



CAPÍTULO 3

DISFUNÇÃO ERETIL

André Lima Diniz

Médico Staff do Serviço de Urologia do Hospital Federal da Lagoa e Mestre pelo Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas da UERJ.

Rodrigo Ribeiro Vieiralves

Médico Staff do Serviço de Urologia do Hospital Federal da Lagoa e PhD pelo Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas da UERJ.

João Carlos Hutter Filho

Residente do 3º ano do Serviço de Urologia do Hospital Federal da Lagoa.

INTRODUÇÃO

Há pouco tempo, os distúrbios da ereção peniana eram atribuídos somente a distúrbios psicogênicos ou do avanço da idade. Hoje em dia distúrbios orgânicos são encontrados em até 50-80% de pacientes.

DEFINIÇÃO

Incapacidade persistente de atingir e/ou manter uma ereção peniana suficiente para um desempenho sexual satisfatório, com impacto significativo na qualidade de vida do homem ou do casal.

É considerada um preditor de risco cardíaco se correlacionando com eventos cardiovasculares futuros.

EPIDEMIOLOGIA

Tem uma prevalência alta, atingindo mais de 150 milhões de homens no mundo e estando associado ao envelhecimento.

Apresenta uma média na incidência de distúrbios eréteis que requer terapia de 20%, o qual tem uma íntima relação com envelhecimento, aumentando para mais de 70% nos pacientes com mais de 70 anos . No grupo dos homens de 40 anos, 5% queixam se de disfunção erétil completa e cerca de 17%, moderada. (Feldman et al. 1994; Braun et al. 2000).

FATORES DE RISCO

Estudos mostraram que a prevalência dessas doenças em pacientes que manifestaram DE eram duas vezes mais alta em comparação a uma população da mesma idade, e que 65% dos pacientes com DE tinham pelo menos um destes fatores de risco (Rosen et al. 2004).

Os principais fatores de risco são: obesidade, diabetes, dislipidemia, doenças cardiovasculares, sedentarismo, tabagismo, doenças psiquiátricas/psicológicas, outras doenças endocrinológicas e neuropatias.

Assim, disfunção erétil funciona como um indicador precoce de várias doenças e muitas vezes serve como um preditor clínico de doenças graves e eventos vasculares. (Kostis et al. 2005).

FISIOLOGIA DA EREÇÃO

- Redução da resistência intracavernosa devido ao relaxamento do músculo cavernoso (relaxamento sinusoidal);
- Aumento do influxo arterial por dilatação das artérias;
- Restrição do efluxo venoso por compressão do plexo venoso intracavernoso e subtúnico (ativação do mecanismo veno-oclusivo).

Fases da Ereção:

Fase flácida: Musculatura lisa sinusoidal (cavernosa) contraída, fluxo arterial e venosos.

Fase latente (enchimento) e tumescência: após estímulo sexual, há ativação parassimpática, gerando relaxamento muscular liso sinusoidal e dilatação arterial, com aumento do fluxo sanguíneo cavernoso.

Fase de ereção completa: Com aumento contínuo da pressão intracavernosa (~100mmHg) torna o pênis ereto. O fluxo sanguíneo para dentro e para fora dos corpos cavernosos é mínimo neste momento.

Fase ereção máxima (Rígida): um aumento adicional da pressão pode ocorrer com contrações reflexas dos músculos isquiocavernosos durante a estimulação sexual, completa oclusão venosa, pressão peniana pode exceder a pressão sistólica.

Fase de detumescência: retorno/aumento do tônus da musculatura lisa em decorrência do orgasmo, resultando em constrição arterial.

NEUROFISIOLOGIA

A sinalização da ereção ocorre via mecanismos do SNC. Os sistemas supraespinhais centrais que controlam a excitação estão localizados predominantemente no sistema límbico e hipotálamo (núcleo paraventricular e ventromedial).

O núcleo de Onuf (o mesmo que atua na micção, S2-S4) também é importante na ereção peniana. Desse núcleo, via nervo pudendo ocorre estímulo dos músculos isquiocavernosos (fase de ereção rígida) e bulboesponjoso (mecanismo ejaculatório). A ereção é mediada pelo sistema parassimpático (via plexo pélvico) e a detumescência pelo sistema simpático.

CLASSIFICAÇÃO:

- **Disfunção Erétil Psicogênica:**

Estímulos psicogênicos, como estímulos sensoriais ou mentais, estimulam a ereção. Enquanto reações contrárias, especialmente medo ou experiências traumáticas prévias, podem prejudicar a capacidade erétil significativamente, podendo levar à disfunção erétil completa.

- **Disfunção Erétil Vasculogênica:**

Cinquenta a 80% de todas as disfunções eréteis de causa orgânica se devem à insuficiência arterial de vasos penianos.

Fatores de risco: arteriosclerose, abuso de nicotina, hipertensão arterial, *diabetes mellitus* ou dislipidemia, traumas perineais ou causas iatrogênicas.

- **Disfunção erétil neurogênica:**

Lesões espinhais estão entre as causas mais comuns. Em aproximadamente 95% dos pacientes com lesões supranucleares, ereções reflexogênicas são mantidas, mas apenas 25% dos pacientes com lesões sacrais relatam ereção psicogênicas normal.

Doenças sistêmicas como Parkinson, encefalites, inflamatórias ou lesões tumorais e neuropatias periféricas exibem achados altamente variáveis.

- **Disfunção Erétil Endócrina:**

O papel dos andrógenos na regulação da ereção não está claramente definido. Níveis baixos de testosterona sérica são frequentemente associados a redução da libido e outros distúrbios sexuais funcionais, redução da produção de espermatozoides e redução das ereções noturnas.

- **Disfunção erétil induzida por drogas**

Os medicamentos anti-hipertensivos, principalmente o grupo dos beta-bloqueadores não cardiosseletivos, bem como diuréticos tiazídicos são regularmente responsabilizados pelo aumento da prevalência de ED. Terapia anti-hipertensiva com antagonistas da angiotensina-2 e os inibidores da ECA não influenciam na ereção, enquanto os bloqueadores alfa e “*sartans*” (BRA) podem ser considerados benéficos. Maioria do medicamentos cardíacos, p.ex, aqueles contendo digitalicos ou antiarrítmico podem piorar a função erétil.

Outro grupo de medicamentos que podem causar distúrbios função erétil são drogas psicotrópicas, especialmente tranquilizantes e antidepressivos mostram forte efeito sedativo, mas também apresentam efeito anticolinérgico e

antidopaminérgico. Incluindo os antidepressivos tricíclicos, bem como inibidores da recaptção da serotonina, que se tornaram predominantes nos últimos anos. Estes levam à inibição dos centros de ereção e ejaculação, especialmente a nível cerebral.

EXAME DIAGNÓSTICO NA DISFUNÇÃO ERÉTIL

História e Apresentação clínica

Doenças com predisposição a diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidemias, doenças neurológicas, traumas e cirurgias pélvicas. História de tabagismo, uso de medicamentos, história social e depressão devem ser avaliadas;

Desvios sexuais tornam obrigatória a consulta de um colega Psiquiatra. Em última análise, o diagnóstico de impotência psicogênica ou "idiopática" deve ser estabelecida apenas em pacientes nos quais patologias orgânicas significativas foram excluídas.

Exame Físico

O exame físico dá atenção especial para as características sexuais secundárias e a genitália. Óbvio que mudanças na intensidade de crescimento da barba, distribuição do cabelo, distribuição de gordura corporal associados a sintomas, como fadiga, distúrbios do sono, aumento da sudorese ou perda da libido pode indicar hipogonadismo. A palpação do pênis pode revelar casos de Peyronie o que pode levar ao desvio do pênis, mas também a disfunção erétil.

Testes Laboratoriais

- Testosterona e SHBG; Amostras de sangue devem ser coletadas pela manhã, o mais precoce possível após acordar, devido ao ritmo circadiano da testosterona. Se os valores forem baixos, LH deve ser solicitado, para avaliar a eixo hipófise-gonadal; assim como a prolactina, para excluir um prolactinoma.
- Glicose em jejum e HbA1 e perfil lipídico.
- Para o posterior tratamento da DE, hemograma, hepatograma e PSA são importantes. Medição dos hormônios da tireoide, frequentemente recomendado, pode ser restrito a pacientes hipogonádicos; FSH só é necessário em casos especiais.

Teste intracavernoso com substâncias Vasoativas

Injeção de substâncias vasoativas geralmente induz uma profusa ereção fisiológica. Assim, eliminando estímulos nervosos, a reserva de perfusão vascular e integridade funcional das células musculares lisas do corpo cavernoso e mecanismo veno-oclusivo cavernoso, pode ser avaliado. Injeção de substâncias vasoativas nos corpos cavernosos é realizada após desinfecção cuidadosa em posição lateral de cada lado com uma cânula de insulina 27 G para evitar laceração dos nervos dorsais, vasos e a uretra. Devido às conexões anatômicas entre os dois corpos, uma distribuição uniforme da droga é garantida. Compressão adicional da base do pênis geralmente não é necessário (Fig. 16.5).

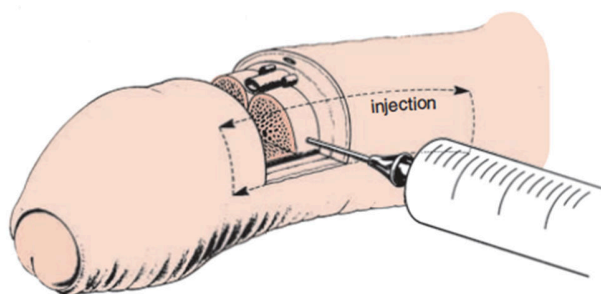


Fig. 16.5 (Alt 10.5) Technique of intracavernosal injection

Uma resposta E0 e E3 é considerada teste vasoativo negativo; e o paciente é classificado como “não respondedor”. Se, após a injeção da substância vasoativa alcança uma ereção rígida suficiente para a relação sexual (E4-E5), este é classificado como um teste positivo e o paciente será declarado respondedor. Em pacientes que precisam de teste adicional, esta fase de diagnóstico pode ser a primeira oportunidade para o paciente ser instruído das técnicas básicas de manipulação de medicamentos para terapia de auto-injeção.

Geralmente, o teste intracavernoso é possível com todas as drogas vasoativas mencionadas. Além disso a papaverina sozinha (Paveron®), a combinação de papaverina e fentolamina (Androskat®) e a prostaglandina E₁ (Viridal®, Caverjet®) estão bem estabelecidas; a combinação de todas as três substâncias também é utilizada (terapia medicamentosa tripla). Dentro da terapêutica usual a prostaglandina E₁ é a mais potente monossubstância.

Contraindicações para os testes vasoativos intracavernosos são: descompensação cardíaca e insuficiência vascular grave, doença cardíaca coronariana crítica, perturbações graves da função hepática (papaverina), glaucoma (papaverina), hiperplasia benigna da próstata com aumento resíduo vesical (papaverina).

Terapia anticoagulante com cumarínicos, heparinas de baixo peso molecular ou aspirina representam contraindicações relativas uma vez que não foi observado nenhuma taxa aumentada de complicações.

Os principais efeitos colaterais são hematoma, dor intracavernosa, ereções prolongadas (3-6 h), priapismo (> 6 h) e infecções dos corpos cavernosos.

Doppler Peniano

Até o momento, a ultrassonografia Doppler dos vasos penianos continua a ser uma parte obrigatória dos diagnósticos organicamente orientados. Como um método não invasivo e de baixo custo, captará patologias da circulação arterial peniana que é um dos mais importantes fatores etiológicos na patogênese da disfunção erétil.

Após a estimulação do músculo liso por injeção intracavernosa de substâncias vasoativas tornam-se possível o exame sistemático artéria cavernosa. No estado de flacidez do pênis, esta artéria tem um diâmetro muito pequeno de aproximadamente 0,5 mm, uma vez que a maior parte da perfusão peniana será extracavernosa. Portanto, em um estado de flacidez a visualização será difícil mesmo com ultrassom de alta resolução de (8–10 MHz). Hoje em dia, o USG Doppler deve sempre ser realizado associado a aplicação de substâncias vasoativas nos corpos cavernosos durante teste vasoativo.

USG Duplex

Sempre combinado com a aplicação intracavernosa de substâncias vasoativas, as artérias penianas são examinadas por uma combinação de ultrassom convencional (Imagem B) e um Doppler pulsado. Isso vai permitir que o examinador posicione o cursor em um ponto de medição do Doppler pulsado exatamente dentro do lúmen do vaso peniano investigado, sob controle visual direto.

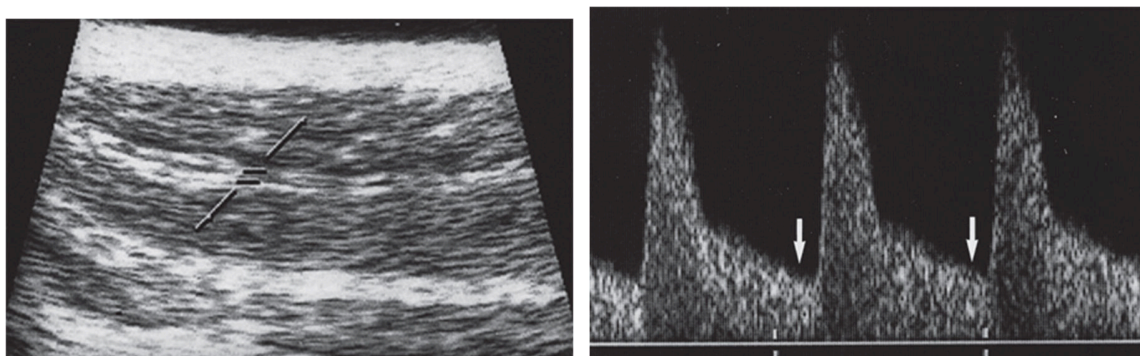


Fig. Ultrassonografia duplex da artéria cavernosa após injeção intracavernosa de 10 μg PGE₁. (a) Imagem metade superior: ultra-sonografia do corpo cavernoso da artéria cavernosa. O probe do Doppler é posicionado no lúmen da artéria cavernosa. (a) Imagem inferior: registro simultâneo da Curva Doppler pulsado. (b) Registro da curva pulsada da A. Cavernosa com aumento do fluxo diastólico (seta) como possível indicação de obstrução oclusivo cavernosa

Angiografia Peniana

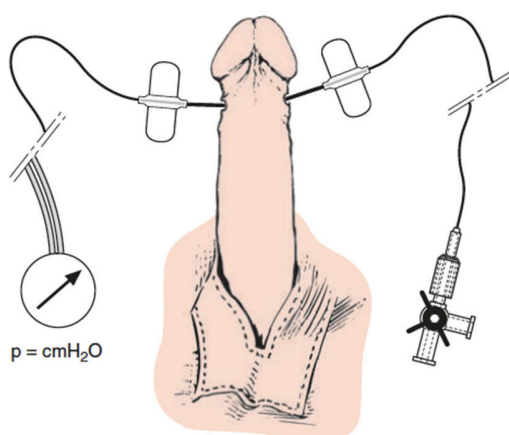
No passado, a angiografia das artérias penianas era considerada como o padrão ouro na avaliação de distúrbios vasculares. É, no entanto, um procedimento diagnóstico muito invasivo que não é isento de riscos. A angiografia hoje só é indicada em um ambiente forense ou em pacientes com disfunção erétil primária com suspeita de displasia vascular congênita ou malformação. Visualização pré-

cirúrgica da artéria pudenda interna e A. epigástrica inferior antes da cirurgia vascular reconstrutiva permanece uma indicação terapêutica.

Avaliação da Drenagem Venosa

Farmacocavernosografia só deve ser realizado em casos com história de ereções incompletas ou com declínio rápido e quando a ereção não pode ser induzida nem mesmo sob altas doses de substâncias vasoativas. Resultados de teste positivo, excluirão insuficiência venosa ou cavernosa clinicamente relevante.

Como resultado hoje a farmacocavernosografia geralmente não é recomendado e é realizado apenas em casos excepcionais.



Princípio da cavernosometria e cavernosografia.

Investigação Neurofisiológica

Disfunção erétil como manifestação primária doença neurológica é extremamente rara. O reflexo mais facilmente mensurável clinicamente e eletrofisiologicamente, é o reflexo bulbo-cavernoso (BCR), que representa a condução nervosa entre o pênis e o centro erétil sacral (S2-S4). Um impulso elétrico

é aplicado via eletrodos na haste do pênis e a latência de reflexo pode ser medido bilateralmente por meio de eletrodos de agulha em através dos músculos bulbocavernosos (Porst et al. 1988b).

Tumescência peniana noturna e Avaliação de Rigidez (NPT)

Em homens normais, existem 3 a 5 fases de ereção de 20-30 min de duração que ocorrem fisiologicamente durante a fase de sono do movimento rápido dos olhos (REM). Supondo que fatores psicológicos não influenciem este tipo de ereção, medição da ereção peniana noturna é considerada há muito tempo como método referência para diferenciar disfunção erétil orgânicas de psicogênica (Davis-Joseph et al. 1995).

O Rigiscan® registra ereções penianas noturnas por mudanças na intumescência que podem ser medidas continuamente e separadamente na ponta e na base do pênis se correlacionando com rigidez relativa, que é o parâmetro mais relevante o qual possibilita a penetração. No entanto a sensibilidade e especificidade do método são muito mais baixos do que antes se acreditava e os achados só podem ser interpretados em conjunto com uma investigação de dados orgânicos.

Devido à baixa sensibilidade e especificidade associadas a altos custos da aparelhagem, não é adequado a investigação diagnóstica de rotina.

TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

Tratamento Psicológico

O tratamento psicológico começa com a avaliação inicial do paciente e a discussão sobre seu distúrbio sexual. Em muitos pacientes, comprovou-se extremamente útil para explicar as conexões bioquímicas entre o medo do fracasso e o aumento do tônus simpático, por um lado, e um problema funcional da ereção no outro.

A terapia sexual é importante. Superar o medo do fracasso é um dos aspectos mais importantes da terapia sexual, conforme promulgado por Masters e Johnson (Masters e Johnson 1970).

Para alcançar este objetivo, o casal geralmente será solicitado a abster-se de coito por um período limitado, o que ajudará a limitar esses medos de fracasso. Um dos principais objetivos da terapia é produzir uma atmosfera livre de tensão e medo para promover e desenvolver práticas sexuais não dependentes do coito.

Terapia hormonal

A terapia hormonal deve ser limitada a pacientes com disfunção erétil de origem endócrina. Mesmo na ausência de outros fatores orgânicos ou psicogênicos mensuráveis, uma deficiência androgênica severa está presente quando os valores de testosterona são abaixo de 12 nmol/L. Valores próximos ao limite inferior ou ligeiramente abaixo devem primeiro ser verificados. A terapia de substituição de testosterona não se justifica na com base em uma única medição limítrofe. Testosterona deve sempre ser dosada no início da manhã, de acordo com o ritmo circadiano, podem ocorrer variações individuais de até 30%

Uma vez que a substituição do andrógeno não é superior ao placebo quando a testosterona sérica é normal, a terapia hormonal sem deficiência comprovada faz pouco sentido e é questionável devido aos potenciais efeitos colaterais.

Terapia Tópica

O uso de preservativos nesta terapia é obrigatório, uma vez que podem ser induzidas no paciente e no parceiro forte dores de cabeça. Um efeito positivo na ereção só pode ser esperado em pacientes com problemas psicogênicos ou redução mínima da perfusão arterial; não representam uma opção terapêutica razoável em pacientes com comprometimento grave da circulação peniana.

A aplicação externa de gel de prostaglandina ou géis contendo papaverina eram ineficazes devido a reabsorção local inadequada através da túnica albugínea para os corpos cavernosos. Até agora, sem sucesso para superar este problema.

Terapia Intrauretral

Aplicação intrauretral de prostaglandina E1 pode evitar o problema de reabsorção local, pelo menos em parte, instilando a substância na uretra peniana usando um aplicador de uso único.

Alprostadil, formulação sintética da PGE1, é o único agente farmacológico aprovado pela FDA, para tratamento da DE por via intracavernosa e transuretral.

Alprostadil estimula a enzima Adenil ciclase, aumentando as concentrações intracelulares de cálcio (relaxando a musculatura lisa e trabecular) MUSE®, comercialmente disponível desde 1998, tem a vantagem de aplicação livre de agulha (Padma-Nathan et al. 1977). (Não disponível no Brasil; Opção : Pentravan®).

Não há dados confiáveis disponíveis sobre complicações com o uso a longo prazo de doses excessivas. A taxa de abandono após 15 meses (cerca de 75%) é muito alta. Hoje é principalmente usado no tratamento pós-operatório DE.

A alta dose de PGE1 torna obrigatório o uso de preservativo se a parceira está grávida.

Terapia Oral

A introdução de substâncias altamente eficazes, particularmente a terapia oral, revolucionou o tratamento da disfunção erétil. Preparações com uma via de ação central (ioimbina, apomorfina) pode ser distinguido daqueles com efeitos periféricos (ioimbina, fentolamina, inibidores de PDE-5).

Ioimbina

Uma das substâncias mais antigas. É um antagonista seletivo α -2-adrenergico centrais e periféricos, da casca de árvore ioimbé. Diferentes estudos prospectivos randomizados demonstram uma taxa de sucesso de cerca de 30% em pacientes com disfunção erétil psicogênica, sem comprometido grave de perfusão arterial.; (Ernst e Pittler 1998; Vogt et al. 1997). Se torna altamente eficaz após cerca de 4-8 semanas. Recomendada 5,4 mg, três vezes ao dia. Outros autores comunicaram eficácia com a duplicação da dose ou uso conforme necessidade, a terapia “sob demanda” pode ser administrada dois comprimidos 1-2 horas antes da relação sexual.

Apresenta efeitos colaterais como palpitações, cefaleia, agitação, ansiedade e aumento da pressão sanguínea (aconselhável tomar precauções em homens com doença cardiovascular).

Trazodona

Das substâncias com via de ação central, a **trazodona** foi bem investigada. Antidepressivo leve, comumente receitado, em casos raros levou a priapismo. Experimentos clínicos de pequeno porte demonstraram efeito positivo na ereção peniana noturna (Saenz de Tejada et al., 1991) e modesto efeito na ereção sexualmente estimulada. O mecanismo proposto é duplo: bloqueio α -adrenérgico (periférico) e inibição (central) da reabsorção da serotonina (aumento de 5HT-1c). Tem sido prescrito doses que variam 25-200mg à noite.

Os efeitos colaterais são sonolência, náuseas, alterações da pressão sanguínea (tanto hipotensão como hipertensão), retenção urinária e priapismo (sobretudo em níveis antidepressivos terapêuticos).

Apomorfina

Grandes expectativas foram colocadas na **apomorfina**. Esta substância é conhecida há muito tempo no tratamento do Parkinson, esses pacientes apresentaram aumento nas ereções espontâneas sem aumento da libido. Com efeito agonista dos receptores centrais da dopamina, estimulação dopaminérgica é pro-erétil. Alteração na formulação com absorção sublingual melhorou sua tolerabilidade (efeitos colaterais gastrointestinais), mantendo seu potencial terapêutico para tratamento de disfunção erétil (Heaton et al. 1995). Uprima foi

aprovada para DE na Europa, mas não foi aprovada pela FDA nos Estados Unidos, embora licenciado, devido a sua eficácia inadequada e não confiável na aplicação clínica, não é mais produzida e portanto, indisponível.

Inibidores da Fosfodiesterase (PDE)

São recomendados como terapia de primeira linha nas diretrizes atuais da SBU, AUA e EAU.

O mecanismo de ação é baseado em uma modulação bioquímica que leva ao relaxamento das células musculares lisas. Um impulso parassimpático nervoso induz a ereção e leva à liberação de NO nas células endoteliais do tecido cavernoso. Por ativação de guanilato ciclase, guanosina trifosfato é metabolizada em um segundo mensageiro, o GMPc, levando ao relaxamento de células do músculo liso por depleção do cálcio intercelular. Ao inibir a fosfodiesterase local, inibidores PDE-5 levam à redução do metabolismo do cGMP, que se acumula no tecido cavernoso e, impede o relaxamento da musculatura lisa dos corpos cavernosos dos sinusóides como uma bateria de reserva para os vasos penianos, resultando em aumento da perfusão e, portanto, melhora ereção.

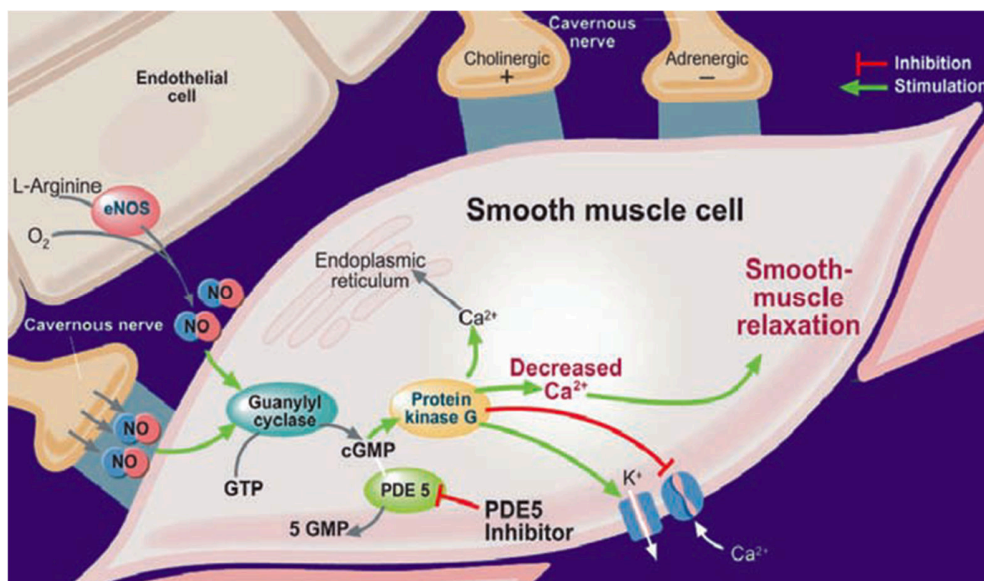


Fig. Mecanismo de ação dos inibidores da fosfodiesterase no músculo liso dos corpos cavernosos.

Atualmente, quatro substâncias estão disponíveis: sildenafil (Viagra®), a primeira substância oral a ser licenciada mundialmente para o tratamento de DE, bem como vardenafil (Levitra®), tadalafila (Cialis®) e o mais moderno avanafil (Spendra®), não disponível no Brasil.

Das três substâncias, vardenafil tem a maior seletividade para PDE-5. Tadalafila mostra a menor interação com PDE-6 (distúrbios visuais), mas há consideráveis reações cruzadas com PDE-11 testicular, cuja função não está completamente clara. A diferença mais relevante entre as três substâncias é a sua farmacocinética. Junto com a taxa de reabsorção, a meia-vida é diferente.

Parameter	Vardenafil 20 mg*	Sildenafil 100 mg**	Tadalafil 20 mg***
T_{max} (min)	40 (15–180)	70 ± 59	120 (30–720)
$T_{1/2}$ (h)	3.94 ± 1,31	3.82 ± 0.84	17.5

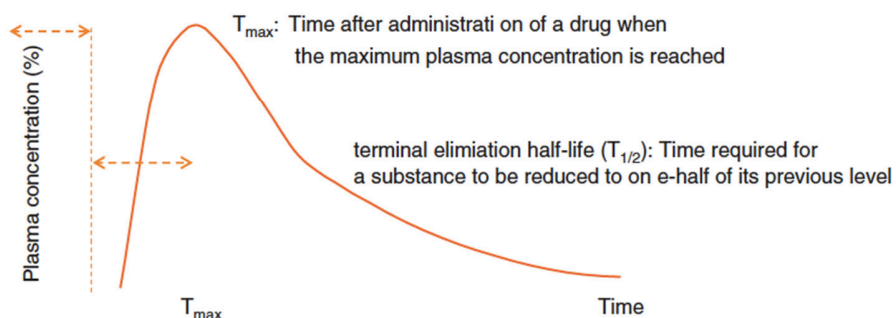


Fig. Farmacocinética inibidores de fosfodiesterase disponível (Klotz et al. 2002 *, Monografia do produto Viagra **, Patterson et al.2002 ***)

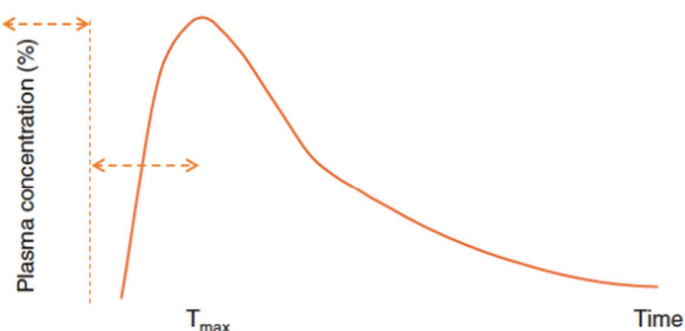


Fig - Gráfico Farmacocinética iPDE5, sem dados

Parameter	Sildenafil, 100 mg	Tadalafil, 20 mg	Vardenafil, 20 mg	Avanafil, 200mg
C_{max}	0.8-1 hours	2 hours	0.9 hours	0.5-0.75 hours
T_{max} (median)	2.6-3.7 hours	17.5 hours	3.9 hours	6-17 hours
$T_{1/2}$	1,685 $\mu\text{g.h/L}$	8,066 $\mu\text{g.h/L}$	56.8 $\mu\text{g.h/L}$	11.6 $\mu\text{g.h/L}$
AUC	96%	94%	94%	99%
Protein binding	41%	NA	15%	8-10%
Bioavailability	41%	NA	15%	8-10%

Tabela EAU - Resumo dos principais dados farmacocinéticos para os quatro iPDE5 atualmente aprovados pela EMA para o tratamento de DE *

* Estado de jejum, dose recomendada mais alta. Dados adaptados das declarações da EMA sobre as características do produto.

C_{max} = concentração máxima; T_{max} = tempo até a concentração plasmática máxima; $T_{1/2}$ = intervalo de eliminação de meia vida do plasma; AUC = área sob a curva ou curva de concentração sérica ao longo do tempo.

É importante orientar o paciente sobre a necessidade da estimulação adequada, pois a ocorrência de uma ereção adequada não representa um processo automático induzido exclusivamente pelo fármaco, como é o caso na terapia de auto-injeção cavernosa.