundidos continuamente com solução de Krebs aquecida (37°C) e oxigenada (95% O₂ + 5% CO₂). As respostas dos segmentos de corpos cavernosos foram detectadas com auxílio de alavancas auxotônicas acopladas a transdutores isotônicos de músculo liso (Harvard) e registradas em um polígrafo de 6 canais (Watanabe, modelo WTR 381). Após um período de equilíbrio de aproximadamente 80 minutos, foi infundido noradrenalina (3 µM, fluxo de 0.1 ml/min) sobre os tecidos no sentido de produzir contração sub-maximal dos segmentos de corpos cavernosos. A liberação de produtos de ciclooxigenase foi inibida pela infusão contínua de indometacina (6 µM). Os segmentos de corpos cavernosos foram então calibrados injetando-se (bolus) o nitrovasodilatador gliceriltrinitrato. Os agonistas (histamina e acetilcolina) foram injetados na forma de bolus. Os antagonistas de receptores histaminérgicos H₁ e H₂ (mepiramina e cimetidina, respectivamente) foram administrados na forma de infusão (fluxo de 0.1 ml/min) por pelo menos, 10 minutos antes da adição dos agonistas.

Estudo *in vivo*

O estudo foi aprovado pelo Comissão de Ética do Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Pacientes

Foram estudados 38 pacientes com o diagnóstico clínico-laboratorial de impotência psicogênica. A altura e o peso médio dos pacientes foi de 1.73 metros e 74.7 quilos, respectivamente. A idade dos pacientes variou de 20 a 66 anos (mediana 37 anos). O critério de seleção dos pacientes foi:

1. História clínica de impotência sexual;
2. Ausência de doenças cardíacas, hepáticas, renais, pulmonares, neurológicas, gastrointestinais e hematológicas, determinadas por anamnese e exame físico;
3. Níveis normais dos hormônios: folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH), prolactina, testosterona livre, testosterona total e glicose plasmática. Os níveis de LH, FSH, prolactina, testosterona livre e total foram determinados por radioimunoensaio utilizando "kits" comerciais disponíveis. O nível de glicose plasmática foi determinada pela técnica de ortotoluidina;
4. Estudo normal da Tumescência peniana noturna (TPN), determinada pela fita de TPN*, "Snap-Gauge Band" (Anders *et al.*, 1983). O dispositivo de TPN é formado por 3 bandas plásticas que se rompem com diferentes forças de ereção peniana (90, 120, 150 mmHg). Os pacientes foram orientados para colocar a fita de TPN com tensão adequada na parte média do pênis durante 3 noites consecutivas. O estudo de TPN foi considerado normal quando houve ruptura de duas ou mais bandas plásticas durante o sono.
5. Avaliação neurológica normal, segundo laudo realizado pela disciplina de neurologia através do exame clínico e laboratorial. O exame laboratorial foi realizado apenas nos pacientes com história clínica sugestiva de neuropatia. O exame laboratorial consistiu na realização de eletromiografia perineal e pesquisa do reflexo bulbo cavernoso.
6. Exame normal das artérias penianas, determinada pelo índice pênis-braço (IPB) em repouso e após exercício (Engel *et al.*, 1978; Goldstein *et al.*, 1982; Sacks, 1983; Puech-Leão *et al.*, 1983). O IPB foi determinado pela razão da pressão sistólica da artéria braquial, determinada por esfigmomanômetro padrão, e pressão sistólica das artérias dorsais e profundas do pênis, determinada por esfigmomanômetro pediátrico de 2.5 cm colocado na base do pênis e estetoscópio ultra-som Doppler de 9 MHz* (Abelson, 1975; Kempczinski *et al.*, 1979; Morgan & Pryor, 1980). O índice pênis-braço em repouso foi considerado normal quando era igual ou maior que 0.8 e após exercício não havia queda superior a 0.15 (Abelson, 1975; Engel *et al.*, 1978; Kempczinski, 1979; Goldstein *et al.*, 1982; Sacks, 1983; Puech-Leão *et al.*, 1983).
7. Mecanismo de veno-oclusão dos corpos cavernosos normais, determinado pela cavernosometria de gravidade (Puech Leão *et al.*, 1990). A cavernosometria de gravidade foi realizada 15 minutos após a injeção

intracavernosa de 50 mg de cloridrato de papaverina usando agulha 27G. Ao final deste tempo, o examinador avaliava a ereção quanto à rigidez. Quando a ereção era considerada total, o exame era encerrado e se o paciente apresentasse outros resultados normais, era incluído neste estudo. Caso contrário, ambos os corpos cavernosos eram puncionados no terço médio da haste peniana, após antissepsia do pênis com álcool iodado, com dispositivo intravenoso com agulha de calibre 19G. As agulhas percorriam trajeto oblíquo, atentando-se para que as punções fossem feitas em pontos diferentes ao longo do eixo longitudinal do pênis. A cada um dos dispositivos foi conectado um equipo de infusão venosa. Os dois equipos, cheios com solução de cloreto de sódio a 0.9%, eram estendidos verticalmente até uma altura de 140 cm acima do púbis do paciente. Um dos equipos era conectado a um frasco de solução salina, que servia como fonte de infusão a pressão constante. O outro dispositivo era mantido aberto para o ar ambiente e tinha a função de medir a pressão intracavernosa, em cm H₂O. Inicialmente, media-se a pressão IC basal. A seguir, iniciando-se a infusão, a pressão IC começava a subir até estabilizar-se. Este nível determinava a pressão intracavernosa com infusão (Puech-Leão, 1987). A cavernosometria de gravidade foi considerada normal quando a pressão intracavernosa de infusão era igual ou superior a 110 cm H₂O (Puech-Leão *et al.*, 1990).

Injeções IC de papaverina

Após antissepsia do pênis com álcool iodado, foi realizada a injeção de 50 mg de cloridrato de papaverina na forma de bolus no corpo cavernoso direito usando-se agulha calibre 27G à 1cm do sulco bálano-prepucial. Imediatamente após a injeção, a base do pênis foi clampeada manualmente por 2 minutos.

Injeções IC de histamina

Uma semana após a injeção de papaverina, foi realizado a injeção de 30 µg/ml de histamina, diluída (1:1 v/v) em tampão fosfato (pH= 7.2), na forma de bolus no corpo cavernoso direito usando agulha 27G à 1cm do sulco bálaro-prepucial. Imediatamente após a injeção, a base do pênis foi clampeada manualmente por 2 minutos. Se houvesse ereção total o exame era interrompido e os dados anotados. Entretanto, se não fosse observado ereção total uma segunda injeção de 60 µg/ml de histamina foi realizada, após 30 minutos, da mesma forma descrita anteriormente.

Avaliação da resposta erétil

As respostas eréteis foram avaliadas pelo urologista e classificadas em 4 graus: ausência de ereção, tumescência peniana, ereção parcial e ereção total.

Tratamento dos pacientes com antagonistas de receptores histaminérgicos H₁

Oito pacientes foram selecionados para o tratamento com astemizol (antagonista H₁) na dose de 10 mg, uma vez ao dia durante 7 dias. Uma semana após os pacientes foram submetidos a Injeção IC de 60 µg de histamina.

Tratamento dos pacientes com antagonistas de receptores histaminérgicos H₂

Quatro pacientes foram selecionados para o tratamento com cimetidina (antagonista H₂) na dose de 800 mg, uma vez ao dia durante 7 dias. Uma semana após os pacientes foram submetidos a Injeção IC de 60 µg de histamina.

Análise estatística

As respostas relaxantes da histamina e acetilcolina (médias $\pm$ erro padrão das médias) foram calculadas tomando-se o relaxamento máximo induzido pelo gliceriltrinitrato como 100%. Os resultados foram avaliados pelo teste t de Student pareado considerando-se $p < 0.05$ como significante.

RESULTADOS

Estudo *in vitro*

Histamina, nas concentrações de 3 a 100 μg ($n=11$), causou relaxamento dependente da dose nos segmentos de corpos cavernosos humanos (Figura 1). O tratamento dos tecidos com o antagonista H_1 , mepiramina (1 μM), potencializou em $67 \pm 26\%$ ($p<0.05$) as respostas relaxantes da histamina, mas não modificou o relaxamento causado pela acetilcolina (Figura 1). A infusão do antagonista H_2 cimetidina (5 μM) inibiu em $60 \pm 5\%$ ($n=3$, $p<0.05$) o relaxamento induzido pela histamina, mas não modificou o relaxamento evocado pela acetilcolina (Figura 2).

A histamina foi capaz de induzir relaxamento mesmo na presença simultânea de mepiramina (1 μM) e cimetidina (5 μM ; Figura 2).

Estudo *in vivo*

Após injeção intracavernosa de papaverina (50 mg) 25 (66%) pacientes apresentaram ereção total e 13 (34%) obtiveram ereção parcial (21%) ou tumescência peniana (13%). Dos 23 pacientes que receberam a injeção IC de 30 μg de histamina, 3 pacientes (13%) apresentaram ereção total, 5 (22%) ereção parcial e 15 (65%) tumescência peniana. Dos 35 pacientes submetidos a injeção IC de 60 μg de histamina, 9 (26%) apresentaram ereção total, 15 (43%) ereção parcial e 11 (31%) tumescência peniana. O tempo de ereção após a injeção IC de papaverina variou de 5 minutos a 12 horas (média = 200 minutos), entretanto, com a histamina o tempo de ereção foi significativamente menor (variou de 5 a 10 minutos, média = 6.7 minutos). Todos os pacientes referiram dor à injeção IC de papaverina e 5% e 15% dos casos apresentaram hematoma superficial e priapismo, respectivamente. Os pacientes submetidos a injeção IC de histamina não apresentaram dor ou qualquer efeito colateral sistêmico ou local. Os resultados acima estão sumarizados nas tabelas 1 e 2.

Tratamento com antagonista H₁

Antes do tratamento com astemizol, 1 (13%) paciente apresentou ereção total, 5 (62%) ereção parcial e 2 (25%) tumescência peniana após a injeção IC de histamina (60 µg). Todos estes pacientes obtiveram ereção total com injeção IC de papaverina. Uma segunda injeção IC de histamina (60 µg) realizada no último dia do tratamento não alterou a resposta erétil obtida previamente.

Tratamento com antagonista H₂

Antes do tratamento com cimetidina, todos os pacientes apresentaram ereção total com histamina (60 µg). A injeção IC de histamina (60 µg) realizada no último dia de tratamento causou ereção total em 2 pacientes; os outros 2 apresentaram ereção parcial ou tumescência peniana.

DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstram que a histamina causa relaxamento da musculatura lisa do corpo cavernoso *in vitro* e induz a ereção peniana *in vivo* quando utilizada por via IC em seres humanos. Adaikam & Karim (1977) foram os primeiros a descrever a presença de receptores H₁ (contraturantes) e H₂ (relaxantes) no tecido erétil do corpo cavernoso humano, sugerindo ser a ação eretogênica da histamina um fenômeno mediado por receptores H₂. Estes autores utilizaram na investigação tecido cavernoso sem indução de tônus. Nossos experimentos foram realizados em tecido cavernoso com tônus induzido, visto acreditarmos que esta circunstância representa mais fidedignamente o que ocorre *in vivo*. A resposta contraturante induzida pela histamina no tecido cavernoso foi mediada por receptores H₁, pois a resposta relaxante evocada pela histamina foi efetivamente potencializada pela mepiramina (bloqueador H₁). Assim, podemos concluir que a ativação de receptores H₁ causa principalmente contração desta musculatura. No entanto, nossos resultados indicam que o relaxamento evocado pela histamina no tecido cavernoso é parcialmente mediado por receptores H₂, pois a resposta relaxante induzida pela histamina não foi completamente inibida pela presença de antagonistas de receptores histaminérgicos H₁ e H₂. Portanto, há evidências que um outro receptor, possivelmente H₃, possa estar envolvido na resposta relaxante deste tecido a histamina. O receptor H₃ da histamina foi descoberto inicialmente em cérebro de rato (Arrang *et al.*, 1987; Van der Werf *et al.*, 1987) e, posteriormente, nos nervos de íleo da cobaia (Trzeciakowski, 1987), artéria mesentérica (Ishikawa & Sperelakis, 1987) e vias aéreas humanas (Ichinose & Barnes, 1989). Recentemente, foi descrito dois subtipos de receptores H₃, designados H_{3A} e H_{3B}, com diferentes sensibilidades aos antagonistas H₃, tioperamina e burimamida (West *et al.*, 1990). A ativação de receptores H₃ causa relaxamento dependente de endotélio na artéria cerebral média de coelho e liberação de prostaciclina (Ea Kim *et al.*, 1992). Mesmo sabendo que o EDRF está envolvido na ereção peniana e que a histamina pode liberar EDRF, é necessário novos estudos para se esclarecer se a resposta erétil induzida pela histamina é mediada por EDRF ou através da modulação de outros sistemas neuroefetores.

Para que uma substância seja considerada como mediador de um fenômeno *in vivo*, é necessário que a mesma preencha uma série de critérios, a saber:

- i - presença desta substância no órgão responsável pelo fenômeno
- ii - liberação desta substância para ocorrência do fenômeno
- iii - a inibição da liberação da substância, ou seu antagonismo com o uso de antagonistas, inibe a ocorrência do fenômeno
- iv - uso desta substância causa a ocorrência do fenômeno
- v - fármacos que inibem a destruição da substância potencializam o fenômeno estudado.

Em relação a presença da histamina no pênis, há evidências histológicas da existência de mastócitos tanto no corpo cavernoso como no corpo esponjoso de pênis de humanos (Nahoum *et al.*, 1988). Conforme o citado acima, sendo o mastócito uma célula que contém em seus grânulos grande quantidade de histamina, podemos concluir que a histamina está presente no tecido erétil.

Em relação ao segundo critério, ou seja, detecção da liberação de histamina durante a ereção, não temos evidência até o momento. Interessante notar, em alguns trabalhos, o aumento da concentração IC de VIP, *in vivo*, durante ereções induzidas farmacologicamente ou por estímulo tátil do pênis (Ottesen *et al.*, 1984; Dixon *et al.*, 1984; Steers, 1992), porém, estes resultados não foram observados por outros autores (Kiely *et al.*, 1987).

Em relação ao terceiro critério, inibição da liberação de histamina ou antagonismo de sua ação, temos algumas evidências. Por exemplo, conforme discutido acima, o uso de mepiramina *in vitro* potencializou o efeito relaxante da histamina. Nossos resultados utilizando administração por via oral de antagonista de H₁ não demonstrou efeito potencializador da histamina *in vivo*. Uma possível explicação é que a biodisponibilidade do antagonista no corpo cavernoso quando administrado por via oral seja pequena. Interessante notar que Adaikam *et al.*, 1992, relataram que uso *in vivo* da mepiramina potencializou o efeito da ereção induzida por histamina em 1 paciente.

Nossos resultados demonstram conclusivamente que o uso intracavernoso de histamina pode induzir a ereção total em seres humanos com disfunção sexual. Entretanto, outras substâncias descritas como possíveis mediadores da ereção peniana induzem a diferentes respostas eréteis. No caso do VIP, apesar de evidências anatômicas demonstrarem a presença de fibras

nervosas do corpo cavernoso contendo VIP, a injeção IC em voluntários ou portadores de disfunção sexual induz a tumescência peniana, e não ereção total, a menos que um estímulo visual ou tátil ocorra (Wagner & Gestenberg, 1987; Kiely *et al.*, 1989; Roy *et al.*, 1990). O mesmo ocorre com a injeção IC de CGRP em pacientes com disfunção sexual, induz somente a tumescência peniana, a menos que o CGRP seja utilizado em associação com a PGE₁ (Stief *et al.*, 1991). Assim, dentre as substâncias endógenas propostas como possíveis mediadores da ereção peniana a histamina pode ser considerado um forte candidato a mediador. Entretanto, o mecanismo na qual a histamina induz a ereção peniana não está claro. Sabemos que os mastócitos contêm em seus grânulos altas concentrações de histamina e que na pele e outros tecidos do organismos os mesmos são liberados durante reações imuno-alérgicas e não imunológicas (Benyon *et al.*, 1989; Theoharides, 1990). Os mastócitos, considerados originalmente como histiócitos, são derivados da medula óssea e entram nos tecidos como formas imaturas diferenciando-se posteriormente. Pelo menos, três tipos de mastócitos maduros são identificados com características bioquímicas, morfológicas e funcionais distintas que são: serosos (pele, peritônio e pulmão), mucosos (nasal e gastrointestinal) e cerebrais (dural e parenquimatoso) (Theoharides, 1990). Os mastócitos são necessários nas reações de hipersensibilidade imediata através da liberação de numerosos mediadores biológicos em resposta a imunoglobulina E e antígeno (Kalinin, 1989). A ativação de mastócitos pode ocorrer na presença de anafilotoxinas, drogas, neuropeptídeos e certos hormônios (Theoharides, 1990). Evidências anatômicas demonstraram uma íntima proximidade entre os mastócitos e as terminações nervosas da pele humana, e que os neuropeptídeos VIP, substância P, somatostatina induzem a degranulação de mastócitos e a liberação de histamina alterando a permeabilidade microvascular (mastócito dependente) (Matsuda *et al.*, 1989; Church *et al.*, 1989; Benyon *et al.*, 1989; Yano *et al.*, 1989). Desta forma, acredita-se que os mastócitos sejam uma conexão entre o sistema imune, endócrino e nervoso, atuando portanto como regulador da liberação de mediadores na pele humana. Em pacientes com rinite hipertrófica crônica não alérgica demonstrou-se que a inervação parassimpática aumenta a densidade de mastócitos, níveis de histamina e atividade da histidina-decarboxilase (Rucci *et al.*, 1989). Assim, sabendo-se que o estímulo de raízes nervosas parassimpáticas induzem a ereção peniana em animais e seres humanos presumimos que durante a ereção peniana os mastócitos

estimulados por nervos colinérgicos e NANC (fibras nervosas sensitivas do tipo C) dos corpos cavernosos sofrem degranulação e liberam altas concentrações de histamina que mediam ou induzem o relaxamento da musculatura lisa arterial e dos sinusóides cavernosos induzindo a ereção peniana.

Conforme o descrito acima, cremos ter apresentado evidências suficientes para propor a histamina como possível mediador da ereção peniana em humanos. Entretanto, estudos mais profundos com dosagem da concentração plasmática de histamina durante o fenômeno de ereção, utilização IC de antagonistas H₁ e H₂ e o uso de agonistas de receptores H₂ e H₃, são necessários para uma melhor caracterização do papel fisiológico e potencial terapêutico dos receptores histaminérgicos na ereção peniana. Em relação ao potencial terapêutico acreditamos que a histamina, isoladamente, pouco possa contribuir no tratamento dos pacientes com disfunção sexual, pois a histamina, ao contrário da papaverina, induz ereção total em pequeno número de pacientes e quando a ereção está presente é fugaz. Apesar da alta incidência de complicações e do valor limitado do teste de ereção fármaco-induzida com o uso da papaverina no diagnóstico dos pacientes com disfunção sexual, utilizamos a mesma em nosso serviço devido a droga ser produzida em nosso país e adquirida a um custo reduzido.

ABSTRACT

1. The erotogenic responses caused by intracavernous injections of histamine (30–60 μ g) in 38 male psychogenic impotent patients have been investigated. These effects were compared to the classical erectile substance papaverine (50 mg). The relaxant actions of histamine were also investigated in vitro in human corpus cavernosum obtained from 7 patients submitted to prosthesis implantation.

2. Histamine (30 μ g) caused full erection in 13% of the patients whereas 87% had partial erection or tumescence. Higher dose of histamine (60 μ g) caused full erection in 26% of the patients whereas 74% had partial erection or tumescence. Papaverine induced full erection in the majority of the patients (66%). In contrast to papaverine, the time of erection induced by histamine was remarkably shorter (mean: 200 and 6.5 min, respectively). The penile erections induced by papaverine was associated with complications such as pain (100%), hematoma (5%) and priapism (15%). Histamine did not induce any complications.

3. Treatment of 8 male psychogenic impotent patients with the histamine H₁ receptor antagonist astemizol (10 mg p.o once daily for one week) did not affect histamine-induced erotogenic actions.

4. In vitro studies demonstrated that histamine (3–100 μ g) caused dose-dependent relaxation of the human corpus cavernosum strips which were significantly inhibited by cimetidine (5–10 μ M). The histamine H₁ receptor antagonist mepyramine (1 μ M) potentiated histamine-induced relaxations. The co-infusion of both mepyramine and cimetidine did not abolish histamine-induced relaxations.

5. Our results indicate that histamine may be considered a physiological mediator of human penile erection. The erectogenic actions of histamine are due to H₂ receptors activation although another histamine receptor activation, possibly H₃, seems to be involved. Furthermore, our study suggests that histamine could be a valuable tool in the diagnosis of erectile dysfunction, and we have questioned if the therapeutic use of H₁ and H₂ agonist could represent some benefit effect in the patients with erectile dysfunction.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abelson, D. (1975). Diagnostic value of the penile pulse and blood pressure: a Doppler Study of Impotence in Diabetics. *J. Urol.*, **113**, 636.

Aboseif, S.R. & Lue, T.F. (1988). Fundamentals and hemodynamics of penile erection. *Cardiovasc. Intervent. Radio.*, **11**, 191.

Adaikam, P. & Karim, S.M.M. (1977). Effects of histamine on the human penis muscle in vitro. *Eur. J. Pharmacol.*, **45**, 2615.

Adaikan, P.G., Kottegoda, S.R. & Ratnam, S.S. (1986). Is Vasoactive intestinal polypeptide the principal transmitter involved in human penile erection? *J. Urol.*, **135**, 638.

Adaikan, P.G., Karim, S.M.M. (1981). Adrenoreceptors in the human penis. *J. Auton. Pharmacol.*, **1**, 199.

Adrian, T.E., Gu, J., Allen, J.M., Tatemoto, K., Polak, J.M. & Bloom, S.R. (1984). Neuropeptide Y in the human male genital tract. *Life Sci.*, **35**, 2643.

Anders, E.K., Bradley, W.E. & Krane, R.J. (1983). Nocturnal penile rigidity measured by the snap-gauge band. *J. Urol.*, **129**, 964.

Andersson, P.O., Bjornberg, J., Bloom, S.R., et al., (1987). Vasoactive intestinal polypeptide in relation to penile erection in the cat evoked by pelvic and hypogastric nerve stimulation. *J. Urol.*, **138**, 419.

Andersson, P.O., Bloom, S.R. & Mellander, S. (1984). Haemodynamics of pelvic nerve induced penile erection in the dog: possible mediation by vasoactive intestinal polypeptide. *J. Physiol.*, **350**, 209.

Andersson, K.-E., Hedlund, H., Mattiasson, A., Sjögren, C. & Sundler, F. (1983). Relaxation of isolated human corpus spongiosum induced by vasoactive intestinal polypeptide, substance P, carbachol and electrical field stimulation. *World Journal of Urology*, **1**, 203 - 208.

Andersson, K.-E. & Holmquist, F. (1990). Mechanisms for contraction and relaxation of human penile smooth muscles. *International Journal of Impotence Research*, **2**, 209.

Arrang, J.M., Garbarg, M., Lancelot, J.C., Lecomte, J.M., Pollard, H., Robba, M., Schunack, W. & Schwartz, J. C. (1987). Highly potent and selective ligands for histamine H₃-receptors. *Nature*, **327**, 117.

Azadzi, K. M., Kim, N., Brown, M.L., Goldstein, I., Cohen, R.A. & Saenz de Tejada, I. (1992). Endothelium-derived nitric oxide and cyclooxygenase products modulate corpus cavernosum smooth muscle tone. *J. Urol.*, **147**, 220.

Benyon, R.C., Robison, C. & Church, M.K. (1989). Differential release of histamine and eicosanoids from human skin mast cells activated by IgE-dependent and non-immunological stimuli. *Br. J. Pharmacol.*, **97**, 898.

Benson, G.S., McConnell, J., Lipshultz, L.I., Corriere, J.N.Jr. & Wood, J. (1980). Neuromorphology and neuropharmacology of the human penis: an in vitro study. *J. Clin. Invest.*, **65**, 506.

Benson, G.S. (1983). Penile erection in search of a neurotransmitter. *World J. Urol.*, **1**, 209.

Blanco, R., Saenz de Tejada, I., Goldstein, I., Krane, R.J., Wotiz, H.H. & Cohen, R.A. (1988). Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum. II. Acetylcholine synthesis. *Am. J. Physiol.*, **254**, (Heart Circ. Physiol.23) H468.

Bors, E., Comarr, A.E. (1960). Neurological disturbances in sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury. *Urol. Surv.*, **10**, 191.

Bottazi, F. (1916). Recherches sur Le 'M-retractor penis' et sur d'autres préparations musculaires lisses. *Arch. Ital. Biol.*, **65**, 265

Bredt, D.S., Hwang, P.M. & Snyder, S.H. (1990). Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature*, **347**, 768.

Brindley, G.S. (1983). Cavernosal alpha-blockade: a new technique for investigating and treating erectile impotence. *Br.J. Psychiat.*, **143**, 332.

Brindley, G.S. (1986). Pilot experiments on the actions of drugs injected into the human corpus cavernosum penis. *Br. J. Pharmacol.*, **87**, 495.

Burnett, A.L., Lowenstein, C.J., Bredt, D.S., Chang, T.S.K., Snyder, S.H. (1992). Nitric oxide: A physiologic mediator of penile erection. *Science*, **257**, 401.

Calabrisi P. (1956). The nerve supply of the erectile cavernous tissue of the genitalia in the human embryo and fetus. *Anat. Rec.*, **125**, 713.

Carati, C.J., Creed, K.E., Keogh, E.J.H. (1987). Autonomic control of penile erection in the dog. *J. Physiol.*, **384**, 525.

Carati, C.J., Goldie, R.G., Warton, A. et al. (1985). Pharmacology of the erectile tissue of the canine penis. *Pharmacol. Res. Comm.*, **17**, 951.

Cherry, P.D., Furchgott, R.F., Zawadzki, V.J. & Jothianadan, D. (1982). Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **79**, 2106.

Christ, G., Stone, B. & Melmam, A. (1990). Age dependent variation in affinity and efficacy of Phenylephrine-induced contraction mediated by activation of alpha1-adrenoceptor in isolated human erectile tissue. *Int. J. Impotence Res.*, **2**, 37.

Church, M.K., Lowman, M.A., Robison, C., Holgate, S.T., Benyon, R.C. (1989) Interaction of neuropeptides with human mast cells. *Int. Arch Allergy Appl Immunol.*, **88**, 70 .

Cocks, T.M. & Angus, J.A. (1983). Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin. *Nature*, **305**, 627.

Conti, G. (1952). L'erection du penis human et ses basis morphologicovasculaires. *Acta Anat.*, **14**, 217.

Crowe, R., Lincoln, J., Blacklay, P.F. et al.,(1983). Vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactive nerves in diabetic penis: a comparison between streptozotocin treated rats and man. *Diabetes*, **32**, 1075.

Dail, W. G., McGuffee, L., Minorsky, N. & Little, S. (1987). Responses of smooth muscle strips from penile erectile tissue to drugs and transmural nerve stimulation. *Journal of Autonomic Pharmacology*, **7**, 287.

Dail, W.G., Manzanares, K., Mou, M.A. & Miorsky, N. (1985). The hypogastric nerve innervates a population of penile neurons in the pelvic plexus. *Neuroscience*, **16**, 1041.

de Groat, W.C. & Steers, W.D. (1988). Neuroanatomy and neurophysiology of penile erection. In: Tanagho, E.A., Lue, T.F., McClure, R.D. eds. *Contemporary management of impotence and infertility*. Baltimore. Williams & Wilkins, 39.

de Nucci, G., Thomas, R., D'Oleas-Juste P., Antunes, E., Walder, C., Warner, T.D. & Vane, J.R. (1988). Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removals in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium derived relaxing factor. *Proc Natl. Acad. Sci. USA* **85**, 9797.

Dixon, A.F., Kendrick, K.M., Blank, M.A. et al. (1984). Effects of tactile and electrical stimuli upon release of vasoactive intestinal polypeptide in the mammalian penis. *J. Endocrinol.*, **100**, 249.

Dorr, L.D. & Brody, M.J. (1967). Hemodynamic mechanisms of erection in the canine penis. *Am. J. Physiol.*, **213**, 1526.

Ea Kim., Javellaud, J. & Oudart, N. (1992). Endothelium-dependent relaxation of rabbit middle cerebral artery to a histamine H₃-agonist is reduced by inhibitors of nitric oxide and prostacyclin synthesis. *Br. J. Pharmacol.*, **105**, 103.

EK, A., Bradley, W.E. & Krane, R.J. (1983). Nocturnal penile rigidity measured by Snap-Gauge band. *J. Urol.*, **129**, 964.

Engel, G., Burnham, S.J. & Carter, M.F. (1978). Penile Blood Pressure in the evaluation of erectile Impotence. *Fertil. & Steril.*, **30**, 687.

Fasolo, C.B. (1992). Intracavernous injection of acetylcholine in human. *Int. J. Impotence Res.*, **4**, Suppl. 2. A 90.

Finberg, J.P.M. & Vardi, Y. (1990). Modification of penile erection response by adrenoceptor agonists and antagonists in pithed rat. *Int. J. Impotence Res.*, **2**, 43.

Furchgott, R.F. & Zawadzki, J.V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, **286**, 373.

Furlow, W.L. (1985). Prevalence of impotence in the United States. *Med. Aspects Hum. Sex.*, **19**, 13.

Garthwaite, J., Charles, S.L. & Chess-Williams, R. (1988). Endothelium-derived relaxing factor release on activation of NMDA receptors suggests role as intercellular messenger in brain. *Nature*, **336**, 385.

Gibson, A., Mirzazadeh, S., Hobbs, A.J. & Moore, P.K. (1990). L-NG-monomethyl arginine and L-NG-nitro arginine inhibit non-adrenergic, non-cholinergic relaxation of the mouse anococcygeous muscle. *Br. J. Pharmacol.*, **99**, 602.

Godec, C.J. & Bates, H. (1984). Cholinergic receptors in corpora cavernosa. *Urology*, **24**, 31.

Goldstein, I., Siridy, M.B., Nath, R.L. (1982). Vasculogenic impotence: Role of the pelvic steal test. *J. Urol.*, **128**, 300.

Gu, J., Polak, J.M., Probert, L., et al. (1983) Peptidergic innervation of the human male genital tract. *J. Urol.*, **130**, 386.

Hanyu, S., Iwanaga, T., Kano, K., Sato, S. (1987). Mechanism of penile erection in dog. Pressure flow study combined with morphological observation of vascular casts. *Urol. Int.*, **42**, 401.

Hanyu, S. (1988) Morphological changes in penile vessels during erection: the mechanism of obstruction of arteries and veins at the tunica albuginea in dog corpora cavernosa. *Urol. Int.*, **43**, 219.

Hedlund, H. & Andersson, K-E. (1985a). Comparison of the responses to drug acting on adrenoceptors and muscarinic receptors in human isolated corpus cavernosum and cavernous artery. *J. Aut. Pharmacol.*, **5**, 81.

Hedlund, H. & Andersson, K-E. (1985b). Contraction and relation induced by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *J. Urol.*, **134**, 1245.

Hedlund, H. & Andersson, K.E. (1985c). Effects of some peptides on isolated human penile erectile tissue and cavernous artery. *Acta. Physiol. Scand.*, **124**, 413.

Hedlund, H., Andersson, K.E. & Mattiasson, A. (1984). Pre- and post-junctional adreno- and muscarinic receptor functions in the isolated human corpus spongiosum urethrae. *J. Auton. Pharmacol.*, **241**.

Henderson, V.E. & Repke, M.H. (1933). On the mechanism of erection. *Am. J. Physiol.*, **106**, 441.

Holmquist, F., Hedlund, H. & Andersson, K.-E. (1992). Characterization of inhibitory neurotransmission in the isolated corpus cavernosum from rabbit and man. *Physiology*, **449**, 295.

Holzman, S. (1982). Endothelium-induced relaxation by acetylcholine associated with larger rises in cyclic GMP in coronary arterial strips. *J. Cyclic Nucleotide Res.*, **8**, 409 - 419.

Ichinose, M. & Barnes, J.P. (1989). Inhibitory histamine H₃-receptors on cholinergic nerves in human airways. *Eur. J. Pharmacol.*, **163**, 383.

Ignarro, L.J., Buga, G.M., Wood, K.S., Byrns, R.E. & Chaudhuri, G. (1987). Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **84**, 9265.

Ignarro, L.J., Bush, P.A., Buga, G.M., Wood, K.S., Fukuto, J.M. & Rajfer, J. (1990). Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Bioch. Biophys. Res. Commun.*, **170**, 843.

Ishikawa, S. & Sperelakis, N. (1987). A novel class (H₃) of histamine receptors on perivascular nerve terminals. *Nature*, **327**, 158.

Juenemann, K. P., Benedict Yen, T. S., Lue, T. F. & Tanagho, E. A. (1988). The effect of chronic papaverine treatment on simian erectile tissue. In: Proceedings of the Third Biennial World Meeting on Impotence, Boston, Massachusetts, abstract 80.

Juenemann, K.P., Lue, T.F., Luo, J., Jadallah, S.A. Nunno, L.L., Tanagho, E.A. (1987). The role of vasoactive intestinal polypeptide in canine penile erection: a combined in vivo and immunohistochemical study. *J. Urol.*, **138**, 871.

Juenemann, K.P. (1992). Treatment of impotence. In: World Book of Impotence. Ed by T.F. Lue, Smith Gordon, Great Britain.

Kaliner, M., Shelhamer, J.H. and Ottesen, E.A. (1989). Effects of infused histamine: correlation of plasma histamine levels and symptoms. *J. Allergy clin Immunol.*, **69**, 283.

Kempczinski, R.F. (1979). Role of the Vascular Diagnostic Laboratory in the Evaluation of Male Impotence. *Amer. J. Surg.*, **138**, 278.

Kiely, E.A., Blank, M.A., Bloom, S.R. & Williams, G. (1987). Studies on the intracavernosal VIP levels during pharmacologically induced penile erections. *Br. J. Urol.*, **59**, 334.

Kiely, E.A., Bloom, S.R. & Williams, G. (1989). Penile response to intracavernosal vasoactive intestinal polypeptide alone and in combination with other vasoactive agents. *Br. J. Urol.*, **64**, 191.

Kim, N., Azadzi, K.M., Goldstein, I. & Saenz de Tejada, I. (1991). A Nitric Oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J. Clin. Invest.*, **88**, 112.

Kimoto, Y., Kessler, R. & Constantinou, C.E. (1990). Endothelium dependent relaxation of human corpus cavernosum by bradykinin. *J. Urol.*, **144**, 1015.

Kimura, H., Mittal, C.K. & Murad, F. (1975). Activation of guanylate cyclase from rat liver and other tissues by sodium azide. *J. Biol. Chem.*, **250**, 8016.

Kimura, K., Tamura, M., Kawanishi, Y., Imagawa, A. & Kagawa, S. (1990). Prostaglandins as possible neurotransmitter for contraction and relaxation in Human Corpus Cavernosum. *Int. J. Impotence Res.*, **2**, 24.

Kinispel, H.H., Goesse, C. & Beckmann, R. (1991). Basal and Acetylcholine-stimulated nitric oxide formation mediates relaxation of Rabbit Cavernous Smooth Muscle. *J. Urol.*, **146**, 1429.

Kinsey, A.C., Pomeroy, W.B., Martin, C.E. (1948). Age and sexual outlet. In: Kinsey, A.C., Pomeroy, W.B., Martin, C.E. eds. *Sexual behavior in the human male*. Philadelphia: W.B. Saunders., 218.

Kirkeby, J. H., Forman, A., Sorensen, S., Andersson, K.E. (1989). Effects of noradrenaline, 5-hidroxytryptamine and histamine on human penile cavernous tissue and circumflex veins. *Int. J. Impotence Res.*, **1**, 181.

Klinge, E., Sjöstrand, N.O. (1977). Comparative study of some isolated mammalian smooth muscle effectors of penile erection. *Acta Physiol.Scand.*, **100**, 354.

Krane, R.J., I. Goldstein, & I. Saenz de Tejada (1989). Impotence. *N. Engl. J. Med.*, **321**, 1648.

Langley, J.N., Anderson, H.K. (1895) The innervation of the pelvic and adjoining viscera. Part 3. The external generative organs. *Journal of Physiology(Lond)*, **19**, 71.

Levin, R.M., Wein, A. (1980) Adrenergic alpha receptors outnumber beta receptors in human penile corpus cavernosum. *Invest. Urol.*, **18**: 225.

Lepor, H., Gregerman, M., Crosby, R., Mostofi, F.R., Walsh, P.C. (1985) Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: A detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J. Urol.*, **133**: 207.

Lincoln, J., Crowe, R., Blacklay, P.F., et al., (1987) Changes in VIPergic, cholinergic and adrenergic innervation of human penile tissue in diabetic and non-diabetic imotent males. *J. Urol.*, **137**, 1053.

Lue, T.F, Hricak, H., Schmidt, R.A. & Tanagho, E. (1986). Functional evaluation of penile veins by cavernosography in papaverine-induced erection. *J. Urol.*, **135**, 479 - 482.

Lue, T.F. & Tanagho, E.A. (1987) Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *J. Urol.*, **137** , 829 - 836.

Lue, T.F., Tanagho, E.A. (1988a). Functional anatomy and mechanism of penile erection. In: Tanagho, E.A., Lue, T.F., McClure, R.D.F. eds. Contemporary management of impotence and infertility. Baltimore Williams & Wilkins, 39.

Lue, T.F., Tanagho, E.A. (1988b) Hemodynamics of erection. In: Contemporary management of impotence and Infertility. ed by Tanagho, E.A., Lue, T.F. & McClure, R.D., p. 28 - 38, Williams & Wilkins, Baltimore.

Lue, T.F. (1992). Impotence. In: World Book of Impotence. Ed by T.F. Lue, Smith Gordon, Great Britain.

Marletta, M.A., Yoon, P.S., Iyengar, R., Leaf, C.D. & Wishnok, J.S. (1988). Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate. *Biochemistry*, **27**, 8706.

Matsuda, H., Kawakita, K., Kiso, Y., Nakano, T., Kitamura, Y. (1989). Substance P induces granulocyte infiltration through degranulation of mast cells. *J. Immunol.*, **142**, 927.

McCulloch, D.K., Campbell, I.W., Wu, F.C., Prescott, R.J., Clarke, B.F. (1980). The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia.*, **18**, 279.

Morgan, R.J. & Pryor, J.P. (1980) The investigation of Organic Impotence. *Brit. J. Uro.*, **52**, 571.

Murphy, S., Minor, L., Welk, G. & Harrison, D.G. (1990). Evidence for an astrocyte-derived vasorelaxing factor with properties similar to nitric oxide. *J. Neurol. Chem.*, **55**, 349.

Myers, P.R., Minor Jr, R.L., Guerra Jr, R., Bates, J.N. & Harrison, D.G. (1990). Vasorelaxant properties of the endothelium-derived relaxing factor more closely resemble S-nitrosocysteine than nitric oxide. *Nature*, **345**, 161.

Nahoum, C.R.D., Hadler, W.A. & Santana, C.A.R. (1988). Mast cells, histamine and human penile erection. Proceedings of the Third Biennial World Meeting on Impotence, Boston-USA, 147.

Nunez, R., Gross, G.H., Sachs, B.D. (1986) Origin and central projections of rat dorsal penile nerve: Possible direct projection to autonomic and somatic neurons by primary afferents of nonmuscle origin. *J.Comp.Neurol.*, **247**, 417.

Ottesen, B., Wagner, G., Virag, R., Fahrenkrug, J. (1984) Penile erection: possible role for vasoactive intestinal polypeptide as a neurotransmitter. *Br. Med. J.*, **288**, 9.

Palmer, R.M.J., Ferrige, A.G. & Moncada, S. (1987). Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*, **327**, 524.

Palmer, R.M.J., Ashton, D.S. & Moncada, S. (1988). Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature*, **333**, 664 -666.

Penttillä, O., & Vartiainen, A. (1964). Acetylcholine, histamine, %-hydroxytryptamine and catecholamine contents of mamalian penile erectile and urethral tissue. *Acta. Pharmacol. et Toxicol.*, **21**, 145.

Pickard, R.S., Powell, P.H., & Zar, M.A. (1991). The effect of inhibitors of nitric oxide biosynthesis and cyclic GMP formation on nerve-evoked relaxation of human cavernosal smooth muscle. *Br. J. Pharmacol.*, **104**, 755.

Pickard, R.S., Powell, P.H. & Zar, M.A. (1993). Evidence against vasoactive intestinal polypeptide as the relaxante neurotransmitter in human cavernosal smooth muscle. *Br. J. Pharmacol.*, **108**, 497.

Polak, J.M., Gu, J., Mina, S. & Bloom, S.R. (1981). Vipergeric nerves in the penis. *Lancet*, **2**, 217.

Polak, J.M., Bloom, S.R. (1984). Localisation and measurement of VIP in the genitourinary system of man and animals. *Peptides*, **5**, 225.

Puech-Leão, P., Alberts, M.T.V., Puech-Leão, L.E. (1983). Post-exercise penile blood pressure in the diagnosis of vasculogenic impotence. *J. Vasc. Surg.*, **17**, 216.

Puech-Leão, P.- Estudo da competência dos corpos cavernosos no homem pela perfusão com pressão constante. São Paulo, 1987. 61pp. Tese apresentada à faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para concurso a Docência-Livre, junto ao Departamento de Cirurgia.

Puech-Leão, P., Chao, S., Glina, S., Reichelt, A.C. (1990). Gravity cavernosometry- a simple diagnostic test for cavernosal incompetence. *Br. J. Urol.*, **65**: 391.

Rajfer, J.; Aronson, W.J.; Bush, P.A.; Dorey, F.J. & Ignarro, L.J. (1992). Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corrpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *New England J. Med.*, **326**, 90.

Rimele, T.J., Sturm, R.J. & Adams, L.M. (1988). Interaction of neutrophils with vascular smooth muscle: identification of a neutrophil-derived relaxing factor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **245**, 102.

Roy, A.C., Tan, S.M., Kottegoda, S.R. & Ratman, S.S. (1984). Ability of human corpora cavernosa muscle to generate prostaglandins and thromboxanes in vitro. *IRCS Med. Sci.*, **12**, 608.

Roy, J.B., Petrone, R.L. & Said, S.I. (1990). A clinical trial of intracavernous vasoactive intestinal polypeptide to induce penile erection. *J. Urol.*, **143**, 302.

Rucci, L., Massini, E., Arbi-Riccardi, R., Giannella, E., Fioretti, C., Mannaioni, P.F., Borghi-Cirri, M.B., Fini-Storchi, O. (1989). Vidian nerve resection, histamine turnover and mucosal mast cell function in patients with chronic hypertrophic non-allergic rhinitis. *Agents Actions*, **28**, 224.

Sacks, S.A. (1983). Evaluation of impotence: Comprehensive, compassionate approach. *Postgrad. Med.*, **74**, 182.

Saenz de Tejada, I., Goldstein, I., Blanco, R., Cohen, R.A., Krane, R.J. (1985). Smooth muscle of the corpora cavernosae: role in penile erection. *Surg. Forum*, **36**, 623 - 624.

Saenz de Tejada, I., Goldstein, I. & Krane, R.J. (1988a). Local control of penile erection. Nerves, smooth muscle, and endothelium. *Urol. Clin. North Am.*, **15**, 9.

Saenz de Tejada, I., Blanco, R., Goldstein, I., Azadzo, K., A, de las Morenas, Krane, R.J. & Cohen, R.A. (1988b). Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum. I Responses of isolated tissue. *Am.J. Physiol.*, **254**, H459.

Saenz de Tejada, I., Goldstein, I., Azadzo, K., Krane, R.J. & Cohen, R.A. (1989). Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N.Engl. J. Med.* **320**, 1025.

Saenz de Tejada I. (1992). Local control of penile erection. In: World Book of Impotence. Ed by T.F. Lue, Smith Gordon, Great Britain.

Salvemini, D., de Nucci, G., Gryglewski, R. & Vane, J.R. (1989). Human neutrophils and mononuclear cells inhibit platelet aggregation by releasing a nitric oxide-like factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 6328.

Salvemini, D., Masini, E., Anggard, E., Mannaioni, P.F. & Vane, J.R. (1990). Synthesis of a nitric oxide-like factor from L-arginine by rat serosal mast cells: stimulation of guanylate cyclase and inhibition of platelet aggregation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **169**, 596.

Schmidt, H.H.H.W., Wittfoht, N.H., Gerlach, J., Prescher, K.E., Klein, M.M. & Niroomand, F. (1988). Arginine is the physiological precursor of endothelium-derived nitric oxide. *Eur. J. Pharmacol.*, **154**, 213.

Shabsigh, R., Fishman, I.J. & Scott, F.B. (1988). Evaluation of erectile impotence. *Urology.*, **32**, 83.

Shirai, M., Sasaki, K. & Rikimaru, A. (1972). Histochemical investigation on the distribution of adrenergic and cholinergic nerve in human penis. *Tohoku J. Exp. Med.*, **107**, 403.

Sidi, A.A., Cameron, J.S., Duffy, L.M. (1986). Intracavernous drug-induced erections in the management of male erectile dysfunction: experience with 100 patients. *J. Urol.*, **135**, 704.

Siroky, M.B. & Krane, R.J. (1983). Neurophysiology of erection. In: *Male Sexual Dysfunction*, edited by R.J. Krane, M.B. Siroky & I. Goldestein. Boston, MA: Little, Brown, pp 9-20.

Steers, W.D. (1992). Current perspectives in the neural control of penile erection In: *World Book of Impotence*. Ed by T.F. Lue p.13-21, Smith Gordon, Great Britain.

Steers, W.D., McConnell, J., Benson, G.S. (1984). Anatomical localization and some pharmacological effects of vasoactive intestinal polypeptide in human and monkey corpus cavernosum. *J. Urol.*, **132**, 1048.

Stief, C.G., Wetterauer, U., Schaebsdau, F.H. & Jonas, U. (1991). Calcitonin-gene-related peptide: A possible role in human penile erection and its therapeutic application in impotent patients. *J. Urol.*, **146**, 1010.

Takanami, M. (1989). The mechanism of blood outflow from the cavernous tissue of human penis by computer graphics. *Jpn J. Urol.*; **80**, 1302.

Testut, L. (1967). *Tratado de anatomia topográfica*. L Testut & O Jacob, eds. Salvat Editores vol. 2, 585.

Theoharides, T.C. (1990). Mast cells: The immune gate to the brain. *Life Sci.*; **46**, 607.

Toda, N. (1984). Endothelium-dependent relaxation induced by angiotensin II and histamine in isolated arteries of dog. *Br. J. Pharmacol.*, **81**, 301.

Trzeciakowski, J. P. (1987). Inhibition of guinea pig ileum contractions mediated by a class of histamine receptor resembling the H₃ subtype. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **243**, 874.

Van Der Werf, J.F., Bast, A., Bijloo, G.J., Van Der Vliet, A. & Timmerman, H. (1987). HA autoreceptor assay with superfused slices of rat brain cortex and electrical stimulation. *Eur. J. Pharmacol.*, **138**, 199.

Vane, J.R. (1964). The use of isolated organs for detecting active substances in the circulating blood. *Br. J. Pharmacol.*, **23**, 360.

Vane, J.R., Aenggard E.E. & Botting R.M. (1990). Regulatory functions of the vascular endothelium. *New Engl.J. Med.*, **323**, 27.

Wagner, G. & Gerstenberg, T.C. (1987). Intracavernosal injection of vasoactive intestinal polypeptide (VIP) does not induce erection in man per se. *World J. Urol.*, **5**, 171.

Wagner, G. Brindley, G.S. (1980). The effect of atropine and c-blockers on human penile erection. In Zorngiotti, A.W., Rossi, G.(eds): *Vasculogenic Impotence*. Springfield: Charles C.Thomas,pp. 77.

Wagner, G. (1981). Erection: physiology and endocrinology. In *Impotence: Physiological, Psychological, Surgical Diagnosis and Treatment*, ed. Wagner G & Green R., pp. 25-36. Plenum Press, New York.

Weiss, H.D. (1972). The physiology of human penile erection. *Ann Intern Med.* **76**: 793.

West, R.E., JR, Zweig, A., Shih, N.-Y., Siegel, M.I., Egan, R.W. & Clark, M. (1990). Identification of two H₃-histamine receptor subtypes. *Mol. Pharmacol.*, **38**, 610.

Willis, E.A., Ottesen, B., Wagner, G., Sundler, F. & Fahrenkrug, J. (1983) Vasoactive intestinal polypeptide (VIP) as a putative neurotransmitter in penile erectio. *Life Sci.*, **33**, 383.

Zawadzki, J.V., Furchgott, R.F. & Cherry, P.D. (1981). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by substance P. *Fed. Proc.*, **40**, 689.

Yanagisawa, M., Kurihara, H., Kimura, S., Tomobe, Y., Kobayashi, M., Mitsui, Y., Yazaki, K.G. & Masaki, T. (1988). A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature Lond.*, **332**, 411.

Yano, H., Wershil, B.K., Arizono, N. & Galli, S.J. (1989). Substance P induced augmentation of cutaneous vascular permeability and granulocyte infiltration in mice is mast cell dependent. *J. Clin. Invest.*, **84**, 1276.

Tabela 1

Respostas eretogênicas induzidas pela injeção intracavernosa de papaverina (50 mg) e histamina (30-60 µg) em 38 pacientes com impotência psicogênica.

Droga	Ereção Total	Tumescência ou ereção parcial	Tempo de ereção (média)
Papaverina (50 mg)	25 (66%)	13 (34%)	5 min -12 h (200 min)
Histamina (30-60 µg)	12 (32%)	26 (68%)	5 -10 min (6.7 min)

Tabela 2

Incidência de complicações causadas pela injeção intracavernosa de papaverina (50 mg) e histamina (30-60 µg) em 38 pacientes com impotência psicogênica.

	Papaverina	Histamina
Dor	100%	zero
Hematomas	5%	zero
Priapismo	15%	zero
Distúrbios sistêmicos	zero	zero

Figura 1

Efeito relaxante induzido pela histamina em segmentos de corpos cavernosos humanos. O tecido de corpo cavernoso foi montado em cascata e perfundido com solução de Krebs aquecida (37°C) e oxigenada ($95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$), conforme descrito em métodos. O gliceril trinitrato (GTN; $5 \mu\text{g}$), acetilcolina (ACh; $20 \mu\text{g}$) e histamina (HIST; $10, 30$ e $100 \mu\text{g}$) relaxaram o tecido erétil humano. Durante infusão com mepiramina ($1 \mu\text{M}$) observamos que as respostas relaxantes induzidas pelo GTN e ACh não foram modificadas; entretanto, o relaxamento induzido pela histamina foi potenciado. O traçado acima é representativo de 3 experimentos realizados.

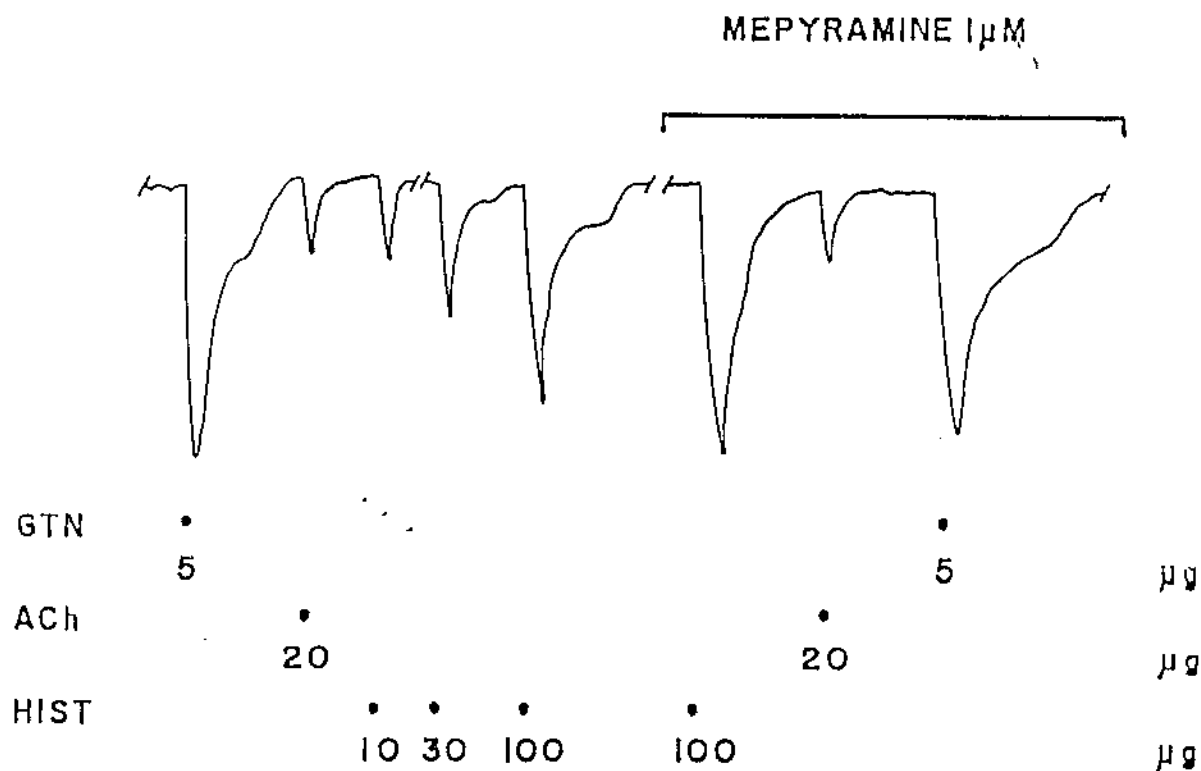


Figura 2

Efeito da cimetidina sobre o relaxamento causado pela histamina em segmentos de corpos cavernosos humanos. O tecido de corpo cavernoso foi montado em cascata e perfundido com solução de Krebs aquecida (37°C) e oxigenada ($95\% \text{O}_2 + 5\% \text{CO}_2$), conforme descrito em métodos. O gliceril trinitrato (GTN; 1 e 10 μg), acetilcolina (ACh; 20 μg) e histamina (HIST; 30 μg) relaxaram o tecido erétil humano. Durante infusão com cimetidina (5 μM) observamos que o relaxamento induzido pelo GTN e ACh não foi modificado; entretanto, o relaxamento induzido pela histamina foi marcadamente inibido. Na presença simultânea de cimetidina (5 ou 10 μM) e mepiramina (1 μM), a histamina ainda produziu uma resposta relaxante. O traçado acima é representativo de 3 experimentos realizados.

