



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**

CLÁUDIA SOFIA ARAÚJO VIEIRA

***A DISFUNÇÃO ERÉCTIL NO IDOSO: MARCADOR
DE RISCO CARDIOVASCULAR***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL VERÍSSIMO
MESTRE HENRIQUE DINIS**

MARÇO DE 2015

Claúdia Sofia Araújo Vieira

lauvieira89@gmail.com

Número de Aluna: 2011188562



Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Artigo de Revisão

“A Disfunção Erétil no Idoso: Marcador de Risco Cardiovascular”

Trabalho Final com vista à atribuição do grau de mestre no âmbito do ciclo de estudos
de Mestrado Integrado em Medicina

Orientador: Professor Doutor Manuel Veríssimo

Co-Orientador: Mestre Henrique Dinis

Coimbra, 2015

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
RESUMO.....	5
PALAVRAS-CHAVE:.....	5
ABSTRACT.....	6
KEYWORDS:.....	6
INTRODUÇÃO	7
METODOLOGIA	10
A SEXUALIDADE NO IDOSO	11
1. ENVELHECIMENTO	11
2. A SEXUALIDADE NA TERCEIRA IDADE.....	12
3. MUDANÇAS NA FUNÇÃO SEXUAL	13
4. FACTORES QUE INFLUENCIAM A VIDA SEXUAL DOS IDOSOS	15
5. FUNCIONAMENTO SEXUAL E PSICOPATOLOGIA.....	17
6. FUNCIONAMENTO SEXUAL E CONSUMO DE FÁRMACOS.....	18
DISFUNÇÃO ERÉCTIL	19
1. ANATOMIA DO SISTEMA REPRODUTOR MASCULINO.....	19
2. FISIOLOGIA DA EREÇÃO	21
3. CAUSAS DA DISFUNÇÃO ERÉCTIL.....	23
4. AVALIAÇÃO CLÍNICA	26
4.1. DIAGNÓSTICO.....	26
4.2. EXAMES ESPECÍFICOS.....	28
5. TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉCTIL	29
5.1. TERAPÉUTICA DE PRIMEIRA LINHA	29
5.2. TERAPÉUTICA DE SEGUNDA LINHA	33
5.3. TERAPÉUTICA DE TERCEIRA LINHA	34
RISCO CARDIOVASCULAR	35
1. IMPACTO DA DOENÇA CARDIOVASCULAR.....	35
2. ETIOLOGIA E FACTORES DE RISCO EM COMUM COM A DE.....	36
3. ABORDAGEM AO RISCO CARDIOVASCULAR NA DISFUNÇÃO ERÉCTIL	37
4. DISFUNÇÃO ERÉCTIL COMO MARCADOR DE RISCO CARDIOVASCULAR	37
5. FACTORES DE RISCO CARDIOVASCULARES.....	39
5.1. RELAÇÃO COM O TABAGISMO.....	39
5.2. RELAÇÃO COM A DAC.....	40
5.3. RELAÇÃO COM A ATROSCLEROSE	40
5.4. RELAÇÃO COM A IC.....	41
5.5. RELAÇÃO COM A HTA.....	42
5.6. RELAÇÃO COM DISLIPIDÉMIA	43
5.7. RELAÇÃO COM A OBESIDADE.....	44
5.8. RELAÇÃO COM O SÍNDROME METABÓLICO	46
5.9. RELAÇÃO COM A DIABETES <i>MELLITUS</i>	47
6. IMPORTÂNCIA DO EXERCÍCIO FÍSICO NA QUALIDADE DA VIDA SEXUAL	49
7. INTERACÇÃO ENTRE O TRATAMENTO DA DE E O DA DCV.....	50
8. NOVAS TERAPIAS E PERSPECTIVAS FUTURAS.....	52
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	54
AGRADECIMENTOS.....	55
REFERÊNCIAS	56

Lista de abreviaturas

Ach – Acetilcolina;	NOSi – NO induzida;
ARA II – Antagonistas dos Receptores AT1 da Angiotensina II;	NOS – NO sintetase;
AVC – Acidente Vascular Cerebral;	NOSn – NO neuronal;
DAC – Doença Arterial Coronária;	OMS – Organização Mundial de Saúde;
DAP – Doença Arterial Periférica;	PCR - Proteína C-Reactiva;
DCV – Doença Cardiovascular;	PKG – Proteína Cinase G;
DE – Disfunção Erétil;	RCV – Risco Cardiovascular;
DM – Diabetes <i>Mellitus</i> ;	SCR – Score de Risco <i>Framingham</i> ;
EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio;	SM – Síndrome Metabólico;
EMA – European Medicines Agency;	TNF- α – Factor de Necrose Tumoral α ;
FDA – Food and Drug Administration;	VIP – Peptídeo Intestinal Vasoactivo.
FRCV – Factor de Risco Cardiovascular;	
GC – Guanil Ciclase;	
GMPc – Monofosfato Cíclico de Guanosina;	
GTP – Guanosina 5' trifosfato;	
HTA – Hipertensão Arterial;	
IC – Insuficiência Cardíaca;	
iPDE5 – Inibidores Fosdiesterase 5;	
IIEF – <i>International Index of Erectile Function</i> ;	
IL – Interleucina;	
IMC – Índice de Massa Corporal;	
NO – Óxido Nítrico;	
NOSe – NO endotelial;	

Resumo

A disfunção erétil é uma patologia que tem vindo a evidenciar-se cada vez mais na nossa sociedade. O aumento da esperança média de vida é uma das grandes causas para que esta se torne num problema de saúde pública.

A disfunção erétil afecta sobretudo indivíduos com múltiplos factores de risco cardiovascular, incluindo obesidade, sedentarismo, diabetes *mellitus*, hipertensão arterial, dislipidémia e tabagismo. Sugere-se actualmente que a disfunção erétil seja um sintoma precoce ou factor predictivo cardiovascular dada a proximidade etiológica e patofisiológica. Desta forma, a disfunção erétil e a doença cardiovascular deverão ser avaliadas e tratadas conjuntamente.

O objectivo desta revisão é elucidar o principal papel da disfunção erétil no idoso como marcador de risco cardiovascular, referindo alguns factores de risco bem como a associação e tratamento de ambos.

A redução do risco cardiovascular em doentes com disfunção erétil quer através da modificação do estilo de vida quer pelo controlo das comorbilidades, poderá normalizar a função endotelial e por conseguinte, melhorar o *outcome* do doente.

Palavras-chave:

Disfunção Erétil; Idoso; Risco Cardiovascular; Factores de Risco.

Abstract

Erectile dysfunction is a condition that has been increasingly common in our society. The increase in average life expectancy is a major cause for this sexual dysfunction to become a public health problem.

Erectile dysfunction is a common condition that affects especially individuals with multiple cardiovascular risk factors including obesity, sedentary lifestyle, diabetes *mellitus*, hypertension, dyslipidemia and smoking. Nowadays erectile dysfunction is considered an early symptom or harbinger of cardiovascular disease due to its etiological and pathophysiological relationship. Therefore, erectile dysfunction and cardiovascular disease should be evaluated and treated together.

The main subject of this article is to show the main role of erectile dysfunction in elderly as cardiovascular risk factor, referring some risk factors as well as the association and treatment of both.

The cardiovascular risk reduction in patients with erectile dysfunction both by lifestyle modification and by the control of co-morbidities may normalize the endothelial function and thus improve the patient outcome.

Keywords:

Erectile Dysfunction; Eldery; Cardiovascular risk; Risk factors.

Introdução

A disfunção erétil (DE), anteriormente conhecida por impotência, é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a incapacidade persistente para atingir e/ou manter uma erecção suficiente para permitir uma relação sexual satisfatória¹. É uma doença muito frequente, estimando-se que cerca de 50% dos portugueses apresentem algum grau de DE². Estima-se que no ano de 2025 mais de 320 milhões de homens serão afectados pela disfunção erétil¹.

A sua prevalência é notoriamente dependente da idade, factor que é preponderante dado que se verifica um aumento da esperança média de vida e, conseqüentemente, do aumento da população idosa¹. Verifica-se que esta doença afecta 29% dos homens entre os 40-49 anos, 50% entre os 50-59 anos e 74% entre os 60-69 anos². Apesar de ser uma doença benigna, altera de forma muito significativa a qualidade de vida tanto do doente como da sua companheira, contribuindo significativamente para a morbilidade psicossocial no homem².

Apesar desta elevada prevalência, antes do surgimento da terapia oral baseada nos inibidores da fosfodiesterase-5 (iPDE5), apenas 25% dos homens que sofriam de DE procuravam orientação médica³. As principais razões seriam: o conformismo do homem com o “inevitável” declínio da actividade sexual com a idade; a falta de parceira; a incapacidade de perceber a DE como problema de saúde e de conversar com o médico sobre o tema; e a crença na inexistência de um tratamento efectivo para a maioria dos casos³. Estes dados sugerem que o impacto real da DE será ainda maior, com forte correlação entre idade, prevalência e gravidade da DE, estimando-se que venha a afectar até 50% dos homens com mais de 70 anos³.

Com a introdução de novos medicamentos orais desde 1998, ocorreu uma verdadeira revolução nesta área³. Houve não só um aumento do número de doentes

com DE mas também o conhecimento médico e a própria avaliação do homem com DE mudaram radicalmente³. De exaustiva e muitas vezes invasiva, esta avaliação passou para um esquema simples e que objectiva identificar factores de risco para DE, modificando-os sempre que possível e oferecer ao paciente um tratamento adequado após um teste com a terapia oral³.

Várias publicações nas últimas décadas demonstraram a associação da presença da DE com alterações vasculares funcionais e estruturais relacionadas com a patogenia da aterosclerose, com indícios de que a disfunção sexual antecederia eventos cardiovasculares maiores num *continuum* que indicaria a possibilidade de se identificar precocemente o indivíduo que merece um tratamento mais agressivo³. Desta forma, juntamente com o grande uso dos inibidores da fosfodiesterase, cuja eficácia é baseada no aumento da dilatação vascular através da inibição da degradação do monofosfato cíclico de guanosina (GMPc), cada vez mais se considera a DE como uma manifestação de uma doença vascular mais ampla³.

O tema é complexo uma vez que tanto a DE como a disfunção endotelial, que estaria na base da sua fisiopatologia, são fenómenos multifactoriais, fazendo com que uma grande combinação de factores possa manifestar-se como DE de maneira individual em cada paciente³. A disfunção endotelial, processo patológico latente e progressivo do endotélio vascular, caracteriza-se principalmente pela disrupção das vias do óxido nítrico (NO) e está na base das doenças cardiovasculares e DE³. A DE é uma doença cada vez mais frequente que afecta sobretudo indivíduos com múltiplos factores de risco cardiovascular, incluindo obesidade, sedentarismo, diabetes mellitus, hipertensão arterial, dislipidémia e tabagismo³. Sugere-se atualmente que a DE seja um sintoma precoce ou factor preditivo cardiovascular dada a proximidade etiológica e patofisiológica³. Desta forma, a DE, a disfunção endotelial e doença cardiovascular

deverão ser abordadas, avaliadas e tratadas conjuntamente³. A redução do risco cardiovascular em doentes com DE quer através da modificação do estilo de vida quer pelo controlo das comorbilidades poderá normalizar a função endotelial e, por conseguinte, melhorar o outcome do doente³.

Metodologia

A realização deste artigo fundamenta-se numa pesquisa bibliográfica em bases de dados da literatura urológica e de geriatria, abrangendo o período compreendido entre o ano 2002 e 2014. Toda a bibliografia seleccionada está em inglês e português. A pesquisa foi feita com recurso à base de dados Pubmed e à biblioteca do Pólo das Ciências da Saúde da Universidade de Coimbra. Para tal, foram usadas as palavras-chave acima mencionadas em diversas combinações possíveis: *erectile dysfunction*, *endothelial dysfunction*, *cardiovascular risk*, *risk factors*, *cardiovascular disease*, *obesity*, *diabetes*, *hypertension*, *hyperlipidemia/dyslipidemia*, *metabolic syndrome*, *eldery*.

Esta abordagem teve por objectivo a compreensão do papel da disfunção erétil no idoso abordando uma componente biopsicossocial. Com isto, foi possível estabelecer o papel da DE como marcado precoce de risco cardiovascular.

Como critérios de inclusão, foi usada a estrutura pretendida para a revisão, a detecção pela estratégia de busca elaborada, data de publicação e idioma em inglês ou em português. Depois deste processo, foi seleccionada bibliografia pela leitura dos títulos e resumos dos artigos, tendo em conta o grau de relevância e qualidade para o trabalho pretendido.

Por último, procedeu-se à leitura das escolhas bibliográficas para integrar e organizar toda a informação neste trabalho.

A Sexualidade no Idoso

1. Envelhecimento

Ao longo da história, o envelhecimento foi encarado de formas diversas, ora venerado, ora desprezado, variando consoante a cultura e a sociedade⁴. É um conceito socialmente construído e não universal⁴. Deste modo, a compreensão do significado social do envelhecimento passa por analisar os valores de cada sociedade que, por sua vez, estão de acordo com a respectiva organização social⁴. A variabilidade histórica e social do conceito de envelhecimento exprime uma diversidade de valorizações que condicionam e são condicionados pela posição social dos indivíduos⁴. Esta variabilidade cultural do envelhecimento faz com que seja árdua a tarefa de definir com precisão a idade do seu início⁴. A OMS refere que é difícil precisar em que idade ela começa, pois depende de diversos factores intrínsecos (inerentes à própria pessoa) e extrínsecos (inerentes ao meio envolvente) de cada pessoa⁴. Em termos gerais a definição de “velho” ou “idoso” é associada à idade da reforma que, em Portugal, é aos 65 anos⁴. Porém após a reforma muitas pessoas deixam de trabalhar nos seus empregos, mas fazem-no por motivos bem distintos do envelhecimento e muitas delas continuam em actividade⁴.

O envelhecimento associa-se a uma série de factores e condicionalismos que podem ser responsáveis por algumas perturbações mentais no idoso, sendo importante conhecer e compreendê-los de modo a agir de forma a manter o equilíbrio do idoso⁴. Sabe-se que a aceitação da mudança ligada ao medo de envelhecer e a satisfação de vida, estão relacionadas com as auto-percepções da idade⁴. Podem surgir sentimentos negativos face às alterações fisionómicas provocadas pelo envelhecimento e o funcionamento cognitivo também sofre alterações⁴. Assim, apesar de várias

competências intelectuais se manterem estáveis ao longo da vida e de algumas aumentarem mesmo até próximo dos 60 anos, existe um declínio de algumas delas⁴.

2. A sexualidade na Terceira Idade

Todo o ser humano é mediatizado pela sexualidade, tornando-se difícil definir esta dimensão⁴. A sexualidade não pode ser entendida apenas conhecendo a anatomia e a fisiologia sexuais⁴. É importante ter em conta a psicologia e a cultura em que cada indivíduo vive, já que a sexualidade não se reduz à prática do acto sexual e à satisfação orgástica, tendo como objectivo, na espécie humana, além da função reprodutora, a obtenção de prazer⁴.

A OMS em 1975, definiu saúde sexual como sendo a “integração harmoniosa dos aspectos somáticos, intelectuais e sociais do ser sexuado, de forma a enriquecer a personalidade, a comunicação e o amor”⁴. Neste sentido, a sexualidade é reconhecida como um aspecto importante da saúde e, se for vivida satisfatoriamente, é fonte de equilíbrio e harmonia para a pessoa, favorecendo uma atitude positiva em relação a si mesmo e aos outros⁴.

Apesar de existirem interesses sexuais nas várias etapas da vida (infância, adolescência, fase adulta e velhice), a vivência da sexualidade muda com a idade, apresentando características próprias em cada uma delas⁴. A partir da meia-idade surgem mudanças orgânicas, psicológicas e no relacionamento conjugal que se reflectem no comportamento sexual dos casais⁴.

A actividade sexual de um casal idoso permite que a identidade de cada cônjuge seja reafirmada, pois cada uma das partes pode oferecer ao outro algo que o agrada e satisfaz e desta forma a pessoa reconhece que o seu corpo é capaz de dar e receber prazer, aumentando a sua auto-estima que tende a diminuir na velhice⁴.

Todas as atitudes negativas face à sexualidade na velhice, são um reflexo do medo de envelhecer e morrer, dando origem a preconceitos e estereótipos que assentam sobre a ideia da anulação da sexualidade na população idosa e que funcionam como factores inibidores, contribuindo para a diminuição da actividade sexual nesta fase da vida⁴.

É importante saber que o envelhecimento não compromete a sexualidade⁴. Estas respostas sexuais só ficarão “comprometidas” se estiverem perante um bloqueio físico ou psicossocial⁴.

3. Mudanças na função sexual

A sexualidade passa por um conjunto de aspectos, que vão desde a comunicação, intimidade e fantasias até e obviamente, ao contacto físico, com os beijos, carícias e diferentes práticas sexuais⁴.

Nos homens, os quatro estágios da resposta sexual humana (excitação, *plateau*, orgasmo e resolução), alteram-se com a idade⁴:

- As erecções levam mais tempo para se tornarem eficazes e podem ser menos completas durante a fase de excitação⁴;
- Podem precisar de estimulação mais directa para conseguirem uma erecção e têm probabilidade menor de a alcançarem só com estimulação visual ou psicológica⁴;
- A fase de *plateau* é geralmente mais longa, o que pode ter resultado positivo, com um maior controlo sobre a ejaculação. As secreções pré-ejaculatórias estão reduzidas ou ausentes⁴. À medida que o orgasmo se aproxima, a extensão da inevitabilidade ejaculatória está reduzida⁴. O orgasmo em si é mais curto, a força da ejaculação está diminuída⁴;

– Durante a resolução, a desintumescência e a descida dos testículos ocorrem mais rapidamente do que no adulto jovem⁴.

Todas as quatro fases de excitação sexual e orgasmo na mulher também são afectadas pela idade⁴:

– Durante a fase de excitação, ocorre menor lubrificação vaginal e menor vasocongestão da genitália do que nas mulheres mais jovens. A vagina abre-se menos, e os lábios maiores podem não se aplainar e não se separar⁴;

– Na fase de *plateau*, há menor vasocongestão e menor abertura da vagina e há menor elevação do útero⁴;

– Durante o orgasmo há as mesmas contracções vaginais da mulher mais jovem, porém existe uma diminuição da intensidade e da duração⁴;

– Na fase de resolução diminui a tensão sexual, a erecção dos mamilos pode continuar durante horas e podem estar presentes os sintomas urinários⁴.

As mulheres mais velhas podem ainda apresentar:

– Dispareunia, em consequência de uma diminuição da lubrificação e distensibilidade e afinamento das paredes vaginais⁴;

– Um novo interesse no sexo, possivelmente porque não precisam de temer uma gestação indesejada, ou porque têm mais tempo e privacidade com os filhos crescidos e fora de casa⁴.

Embora ocorram diferenças individuais na intensidade e na duração da resposta sexual nas pessoas idosas, a expressão sexual regular para ambos os sexos é importante na promoção da capacidade sexual e na manutenção da função sexual⁴.

4. Factores que influenciam a vida sexual dos idosos

Ninguém envelhece da mesma maneira ou do mesmo ritmo⁴. As modificações fisiológicas do envelhecimento humano têm efeitos cumulativos, ocorrendo de maneira progressiva e irreversível⁴. As alterações causadas pelo envelhecimento desenvolvem-se a um ritmo diferente para cada pessoa e dependem de factores externos como o estilo de vida, actividades e ambiente e de factores internos como a bagagem genética e o estado de saúde⁴.

O próprio processo de envelhecimento fisiológico leva a uma série de alterações que, acentuadas por hábitos de vida pouco saudáveis, acabam por interferir na resposta dos órgãos que participam na actividade sexual⁴. São elas: diminuição das fibras elásticas que são substituídas por tecido de cicatrização, não elástico; diminuição da gordura e alterações na sua distribuição; diminuição do tónus e trofismo muscular; alterações do aparelho locomotor; alterações circulatórias e respiratórias⁴.

As dificuldades sexuais do homem idoso passam por⁴:

– As alterações da libído encontram-se directamente ligadas à testosterona⁴. Em algumas situações encontra-se diminuída porque ocorreu alteração no metabolismo hormonal: doenças hepáticas, insuficiência renal, desnutrição, etc⁴.

– A DE é caracterizada pela incapacidade de se obter do pénis a rigidez necessária à penetração⁴;

– A nível de distúrbios da ejaculação:

Prematura: é a forma mais comum em jovens². Não há causas específicas orgânicas para a ejaculação precoce, mas sim factores psicológicos que

impedem o homem de perceber o momento em que a ejaculação vai acontecer, impossibilitando o seu controlo².

Retardada: as causas psicogénicas estão na base deste problema, no entanto algumas causas orgânicas estão identificadas, nomeadamente algumas doenças neurológicas e a iatrogenia medicamentosa (ansiolíticos, antidepressivos, etc.)². Também o consumo de álcool e de drogas recreativas podem estar na origem deste distúrbio².

Dolorosa: geralmente de causa inflamatória, sendo importante pesquisar a causa e trata-la. É devida a espasmos musculares perineais e das vias seminais². O uso de alguns antidepressivos pode estar associado a este fenómeno².

Retrógrada e anejaculação: resulta habitualmente de lesões que afectam ao nível do controlo do Sistema Nervoso Simpático na fase de emissão (Esclerose Múltipla, Mielite Transversa, diabetes *mellitus*, traumatismos vertebro-medulares, alteração dos níveis de testosterona, cirurgia pélvica e retroperitoneal)². Em cirurgias da próstata é importante o doente ser informado que após a cirurgia a ejaculação ocorrerá para dentro da bexiga e não fora, como antes²;

– Artroses (o contacto sexual pode ser dificultado devido às dores nas articulações), diabetes *mellitus*, doenças cardiovasculares, incontinência, acidente vascular cerebral (AVC), doenças sexualmente transmissíveis, são alguns dos condicionantes de natureza biológica mais comuns que surgem na terceira idade e afectam o desejo e a felicidade sexual⁴.

5. Funcionamento sexual e psicopatologia

Todo o ser humano em qualquer fase da sua vida pode apresentar sintomas depressivos⁵. Nos idosos a probabilidade de padecer desta doença é ainda maior, pois apresentam inúmeras limitações e perdas, tendo como consequências sentimentos de auto-depreciação⁵.

Trata-se de uma doença com importantes repercussões sociais e individuais pois não afecta só o convívio social, mas também impossibilita uma rotina de vida satisfatória pelo risco inerente de morbilidade e cronicidade⁵.

Após a reforma, as queixas mais frequentes entre os homens são referentes à depressão e à DE⁵. A depressão no idoso está associada a uma perda da auto-estima, que resulta da incapacidade deste satisfazer necessidades ou impulsos ou de defender-se contra ameaças à sua segurança⁵.

A influência dos factores psicossociais na origem da depressão desempenha um papel mais significativo no idoso do que no jovem⁵. Entre estes, os mais relevantes são os eventos severos da vida, perda de suporte social, ocorrência de doenças físicas do cônjuge ou viuvez recente⁵. Além disso, o idoso frequentemente é portador de uma ou mais doenças crónicas, as quais estão relacionadas com manifestações depressivas, como por exemplo, doença cerebrovascular, doença reumatóide, etc⁵.

Muitas vezes associa-se erradamente o declínio da libído com a decorrência do próprio envelhecimento⁵. Na maioria das vezes, a DE é decorrente de um distúrbio psicológico, uma vez excluídas as patologias orgânicas⁵. Assim, a depressão pode causar diminuição da libído, enquanto a perda da actividade sexual pode gerar

depressão⁵.

A ansiedade produz efeitos periféricos que interferem na resposta sexual (tempos de ejaculação) e nos processos cognitivos (que normalmente seriam facilitadores da resposta sexual aos estímulos eróticos)⁵. As respostas sexuais são inibidas com o objectivo de evitar a ansiedade e esta ocorre como reacção à resposta sexual falhada⁵. A ansiedade no homem idoso prejudica a capacidade de resposta sexual devido à dificuldade de conseguir erecções⁵.

6. Funcionamento sexual e consumo de fármacos

O elevado consumo de fármacos afecta de forma adversa a sexualidade⁶. Alguns interferem no sistema nervoso autónomo, que está envolvido com a resposta sexual normal, enquanto outros afectam o humor e o estado de alerta ou alteram a produção ou a acção das hormonas sexuais⁶.

Existe um efeito negativo de certos fármacos, tais como: agentes anti-hipertensores, neurolépticos e sedativos, antidepressivos, medicação anti-convulsiva, agentes quimioterapêuticos usados no combate do cancro⁶.

Frequentemente, os medicamentos prescritos para os idosos afectam a potência, a libido, o orgasmo e a ejaculação⁶.

Para minimizar os riscos associados à terapêutica medicamentosa e assegurar que não tragam problemas, é necessário a supervisão e o conhecimento dos princípios fundamentais de segurança da utilização desses fármacos⁶.

Disfunção Erétil

1. Anatomia do sistema reprodutor masculino

O aparelho reprodutor masculino é composto pelas gónadas (testículos), ductos (epidídimos, canal deferente e uretra), glândulas (vesículas seminais, próstata e glândulas bulbo-uretrais) e estruturas de suporte (escroto e pênis)⁷. Dado que as células do esperma são sensíveis à temperatura e não se desenvolvem normalmente à temperatura corporal, os testículos e os epidídimos encontram-se localizados no escroto (fora da cavidade abdominal), onde a temperatura é mais baixa⁷.

Os testículos são pequenos órgãos de forma ovóide com 4-5 cm de diâmetro⁷. Estes são mutuamente considerados glândulas exócrinas e endócrinas uma vez que os espermatozóides formam grande parte da secreção exócrina dos testículos e a testosterona é a principal secreção endócrina produzida por eles⁷. Os testículos apresentam 300-400 lóbulos e cada um contém 1 a 4 túbulos seminíferos, num total de 900, os quais têm um diâmetro de 150-250 µm e um comprimento de 30-70 cm⁷. A espermatogénese ocorre no interior dos testículos, mais propriamente nos túbulos seminíferos⁷.

Os espermatozóides após serem libertados nos túbulos seminíferos, são transportados pelos canais eferentes que convergem no ducto epididimal⁷. O epidídimo, o qual está apoiado nos testículos, é um tubo em forma de espiral com cerca de 5 metros de comprimento e é formado por cabeça, corpo e cauda, terminando no canal deferente⁷. Os espermatozóides são armazenados nos epidídimos durante o período de maturação, sendo necessários 18-24 dias para a maturação destes, onde desenvolvem capacidades de mobilidade⁷.

Os canais deferentes vão desde cada cauda dos epidídimos até à parte posterior da próstata e entram na uretra⁷. Os espermatozóides podem acumular-se neste órgão durante um mês sem perda das suas características fertilizantes⁷.

As vesículas seminais têm cerca de 5 cm de comprimento e a sua função é produzir uma secreção espessa de cor amarela, rica em frutose, ácido cítrico prostaglandinas e fibrinogénio⁷. Cada vesícula seminal termina num tubo de drenagem cuja união com cada canal deferente proporciona a formação de uma estrutura tubular comum, denominada de canal ejaculador⁷.

A próstata é um órgão com forma e tamanho de uma noz e é constituída essencialmente por tecido glandular e muscular⁷. Esta possui inúmeras estruturas tubulares ocas interiormente revestidas por células que se encarregam da produção de uma secreção rica em ácido cítrico, cálcio, fosfato e profibrinolisin⁷. Este fluido apresenta um pH que favorece a motilidade e a capacidade fecundante dos espermatozóides⁷. A união dos vários túbulos entre si proporciona a formação de cerca de 15-30 canais, que desaguam em estreitas aberturas na uretra⁷. No momento da ejaculação, a secreção da próstata junta-se com o líquido formado nas vesículas seminais e com os espermatozóides provenientes dos testículos⁷.

As glândulas bulbo-uretrais (também chamadas de glândulas de Cooper) produzem uma secreção anterior à ejaculação⁷. Esta secreção provoca a lubrificação da uretra, neutraliza os componentes acídicos derivados da urina e ajuda a diminuir a acidez no interior da vagina⁷.

O pénis é um órgão de forma cilíndrica cujo interior é atravessado pela uretra⁷. Distinguem-se três porções: a raiz, através da qual se encontra fixo ao tronco; o corpo, que constitui a parte central; e uma extremidade denominada glande, na qual se

encontra a abertura da uretra para o exterior⁷. O seu interior encontra-se essencialmente ocupado por três corpos cilíndricos constituídos por um tecido erétil específico em que o seu ingurgitamento com sangue provoca o aumento de tamanho e consistência, processo chamado de ereção⁷. Duas destas estruturas são os corpos cavernosos e encontram-se na parte superior do corpo de pénis, os quais são simétricos e paralelos um ao outro⁷. O terceiro corpo cilíndrico é o corpo esponjoso, que ocupa uma posição central por baixo das anteriores e que é atravessado longitudinalmente pela uretra, cuja extremidade se dilata para ocupar todo o interior da glande⁷.

2. Fisiologia da ereção

A ereção requer um aumento do afluxo de sangue no pénis, como consequência do relaxamento do tecido muscular liso dos corpos cavernosos, sendo acompanhada pelo aumento do comprimento e rigidez do pénis e compressão dos plexos nervosos contra a túnica albugínea⁸.

A resposta erétil é mediada por uma combinação de inervação central (psicogénica) e periférica (reflexogénica)⁸. As fibras nervosas parassimpáticas que chegam ao pénis surgem de neurónios pré-ganglionares parassimpático-colinérgicos dos segmentos espinhais da zona sacral⁸. Estes nervos libertam vários neurotransmissores, tais como o óxido nítrico (NO), acetilcolina (Ach) e peptídeo intestinal vasoactivo (VIP), os quais têm a capacidade de provocar o relaxamento do músculo liso presente nos corpos cavernosos⁸.

O NO (composto de curta vida e mediador nas interações celulares) é sintetizado a partir do precursor L-arginina pelos nervos neuronais e células endoteliais do tecido⁸. A produção de NO requer NO-sintases (NOS) que apresentam

três isoformas principais: neuronal (NOSn), induzida (NOSi) e endotelial (NOSe)⁸. Este é um potente vasodilatador que quando é sintetizado pela NOSn, tem como função provocar o relaxamento dos músculos lisos dos corpos cavernoso e quando sintetizado pela NOSe, é essencial para a manutenção desse relaxamento⁸.

A libertação de NO activa as enzimas guanil ciclase (GC) presentes no citosol, as quais são responsáveis pela conversão da guanosina 5'-trifosfato (GTP) em guanosina 3'-5' monofosfato cíclica⁸. Esta actua no músculo liso dos corpos cavernosos, ao activar a proteína cinase G (PKG) e provocando a abertura dos canais de potássio e a hiperpolarização da membrana muscular⁸. O cálcio citosólico diminui e há um bloqueio dos canais de Ca^{2+} para evitar o seu influxo⁸. Assim, os mecanismos de segundo mensageiro são muito importantes no processo de erecção porque é devido a estes que o relaxamento do músculo liso dos corpos cavernosos é possível⁸.

O NO isolado também tem a capacidade de provocar o relaxamento do músculo liso, uma vez que estimula a Na^+/K^+ -ATP, o que resulta na hiperpolarização do músculo liso⁸. Deste modo, os canais de cálcio são inibidos e a contracção muscular é atenuada⁸.

A ejaculação é estimulada pelo sistema nervoso simpático o que resulta na contracção do epidídimo, dos canais deferentes, das vesículas seminais e da próstata, provocando a entrada do líquido seminal na uretra⁸. Após a emissão do líquido seminal, ocorrem contrações rítmicas dos músculos bulbocavernosos e isquiocavernosos que provocam a ejaculação⁸.

A detumescência é mediada pela norepinefrina que é libertada pelos nervos simpáticos⁸. Esta é provocada pela libertação de endotelina produzida na superfície vascular e pela contracção da musculatura lisa induzida pela ativação de receptores α -

adrenérgicos pós-sinápticos, o que leva a um aumento do fluxo de saída de sangue venoso, restabelecendo o estado flácido⁸.

3. Causas da Disfunção Erétil

A DE pode ocorrer devido a três mecanismos básicos⁸: (1) dificuldade para iniciar (psicogénica, endócrina ou neurogénica); (2) dificuldade para encher (arteriogénica); ou (3) dificuldade para armazenar (disfunção venooclusiva) volume sanguíneo suficiente dentro da rede lacunar⁸. Estas categorias não se excluem mutuamente e é bastante frequente o factor psicológico coexistir com outros factores etiológicos⁸. As causas diabéticas, ateroscleróticas e relacionadas com drogas são responsáveis por mais de 80% dos casos de DE em homens idosos⁸.

Vasculogénica – é a causa orgânica mais frequente de DE e assenta num distúrbio do fluxo sanguíneo de entrada e saída do pénis⁸. As doenças ateroscleróticas ou traumáticas podem diminuir o fluxo para os espaços lacunares o que resulta numa rigidez diminuída⁸. Alterações estruturais nos componentes fibroelásticos podem causar perda da complacência e incapacidade de comprimir as veias da túnica, o que pode advir do envelhecimento, do cruzamento aumentado das fibras de colagénio ou alteração da síntese de colagénio associada à hipercolesterolemia⁸. Doenças como a hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes e outras doenças cardiovasculares e também o tabagismo e a obesidade podem provocar DE vasculogénica⁸. De facto, a DE ocorre em 35-75% dos homens com diabetes mellitus, estando os mecanismos patológicos relacionados com complicações cardiovasculares e neurológicas associadas a esta patologia⁸. Os indivíduos com diabetes também apresentam quantidades reduzidas de NOS, tanto nos tecidos endoteliais como neuronais⁸.

Neurogénica – distúrbios que afectam a medula espinhal sacra e que impedem o relaxamento do músculo liso peniano pelo sistema nervoso provocam DE⁸. Os pacientes com lesões ou traumatismos incompletos da parte superior da medula espinhal são mais propensos a manter a capacidade de obter uma erecção do que os que apresentam lesões ou traumatismos completos da parte inferior⁸. Outros distúrbios neurológicos que são frequentemente associados à DE incluem esclerose múltipla, doença de Parkinson, tumores cerebrais, acidentes vasculares cerebrais e neuropatia periférica, esta última quase sempre decorrente de diabetes ou alcoolismo⁸. A cirurgia pélvica pode causar DE devido à ruptura dos nervos autónomos⁹.

Hormonal – os androgénios aumentam a libido, mas o seu papel na função erétil continua incerto⁸. De facto, os indivíduos com níveis muito baixos de testosterona podem alcançar erecções provocadas por estímulos visuais ou sexuais⁸. Não obstante, níveis normais de testosterona parecem ser importantes para a função erétil, especialmente em homens mais velhos⁸. A diminuição da testosterona, o aumento da prolactina (exemplo: adenoma da hipófise) e os distúrbios da tiroide são exemplos de DE hormonal⁹.

Anatómica ou estrutural – deformações na estrutura do pénis podem impossibilitar o acto sexual⁸. A doença de Peyronie, fractura peniana, curvatura peniana congénita, micropenis, hipospádias e epispádias são exemplos de DE causada por deformações anatómicas⁹.

Psicogénica – A inibição da erecção na DE psicogénica pode ocorrer por 2 mecanismos⁸. Por um lado, os estímulos psicogénicos na medula sacra podem inibir respostas reflexogénicas, bloqueando a activação dos impulsos vasodilatadores para o pénis⁸. Por outro lado, a estimulação simpática excessiva no homem ansioso pode

aumentar o tónus dos músculos lisos do pénis⁸. As causas mais comuns de DE psicogénica são: ansiedade quanto ao desempenho, depressão, conflito com a relação, perda de atracção, inibição sexual, conflitos acerca da preferência sexual, abuso sexual na infância e temor de gestação ou de doença sexual transmissível⁸. Quase todos os pacientes com DE, mesmo quando a disfunção tem base claramente orgânica, desenvolvem uma componente psicogénica como uma reacção à DE⁸.

Medicamentosa – estima-se que 25% dos homens atendidos em ambulatório de medicina geral e familiar tenham DE induzida por fármacos⁸ (Tabela 1). Embora muitos medicamentos possam causar DE, os pacientes apresentam frequentemente factores de risco concomitantes que podem confundir o quadro clínico⁸. No entanto, se existir uma forte associação entre a instituição de um fármaco e o início de DE, devem-se considerar medicamentos alternativos⁸.

Classificação	Fármacos
Diuréticos	Tiazídicos
	Espironolactona
Anti-hipertensores	Bloqueadores dos canais de cálcio
	Metildopa
	Clonidina
	Reserpina
	Betabloquadores
	Guanetidina
Cardíacos	Digoxina
Antidepressivos	Inibidores selectivos da recaptação da serotonina
	Antidepressivos tricíclicos
	Lítio
	Inibidores da monoaminoxidase
Antagonistas H ₂	Ranitidina
	Cimetidina
Hormonas	Progesterona
	Estrogénios
	Corticosteróides
	Agonistas da GnRH
	Inibidores da 5 α -reductase
Citotóxicos	Ciclofosfamida
	Metotrexato

Tabela 1 – Fármacos associados à DE. In Kasper, D.L., Braunwald E., Fauci A., Hauser S., Longo D. J.J.⁸

4. Avaliação Clínica

4.1. Diagnóstico

Para se saber quais as possíveis causas de DE, é fundamental que a relação médico-paciente seja boa, uma vez que os tópicos em discussão são muitas vezes pessoais e constrangedores⁸. Assim, as perguntas devem-se focar no início dos sintomas, na presença e duração de erecções parciais e na progressão da DE⁸. É importante, a referência de erecções nocturnas ou matinais para se distinguir a DE orgânica de psicogénica⁸.

O doente também deve ser inquirido acerca da presença de curvatura peniana ou dor durante o coito⁸. Um impulso sexual diminuído é, muitas vezes, um dos sinais de problemas endócrinos, sendo importante dar especial foco à libido do paciente⁸. É útil questionar se o episódio de DE se resume ao coito com uma ou outras parceiras, pois a DE circunstancial, por oposição à DE constante, sugere causas psicogénicas⁸. A ejaculação é afectada com menor frequência, mas deve-se inquirir acerca da ejaculação ser normal, precoce, tardia ou mesmo ausente⁸.

O exame físico é um elemento essencial no diagnóstico de DE⁸. Sinais de hipertensão, bem como evidências de doenças tiroideias, hepáticas, hematológicas ou renais devem ser pesquisados⁸. Os sistemas endócrino e vascular devem ser examinados, bem como os genitais e a próstata, devendo o pénis ser palpado ao longo dos corpos à procura de placas fibróticas⁸. O exame neurológico deve incluir o tónus do esfíncter anal, o reflexo bulbocavernoso e a pesquisa de neuropatia periférica⁸.

A existência de elevada prevalência de riscos cardíacos associada a doentes que procuram tratamento para a DE, levou à criação de três categorias para definir melhor o risco cardiovascular⁹. Na categoria de “baixo risco”, estão incluídos os doentes que não possuem nenhum risco cardíaco significativo associado à actividade sexual⁹. Estes indivíduos não apresentam sintomas e possuem menos de três factores de risco para desenvolver doença coronária arterial⁹. Na categoria de “risco intermédio”, os doentes apresentam uma condição cardíaca incerta com três ou mais factores de risco para desenvolver doença coronária arterial⁹. Dependendo da avaliação, o doente deve passar para a categoria de “baixo risco” ou “risco elevado”⁹. Na categoria de “risco elevado”, encontram-se os indivíduos com sintomas de doença cardíaca e que têm grande propensão a desenvolver arritmias⁹.

4.2. Exames específicos

Apesar de a maioria dos pacientes com DE conseguir ultrapassar a situação necessitando apenas de cuidados primários, em algumas circunstâncias (Tabela 2), são necessários testes específicos de diagnóstico⁹ (Tabela 3).

Homens com disfunção erétil primária (não causada por doença orgânica ou distúrbio psicogênico)

Homens jovens com história de trauma pélvico ou peritoneal

Homens com malformações no pênis (por exemplo doença de Peyronie ou curvatura congênita)

Homens com complexos psiquiátricos ou distúrbios psicosssexuais

Homens com problemas endócrinos complexos

Os testes específicos podem também ser requisitados pelos indivíduos ou seus parceiros

Por razões médico-legais (implante de prótese peniana ou abusos sexuais)

Tabela 2 – Indicações para testes específicos de diagnóstico. In Wespes E., Hatzimouratidis K., Eardley I.⁹

Os testes de tumescência do pênis nocturna e os testes de Rigiscan devem ser realizados pelo menos em duas noites⁹. O mecanismo de erecção encontra-se funcional quando a rigidez do pênis é $\geq 60\%$ durante um período ≥ 10 minutos⁹.

Tumescência noturna e rigidez do pênis através do teste de Rigiscan
Estudos Vasculares
<ul style="list-style-type: none">• Injeção intracavernosa de fármacos vaso-ativos• Ecodoppler em artérias cavernosas• Cavernosometria e cavernosografia dinâmica• Arteriografia pudenda interna
Estudos neurológicos
Estudos endócrinos
Avaliação especializada do psicodiagnóstico

Tabela 3 – Testes específicos de diagnostic. In Wespes E., Hatzimouratidis K., Eardley I.⁹⁹

A injeção intracavernosa oferece informação limitada acerca do estado vascular, porém o Ecodoppler em artérias cavernosas oferece mais certezas acerca do estado dos vasos (embora seja um método invasivo)⁹. Caso os valores deste teste sejam normais (fluxo arterial sistólico >30 cm/s e índice de resistência >8), os testes de arteriografia pudenda interna, cavernosometria e cavernosografia dinâmica são desnecessários, devendo apenas ser aplicados a potenciais candidatos de cirurgia vascular reconstrutiva⁹.

5. Tratamento da Disfunção Erétil

5.1. Terapêutica de primeira linha

Inibidores da fosfodiesterase-5

A terapêutica de primeira linha é a farmacoterapia oral⁹. A fosfodiesterase 5 (PDE5) é uma enzima que hidrolisa a GMP_c do músculo liso dos corpos cavernosos do pênis⁹. A inibição da PDE5 resulta no aumento do afluxo de sangue, provocando um relaxamento do músculo liso, vasodilatação e consequente ereção, caso exista

estimulação sexual⁹. Existem três inibidores da PDE5 disponíveis na prática clínica aprovados pela European Medicines Agency (EMA) e pela US Food and Drug Administration (FDA): Sildenafil (Viagra®), Vardenafil (Levitra®) e Tadalafil (Cialis®)⁹.

Os princípios activos referidos são inibidores potentes e selectivos da PDE5 da musculatura lisa dos corpos cavernosos, responsável pela degradação do GMP_C nestes tecidos⁹. Estes inibidores não exercem um efeito relaxante directo sobre os corpos cavernosos isolados, mas aumentam acentuadamente o efeito relaxante do NO sobre os tecidos⁹. Quando é activada a via NO/GMP_C, o que ocorre com a estimulação sexual, a inibição da PDE5 resulta num aumento dos níveis de GMP_C nos corpos cavernosos⁹. Consequentemente, é necessária a estimulação sexual para que se produzam efeitos os farmacológicos esperados⁹.

Foram recentemente publicados diversos artigos tendo em vista a comparação do sildenafil, vardenafil e tadalafil no tratamento da DE⁹. Apesar de apresentarem todos o mesmo mecanismo de acção e eficácia semelhantes, perfil de efeitos adversos e contra-indicações, existem algumas diferenças que podem influenciar a sua prescrição⁹.

O sildenafil, lançado em 1998, foi o primeiro inibidor da PDE5 a ser inserido no mercado, encontrando-se disponível nas dosagens de 25, 50 e 100 mg⁹. É de todos o mais experimentado e o que possui informação mais robusta confirmando a sua segurança e tolerabilidade⁹.

O vardenafil, lançado em 2003, é a molécula bioquimicamente mais potente e revelou-se eficaz no tratamento de alguns homens com disfunção erétil severa e em alguns doentes em que o sildenafil foi ineficaz⁹. É administrado em doses de 5, 10 ou

20 mg, devendo iniciar o tratamento com a dosagem mais baixa para avaliar a resposta e os efeitos adversos⁹.

O tadalafil, lançado em 2002, apresenta a mais longa duração de acção (até 36 horas, o que se deve ao maior tempo de semi-vida, 17,5 h, quando comparado com as 4 h do sildenafil e vardenafil), o que pode constituir tanto uma vantagem (maior espontaneidade sexual), como uma desvantagem (maior exposição ao fármaco e efeitos adversos retardados)⁹. De facto, as diferenças no tempo de semi-vida reflectem-se no horário de administração recomendado: 30 a 60 minutos antes do acto sexual no caso do sildenafil e do vardenafil e 30 minutos a 12 horas no caso do tadalafil⁹. O tadalafil encontra-se disponível nas dosagens de 2,5, 5, 10 e 20 mg e também apresentou eficácia na disfunção erétil severa e de diferentes etiologias.⁹

Outra diferença diz respeito à interacção com os alimentos, especialmente as gorduras, que afectam o perfil farmacocinético do sildenafil e vardenafil (diminuição da velocidade de absorção e aumento do tempo necessário para o início de acção), mas não do tadalafil⁹. Os efeitos adversos mais comuns incluem cefaleia, rubor facial, dispepsia e congestão nasal⁹. Ao sildenafil e vardenafil também estão associadas alterações na visão, enquanto que o tadalafil pode estar associado a lombalgia e mialgia⁹.

A escolha entre um destes fármacos está dependente da actividade sexual (uso ocasional ou terapia regular, 2-3 vezes por semana) e da experiência pessoal do paciente⁹. Tanto em ensaios clínicos, como nos dados pós-comercialização de sildenafil, vardenafil e tadalafil, não foram demonstrados quaisquer aumentos nas taxas de enfarte do miocárdio⁹. A administração concomitante de nitratos com qualquer um dos inibidores da PDE5 está absolutamente contra-indicada⁹. Esta

interacção provoca uma acumulação de GMP_c e sintomas de hipotensão⁹.

Todos os inibidores da PDE5 apresentam alguma interacção com os bloqueadores α , podendo causar hipotensão ortostática⁹. Apesar da administração de vardenafil concomitantemente com bloqueadores α ser contra-indicada, a tansulosina (bloqueador adrenérgico α -1 indicado em caso de hiperplasia benigna da próstata) não se encontra clinicamente associada à hipotensão⁹. O tadalafil também é contra-indicado em pacientes que estejam a tomar bloqueadores alfa, excepto se for tansulosina 0,4 mg⁹.

Qualquer fármaco que iniba o CYP3A4 inibe também o processo metabólico dos inibidores da PDE5⁹. Neste grupo incluem-se cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, ritonavir e saquinavir. Deste modo, a dose de inibidores da PDE5 deve ser diminuída nestes casos⁹. Por outro lado, alguns fármacos como a rifampicina, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina, podem induzir o CYP3A4, sendo necessária uma maior dose de inibidor da PDE5 para produzir efeito⁹. Além disso, dano hepático ou renal também pode ser indicação para o ajuste da dose⁹.

Dispositivos de vácuo

Os dispositivos de vácuo aplicam uma pressão negativa nos corpos cavernosos do pénis, que se mantém erecto através da aplicação de um anel de constrição exterior⁹. Através deste dispositivo é possível obter uma erecção satisfatória para a prática sexual (na ordem dos 90%) e a taxa de satisfação pode ir dos 27% aos 94%⁹. Os homens com uma parceira motivada, interessada e compreensiva apresentam graus de satisfação maior. O uso prolongado de dispositivos de vácuo decresce 50-64% após 2 anos⁹. Alguns dos efeitos adversos incluem dor peniana, ejaculação retardada, petéquias, hematomas e dormência, que ocorrem em menos de 30% dos pacientes⁹.

5.2. Terapêutica de segunda linha

Injecção intracavernosa

Para pacientes que não respondem à terapêutica de primeira linha existem outras opções, como a injecção intracavernosa, que apresenta uma taxa de sucesso elevada⁹.

O alprostadil (Caverject®, Edex/Virial®) é o único fármaco aprovado para este tipo de tratamento⁹. Esta é a opção mais eficaz de tratamento intracavernoso em doses de 5-40 µg⁹. A erecção ocorre após 5-15 minutos e a sua duração é dependente da dose injectada. O paciente deve ser instruído acerca do processo correcto para administrar a injecção⁹.

A taxa de eficácia da injecção de alprostadil intracavernosa é superior a 70%, com existência de acto sexual após 94% das injecções e apresenta uma taxa de satisfação de 87-93,5% dos pacientes e 86-90,3% das parceiras⁹. As complicações que podem advir desta terapia incluem dor peniana (50% dos pacientes após 11% das injecções), erecções prolongadas (5%), priapismo (1%) e fibrose (2%)⁹.

Combinação Terapêutica

A combinação terapêutica é usada de forma a diminuir os efeitos adversos ao se usar uma dose mais baixa de cada fármaco⁹. A administração concomitante de papaverina, fentolamina e alprostadil foi a combinação com maior taxa de eficácia, atingindo os 92%⁹. Apesar dos efeitos secundários serem semelhantes à monoterapia com alprostadil, esta combinação tem a vantagem de provocar menor dor peniana⁹.

Terapêutica intra-uretral

Ainda dentro da terapêutica de segunda linha, existe uma formulação específica de alprostadil (prostaglandina E1) que pode ser administrada de forma intra-uretral (MUSE® - introduzido sob a forma de um pequeno comprimido de absorção rápida)⁹. A interacção vascular entre a uretra e os corpos cavernosos ajuda a transferir o fármaco entre estas estruturas⁹. A aplicação com um anel de constrição pode ajudar a aumentar a eficácia, a qual é inferior à injeção intracavernosa e apresenta como efeitos adversos dor local (29-41%), tonturas (1,9- 14%), fibrose e priapismo (inferiores a 1%)⁹.

5.3. Terapêutica de terceira linha

Próteses penianas

A implantação cirúrgica de uma prótese peniana deve ser considerada em doentes que não obtenham resposta farmacoterapêutica ou que pretendam uma solução permanente para este problema (adequada na doença de Peyronie e priapismo)⁹. Existem dois tipos de próteses: as maleáveis (semi-rígidas) e as insufláveis (com duas ou três peças)⁹. Apesar de serem bastante mais caras, a maioria dos doentes prefere as insufláveis de três peças, pois permitem a obtenção de uma erecção mais “natural”⁹.

As próteses penianas apresentam como vantagens a eficácia a longo termo, com elevada taxa de satisfação (70-87%); o facto de não ser necessária qualquer medicação; e uma capacidade melhorada de manter uma vida sexualmente activa⁹. As duas maiores complicações são as falhas mecânicas e as infecções⁹. As infecções podem ser diminuídas caso a técnica cirúrgica seja cuidadosa e através de profilaxia com antibiótico contra bactérias gram-positivas e gram-negativas (taxa de infecção

reduzida para 2-3%)⁹. A implantação de uma prótese peniana é, deste modo, uma solução para doentes que não obtenham resposta à terapia farmacológica⁹.

Risco Cardiovascular

1. Impacto da Doença Cardiovascular

As duas principais formas de Doença Cardiovascular (DCV) são a doença arterial coronária (DAC) e a doença cerebrovascular, nomeadamente o AVC, representando grande parte da despesa dos cuidados de saúde¹⁰. Além disso, é importante assinalar a prevalência cada vez mais expressiva da doença arterial periférica (DAP) e insuficiência cardíaca (IC)¹⁰.

A etiologia da DCV relaciona-se essencialmente com o estilo de vida, idade avançada, sexo masculino e doenças subjacentes [Diabetes *mellitus* (DM), Hipertensão arterial (HTA) e dislipidémia]¹¹. A prevenção primária da DCV a nível individual incide nas mudanças saudáveis nos hábitos de vida, mas ao nível da população exige acções reformadoras como a proibição de fumar em espaço público ou a redução do conteúdo de sal alimentar¹¹. Actualmente verifica-se um aumento na prevalência da DAC, não só pela população cada vez mais envelhecida, mas também devido à redução da sua mortalidade, a qual cerca de 40% está associada à melhoria do tratamento médico e até 50% ao melhor controlo dos factores de risco cardiovasculares (FRCV)¹¹.

Globalmente, a DCV mata aproximadamente 17 milhões de pessoas/ano ($\approx 1/3$), com mais de 18% das mortes antes dos 60 anos e prevenção possível¹¹. Da mortalidade, registam-se 43% por DAC e 36% por AVC¹¹. A nível de anos de vida ajustados por incapacidade (DALY's), a DCV é responsável por 10% do total¹¹.

Na Europa, ocorrem 4 milhões de mortes/ano por DCV, o correspondente a 47% do total¹⁰. A mortalidade/ano pela DAC é de 1,8 milhões e pelo AVC isquémico de 1,1 milhões¹⁰. Na mortalidade antes dos 75 anos de idade, 42% e 38% é devido à DCV, no sexo feminino e masculino, respectivamente. Na União Europeia, 12 milhões de DALY's são perdidos à custa da DCV¹⁰. Em Portugal (2009), o AVC isquémico superou a DAC na mortalidade em ambos os sexos.

2. Etiologia e Factores de Risco em comum com a DE

A relação da DCV com a DE começa no “background” vascular em comum¹². Há uma partilha do seu perfil de risco com evidência de que os FRCV se sobrepõem à DE, tal como a idade dislipidémia, tabagismo, obesidade e sedentarismo¹². Assim sendo, as patologias de carácter vascular estarão mais presente em indivíduos com DE, como a DM, HTA, DAC, AVCs e DAP¹². Há uma relação positiva entre a DE e a HTA, dislipidémia e DM, e uma relação inversa com os níveis de HDL¹². Assim, a prevalência de DE pode atingir os 58%, 65% e 73%, na DAC, AVCs e DAP, respectivamente, enquanto na IC, designadamente as classes mais graves (NYHA III e IV), a prevalência poderá ser superior a 80%¹². Cerca de 25% dos homens com DE tinham DCV diagnosticada pelo menos 6 meses antes e 33.8% e 18.8% estavam com terapia farmacológica para a HTA e dislipidémia, respectivamente¹².

Apesar da idade ter a influência mais clara na gravidade da DE, tanto o risco como a severidade desta são correlacionáveis com o número e extensão dos FRCV¹³. Tendo em conta a tendência actual das sociedades para a obesidade e consequentemente para o síndrome metabólico (SM), é natural o aumento da incidência da DE¹³.

3. Abordagem ao risco cardiovascular na Disfunção Erétil

O risco cardiovascular (RCV) define-se como o risco de eventos mórbidos num intervalo de 3-5 anos após a instalação da DE¹⁴. Tal como já foi referido, a DE é uma oportunidade para implementar medidas preventivas e/ou terapêuticas em relação à DCV, beneficiando-se em prognóstico, pois a maioria dos eventos cardiovasculares agudos e adversos desenvolveram-se por placas lipídicas condicionantes de estenoses inferiores a 50%, logo, assintomáticas¹⁴.

Um dos instrumentos mais antigos para calcular o RCV é o Score de Risco de Framingham (SRF) que se baseia na idade cronológica, sexo, tensão arterial sistólica, colesterol total, HDL e carga tabágica¹⁴. Porém, este apresenta algumas limitações: a extrapolação à população geral através duma única comunidade de Massachusetts e a exclusão de outros FRCV como hipertrigliceridemia, história familiar, creatinina sérica, glicemia e estilo de vida¹⁴. A capacidade de estratificação do RCV através do SRF melhorou com a adição das micropartículas derivadas do endotélio e proteína C-reactiva (PCR) de alta sensibilidade, verificando-se maior número de eventos cardíacos a partir dos 2mg/dL desta última, sem concomitante elevação do LDL¹⁴.

4. Disfunção erétil como marcador de risco cardiovascular

Existe uma relação entre o risco de DE e os factores de risco cardiovascular potencialmente modificáveis considerando-se a disfunção endotelial como a etiologia principal quer da DCV sistémica quer da DE, dado que a disfunção endotelial e a aterosclerose afectam tanto as artérias coronárias como o leito vascular¹⁵.

A aterosclerose é uma patologia sistémica que afecta uniformemente vários leitos vasculares¹⁵. Contudo, as manifestações clínicas raramente surgem em

simultâneo num mesmo doente, hipoteticamente devido aos diferentes calibres das artérias nas várias áreas vasculares¹⁵. Deste modo, numa fase precoce, uma estenose superior a 50% do lúmen da artéria peniana seria sintomática, enquanto que a mesma sobrecarga aterosclerótica em artérias de maior calibre seria assintomática, apresentando sintomas só numa fase mais avançada¹⁵. Deste modo, dado o calibre reduzido dos vasos penianos, a DE representaria uma evidência clínica precoce de uma patologia vascular difusa, largamente subclínica¹⁵. Dado que a erecção peniana é um processo vascular em que os vasos cavernosos de baixo calibre são particularmente susceptíveis a alterações estruturais e funcionais, considera-se que a DE é um sinal preditivo de outras patologias associadas ao sistema cardiovascular¹⁵.

A DE deve ser considerada factor de prognóstico da saúde em geral, uma vez que a sua gravidade aumenta na presença de comorbilidades, como a DM, HTA e dislipidémia. Embora a DE seja frequente em doentes com doença aterosclerótica avançada, a manifestação de DE em homens relativamente jovens sem DCV evidente nem factores de risco associados, sugere que esta pode ser uma das primeiras manifestações de doença vascular sistémica¹⁵.

Em resumo, a DE pode representar apenas a *ponta do iceberg*, devendo a sua presença alertar para a presença de patologia cardiovascular potencialmente grave¹⁵. Assim, os factores de risco cardiovascular concorrentes para a DE, deverão constituir alvo de estratégias também para a prevenção desta patologia¹⁵.

5. Factores de Risco Cardiovasculares

5.1. Relação com o tabagismo

O tabagismo é o maior responsável pelas vítimas fatais cardiovasculares, neoplasias, acidentes vasculares encefálicos e doenças pulmonares, afectando também a saúde sexual¹⁶. Existe uma significativa relação dose-resposta entre tabagismo e disfunção sexual mesmo não considerando a quantidade de cigarro ou os anos de uso¹⁶.

Os fumadores têm uma incidência duas vezes superior de DE quando comparados com não fumadores. O tabaco induz stresse oxidativo celular e produz alterações morfológicas agudas no endotélio vascular que aumentam a aderência de plaquetas e leucócitos às paredes dos vasos¹⁶. Adicionalmente, altera o perfil lipídico por redução dos níveis de colesterol HDL e conduz à formação contínua de placas de ateroma a nível das artérias pudendas¹⁶. O tabaco estimula ainda o aumento dos níveis de catecolaminas circulantes, nomeadamente adrenalina e noradrenalina, ao mesmo tempo que inibe a produção de prostaciclina I₂ (potente vasodilatador das artérias penianas)¹⁶. Estes factores favorecem a detumescência dos corpos cavernosos¹⁶.

O abandono do hábito de fumar representa uma importante melhoria na função erétil. Assim, tabagistas que se iniciaram em programas de exercício físico e abandonaram o tabaco melhoraram a sua função sexual¹⁶. Deste modo, o exercício aumenta a libido e a frequência das actividades preliminares com as suas parceiras, desperta mais fantasias sexuais, aumenta a frequência semanal e o número de orgasmos¹⁶. Aqueles que diminuírem a quantidade de cigarros por dia também experimentam aumentos na libido e frequência sexual semanal¹⁶.

5.2. Relação com a DAC

A DE e DAC partilham factores de risco e base patológica, estando a disfunção endotelial igualmente estabelecida na DAC, propiciando a fragilização da placa lipídica¹⁷. O risco de enfarte agudo do miocárdio (EAM) é duas vezes maior nos homens com DE e crescente com a idade¹⁷. Quanto ao intervalo de tempo entre o surgimento da DE e DAC, 93% reportaram sintomas de DE antes da angina, com média de 24 meses¹⁷. Demonstraram também relação positiva da severidade da DE com a extensão da DAC e variação da incidência de DE conforme o atingimento aterosclerótico e apresentação clínica da DAC¹⁷.

5.3. Relação com a aterosclerose

A DE prediz a presença e extensão da aterosclerose subclínica, independentemente dos factores de risco tradicionais para doença aterosclerótica¹⁸. A disfunção endotelial precede a fase clínica da doença aterosclerótica e o seu reconhecimento em doentes com doença sintomática constitui um risco adicional¹⁸.

A diabetes, a doença vascular periférica, a doença carotídea sintomática e o aneurisma da aorta abdominal constituem um grupo de risco aumentado, semelhante ao dos doentes com doença coronária conhecida, com risco de morte cardiovascular aos 10 anos superior a 5%¹⁸. Embora não existam ainda estudos de *outcomes* clínicos e dimensão adequada, é consensual, recomendar que a DE seja considerada como um marcador precoce de doença aterosclerótica, dando especial atenção à identificação de outros factores de risco e na expressão funcional da doença em fase pré sintomática¹⁸. Assim, perante um doente com DE que apresente manifestações de doença vascular (coronária, cérebro-vascular ou arterial periférica), este deve ser orientado para a cardiologia para estratificação do risco coronário¹⁸.

Todos os doentes com DE que não apresentem quaisquer manifestações de doença vascular devem ser submetidos a uma avaliação dos seguintes factores de risco: tabaco, hipertensão (PA \geq 140/90 mmHg), hipercolesterolemia (colesterol total \geq 190 mg/dL), história familiar de doença aterosclerótica prematura em familiares do 1º grau (mulheres 5 anos; homens $<$ 55 anos), diabetes (glicemia em jejum \geq 126 mg/dL)¹⁸. Além disso, recomenda-se que os doentes com DE de qualquer idade que apresentem diabetes ou mais 2 outros factores de risco devam ser submetidos a um teste de isquemia (Prova de Esforço, Cintigrafia Miocárdica, Ecocardiograma de Sobrecarga) ou em alternativa, a uma TAC multidetectores das coronárias¹⁸. Também se recomenda como alvos terapêuticos nos doentes com DE e factores de risco os seguintes: abstenção tabágica total, manter PA \leq 130/80 mmHg; manter colesterol total \leq 175 mg/dL e colesterol das LDL \leq 100 mg/dL e HbA1c $<$ 7%¹⁸.

5.4. Relação com a IC

Na IC, a morbidade intensa condiciona a satisfação sexual como fulcral dada a maior importância da qualidade de vida¹⁹. Uma boa qualidade de vida, interesse e actividade sexuais são mais valorizadas pelos homens e estão associados a uma melhor saúde na vida adulta¹⁹. A expectativa de vida sexualmente activa é igualmente maior nos homens, porém, estes perdem mais anos sexualmente activos devido ao seu estado de saúde mais precário¹⁹.

Na IC, a etiologia da DE suporta a disfunção endotelial, diminuição do volume arterial efectivo e tolerância ao exercício, acção da farmacoterapia imposta e alterações psicogénicas¹⁹. Estas últimas têm na ansiedade e depressão as situações mais prevalentes, despoletadas por crença num mau prognóstico, mas também pela limitação funcional¹⁹. A inquietação referente à performance sexual é também prejudicial, principalmente devido ao medo de morrer¹⁹.

O NO não contribui para o tónus vascular, especificamente na IC, havendo menor produção por infraregulação do mRNA das ciclo-oxigenase e eNOS²⁰. Coexistem também alterações na via da L-arginina-NO e níveis aumentados de radicais livres de O₂, ambas associadas à aterosclerose e inactivadoras do NO²⁰.

De facto, a aterosclerose predispõe à redução do fluxo a partir da artéria ilíaca comum por fenómenos hiperplásicos e escleróticos, verificando-se também desequilíbrio entre substâncias vasoconstrictoras e vasodilatadoras, com aumento do rácio endotelinas/prostaciclina²⁰. A endotelina-1 induz contrações lentas e duradouras dos corpos cavernosos e vasos penianos, daí que níveis exagerados sejam nefastos, impondo ainda adulterações fenotípicas, proliferação celular e modulação da actividade doutros vasoconstrictores (noradrenalina)²⁰.

5.5. Relação com a HTA

A HTA baseia-se em alterações da hemodinâmica a nível das resistências vasculares periféricas e do índice cardíaco²¹. Esta classifica-se como primária ou secundária e constitui um factor de risco para AVC, DAC, EAM e IC²¹. A nível celular, assenta numa hiperactividade simpática, aumento do tónus vascular periférico e diminuição da vasodilatação dependente do endotélio²¹. O stresse mecânico é agrava a disrupção endotelial, resultando num remodeling vascular com proliferação das células musculares lisas (CML) e fibrose²¹.

A principal razão para a DE é a circulação peniana disfuncional²². Um papel importante é também protagonizado pelas transformações na via da ciclo-oxigenase, que suprarregulada induz à formação de espécies reactivas do oxigénio, sendo uma minoria dos casos atribuída a variações génicas da eNOS, terminando em lesão endotelial²¹. Estas alterações moleculares traduzem-se em diminuição da reactividade

dependente do endotélio, isto é, insuficiência do relaxamento dos corpos cavernosos em resposta à acetilcolina, redução da bioatividade do NO e inversão da relação L-arginina/ADMA (inibidor da eNOS)²². Assim, os homens hipertensos apresentam maior espessura íntima-média carotídea, menor vasodilatação braquial mediada por fluxo e maiores níveis de marcadores de inflamação²².

5.6. Relação com Dislipidémia

A dislipidémia/hipercolesterolémia constitui um FRCV com impacto considerável na DE e ambas as patologias coexistem em muitos doentes²³. Vários estudos reportam níveis elevados de colesterol total e LDL em doentes com DE que se relacionam com a gravidade da doença²³. A dislipidémia e subsequente aterosclerose são causas bem reconhecidas de DE vasculogénica, sobretudo por aumento do stresse oxidativo e alteração da função endotelial peniana²³. A disfunção endotelial induzida pela hipercolesterolémia é multifactorial e geralmente agravada por outros FRCV²³.

A dislipidémia contribui para a disfunção erétil em cerca de 42% dos casos²³. Atinge em particular os doentes entre os 36 e os 65 anos e é responsável por aumento acentuado do risco de DE (20 a 230%)²³.

O intenso stresse oxidativo em ambiente hiperlipidémico conduz à oxidação das LDL, processo que contribui igualmente para o desenvolvimento de disfunção endotelial, lesão estrutural e doença aterosclerótica²³.

A terapia convencional da dislipidémia, associada ou não a DCV, consiste em inibidores da redutase da 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA, genericamente denominados estatinas²³. As estatinas ao regularem o colesterol LDL, exercem efeitos benéficos no endotélio vascular, denominados efeitos pleiotrópicos e reduzem o risco cardiovascular²³.

Sabe-se que as estatinas elevam os níveis de NO, têm efeito antioxidante e anti-inflamatório, inibem a resposta trombogénica e aumentam o número de *endotelial progenitor cells* contribuindo para uma eficaz reparação endotelial²³. Inexplicavelmente, um dos efeitos adversos da terapêutica hipolipemiante com estatinas é a disfunção erétil²³. Para além disso, o uso de estatinas aumenta a eficácia dos I-PDE5 nomeadamente em doentes com DE e dislipidémia e que não respondem à monoterapia, presumivelmente por efeito sinérgico na função endotelial²³. Porém, alguns fármacos da classe das estatinas poderão ser a causa da DE, pelo que outros fármacos ou terapêuticas têm sido investigados²³.

Em suma, a dislipidémia por si só é parte importante do perfil global de risco cardiometabólico e quando presente em doentes com DE, deve ser prontamente avaliada e corrigida com dieta e exercício físico assim como farmacoterapia apropriada²³.

5.7. Relação com a obesidade

A obesidade, doença crónica em que o excesso de gordura acumulada no tecido adiposo se associa a um risco acrescido de diversas morbilidades e mortalidade, atinge actualmente proporções epidémicas¹⁵. Estima-se que cerca de 750 milhões de pessoas tenham excesso de peso (índice de massa corporal [IMC]: 25.0-29.9 kg/m²) e 315 milhões sejam obesas (IMC \geq 30 kg/m²)¹⁵.

Estudos recentes indicam uma elevada prevalência de DE em homens obesos¹⁵⁻¹⁶. A prevalência de excesso de peso ou obesidade em homens que referem DE é superior a 79%, embora os factores de risco vasculares frequentemente relacionados com a obesidade tenham um papel significativo¹⁵. Deste modo, foi demonstrada uma maior associação entre obesidade e risco de DE do que entre DE e

HTA, ou DE e ingestão de alimentos ricos em colesterol¹⁵.

O tecido adiposo em geral e a adiposidade visceral em particular, é um tecido metabolicamente activo com acção no processo inflamatório¹⁵. A produção de citocinas e factores de crescimento por este tecido, conduz a lesão endotelial, migração celular e proliferação das células musculares lisas¹⁵. Entre as várias citocinas libertadas pelos adipócitos, o factor de necrose tumoral- α (TNF- α) e a interleucina-6 (IL-6) parecem ser os factores que exercem maior influência na função endotelial, as quais induzem a expressão de citocinas quimiotáticas e moléculas de adesão que são cruciais no processo aterogénico¹⁵. Os indivíduos obesos apresentam alterações dos índices de função endotelial e concentrações superiores das citocinas pro-inflamatórias IL-6, IL-8, IL-18 e PCR¹⁵. Existe um comprometimento da função endotelial superior em homens obesos com DE comparativamente aos obesos sem a doença¹⁵. Deste modo, a obesidade apresenta-se como um dos factores de risco para a deterioração do endotélio em geral e da vascularização peniana em particular¹⁵. Por outro lado, a obesidade associa-se frequentemente à resistência à insulina, levando à diminuição significativa dos efeitos hemodinâmico e vasodilatador desta hormona¹⁵. A disfunção endotelial causada pela obesidade e resistência à insulina é devida ao aumento no stresse oxidativo¹⁵. A obesidade, tal como outros factores de risco para a DCV, pode ser considerada como um estado crónico de stresse oxidativo e inflamação pois esta aumenta a produção de radicais livres (radicais superóxido e outras espécies reactivas de oxigénio), o que vai comprometer a biodisponibilidade de NO para as células alvo¹⁵. Assim, a redução de peso em homens obesos através da modificação dos hábitos alimentares e da prática regular de exercício físico com redução dos indicadores de stresse oxidativo e níveis de PCR, associa-se a uma maior disponibilidade de NO e conseqüente melhoria da função erétil^{15,16}. As alterações do

estilo de vida que conduzam à diminuição dos níveis de PCR podem contribuir para a melhoria da doença vascular peniana e, por conseguinte, da função erétil¹⁵.

Embora exista uma relação positiva entre o excesso de peso e o risco de DE vasculogénica, não se pode negligenciar o papel marcado da obesidade para o desenvolvimento de comorbilidades como DM, HTA e hiperlipidémia¹⁵.

5.8. Relação com o Síndrome Metabólico

O SM é definido pela presença de 3 dos 5 seguintes factores de risco: obesidade abdominal, aumento da pressão arterial, aumento da glicémia em jejum, hipertrigliceridemia, e diminuição das HDL¹⁵. Apesar da sua etiologia ainda não seja conhecida, sabe-se que há contribuição de factores genéticos, metabólicos e ambientais (incluindo factores alimentares)^{1,15}. Do ponto de vista patofisiológico, o SM está sempre associado à disfunção endotelial a qual resulta das alterações metabólicas que caracterizam este síndrome^{1,15}. Assim, a disfunção endotelial acelera a progressão da aterosclerose com formação de lesões vasculares das quais pode resultar oclusão das artérias cavernosas^{1,15}. A aterosclerose dos vasos cavernosos associada às alterações da vasodilatação dependente e/ou independente do endotélio, explicam a associação existente entre a DE e o SM^{1,15}. O aumento do risco cardiovascular associado ao SM deve-se ao efeito cumulativo dos factores que o definem, já que cada um deles é um factor de risco independente para a DCV^{1,15}. Já a severidade da DE apresentada pelos doentes com SM está intimamente relacionada com o número e gravidade dos factores de risco vascular¹⁵.

A adopção da dieta tipicamente mediterrânea associa-se à diminuição da prevalência de SM, bem como à melhoria da função endotelial e a uma significativa redução dos marcadores sistémicos de inflamação vascular¹⁵. Assim, a prática regular

de exercício físico está associada à redução do risco de DE e/ou melhoria da função erétil em 30%, enquanto que a obesidade o aumenta na mesma proporção¹⁵. A redução do peso corporal seja por meio de procedimentos cirúrgicos ou através da mudança do estilo de vida (dieta e/ou atividade física) permite inferir melhora na satisfação sexual de homens obesos¹⁵.

Deste modo, a adoção de estilos de vida que melhorem a função vascular, tais como a manutenção de um peso corporal adequado e a prática regular de exercício físico, é imperativa para a profilaxia da doença e deverá preceder ou acompanhar o tratamento da DE¹⁵.

5.9. Relação com a Diabetes *mellitus*

Dos doentes com DE, os diabéticos são aqueles que demonstram ter respostas vasodilatadoras dependentes do endotélio mais reduzidas e também respostas parciais à terapia com iPDE5, ou seja, um grau de disfunção endotelial notoriamente mais grave²⁴. De facto, a DE é uma complicação comum da DM e ocorre mais precocemente nestes doentes e dado o aumento dos números de diabéticos, prevê-se um aumento paralelo de doentes com DE, pelo que o controlo rigoroso destes doentes é particularmente importante²⁴.

Em doentes diabéticos, a etiologia da DE é multifactorial e inclui comorbilidades cardiovasculares (dislipidémia, obesidade, HTA), disfunção endotelial e complicações específicas da DM (mau controlo glicémico, neuropatia autonómica, doença micro e macrovascular)²⁴. A DM é caracterizada por alterações metabólicas tais como hiperglicémia, excesso de libertação de ácidos gordos livres, resistência à insulina e hipersinsulinémia²⁴. Hipoteticamente, um estado prédiabético pode já estar associado a disfunção endotelial devido a estas alterações, dado que atenuam a

atividade vasomotora dependente do endotélio, aumentam a apoptose endotelial e estimulam a proliferação e adesão endotelial, promovendo uma resposta aterogénica²⁴.

A hiperglicemia crónica provoca o aumento dos metabolitos tóxicos como espécies reactivas de oxigénio, produtos finais de glicosilação avançada, sorbitol e também da PKC²⁴. Estas substâncias acumulam-se nos tecidos e igualmente no corpo cavernoso peniano, promovendo a disfunção endotelial e a disrupção estrutural local característicos da DE²⁴. Particularmente, provocam aumento da permeabilidade vascular, expressão endotelial de substâncias pró-coagulantes e moléculas de adesão que aceleram e perpetuam o stresse oxidativo vascular, inflamação, apoptose, disfunção endotelial e aterogénese²⁴. A hiperglicemia poderá ser o elo de ligação entre a DE e disfunção endotelial em doentes diabéticos uma vez que provoca alterações na função e biodisponibilidade de NO²⁴.

Parece haver diferenças nos mecanismos que contribuem para a DE nos diabéticos tipo 1 e tipo 2²⁴. Na DM tipo 1, a neuropatia autonómica parece ser o fenómeno mais precoce²⁴. As alterações do tecido conjuntivo conduzem a deficiência veno-oclusiva que se caracteriza por erecção fugaz na DM tipo 2²⁴. A DE nestes indivíduos relaciona-se com panículo adiposo abundante, síndrome metabólico e taxas elevadas de microangiopatia dos órgãos-alvo²⁴.

Em suma, o controlo precoce e intensivo da glicemia capilar e das comorbilidades é essencial para a redução dos efeitos deletérios na função endotelial global em doentes com DM e, igualmente, em doentes com DE concomitante²⁴. Várias intervenções terapêuticas foram testadas em doentes com DM, DE e DCV: antidiabéticos orais, estatinas, IECAs, ARAs, e suplementos de arginina²⁴. Embora

estas terapêuticas tenham demonstrado ser promissoras em restaurar função endotelial em doentes com DM, é provável que uma terapêutica mais dirigida para os mecanismos específicos que contribuem para disfunção endotelial na DM preconizem melhores resultados²⁴.

6. Importância do Exercício Físico na Qualidade da Vida Sexual

Embora diversos factores de risco cardiovascular desempenhem um papel fundamental na fisiopatologia da DE, o sedentarismo constitui um dos mais importantes factores a ser modificado no tratamento dos problemas de erecção¹⁶. A prática regular de exercício, aumenta a capacidade de exercício e reduz o peso corporal, além de auxiliar no controlo da hipertensão e diabetes¹⁶.

O exercício vigoroso (>32,6 MET h/sem), como corrida pelo menos 3 horas por semana, foi associado a 30% de redução no risco de DE¹⁶. Apesar de o exercício proteger contra a DE, homens mais jovens (<60 anos) beneficiam mais com o exercício físico que os mais velhos (≥ 80 anos)¹⁶. Perante estes benefícios de protecção conferido à prática de exercício físico regular, este tem sido sugerido no tratamento das dificuldades sexuais¹⁶.

O exercício físico está relacionado com a satisfação e o comportamento sexual, pois este leva a que haja um aumento do desempenho sexual, no desejo, na excitação, na frequência e a satisfação na actividade sexual e uma diminuição na insatisfação e nos episódios de disfunção erétil¹⁶. Em relação aos idosos, também existe uma forte correlação positiva entre o aumento nos níveis de actividades físicas e o grau de satisfação com a vida sexual, embora esta diminua com a idade¹⁶.

O exercício físico pode melhorar a disfunção sexual em pacientes com IC,

doença caracterizada pela baixa capacidade funcional¹⁶. A melhoria significativa na função endotelial sugere o seu efeito sistémico, o qual está correlacionado com a função sexual¹⁶.

As taxas de DE entre os doentes sedentários ou moderadamente activos varia entre os 43 e os 70% sendo que prática de actividade física regular reduz para um terço o risco de DE¹⁶. Estima-se que 60 minutos de exercício físico por dia, 3 a 4 dias por semana, a 70 a 80% da capacidade aeróbica máxima induza, nos doentes com DE, um aumento da frequência de relações sexuais, da qualidade das erecções e do orgasmo, uma melhoria da pontuação no questionário IIEF-5 (*International Index of Erectile Function*) e a regularização dos níveis de testosterona¹⁶. Além disso, o exercício físico regular, diminui o risco de EAM durante a relação sexual¹⁶.

7. Interacção entre o tratamento da DE e o da DCV

No tratamento da DCV, existem múltiplos fármacos também potencialmente influentes no tratamento da DE. Para isso, é fundamental uma boa compliance por parte do doente, a qual tem em conta as suas crenças culturais, a atitude do médico, a duração, a complexidade e o impacto do regime terapêutico na sua rotina. Estes fármacos são normalmente transversais às diferentes formas da DCV, pelo que se abordarão por classes.

Os betabloqueadores e tiazidas são provavelmente os mais associados à depressão da função erétil, levando à não adesão terapêutica com consequente morbidade cardiovascular^{22,25}. Os betabloqueadores induzem depressão erétil por diminuição da pressão de perfusão, acção no músculo liso ou activação dos receptores alfa1 adrenérgicos²². Por seu lado, o nebivolol, pelas propriedades vasodilatadoras^{14,22}, redução do stresse oxidativo e conteúdo em colagénio e aumento

da expressão da eNOS (NO sintetase endotelial), associa-se à menor prevalência de DE e melhor IIEF²².

As tiazidas contribuem para uma maior incidência de DE, actuando presumivelmente por alterações electrolíticas, deficiência em zinco e depleção de volume²⁵. Não existe uma associação significativa entre o pré-tratamento com diuréticos e a função erétil em doentes de alto risco cardiovascular²⁵.

Os antagonistas dos canais de cálcio parecem não elevar a incidência de DE, contudo podem resultar em hiperprolactinémia modificadora da função sexual^{22,25}.

Os antagonistas dos receptores de angiotensina II (ARA) têm menor propensão para DE, recomendando-se como primeira escolha¹⁴. Muitos doentes mostraram melhoria da função erétil com estes fármacos, com diminuição da incidência de DE, melhoria da libido e função orgásmica e satisfação sexuais, protecção significativa contra as alterações estruturais subsequentes à HTA, diminuição da peroxidação lipídica e aumento da expressão da eNOS²⁵. Na classe dos IECA, o captopril parece reduzir a DE e melhorar a satisfação sexual²⁰.

Os alfabloqueadores, inicialmente contraindicados, mostraram posteriormente uma descida da TA não tão significativa, devendo ser usados com precaução^{22,25}. A interação com os iPDE5 é minimizada se usada uma menor dose de ambos e se a utilização dos alfabloqueadores for de longa-data e estável²⁵. Os nitratos em toma concomitante com iPDE5 podem impelir hipotensão ameaçadora de vida pela acumulação sinérgica e descontrolada de GMP_c²⁵. O intervalo de tempo entre a administração dos dois define o período com menor interação, devendo ser 24 h para o sildenafil/vardenafil e 48 h para o tadalafil²⁵.

Por fim, os iPDE5 mostraram-se úteis na DAC, HTA e IC, respectivamente, pelos efeitos vasodilatadores coronários subtis, interferência mínima na TA sem taquicardia reflexa²⁵ e benefícios cardiopulmonares com efeitos adversos ligeiros e boa tolerância na disfunção hepática e/ou renal²⁰.

Não existem muitos estudos epidemiológicos que permitam avaliar este problema e nos estudos de intervenção o assunto é essencialmente reportado às ações acessórias e aos efeitos colaterais dos fármacos. De referir que esta avaliação envolve uma grande subjectividade e a distinção entre a disfunção erétil orgânica, psicogénica e farmacológica é muito difícil, dado que a maioria serão de causa mista.

8. Novas terapias e perspectivas futuras

Não obstante a eficácia das terapêuticas actuais, ainda existem limitações associadas ao crescente envelhecimento populacional e às variadas comorbilidades subjacentes²⁶. As novas terapêuticas visam a prevenção da fibrose cavernosa, promoção da revascularização endotelial, modulação da via neurohormonal com factores de crescimento e angiogénicos e utilização da terapia génica e celular²⁶.

Estudos *in vivo* e *in vitro* têm demonstrado que alguns factores de crescimento angiogénicos podem aumentar a resistência endotelial a lesões²⁶. A administração intracavernosa do factor de crescimento vascular endotelial parece proteger o endotélio cavernoso das lesões induzidas pela hipercolesterolemia, preservando assim o relaxamento cavernoso dependente do endotélio em animais dislipidémicos²⁶. Porém, o seu potencial terapêutico tem sido limitado pelos seus efeitos sistémicos deletérios: inflamação excessiva, edema, destruição tecidular e tumorogénese²⁶. Outras terapias têm sido sugeridas: estimuladores/agonistas da guanil ciclase solúvel, injeção intracavernosa de dadores de NO; neuromodulação, terapia génica, terapia

celular e engenharia tecidual²⁶.

Dado a papel activo do stresse oxidativo na fisiopatologia da disfunção endotelial, DE e DCV, a terapia antioxidante poderá ter um papel cada vez mais importante na abordagem destas patologias, sobretudo quando coexistentes²⁶. Vários estudos demonstraram que a administração de substâncias com poder antioxidante (dietéticas e/ou farmacológicas) em doentes com DE vasculogénica com ou sem FRCV associados, induziram melhorias significativas na função endotelial, na função erétil, na remodelação do tecido vascular e nos níveis de marcadores de stresse oxidativo e de inflamação²⁶. Todas estas terapias ainda estão em desenvolvimento e, caso sejam provadas como seguras e efectivas, poderão ser transformadoras e capazes de reverter, regenerar e substituir as células musculares lisas cavernosas, neuronais e endoteliais²⁶. De facto, assiste-se a um óptimo período de investigação na área sexual masculina do qual tem resultado uma multiplicidade de novas opções terapêuticas, todas com o objectivo de encontrar a cura da DE.

Discussão e Conclusão

A evidência científica actual enfatiza a necessidade de identificação precoce e correcção de factores de risco cardiovascular. Desta forma, salienta-se a importância de questionar os idosos quanto aos seus hábitos e antecedentes sexuais de forma a efectuar uma anamnese adequada. Os idosos com disfunção erétil, em especial aqueles que concomitantemente apresentam factores de risco cardiovascular, devem ser submetidos a uma avaliação cardiovascular global. Assim, à semelhança de outras patologias com impacto cardiovascular, a alteração do estilo de vida é indispensável na abordagem inicial da disfunção erétil vasculogénica. Deve ser estimulada a prática regular de exercício físico, a evicção de tabaco, álcool e drogas de abuso, a dieta saudável e fraccionada e a optimização do controlo glicémico e lipídico. A implementação destas medidas gerais pode melhorar a função sexual em cerca de um terço dos indivíduos com DE.

Actualmente, não se pode continuar a ignorar a disfunção erétil como factor de risco vascular. O elevado número de mortes devidas a eventos cardiovasculares justifica o interesse crescente em preveni-los. A possibilidade de identificar um sintoma preditivo poderia permitir uma intervenção precoce com o intuito de reduzir a morbidade e mortalidade associadas às doenças cardiovasculares. Por outro lado, sendo a disfunção erétil uma questão tão sensível e que afecta intimamente os doentes do sexo masculino nomeadamente em idades mais avançadas, o seu tratamento pode, a curto e médio prazo, traduzir-se em melhoria do bem-estar pessoal e até dos índices de saúde pública.

Agradecimentos

A realização desta tese de mestrado contou com importantes apoios e incentivos sem os quais não se teria tornado uma realidade e aos quais estou agradecida.

Ao Professor Doutor Manuel Veríssimo e ao Doutor Henrique Dinis, pela disponibilidade e preocupação mas principalmente por toda a ajuda que foram concedendo ao longo de todo o processo de elaboração da tese. Foi um privilégio ser orientada com a excelência da formação prestada e conhecimentos transmitidos.

À minha família, ao meu irmão e em especial aos meus pais, por serem modelos de coragem e rectidão, pelo apoio incondicional, incentivo e paciência ao longo deste curso. Obrigada por toda a confiança que depositaram em mim.

Aos meus amigos e colegas de casa, pelo companheirismo, força e apoio que foram importantes para a realização desta tese. Sem vocês tudo seria mais difícil.

Um grande Obrigada a todos.

“Logic will get you from A to Z; imagination will get you everywhere.”

Albert Einstein

Referências

1. Vendeira P.A.S.; Síndrome metabólico e medicina sexual, Conceitos actuais e avaliação básica; Rev Int Androl. 2007;5(1):102-106. doi:10.1016/S1698-031X(07)74040-2.
2. Apurologia. Disfunção Sexual Masculina – Disfunção Erétil [documento da internet]. <http://www.apurologia.pt>.
3. Javaroni V., Oigman W., Neves M.F.; Hipertensão Arterial e Disfunção Erétil; 2011.
4. Vaz R.A., Nodin N.; A importância do exercício físico nos anos maduros da sexualidade; Análise Psicológica. 2005; 3:329-339.
5. Neto F.; Psicologia intercultural. Lisboa: Universidade Aberta; 2002.
6. Londoño D.C., Slezak J.M., Quinn V.P., Van Den Eeden S.K., Loo R.K., Jacobsen S.J.; Population-based study of erectile dysfunction and polypharmacy; BJU Int. 2012;110:254-259. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10761.x.
7. Seeley R., Stephens T., Tate P.; Anatomy and Physiology, Sixth Edition; 2004.
8. Kasper D.L., Braunwald E., Fauci A., Hauser S., Longo D.J.J.; Harrison-Medicina Interna; 18ª edição; 2014.
9. Wespes E., Hatzimouratidis K., Eardley I.; Guidelines on Male Sexual Dysfunction; 2013.
10. Nichols M.; European Cardiovascular Disease Statistics; [e-book]; European Heart Network and European Society of Cardiology; 2008.

11. Mendis S., Puska P., Norrving B.; Global atlas on cardiovascular disease prevention and control; [e-book], World Health Organization; 2011.
12. Jackson G.; Prevention of cardiovascular disease by the early identification of erectile dysfunction; International Journal of Impotence Research; 2008; 20 Suppl 2:S9-S14. doi:10.1038/ijir.2008.47.
13. Tomada N., Neves D.; Disfunção Erétil: Doença (Cardio) Vascular; Acta Urológica 2010:27-34.
14. Nehra A., Jackson G., Miner M., Kevin L., Arthur L., Buvat J., *et al*; The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease; Mayo Clinic Proceedings. 2012; 87(August):766-778. doi:10.1016/j.mayocp.2012.06.015.
15. Tomada I., Tomada N., Vendeira P.; Disfunção erétil e obesidade. 2007;5(3):284-288.
16. Cardoso F.L., Wittkopf P.G.; Importância do Exercício Físico no Tratamento da Disfunção Erétil; 2011;24(3):180-185.
17. Jackson G., Boon N., Eardley I., Kirby M., Dean J., Hackett G., *et al*; Erectile dysfunction and coronary artery disease prediction: Evidence-based guidance and consensus; International Journal of Clinical Practice 2010; 64(June):848-857. doi:10.1111/j.1742-1241.2010.02410.x.
18. Perdigoão C., Rabaçal C., Gil V.; Consensos sobre Disfunção Erétil; Revista Portuguesa de Cardiologia; 2008:115-126.

19. Rastogi S., Rodriguez J.J., Kapur V., Schwarz ER.; Why do patients with heart failure suffer from erectile dysfunction? A critical review and suggestions on how to approach this problem; *International Journal of Impotence Research*; 2005;17 Suppl 1:S25-S36. doi:10.1038/sj.ijir.3901426.
20. Giagulli V.A., Moghetti P., Kaufman J.M., Guastamacchia E., Iacoviello M., Triggiani V.; Managing erectile dysfunction in heart failure; *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drugs Targets*; 2013; 13, 125-134.
21. Rodriguez J.J., Al Dashti R., Schwarz ER.; Linking erectile dysfunction and coronary artery disease. *International Journal of Impotence Research*; 2005; 17 Suppl 1:S12-S18. doi:10.1038/sj.ijir.3901424.
22. Javaroni V., Neves M.F.; Erectile dysfunction and hypertension: Impact on cardiovascular risk and treatment. *International Journal of Hypertension*; 2012. doi:10.1155/2012/627278.
23. Tziomalos K., Athyros V.G., Karagiannis A., Mikhailidis D.P.; Dyslipidemia as a Risk Factor for Erectile Dysfunction; *Current Medicinal Chemistry*; 2007.
24. Penson D.F., Wessells H.; Erectile dysfunction in diabetic patients; *La Presse Medicale*; 2005; 34:21-23.
25. Kloner R.; Erectile dysfunction and hypertension; *International Journal of Impotence Research*; 2007;19(December 2006):296-302. doi:10.1038/sj.ijir.3901527.
26. Chung E.; Brock G. B.; Emerging and novel therapeutic approaches in the treatment of male erectile dysfunction; *Current Urology Reports*; 2011; 12: 432-43.