

FISIOLOGIA DA EREÇÃO E FISIOPATOLOGIA DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

ENRIQUE ANTONIO COVARRUBIAS LOAYZA

CASSISANA CRIVELLARO DE OLIVEIRA

GABRIELA PONCE SOARES

MARIA CRISTINA DORNAS

A disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade recorrente ou consistente de obter e/ou manter uma ereção peniana tempo suficiente para um desempenho sexual satisfatório¹. A incidência de disfunção erétil aumenta com a idade, atingindo 20-40% em homens de 60–69 anos de idade e 50-100% em homens em seus 70 e 80 anos, dependendo das diferentes definições de disfunção erétil em vários estudos². Além do processo de envelhecimento, outros fatores de risco cardiovasculares como hipertensão, diabetes, tabagismo, obesidade e dislipidemia têm se mostrado significativamente associados à disfunção erétil^{3,4}.

Por esta razão, tem sido levantada a hipótese de uma correlação entre disfunção erétil e doença cardiovascular, e a disfunção erétil tem sido proposta como uma manifestação precoce de um distúrbio sistêmico subclínico maior que poderia subsequentemente resultar em doença cardiovascular^{5,6}.

Existem várias maneiras de classificar as causas fisiopatológicas da disfunção erétil, mas a classificação utilizada neste capítulo é mostrada na tabela 1. Uma compreensão completa das maneiras pelas quais a doença pode interferir com a ereção só pode ser vista se há pelo menos alguma compreensão da fisiologia normal de uma ereção e, conseqüentemente, esta revisão começará com uma breve descrição das características mais salientes da ereção peniana.

Tabela 1. A classificação das causas da disfunção erétil⁷

- | | |
|---------------|---------------|
| • Psicológico | • Vascular |
| • Neural | • Celular |
| • Endócrino | • Iatrogênico |

Fisiologia da ereção peniana

A ereção peniana é um processo complexo que envolve a interação entre a vasculatura do pênis, os impulsos neurais, o ambiente hormonal e o comportamento cognitivo. A disfunção erétil está entre as formas mais comuns de disfunção sexual, mas outros distúrbios como diminuição da libido, distúrbios ejaculatórios e disfunção orgásmica têm um papel na disfunção sexual⁸.

Os estímulos que podem levar à ereção peniana incluem estímulos táteis ao pênis e genitália que produzirão uma ereção reflexa, enquanto os estímulos eróticos, visual, auditivo, olfatório ou imaginativo também produzem ereção peniana por um mecanismo que envolve o núcleo paraventricular e a área pré-óptica mediana do hipotálamo. Um terceiro mecanismo está envolvido na produção de ereções noturnas que ocorrem em todos os homens durante o sono REM⁷. Os nervos parassimpáticos liberam uma série de neurotransmissores dentro do tecido peniano, dos quais o mais importante é o óxido nítrico. No entanto, a liberação neural de óxido nítrico é suplementada pela liberação do endotélio vascular e isto leva ao relaxamento do músculo liso nas artérias penianas e no tecido esponjoso dos corpos cavernosos. Como resultado disto, há dilatação arterial, relaxamento cavernoso e maior acúmulo de sangue dentro dos espaços trabeculares dos corpos cavernosos. Como consequência, as veias que normalmente transportam sangue para fora do pênis são comprimidos contra a túnica albugínea, levando a uma saída venosa reduzida, e este mecanismo chamado “veno-oclusivo” resulta na rígida ereção peniana⁷.

Mesmo esta breve descrição da fisiologia da ereção peniana destaca uma série de locais onde a doença poderia concebivelmente interferir com o processo erétil, como o sistema nervoso central e periférico, o sistema arterial, o endotélio vascular e o músculo liso peniano. Além disso, sabemos que uma variedade de anormalidades endocrinológicas também podem afetar esse processo em vários níveis diferentes, assim como uma ampla gama de drogas tanto terapêuticas quanto recreativas⁷.

Causas Fisiopatológicas da Disfunção Erétil

a) Disfunção erétil psicogênica

A DE psicogênica (não orgânica) é geralmente considerada predominantemente ou exclusivamente relacionada a fatores psicológicos ou interpessoais⁹. Estima-se que afete 10% a 15% de todos os homens com DE¹⁰. Questões psicogênicas estão envolvidas em quase todos os homens com disfunção erétil, mesmo se agora sabemos que, na maioria dos homens, os processos fisiopatológicos dominantes são orgânicos⁷. Essa é a importância central da ereção do pênis para a psique masculina,

que mesmo o menor defeito orgânico pode resultar em consequências psicológicas, que podem progredir para a chamada “ansiedade relacionada ao desempenho”. A DE psicogênica é um fenômeno mediado pela epinefrina e é um diagnóstico de exclusão, uma vez que os fatores físicos (orgânicos) são descartados. As características clínicas incluem início súbito de DE, com intermitência de função ou de natureza situacional para os problemas eréteis¹¹.

Tabela 2. Predisposição, precipitante e fatores de manutenção ⁷	
Fatores predisponentes	Problemas educacionais (Ex.: pobre em educação sexual)
	Problemas culturais
	Experiência sexual traumática
	Problemas ligados ao estilo de vida (Ex.: matrimônio, financeiro, estresse)
Fatores precipitantes	Desordem orgânica
	Relações extra-matrimoniais
	Expectativas não correspondidas
	Depressão e ansiedade
	Perda de parceiros (Síndrome de viúvo)
Fatores mantenedores	Relatado ansiedade para a performance sexual
	Diminuição da atração pelo parceiro
	Problemas educacionais (Ex.: pobre em educação sexual)
	Medo da intimidade

Uma das características clínicas que sugere um componente psicogênico significativo na disfunção erétil do homem é a presença de ereções normais noturnas. Se elas estão presentes e normais, então é provável que os mecanismos neurais, vasculares e endócrinos que são intrínsecos à ereção peniana normal estão intactos, e há um componente psicogênico predominante para a fisiopatologia da disfunção erétil⁷. De fato, uma variedade de fatores pode contribuir para a disfunção erétil psicogênica, e estes podem ser convenientemente divididos em três grupos: fatores predisponentes, precipitantes e de manutenção. Exemplos de cada um destes são mostrados na tabela 2.

b) Disfunção erétil neurogênica

A disfunção erétil neurogênica, uma entidade incomum, é secundária a eventos que alteram as redes neurais centrais ou os nervos periféricos Envolvidos na função sexual. Esta forma de disfunção erétil tem sido denominada “impotência neurogênica”. Estima-se que 10-19% da disfunção erétil é de origem neurogênica.

As etiologias da disfunção erétil neurogênica podem ser classificadas como⁷:

- periférica (disfunção erétil periférica)
- espinhal (disfunção erétil sacro-periférica, disfunção erétil suprassacro-central)
- supraspinal (disfunção erétil suprassacral)

A disfunção erétil periférica pode ser secundária à ruptura de nervos sensoriais que trazem informação local para o cérebro e contribuem para o braço aferente da ereção reflexa ou para a ruptura de nervos autonômicos que mediam a dilatação arterial e o relaxamento do músculo liso trabecular. As causas periféricas incluem doenças associadas a lesões neuronais, trauma, doença pélvica e radioterapia pélvica, cirurgia pélvica, particularmente prostatectomia radical, que tem um risco elevado de lesão do nervo cavernoso.

As causas espinhais incluem esclerose múltipla, lesão da medula espinal, mielite transversa, mielodisplasia e doença do disco lombar ou cirurgia^{12,13}. A lesão da medula espinal afeta a função erétil, a depender do nível e extensão da lesão. De um modo geral, os homens com lesões elevadas podem ainda obter ereções reflexas (através de vias reflexas intactas), enquanto os homens com lesões baixas podem, por vezes, continuar a ter ereções psicogênicas (através de vias simpáticas intactas)⁷.

A disfunção erétil de origem central pode ocorrer pela falta de excitação ou aumentar a inibição das vias autonômicas centrais e é geralmente causada por tumor, acidente vascular cerebral, demência e epilepsia do lobo temporal^{7,14}.

c) Mecanismos endócrinos da disfunção erétil

A testosterona é fundamental para os aspectos psicológicos, sexológicos, cognitivos e reprodutivos, e sua falta ou redução afeta em grande parte a qualidade de vida em homens e mulheres. A testosterona desempenha um papel importante na função sexual através de múltiplos processos: fisiológico (estimula a atividade da enzima óxido nítrico sintase), desenvolvimento (estabelece e mantém a integridade estrutural e funcional do pênis), neural (desenvolvimento, manutenção, função e plasticidade do nervo cavernoso e gânglios pélvicos), terapêutica para regulação disfuncional (efeito benéfico no envelhecimento, diabetes e prostatectomia) e inibição da fosfodiesterase tipo 5 (suplemento de testosterona para neutralizar a resistência aos inibidores da fosfodiesterase tipo 5)¹⁵.

O nível normal de testosterona é crítico para a libido e a função erétil. Vários estudos provaram

que a testosterona é necessária para preservar e manter a integridade estrutural do pênis, estimulando o crescimento do músculo liso e a inibição da apoptose. Além disso, a testosterona pode regular a produção óxido nítrico (NO) e a inibição da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5)^{15,16}.

De acordo com o Estudo Europeu sobre o Envelhecimento do Homem (EMAS), 30% dos homens europeus experimentaram disfunção erétil; contudo, apenas 17% destes homens apresentaram baixa testosterona sérica¹⁵.

Finkelstein et al.¹⁷ demonstraram que, à medida que os níveis de testosterona diminuíram, particularmente abaixo de 400 ng/dL, os pacientes apresentavam deficiências na ereção peniana e na libido. Em outro estudo randomizado sobre o efeito de suplementação de testosterona em homens mais velhos com níveis séricos de testosterona inferiores a 275 ng/dL, os pacientes que receberam a suplementação de testosterona relataram melhora da função sexual em comparação com aqueles que não recebem suplementação¹⁸. O prejuízo dos efeitos de níveis mais baixos de testosterona na função erétil e libido têm sido apoiados por estudos multicêntricos controlados com placebo, bem como a meta-análise de 17 estudos randomizados, controlados com placebo sobre os efeitos da reposição de testosterona^{19,20}.

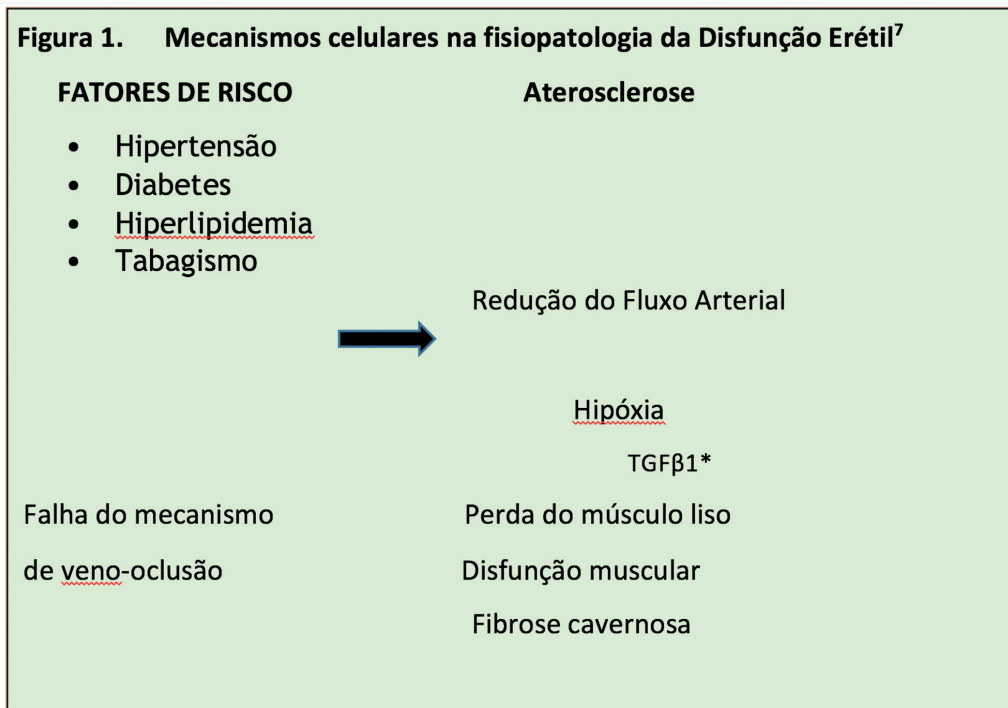
Os homens que são hipogonádicos não necessariamente perdem ereções psicogênicas e reflexas. Eles, no entanto, têm a atividade erétil noturna diminuída, com duração reduzida e rigidez da ereção. Há um grande número de causas de redução da testosterona sérica, mas podem ser amplamente classificados em hipogonadismo primário (onde a doença é testicular) e hipogonadismo hipogonadotrófico, onde a doença primária afeta a hipófise ou o hipotálamo. Exemplos do primeiro são o hipogonadismo que pode seguir a orquite da caxumba, ou o que segue a radioterapia aos testículos. Exemplos destes últimos incluem causas congênitas tais como síndrome de Kalmann e causas adquiridas, tais como tumores pituitários. Uma causa endócrina rara de disfunção erétil é um tumor secretor de prolactina da hipófise. Os sintomas de apresentação são tipicamente disfunção erétil, galactorréia e ginecomastia. A testosterona sérica é geralmente reduzida e o diagnóstico é feito por tomografia computadorizada da hipófise⁷.

A terapia com testosterona demonstrou ter um impacto na função sexual em vários estudos; entretanto, a falta de padronização da avaliação da função sexual entre os estudos tornou seus resultados difíceis de interpretar. As diretrizes para triagem e tratamento fornecidos por múltiplas sociedades divergem quanto à reposição de testosterona e o tratamento da disfunção sexual, aumentando ainda mais a confusão entre os profissionais de saúde^{16,21}.

d) Disfunção erétil vasculogênica

A doença vascular é provavelmente a causa mais comum de disfunção erétil, e de todas as causas vasculares, a mais comum é a aterosclerose. No entanto, não só a aterosclerose está associada à disfunção erétil, mas os seus fatores de risco, nomeadamente tabagismo, hipertensão, hiperlipidemia e diabetes, também estão associados com o desenvolvimento da disfunção erétil. O estudo Massachusetts Male Aging descreveu uma associação entre disfunção erétil e hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia^{7,22,23}. O estudo de Colónia de homens com disfunção erétil também confirmou uma associação entre disfunção erétil e diabetes e hipertensão²⁴, enquanto vários estudos têm demonstrado uma associação entre fluxo arterial reduzido e hipóxia relativa dentro do pênis com efeitos celulares subsequentes (figura 1). O mediador celular crucial parece ser o fator de crescimento transformador beta 1 (TGFβ1), que aumenta a hipóxia e induz alterações tróficas no músculo liso cavernoso. Além da aterosclerose, outros distúrbios tanto do suprimento arterial quanto da drenagem venosa do pênis podem resultar em disfunção erétil, e exemplos de ambos são mostrados na tabela 3.

Quando ocorre falha do mecanismo veno-oclusivo, ocorre o fenómeno de fuga venosa. Trata-se de um fenómeno puramente radiológico observado durante a imagem radiológica especializada do pênis (cavernosografia)⁷. Quando originalmente descrito, pensava-se que as veias anormais representavam a anormalidade patológica primária, e durante alguns anos a ligadura cirúrgica dessas veias foi realizada como um meio de tratar a disfunção erétil. No entanto, com o entendimento de que o vazamento venoso era quase sempre secundário a anormalidades da túnica albugínea ou à doença do músculo liso cavernoso (e com a constatação de que os resultados da cirurgia venosa eram pobres), o tratamento cirúrgico quase desapareceu completamente^{7,25}.



*Fator de crescimento transformador beta 1 (TGFβ1),

Tabela 3. Causas Vasculares da Disfunção Erétil ⁷	
Condições	Exemplos
Desordens arteriais	Fraturas pélvicas associadas a lesão arterial Radioterapia a malignidades pélvicas Cirurgia Aórtica-Ilíaca
Canais Venosos anormais	Primário (Congênito) Achados cirúrgicos para priapismo Cirurgias ureterais de repetição
Falha do mecanismo veno-oclusivo	Função anormal da túnica (Ex.: devido à idade) Redução da função muscular (Ex.: pela idade, falha renal)

e) Causas celulares da disfunção erétil

Dois tipos de células cavernosas são centrais para a ereção peniana; as células musculares lisas e células endoteliais. As células endoteliais vasculares alinham os espaços trabeculares dos sinusóides cavernosos e liberam uma variedade de produtos químicos vasoativos que controlam o tônus do músculo liso dentro do pênis⁷. O mais importante deles é o óxido nítrico (NO). Doenças que da-

nificam o endotélio prejudicam a resposta vascular do pênis aos estímulos neurais. Uma série de doenças danificam o endotélio, incluindo a hipercolesterolemia, mas o mais importante é o diabetes mellitus.

As alterações estruturais no endotélio que são produzidas pela diabetes são acompanhadas por alterações funcionais que resultam em diminuição do relaxamento do músculo liso^{26,27}.

As doenças do músculo liso que podem resultar em disfunção erétil já foram aludidas acima. O envelhecimento resulta na redução do músculo liso peniano, tal como a aterosclerose, enquanto a insuficiência renal resulta em disfunção do músculo liso. Quando o músculo liso funciona mal, a dilatação arterial é incompleta, o relaxamento cavernoso não ocorre e o mecanismo veno-oclusivo falha⁷.

f) Disfunção erétil iatrogênica

Um grande número de drogas pode prejudicar a função sexual, quer por um efeito sobre a função erétil, função ejaculatória ou desejo sexual. Alguns dos fármacos mais comumente usados estão listados na tabela 4. O uso destes fármacos muito raramente produz disfunção erétil por conta própria, sendo a sua ação habitualmente um adjuvante de outro mecanismo fisiopatológico^{2,7}.

Cirurgia e radioterapia também podem prejudicar a função erétil. A causa cirúrgica mais comum da disfunção erétil é a cirurgia pélvica radical para câncer de reto, câncer de bexiga ou câncer de próstata. Os nervos parassimpáticos que subservem a ereção peniana encontram-se adjacentes à próstata e são frequentemente danificados durante essa cirurgia radical.

Técnicas de cirurgia (em particular a prostatectomia radical) foram concebidas com o objetivo de preservação dos nervos e da potência^{2,7}.

Outra cirurgia que pode levar à disfunção erétil inclui cirurgia da coluna vertebral e cirurgia para a doença de Peyronie ou para priapismo, enquanto a radioterapia para câncer de bexiga, próstata ou retal, muitas vezes pode levar à disfunção erétil tardia através de um mecanismo vasculogênico^{2,7}.

Tabela 4 FÁRMACOS ASSOCIADAS COM DISFUNÇÃO ERÉTIL

<u>Anti-hipertensivos</u>	<u>Antihistaminicos H-1</u>	<u>Antagonistas H-2</u>
Metildopa	<u>Tranqüilizantes</u>	Cimetidina
Reserpina	Fenotiazínicos	Ranitidina
Bloqueadores	Butirofenonas	<u>Agentes citotóxicos</u>
alfa-adrenérgicos	<u>Antidepressivos</u>	Ciclofosfamida
Bloqueadores	Tricíclicos	Metotrexato
beta-adrenérgicos	Inibidores da mono-	Interferon alfa 2a
Bloqueadores dos	amino-oxidase (MAO)	<u>Anticolinérgicos</u>
canais de cálcio	Inibidores seletivos da	Disopiramida
Guanetidina	captação de serotonina	<u>Anticonvulsivantes</u>
Clonidina	Lítio	<u>Miscelânea</u>
<u>Diuréticos</u>	<u>Hormônios</u>	Metoclopramida
Tiazídicos	Estrogênios	AINES (naproxeno)
Espironolactona	Progestínicos	Tabaco
<u>Fármacos usados</u>	Corticosteróides	Álcool
<u>em cardiologia</u>	Antiandrogênios	Anfetaminas
Digoxina	Inibidores da 5 alfa	Opióides
Clofibrato	redutasa	
Genfibrozil		

Novos conceitos de fisiopatologia da disfunção erétil

1. Associação entre a gravidade da disfunção erétil e a extensão da doença arterial coronariana

A gravidade da disfunção erétil também tem sido correlacionada com a extensão da doença arterial coronariana⁶. Pacientes com rigidez erétil reduzida e severamente reduzida apresentaram uma probabilidade de 1,6 a 2,6 vezes maior de apresentar doença coronariana, respectivamente, em comparação com aqueles com rigidez normal²⁸. Banks et al²⁹, recentemente relatou que o risco de futuros eventos cardiovasculares aumentou progressivamente de acordo com a gravidade da disfunção erétil. Além disso, a prevalência de doença multiarterial avaliada por angiografia coronariana tem aumentado com o aumento da gravidade da disfunção erétil, e os pacientes com disfunção erétil grave têm maior probabilidade de serem afetados pela doença arterial coronariana mais estendida .

A disfunção erétil severa foi mais comum em pacientes com envolvimento coronariano multi-vascular em relação àqueles com doença de vaso único (31% vs 12,5%, $p < 0,01$)³⁰. A gravidade da disfunção erétil também tem sido correlacionada às calcificações das artérias coronárias avaliadas por tomografia computadorizada multidetectora. Escores mais elevados de calcificação têm sido associados a uma maior prevalência de obstrução dos

vasos coronários e ao início futuro da doença arterial coronariana^{6,31}.

1.1 Uma relação entre disfunção erétil e doença cardiovascular: a hipótese de tamanho da artéria

A hipótese de tamanho da artéria propôs um mecanismo fisiopatológico comum que une a disfunção erétil e a doença arterial coronariana. A exposição a fatores de risco comuns pode levar à disfunção endotelial e à estenose limitadora do fluxo⁶. Dada a natureza sistêmica da aterosclerose, pode-se supor que todos os leitos vasculares podem ser afetados na mesma medida, mas o início dos sintomas pode estar relacionado ao tamanho da artéria. Vasos maiores toleram melhor a mesma quantidade de disfunção endotelial e / ou carga aterosclerótica em comparação com os menores. Dado que o tamanho das artérias penianas é menor (1-2 mm) comparado com o das artérias coronárias (3-4 mm), o mesmo nível de disfunção endotelial e aterosclerose pode levar a uma redução mais significativa do fluxo sanguíneo nos tecidos eréteis em comparação com que nas artérias coronárias³³. Assim, o leito vascular peniano pode ser um indicador sensível de doenças vasculares sistêmicas. Se esta hipótese é válida, a disfunção erétil deve geralmente preceder a doença arterial coronariana e a prevalência de disfunção erétil deve ser maior nos pacientes afetados pela síndrome coronariana crônica⁶. Neste contexto, Montorsi et al³⁰. mostrou que a disfunção erétil ocorre com frequência antes do início dos sintomas da doença arterial coronariana em pacientes com síndrome coronariana crônica. Em apoio desta hipótese está o fato de que a disfunção erétil ocorre antes de sintomas cardíacos em praticamente todos os pacientes com síndrome coronariana crônica com um intervalo de tempo de 3 anos, enquanto que os pacientes com síndrome coronariana aguda têm uma baixa prevalência de disfunção sexual. No entanto, estudos que investigam a associação entre lesões estenóticas da artéria peniana e doença arterial coronariana não produziram resultados em concordância com essas evidências clínicas^{30,34}. Ponholzer et al³⁵ avaliou a prevalência de aterosclerose do pênis em uma amostra relativamente pequena de pacientes (31 homens > 45 anos de idade) submetidos à autópsia. Hemodinamicamente, as lesões penianas arteriais relevantes foram raras (12,9%) comparadas com alta prevalência no sistema coronariano (87%) e na área da artéria ilíaca interna (77%). Assim, embora a hipótese de tamanho da artéria explique em grande parte a relação complexa entre disfunção erétil e doença arterial coronariana, em uma abordagem unificadora que incorpora todos os dados disponíveis, a disfunção erétil vasculogênica não resulta unicamente da aterosclerose da artéria peniana, mas também está relacionada à dinâmica, macroscopicamente invisível Anormalidades relacionadas à disfunção endotelial e hiperatividade autonômica^{6,36}.

1.2 O papel da inflamação na associação entre doença cardiovascular e disfunção erétil

A disfunção endotelial desempenha um papel importante na patogênese da disfunção erétil e da doença arterial coronariana. Inflamação subclínica de baixo grau afeta a função endotelial e pode levar a um estado protrombótico. Vários estudos relataram que o início e gravidade da disfunção erétil estão associados a uma expressão aumentada de marcadores de inflamação (figura 2). Os marcadores e mediadores inflamatórios (i.e., proteína C reativa, molécula de adesão intercelular 1, interleucina [IL -6, IL-10, IL-1b] e fator de necrose tumoral A e fatores endoteliais/protrombóticos (i.e., fator von Willebrand, Ativador do plasminogênio tecidual, inibidor do ativador do plasminogênio 1 e fibrinogênio) demonstraram ser expressos em níveis mais elevados em doentes com disfunção erétil⁶. A inflamação crônica está envolvida na patogênese da síndrome metabólica, e uma expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias tem sido relatada em pacientes obesos e diabéticos, ligando essas condições com disfunção erétil. A inflamação pode ser responsável pelo aumento do risco de eventos cardíacos entre pacientes com disfunção erétil mesmo na ausência de lesões coronarianas obstrutivas. O estado sistêmico pró-inflamatório e protrombótico dos pacientes com disfunção erétil predispõe à ruptura de placas coronárias instáveis (mas não necessariamente obstrutivas) e à ocorrência de eventos coronarianos agudos^{37,38}.

1.3 Níveis de testosterona na fisiopatologia comum de doenças cardiovasculares e disfunção erétil

Baixos níveis de andrógeno têm se mostrado associados à disfunção erétil, síndrome metabólica, diabetes e doenças cardiovasculares. A testosterona desempenha um papel importante no controle da função sexual, agindo central e periféricamente, e o hipogonadismo é frequentemente associado à disfunção erétil⁶. Foi relatado que os níveis de testosterona estão inversamente relacionados com o risco de eventos cardíacos adversos graves (MACEs) e com a mortalidade de doença arterial coronariana. As células endoteliais e de músculo liso são os principais alvos dos efeitos andrógenos nos sistemas peniano e cardiovascular e o hipogonadismo estão associados a um aumento do risco de remodelação vascular aterosclerótica. Os androgênios podem reduzir a expressão de marcadores inflamatórios nestes tecidos e os baixos níveis de testosterona têm um efeito pró-inflamatório e pró-apoptótico nas células endoteliais³⁹. A inflamação crônica subclínica pode ainda prejudicar a função endotelial, levando a um estado protrombótico. Os androgênios quando em níveis fisiológicos contribuem para a preservação da homeostase do músculo liso através de um mecanismo direto, e o hipogonadismo leva a uma proliferação aumentada e migração destas células no tecido vascular. Níveis baixos de androgênios podem assim representar um elo comum na fisiopatologia da disfun-

ção erétil e da doença cardiovascular, explicando parcialmente a complexa relação entre disfunção erétil e doença arterial coronariana^{6,39}.

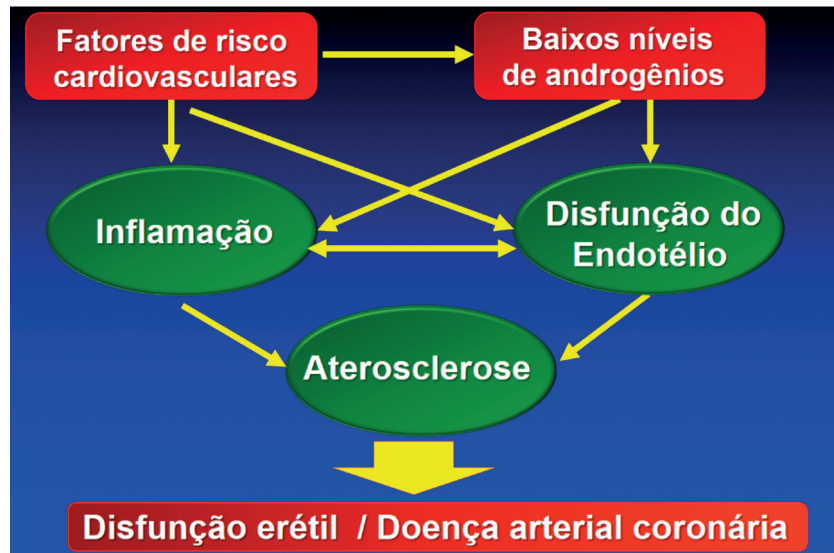


Figura 3.- A relação entre disfunção endotelial, inflamação crônica de baixo grau e aterosclerose na patogênese da disfunção erétil e doença arterial coronária⁶

2 - Patogênese da disfunção erétil na Diabetes

A patogênese da disfunção erétil em homens diabéticos é um fenômeno multifatorial em que a vasculopatia, a neuropatia, a adiposidade visceral, a resistência à insulina e o hipogonadismo desempenham papéis somatórios. A hiperglicemia crônica pode resultar em disfunção endotelial, principalmente devido à diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico, resultando em relaxamento insuficiente dos músculos lisos vasculares dos corpos cavernosos⁴⁰. A diminuição da síntese de óxido nítrico endotelial e neuronal leva ao desequilíbrio entre as vias vasoconstritoras e vaso-relaxantes, favorecendo a vasoconstrição. Comorbidades, como síndrome metabólica, hipertensão e tabagismo, podem piorar a função erétil em homens diabéticos. Neuropatias somáticas e autonômicas também contribuem para a disfunção erétil diabética devido à diminuição dos impulsos sensoriais do pênis para o centro erétil reflexogênico. Fatores hormonais também desempenham papel no desenvolvimento da disfunção erétil em homens diabéticos⁴⁰. As concentrações de testosterona tendem a diminuir em associação com baixos níveis de hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante. A testosterona é o hormônio que afeta o desejo sexual em homens e mulheres e o diabetes mellitus diminui a libido, reduzindo os níveis de testosterona⁴¹. Vários estudos demonstraram uma associa-

ção significativa entre baixos níveis de testosterona e disfunção erétil em homens com diabetes mellitus^{42,43}.

Referências

- 1.- NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. JAMA 1993;270:83–90.
- 2.- Lewis R. W., Fugl-Meyer K. S., Corona G., et al. Definitions/epidemiology/ risk factors for sexual dysfunction. J Sex Med 2010;7:1598–607.
- 3.- Feldman H. A., Johannes C. B., Derby C. A., et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study. Prev Med 2000;30:328–38.
- 4.- Fung M. M., Bettencourt R., Barrett-Connor E. Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later: the Rancho Bernardo Study. J Am Coll Cardiol 2004;43:1405–11.
- 5.- Montorsi P., Ravagnani P. M., Galli S, et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. Eur Urol 2006; 50:721–31
- 6.- Gandaglia G., Briganti A., Jackson G., Kloner R. A., Montorsi F., Montorsi P., Vlachopoulos C. A Systematic Review of the Association Between Erectile Dysfunction and Cardiovascular Disease. European Urology.2014;65:968-978.
- 7.- Eardley I. Pathophysiology of erectile dysfunction The British Journal of Diabetes and Vascular Disease 2002;2:272–6
- 8.- Gannon J., Walsh T., Testosterone and Sexual Function. Urol Clin N Am 2016 43; 217–222
- 9.- Rosen R. C: Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. Urol Clin North Am.2001 28:269.
- 10.- Lizza E. F., et al: Definition and classification of erectile dysfunction: report of the Nomenclature Committee of the International Society of Impotence Research. Int J Impot Res.199; 11:141
- 11.- Deveci S., et al: Can the International Index of Erectile Function distinguish between organic and psychogenic erectile function? BJU Int .2008;102:354
- 12.- Saenz de Tejada I., et al: Pathophysiology of erectile dysfunction. J Sex Med 2:26, 2005.
- 13.- Courtois F. J., et al: Erectile mechanism in paraplegia. Physiol Behav 1993; 53:721.

- 14.- Seidman S. N., Roose S. P., Menza M. A., Shabsigh R., Rosen R. C. Treatment of erectile dysfunction in men with depressive symptoms: Results of a placebo-controlled trial with sildenafil citrate. *Am J Psych* 2002;158:1623-9.
- 15.- Podlasek C., Mulhall J., Davies K., Wingard C., Hannan J., Bivalacqua T. J., Musicki B., Khera M., González-Cadavid N. F., Burnett A. Translational Perspective on the Role of Testosterone in Sexual Function and Dysfunction. *J Sex Med.* 2016 Aug;13(8):1183-98.
- 16.- Clavijo R. I., Ramasamy R. Testosterone replacement should be given to men with erectile dysfunction. *The Journal of Urology* 2017; 197, 284
17. Finkelstein J. S., Lee H., Burnett-Bowie S. A. et al: Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N Engl J Med* 2013; 369: 1011.
18. Snyder P. J., Bhasin S., Cunningham G. R. et al: Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016; 374: 611.
19. Cunningham G. R., Stephens-Shields A. J., Rosen R. C. et al: Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3096.
20. Isidori A. M., Giannetta E., Gianfrilli D. et al: Effects of testosterone on sexual function in men: results of a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 381.
- 21.- Gannon J., Walsh T., Testosterone and Sexual Function. *Urol Clin N Am* 2016 43; 217–222
- 22.- Feldman H. A., Goldstein I., Hatzichristou D. G., Krane R. J., McKinlay J. B. Impotence and its medical and psycho-social correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994;151:54-61.
23. Johannes C. B., Araujo A. B., Feldman H. A., Derby C. A., Kleinman K. P., McKinlay J. B. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000; 163:460-3.
24. Braun M., Wassmer G., Klotz T., Reifenrath B., Mathers M., Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000;12:305-11.
25. Parazzini F., Menchini Fabris F., Bortolotti A. et al. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. *Eur Urol* 2000;37:43-9.
- 26.- de Tejada I. S., Goldstein I., Azadzi K. et al. Impaired neurogenic and endothelium mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *N Engl J Med* 1989;320:1025-30.
27. Cartledge J. J., Eardley I., Morrison J. F. Nitric oxide-mediated corpus cavernosal smooth muscle relaxation is impaired in ageing and diabetes. *BJU International* 2001;87:394-401.

- 28.- Schouten B. W., Bohnen A. M., Bosch J. L., et al. Erectile dysfunction prospectively associated with cardiovascular disease in the Dutch general population: results from the Krimpen Study. *Int J Impot Res* 2008;20:92–9.
- 29.- Banks E., Joshy G., Abhayaratna W. P., et al. Erectile dysfunction severity as a risk marker for cardiovascular disease hospitalization and all-cause mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2013; 10:e1001372.
- 30.- Montorsi P., Ravagnani P. M., Galli S., et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J* 2006;27:2632–9.
- 31.-Yaman O., Gulpinar O., Hasan T., Ozdol C., Ertas F. S., Oztgenci E. Erectile dysfunction may predict coronary artery disease: relationship between coronary artery calcium scoring and erectile dysfunction severity. *Int Urol Nephrol* 2008;40:117–23.
- 33.-Montorsi P., Ravagnani P. M., Galli S., et al. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease: matching the right target with the right test in the right patient. *Eur Urol* 2006; 50:721–31.
- 34.-Montorsi F., Briganti A., Salonia A., et al. Erectile dysfunction prevalence, time of onset and association with risk factors in 300 consecutive patients with acute chest pain and angiographically documented coronary artery disease. *Eur Urol* 2003;44:360–5, discussion 364–5.
- 35.- Ponholzer A., Stopfer J., Bayer G., et al. Is penile atherosclerosis the link between erectile dysfunction and cardiovascular risk? An autopsy study. *Int J Impot Res* 2012;24:137–40.
- 36.-Gacci M., Eardley I., Giuliano F., et al. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* 2011;60: 809–25.
- 37.-Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Ioakeimidis N., et al. Unfavourable endothelial and inflammatory state in erectile dysfunction patients with or without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27:2640–8.
- 38.- Chiurlia E., D'Amico R., Ratti C., Granata A. R., Romagnoli R., Modena M. G. Subclinical coronary artery atherosclerosis in patients with erectile dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1503–6.
- 39.- Mirone V., Imbimbo C., Fusco F., Verze P., Creta M., Tajana G. Androgens and morphologic remodeling at penile and cardiovascular levels: a common piece in complicated puzzles? *Eur Urol* 2009;56: 309–16.
- 40.- Kizilay F., Gali H. E. , Can Serefoglu E. C. Diabetes and Sexuality. *Sex Med Rev.* 2017 Jan;5(1):45–51.
- 41.-. Christiansen K. Behavioural effects of androgen in men and women. *J Endocrinol* 2001;170:39–48.

42.- Kapoor D., Aldred H., Clark S., et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity. *Diabetes Care* 2007;30:911-917.

43.- Kapoor D., Clarke S., Channer K., et al. Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes. *Int J Androl* 2007; 30:500-507.