



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOANA PEREIRA DOS REIS**

***DISFUNÇÃO ERÉCTIL: ETIOLOGIA,  
DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE UROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
PROF. DOUTOR ARNALDO JOSÉ DE CASTRO FIGUEIREDO  
DR. FRANCISCO AGOSTINHO ROLO MARQUES OLIVEIRA**

**MARÇO/2012**

# **DISFUNÇÃO ERÉCTIL: ETIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO**

## **ARTIGO DE REVISÃO**

**Joana Pereira dos Reis<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Aluna do 6.º Ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade  
de Medicina da Universidade de Coimbra

**Prof. Doutor Arnaldo José de Castro Figueiredo<sup>2</sup>**

<sup>2</sup> Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Dr. Francisco Agostinho Rolo Marques Oliveira<sup>3</sup>**

<sup>3</sup> Chefe do Serviço de Urologia e de Transplantação Renal dos Hospitais da Universidade de  
Coimbra  
Hospitais da Universidade de Coimbra

## Índice:

Resumo.....	4
Abstract.....	6
Lista de abreviaturas.....	8
Introdução.....	10
Etiologia.....	16
1. Causas vasculogénicas.....	20
2. Causas endócrinas.....	25
3. Causas neurogénicas.....	29
4. Causas respiratórias.....	33
5. Causas medicamentosas.....	34
6. Causas anatómicas ou estruturais.....	35
7. Causas psicogénicas.....	37
Diagnóstico.....	39
1. História clínica.....	39
2. Exame físico.....	41
2.1. Exploração do sistema genito-urinário.....	41
2.2. Exploração do sistema endócrino.....	44
2.3. Exploração do sistema cardiovascular.....	44
2.4. Exploração do sistema neurológico.....	44
3. Exames laboratoriais.....	47
4. Testes de diagnóstico adicionais e avaliação urológica.....	48
4.1. Teste da tumescência peniana nocturna (TPN).....	48
4.2. Teste da injeção intracavernosa.....	50
4.3. Ultrassonografia peniana com doppler colorido (UPDC).....	51

4.4. Cavernosometria/Cavernosografia.....	54
4.5. Arteriografia peniana.....	54
Tratamento.....	57
1. Modificação do estilo de vida e dos factores de risco.....	59
2. Tratamento da disfunção erétil (DE) pós-prostatectomia radical (PR).....	59
3. Causas reversíveis de DE.....	61
3.1. Alterações hormonais.....	61
3.2. DE arteriogénica pós-traumática em doentes jovens.....	61
3.3. DE psicogénica.....	62
4. Tratamento de primeira linha.....	62
4.1. Farmacoterapia oral.....	62
5. Tratamento de segunda linha.....	68
5.1. Aparelho de vácuo.....	68
5.2. Injecções intracavernosas.....	69
5.3. Alprostadil intra-uretral.....	71
6. Tratamento de terceira linha.....	72
6.1 Implantação cirúrgica de prótese peniana.....	72
7. Novas terapêuticas sob investigação.....	73
Considerações finais.....	75
Referências bibliográficas.....	77

## **Resumo:**

### **Introdução:**

A disfunção erétil é um problema sexual comum no homem. A sua incidência aumenta com a idade e afecta até um terço da população masculina ao longo da sua vida. Torna-se, pois, imperativo abordar este tema e promover a sua investigação no sentido de proporcionar aos doentes tratamentos cada vez mais eficazes e com menos efeitos adversos.

### **Objectivos:**

O objectivo do presente trabalho consiste em abordar a etiologia da disfunção erétil, os meios diagnósticos e os tratamentos actualmente disponíveis. Para tal, procedeu-se à pesquisa na Pubmed e Medscape de artigos científicos, entre 2000 e 2011, bem como à revisão de literatura médica adicional considerada relevante.

### **Desenvolvimento:**

A disfunção erétil caracteriza-se pela incapacidade persistente de alcançar ou manter uma erecção peniana adequada para uma relação sexual satisfatória. Estima-se que afecte aproximadamente 150 milhões de homens a nível mundial, predominando a partir dos 50 anos.

A etiologia da disfunção erétil é complexa e por vezes multifactorial. Ela encontra-se na maioria das vezes associada a patologias relacionadas com a função do endotélio vascular, podendo inclusive ser um indicador precoce de doença cardiovascular.

Os últimos avanços na fisiopatologia desta situação mostram que a disfunção endotelial desempenha um papel fundamental na ocorrência de disfunção erétil.

A história clínica e o exame físico do doente permitem fazer o diagnóstico na maioria dos casos. Testes diagnósticos adicionais podem ser necessários em alguns casos específicos.

A terapêutica farmacológica, fundamentalmente à custa dos inibidores da fosfodiesterase-5 e testosterona, constitui o tratamento de primeira linha na disfunção erétil. A auto-injecção intracavernosa e o aparelho de vácuo constituem terapias de segunda linha. Em caso de ineficácia das terapêuticas anteriores, pode estar indicada a colocação de uma prótese peniana.

### **Conclusão:**

A disfunção erétil é um problema clínico importante que deve ser explorado em qualquer homem com mais de 40 anos ou que tenha doença cardiovascular, podendo constituir a primeira manifestação desta patologia. Múltiplos estudos têm mostrado a correlação entre a disfunção erétil e a disfunção endotelial, o que tem permitido uma melhor compreensão da fisiopatologia da doença.

A história clínica e o exame físico continuam a ser os principais meios diagnósticos na maioria dos casos.

Os inibidores da fosfodiesterase-5 constituem o tratamento de primeira linha, estando os restantes reservados para doentes refractários a esta terapêutica. Alguns estudos têm sido realizados no sentido de investigar possíveis tratamentos futuros para a disfunção erétil, através de novos fármacos ou da terapia génica.

### **Palavras-chave:**

Disfunção erétil, Etiologia; Diagnóstico; Tratamento.

**Abstract:**

**Introduction:**

Erectile dysfunction is a common sexual problem in men. The incidence increases with age and affects up to one third of men throughout their lives. It is therefore imperative to address this issue and promote its research to offer patients more effective treatments with fewer adverse effects.

**Objectives:**

The aim of this work is to approach the etiology of erectile dysfunction, diagnosis and treatment options currently available. For this purpose, a research of scientific journals, between 2000 e 2011, was made in Pubmed and Medscape, as well as additional review of medical literature considered relevant.

**Development:**

Erectile dysfunction is defined as the persistent inability to achieve or maintain an erection sufficient for satisfactory sexual performance. It is estimated that approximately 150 million people are affected by this sexual disfunction, which occurs predominantly from the age of 50 years.

The etiology of erectile dysfunction is complex and sometimes multifactorial. It is most often associated with disorders related to vascular endothelium, and it may even be an early marker for cardiovascular disease.

The recent developments in the pathophysiology of this situation show that endothelial dysfunction plays a key role in the occurrence of erectile dysfunction.

The clinical history and physical examination of the patient allows the diagnosis in most cases. Additional diagnostic tests may be needed in some specific cases.

Pharmacotherapy, mainly at the expense of phosphodiesterase-5 inhibitors and testosterone, is the first-line therapy for erectile dysfunction. Intracavernous injection and vacuum erection device are the second-line therapies. When there is a lack of efficacy with previous treatment options, a penile prosthesis implantation may be indicated.

### **Conclusion:**

Erectile dysfunction is a significant clinical problem and it should be explored in any man who is over 40 years of age or has cardiovascular disease. It may even be the first clinical manifestation of this pathology.

Several studies have shown a correlation between erectile and endothelial dysfunction, which has allowed a better understanding of the pathophysiology of the disease.

Clinical history and physical examination are still the main diagnosis methods for erectile dysfunction.

Phosphodiesterase-5 inhibitors are the first-line therapy and the other treatment options are reserved for patients who do not respond to oral pharmacotherapy. Some studies have been done to investigate possible future treatments for erectile dysfunction, through new drugs or gene therapy.

### **Keywords:**

Erectile dysfunction, Etiology, Diagnosis, Treatment.



## Lista de abreviaturas:

AGEs – Produtos finais de glicosilação avançada

ARA – Antagonista dos receptores de angiotensina II

AUA – *American Urological Association*

cAMP – Monofosfato cíclico de guanosina

BCC – Bloqueador dos canais de cálcio

cGMP – Monofosfato cíclico de guanosina

DAC – Doença arterial coronária

DE – Disfunção erétil

DP – Doença de *Peyronie*

DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crónica

EAU – *European Association of Urology*

EM – Enfarte do miocárdio

EMA – *European Medicines Agency*

eNOS – Óxido nítrico sintetase endotelial

ET1 – Endotelina-1

FDA – *Food and Drug Administration*

GnRH – Hormona libertadora da gonadotropina

HBP – Hipertrofia benigna da próstata

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HTA – Hipertensão arterial

IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina

IIEF-5 – *International Index Erectile Function 5 item version*

IMC – Índice de massa corporal

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LUTS – Sintomas do tracto urinário inferior

MMAS - *Massachussetts Male Aging Study*

NHLS - *National Health and Social Life Survey*

nNOS – Óxido nítrico sintetase neuronal

NO – Óxido nítrico

NOS – Óxido nítrico sintetase

O<sub>2</sub><sup>-</sup> - Anião superóxido

PAF – Polineuropatia amiloidótica periférica

PDE - Fosfodiesterase

PGE1 – Prostaglandina E1

PKG – Proteína cinase K

PR – Prostatectomia radical

PSA – Antígeno específico da próstata

REM – *Rapid Eye Movement*

SDT – Síndrome de deficiência de testosterona

SHBG – Globulina de ligação à hormona sexual

SHIM – *Sexual Health Inventory for Males*

SOAS – Síndrome Obstrutivo da Apneia do Sono

TGF-β1 – Factor de transformação do crescimento beta 1

TPN - Tumescência peniana nocturna

UPDC – Ultrassonografia peniana com doppler colorido

VEGF – Factor de crescimento do endotélio vascular

VIP – Polipeptídeo intestinal vasoactivo

## **Introdução:**

A disfunção erétil (DE) é uma patologia médica comum no homem, afectando aproximadamente 150 milhões de homens a nível mundial. [1] A DE caracteriza-se pela incapacidade persistente de alcançar e/ou manter uma erecção peniana adequada para uma relação sexual satisfatória. [2-11] Apesar de não ser uma doença ameaçadora de vida para o paciente, [2, 3, 12] ela está na maioria das vezes associada a outras doenças importantes e pode ter um impacto significativo na saúde psicossocial do doente, [2] influenciando as suas relações interpessoais, o seu bem-estar e a sua qualidade de vida. [1-4, 12]

Vários estudos epidemiológicos têm sido realizados, mostrando a elevada prevalência e incidência da DE a nível mundial. [2, 3] Num dos principais estudos, o *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS), englobando homens entre os 40 e os 70 anos de idade na área de Boston, nos EUA, a prevalência da DE foi de 52%. [2, 3, 7, 13, 14] A DE completa, definida pela incapacidade total de alcançar ou manter uma erecção peniana adequada durante a estimulação sexual, bem como a ausência de erecções nocturnas, [13] ocorreu em 9.6% dos casos. Por sua vez, a prevalência das DE ligeira e moderada foi de 17.2% e 25.2%, respectivamente. [2, 3, 7, 13, 14] Num outro estudo, o *National Health and Social Life Survey* (NHSLs), com uma amostra representativa de homens e mulheres entre os 18 e os 59 anos de idade, a prevalência de disfunções sexuais (não especificamente a DE) foi de 31%. [3]

Outros problemas sexuais masculinos, como a ejaculação prematura e a perda de libido são também comuns. No estudo NHSLs, 28.5% dos homens entre os 18 e os 59 anos de idade referiram ejaculação prematura, e 15.8% revelaram perda de desejo sexual durante o último ano. Houve referência a ansiedade relativamente ao desempenho sexual em 17% dos casos, e 8.1% dos homens tinham falta de prazer na actividade sexual. [7, 13]

Estes estudos epidemiológicos revelam diferentes resultados na prevalência da DE, o que pode ser explicado pelas diferentes metodologias utilizadas e também pelas diferenças na idade e estatuto socio-económico das populações estudadas. [2, 3]

De referir que todos os estudos demonstram uma forte associação entre a DE e a idade avançada. [2, 13] De facto, a incidência da DE aumenta com a idade, [1, 4-6, 12, 15] sendo predominante a partir dos 50 anos de idade. [1] Há um declínio progressivo da função sexual com o envelhecimento, verificando-se uma diminuição da frequência da actividade sexual global, um aumento do período de latência entre a estimulação sexual e a erecção, assim como uma diminuição da qualidade da erecção e ejaculação. Há também uma diminuição na sensibilidade peniana à estimulação táctil, uma diminuição dos níveis plasmáticos de testosterona e um aumento do tónus muscular cavernoso. [6]

Contudo, a DE não se deve apenas ao envelhecimento fisiológico, sendo a sua etiologia bastante complexa e por vezes multifactorial. [7, 13, 14]

A erecção peniana é um fenómeno neurovascular, controlado por factores psicológicos e hormonais, que requer um sistema nervoso autónomo intacto, um tecido muscular liso viável e células endoteliais funcionais. A interacção entre todos estes componentes celulares é essencial para o processo erétil, pelo que qualquer dano celular e/ou molecular pode resultar em DE. [15]

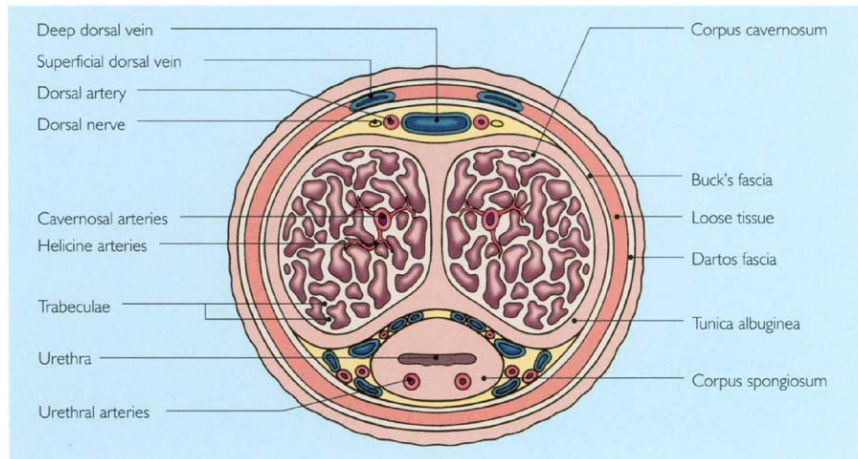
A estimulação sexual conduz à libertação de neurotransmissores pelas terminações dos nervos cavernosos, iniciando-se assim o processo erétil. Sabe-se actualmente que o **óxido nítrico (NO)** é o principal mediador químico da vasodilatação e do relaxamento muscular a nível do corpo cavernoso que conduz à erecção peniana. No entanto, outros neurotransmissores, como por exemplo a acetilcolina, a prostaglandina E1 (PGE1) e o polipeptídeo intestinal vasoactivo (VIP), participam também neste processo. [8-10, 14-16]

O NO é um radical livre produzido, juntamente com a L-citrulina, por acção de uma enzima, a óxido nítrico sintetase (NOS), a partir da L-arginina e do oxigénio. A NOS neuronal (nNOS) e a NOS endotelial (eNOS) são as principais isoformas envolvidas na erecção peniana. A nNOS é encontrada no plexo pélvico e nas terminações dos nervos cavernosos responsáveis pela enervação do músculo liso trabecular e da vasculatura peniana, enquanto a eNOS está presente nas células endoteliais. [8-10, 16,17]

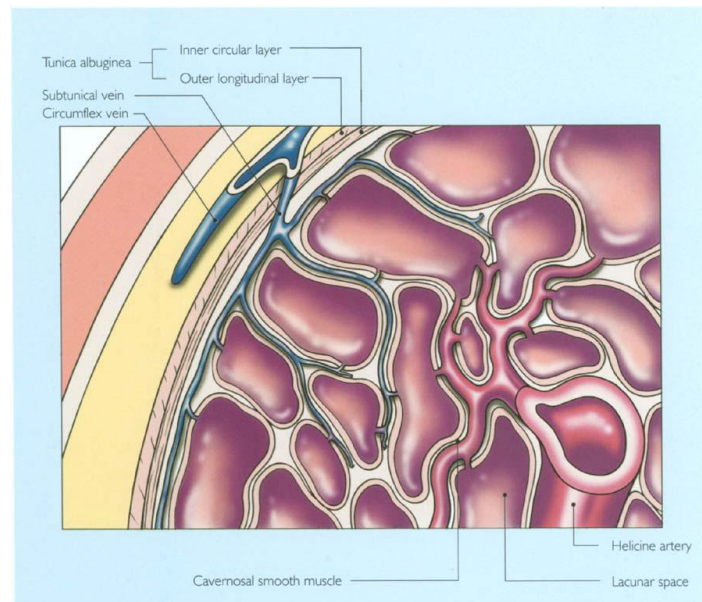
A libertação do NO, em resposta ao estímulo sexual, estimula a actividade da guanilato ciclase, presente nas células musculares lisas, o que resulta na acumulação de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). Por sua vez, o cGMP conduz à activação da proteína cinase G (PKG), a qual actua diminuindo a concentração de cálcio intracelular e/ou a sensibilidade das proteínas contrácteis ao cálcio, levando assim ao relaxamento do músculo liso cavernoso.

Outros relaxantes musculares actuam através de mecanismos dependentes do monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), como é o caso da PGE1 e do VIP. Estas vias conduzem também à diminuição dos níveis intracelulares de cálcio. [8-10, 14, 16, 17]

Durante o processo erétil há, assim, um relaxamento muscular liso com diminuição da resistência vascular e aumento do fluxo sanguíneo através das artérias cavernosas e helicinas do pénis. Isto permite o preenchimento sanguíneo e distensão do espaço lacunar dos sinusóides, com conseqüente compressão passiva das vénulas subtúnicas contra a túnica albugínea, o que é referido como **mecanismo veno-oclusivo**. Este mecanismo conduz à retenção de sangue nos corpos cavernosos e elevação da pressão intracavernosa, através da restrição do fluxo venoso, permitindo assim o desenvolvimento de uma erecção rígida e completa (Figuras 1 e 2). [7-9, 14-16]

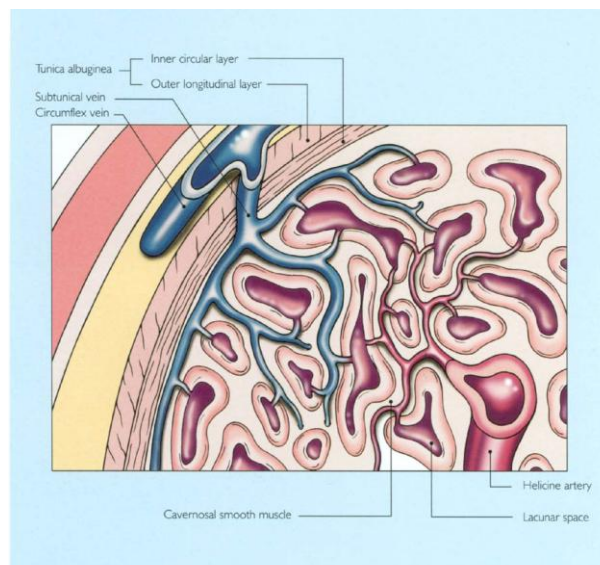


**Figura 1:** *Secção transversal do pênis. A caixa rectangular representa a área peniana que é mostrada nas figuras 2 e 3 em tamanho aumentado. [14]*



**Figura 2:** *Hemodinâmica da ereção peniana: a dilatação das artérias helicinas e o relaxamento das trabéculas permitem o preenchimento sanguíneo dos espaços lacunares. A sua dilatação comprime as veias subtúnicas contra a túnica albugínea. Este mecanismo veno-oclusivo impede a fuga venosa e facilita o desenvolvimento de uma ereção completa e rígida. [14]*

Por outro lado, mediadores como a norepinefrina, as endotelinas e angiotensina II contribuem para a detumescência do pénis erecto e também para a manutenção do seu estado flácido. [8-10, 14, 16] O estímulo adrenérgico provoca a contracção do músculo liso cavernoso e a vasoconstrição arterial, o que leva à redução do fluxo sanguíneo arterial e ao colapso dos espaços lacunares, permitindo a descompressão das vénulas subtúnicas e a drenagem venosa a nível do corpo cavernoso (Figuras 1 e 3). Para além desta estimulação nervosa simpática, que ocorre durante a ejaculação, a detumescência resulta também do término da libertação dos factores que medeiam a vasodilatação e da degradação do cGMP e cAMP por acção das fosfodiesterases (PDE). [7, 16]



**Figura 3:** A contracção tónica das paredes das artérias helicinas e das trabéculas permite apenas um pequeno fluxo sanguíneo para os espaços lacunares. Todo o sangue que entra é drenado através das paredes da túnica albugínea pelas veias subtúnicas. [14]

A erecção e flacidez penianas são, assim, intimamente reguladas pelo relaxamento e contracção, respectivamente, do músculo liso arterial e trabecular, pelo que um desequilíbrio

metabólico entre os factores relaxantes e contrácteis nos corpos cavernosos, artérias e veias penianas, pode resultar em disfunção erétil. [9]

O presente artigo de revisão científica procura abordar a complexa etiologia da disfunção erétil, bem como os meios de diagnóstico e tratamentos actualmente disponíveis.



## **Etiologia:**

A etiologia da DE é bastante complexa e por vezes multifactorial, podendo resultar de factores **orgânicos**, **psicológicos** ou da **combinação de ambos**. [4, 7, 11, 13, 14, 17] A DE orgânica é a forma mais comum da doença, correspondendo a cerca de 80% dos casos, [11] sendo a patologia vascular a principal etiologia. [11, 14, 15, 17] Deste modo, não é de admirar que a DE surja na maioria das vezes associada a condições relacionadas com a função vascular, como a **arteriosclerose**, **hipertensão arterial (HTA)**, **diabetes mellitus** e **dislipidemia**. Sabe-se actualmente que todas estas patologias têm uma etiologia comum: a **disfunção endotelial**. [12, 15, 17-19]

De facto, o tecido celular endotelial, a camada mais interna dos vasos, desempenha um papel fundamental na regulação do tónus vascular e do fluxo sanguíneo em resposta a estímulos mecânicos, neuronais e humorais, através da síntese e libertação de vários factores que afectam a contracção/relaxamento do músculo liso vascular subjacente. O endotélio tem ainda outras funções, que incluem a regulação da inflamação, agregação plaquetária, proliferação muscular lisa e trombose. [18, 19]

Na disfunção endotelial, a perda da integridade funcional do endotélio vascular afecta a sua capacidade em responder a alterações hemodinâmicas locais e factores parácrinos e autócrinos. Verifica-se, nesta condição patológica, uma diminuição na capacidade de resposta aos factores mediadores da vasodilatação ou um aumento da sensibilidade aos factores vasoconstritores. Como consequência, o potencial vasodilatador é reduzido e as estruturas vasculares são incapazes de uma dilatação completa em resposta a estímulos apropriados. Esta diminuição da vasodilatação endotelial é normalmente causada por uma redução da síntese e/ou perda da bioactividade do NO a nível vascular.

Para além das alterações na vasodilatação, a disfunção endotelial também engloba várias outras condições patológicas, como alterações nas actividades anti-coagulantes e anti-inflamatórias, alterações no crescimento vascular e desregulação da remodelação vascular, predispondo ao desenvolvimento de lesões ateroscleróticas. [10, 12, 15, 18]

A nível peniano, os vasos e espaços lacunares do tecido cavernoso encontram-se também revestidos internamente por endotélio, o qual exerce estas mesmas funções, regulando a homeostase vascular do pénis. [10]

O pénis é apenas um dos órgãos alvo da disfunção endotelial, a qual pode acometer vários locais do organismo, como por exemplo o coração, o rim ou o cérebro. Por vezes, a DE pode constituir a primeira manifestação clínica da disfunção endotelial, dado o calibre fino das arteríolas e sinusóides vasculares dos corpos cavernosos, precedendo, assim, o aparecimento de uma doença coronária ou de factores de risco cardiovasculares. [11, 12]

A disfunção endotelial tem inclusive um papel mais importante na erecção peniana do que em outros leitos vasculares. Para manter uma erecção, as artérias cavernosas e helicinas dilatam até 80%, enquanto a maioria das outras artérias dilata apenas cerca de 15% em resposta à dilatação mediada pelo fluxo. Além disso, a dilatação dos espaços lacunares, ao serem preenchidos com sangue, comprime o sistema venoso e impede o fluxo venoso. Em contraste, as células endoteliais têm pouca influência nas outras redes venosas. Assim, ao induzirem uma dilatação arterial significativa, relaxamento do músculo liso trabecular e compressão da circulação venosa, as células endoteliais são vitais ao processo erétil, sendo a disfunção endotelial o processo fisiopatológico subjacente à DE. [19]

Na tabela 1, são apresentadas as possíveis causas de DE. [3]

**Tabela 1:** *Etiologia da DE (adaptado de [3])*

Causas vasculares	<ul style="list-style-type: none"><li>- Doença cardiovascular</li><li>- Hipertensão arterial</li><li>- Hiperlipidemia</li><li>- Diabetes mellitus</li><li>- Tabagismo</li><li>- Radioterapia (a nível pélvico ou retroperitoneal)</li><li>- Procedimentos cirúrgicos (ex: Prostatectomia radical)</li></ul>
Causas endócrinas	<ul style="list-style-type: none"><li>- Diabetes mellitus</li><li>- Hipogonadismo</li><li>- Hiperprolactinemia</li><li>- Hiper- e hipotireoidismo</li><li>- Doença de Cushing</li></ul>
Causas neurogénicas	<ul style="list-style-type: none"><li>- Procedimentos cirúrgicos:<ul style="list-style-type: none"><li>- Prostatectomia radical</li><li>- Cistoprostatectomia radical</li><li>- Proctocolectomia</li></ul></li><li>- Esclerose múltipla</li><li>- Traumatismo</li><li>- Doença de Parkinson</li><li>- Polineuropatia amiloidótica familiar (PAF)</li><li>- Alcoolismo</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>- Radioterapia (a nível pélvico ou retroperitoneal)</li></ul>
Causas respiratórias	<ul style="list-style-type: none"><li>- Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)</li><li>- Apneia do sono</li></ul>
Causas medicamentosas	<ul style="list-style-type: none"><li>- Antihipertensores<ul style="list-style-type: none"><li>- Diuréticos</li><li>- Bloqueadores <math>\beta</math>-adrenérgicos</li></ul></li><li>- Antidepressivos</li><li>- Antipsicóticos</li><li>- Antiandrogénios</li><li>- Drogas ilícitas<ul style="list-style-type: none"><li>- Heroína</li><li>- Cocaína</li><li>- Marijuana</li></ul></li></ul>
Causas anatómicas ou estruturais	<ul style="list-style-type: none"><li>- Doença de Peyronie</li><li>- Curvatura congénita do pénis</li><li>- Fractura peniana</li></ul>
Causas psicogénicas	<ul style="list-style-type: none"><li>- Depressão</li><li>- Stress/Ansiedade</li><li>- Conflitos relacionais</li></ul>

### 1. Causas vasculogénicas:

A doença vascular é a principal causa subjacente da DE orgânica, [11, 13] correspondendo a cerca de 80% dos casos. [11]

A doença vascular nas artérias que irrigam o pénis evidentemente impede a função erétil normal ao limitar o fluxo sanguíneo, mas as doenças vasculares sistémicas estão também intimamente relacionada com a DE. [11-13, 18, 20-22]

Existe uma elevada prevalência de DE em pacientes com **doença arterial coronária (DAC)**, **doença arterial periférica** e **doença cerebrovascular**. Além disso, a prevalência de DE parece aumentar com a severidade da doença vascular. Doentes com lesões em duas ou mais artérias coronárias têm uma função erétil pior do que aqueles com artérias coronárias normais ou doença arterial coronária em apenas um vaso. [20]

Por outro lado, as **doenças cardiovasculares** predominam entre os doentes com DE. De facto, A DAC tem sido diagnosticada em pacientes apresentando DE sem nenhuma outra sintomatologia de doença vascular. A DE tem sido também associada à presença de lesões ateroscleróticas periféricas. Entre pacientes com DE, 66,4% apresentaram lesões ateroscleróticas, enquanto apenas 36,5% de doentes sem DE apresentaram essas lesões.

Na maioria dos casos, os sintomas da DE precederam os sintomas da DAC. [20]

A relação epidemiológica entre a DE e os factores de risco para o desenvolvimento da doença coronária foi constatada no estudo MMAS. Este estudo, envolvendo 1709 homens entre os 40 e os 70 anos de idade, mostrou uma forte associação entre a DE e a doença cardiovascular, estando a DE associada ao envelhecimento e a factores de risco para a doença vascular aterosclerótica. De facto, a presença desses factores de risco no estudo, nomeadamente níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) elevados ou níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) baixos, diabetes mellitus, hipertensão arterial ou o tabagismo, foram associados a um aumento de quase 4 vezes no risco de desenvolvimento de

DE, se um único factor estivesse presente, e a um risco ainda maior caso coexistissem múltiplos factores de risco. [23]

Num outro estudo, realizado por Walczak *et al*, em que participaram 154 homens com DE, 44% dos doentes tinham hipertensão, 23% tinham diabetes, 16% tinham hábitos tabágicos, 79% tinham um Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 26 kg/m<sup>2</sup> e 74% tinham níveis de colesterol LDL superiores a 120 mg/dl. [23]

Verifica-se, portanto, que a DE e a doença cardiovascular partilham os mesmos factores de risco. (Tabela 2) [11, 12, 20, 22-24] Estas patologias partilham também o mesmo mecanismo fisiopatológico: a disfunção endotelial, condição patológica em que existe compromisso da vasodilatação dependente do NO e anormalidades vasculares estruturais. A disfunção endotelial em homens com DE pode ser detectada muito antes das manifestações de dano vascular, incluindo os efeitos ateroscleróticos. [24]

A DE pode ser um indicador precoce de doença cardiovascular, o que resulta dos efeitos da aterosclerose sistémica e da disfunção endotelial na fisiologia da erecção peniana. [21] A disfunção endotelial e a arteriosclerose são doenças sistémicas que podem afectar todos os leitos vasculares. O limiar para o desenvolvimento de sintomas é atingido quando o lúmen arterial é ocluído em 50%.

O primeiro sintoma da anomalia arterial normalmente ocorre na artéria peniana, uma vez que é a artéria de menor calibre. [11] A DE pode ser, assim, a primeira manifestação clínica de uma doença vascular mais generalizada, precedendo a DAC e outros problemas cardiovasculares. [11, 18, 20, 21, 24]

De facto, 64% dos homens que se apresentaram com um enfarte do miocárdio tinham DE previamente aos seus problemas cardíacos, e 57% dos homens submetidos a cirurgia de *bypass* arterial coronário tinham DE antes da mesma. O número de vasos coronários envolvidos é um factor importante na severidade da DE. [11]

Segundo Blumentals *et al.*, homens com DE apresentam o dobro do risco de ter um enfarte do miocárdio (EM) anterior, quando comparados com a população masculina sem esta patologia. [24]

Um estudo realizado com o objectivo de avaliar o papel da DE como marcador da aterosclerose revelou que em 67% dos doentes com DE e DAC, os sintomas da DE surgiram previamente aos sintomas cardíacos. O intervalo de tempo médio entre o início da DE e da DAC foi de 3,5 anos.

Um outro estudo, envolvendo 137 homens com DAC comprovada angiograficamente, mostrou que 65% desses doentes tinham DE e que a maioria tinha recebido o diagnóstico de DAC somente após a manifestação dos sintomas de DE. [22]

Para além de a DE constituir um marcador precoce de doença vascular, também se conclui que quando a DAC se torna evidente, já o processo aterosclerótico comprometeu o fluxo sanguíneo peniano e a função erétil, na maioria dos casos.

Deste modo, o diagnóstico de DE num paciente dá ao médico a oportunidade de avaliar a sua saúde cardiovascular e identificar factores de risco passíveis de serem modificados, permitindo intervir numa fase precoce da patogénese da doença. [21]

Tem sido demonstrado que a modificação dos factores de risco cardíacos pode contribuir para a diminuição de problemas cardiovasculares.

A perda de peso, especificamente, tem mostrado melhorar a função endotelial e diminuir a resistência à insulina, um conhecido factor de risco cardíaco que contribui para a insuficiência vascular, e que está muitas vezes presente em doentes obesos. A **obesidade** é normalmente acompanhada por um estilo de vida sedentário, que é também um factor de risco cardíaco conhecido. Num estudo de Nicolosi *et al.*, no Brasil, a prevalência de DE foi

inversamente proporcional ao nível de actividade física. Por sua vez, Esposito *et al.* demonstrou que a perda de peso tinha um efeito positivo na função sexual.

O **tabagismo** constitui outro factor de risco cardíaco. Lekakis *et al.* demonstrou disfunção endotelial em fumadores, manifestada por um fluxo sanguíneo braquial anormal após fumarem um cigarro. O fluxo sanguíneo encontrou-se diminuído por 60 minutos após cada cigarro. O MMAS associou o tabagismo a um risco aumentado de DE, e na amostra de pacientes deste estudo, a cessação tabágica não afectou o desenvolvimento futuro da DE. Pelo contrário, no estudo de Guay *et al.*, envolvendo um pequeno grupo de fumadores, houve uma melhoria rápida e significativa nas medidas da tumescência e rigidez penianas após cessação tabágica. Uma vez que a melhoria destes parâmetros continuou durante o uso de um adesivo de nicotina (21 mg), parece que o efeito benéfico foi independente da nicotina. [24]

No entanto, um outro estudo mostrou que a administração aguda de nicotina em homens saudáveis não-fumadores provocou uma redução significativa da resposta erétil fisiológica a filmes eróticos. [20]

Relativamente à **hiperlipidemia**, esta é considerada um factor de risco independente para o desenvolvimento da DE, contribuindo para a degeneração da vasculatura peniana. [18]

Vários estudos têm mostrado essa associação. Num estudo com 215 homens com DE e 100 homens sem DE, a prevalência da hipercolesterolemia (colesterol total > 200 mg/dL ou 5.17 mmol/L) foi 71% vs 52%, respectivamente. Foi demonstrado que tanto o colesterol HDL como a relação colesterol total/HDL tiveram um papel preditivo da DE significativo. O MMAS, com uma amostra de homens entre os 40 e 70 anos, encontrou uma correlação inversa entre a probabilidade de DE, ajustada à idade, e os níveis de colesterol HDL. [1]

Em estudos realizados com coelhos, a hipercolesterolemia crónica diminui o relaxamento muscular liso dependente do endotélio, mas não o relaxamento independente do



endotélio, nos corpos cavernosos. Em contraste, a vasodilatação neuronal não parece ser afectada nestes animais. [20] A acção selectiva da hipercolesterolemia na via cGMP/NO endotelial pode dever-se à produção aumentada do anião superóxido ( $O_2^-$ ). A hiperlipidemia também pode afectar a função endotelial peniana ao alterar a expressão dos factores de crescimento vasculares. Estudos mostraram baixos níveis do factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF, do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*) e seus receptores no tecido cavernoso de ratos com hipercolesterolemia. A administração intracavernosa de factores de crescimento endoteliais resultou num aumento da vasoreactividade no tecido cavernoso e numa melhoria da função endotelial. [18, 20]

Foi também demonstrado, noutros estudos, que a terapia com estatinas para corrigir os níveis lipídicos melhora a rigidez peniana em homens com DE e hipercolesterolemia. **1**

A **HTA** é também um factor de risco para a doença cardiovascular e para a DE, como já foi referido. Uma análise de 273.325 doentes com DE nos EUA revelou que a prevalência da hipertensão nesta população foi de 41.6%. Por outro lado, é normalmente encontrada uma elevada prevalência de DE em indivíduos hipertensos. Alguns estudos detectaram baixos níveis plasmáticos de testosterona em doentes com hipertensão, facto que pode ser relevante para o desenvolvimento da DE nestes pacientes. Na população com HTA, a DE foi associada a idade avançada, hipertensão de longa duração e de grau mais severo. A DE também foi relacionada com a medicação antihipertensora. [20] O stress oxidativo, com a produção aumentada do anião superóxido ( $O_2^-$ ), pode desempenhar um papel significativo nas alterações provocadas pela hipertensão na função erétil. [18, 20]

É importante referir que o dano vascular pode ainda resultar de **radioterapia** na região da pélvis e próstata, usada para o tratamento do carcinoma da próstata. Tanto os vasos sanguíneos como os nervos do pénis podem ser afectados, provocando DE. Estudos indicam

que 50% dos homens submetidos a radioterapia perdem a capacidade erétil dentro de 5 anos após completarem o tratamento. Contudo, alguns respondem bem a um dos inibidores da fosfodiesterase-5 (PDE-5). [13]

Certos **procedimentos cirúrgicos**, como a **prostatectomia radical (PR)**, também podem provocar lesões vasculares e/ou nervosas, o que será abordado adiante.

## **2. Causas endócrinas:**

A DE é uma complicação comum em homens com **diabetes**, [18, 25] afectando cerca de 35% a 75% dos homens com esta patologia. Em homens diabéticos, a DE ocorre aproximadamente 5 a 10 anos mais cedo do que na população geral. Num estudo envolvendo doentes com diabetes mellitus tipo 1 há mais de 10 anos, a prevalência da DE aumentou progressivamente com a idade, sendo de 1.1% nos homens entre os 21 e 30 anos, 55% nos homens com idades compreendidas entre os 50 e 60 anos, e 75% nos homens com mais de 60 anos de idade. [25]

Outro estudo mostrou que em 12% de homens diabéticos tipo 1, a DE foi o primeiro sintoma da diabetes. A prevalência da DAC (20%) e da doença vascular periférica (5%) entre os homens com diabetes também é significativamente mais elevada do que na população geral. A presença de DE em doentes diabéticos pode ser um marcador de doença cardiovascular. De facto, Gazzaruso *et al.* mostrou uma maior prevalência de DE em pacientes diabéticos com DAC silenciosa do que nos doentes sem qualquer evidência de isquémia do miocárdio. Foi demonstrado um aumento superior a 14 vezes no risco de DE em pacientes diabéticos com DAC silenciosa. [20]

A DE tem uma etiologia multifactorial em pacientes diabéticos. Vários mecanismos actuam sinergicamente para iniciar a DE induzida pela diabetes mellitus. [25, 26] A hiperglicemia e a idade avançada conduzem à glicosilação das fibras elásticas do músculo liso

e consequente perda da capacidade de relaxamento muscular nos corpos cavernosos. [25] Os produtos finais de glicosilação avançada (AGEs, do inglês *Advanced Glycation End-Products*) estão presentes em maiores quantidades no músculo liso cavernoso de homens diabéticos com DE. [18, 25, 26] Os AGEs podem ter um efeito a nível molecular em vários canais e receptores da célula muscular lisa cavernosa, particularmente nos canais de potássio, os quais facilitam o relaxamento muscular. Assim, o dano dos canais de potássio pode contribuir para o início da DE em doentes com diabetes. [26]

A disfunção endotelial é outro dos mecanismos envolvidos na DE nestes doentes, [25, 26] resultando numa diminuição da libertação do NO, o que por sua vez compromete a vasodilatação arterial. [25] Nos doentes diabéticos, a disfunção endotelial é também responsável por muitas das complicações microvasculares encontradas na retinopatia e nefropatia diabéticas. [26] Os radicais  $O_2^-$  estão presentes em maiores quantidades no tecido cavernoso de homens com DE induzida pela diabetes mellitus, enquanto os níveis de NOS estão diminuídos. [18, 25, 26]

A doença vascular periférica [25] e a neuropatia diabética [25, 26] também contribuem para a DE, a primeira reduzindo o fluxo arterial e arteriolar, e a segunda comprometendo a transmissão neuronal e a produção de nNOS, com diminuição da libertação do NO neuronal a nível do músculo liso cavernoso. [25]

Por fim, o hipogonadismo está também muitas vezes associado a pacientes diabéticos com DE. No estudo de Corona *et al.*, foi demonstrada a presença de hipogonadismo em 24.5% dos homens com diabetes e DE, enquanto nos restantes homens com DE a prevalência de hipogonadismo foi de apenas 12.6%. [20]

O **hipogonadismo** é, aliás, uma outra etiologia possível da DE. O Hipogonadismo de início tardio ou Síndrome de Deficiência de Testosterona (SDT) é um síndrome clínico e bioquímico que se associa ao envelhecimento e que se caracteriza por uma diminuição dos

níveis séricos de androgénios, podendo afectar a função de múltiplos órgãos e sistemas, assim como alterar significativamente a qualidade de vida dos doentes. [27, 28]

O estudo MMAS fornece informação sobre as alterações nos níveis de testosterona que ocorrem com o envelhecimento, mostrando uma diminuição da testosterona livre de 2.8% por ano, diminuição da testosterona total de 1.6% por ano, diminuição da testosterona ligada à albumina de 2.5% por ano, e um aumento da testosterona ligada à Globulina de Ligação à Hormona Sexual (SHBG, do inglês *Sexual Hormone Binding Globulin*) de 1.3% por ano. Um homem saudável produz cerca de 5 a 7 mg de testosterona por dia. Apenas 1 a 2% corresponde a testosterona livre ou biodisponível, estando a restante percentagem ligada a proteínas plasmáticas (cerca de 35% à albumina e 65% ligada à SHBG).

Nos homens, a deficiência de testosterona pode começar por volta dos 40 anos, com uma diminuição lenta e progressiva na produção desta hormona, havendo, contudo, uma grande variabilidade individual. [28]

A prevalência da insuficiência androgénica em doentes idosos com DE varia entre 1.7% e 35%. [27, 29]

Os sinais e sintomas da deficiência de testosterona incluem diminuição do bem-estar, fadiga, depressão, diminuição da massa e força musculares, densidade óssea reduzida, anemia e sintomas sexuais que incluem diminuição da libido, DE, dificuldade em atingir o orgasmo, diminuição da intensidade do orgasmo, assim como diminuição da sensibilidade peniana. [28]

O SDT está muitas vezes associado a outras condições patológicas, como a diabetes, síndrome metabólico, obesidade [27, 28] e depressão. Os níveis séricos de testosterona podem ser afectados por determinados fármacos ou por tumores ou outras doenças localizadas na região da sela turca, bem como por radiação nessa zona. [28]

O papel da testosterona na função erétil tem sido demonstrado por vários estudos com modelos animais. Estudos experimentais com modelos animais sugerem que a testosterona regula os mecanismos neurológicos centrais e também periféricos da erecção peniana.

A testosterona regula a expressão e actividade da nNOS e eNOS nos corpos cavernosos de modelos animais. A administração de testosterona ou dihidrotestosterona, em animais submetidos a castração, restabeleceu a função erétil e a expressão da NOS no pénis. A testosterona regula também a actividade da PDE-5, a qual hidrolisa o cGMP em GMP. A castração mostrou reduzir a expressão e actividade desta enzima em coelhos e ratos, revertendo-se a situação com a administração de testosterona. Deste modo, a testosterona regula tanto o início da erecção peniana, através da activação da NOS, como o final da erecção, com a activação da PDE-5.

Foi também observado que os androgénios têm um efeito importante na estrutura e organização celulares dos corpos cavernosos. A privação androgénica por castração médica ou cirúrgica provoca uma redução no tecido muscular liso cavernoso e um aumento do tecido conectivo, com a acumulação de adipócitos no espaço subtúnica, o que contribui para a falência do mecanismo veno-oclusivo essencial à função erétil. [27, 29]

A função erétil em modelos animais depende de um limiar nos níveis de testosterona, abaixo do qual há compromisso da função erétil, e que corresponde a cerca de 10-12% das concentrações plasmáticas fisiológicas.

Nos humanos não existem evidências tão concretas sobre a influência da testosterona na erecção peniana como nos estudos experimentais com modelos animais. No entanto, estudos realizados em idosos com hipogonadismo severo sugerem que a libido, a frequência da actividade sexual e as erecções espontâneas nocturnas estão claramente dependentes da acção da testosterona, enquanto as erecções psicogénicas, a ejaculação e o orgasmo seriam apenas parcialmente dependentes dessa hormona. [27]

O hipogonadismo pode ser induzido pela **hiperprolactinemia**, uma vez que esta interfere com a secreção da hormona libertadora da gonadotropina (GnRH) pelo hipotálamo, resultando numa diminuição da produção de testosterona e disfunção erétil. A hiperprolactinemia pode ser provocada por um adenoma hipofisário ou por determinados fármacos, como por exemplo certos antipsicóticos (antagonistas dopaminérgicos) ou medicação com estrogénios, embora existam outras causas menos frequentes.

A hiperprolactinemia é uma causa rara de DE. No entanto, homens com hiperprolactinemia têm uma elevada incidência de DE. Em pacientes que apresentam níveis elevados de prolactina e défice de testosterona, a correção da hiperprolactinemia restabelece os níveis séricos normais de testosterona e a função erétil. [30]

A DE é comum em homens com **disfunção tiroideia**, sendo a função erétil restabelecida com a normalização dos níveis das hormonas tiroideias. Krassas *et al.* avaliou 71 homens com patologia da tiróide (27 com hipertiroidismo e 44 com hipotiroidismo) e um número semelhante de homens saudáveis (grupo controlo). Todos os participantes responderam a um questionário sobre a capacidade de alcançar e manter uma erecção, o *Sexual Health Inventory for Males* (SHIM). Os resultados mostraram que 78.9% dos homens com disfunção tiroideia (56 homens: 19 com hipertiroidismo e 37 com hipotiroidismo) tinham uma pontuação final do SHIM igual ou inferior a 21, indicando algum grau de DE, comparado com 33.8% dos homens no grupo controlo (24 homens). Dos 56 homens com disfunção tiroideia e DE, 21 (37.5%) tinham uma pontuação final do SHIM igual ou inferior a 10, indicando DE severa, comparado com 6 dos 24 homens do grupo controlo com DE. [31]

### **3. Causas neurogénicas:**

A erecção peniana envolve a participação de estruturas neurológicas, vasculares, endócrinas, bem como interações psicológicas.

Os nervos penianos e as aferências e eferências do sistema nervoso central e periférico permitem o funcionamento correcto e a sincronização necessária para uma erecção fisiológica eficaz. [32] A erecção pode ser desencadeada por estimulação genital ou erógena, a qual vai activar um arco-reflexo integrado ao nível da medula sagrada para o qual é fundamental a integridade das raízes sensitivas e motoras entre S2 e S4 (erecção reflexa). Por outro lado, os factores emocionais também podem constituir o estímulo iniciador da erecção ou da manutenção da mesma. Os estímulos erógenos podem ter uma origem periférica (visual, auditiva, olfactiva, sensitiva) ou encefálica, que desencadeiam a chamada erecção psíquica ou cerebral. [32, 33] Nesta estão implicadas estruturas cerebrais como o rinencéfalo, núcleos talâmicos e estruturas límbicas, sendo as mensagens integradas na região pré-óptica medial do hipotálamo.

Assim, lesões em qualquer ponto das conexões nervosas entre o cérebro e o pénis podem afectar os mecanismos fisiológicos da função erétil. São várias as causas de DE neurogénica, podendo as vias nervosas centrais, tanto ascendentes como descendentes, e os nervos periféricos ser afectados por múltiplas causas: traumáticas, inflamatórias, vasculares, degenerativas, metabólicas, tumorais, compressivas ou iatrogénicas, entre outras. [32]

Entre as principais causas neurogénicas de DE estão os **procedimentos cirúrgicos pélvicos**, como a PR realizada no carcinoma da próstata, a cistoprostatectomia radical para o tratamento do carcinoma vesical e a ressecção abdominoperineal realizada no carcinoma do recto. [34]

A PR é uma cirurgia amplamente realizada em pacientes com carcinoma da próstata localizado e uma expectativa de vida de pelo menos 10 anos. [35, 36] O objectivo da PR é a cura do carcinoma prostático e a preservação da qualidade de vida do doente, contudo, esta pode ser afectada por complicações da cirurgia, nomeadamente pela incontinência urinária e

DE. [35, 36] Pesquisas relativamente à recuperação pós-PR indicam que aproximadamente 25-75% dos homens manifestam DE pós-operatória. [36]

A DE pós-PR resulta de alterações nos mecanismos neurovasculares essenciais à função erétil, o que conduz a danos no músculo liso cavernoso. A neuropraxia, que corresponde a uma lesão traumática do nervo no período pós-operatório inicial, tem vários efeitos a nível da função erétil. Estudos têm mostrado que a perda das erecções está relacionada com a hipoxia peniana, a qual resulta em acumulação de colagénio, apoptose muscular lisa e fibrose. Em modelos animais estes processos estão associados a um aumento do factor de transformação do crescimento beta 1 (TGF- $\beta$ 1), e a uma diminuição da PGE1 e cAMP. Além disso, níveis aumentados de endotelina-1 (ET1) após PR provocam contracção muscular lisa no corpo cavernoso, o que conduz a disfunção veno-oclusiva e consequentemente a DE.

Alguns estudos têm referido que a insuficiência arterial, resultante de lesão nas artérias pudendas durante a cirurgia, pode constituir outro mecanismo fisiopatológico da DE pós-PR. No entanto, tem-se questionado a importância deste processo, uma vez que a insuficiência arterial pós-operatória não é muito frequente, afectando apenas aproximadamente 19% dos pacientes. [35]

Com o objectivo de diminuir a incidência e severidade das complicações pós-PR, têm sido introduzidas algumas inovações nas técnicas cirúrgicas, nomeadamente a PR com preservação dos feixes neurovasculares, [34-36] abordagens cirúrgicas minimamente invasivas como a PR laparoscópica e a PR laparoscópica assistida por robô [35, 36] e também os enxertos nervosos. [34-36] No entanto, apesar dos avanços importantes no tratamento cirúrgico do carcinoma da próstata, a DE pós-operatória continua a ser uma complicação comum. [34, 35]

A **radioterapia** para o tratamento do carcinoma da próstata pode também provocar DE, por lesão nervosa. MacDonald *et al.* avaliou 342 doentes que tinham função erétil normal



antes do tratamento e que foram depois submetidos a braquiterapia no *British Columbia Cancer Agency* (Vancouver). As taxas de DE relatadas pelos médicos e pelos pacientes após este tratamento foram de 57% e 70% ao fim de um ano, e 48% e 66% ao fim de dois anos, respectivamente. [38]

Outra etiologia importante da DE neurogénica é a **lesão medular**, a qual afecta o homem a nível físico e psíquico, condicionado a sua capacidade sexual. A **lesão medular traumática** é a mais frequente, embora existam outras causas possíveis, como por exemplo tumores ou patologia específica do sistema nervoso. Este tipo de lesão provoca a interrupção das vias nervosas, o que se pode manifestar clinicamente por alterações da motricidade, da sensibilidade e do funcionamento do sistema nervoso autónomo. A prevalência da lesão medular a nível mundial é estimada entre 223 e 755 casos por milhão de habitantes, enquanto a incidência anual varia entre 10.4 e 83 por milhão de habitantes. A lesão medular traumática predomina nos jovens, sendo a idade média mais frequente os 33 anos. [32]

Outras doenças neurológicas, como a **Doença de Parkinson** e a **Esclerose Múltipla** podem ter efeitos a nível da função erétil no homem. Até 50% dos pacientes parkinsonianos desenvolvem DE e além disso, as dificuldades motoras e o tremor (que aumenta durante a relação sexual) reduzem a possibilidade de uma sexualidade satisfatória. A etiologia da DE na Doença de Parkinson não é clara mas considera-se uma alteração no sistema nervoso autónomo associada à patologia. Também o tratamento dopaminérgico gera problemas do comportamento sexual. Por sua vez, na esclerose múltipla a DE tem uma prevalência de até 70% dos doentes. [32]

O **alcoolismo** pode também provocar degeneração nervosa com conseqüente DE. [7]

De referir ainda a **PAF (Polineuropatia Amiloidótica Periférica)** como outra possível etiologia da DE neurogénica, sobretudo em doentes jovens.

#### **4. Causas respiratórias:**

O **Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS)** é definido por episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, o que tem múltiplas consequências clínicas. A SAOS afecta 4% dos homens entre os 30 e 60 anos, mas acredita-se que a proporção de SAOS clinicamente diagnosticada é subestimada. Esta patologia está associada a um aumento da morbidade e mortalidade devido a complicações clínicas como a hipertensão, enfarte agudo do miocárdio, diabetes, disfunção cognitiva e depressão. Na SAOS a hipoxia intermitente e a fragmentação do sono limitam as erecções nocturnas, que normalmente ocorrem durante a fase REM (*Rapid Eye Movement*) do sono. Estudos também relatam alterações na regulação neural, hormonal e vascular para explicar as queixas de DE em doentes com SAOS. Vários estudos têm confirmado a prevalência aumentada da DE em doentes com SAOS. Hirshkowitz *et al.* verificou que 91.3% dos doentes com sintomas de DE tinham também SAOS, já Seftel *et al.* conclui que 40% dos pacientes com SAOS tinham DE. Contudo, esta associação foi rejeitada por Schiavi *et al.*

Um outro estudo, realizado em Portugal, envolveu 62 pacientes do Laboratório do Sono do Hospital de S. João recentemente diagnosticados com SAOS, os quais responderam ao questionário *International Index Erectile Function 5 item version* (IIEF-5). Os resultados mostraram que a prevalência da DE nestes doentes foi de 64.4%. [39]

Alguns estudos uma melhoria da capacidade erétil após o tratamento adequado da SAOS [39, 40].

A **Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)** é outra causa respiratória de DE. Karadag *et al.* avaliou 95 doentes masculinos, entre os 48 e 75 anos de idade, com DPOC estável moderada a severa, e 30 homens com função pulmonar normal. A DE, em graus de severidade variados, foi detectada em 87% dos doentes com DPOC e 83% dos controlos. Apesar das percentagens totais de homens com algum grau de DE fosse semelhante, a DE

moderada a severa foi encontrada em 57% dos doentes com DPOC e apenas 20% dos homens do grupo controlo, sugerindo assim que a DE é mais severa nos primeiros. [41]

### **5. Causas medicamentosas:**

Alguns **fármacos antihipertensores** estão associados a DE, [42, 43] o que pode conduzir à descontinuação da terapêutica e redução da qualidade de vida dos doentes hipertensos. Em muitos casos, uma alteração no regime terapêutico pode ajudar os pacientes a superar os efeitos secundários a nível da função sexual com determinados tratamentos.

O efeito da medicação antihipertensora na função sexual permanece controverso. Alguns estudos revelam pouca diferença entre o placebo e fármacos específicos, enquanto outros indicam que a medicação antihipertensora aumenta a disfunção sexual, a qual se pode manifestar por diminuição da libido, DE e problemas ejaculatórios. Vários estudos abrangendo mais de 3 décadas mostram que 2.4%-58% dos homens hipertensos manifestam um ou mais sintomas de disfunção sexual, de diferentes graus de severidade, durante a terapêutica medicamentosa antihipertensora. Contudo, também é verdade que os pacientes com HTA já manifestam normalmente disfunção sexual anteriormente ao início da toma medicamentosa, comparativamente a indivíduos normotensos.

Nem todas as classes de fármacos antihipertensores partilham o mesmo risco de induzir problemas sexuais. De facto, estudos sugerem que os antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARAs) podem inclusivamente melhorar a função erétil e a actividade sexual nos homens hipertensos. [42, 43] O efeito benéfico destes fármacos na função sexual pode estar relacionado com a sua capacidade de bloquear a angiotensina II, a qual tem sido reconhecida como um importante marcador da detumescência peniana e possivelmente da DE. [42] Tem sido relatado que o losartan, um ARA utilizado no tratamento da HTA, tem um efeito benéfico na função erétil.

Alguns estudos têm indicado que a doxazosina, um bloqueador  $\alpha$ - adrenérgico utilizado no tratamento da HTA e da hipertrofia benigna da próstata (HBP), tem também um efeito benéfico na função erétil. [43]

Por outro lado, comparativamente ao placebo e outras classes de fármacos antihipertensores, uma elevada prevalência de disfunção sexual masculina tem sido relatada no tratamento com diuréticos, incluindo a espironolactona e diuréticos tiazídicos (por ex. a clortalidona), assim como no tratamento com bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos (por ex. o atenolol e propanolol).

Relativamente aos bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs) e aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), há pouca evidência de que estes fármacos induzam DE, apesar de alguns estudos relatarem uma associação entre estes fármacos e a ocorrência de problemas sexuais. [42]

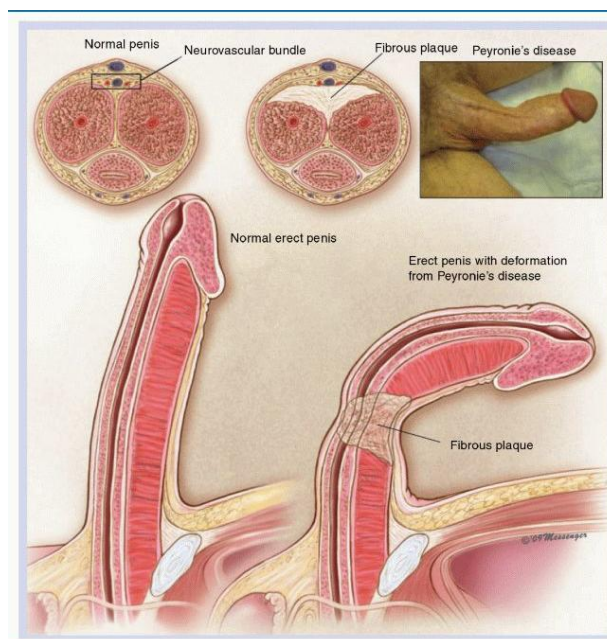
Alguns **antidepressivos** e **antipsicóticos** também podem ter como efeito secundário a DE. É o caso dos antagonistas dopaminérgicos e dos antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina, uma vez que estes podem causar hiperprolactinemia. [30]

A DE pode ainda ser induzida por determinados **tratamentos hormonais**, como por exemplo a administração de Finasteride em doentes com HBP (este fármaco é um inibidor da  $5\alpha$ -redutase, enzima que converte a testosterona num andrógeno mais potente, a dihidrotestosterona).

### **6. Causas anatómicas ou estruturais:**

A **doença de Peyronie (DP)** é uma patologia benigna do pênis, caracterizada pela formação de uma placa fibrótica na túnica albugínea, resultando numa deformidade peniana (Figura 4), dor e, em alguns casos, DE. Dados recentes sugerem uma incidência de 1 em 20 doentes, com o pico de ocorrência entre os 50 e 55 anos de idade. A história natural da doença

é imprevisível, embora menos de 13% dos homens com DP apresentem uma melhoria espontânea dos sintomas.



**Figura 4:** Deformidades penianas na doença de Peyronie. [44]

Um estudo realizado em 1999 na Alemanha mostrou uma prevalência da doença de 3.2%. Por sua vez, um estudo realizado nos EUA, em 2004, relatou uma prevalência de 8.9%. Uma história de lesão peniana traumática pode estar presente, embora ela não seja necessária para o desenvolvimento da DP. Aliás, um estudo revelou que a maioria dos doentes com DP não tem recordações específicas de trauma.

A DP não-tratada regride em apenas 12% dos casos, com 40-48% dos doentes apresentando agravamento da curvatura peniana aos 12 meses, enquanto nos restantes casos a curvatura permanece estável.

A DE está presente em cerca de 20-50% dos homens com esta patologia, e ocorre devido à deformidade peniana, que se for marcada pode dificultar a penetração vaginal, fibrose cavernosa ou compromisso vascular, ou ainda devido a disfunção veno-oclusiva.

Também os factores psicológicos, como a ansiedade, estão associados à DE nos doentes com DP. [44]

Outras alterações anatómicas e estruturais do pénis, como **curvaturas congénitas** ou **fractura peniana**, podem ser causa de DE.

### **7. Causas psicogénicas:**

A DE pode ser causada por factores psicogénicos, associados ou não a causas orgânicas. Na DE psicogénica, podem existir tanto factores predisponentes (por ex. abusos sexuais), como precipitantes (por ex. experiências sexuais insatisfatórias) e factores que favorecem a manutenção da disfunção sexual (por ex. conflitos com a parceira ou ansiedade de desempenho na relação sexual).

Poucos estudos têm abordado a relação entre a DE e os factores psicogénicos. São de destacar o estudo MMAS e o NHSLs, que mostram uma associação significativa entre a DE e factores psicossociais como sintomas de depressão, atitudes pessimistas, perspectivas negativas da vida, stress emocional e história de abuso sexual.

Existem, assim, várias causas de DE psicogénica, sendo a mais frequente a **ansiedade de desempenho sexual**, que ocorre em alguns homens após terem experienciado algum fracasso na erecção peniana. Esta experiência negativa pode gerar sentimentos de frustração, medo e perda de confiança relativamente à próxima relação sexual. Nestas situações, há a libertação de uma maior quantidade de noradrenalina a nível cerebral, a qual tem um efeito vasoconstrictor sobre as artérias penianas e o tecido cavernoso. Este efeito pode tornar-se superior ao efeito vasodilatador do NO libertado em resposta ao estímulo sexual. Deste modo, há uma perda da rigidez peniana, o que demonstra o importante papel do cérebro e factores emocionais na função erétil.

A DE pode coexistir com outros problemas sexuais como a ejaculação precoce ou diminuição da libido.

Relativamente à **depressão**, estima-se que entre 50 a 70% dos pacientes com esta doença apresentem problemas sexuais, agravados pelo tratamento anti-depressivo. [45]

## **Diagnóstico:**

Na maioria dos casos, a **história clínica** e o **exame físico detalhado** são suficientes para fazer o diagnóstico de disfunção erétil, pelo que estes constituem os dois primeiros passos obrigatórios para iniciar o estudo do doente. [4, 46] Alguns **exames laboratoriais** também são requeridos aos doentes com disfunção erétil, estando normalmente limitados aos níveis de glicemia, perfil lipídico, doseamento da testosterona e das hormonas tiroideias. **Testes diagnósticos adicionais e avaliação urológica** podem ser necessários em casos específicos. [2, 4, 6, 7, 46]

### **1. História Clínica:**

A *American Urological Association* (AUA) recomenda que a avaliação inicial da disfunção erétil inclua uma história clínica médica, psicossocial e sexual detalhada. Na realização da história sexual surgem alguns obstáculos, nomeadamente dificuldades na abordagem do tema, no uso de terminologia adequada, assim como na caracterização da disfunção. Também há por vezes dificuldades em avaliar o impacto do problema na vida do doente bem como a sua interferência na relação do casal, tornando-se necessário ouvir a parceira e saber até que ponto ela está esclarecida sobre a situação.

Desta forma, sendo a disfunção erétil um tema delicado, torna-se crucial o estabelecimento de um bom diálogo entre o paciente e o médico, devendo este mostrar compreensão e fazer o doente sentir-se confortável em partilhar os detalhes íntimos da sua vida pessoal. Para que o doente sintá-se mais à vontade, deve-se questioná-lo primeiro sobre a sua história clínica geral, para posteriormente abordar os seus problemas sexuais. [4, 7, 46]



Começando pela **história médica** do doente, esta pode revelar comorbilidades, [4, 7, 46] como problemas cardiovasculares, endócrinos, metabólicos, respiratórios, alterações neurológicas ou psiquiátricas, bem como antecedentes cirúrgicos ou traumatismos prévios. [46] Além disso, informa o médico sobre os hábitos do doente: consumo de álcool, hábitos tabágicos, medicação actual, ingestão de cafeína e uso de drogas ilícitas. [7, 46]

É importante inquirir o doente sobre a presença de cansaço físico, procurando saber se ele consegue subir apressadamente 3 andares de escadas, esforço que é aproximadamente equivalente ao realizado durante uma relação sexual. Esta informação pode orientar para a existência de doença cardiovascular subjacente.

Deste modo, nesta primeira abordagem do doente, é possível avaliar os factores de risco relacionados com a disfunção erétil (Tabela 2). [4]

**Tabela 2:** *Factores de risco para a disfunção erétil (adaptado de [4])*

- Idade avançada	- Doença cardiovascular
- Tabagismo	- Diabetes mellitus
- Uso de drogas ilícitas	- Hipertensão arterial
- Cocaína	- Hipercolesterolemia
- Anfetaminas	- Distúrbios hormonais
- Obesidade	- Hipotiroidismo
- Sedentarismo	- Hiperprolactinemia
- Medicação	- Hipogonadismo
- Benzodiazepinas	- Alterações neurológicas
- Inibidores selectivos da recaptção de serotonina	- Doença de Parkinson
- Antihistamínicos	- Esclerose múltipla
- Antihipertensores	- Doença de Alzheimer
- Condições psicológicas	- Paraplegia
- Ansiedade	- Tetraplegia
- Depressão	- História de irradiação pélvica ou cirurgia, incluindo prostactetomia radical
- História de abuso sexual	- Doença de Peyronie

- Problemas relacionais - Stress	
-------------------------------------	--

A **história sexual**, realizada posteriormente, procura investigar a causa da disfunção erétil, havendo várias perguntas que ajudam a orientar o médico para uma causa orgânica, psicológica ou mista. O médico deve perguntar ao paciente em que consiste exactamente a sua disfunção, se corresponde a uma incapacidade de alcançar a erecção ou de mantê-la. [4, 7, 46] Nestes casos, deve-se também questionar o doente se a erecção é adequada para a penetração, se pode ser mantida até a parceira atingir o orgasmo, se ocorre ejaculação e se ambos os parceiros têm prazer durante a relação sexual. [7]

A presença de erecções nocturnas e/ou matinais [7, 14, 46] bem como a melhoria das erecções em situações diferentes da relação sexual (masturbação, por exemplo), [46] ajudam a distinguir entre disfunção erétil orgânica e psicogénica. No entanto, o valor desta informação foi recentemente questionado. Muitos indivíduos normais não acordam regularmente com erecções matinais, embora a presença de erecções ao acordar tornem a disfunção erétil orgânica menos provável. [14]

É necessário obter do doente a informação sobre a forma como surgiu a disfunção, se foi de aparecimento súbito ou progressivo, e saber se após o primeiro episódio de disfunção sexual o doente apresentou alguma erecção normal. Estas informações contribuem para distinguir entre causas orgânicas (aparecimento progressivo, sem erecções normais posteriormente) e causas psicológicas (aparecimento súbito, muitas vezes após uma situação de stress ou trauma psicológico, com alternância de erecções normais e episódios de disfunção erétil).

É também importante saber quando foi a última penetração, a última relação sexual satisfatória e a última tentativa de manter uma relação sexual, uma vez que estes dados

ajudam a perceber há quanto tempo o doente identificou o seu problema, dando também informação adicional acerca do seu desejo sexual e da sua capacidade em obter uma erecção suficiente para a penetração.

Perguntar ao doente se tem conhecimento de alguma possível causa para o seu problema orienta o médico na identificação de uma provável relação com condições médicas pré-existentes, [46] deformações do pénis (ex: DP), [7] medicação actual ou antecedentes traumáticos, físicos ou psicológicos. [46]

O doente deve também ser questionado sobre a primeira vez em que experimentou o problema de disfunção sexual, [7, 46] e se algum acontecimento específico ocorreu na mesma altura (ex: cirurgia, divórcio, início de um novo relacionamento). [7]

Identificar as alterações no desejo sexual (se está conservado, diminuído, ausente ou por outro lado aumentado) [7, 46] e a relação temporal entre essas alterações e o aparecimento da disfunção erétil é fundamental para fazer uma avaliação adequada da função sexual. [46] No caso de o desejo sexual estar diminuído, deve-se procurar saber se o doente justifica isso como sendo apenas uma reacção ao seu mau desempenho sexual [7] ou se a falta de libido é independente desse factor.

De igual modo, devem ser feitas questões relativamente à ejaculação e orgasmo, [7, 46] para que o doente possa informar o médico se consegue atingir a ejaculação, e se ela é normal, aumentada, diminuída, atrasada ou precoce. Por vezes o doente, ao não conseguir manter uma erecção, aprende a ejacular com uma certa rapidez, o que posteriormente desencadeia problemas de ejaculação precoce. Este tipo de problema melhora com o tratamento da disfunção erétil. Em relação ao orgasmo, o doente deve de igual forma informar se consegue alcançá-lo, e no caso de conseguir, se ele é normal, se está aumentado ou diminuído, e se é doloroso. [46]

Todos estes aspectos relativos à resposta sexual do doente devem ser abordados na entrevista clínica, uma vez que permitem uma melhor compreensão do problema e podem orientar na determinação das suas possíveis causas.

Não se pode esquecer a abordagem sobre o relacionamento do doente com a sua parceira. É de suma importância conhecer o impacto que a disfunção erétil tem sobre a relação do casal, a sua repercussão na qualidade de vida da parceira, bem como a sua atitude perante o problema. [7, 14, 46] Por vezes, problemas relacionais subjacentes podem ser a causa da DE, pelo que este assunto deve ser explorado em todos os casos. [14] Além disso, o sucesso do tratamento depende em grande parte da forma como a parceira encara o problema e da sua participação activa durante todo o processo terapêutico. [46]

O uso de questionários validados, [2, 4, 14, 46] como o SHIM (IIEF-5) [2, 4, 46] e o IIEF, [2, 14] pode ser útil para avaliar os vários parâmetros da função sexual, a severidade da disfunção erétil e o impacto do problema sobre a qualidade de vida do doente. Estes questionários também podem ser utilizados no seguimento do paciente, de forma a melhorar a avaliação do resultado dos tratamentos. No entanto, eles não devem, em nenhuma circunstância, substituir a história clínica e o exame físico. [2, 46]

### **2. Exame físico:**

O exame físico baseia-se essencialmente na exploração minuciosa dos sistemas genito-urinário, endócrino, cardiovascular e neurológico. [46]

#### **2.1 - Exploração do sistema genito-urinário:**

Relativamente ao pénis, é importante examinar a possível presença de lesões cutâneas, [14] fibrose, placas a nível dorsal ou ventral e nódulos, bem como a consistência, elasticidade e sensibilidade peniana. Por sua vez, o exame testicular permite averiguar a existência de

possíveis massas ou outras alterações na sua estrutura, fornecendo também informação sobre a função endócrina do doente. Deve-se avaliar o seu tamanho, simetria, presença de nódulos e de dor à palpação. [46]

O toque rectal é essencial para excluir a HBP ou nódulos sugestivos de carcinoma da próstata. [14]

### **2.2 - Exploração do sistema endócrino:**

Neste caso, deve-se avaliar o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários, como a presença ou ausência de ginecomastia e o padrão de distribuição da pilosidade. Também deve ser avaliado o perímetro abdominal e o IMC, dados que podem orientar para uma possível associação entre a DE e o síndrome metabólico. [46]

### **2.3 - Exploração do sistema cardiovascular:**

Nesta exploração, devem ser realizadas a medição da pressão arterial e frequência cardíaca, a exploração dos pulsos periféricos e avaliação da circulação venosa nos membros inferiores. [46] Deve ser feita a palpação do abdómen para excluir o aneurisma da aorta. [14]

Alguns doentes com arteriopatía periférica apenas referem ter claudicação quando interrogados, pelo que esta questão deve ser explorada. No caso de existir este sintoma, os doentes devem ser referenciados para a cirurgia vascular.

### **2.4 - Exploração do sistema neurológico:**

Para um estudo adequado do doente com disfunção erétil, não deve ser esquecida a avaliação neurológica, através da exploração da sensibilidade em toda a região genital, nas extremidades inferiores e avaliação do reflexo bulbocavernoso. [46]

Um exame físico detalhado, juntamente com uma história clínica completa, pode assim orientar o médico na etiologia da disfunção erétil. Na tabela 3 são apresentados alguns dados obtidos na avaliação do doente que podem auxiliar nessa orientação diagnóstica.

**Tabela 3:** *Orientações no diagnóstico da disfunção erétil (adaptado de [4])*

<b>Pista clínica</b>	<b>Diagnóstico sugerido</b>
<i>História clínica</i>	
Presença de erecções ao acordar	Causas psicológicas, como por exemplo: <ul style="list-style-type: none"><li>- Ansiedade</li><li>- Stress</li><li>- Depressão</li><li>- História de abuso sexual</li><li>- Conflitos relacionais</li></ul>
Diminuição do volume ejaculatório	Prostatite crónica Processo fisiológico de envelhecimento Obstrução dos ductos ejaculatórios Ejaculação retrógrada Medicação com alfabloqueantes como a tansulosina, para a hipertrofia benigna da próstata.
Diminuição da libido	Síndrome de fadiga crónica Hipogonadismo Hipotireoidismo Condições psicológicas
Diminuição da qualidade e do tempo de orgasmo, incluindo anorgasmia	Abuso de álcool Síndrome de Cushing Hiper- ou hipotireoidismo Medicação, como por exemplo: <ul style="list-style-type: none"><li>- Antihistamínicos</li><li>- Inibidores selectivos da recaptação de serotonina</li><li>- Antidepressivos tricíclicos</li><li>- Antipsicóticos</li><li>- Bloqueadores beta adrenérgicos</li><li>- Tiazidas</li></ul>

	Cirurgia da pélvis ou próstata Causas psicológicas
<i>Exame físico</i>	
Obesidade central	Síndrome de Cushing Diabetes mellitus Síndrome metabólico
Diminuição dos pulsos periféricos	Aterosclerose e doença vascular periférica
Elevação da pressão arterial	Doença vascular aterosclerótica Doença cerebrovascular
Diminuição da sensibilidade perineal	Síndrome da cauda equina Estenose espinhal Cirurgia da pélvis ou próstata Trauma
Curvatura peniana	Doença de Peyronie História de trauma dos corpos cavernosos Congénita
Taquicardia	Ansiedade Hipertiroidismo Abuso de estimulantes Doença cardiovascular subjacente
Anormalidades testiculares	Epididimite Hipogonadismo Carcinoma testicular Varicocelo
Próstata aumentada no toque rectal	Hiperplasia benigna da próstata Carcinoma da próstata
Bócio	Hiper- ou hipotiroidismo

### **3. Exames laboratoriais:**

Alguns exames laboratoriais devem ser realizados. Uma vez que a diabetes constitui um factor de risco para a disfunção erétil, a **glicemia em jejum** deve ser determinada. [2, 4, 7, 14] É também útil avaliar o **perfil lipídico** do doente, para exclusão de uma eventual dislipidemia. [2, 4, 7] Pode ser igualmente útil a determinação da **creatinina e electrólitos**, uma vez que a insuficiência renal pode também estar associada a disfunção erétil. No caso de doentes com história de abuso etílico, as **provas de função hepática** têm particular importância. [14]

A avaliação hormonal, com o doseamento dos **níveis plasmáticos de testosterona** [2, 4, 7, 14] é normalmente indicada, sobretudo se um dos sintomas do doente for a diminuição da libido. [7] As colheitas de sangue para o doseamento da testosterona devem ser realizadas de manhã, [2, 7, 14] entre as 08:00h e as 11:00h, [2] pois é durante este período de tempo que normalmente se dá o seu pico plasmático. [7] Se o nível plasmático de testosterona for baixo ou *borderline*, o seu doseamento deve ser repetido em mais uma amostra de sangue pela manhã, juntamente com o doseamento da hormona folículo-estimulante (**FSH**), hormona luteínica (**LH**) [2, 4, 7] e **prolactina**, [2, 4, 7, 14] o que ajuda a despistar problemas a nível hipofisário. De facto, o adenoma da hipófise cursa com hiperprolactinemia, o que por sua vez está associado a baixos níveis de testosterona e consequentemente a disfunção erétil.

A **avaliação da função tiroideia** pode ser requerida, apesar dos problemas de tiróide constituírem causas relativamente incomuns de disfunção erétil, pelo menos em indivíduos mais jovens. [14]

No caso de o carcinoma da próstata ser uma possibilidade, o **PSA** (Antigénio específico da próstata) deve ser pedido, [2, 7, 14] sobretudo se a terapia de reposição androgénica está a ser ponderada, uma vez que esta pode estimular células prostáticas malignas ocultas. [14]



#### **4. Testes de diagnóstico adicionais e avaliação urológica:**

A maioria dos pacientes não necessita de mais testes diagnósticos. No entanto, alguns casos específicos requerem uma avaliação mais especializada, os quais são referidos na tabela 4.

**Tabela 4:** *Indicações para testes diagnósticos específicos (adaptado de [3])*

- Disfunção primária
- Doentes jovens com história de traumatismo pélvico ou perineal e que podem beneficiar de cirurgia vascular potencialmente curativa
- Pacientes com deformidades penianas que podem exigir correcção cirúrgica (por exemplo a doença de Peyronie)
- Pacientes com distúrbios psiquiátricos ou psicosexuais
- Doentes com problemas endócrinos complexos
- Por pedido do paciente ou da sua parceira
- Questões medico-legais (por exemplo, abuso sexual)
- Doentes que não respondem às terapêuticas de primeira linha e que possam ser candidatos à colocação de prótese peniana

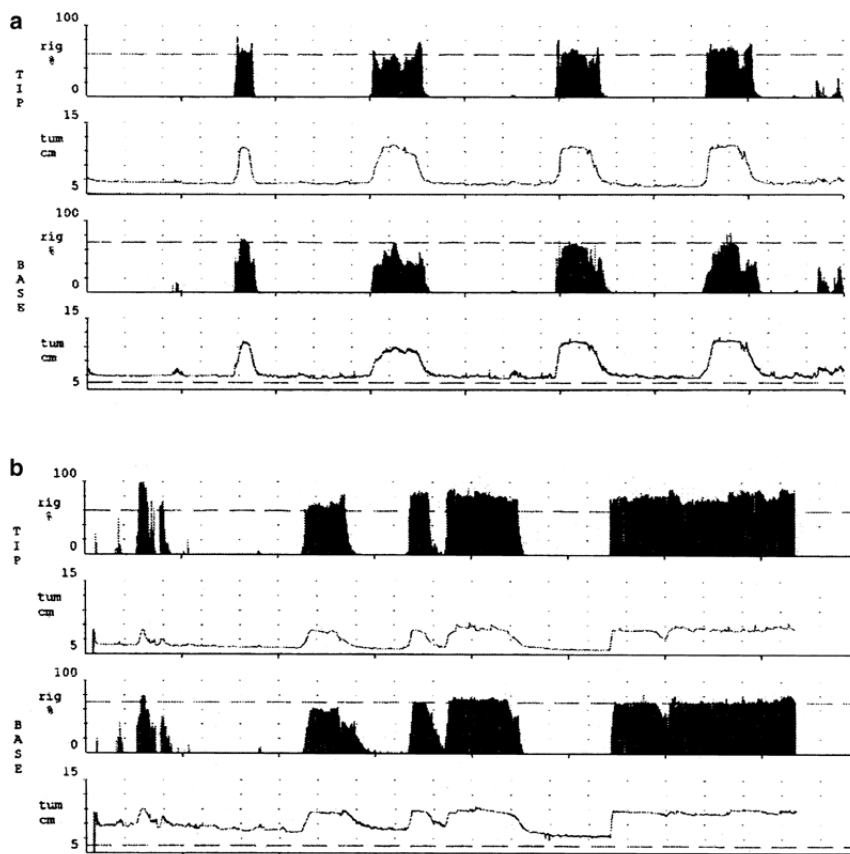
#### **4.1 - Teste da tumescência peniana nocturna (TPN):**

Em condições normais, todos os homens têm entre 3 a 5 erecções nocturnas [47] associadas à fase REM do sono. [2, 7] Corresponde a um mecanismo fisiológico, responsável

por permitir a oxigenação dos espaços lacunares, ajudando assim a manter a integridade e o funcionamento normal das células musculares lisas trabeculares. [14]

Com o objectivo de avaliar a actividade erétil nocturna, utiliza-se um dispositivo portátil (RigiScan®), [2, 47] que avalia não apenas as alterações no diâmetro peniano que se produzem durante a noite, mas também a rigidez, o número e a duração das erecções nocturnas. O dispositivo deve ser usado durante 2 ou 3 noite consecutivas, e auxilia na diferenciação entre a disfunção erétil orgânica e psicogénica, uma vez que a presença de erecções nocturnas normais exclui, à partida, uma causa orgânica, sugerindo um problema psicológico/emocional. O dispositivo RigiScan® é um dos testes mais fiáveis para monitorizar a TPN. Este aparelho monitoriza a TPN e a rigidez através de dois anéis colocados em volta do pénis (um em redor da base e outro em redor da glande), que avaliam a quantidade e qualidade das erecções nocturnas, traçando um gráfico completo (Figura 5). Considera-se que o doente tem uma TPN normal se ele tiver entre 3 a 5 episódios de erecção durante 8 horas de sono, cumprindo os seguintes critérios: rigidez da base e da glande do pénis  $\geq 70\%$ ; um aumento da tumescência a nível da glande  $\geq 2$  cm e a nível da base peniana  $\geq 3$  cm; episódios de erecção com duração  $\geq 10$  minutos. No entanto, actualmente a maioria dos clínicos concorda que, no caso de ocorrer um único episódio de erecção nocturna que cumpra os critérios atrás citados, deve-se considerar que o doente tem uma TPN normal. [47]

Actualmente, o teste com o RigiScan® tem pouca utilidade como meio diagnóstico, sendo apenas utilizado em questões medico-legais.



**Figura 5:** Registo gráfico das ereções nocturnas pelo RigiScan®. (a) Ereções nocturnas sem o sildenafil. (b) Ereções nocturnas com o sildenafil. [48]

#### 4.2 - Teste da injeção intracavernosa:

Este teste consiste na injeção da prostaglandina E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) num dos corpos cavernosos do pénis. [2, 7, 14] A PGE<sub>1</sub> é uma substância vasodilatadora, que vai assim, em condições normais, aumentar o fluxo sanguíneo peniano e produzir ereções. [7] A rigidez peniana é avaliada após 10 minutos da injeção. [2]

Desta forma, este teste ajuda a confirmar que uma estrutura vascular peniana normal/íntegra é capaz de desenvolver uma ereção como resposta à PGE<sub>1</sub>. No entanto, a ausência dessa resposta não indica necessariamente uma disfunção erétil orgânica, já que a resposta pode ser inibida pelo nervosismo excessivo. [14]

Esta técnica permite também avaliar a viabilidade da farmacoterapia auto-injectável como opção terapêutica. [7, 14]

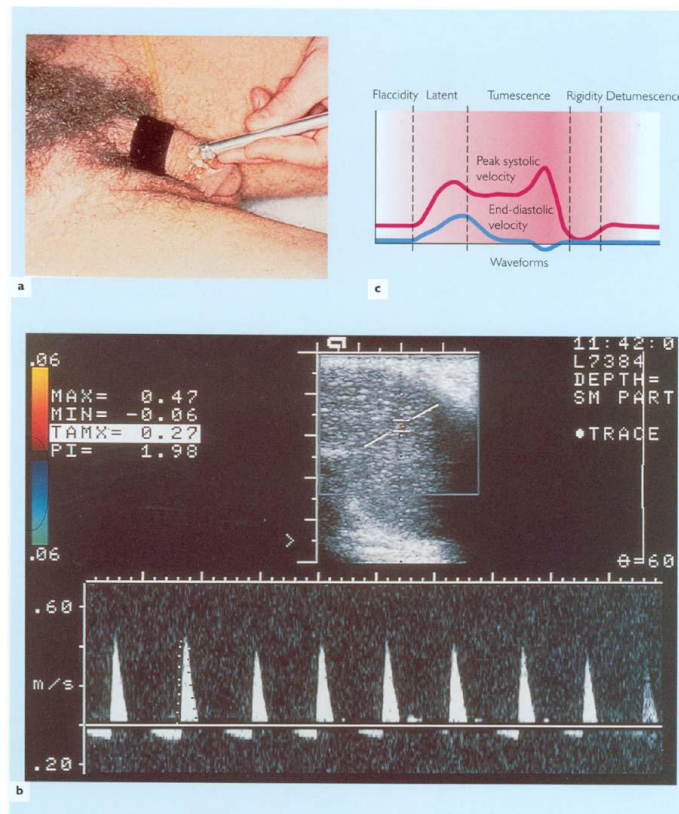
Inicialmente, a papaverina, com ou sem a fentolamina (bloqueador  $\alpha$ -adrenérgico), era usada neste contexto. No entanto, actualmente é preferível utilizar a PGE<sub>1</sub> (5-20 ug em 1 ml), por vezes em combinação com outros agentes (ex: papaverina), devido à menor incidência de respostas erécteis prolongadas e priapismo. [14]

O principal objectivo deste teste é a avaliação de deformidades penianas de forma a auxiliar no tratamento cirúrgico. [2]

### **4.3 - Ultrassonografia peniana com doppler colorido (UPDC):**

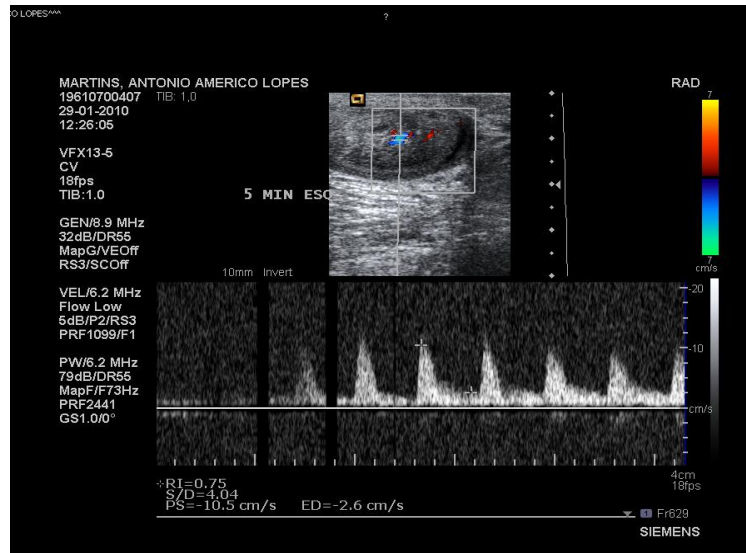
Este exame é normalmente realizado antes e após a injeção intracavernosa de um agente vasoactivo, [2, 7, 14] como a PGE<sub>1</sub> (10 a 20 ug), sendo monitorizada a resposta vascular entre 2 a 10 minutos depois. [2] Este teste diagnóstico tem como objectivo avaliar o estado hemodinâmico do pénis, avaliando parâmetros como o diâmetro das artérias cavernosas, a velocidade do fluxo, a resistência periférica e o fluxo venoso.

Em condições normais, a velocidade do fluxo sanguíneo arterial aumenta rapidamente em resposta à PGE<sub>1</sub>, para valores superiores a 25-30 cm/s (velocidade sistólica máxima). Por sua vez, durante a diástole, o fluxo é revertido devido às elevadas pressões intracavernosas, tendo a velocidade diastólica mínima valores inferiores a 5 cm/s (Figura 6). [14]



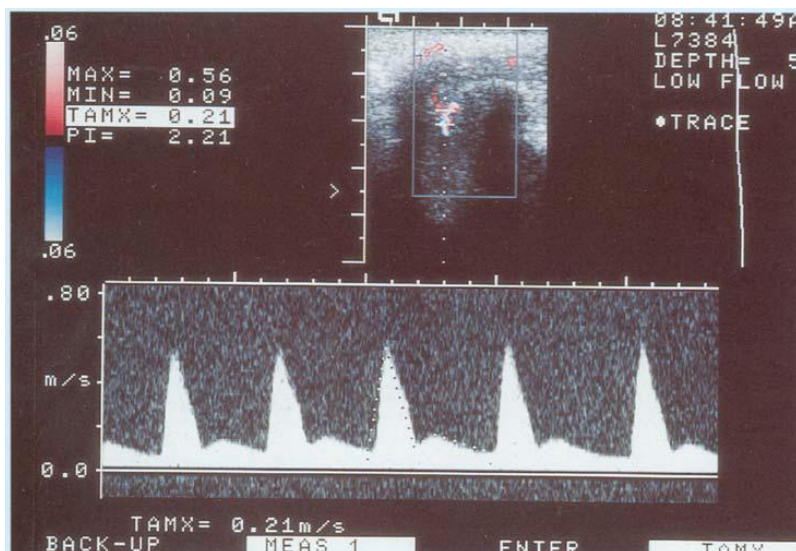
**Figura 6:** Ultrassonografia peniana com doppler colorido (UPDC) (a) A sonda é colocada no pênis, que é lubrificado com um gel próprio. (b) Uma UPDC normal após a injeção de 20 ug de prostaglandina  $E_1$ , quando uma ereção completa foi alcançada. A velocidade sistólica máxima é normal e o fluxo é revertido durante a diástole. (c) Representação esquemática das alterações nas velocidades sistólica máxima e diastólica mínima durante o desenvolvimento de uma ereção farmacologicamente induzida. [14]

No caso de uma insuficiência arterial, a velocidade sistólica máxima é inferior a 25-30 cm/s (Figura 7), enquanto numa disfunção veno-oclusiva a velocidade sistólica máxima é superior a 30 cm/s, havendo, contudo, um fluxo contínuo durante a diástole, permanecendo a velocidade diastólica mínima com valores superiores a 5 cm/s (Figura 8) [2, 14]



**Figura 7:** Ultrassonografia peniana com doppler colorido num doente com insuficiência arterial. A velocidade sistólica máxima encontra-se diminuída (10.5 cm/s).

Imagem gentilmente cedida pelo Doutor Francisco Rolo



**Figura 8:** Ultrassonografia peniana com doppler colorido num doente com disfunção veno-oclusiva. A velocidade sistólica máxima é normal, havendo contudo um fluxo contínuo durante a diástole. [14]

A UPDC pode, assim, auxiliar na distinção entre a insuficiência arterial e a disfunção veno-oclusiva, sendo útil em alguns casos particulares, como no estudo de anomalias vasculares (por exemplo, uma fístula), priapismo e DP. [2] No entanto, não podemos esquecer

que se trata de um teste em que é induzida uma erecção “artificial” através da injeção de um fármaco vasoactivo, e como tal, múltiplos factores podem influenciar essa resposta erétil, como a dose do fármaco, a ansiedade do doente, bem como a ausência de estímulo sexual.

Segundo o estudo de Slob *et al.*, em 2002, a UPDC tem um valor limitado como teste diagnóstico da DE. Contudo, o estudo defende a sua utilidade em doentes com DE por trauma pélvico, a fim de avaliar danos vasculares graves, e em pacientes com DE que falham repetidamente na resposta a altas doses de inibidores da PDE-5 ou à injeção intracavernosa de substâncias vasoactivas. [49]

#### **4.4 - Cavernosometria/Cavernosografia:**

Estes testes são utilizados apenas em casos específicos, para confirmar a presença e a localização de uma disfunção veno-oclusiva sugerida pela UPDC. [2, 14] Para tal, realiza-se previamente uma injeção intracavernosa de PGE<sub>1</sub> seguida da infusão de NaCl, com a monitorização simultânea da pressão intracavernosa (pressão intracavernosa normal > 90 mmHg [2]) e do fluxo necessário para manter a erecção. [14] Verifica-se disfunção veno-oclusiva quando é necessário um fluxo > 20 ml/min para manter a resposta erétil. [2]

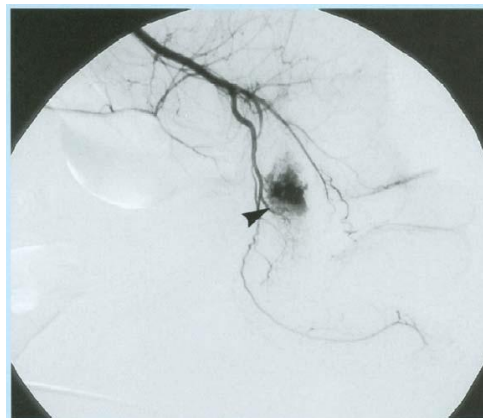
#### **4.5 - Arteriografia peniana:**

É realizada apenas quando a UPDC sugere uma insuficiência arterial, tendo como etiologia uma lesão traumática, em doentes jovens, que possam ser candidatos a revascularização peniana. [2, 14] A arteriografia selectiva dos vasos pudendos pode ser realizada sob anestesia local e alguma sedação através de uma única punção femoral percutânea. Para além de uma arteriografia selectiva dos vasos pudendos bilateral, este teste também deve incluir uma arteriografia pélvica não-selectiva com o cateter colocado acima da bifurcação da aorta, a qual é útil para identificar lesões a nível das artérias ilíacas comuns e



internas, bem como para visualizar as artérias epigástricas inferiores, que podem ser utilizadas na cirurgia de *bypass* peniana. [14]

Através deste exame, também podem ser detectadas fístulas arteriovenosas, e a embolização destas pode resolver o problema da disfunção erétil [2, 14] (Figura 9).



**Figura 9:** *Arteriograma selectivo dos vasos pudendos mostrando uma fístula arteriovenosa (seta) entre a artéria e veia pudendas. A embolização subsequente desta lesão restabeleceu a função erétil neste caso. [14]*

Existem, assim, variados testes adicionais que podem ser requeridos para um estudo mais aprofundado da disfunção erétil (tabela 5), contudo, apenas são necessários num pequeno número de casos particulares. [4]

**Tabela 5:** *Testes adicionais no estudo da disfunção erétil [4]*

- Avaliação psiquiátrica
- Testes neurofisiológicos - Vibrometria - Teste do reflexo bulbocavernoso



<ul style="list-style-type: none"><li>- Electromiografia</li><li>- Teste dos potenciais evocados</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Tumescência peniana nocturna</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Testes endocrinológicos específicos<ul style="list-style-type: none"><li>- Estudos da função hipotalâmica-hipofisária-gonadal</li><li>- Ressonância magnética da sela turca</li></ul></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Testes vasculares<ul style="list-style-type: none"><li>- Ultrasonografia peniana com doppler colorido</li><li>- Cavernosometria/cavernosografia</li><li>- Arteriografia peniana</li><li>- Tomografia computadorizada ou ressonância magnética</li><li>- Testes nucleares</li></ul></li></ul>

## **Tratamento:**

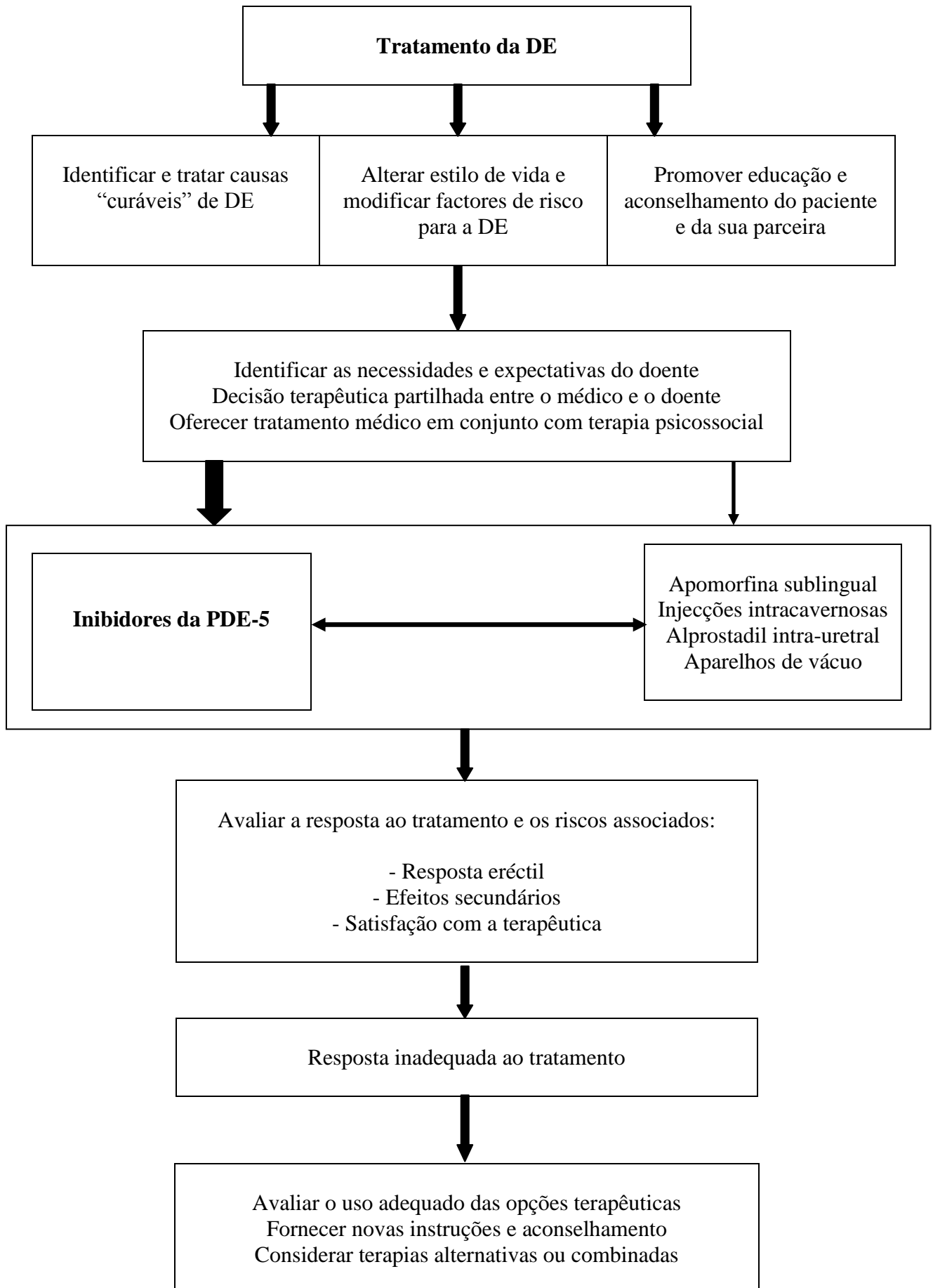
O principal objectivo do tratamento da DE é permitir que o indivíduo e a sua parceira usufruam de uma vida sexual satisfatória. Para tal, deve-se começar pela identificação de comorbilidades orgânicas e disfunções psicosexuais, as quais devem ser devidamente tratadas. Em certos casos, a DE pode ser não apenas tratada, mas também curada, como é o caso da DE psicogénica, a DE arteriogénica pós-traumática em doentes jovens e causas hormonais. É também importante iniciar um estilo de vida saudável e modificar os factores de risco, bem como promover a educação e aconselhamento do paciente e da sua parceira.

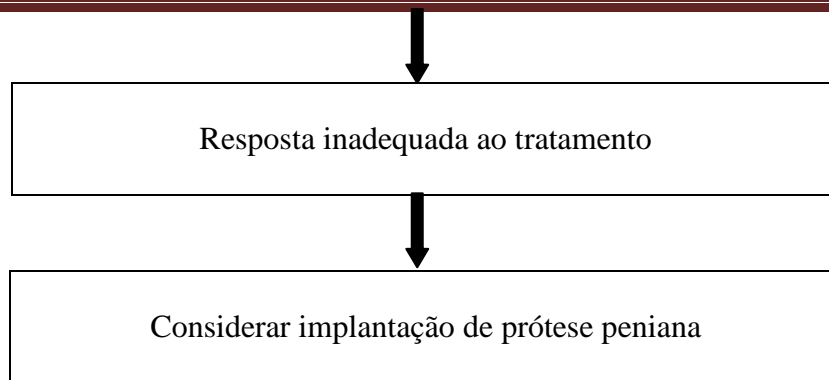
As intervenções médicas actualmente disponíveis para o tratamento da DE incluem a farmacoterapia oral com inibidores da PDE-5 e as terapêuticas hormonais em doentes com DE e distúrbios endócrinos. Incluem ainda as terapêuticas intrapenianas (injecções intracavernosas e alprostadil intra-uretral).

Os aparelhos de vácuo constituem uma opção terapêutica económica, não-invasiva e normalmente eficaz em doentes seleccionados. Por sua vez, o tratamento cirúrgico inclui a implantação de próteses penianas e cirurgia vascular. A terapia psicosexual pode ser útil em combinação com o tratamento médico e cirúrgico da DE. [2, 3, 50]

O paciente e, tanto quanto possível, a sua parceira devem ser informados sobre as diferentes opções terapêuticas e os seus riscos e benefícios associados. A escolha do tratamento deve, assim, resultar de um diálogo entre o médico e o casal, tendo em consideração as preferências e expectativas do paciente e também a experiência profissional do médico. [50]

Um algoritmo do tratamento da DE é apresentado na figura 10, segundo as *guidelines* da *European Association of Urology* (EAU). [3]





**Figura 10:** *Algoritmo do tratamento da DE (adaptado de [3])*

### **1. Modificação do estilo de vida e dos factores de risco:**

As alterações do estilo de vida e modificação dos factores de risco reversíveis para a DE devem preceder e/ou acompanhar qualquer farmacoterapia específica ou terapia psicológica. [2, 3, 50]

O estudo MMAS demonstra que homens que começaram a praticar exercício físico na meia-idade tiveram 70% de redução no risco de desenvolver DE comparativamente àqueles que permaneceram sedentários, e a actividade física conduziu a uma diminuição significativa na incidência da DE por um período de 8 anos de seguimento dos indivíduos. Num estudo realizado com homens obesos, os quais durante 2 anos praticaram exercício intensivo e perderam peso, a DE também apresentou uma melhoria significativa. [2]

No entanto, mais estudos são necessários para clarificar o papel do exercício físico e de outras alterações do estilo de vida na prevenção ou tratamento da DE. [2, 3]

### **2. Tratamento da DE pós-PR:**

Vários estudos têm mostrado que a introdução precoce de farmacoterapia em doentes submetidos a PR aumenta as taxas de recuperação da função erétil após a cirurgia.

Actualmente, os inibidores da PDE-5 constituem o tratamento de 1ª linha para a DE pós-PR em pacientes que foram submetidos a cirurgia com preservação dos feixes neurovasculares. [2, 3] A administração precoce de uma dose elevada de sildenafil após PR está associada a preservação do músculo liso no corpo cavernoso humano. A utilização diária deste fármaco também resultou numa maior recuperação da função erétil normal após PR, comparativamente ao placebo, em doentes submetidos a PR com preservação dos feixes neurovasculares, e que não tinham qualquer disfunção sexual antes da cirurgia. De acordo com diferentes estudos realizados, as taxas de resposta ao sildenafil em doentes com DE pós-PR varia entre 35% e 75% nos pacientes submetidos a PR com preservação dos feixes neurovasculares, e entre 0% e 15% naqueles que foram submetidos a PR sem preservação dos feixes neurovasculares.

A eficácia do tadalafil e vardenafil em regimes esporádicos também tem sido avaliada em doentes com DE pós-PR. Um dos estudos, realizado na Europa e EUA e envolvendo doentes com DE após cirurgia prostática com preservação dos feixes neurovasculares, mostra uma melhoria da função erétil em 71% dos doentes tratados com tadalafil (20 mg) e em apenas 24% dos doentes tratados com placebo. Um outro estudo realizado nos EUA mostra que após PR com preservação dos feixes neurovasculares, houve melhoria da função erétil em 71% e 60% dos doentes tratados com vardenafil, na dose de 20 e 10 mg, respectivamente.

Os pacientes que não respondem aos inibidores da PDE-5 após cirurgia prostática devem ser tratados com alprostadil intracavernoso profilático. Por sua vez, a prótese peniana é uma opção a considerar em doentes que não respondem à farmacoterapia ou a aparelhos de vácuo. [3]

### 3. Causas reversíveis de DE:

#### 3.1- Alterações hormonais:

O **hipogonadismo**, caracterizado por uma deficiência de androgénios, pode afectar a libido, a função erétil e a resposta aos inibidores da PDE-5. [2] Nestes casos, o tratamento hormonal, com reposição dos níveis normais de testosterona, pode ser eficaz, melhorando os parâmetros acima citados. [2,3] A terapia de reposição de testosterona está, contudo, contra-indicada em homens com história de carcinoma da próstata ou sintomas de prostatismo. Por outro lado, não há contra-indicação para esta terapêutica hormonal em doentes com CAD que tenham sido diagnosticados com hipogonadismo e DE. No entanto, pode ser necessário um ajustamento das doses de testosterona, sobretudo na insuficiência cardíaca congestiva.

Os pacientes submetidos a terapia de reposição de testosterona devem ser monitorizados para a resposta clínica e desenvolvimento de doença hepática ou prostática. [3]

Em homens com DE e hipogonadismo, as terapias com testosterona transdérmica e intramuscular são consideradas mais eficazes do que a terapia oral. [6]

Relativamente às doenças da tiróide, o tratamento eficaz do **hipo/hipertiroidismo** pode resolver a DE coexistente. [2]

Também o tratamento adequado da **hiperprolactinemia**, através de cirurgia ou farmacoterapia com agonistas dopaminérgicos (por exemplo, a bromocriptina) pode reverter a DE causada por este problema. [30]

#### 3.2- DE arteriogénica pós-traumática em doentes jovens:

Em doentes jovens com lesão arterial devido a trauma pélvico ou perineal, a revascularização peniana tem uma taxa de sucesso entre 60-70%. [2,3] A lesão deve ser demonstrada pela ultrassonografia Duplex e confirmada por arteriografia. Por outro lado, a

cirurgia vascular para a disfunção veno-oclusiva não é actualmente recomendada por ter fracos resultados a longo prazo. [3]

### **3.3- DE psicogénica:**

Uma disfunção sexual tem quase sempre repercussões psicológicas no homem e/ou na sua parceira. A terapia psicosssexual pode trazer benefícios a todos os homens com DE, mas está particularmente indicada em doentes que apresentem DE com um componente predominantemente psicogénico. Nestes casos, a terapia e o aconselhamento psicosssexual especializados podem, a longo prazo, ajudar a reverter o problema de DE. [2, 3]

## **4. Tratamento de primeira linha:**

### **4.1- Farmacoterapia oral:**

A enzima PDE-5 hidrolisa o cGMP no tecido cavernoso do pénis, com consequente perda da erecção. A inibição da PDE-5 resulta, assim, num fluxo arterial aumentado conduzindo ao relaxamento muscular liso, vasodilatação e erecção peniana.

Existem 3 potentes **inibidores da PDE-5**, aprovados pela *European Medicines Agency* (EMA) e pela *US Food and Drug Administration* (FDA): o **sildenafil**, **tadalafil** e **ildenafil**. [2-6, 14, 50] Tem sido provada a eficácia e segurança destes fármacos tanto em populações não-seleccionadas de homens com DE como em sub-grupos específicos de doentes (por exemplo, homens diabéticos ou doentes submetidos a prostatectomia). [2]

Existem diferenças na farmacocinética dos inibidores da PDE-5, as quais são mostradas na tabela 6. [3]

**Tabela 6:** *Dados farmacocinéticos para os três inibidores da PDE-5 [3]*

Parâmetro	Sildenafil, 100 mg	Tadalafil, 20 mg	Vardenafil, 20 mg
C <sub>max</sub>	560 µg/L	378 µg/L	18.7 µg/L
T <sub>max</sub>	0.8-1 h	2 h	0.9 h
T 1/2	2.6-3.7 h	17.5 h	3.9 h

Estudos publicados sobre estes 3 fármacos sugerem que 75% das tentativas de relações sexuais foram bem-sucedidas em doentes submetidos a este tipo de tratamento. As taxas de eficácia são mais baixas em doentes com diabetes (50-55%) e após RP com preservação dos feixes neurovasculares (37-41%), para os 3 fármacos. [2]

Os inibidores da PDE-5 não iniciam, por si só, a erecção peniana, sendo necessária estimulação sexual para facilitar o processo erétil. [2, 3]

• **Sildenafil:**

O sildenafil foi lançado em 1998, tendo sido o primeiro inibidor da PDE-5 disponível no mercado. A eficácia do fármaco é definida pela obtenção de uma erecção peniana com rigidez suficiente para a penetração vaginal. [3] O início de acção do sildenafil ocorre entre 30 a 60 minutos após a sua administração, [3, 6] sendo a eficácia reduzida após uma refeição copiosa, rica em lípidos. [2, 3] O fármaco pode ser administrado em doses de 25, 50 e 100 mg, sendo recomendado iniciar o tratamento com a dose de 50 mg e posteriormente adaptá-la de acordo com a resposta do doente e os efeitos secundários. [3] O tempo de semi-vida do sildenafil aumenta à medida que a dose aumenta (25 mg = 2.6 horas; 100 mg = 3.7 horas). 52 Em alguns pacientes, a eficácia pode ser mantida até 12 horas. [3, 51]

Um estudo sobre a resposta ao sildenafil durante 24 semanas mostrou uma melhoria da função erétil em 56%, 77% e 84% dos homens sob tratamento com 25, 50 e 100 mg de sildenafil, respectivamente, em comparação com 25% dos homens que tomaram placebo.



Estudos em pacientes com DE e diabetes, submetidos a tratamento com o sildenafil, mostraram que 66.6% dos doentes tiveram uma melhoria das erecções penianas e 63% tiveram tentativas de relações sexuais bem-sucedidas, comparativamente a 28.6% e 33% dos homens que tomaram placebo, respectivamente. [3]

- **Tadalafil:**

O tadalafil, lançado em 2003, [3, 6] é eficaz cerca de 30 minutos após a sua administração, com um pico de eficácia após 2 horas. [3] A eficácia do fármaco pode ser mantida até 36 horas, não sendo afectada pela alimentação. [3, 6] Este fármaco pode ser administrado em doses de 10 e 20 mg, sendo recomendado iniciar a terapêutica com uma dose de 10 mg, adaptando-a posteriormente consoante a resposta do doente e os efeitos adversos. [3] No entanto, uma nova abordagem terapêutica tem sido a introdução de uma dosagem diária regular de tadalafil em doses de 5 mg. A terapêutica diária constitui uma alternativa ao regime terapêutico esporádico para casais que procuram evitar actividades sexuais programadas, [3, 51] e a eficácia parece ser semelhante ao regime terapêutico esporádico, sem risco aumentado de efeitos adversos. [51] Este fármaco, na dose de 5 mg, foi aprovado para o tratamento dos sintomas do tracto urinário inferior (LUTS, do inglês *Lower Urinary Tract Symptoms*) e constitui por isso uma alternativa a considerar quando coexistem DE e LUTS.

Num estudo sobre o tratamento com o tadalafil durante 12 semanas, foi relatada uma melhoria da função eréctil por 67% e 81% dos homens sob terapêutica oral com 10 mg e 20 mg de tadalafil, respectivamente, comparado com 35% dos homens no grupo controlo com placebo.

Estudos em homens com DE e diabetes mostraram uma melhoria da função eréctil em 64% versus 25% dos doentes do grupo controlo. [3]

● **Vardenafil:**

O vardenafil foi também lançado em 2003, tendo um início de acção cerca de 30 minutos após a sua administração. A sua eficácia pode ser reduzida por refeições copiosas, ricas em lípidos (> 57% lípidos), e pode ser administrado em doses de 5, 10 e 20 mg. Recomenda-se iniciar o tratamento com uma dose de 10 mg e adaptá-la posteriormente de acordo com os efeitos secundários e a resposta do doente. In vitro, o vardenafil é 10 vezes mais potente que o sildenafil, apesar de isso não significar necessariamente uma maior eficácia clínica.

Um estudo sobre a resposta a este fármaco, durante 12 semanas, mostrou uma melhoria da função erétil em 66%, 76% e 80% dos homens sob tratamento oral com 5 mg, 10 mg e 20 mg de vardenafil, respectivamente, comparado com 30% dos homens do grupo controlo com placebo.

Em doentes diabéticos, estudos mostraram uma melhoria da capacidade erétil em 72% dos doentes sob terapêutica com vardenafil comparativamente a 13% dos doentes que tomaram placebo. [3]

A escolha do fármaco irá depender da frequência das relações sexuais e da experiência pessoal do paciente. É necessário informar o doente sobre a duração de acção do fármaco, as possíveis desvantagens e efeitos secundários e também sobre a maneira correcta de o administrar.

Relativamente à segurança cardiovascular, não há evidências de que os inibidores da PDE-5 aumentem as taxas de EM. Nenhum destes fármacos afecta negativamente a resposta cardiovascular durante a prova de esforço. Aliás, eles podem inclusive melhorar os testes ergométricos. [2, 3]

Os inibidores da PDE-5 apresentam algumas interações com outros fármacos, nomeadamente os nitratos e bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos. De facto, os nitratos orgânicos (por ex. nitroglicerina, mononitrato de isossorbido, dinitrato de isossorbido) e outras preparações de nitrato usadas no tratamento da angina, assim como o nitrito de amilo ou nitrato de amilo (“poppers” usados como drogas recreativas), estão totalmente contra-indicados com uso dos inibidores da PDE-5. Isto porque o seu uso combinado leva à acumulação de cGMP e consequentemente à diminuição da pressão arterial e sintomas de hipotensão.

Se um inibidor da PDE-5 for administrado e o doente desenvolver angina ou EM, a administração de nitratos só deve ser feita 24 horas após a toma de sildenafil ou vardenafil e, no caso de isso ocorrer com a toma de tadalafil, deve-se esperar pelo menos 48 horas após a administração da mesma.

O uso concomitante de inibidores da PDE-5 e fármacos antihipertensores pode resultar numa pequena diminuição da tensão arterial, a qual normalmente não provoca hipotensão ortostática significativa. [2, 3, 52]

Por sua vez, os bloqueadores  $\alpha$ -adrenérgicos têm uma interacção importante com os inibidores da PDE-5, pois o seu uso combinado pode resultar em hipotensão ortostática. O sildenafil, nas doses de 50 ou 100 mg, não deve ser administrado nas primeiras 4 horas após o tratamento com um  $\alpha$ -bloqueante, não se aplicando esta restrição na dose de 25 mg de sildenafil. O tadalafil é contra-indicado em pacientes que tomem  $\alpha$ -bloqueantes, excepto para a tamsulosina, 0,4 mg. Relativamente ao vardenafil, a sua co-administração com a tamsulosina não está associada a hipotensão clinicamente significativa. No entanto, nos EUA, o vardenafil é absolutamente contra-indicado com estes fármacos. [3]

Os efeitos secundários dos inibidores da PDE-5 são geralmente ligeiros e bem tolerados, sendo apresentados na tabela 7. [2]

**Tabela 7: Efeitos adversos relatados com o uso de inibidores da PDE-5 [2]**

Efeitos adversos	Incidência (%)		
	Sildenafil (n=5918)	Vardenafil (n=2203)	Tadalafil (n=804)
<b>Cefaleias</b>	14.6	14.5	14
<b>Rubor</b>	14.1	11.1	4
<b>Dispepsia</b>	6.2	3.7	10
<b>Rinite</b>	2.6	9.2	5
<b>Dor lombar</b>	0	0	6
<b>Distúrbios visuais</b>	5.2	0	0

Cerca de 25% dos doentes não respondem aos inibidores da PDE-5. Antes de se classificar um doente como não-responsivo, o paciente deve receber um mínimo de 4 (preferencialmente 8) doses de pelo menos 2 fármacos (administrados sequencialmente, não simultaneamente), na sua dose máxima tolerada, e com estimulação sexual adequada. [2] A falha na resposta do doente pode dever-se à falta de aconselhamento adequado na primeira consulta, sendo necessário assegurar que o paciente compreende o modo correcto de administração do fármaco. Os custos terapêuticos e a relutância da parceira são outras razões frequentes para a resposta insatisfatória.

Nestes casos, podem ser tomadas algumas medidas, como a reorientação adequada do paciente, optimização do tratamento de comorbilidades, como por exemplo a diabetes, HTA ou hipogonadismo, e reavaliação dos factores de risco para a DE. Alguns doentes podem beneficiar da alteração do fármaco. [2, 3] Um estudo comparando o sildenafil e o tadalafil mostrou que alguns pacientes podem responder melhor a um inibidor da PDE-5 do que a outro: 17% dos doentes tiveram uma melhor resposta erétil ao tadalafil do que ao sildenafil, enquanto 14% tiveram uma melhor resposta ao sildenafil. [3]

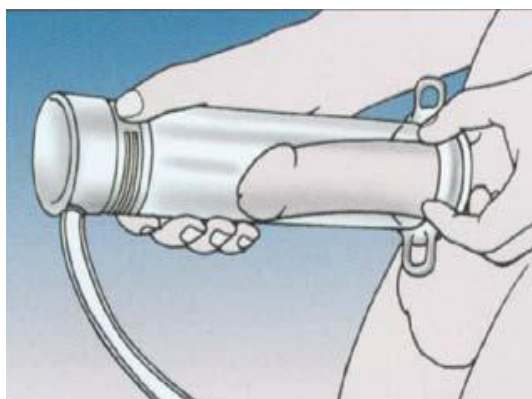
As **terapêuticas hormonais** constituem também tratamentos de primeira linha em doentes com DE e distúrbios endócrinos, como por exemplo a terapia de reposição de

testosterona em doentes com hipogonadismo [2, 3] ou a farmacoterapia com agonistas dopaminérgicos em doentes com hiperprolactinemia. [30]

## 5. Tratamento de segunda linha:

### 5.1- Aparelho de vácuo:

O aparelho de vácuo (Figura 11) constitui uma alternativa segura, económica e não-invasiva para doentes que não respondem à farmacoterapia oral. [5] Uma pressão negativa é aplicada no pénis, provocando uma tumescência que é mantida por um anel constritor colocado em redor da base peniana. [2, 3, 5, 6]



**Figura 11:** *Aparelho de vácuo* [14]

Apresenta uma eficácia, definida pela obtenção de ereções adequadas para a penetração vaginal, de aproximadamente 90%, independentemente da etiologia da DE, e as taxas de satisfação variam entre 27% e 94%. [3, 5] Este aparelho requer destreza manual e motivação, sendo mais eficaz quando o casal tem uma atitude positiva face ao tratamento. [2, 3, 6]

Os efeitos adversos mais frequentes incluem dor local, hematomas, petéquias e problemas ejaculatórios. [3, 5, 6] Além disso, provoca uma ereção não-fisiológica. [2, 5, 6]

Efeitos adversos graves são muito raros, embora já tenham sido relatados casos de necrose cutânea, [2, 3] a qual pode ser evitada se o paciente remover o anel constritor dentro de 30 minutos. [3] O aparelho de vácuo está apenas contra-indicado em doentes com distúrbios hemorrágicos ou a fazer terapêutica anti-coagulante. [2-5]

Este tipo de tratamento não é normalmente aceite pelos doentes jovens, sendo escolhido sobretudo por doentes de idade avançada, com actividade sexual pouco frequente e/ou comorbilidades que requerem um método terapêutico não-invasivo e sem efeitos adversos sistémicos. [3, 6]

### **5.2- Injecções intracavernosas:**

A injeção intracavernosa constitui a forma mais eficaz de farmacoterapia para a DE e tem sido usado por mais de 20 anos, sendo uma alternativa terapêutica em homens que não respondem aos inibidores da PDE-5. [2]

#### **• Monoterapia:**

O **alprostadil** (Caverject®) corresponde à prostaglandina E1, e era, até recentemente, o único fármaco aprovado para a terapia intracavernosa da DE. Ele pode ser administrado em doses entre 5 a 40 µg. A erecção surge cerca de 5 a 15 minutos após a injeção e tem frequentemente uma duração de 30 a 40 minutos, embora esse tempo de duração possa ser dependente da dose. A adesão à terapêutica pode ser um problema importante se não houver um seguimento do doente nas consultas e o procedimento não for correctamente explicado pelo médico. As taxas de adesão a longo prazo podem ser baixas, verificando-se a descontinuação da terapêutica em aproximadamente 50% dos pacientes, nos primeiros 2-3 meses.

As taxas de eficácia do alprostadil intracavernoso são superiores a 70% na população em geral, [2, 3] assim como em sub-grupos específicos de doentes (por ex. doentes diabéticos ou com doença cardiovascular) e as taxas de satisfação são também elevadas, entre 87 e 93.5% nos pacientes, e entre 86 e 90.3% nas parceiras. [3]

Os efeitos adversos incluem dor peniana, que ocorre em cerca de 50% dos pacientes, após 11% das injeções, [3] ereções prolongadas (5%), priapismo (1%) e fibrose (2%), [2, 3] sendo os efeitos adversos sistémicos pouco comuns. O mais comum é uma hipotensão ligeira, sobretudo quando o alprostadil é administrado em doses mais elevadas.

O alprostadil intracavernoso está contra-indicado em doentes com risco de priapismo, história de sensibilidade ao fármaco ou distúrbios hemorrágicos. [2, 3, 50]

- **Terapia combinada:**

A terapia combinada permite ao doente tirar vantagem dos diferentes modos de acção dos fármacos administrados, bem como diminuir os efeitos secundários ao usar doses mais baixas de cada fármaco.

A papaverina (20-89 mg) foi o primeiro fármaco a ser utilizado nas injeções intracavernosas. Actualmente, é apenas utilizado em terapia combinada devido à elevada incidência de complicações em monoterapia.

A fentolamina (0.25-2 mg) é outro fármaco eficaz quando associado ao alprostadil mas com uma fraca resposta erétil em monoterapia.

A **terapia tripla**, com **alprostadil**, **fentolamina** e **papaverina**, tem sido descrita como eficaz em alguns pacientes, mas não está aprovada para o tratamento da DE. A fibrose é mais comum (5-10%) quando a papaverina é adicionada ao alprostadil, enquanto a dor peniana é reduzida devido a doses mais baixas de alprostadil.

Por sua vez, a **injecção intracavernosa em terapia tripla associada ao sildenafil**, embora também não esteja aprovada, pode ser eficaz em homens que não respondem à terapia intracavernosa tripla isolada. Esta alternativa pode ser discutida em alguns pacientes seleccionados, antes de ser considerada a implantação de prótese peniana. [2, 3]

Recentemente, a **terapia combinada de aviptadil** (um polipeptídeo vaso-intestinal) e **fentolamina** (Invicorp®) foi aprovada em vários países da Europa para o tratamento da DE. A fentolamina é um antagonista  $\alpha$ -adrenérgico de acção curta, com efeito directo no músculo liso, provocando relaxamento muscular. Por sua vez, o aviptadil parece ter um papel no controlo neurológico local da actividade muscular lisa, a nível do tracto genito-urinário, sendo um possível neurotransmissor da erecção peniana. Estudos têm mostrado a eficácia desta terapia para o tratamento da DE, com baixa incidência de dor peniana após a injecção. [2]

### **5.3- Alprostadil intra-uretral:**

O alprostadil administrado por via intra-uretral (MUSE®) está aprovado para o tratamento da DE, 2,3 embora não seja utilizado em Portugal. A administração do Muse® resulta em erecções penianas adequadas para uma relação sexual em cerca de 30-60% dos doentes. Na prática clínica, apenas as dosagens mais elevadas (500  $\mu$ g e 1000  $\mu$ g) são eficazes.

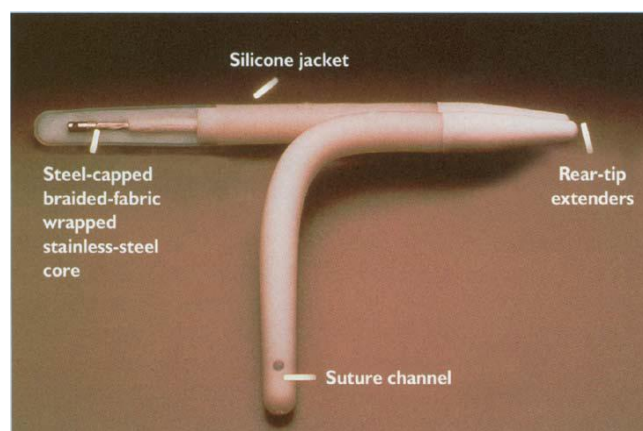
A eficácia é significativamente mais baixa do que na farmacoterapia intracavernosa. O alprostadil intra-uretral constitui uma alternativa às injecções intracavernosas em doentes que preferem um método menos invasivo, apesar de menos eficaz. [2, 3]



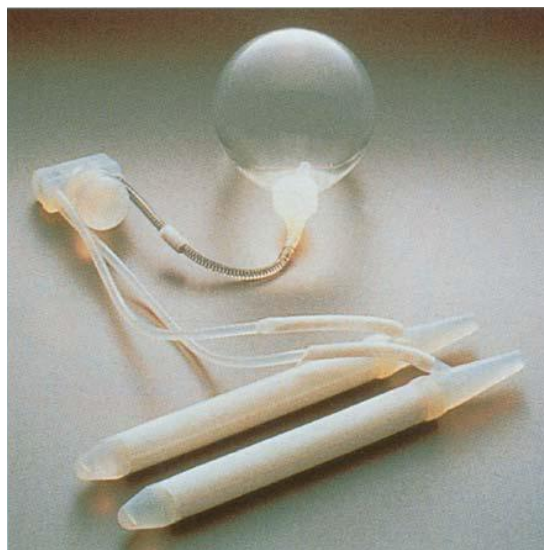
## 6. Tratamento de terceira linha:

### 6.1- Implantação cirúrgica de prótese peniana:

A cirurgia com colocação de uma prótese peniana deve ser considerada em pacientes que não respondem aos tratamentos de primeira e segunda linha ou em homens que preferem uma solução permanente para o seu problema sexual. Existem dois tipos de próteses penianas: as semi-rígidas ou maleáveis (Figura 12), e as insufláveis, de duas ou três peças. (Figuras 13). [3, 5, 6]



**Figura 12:** *Prótese peniana semi-rígida* [14]



**Figura 13:** *Prótese peniana insuflável de 3 peças* [14]

As próteses semi-rígidas são fáceis de implantar, têm menos complicações e geralmente duram mais tempo que as próteses insufláveis, [6] para além de terem menor custo. [3] Uma grande desvantagem é o facto de provocar uma semi-erecção permanente, pelo que o pénis não adquire flacidez semelhante à fisiológica. [3, 6]

A maioria dos pacientes prefere as próteses insufláveis de 3 peças, uma vez que permitem obter uma erecção mais próxima da fisiológica.

Entre as várias opções de tratamento da DE, as próteses penianas têm as maiores taxas de satisfação (70-87%). [3]

As principais complicações deste tipo de tratamento cirúrgico são a falência mecânica e infecção. [3, 6] Várias modificações técnicas das próteses insufláveis de 3 peças resultaram em taxas de falha mecânica inferiores a 5% durante 5 anos de seguimento dos doentes. Por sua vez, técnicas cirúrgicas rigorosas com profilaxia antibiótica adequada contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas reduziram as taxas de infecção para 2-3%. Actualmente, próteses impregnadas de antibiótico (MAS Inhibizone®) ou próteses com revestimento hidrofílico (Mentor Titan®) podem reduzir ainda mais as taxas de infecção (1%). [3] Apesar da diabetes ser considerada um dos principais factores de risco para infecção, essa informação não é suportada por dados actuais. [3, 6]

## **7. Novas terapêuticas sob investigação:**

Os inibidores da PDE-5 têm sido comercializados por mais de uma década e constituem a opção terapêutica de primeira linha em homens com DE. No entanto, alguns doentes, sobretudo os que apresentam lesão neurológica severa, diabetes ou doenças vasculares graves, são resistentes aos fármacos actualmente disponíveis no mercado. Tal facto obriga os doentes a recorrer a tratamentos mais invasivos, como as injeções intracavernosas ou a implantação cirúrgica de próteses penianas.

Assim, abordagens terapêuticas alternativas continuam a ser alvo de investigação científica, nomeadamente no desenvolvimento de novos fármacos inibidores da PDE-5 e na aplicação de tecnologias moleculares como a terapia génica.

O primeiro inibidor da PDE-5 a ser comercializado foi o sildenafil, em 1998, seguido da introdução do vardenafil e tadalafil no século XXI. No entanto, recentemente, outros dois inibidores da PDE-5, o udenafil e mirodenafil, foram lançados na Coreia do Sul, enquanto outros (lodenafil, avanafil e SLx-2101) estão ainda em desenvolvimento. Embora estes novos fármacos possam, no futuro, demonstrar vantagens em termos de eficácia e segurança, por enquanto não parece haver diferenças significativas entre eles. No entanto, o facto de muitos doentes preferirem experimentar todos os fármacos disponíveis antes de optarem especificamente por um deles, pode ajudar a que estes fármacos ganhem notoriedade a nível do mercado farmacêutico.

Também a terapia génica tem sido tema de investigação. As abordagens actuais do uso da terapia génica para o tratamento da DE têm-se centrado nas vias de sinalização envolvidas na erecção peniana. A maioria dos estudos publicados nesta área aborda a indução de hiperexpressão dos canais de potássio, os quais regulam o grau de contracção e relaxamento muscular liso, através da transferência génica. [51]

### **Considerações finais:**

A DE é um problema comum no homem e com fortes repercussões na sua qualidade de vida.

A DE orgânica corresponde a cerca de 80% dos casos, sendo a doença vascular a etiologia mais comum. Os últimos estudos sobre a fisiopatologia desta disfunção sexual mostram que a perda de integridade funcional do endotélio e a subsequente disfunção endotelial desempenham um papel fulcral no desenvolvimento da DE. De facto, a DE surge, na maioria dos casos, associada a outras patologias que partilham o mesmo mecanismo fisiopatológico: a disfunção endotelial. Esta descoberta tem permitido um conhecimento mais aprofundado da doença. Além disso, sabe-se actualmente que a DE pode ser um indicador precoce de doença cardiovascular. Tal evidência alerta para a importância da avaliação da saúde cardiovascular e dos factores de risco associados em doentes com DE, dando oportunidade ao médico de intervir numa fase precoce da doença.

Relativamente ao diagnóstico da DE, conclui-se que, apesar dos avanços tecnológicos, a história clínica e o exame físico, acompanhados normalmente por alguns exames laboratoriais, permitem fazer o diagnóstico na maioria das situações. Apenas alguns casos específicos requerem testes diagnósticos adicionais.

A farmacoterapia oral constitui a terapêutica de primeira linha para a DE, que inclui os inibidores da PDE-5 e tratamentos hormonais nos casos de DE de causa endócrina. O aparelho de vácuo e as injeções intracavernosas são os tratamentos de segunda linha, ficando a implantação cirúrgica de próteses penianas reservada para doentes que não respondem às terapêuticas anteriores. Por sua vez, a revascularização arterial peniana é apenas utilizada no tratamento de doentes jovens com DE arteriogénica pós-traumática.

Vários estudos têm procurado encontrar novas alternativas terapêuticas que possam trazer vantagens em termos de eficácia e segurança, nas áreas da farmacoterapia e terapias moleculares, as quais ainda continuam em investigação.

## Referências bibliográficas:

1. Morales, A.M., Mirone, V., Dean, J., Costa, P., *Vardenafil for the treatment of erectile dysfunction: an overview of the clinical evidence*. Clin Interv Aging, 2009. **4**: p. 463-72.
2. British Society for Sexual Medicine. *Guidelines on the Management of Erectile Dysfunction*. Staffordshire: BSSM; 2009
3. European Association of Urology. *Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation*. Arnhem: EAU; 2009
4. Heidelbaugh, J.J., *Management of erectile dysfunction*. Am Fam Physician, 2010. **81**(3): p. 305-12.
5. Smith, I.A., McLeod, N., Rashid, P., *Erectile dysfunction - when tablets don't work*. Aust Fam Physician, 2010. **39**(5): p. 301-5.
6. Brant, W.O., Lue T.F., Smith, J.F., *Evaluation and Management of Erectile Dysfunction in Clinical Practice: Case Study and Commentary*. J Clin Outcomes Manag, 2009. **16**(2): p. 83-96
7. Seftel, A.D., *Erectile dysfunction in the elderly: epidemiology, etiology and approaches to treatment*. J Urol, 2003. **169**(6): p. 1999-2007.
8. Simonsen, U., Garcia-Sacristan, A., and Prieto, D., *Penile arteries and erection*. J Vasc Res, 2002. **39**(4): p. 283-303.
9. Prieto, D., *Physiological regulation of penile arteries and veins*. Int J Impot Res, 2008. **20**(1): p. 17-29.
10. Bivalacqua, T.J., Usta, M.F., Champion, H.C., Kadowitz, P.J., Hellstrom, W.J.G., *Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease*. J Androl, 2003. **24**(6 Suppl): p. S17-37.

11. Lojanapiwat, B., Weerusawin, T., Kuanprasert, S., *Erectile dysfunction as a sentinel marker of endothelial dysfunction disease*. Singapore Med J, 2009. **50**(7): p. 698-701.
12. Aversa, A., Bruzziches, R., Francomano, D., Natali, M., Gareri P., Spera G., *Endothelial dysfunction and erectile dysfunction in the aging man*. Int J Urol, 2010. **17**(1): p. 38-47.
13. Galle, G., Trummer, H., *The etiology of erectile dysfunction and mechanisms by which drugs improve erection*. Drugs Today (Barc), 2003. **39**(3): p. 193-202.
14. Kirby, R.S., *An atlas of erectile dysfunction*. 2<sup>nd</sup> ed. Boa Raton: Parthenon Publishing Group; 2004
15. Costa, C., Virag, R., Vendeira, P., *Ageing and Erectile Dysfunction*. European Urological Review, 2010. **5**(1): p. 44-50.
16. Salonia, A., et al., *Pathophysiology of erectile dysfunction*. Int J Androl, 2003. **26**(3): p. 129-36.
17. Maas, R., Schwedhelm, E., Albsmeier, J., Böger, R.H., *The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function*. Vasc Med, 2002. **7**(3): p. 213-25.
18. Costa, C., Virag, R., *The endothelial-erectile dysfunction connection: an essential update*. J Sex Med, 2009. **6**(9): p. 2390-404.
19. Schwartz, B.G., Economides, C., Mayeda, G.S., Burstein, S., Kloner, R.A., *The endothelial cell in health and disease: its function, dysfunction, measurement and therapy*. Int J Impot Res, 2010. **22**(2): p. 77-90.
20. Gratzke, C., Angulo, J., Chitale, K., Dai, Y., Kim, N.N., Paick, J., et al. *Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction*. J Sex Med, 2010. **7**(1 Pt 2): p. 445-75.

21. Schwartz, B.G., Kloner, R.A., *How to save a life during a clinic visit for erectile dysfunction by modifying cardiovascular risk factors*. Int J Impot Res, 2009. **21**(6): p. 327-35.
22. Goldstein, I., *The association of ED (erectile dysfunction) with ED (endothelial dysfunction) in the International Journal of Impotence Research: The Journal of Sexual Medicine*. Int J Impot Res, 2003. **15**(4): p. 229-30.
23. Stein, R.A., *Endothelial dysfunction, erectile dysfunction, and coronary heart disease: the pathophysiologic and clinical linkage*. Rev Urol, 2003. **5 Suppl 7**: p. S21-7.
24. Guay, A.T., *Relation of endothelial cell function to erectile dysfunction: implications for treatment*. Am J Cardiol, 2005. **96**(12B): p. 52M-56M.
25. Fonseca, V., Jawa, A., *Endothelial and erectile dysfunction, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome: common pathways and treatments?* Am J Cardiol, 2005. **96**(12B): p. 13M-18M.
26. Costabile, R.A., *Optimizing treatment for diabetes mellitus induced erectile dysfunction*. J Urol, 2003. **170**(2 Pt 2): p. S35-8; discussion S39.
27. Salom, M.G. Jabaloyas, J.M., *[Testosterone deficit syndrome and erectile dysfunction]*. Arch Esp Urol, 2010. **63**(8): p. 663-70.
28. Barkin, J., *Erectile dysfunction and hypogonadism (low testosterone)*. Can J Urol, 2011. **18 Suppl**: p. 2-7.
29. Traish, A.M., Goldstein, I., Kim, N.N, *Testosterone and erectile function: from basic research to a new clinical paradigm for managing men with androgen insufficiency and erectile dysfunction*. Eur Urol, 2007. **52**(1): p. 54-70.
30. Zeitlin, S.I., Rajfer, J., *Hyperprolactinemia and erectile dysfunction*. Rev Urol, 2000. **2**(1): p. 39-42.



31. Krassas, G.E., Tziomalos, K., Papadopoulou, F., Pontikides, N., Perros, P., *Erectile dysfunction in patients with hyper- and hypothyroidism: how common and should we treat?* J Clin Endocrinol Metab, 2008. **93**(5): p. 1815-9.
32. Ramos, A.S., Durán, J.A., Oliviero, A., *[Neurogenic erectile dysfunction]*. Arch Esp Urol, 2010. **63**(8): p. 603-9.
33. Garrett, A., Martins, F., Teixeira Z., *[Sexual activity after spinal cord injury--therapeutic help]*. Acta Med Port, 2009. **22**(6): p. 821-6.
34. Burnett, A.L., *Neuroprotection and nerve grafts in the treatment of neurogenic erectile dysfunction*. J Urol, 2003. **170**(2 Pt 2): p. S31-4; discussion S34.
35. Magheli, A., Burnett, A.L., *Erectile dysfunction following prostatectomy: prevention and treatment*. Nat Rev Urol, 2009. **6**(8): p. 415-27.
36. Deho, F., Gallina, A., Salonia, A., Briganti, A., Suardi, N., Zanni, G., et al. *Prophylaxis of erectile function after radical prostatectomy with phosphodiesterase type 5 inhibitors*. Curr Pharm Des, 2009. **15**(30): p. 3496-501.
37. Garcia, F.J., Brock, G., *Current state of penile rehabilitation after radical prostatectomy*. Curr Opin Urol, 2010. **20**(3): p. 234-40.
38. Mendenhall, W.M., Henderson, R.H., Indelicato, D.J., Keole, S.R., Mendenhall, N.P., *Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer*. Am J Clin Oncol, 2009. **32**(4): p. 443-7.
39. Santos, T., Drummond, M., Botelho, F., *Erectile dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome - Prevalence and determinants*. Rev Port Pneumol, 2012. **18**(2): p. 64-71.
40. Perimenis, P., Karkoulas, K., Konstantinopoulos, A., Alchanatis, M., Perimeni, P.P., Athanasopoulos, A., et al. *The impact of long-term conventional treatment for overlap*

- syndrome (obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease) on concurrent erectile dysfunction. Respir Med, 2007. 101(2): p. 210-6.*
41. Karadag, F., Ozcan, H., Karul, A.B., Ceylan, E., Cildag, O., *Correlates of erectile dysfunction in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease patients. Respirology, 2007. 12(2): p. 248-53.*
42. Ferrario, C.M., Levy, P., *Sexual dysfunction in patients with hypertension: implications for therapy. J Clin Hypertens (Greenwich), 2002. 4(6): p. 424-32.*
43. Khan, M.A., Morgan, R.J., Mikhailidis, D.P., *The choice of antihypertensive drugs in patients with erectile dysfunction. Curr Med Res Opin, 2002. 18(2): p. 103-7.*
44. Shamloul, R.; Bella, A.J., *Management of Peyronie's Disease in the Aging Male. Aging Health, 2011. 7(1): p. 65-78.*
45. Monseny, J.M., *[Psicogenic erectile dysfunction]. Arch Esp Urol, 2010. 63(8): p. 599-602.*
46. Tejero, E.J., Chicharro, R.V., Vargas, E.V., Morales, A.M., *[Directed clinical history and physical examination in patients with erectile dysfunction. Clinical features we cannot forget]. Arch Esp Urol, 2010. 63(8): p. 679-86.*
47. Elhanbly, S., Elkholy, A., Elbayomy, Y., Elsaid, M., Abdel-gaber, S., *Nocturnal penile erections: the diagnostic value of tumescence and rigidity activity units. Int J Impot Res, 2009. 21(6): p. 376-81.*
48. Yaman, O., Tokath, Z., Inal, T., Anafarta, K., *Effect of sildenafil on nocturnal erections of potent men. Int J Impot Res, 2003. 15(2): p. 117-21.*
49. Slob, A.K., Cornelissen, S., Dohle, G.R., Gijs, L., Bosch, J.J.W., *The limited practical value of color Doppler sonography in the differential diagnosis of men with erectile dysfunction. Int J Impot Res, 2002. 14(3): p. 201-3.*

50. Montague, D.K., Jarow, J.P., Broderick, G.A., Dmochowski, R.R., Heaton, J.P.W., Lue, T.F., et al. *AUA Guidelines on the Management of Erectile Dysfunction: Diagnosis and Treatment Recommendations*. In: American Urological Association. *Erectile Dysfunction*. Linthicum: AUA; 2009
51. Palit, V., Eardley, I., *An update on new oral PDE5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction*. *Nat Rev Urol*, 2010. **7**(11): p. 603-9.
52. Schwartz, B.G., Kloner, R.A., *Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension*. *Circulation*, 2010. **122**(1): p. 88-95.