

# DISFUNÇÃO ERÉTIL DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

*EDUARDO ANDRADE DIAS COUTINHO DE SOUZA*

*HELCE RIBEIRO JULIO JUNIOR*

*JOÃO LUIZ SCHIAVINI*

*RONALDO DAMIÃO*

## INTRODUÇÃO

A disfunção erétil (DE) é definida como a incapacidade persistente em atingir ou manter ereção suficiente para permitir atividade sexual satisfatória (National Institutes of Health, 1993). Pode afetar a saúde física e psicossocial, causando impacto na qualidade de vida do casal. Evidências recentes apontam que a DE pode ser uma manifestação precoce de doença arterial coronariana e vascular periférica (Dong JY, 2011).

No estado flácido do pênis, há um equilíbrio entre a entrada e saída do sangue nos corpos cavernosos. A ereção requer uma complexa interação entre o sistema nervoso e vascular para ocorrer. Ela pode ser provocada por pelo menos dois mecanismos distintos, psicogênico e reflexo, que interagem durante a atividade sexual. A ereção psicogênica inicia-se em resposta a um estímulo auditivo, visual, olfativo ou imaginário. O estímulo reflexo por sua vez é fruto da estimulação de receptores sensitivos no pênis que, via interações medulares, geram ações somáticas e parassimpáticas (Andersson K. E., 1995). Com a excitação, a atividade parassimpática desencadeia uma série de eventos, começando com a liberação de óxido nítrico nas artérias e nos sinusóides dos corpos cavernosos e terminando com a elevação dos níveis intracelulares de GMP cíclico. Isto leva ao relaxamento vascular e da musculatura lisa, com aumento do fluxo sanguíneo nos corpos cavernosos (Burnett A. L., 1995). O rápido enchimento do espaço cavernoso comprime as vênulas, resultando em menor fluxo de saída de sangue (mecanismo veno-oclusivo). A combinação da rápida entrada de sangue, com o baixo fluxo de saída gera aumento da pressão intracavernosa, resultando em rigidez peniana progressiva e ereção plena (Miller TA, 2000).

## **EPIDEMIOLOGIA, FATORES DE RISCO E FISIOPATOLOGIA**

Estudos demonstram uma incidência variável dependendo da metodologia adotada. O Estudo de Envelhecimento Masculino em Massachusetts (MMAS) mostrou que 52% dos homens entre as idades de 40-70 anos têm algum grau de disfunção (Feldman H. A., 1994). Sabe-se que há aumento dos casos de DE moderada ou grave a cada década, chegando a aproximadamente 70% aos 70 anos (Feldman H. A., 1994). Por outro lado, aproximadamente um terço dos homens com mais de 70 anos de idade não relatam dificuldades de ereção (Miller T. A., 2000).

A disfunção erétil possui fatores de risco modificáveis e não modificáveis semelhantes aos fatores para doença cardiovascular, tais como: obesidade, diabetes mellitus, dislipidemia, síndrome metabólica, sedentarismo e tabagismo. Dentre outros fatores podemos citar a depressão, uso de medicamentos, priapismo, cirurgias pélvicas e endocrinopatias (Jackson G, 2010).

A disfunção erétil é dividida em duas categorias: psicogênica e orgânica (Miller T. A., 2000). A fisiopatologia da DE pode ser vascular (doença cardiovascular, DM, hiperlipidemia, tabagismo, cirurgia pélvica/radioterapia), neurogênica (doenças degenerativas, trauma medular, tumores no sistema nervoso central, polineuropatia, cirurgias pélvicas), anatômica (micropênis, doença de Peyronie), hormonal (hipogonadismo, hiperprolactinemia, distúrbios tireoideanos), fármaco-induzida (anti-hipertensivos, antidepressivos, antipsicóticos, antiandrogênicos, drogas recreacionais), psicogênica ou traumática (trauma pélvico ou peniano) (Guideline EAU 2015). No passado, acreditava-se que quase todos os casos de DE eram causados por fatores psicológicos. Atualmente sabe-se que mais de 80% dos casos estão associados com uma ou mais desordens orgânicas (Benet A. E., 1995). Porém, independente da etiologia primária, um componente psicológico frequentemente coexiste (Rosen R. C., 1994).

## **AValiação DIAGNÓSTICA**

O primeiro e essencial passo na avaliação consiste em colher uma história médica, social e sexual detalhada do paciente e da parceira, quando possível. O exame físico com avaliação dos sistemas genitourinário, vascular e neurológico também é necessário, assim como a procura por sinais de ansiedade ou depressão (Hatzichristou D., 2002). Este pode revelar achados não relatados, como doença de Peyronie, lesões genitais, aumento prostático e sinais de hipogonadismo.

Os exames laboratoriais variam de acordo com sintomas e fatores de risco do paciente. Entretanto, dosagem da glicemia e perfil lipídico são recomendados, assim como a dosagem da testosterona pela manhã, às 8 horas, quando ocorre o seu pico. Demais exames podem incluir a dosagem de PSA, prolactina e LH (O'Connor D. B., 2011).

Apesar de a avaliação inicial ser satisfatória na maioria dos casos, alguns pacientes se beneficiam de exames mais específicos. O teste de ereção noturna deve ser realizado em pelo menos duas noites e um mecanismo erétil eficaz é considerado quando ocorre ereção de 60% de rigidez por pelo menos 10 minutos (Hatzichristou D., 2002). Outro exame é o teste de ereção fármaco-induzida, que consiste na injeção intracavernosa de substância vasodilatadora, no qual o resultado esperado consiste em resposta erétil em até dez minutos após a aplicação e que perdure por pelo menos 30 minutos (Hatzichristou D., 2002). O uso do ultrassom Doppler do pênis, quando normal (pico sistólico acima de 30mL/s e índice de resistência  $> 0,8$ ) exclui a necessidade de demais avaliações vasculares (Sikka S. C., 2013). Arteriografia e cavernosometria devem ser realizadas apenas em pacientes sob avaliação para cirurgia de reconstrução vascular (Glina S., 2013).

## TRATAMENTO

A terapêutica inicial deve identificar fatores de risco modificáveis e atingi-los, antes ou concomitante ao tratamento farmacológico (Gupta B. P., 2011).

Quando alguma alteração hormonal é identificada, o tratamento conjunto com endocrinologista pode ser útil. A deficiência de testosterona pode ser primária, por falência testicular, ou secundária, por causas hipotálamo-hipofisárias. Quando indicada, a suplementação de testosterona é efetiva, com todos os cuidados necessários à reposição (Basaria S., 2010).

Em pacientes jovens com trauma pélvico ou perineal, a cirurgia de revascularização peniana tem uma taxa de sucesso em longo prazo de 60-70% (Sohn M., 2013).

Acompanhamento psicológico é útil isoladamente ou em conjunto com outro tratamento, para pacientes com distúrbios psicossociais, requerendo acompanhamento de longo prazo (Rosen R. C., 2001).

Três episódios modificaram a história moderna do tratamento da DE: a invenção da próte-

se peniana inflável em 1973 (Scott F. B., 1973), que veio se somar à já existente prótese peniana semirrígida; a terapia de injeção intracavernosa no início de 1980 (Virag R., 1982) e o lançamento do primeiro fármaco de ação sistêmica significativamente eficaz, o citrato de sildenafil, em 1998 (Goldstein I., 1998).

### TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA

#### - Fármacos orais

A flacidez peniana é resultante de um estado relativamente elevado do tônus simpático, com contração do músculo liso no corpo cavernoso e o fluxo sanguíneo relativamente baixo, com fluxo venoso igual. A estimulação sexual resulta em liberação de óxido nítrico no interior do corpo cavernoso. O óxido nítrico combina-se com a enzima guanilato ciclase nas células da musculatura lisa para a produção de GMP cíclico (GMPc); este, por sua vez, provoca o relaxamento da musculatura lisa, tornando possível a ereção. GMPc é degradado num processo que envolve a enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE-5), evitando que o pênis fique ereto permanentemente (Wallis RM, 1999).

Portanto, a PDE5 é responsável pela hidrólise do GMPc no tecido cavernoso. A inibição da PDE5 resulta em relaxamento da musculatura lisa, com aumento no fluxo sanguíneo arterial, levando a compressão do plexo venoso subtunical e ereção peniana (Lue T. F., 2000). Os inibidores seletivos da PDE5 (IPDE5) não são iniciadores de ereção e requerem estímulo sexual para facilitar a ereção. A eficácia é definida como uma ereção rígida o suficiente para promover penetração vaginal.

A sildenafil, aprovada em 1998, foi o primeiro IPDE5 disponível no mercado (Goldstein I., 1998). A dose inicial recomendada é de 50 mg e deve ser ajustada para 25 mg ou 100 mg dependendo dos efeitos colaterais e resposta no paciente. A sildenafil é efetiva 30-60 min após a administração e tem a eficácia diminuída após refeição pesada ou gordurosa. A eficácia pode ser sustentada por até 12 horas (Giuliano F, 2010). Os efeitos adversos incluem cefaleia (12,8%), flushing facial (10,4%), dispepsia (4,6%), congestão nasal (1,1%), tonteira (1,2%) e alterações visuais (1,9%) e normalmente são brandos e autolimitados (Giuliano F., 2010).

A tadalafila foi licenciada para disfunção erétil em fevereiro de 2003 e apresenta eficácia 30 minutos após sua ingestão, com pico em aproximadamente 2 h. A eficácia é mantida por até 36h e não é afetada pela alimentação (Curran M., 2003). Pode ser administrada sob demanda em doses

de 10 mg ou 20 mg, ou ainda por uso diário de 5 mg. A dose inicial recomendada é de 10 mg. Os efeitos colaterais mais comuns são cefaleia (14,5%), dispepsia (12,3%), dor lombar (6,5%), mialgia (5,7%), congestão nasal (4,3%), flushing facial (4,1%) e tonteira (2,3%), e tendem a ser brandos e autolimitados.

A vardenafila está disponível no mercado desde março de 2003 e é efetiva 30 minutos após sua administração. Apresenta eficácia reduzida após alimentação pesada ou gordurosa. A dose inicial recomendada é 10 mg sob demanda e pode ser ajustada para 5 mg ou 20 mg (Chung E., 2011). Os efeitos adversos tendem a ser brandos e autolimitados e incluem cefaleia (16%), flushing (12%), congestão nasal (10%), dispepsia (4%), tonteira (2%) e alteração visual (<2%) (Chung E., 2011). Recentemente, uma forma orodispersível (ODT) de vardenafila foi lançada, que apresenta como vantagem a não interferência com alimentação e apresentam maior biodisponibilidade quando comparada aos comprimidos tradicionais. A eficácia da forma ODT também já foi comprovada por estudos (Debruyne F. M., 2011).

A avanafila é um IPDE5 altamente seletivo aprovado pela FDA em abril de 2012. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e possui meia-vida curta, de 3 a 5 horas. Quando comparado aos outros IPDE5, apresenta maior atividade inibitória seletiva, o que diminui os efeitos colaterais (Swearingen D, 2013). A dose inicial recomendada é 100 mg sob demanda, ingerida 30 minutos antes da relação, e pode ser ajustada para 50 mg ou 200 mg. Os efeitos colaterais incluem cefaleia (9,3%), flushing (3,7%), congestão nasal (1,9%), dor lombar/mialgia (<2%) e tonteira (0,6%) (Wang R, 2012). A administração com alimentação pode retardar o início da ação, mas a medicação pode ser ingerida com ou sem alimentos (Wang R., 2012).

Até o momento não há estudos comparativos entre os diversos IPDE5. A escolha fica a critério da experiência pessoal, frequência de relações sexuais e possíveis efeitos colaterais.

Os IPDE5 são contraindicados em: pacientes que sofreram infarto do miocárdio, AVE ou arritmia grave nos últimos seis meses; paciente com hipotensão em repouso (<90/50mmHg) ou hipertensos (>170x110mmHg); paciente com angina instável, angina durante relação sexual ou insuficiência cardíaca congestiva (NYHA  $\geq$ 2). O uso de nitratos é contraindicação absoluta ao uso de IPDE5. O uso de nitrato deve ser evitado após o uso de IPDE5 (24h para sildenafil e vardenafila, 48h para tadalafila e 12h para avanafila) (Swearingen D., 2013). O uso concomitante de drogas anti-hipertensivas pode levar a diminuição da pressão arterial, normalmente pequena. O uso de alfa-bloqueador com IPDE5 pode levar a hipotensão postural, podendo ser necessária a diminuição da dose do IPDE5 (Giuliano F., 2010).

As duas principais razões para falha no tratamento com IPDE5 são o uso incorreto ou falta de eficácia da medicação, que deve ser considerada após o uso da mesma medicação, em condições corretas, por pelo menos seis tentativas (McCullough A. R., 2002).

### TERAPIA DE SEGUNDA LINHA

#### - Dispositivos à vácuo

Esses dispositivos (Figura 1), autorizados pela FDA em 1982, utilizam pressão negativa para distender os sinusóides e aumentar o influxo de sangue no corpo cavernoso. Normalmente são utilizados em conjunto com um anel constritor na base do pênis para evitar a saída do sangue. Esse anel não deve permanecer por mais de trinta minutos, sob risco de provocar danos isquêmicos no pênis (Yuan J, 2010). Dados mostram que a eficácia, em termos de ereções satisfatórias para o intercursos sexual, chega a 90%. A maioria dos homens que abandonam esta linha de tratamento o fazem em até três meses e a taxa de abandono chega a 64% após dois anos. Os efeitos adversos mais comuns incluem dor, dificuldade para ejacular, petéquias e paresia (Yuan J, 2010). Dispositivos à vácuo são contraindicados em pacientes com desordens sanguíneas ou em terapia anticoagulante. Esta é uma opção mais viável para pacientes idosos, bem-informados, com relações sexuais infrequentes e comorbidades que requerem técnicas não invasivas, não-farmacológicas para o tratamento da D.E. (Levine L. A., 2001).



FIGURA 1 - Dispositivo à vácuo para tratamento de disfunção erétil.(Fonte: autor)

### - Injeções intracavernosas

Pacientes não responsivos à terapia oral são candidatos às injeções intracavernosas, com alta taxa de sucesso (85%) (Coombs P. G., 2012). Essa modalidade de tratamento medicamentoso foi a primeira disponível para DE, há mais de 20 anos (Eardley I., 2010). O paciente utiliza uma agulha para injetar a droga em um de seus corpos cavernosos (Figura 2). Como o septo entre os dois corpos cavernosos é incompleto, a substância atinge ambos os corpos, que irão ficar eréteis.

O alprostadil foi a primeira droga aprovada para o tratamento intracavernoso da disfunção erétil (Eardley I., 2010). Esta substância é eficaz como monoterapia na dose de 5-40 ug, com a ereção após 5-15 minutos da aplicação e de duração dose-dependente. É importante o treinamento do paciente e/ou parceira para correta aplicação. A taxa de relação sexual após a medicação é de 94%, com satisfação de 87%-93,5%. As complicações incluem dor peniana (50%), ereções prolongadas (5%), priapismo (1%) e fibrose (2%) (Eardley I., 2010). As contraindicações são pacientes com hipersensibilidade ao fármaco, risco de priapismo e desordens hematológicas. A taxa de abandono varia de 41-68%, principalmente nos primeiros três meses (Vardi Y., 2000), estando relacionada ao desejo por um tratamento permanente (29%), dificuldade em encontrar parceira compreensiva ao método (26%), resposta insatisfatória (23%), temor de agulhas (23%), medo das complicações (22%) e a falta de espontaneidade (21%) (Vardi Y., 2000).



FIGURA 2 - Injeção intracavernosa para tratamento de disfunção erétil (Fonte: autor)

A terapia combinada permite a associação de substâncias em doses menores, com menores efeitos adversos.

A papaverina (20-80 mg) foi a primeira droga oral utilizada para injeção intracavernosa. Atualmente não licenciada, apresenta grandes índices de efeitos adversos quando utilizada isoladamente. A fentolamina como monoterapia apresenta baixa eficácia. Por isso, é utilizada em terapia combinada para melhorar seus resultados.

A combinação tripla (papaverina + fentolamina + alprostadil) tem a maior eficácia (92%). Apresenta os mesmos efeitos colaterais do alprostadil como monoterapia, mas uma menor incidência de dor peniana, devido à menor dose de alprostadil na combinação.

Apesar de bons resultados, 5-10% dos pacientes não respondem às injeções intracavernosas. O uso de sildenafil com a combinação tripla intracavernosa gera resultados em 31% dos pacientes que não respondem à terapia intracavernosa isoladamente (McMahon C. G., 1999). Entretanto, essa terapia conjunta apresenta maior incidência de efeitos colaterais, principalmente tonteira (20%). Portanto, essa modalidade deve ser utilizada com cuidado em pacientes selecionados antes do implante da prótese peniana.

A aplicação intraureteral de medicação para disfunção erétil oferece o fármaco para os órgãos eréteis através de comunicações vasculares entre o corpo esponjoso e os corpos cavernosos adjacentes (Vardi Y, 1997). Um tablete pequeno de medicamento é introduzido através de um aplicador descartável na uretra distal. Em geral, essa forma de terapia tem uma taxa de sucesso menor do que injeção peniana, no entanto, oferece uma alternativa à terapia de injeção intracavernosa. Dor peniana pode estar presente em 24% dos pacientes (Werthman P, 1997).

### TERAPIA DE TERCEIRA LINHA (PRÓTESES PENIANAS)

O implante cirúrgico de prótese peniana pode ser considerado em pacientes que não respondem aos tratamentos anteriores ou os que preferem uma solução definitiva. Atualmente há duas classes de próteses penianas disponíveis: as infláveis (de dois ou três volumes) e as maleáveis. A maioria dos pacientes prefere a inflável de três peças devido a maior naturalidade das ereções obtidas (Montague DK, 2011). Entretanto, o dispositivo de duas peças é uma boa opção para pacientes com alto risco de complicação para o posicionamento do reservatório. As próteses maleáveis por sua



vez podem ser manualmente manipuladas para o estado ereto ou semiereto (Montague DK, 2011).

Existem duas abordagens cirúrgicas principais para o implante: a penoescrotal e a infrapúbica. A abordagem penoescrotal proporciona excelente exposição, evita a lesão do nervo dorsal e permite a visualização direta do local do pump. Entretanto, o reservatório é posicionado às cegas no espaço retropúbico, o que pode ser um problema para pacientes com cirurgias pélvicas prévias. A abordagem infrapúbica por sua vez, tem a vantagem do posicionamento do reservatório sob visão direta, porém a locação do pump é mais difícil e há o risco de lesão do nervo dorsal.

O implante de prótese peniana apresenta altas taxas de satisfação (92%-100% dos pacientes e 91-95% das suas parceiras) (Chung E, 2013).

As duas principais complicações são a infecção e a falha mecânica (Chung E, 2013) (Figura 3). A abordagem cirúrgica cautelosa e antibioticoprofilaxia reduzem as taxas de infecção para 2-3% em pacientes de baixo risco. A população de alto risco corresponde a pacientes submetidos à revisão cirúrgica, pacientes com imunidade reduzida, portadores de diabetes mellitus e pacientes com fibrose do corpo cavernoso. A infecção normalmente requer a retirada da prótese e antibioticoterapia. A maioria das revisões são devido à falha mecânica ou erosão e infecção do dispositivo, com sucesso em 93% dos casos reabordados. Figura 4.



FIGURA 3 - Erosão pela uretra de prótese peniana semi-rígida.(Fonte:autor)

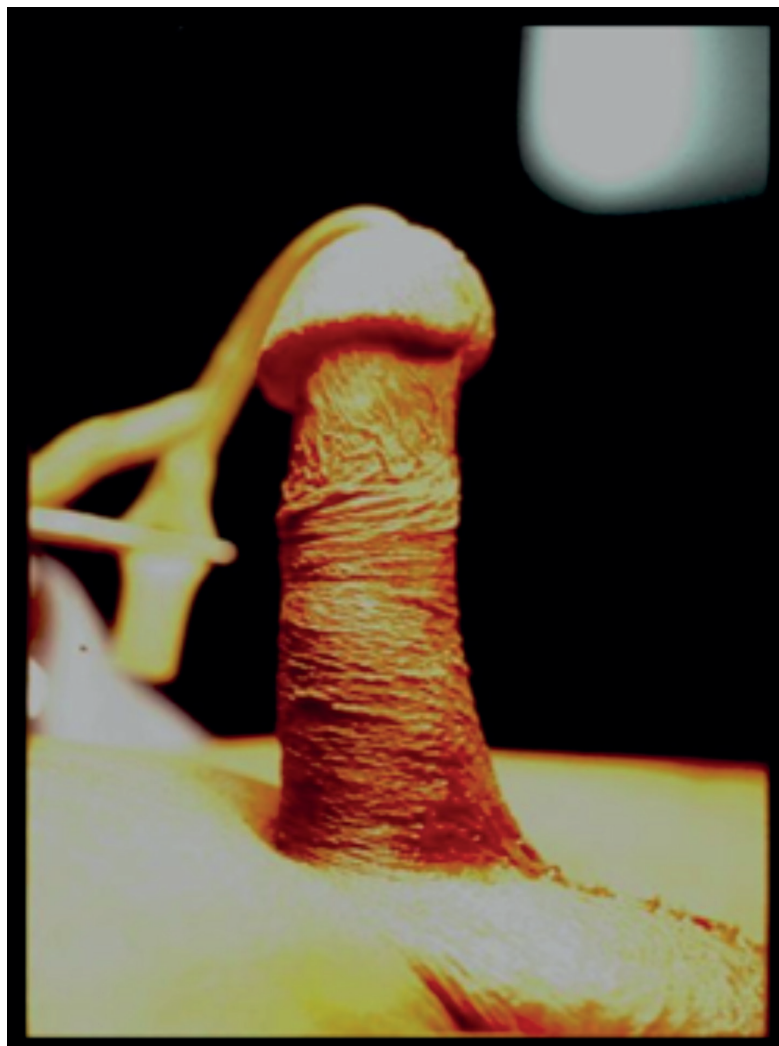


FIGURA 4 - Resultado final de implante de prótese peniana semi-rígida. (Fonte: autor)

---

## REFERÊNCIAS

1. Andersson K. E., Wagner G. Physiology of penile erection. *Physiol Rev.* 1995;75:191–236
2. Basaria S., et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010 363(2): p. 109-22. Adverse events associated with testosterone administration
3. Benet A. E., Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 1995;22:699-709.
4. Burnett A. L. Role of nitric oxide in the physiology of erection. *Biol Reprod.* 1995;52:485–9
5. Chung E., et al. A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying

- diseases. *Expert Opin Pharmacother* 2011 12(8): p. 1341-1348.
6. Chung E., et al. Penile prosthesis implantation for the treatment for male erectile dysfunction: clinical outcomes and lessons learnt after 955 procedures. *World J Urol* 2013 31(3): p. 591-5.
  7. Coombs P. G., et al. A review of outcomes of an intracavernosal injection therapy programme. *BJU Int* 2012 110(11): p. 1787-91.
  8. Curran M., et al. Tadalafil. *Drugs* 2003 63(20): p. 2203-12; discussion 2213-4.
  9. Debruyne F. M., et al. Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations. *J Sex Med* 2011 8(10): p. 2912-23.
  10. Dong J. Y., et al. Erectile dysfunction and risk of cardiovascular disease: meta-analysis of prospective cohort studies. *J Am Coll Cardiol* 2011 58(13): p. 1378-85
  11. Eardley I., et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2010 7(1 Pt 2): p. 524-40.
  12. European Association of Urology Guideline on Erectile Dysfunction 2015
  13. Feldman H. A., et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994 151(1): p. 54-61
  14. Giuliano F., et al. Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the post-marketing safety database. *Int J Clin Pract* 2010 64(2): p. 240-55.
  15. Glina S., et al. SOP: corpus cavernosum assessment (cavernosography/cavernosometry). *J Sex Med* 2013 10(1):p. 111-4.
  16. Goldstein I., et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. 1998. *J Urol* 2002 167(2 Pt 2): p. 1197-203; discussion 1204.
  17. Gupta B. P., et al. The effect of lifestyle modification and cardiovascular risk factor reduction on erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2011 171(20): p. 1797-803.
  18. Hatzichristou D., et al. Diagnostic steps in the evaluation of patients with erectile dysfunction. *J Urol* 2002 168(2): p. 615-20.
  19. Jackson G., et al. Cardiovascular aspects of sexual medicine. *J Sex Med* 2010 7(4 Pt 2): p. 1608-26.
  20. Levine L. A., et al. Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2001 28(2): p. 335-41, ix-x.
  21. Lue T. F.. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000 342(24): p. 1802-13. [no abstract]

22. McCullough A. R., et al. Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction. *Urology* 2002 60(2 Suppl 2): p. 28-38
23. McMahon C. G., et al. Treatment of intracorporeal injection nonresponse with sildenafil alone or in combination with triple agent intracorporeal injection therapy. *J Urol* 1999 162(6): p. 1992-7; discussion 1997-8
24. Miller T. A. Diagnostic evaluation of erectile dysfunction. *Am Family Phys* 2000;61:95-104.
25. Montague D. K. Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 2011 38(2): p. 217-25.
26. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993 270(1): p. 83-90
27. O'Connor D. B., et al. The relationships between sex hormones and sexual function in middle-aged and older European men. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 96(10): p. E1577-87.
28. Rosen R. C., Leiblum S. R., Spector I. P. Psychologically based treatment for male erectile disorder: a cognitive-interpersonal model. *J Sex Marital Ther.* 1994;20:67-85
29. Rosen R. C. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management. *Urol Clin North Am* 2001 28(2): p. 269-78.
30. Scott F. B., Bradley W. E., Timm G. W.. Management of erectile impotence: use of implantable inflatable prosthesis. *Urology* 1973;2:80-82
31. Sikka S. C., et al. Standardization of vascular assessment of erectile dysfunction: standard operating procedures for duplex ultrasound. *J Sex Med* 2013 10(1): p. 120-9.
32. Sohn M., et al. Standard operating procedures for vascular surgery in erectile dysfunction: revascularization and venous procedures. *J Sex Med* 2013 10(1): p. 172-9.
33. Swearingen D., et al. Hemodynamic effect of avanafil and glyceryl trinitrate coadministration. *Drugs Context* 2013 2013: p. 212248.
34. Vardi Y., Saenz de Tejada I. Functional and radiologic evidence of vascular communication between the spongiosal and cavernosal compartments of the penis. *Urology* 1997;49:749-752.
35. Vardi Y., et al. Logistic regression and survival analysis of 450 impotent patients treated with injection therapy: long-term dropout parameters. *J Urol* 2000 163(2): p. 467-70.
36. Virag R. Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. Letter to the editor. *Lancet* 1982;2:938

37. Yuan J., et al. Vacuum therapy in erectile dysfunction--science and clinical evidence. *Int J Impot Res* 2010 22(4): p. 211-9.
38. Wang R., et al. Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability. *J Sex Med* 2012 9(8): p. 2122-9.
39. Wallis R. M., Corbin J. D., Francis S. H., et al. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclin nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carnae and aortic rings in vitro. *Am J Cardiol* 1999;83:3C-12C.
40. Werthman P., Rajfer J. MUSE therapy: preliminary clinical observations. *Urology* 1997;50:809-811.

