



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**

DIOGO CORREIA SOEIRO

***TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉCTIL NO
IDOSO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA MARQUES VERÍSSIMO
DR BELMIRO ATAÍDE DA COSTA PARADA**

FEVEREIRO DE 2012

“TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉCTIL NO IDOSO”

Afiliação: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Morada: Rua da capela, Portinha, 2240-373 Ferreira do Zêzere

E-mail: dcsoeiro@gmail.com

Resumo

O envelhecimento é caracterizado por uma diminuição da função, diminuindo a capacidade de resposta ambiental e, reciprocamente, por um aumento da susceptibilidade a doenças relacionadas com a idade e maior mortalidade. O envelhecimento do sistema reprodutivo masculino pode dar origem a manifestações clinicamente relevantes, tais como disfunção erétil, que têm um impacto significativo no bem-estar geral dos idosos.

A disfunção erétil definida como "a incapacidade de atingir ou manter uma erecção suficiente para um desempenho sexual satisfatório" está fortemente associada com o envelhecimento, embora não seja uma consequência inevitável do envelhecimento. Condições relacionadas com a idade aumentam a probabilidade de sua ocorrência e também podem ser uma consequência do estilo de vida. A disfunção erétil é considerada um sintoma de muitas condições e vários factores de risco foram identificados, tais como obesidade, diabetes mellitus, hipogonadismo em associação com uma série de condições endocrinológicas, hipertensão arterial, doença vascular, dislipidémia e depressão. É estimado para 2025 uma prevalência de 322 milhões de homens com disfunção erétil. A disfunção erétil é fortemente preditiva de subsequentes eventos cardiovasculares ateroscleróticos. A avaliação da função erétil em homens de meia-idade e mais velhos pode ser um indicador útil para modificar factores de estilo de vida e reduzir o risco de outras condições de risco de vida.

O Índice Internacional de Função Erétil (IIEF) é o instrumento consensual para a avaliação da função sexual masculina e é o mais utilizado.

Inúmeras opções de tratamento eficazes estão disponíveis actualmente. A introdução da via oral com os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 revolucionou o tratamento e

abordagem terapêutica da disfunção erétil. Eles são considerados o tratamento de primeira linha no tratamento da disfunção erétil. Dada a falta de diferenças significativas na eficácia e segurança, a preferência do doente torna-se cada vez mais importante dado que a adesão ao fármaco preferido deverá ser maior. A terapia pode ser melhor ajustada aos padrões sexuais do doente e da companheira.

Este artigo discute a fisiologia da função erétil, a epidemiologia, causas, factores de risco e avaliação médica da disfunção erétil e algumas formas de tratamento. Foi dada maior ênfase aos inibidores da fosfodiesterase tipo 5, porque eles são a terapia de primeira linha e são eficazes na maioria dos homens com disfunção erétil.

Palavras-chave: disfunção erétil, epidemiologia, factores de risco; IIEF; inibidores da fosfodiesterase tipo 5; alprostadil; prótese peniana

Abstract

Ageing is characterized by an impairment of function, decreasing environmental responsiveness and, reciprocally, by an increased susceptibility to age-related diseases and mortality. Ageing of the male reproductive system can give rise to clinically relevant manifestations, such as erectile dysfunction, which have a significant impact on general well-being of the elderly.

Erectile dysfunction defined as “the inability to achieve or maintain an erection sufficient for satisfactory sexual performance” is strongly associated with ageing, although it is not an inevitable consequence of ageing. Age-related conditions increase the probability of its occurrence and it may also be a consequence of lifestyles. Erectile dysfunction is considered a symptom of many conditions and several risk factors have been identified, such as obesity, diabetes mellitus, hypogonadism in association with a number of endocrinologic conditions, hypertension, vascular disease, dyslipidemia and depression. It is estimated a prevalence of 322 million men who suffer from erectile dysfunction in 2025. Erectile dysfunction is strongly predictive of subsequent atherosclerotic cardiovascular events. Assessment of erectile function in middle-aged and older men may provide a useful indicator to modify lifestyle factors and reduce the risk of other life-threatening conditions.

The International Index of Erectile Function (IIEF) is the most used and is the consensual instrument for the evaluation of male sexual function.

Numerous effective treatment options are currently available. The introduction of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors has revolutionized the treatment and management of erectile dysfunction. They are considered the first-line treatment for the management of erectile dysfunction. Given the lack of significant differences in efficacy and safety, patient’s preference becomes increasingly important as adherence to the preferred drug

would be higher. Therapy can be better tailored to the patient's and partner's sexual patterns.

This article discusses the physiology of erectile function, the epidemiology, causes, risk factors, and medical evaluation of erectile dysfunction and its treatment. It has been done emphasis on phosphodiesterase type 5 inhibitors because they are the first line therapy and are effective in majority of men with erectile dysfunction.

Keywords: erectile dysfunction; epidemiology; risk factors; IIEF; phosphodiesterase type 5 inhibitors; alprostadil; penile prosthesis.

ÍNDICE

1. ACRÓNIMOS.....	2
2. EPIDEMIOLOGIA.....	3
3. FISILOGIA DA ERECCÃO.....	5
4. CAUSAS E FACTORES DE RISCO DA DISFUNÇÃO ERÉCTIL.....	8
5. AVALIAÇÃO MÉDICA.....	13
6. TRATAMENTO.....	16
6.1. ALTERAÇÃO DOS FACTORES DE RISCO.....	16
6.2. INIBIDORES DA PDE-5.....	17
6.3. TRATAMENTO HORMONAL.....	27
6.4. APOMORFINA.....	28
6.5. MELANOCORTINAS: BREMELANOTIDE (PT-141).....	30
6.6. IOIMBINA.....	31
6.7. GINSENG (VERMELHO).....	32
6.8. MACA.....	32
6.9. DISPOSITIVOS DE VÁCUO.....	32
6.10. TERAPÊUTICAS LOCAIS.....	33
6.10.1. PROSTAGLANDINA E1 INTRACAVERNOSA(PGE1, Alprostadil).....	33
6.10.2. FENTOLAMINA.....	34
6.10.3. PAPAVERINA.....	35
6.10.4. ALPROSTADIL INTRA-URETRAL.....	35
6.11. TERAPÊUTICA DE COMBINAÇÃO.....	36
6.12. PRÓTESES PENIANAS.....	36
7. CONCLUSÃO.....	38
8. BIBLIOGRAFIA.....	40

1. ACRÓNIMOS

ATP: adenosina trifosfato

cAMP: adenosina monofosfato cíclica

cGMP: guanosina monofosfato cíclica

DE: disfunção erétil

eNOS: sintetase do óxido nítrico endotelial

GTP: guanosina trifosfato

IIEF: International Index of Erectile Function

IMC: índice de massa corporal

IP3-R: receptor inositol trifosfato

LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms

MMAS: Massachusetts Male Aging Study

nNOS: sintetase do óxido nítrico neuronal

NO: óxido nítrico

NOS: sintetase do óxido nítrico

PDE-5: fosfodiesterase 5

PGE1: prostaglandina E1

PK A: proteína cinase A

PK G: proteína cinase G

VIP: péptido vasoactivo intestinal

2. EPIDEMIOLOGIA

Disfunção eréctil (DE) é definida como incapacidade permanente de um homem alcançar e/ou manter uma erecção peniana suficiente para a actividade sexual (NIH, 1993).

Apesar de, frequentemente, ser referida como impotência, o termo DE é o mais aconselhado pois define com maior precisão o problema e tem menor carácter depreciativo (Miller, 2000).

A DE afecta, pelo menos, um em cada dez homens e estima-se que apenas 10% se encontra a receber tratamento (ESSM.org, 2010). A sua prevalência é notoriamente dependente da idade. Saigal et al., em 2006 publicaram um estudo em que mostraram taxas de prevalência de 6,5% em homens entre 20 e 39 anos e 77,5% nos que têm 75 ou mais anos (Saigal et al., 2006). Importa ter estes números presentes quando falamos de um aumento da esperança média de vida e, conseqüentemente, do aumento da população idosa. Estima-se que em 2025 o número de homens com 65 ou mais anos se situe em 356 milhões, passando a proporção geral de homens com mais de 65 anos de 4,2% em 1995, para 9,5% em 2025 (Ayta et al., 1999). Paralelamente estima-se um aumento de 170 milhões no número de casos de DE, situando-se a prevalência nos 322 milhões (Ayta et al., 1999), sendo em África, Ásia e América do Sul onde estes aumentos serão mais significativos. No estudo epidemiológico *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) verificou-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 anos. Este estudo demonstrou que 52% dos homens com idade compreendida entre 40 e 70 anos relataram algum grau (mínimo, moderado ou completo) de DE (Feldman et al., 1994; Kasper et al., 2005). Na pesquisa *National Health and Social Life Survey* (NHSLs), numa amostra representativa de homens e mulheres com 18-59 anos de idade, 10% dos homens relataram serem incapazes de manter uma erecção. A incidência foi mais alta na faixa etária de 50-59 anos (21%) e também em

homens socioeconomicamente desfavorecidos (14%), divorciados (14%) e com menor nível educacional (13%) (Kasper et al., 2005).

Em Portugal, a DE continua a ser um tema abordado com alguma dificuldade, mesmo com o médico de família (Episex-pt, 2006). Teles et al. registaram para a população portuguesa uma prevalência global de 48,1%, aumentando com a idade: 29%, 50% e 74% nos homens com 40-49 anos, 50-59 anos e 60-69 anos, respectivamente (Teles et al., 2008). De acordo com o IIEF, 35% apresentaram DE mínima, 9% moderada e 4% completa, sendo a gravidade progressivamente maior com a idade: 1%, 2% e 10% de DE completa em homens com 40-49 anos, 50-59 anos e 60-69 anos, respectivamente (Teles et al., 2008).

3. FISILOGIA DA ERECCÃO

A erecção é frequentemente descrita como um processo neurovascular modelado por factores psicológicos e hormonais, sendo desencadeada por estímulos visuais, auditivos, olfactivos, tácteis e por pensamentos (Renedo et al., 2010). A resposta eréctil é mediada por uma combinação de inervação central (psicogénica) e periférica (reflexogénica). Durante a estimulação sexual o hipotálamo é exposto a vários neurotransmissores. A dopamina exerce um papel importante na erecção psicogénica ao intervir em vias descendentes do hipotálamo para o tronco cerebral e centros espinhais autonómicos. Um estímulo táctil percorre a via sensitiva e estabelece sinapse na zona sagrada da espinhal medula (Renedo et al., 2010).

Os nervos cavernosos conduzem os impulsos, independentemente da sua origem. A sua activação conduz à libertação de vários neurotransmissores incluindo óxido nítrico (NO), acetilcolina (Ach) e péptido vasoactivo intestinal (VIP), que têm a capacidade de provocar o relaxamento do músculo liso presente nos corpos cavernosos (Cirino et al., 2006). Outra fonte de NO é o endotélio, em resposta à acetilcolina libertada pelas terminações nervosas parassimpáticas e pela entrada de sangue nos sinusóides. O NO é sintetizado pela sintetase do óxido nítrico (NOS) que converte oxigénio e L-arginina em NO e citrulina nas terminações nervosas cavernosas (nNOS) e no endotélio (eNOS) (Renedo et al., 2010).

O NO difunde-se passivamente para as células de músculo liso na parede arterial e para as trabéculas dos corpos cavernosos, onde se liga à guanilato ciclase solúvel activando-a. Esta catalisa a formação de cGMP a partir de GTP. cGMP actua como mensageiro e inicia uma cadeia de reacções que resulta numa diminuição do cálcio intracelular e relaxamento do músculo liso. Existem outras vias iniciadas pelo VIP e prostaglandina E1, em que há activação dos receptores acoplados a proteínas G, levando à produção de cAMP após activação da adenilato ciclase, e que também contribuem para o relaxamento do músculo liso embora de forma menos significativa. cGMP e cAMP activam respectivamente a proteína

cinase G e A (PK G/A) que modelam canais de cálcio e potássio na membrana celular e o receptor inositol trifosfato (IP3-R) e a bomba cálcio-ATPase na membrana do retículo sarcoplasmático. Ocorre assim uma diminuição da concentração citosólica de cálcio que causa a dissociação do cálcio da calmodulina. Esta dissocia-se da cinase das cadeias leves de miosina, inactivando-a deste modo, levando ao relaxamento do músculo liso e por fim à tumescência peniana (Albersen et al., 2011).

A erecção requer um aumento do afluxo de sangue no pénis, dependente da vasodilatação e do relaxamento do tecido muscular liso dos corpos cavernosos, é acompanhada pelo aumento do comprimento, rigidez do pénis sendo mantida pela compressão dos plexos venosos contra a túnica albugínea e pela contracção do músculo isquiocavernoso (Kasper et al., 2005; Renedo et al., 2010).

A síntese de NO a partir de arginina requer uma série de cofactores. Caso estes estejam oxidados ou em quantidade insuficiente a NOS produz o anião superóxido que interage com o NO para produzir peroxinitritos, que causam vasoconstrição, aceleram a aterosclerose e criam um estado procoagulante.

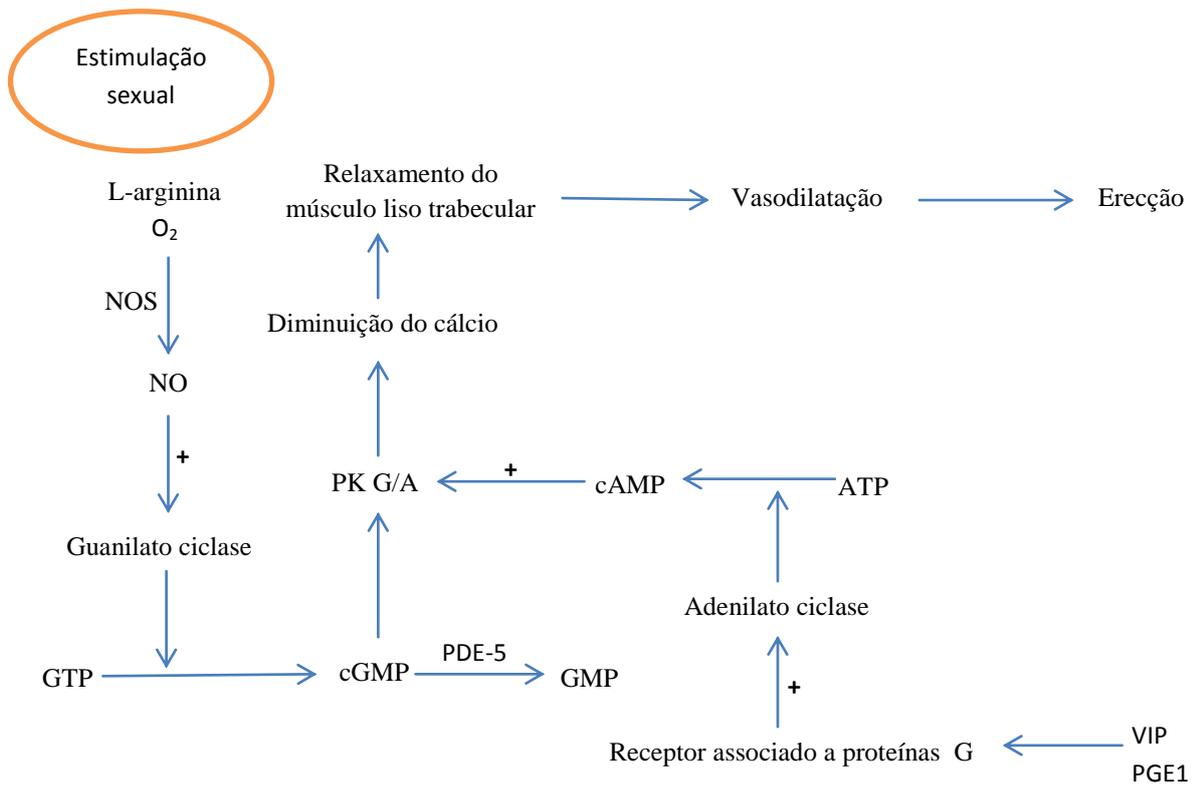


Figura 1. Fisiologia da erecção (adaptado de Renedo et al., 2010).

4. CAUSAS E FACTORES DE RISCO DA DISFUNÇÃO ERÉCTIL

A DE é uma afecção frequente que atinge adultos de todas as idades. Embora a prevalência aumente com a idade, não é considerada uma consequência inevitável do envelhecimento. Outras condições relacionadas com o envelhecimento aumentam a probabilidade da sua ocorrência podendo ser uma consequência de estilos de vida.

O envelhecimento é acompanhado por uma diminuição da libido e da actividade sexual. A prevalência de DE psicogénica vai reduzindo com o avançar da idade, considerando-se pouco frequente nos homens idosos (Renedo et al., 2010). Recentemente foi constatado que uma proporção significativa de homens com 60 ou mais anos sofria de hipogonadismo (Foresta et al., 2003). Os androgénios regulam a actividade da PDE-5 e da NOS. Assim, a insuficiência androgénica e outras patologias exercem uma influência negativa sobre a função eréctil ao levar à diminuição da expressão proteica da eNOS e da nNOS (Gurbuz et al., 2008).

Efectivamente com o envelhecimento a resposta aos inibidores da PDE-5 diminui, havendo alteração da função endotelial. As alterações da função eréctil relacionadas com a idade foram atribuídas a múltiplos factores: tónus dos vasos penianos, disfunção endotelial e reduzida biodisponibilidade de NO (Bivalacqua et al., 2003; Cartledge et al., 2001; Musicki et al., 2005). Esta redução da biodisponibilidade de NO está associada à formação de espécies reactivas de oxigénio. Quando produzidas em excesso, o anião superóxido interage com o NO induzindo ainda maior disfunção endotelial. A redução do número de células do músculo liso e aumento de colagénio a nível dos corpos cavernosos resultam de um aumento de espécies reactivas de oxigénio (Ferrini et al., 2004). São características da DE relacionada com a idade: a perda de músculo liso, fibrose dos corpos cavernosos e disfunção veno-oclusiva dos corpos cavernosos. Vários estudos registaram que o envelhecimento diminui significativamente a quantidade de CO, cAMP, e cGMP nos tecidos penianos dos ratos. A actividade cGMP-PDE

5 estava significativamente diminuída nos corpos cavernosos de ratos de média idade (Gur et al., 2010).

A DE pode classificar-se como vascular, neurogénica, hormonal, anatómica/estrutural, farmacológica ou psicogénica (Albersen et al., 2011). Na tabela 1 encontram-se as causas mais prevalentes de DE.

Há uma associação estatisticamente significativa entre DE e consumo de tabaco (Feldman et al., 2000; Tengs e Osgood, 2001). Fumar aumenta o risco de DE e a duração do hábito influencia o risco e a gravidade (El-sakka, 2004; Mirone et al., 2002). No MMAS os fumadores tinham um risco de desenvolver DE moderada ou total (24%) superior aos não fumadores (14%) (Feldman et al., 2000; Johannes et al., 2000). Fumar mostrou interferir negativamente com o mecanismo veno-oclusivo cavernoso e reduzir a resposta às injecções intracavernosas (Jackson, 2007).

Tabela 1. Fisiopatologia da DE (adaptado de Renedo *et al.*, 2010 e Albersen et al., 2011)

Classificação da DE	Causas
Vascular	Doença cardiovascular, aterosclerose Hipertensão Diabetes mellitus Hiperlipidémia Fumar Cirurgia <i>major</i> (retroperitoneu) Radioterapia (retroperitoneu)
Neurogénica (causa central)	Esclerose múltipla Doença de Parkinson Tumores AVC Discopatias Atrofia múltipla Mielopatias/lesão medular
Neurogénica (causa periférica)	Diabetes mellitus Uremia (doença renal crónica) Polineuropatia Cirurgia (pélvica ou retroperitoneal, prostatectomia radical)
Anatómica	Doença de Peyronie Fibrose peniana (após radioterapia pélvica ou cirurgia pélvica)

	Traumatismo peniano Curvatura congénita do pénis Micropénis Hipospádias, epispádias
Hormonal	Hipogonadismo primário (exemplo: hipogonadismo de início tardio) Hipogonadismo secundário/ hipogonadismo hipogonadotrófico (exemplo: hiperprolactinemia) Hiper- e hipotiroidismo Doença de Cushing
Farmacológica	Antihipertensores (tiazidas e β -bloqueantes são os mais comuns) Digoxina Antidepressivos (inibidores selectivos da recaptação da serotonina, inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, tricíclicos) Benzodiazepinas Antipsicóticos (risperidona, butirofenonas) Antiandrogéneos (finasteride, flutamida/bicalutamida) Antihistamínicos Corticóides Citostáticos Levodopa Opiáceos Antiinflamatórios não esteróides Antiepilépticos clássicos Estatinas/ fibratos Antiarrítmicos
Psicogénica	<i>Distress</i> , problemas de intimidade sexual, questões relacionadas com a <i>performance</i> ou com a parceira

Foi sugerido que o álcool possa apontar para a DE em homens com altos níveis de consumo (Horasanli et al., 2008; Polsky et al., 2005; Rosen et al., 2005). No entanto, dado haver estudos epidemiológicos com resultados contraditórios, é necessário mais investigação (Horasanli et al., 2008). Outro factor a ter em conta, já que mostrou uma forte associação inversa com a DE, é a prática de exercício físico (Esposito e Giugliano, 2005; Laumann et al., 2007). A prevalência da DE diminui com o aumento do nível educacional, identificando-se uma relação inversa significativa entre o grau de escolaridade e a DE (Laumann et al., 2007; Martin-Morales et al., 2001; Teles et al., 2008).

Um estudo recente mostrou a ligação íntima entre DE e doença cardiovascular (Chew et al., 2008). A DE pode ser considerada o indicador mais eficaz de doença coronária silenciosa em doentes diabéticos, independentemente da gravidade da DE (Gazzaruso et al., 2004). Pensa-se actualmente que a DE possa ser um indicador de doença arterial coronária silenciosa ou subsequente (Guo et al., 2010; Lewis et al., 2010).

A disfunção endotelial e do músculo liso vascular são condições presentes em muitos casos de DE. Existe assim um denominador fisiopatológico comum para outras patologias vasculares como acidentes vasculares cerebrais, enfarte do miocárdio, doença cardíaca, hipertensão, hiperlipidémia, níveis baixos de lipoproteínas de alta densidade, arteriosclerose e doença vascular periférica. Está também associada a diabetes mellitus, obesidade, hipogonadismo associado a várias patologias endocrinológicas, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, angina, dislipidemia e depressão (Barrett-Connor, 2005; Feldman et al., 1994; Laumann et al., 2007; Martin-Morales et al., 2001; Rosen et al., 2005).

A DE é uma complicação frequente da diabetes mellitus e está associada a fraca qualidade de vida. A DE é três vezes mais frequente em diabéticos comparativamente aos não diabéticos, e 35-75% dos homens diabéticos sofrem de algum grau de DE. A incidência e gravidade da DE aumentam com o envelhecimento, a duração da diabetes, mau controlo glicémico e com a presença de micro e macroangiopatia. A patogénese da DE é multifactorial (neurológica, vascular, psicogénica) (Renedo et al., 2010).

A obesidade é considerada uma condição em que há stress oxidativo crónico e inflamatório que provoca disfunção endotelial e um aumento das concentrações séricas dos marcadores inflamatórios. Existe uma correlação entre os níveis de PCR e a redução da disponibilidade de NO bem como com a gravidade da afecção vascular peniana. Actualmente a obesidade é considerada como um factor de risco independente de DE (Derby et al., 2000).

A doença de Peyronie encontra-se associada a DE em 20-40% dos casos diagnosticados (Renedo et al., 2010).

Vários estudos mostraram que a prevalência da DE é maior em doentes com LUTS e que existe uma correlação positiva entre a gravidade dos LUTS e a gravidade da DE (Lewis et al., 2010). A presença de hiperplasia benigna da próstata aumenta o risco de DE. A bexiga hiperactiva também constitui um factor de risco para a DE (Irwin et al., 2008).

Hipogonadismo primário ou secundário constitui uma causa potencialmente reversível de DE. A alteração mais frequente é o hipogonadismo associado ao envelhecimento. O défice androgénico no idoso tem uma semiologia inespecífica, podendo permanecer assintomático e desenvolver-se como uma patologia subclínica (Snyder, 2004). No hipotiroidismo, o aumento de TSH estimula a libertação de prolactina pelas células hipofisárias inibindo a actividade dopaminérgica e a secreção de GnRH causando um hipogonadismo hipogonadotrófico.

Alguns estudos estabeleceram uma associação entre a síndrome de apneia obstrutiva do sono grave e a DE (Renedo et al., 2010).

5. AVALIAÇÃO MÉDICA

Importa referir que assuntos da esfera sexual requerem uma absoluta relação de confiança e abertura entre o médico e o doente, devendo o profissional estimular uma comunicação honesta e sem receios.

A avaliação médica geral de um doente com DE engloba a história médica, história psicossocial, história sexual, exame físico e análises laboratoriais.

Uma avaliação médica completa é obrigatória na avaliação de problemas da função erétil, especialmente em homens idosos e em doentes com risco cardiovascular intermédio ou alto. Estes doentes devem ser avaliados do ponto de vista cardiovascular antes de iniciarem a terapêutica para a DE (Kostis et al., 2005). Devido à elevada prevalência de riscos cardíacos associada a pacientes que procuram tratamento para a DE, foram criadas três categorias para definir melhor o risco cardiovascular. Na categoria de “baixo risco” estão incluídos os doentes que não possuem nenhum risco cardíaco significativo associado à actividade sexual. Estes indivíduos não apresentam sintomas e possuem menos de três factores de risco para desenvolver doença coronária arterial. Os indivíduos na categoria de “risco intermédio” apresentam uma condição cardíaca incerta com três ou mais factores de risco para desenvolver doença coronária arterial. Dependendo da avaliação, o paciente deve passar para a categoria de “baixo risco” ou “risco elevado”. Na categoria de “risco elevado” encontram-se os indivíduos com sintomas de doença cardíaca e que têm grande propensão a desenvolver arritmias (Hatzimouratidis et al., 2010).

Devem ser pesquisados sintomas e sinais de possíveis patologias que predisponham à DE, por exemplo depressão, diabetes, hipogonadismo início tardio, síndrome metabólica, medicamentos e cirurgias prévias.

É necessário ter conhecimento dos medicamentos que a pessoa toma, hábitos alcoólicos e tabágicos dado que podem ter impacto negativo na capacidade erétil. Deve-se verificar se há uma relação temporal entre o início da toma de um fármaco e a DE (2-4 semanas) para no caso de existir e ser seguro poder-se alterar ou suspender.

Na história sexual importa avaliar: a natureza do problema - as perguntas devem focar o início dos sintomas, a presença e a duração de ereções parciais e a progressão da DE. A referência de ereções nocturnas ou matinais é importante para distinguir DE orgânica de psicogénica; o modo de início; a gravidade; duração e repercussão na qualidade de vida do homem e da companheira, e os factores precipitantes - é útil questionar se o episódio de DE se resume ao coito com uma ou outras parceiras. A DE circunstancial, por oposição à DE constante, sugere causas psicogénicas (Kasper et al., 2005). É necessário indagar sobre problemas de libido, da capacidade de excitação, ejaculação e dificuldades em atingir o orgasmo. Entre outros questionários validados sobre a actividade sexual encontram-se o Índice Internacional da Função Erétil e a sua versão abreviada (Renedo et al., 2010).

A história psicossocial pode revelar o sentido de auto-estima do doente e a sua capacidade para enfrentar a DE. Explorar aspectos relevantes da sua vida, como as relações interpessoais, o apoio familiar e social, a situação económica pode ajudar a avaliar algumas causas de DE.

A história deverá permitir identificar alterações patológicas reversíveis ou tratáveis que estão subjacentes à DE.

Ao exame físico deve-se procurar alterações estruturais do pénis como na doença de Peyronie; sinais de patologia vascular, neuropatia autonómica, hipogonadismo (testículos pequenos e regressão dos caracteres sexuais secundários); realizar o toque rectal com avaliação do tónus do esfíncter anal e do reflexo bulbocavernoso para avaliar a integridade do sistema sagrado

S2-S4 (Renedo et al., 2010). A pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser medidas se não foram avaliadas nos últimos 3 meses (Hatzimouratidis et al., 2010).

Testes de laboratório realizados de forma rotineira incluem glicemia em jejum, perfil lipídico, testosterona livre e total. Outros estudos podem ser pedidos baseando-se em achados da história e do exame físico, por exemplo baixos níveis de testosterona sérica justificam mais doseamentos hormonais (gonadotrofinas).

Exames radiológicos, testes de rigidez peniana noturna, testes funcionais neurológicos e vasculares e ultrasonografia Doppler peniana são exames específicos de diagnóstico. Não constituem, contudo, exames de rotina, sendo pedidos por especialistas (Hatzimouratidis et al., 2010; Lue, 2000).

6. TRATAMENTO

6.1. ALTERAÇÃO DOS FACTORES DE RISCO

A DE está associada a factores de risco modificáveis. Obesidade, tabagismo, inactividade física, hiperlipidemia e síndrome metabólica aumentam a incidência de DE e os marcadores de inflamação. Deve haver intervenção a este nível permitindo a redução de riscos cardiovasculares e de DE.

Esposito et al. concluíram que é possível melhorar a função erétil em homens em risco ao promover a perda de peso e aumentar a actividade física (Esposito et al., 2009). Um estudo envolvendo 110 homens obesos ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$) sem HTA, diabetes e hiperlipidemia mostrou que a redução do IMC e o aumento da actividade física estão associados de forma significativa a uma melhoria do score IIEF (Esposito et al., 2004). Rosen et al. evidenciaram que os diabéticos com aumento dos níveis de exercício físico reduziram em 40% a probabilidade de terem DE (Rosen et al., 2009). O exercício diminuiu a incidência de DE. Correr 1,5 horas ou pelo menos 2,5 horas semanalmente mostrou estar associado, respectivamente, a uma redução do risco relativo em 20% e 30% comparativamente à ausência da prática regular (Bacon et al., 2006).

Vários estudos mostraram a influência negativa do tabaco sobre a DE (Johannes et al., 2000; Tengs e Osgood, 2001). Deixar de fumar pode reverter a DE. Num estudo prospectivo, registou-se uma melhoria significativa e rápida da tumescência peniana e rigidez após a cessação do hábito em doentes que fumavam mais de 30 unidades maço-ano (Horasanli et al., 2008).

A alimentação é um alvo a investir. Indivíduos que sofriam de síndrome metabólica e DE a quem foram dados conselhos dietéticos detalhados, estabelecidos objectivos e oferecido apoio mensal mostraram resultados superiores relativamente àqueles a quem foram dadas

informações genéricas sobre hábitos alimentares saudáveis sem ser prestado apoio individual (Esposito et al., 2006). Houve com as alterações introduzidas uma diminuição significativa da glicemia, insulinemia, colesterol LDL, triglicérides e pressão arterial e um aumento significativo no colesterol HDL (Esposito et al., 2006).

O início de actividade física em doentes sedentários pode levar a uma melhoria da função erétil (Horasanli et al., 2008). No MMAS registou-se uma incidência inferior nos homens com actividade física > 200 kcal/dia comparativamente aos com actividade <200 kcal/dia (15% vs 19%) (Horasanli et al., 2008). Os homens que iniciaram actividade física na meia-idade tinham uma redução do risco de 70% relativamente aos que mantiveram o sedentarismo (Horasanli et al., 2008).

6.2. INIBIDORES DA PDE-5

Os inibidores da PDE-5 favorecem a função erétil, mediante estimulação sexual, ao inibirem a PDE-5 nas células de músculo liso dos corpos cavernosos. Ao atrasarem a degradação de cGMP pela enzima conduzem a uma elevação dos níveis intracelulares de cGMP nas células de músculo liso das artérias e trabéculas dos corpos cavernosos. Ocorre assim o relaxamento do músculo liso, dilatando os sinusóides com o conseqüente aumento de afluxo sanguíneo que permite a erecção. Importa ter noção de que estes inibidores não exercem um efeito relaxante directo sobre os corpos cavernosos isolados. Sendo necessária a estimulação sexual para que se produzam os efeitos esperados (Hatzimouratidis et al., 2010).

Os inibidores da fosfodiesterase constituem a abordagem terapêutica farmacológica inicial na grande maioria dos casos. Existem três inibidores da PDE-5 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®) (Hatzimouratidis et al., 2010). Além destes, existe ainda o Udenafil (Zydena®) que está

apenas licenciado pela Korean Food and Drug Administration, estando disponível, desde 2005, no mercado farmacêutico sulcoreano (Dong-A Pharmaceutical Co., 2005). Por esta razão, os inibidores da PDE-5 que se apresentam em foco nesta revisão são apenas os três primeiros.

Estes fármacos são tomados oralmente, *on demand*, previamente à relação sexual. Estão aprovados a nível mundial o sildenafil, vardenafil e tadalafil. O tadalafil pode ser tomado de forma crónica.

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 prescrição (Campbell, 2005; Gupta et al., 2005; Setter et al., 2005; Wright, 2006).

O sildenafil, lançado em 1998, foi o primeiro inibidor da PDE-5 a ser inserido no mercado, encontrando-se disponível nas dosagens de 25, 50 e 100 mg. É de todos o mais experimentado e o que possui informação mais robusta confirmando a sua segurança e tolerabilidade (Hatzimouratidis et al., 2010). Para além da disfunção erétil, também está autorizada a sua utilização no tratamento da hipertensão pulmonar (Revatio®, comprimido para administração oral).

O vardenafil, lançado em 2003, é a molécula bioquimicamente mais potente (as CI_{50} para a PDE5 são 0,96 nM para o sildenafil, 0,16 nM para o vardenafil e 0,94 nM para o tadalafil) e revelou-se eficaz no tratamento de alguns homens com disfunção erétil severa e em alguns doentes em que o sildenafil foi ineficaz (Blount et al., 2004; Wright, 2006). É administrado em doses de 5, 10 ou 20 mg, devendo iniciar o tratamento com a dose mais baixa para avaliar a resposta e os efeitos adversos (Hatzimouratidis et al., 2010).

O tadalafil, lançado em 2002, apresenta a duração de acção mais longa (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) (Campbell, 2005). 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 tadalafil (Caramona et al., 2011). O tadalafil encontra-se disponível nas dosagens de 2,5, 5, 10 e 20 mg e também apresentou eficácia na disfunção eréctil severa e de diferentes etiologias (Hatzimouratidis et al., 2010). 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 tadalafil (Hatzimouratidis et al., 2010; Wright, 2006). No que respeita ao início de acção do medicamento, medido pelo tempo necessário para atingir uma erecção eficaz após a administração, encontram-se descritos os seguintes resultados: 14 minutos para os doentes tratados com sildenafil (Padmanathan et al., 2003), 10 minutos para os doentes tratados com vardenafil (Montorsi et al., 2004) e 16 minutos para os doentes tratados com tadalafil (Wright, 2006).

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns (Tabela 2) incluem cefaleia, rubor facial, dispepsia e congestão nasal. Ao sildenafil e vardenafil também estão associadas alterações na visão, enquanto que o tadalafil pode estar ligado a episódios de lombalgia e mialgia (Hatzimouratidis et al., 2010).

Tabela 2. Efeitos adversos dos inibidores da PDE-5 (adaptado de Hatzimouratidis et al., 2010)

Efeito Adverso	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
Cefaleia	12,8%	16%	14,5%
Rubor facial	10,4%	12%	4,1%
Dispepsia	4,6%	4%	12,3%
Congestão nasal	1,1%	10%	4,3%
Tonturas	1,2%	2%	2,3%
Visão alterada	1,9%	<2%	-
Lombalgia	-	-	6,5%
Mialgia	-	-	5,7%

Os doentes, adequadamente seleccionados para esta terapêutica, podem estar seguros de que o risco de efeitos secundários graves a longo prazo é baixo (Albersen et al., 2011).

Segurança

Dados pós-comercialização de sildenafil, vardenafil e tadalafil, não demonstraram quaisquer aumentos nas taxas de enfarte do miocárdio (Albersen et al., 2011). Contudo são contra-indicações relativas ao seu uso: doentes com angina de peito instável, enfarte do miocárdio recente e hipertensão não controlada. Estes doentes devem ser submetidos a uma avaliação cardiovascular e tratamento destas condições antes de iniciarem terapêutica para a DE (Hatzimouratidis et al., 2010). Doentes com prolongamento do intervalo QT não devem ser tratados com vardenafil (Albersen et al., 2011).

Interacções medicamentosas dos inibidores da PDE-5

Sildenafil, vardenafil e o tadalafil são metabolizados principalmente pelo citocromo P450 3A4, por isso fármacos que inibam esta via diminuem o metabolismo e aumentam as concentrações plasmáticas dos inibidores da PDE-5 (Schwartz e Kloner, 2010). As doses terapêuticas mais baixas (25 mg de sildenafil e 5 mg de vardenafil ou tadalafil *on-demand*) devem ser usadas nestes casos bem como no caso de insuficiência renal ou hepática (Albersen

et al., 2011). Exemplos destes fármacos: eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, saquinavir, indinavir, ritonavir, cimetidina, ciprofloxacina, tacrolimus, sumo de toranja. Contrariamente doentes a tomar medicamentos que potenciam a via do citocromo P450 3A4 podem requerer uma dose maior para manter a eficácia (Hatzimouratidis et al., 2010).

• Nitratos

A administração concomitante de nitratos com qualquer um dos inibidores da PDE-5 está absolutamente contra-indicada. Esta interacção provoca uma acumulação excessiva de cGMP e hipotensão grave (Hatzimouratidis et al., 2010).

Os nitratos podem ser administrados 24 horas (6 semi-vidas) após a toma de sildenafil ou vardenafil, já para o tadalafil é necessário um período de 48 horas (Schwartz e Kloner, 2010).

• Bloqueadores alfa

O risco de descida sintomática da tensão arterial aumenta ao associar inibidores da PDE-5 e bloqueadores α (Schwartz e Kloner, 2010). Este risco varia com:

- Os fármacos administrados, sendo menor com o tadalafil e bloqueadores α uroselectivos;
- A dose do bloqueador α : risco menor com doses baixas;
- Tempo de administração: quando a administração dos dois fármacos tem um intervalo de várias horas diminui-se o risco relativamente à toma em simultâneo.
- Duração da terapêutica com bloqueador α : se um dos fármacos faz parte da terapêutica habitual do doente, corre-se menos riscos com a introdução do novo fármaco.

- **Anti-hipertensores**

Os inibidores da PDE-5 podem ser coadministrados com a maioria dos fármacos anti-hipertensores sem induzirem reduções da pressão arterial clinicamente. Geralmente as reduções da pressão arterial causadas pelos inibidores da PDE-5 são mínimas se estes forem usados isoladamente ou em associação com β bloqueantes, diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e antagonistas dos receptores de angiotensina significativas (Schwartz e Kloner, 2010).

Dado o potencial para hipotensão que pode pôr em risco a vida, os doentes devem ser aconselhados devidamente sobre as interações farmacológicas dos inibidores da PDE-5. Alertar os doentes no caso de terem necessidade de ir ao hospital indicarem ao médico que os assiste que se encontram a tomar inibidores da PDE-5.

Ausência de resposta terapêutica a inibidores da PDE-5

A etiologia da disfunção erétil e a sua gravidade influenciam os resultados da terapêutica (Chan, 2008). Registando-se taxas de resposta elevadas na DE psicogénica e em homens com DE secundária a depressão e hipertensão arterial. Em homens submetidos a cirurgia radical pélvica por cancro da próstata e em diabéticos as taxas de resposta ao tratamento situam-se respectivamente nos 30-40% e 50% (Eardley, 2010). Educação inadequada do doente, uso incorrecto dos inibidores da PDE-5, hipogonadismo não diagnosticado e factores psicossociais são causas comuns de falha terapêutica (Hatzimouratidis, 2006). De um modo geral pode-se afirmar que aproximadamente 70% da população que sofre de DE sem pertencer a um grupo específico tem resposta positiva, permitindo a actividade sexual (Chan, 2008; Hatzichristou et al., 2004). Antes de se pensar em mudar de terapêutica várias tentativas têm de ser levadas a cabo com a dose máxima, tendo os profissionais de saúde o dever de averiguar se a dose prescrita é adequada e se o fármaco é tomado de forma correcta (verificar

se há estimulação sexual adequada e se há tempo suficiente entre a toma e o início da estimulação sexual) (Hatzimouratidis et al., 2010).

Adesão aos inibidores PDE-5

Embora esta classe tenha altos níveis de eficácia e tolerabilidade, a taxa de abandono da terapêutica continua a ser um problema. Apenas 39% dos homens que tomaram sildenafil durante um ano renovaram a receita médica (Hellstrom et al., 2003; Seftel, 2002). Padma-Nathan et al. verificaram que 32% dos doentes interromperam o tratamento em estudo ao fim de 3 anos, também notaram que cerca de metade dos abandonos ocorreram no primeiro ano de tratamento e que na sua maioria não estavam relacionados com o tratamento (Padma-nathan et al., 2002a). Mulhall et al. verificaram que em 146000 doentes a quem foi prescrito um inibidor da PDE-5, nos 6 meses seguintes apenas 52%, 30% e 29% foram procurar o médico para uma segunda receita de sildenafil, vardenafil e tadalafil respectivamente (Mulhall et al., 2005). As razões para a interrupção do tratamento têm sido estudadas. A falta de eficácia é uma das razões tradicionalmente apontadas para a interrupção do tratamento (Hackett, 2005), sendo maior nos casos de DE por causa neurogénica (diabetes mellitus, prostatectomia radical, etc). Outras razões descritas são efeito abaixo das expectativas, custo elevado, perda de interesse no sexo e embaraço em obter o medicamento (Giann et al., 2006).

Klotz et al. conduziram um estudo envolvendo 234 doentes com DE que iniciaram, com sucesso, terapêutica com sildenafil 50 ou 100 mg. Tinham como objectivo determinar a taxa e as razões para o abandono. A taxa fixou-se em 31%. Algumas razões assinaladas: não terem tido oportunidade ou desejo para uma relação sexual; as parceiras sexuais não terem mostrado interesse numa relação sexual (Klotz et al., 2005). Já Son et al. registaram como razões para o abandono da terapêutica: medo dos possíveis efeitos secundários, ausência de preparação

psicológica para o recomeço da actividade sexual após longo prazo de abstinência, não-aceitação da erecção depender de fármacos (Son et al., 2004).

O Estudo Europeu Observacional da Disfunção Erétil (EDOS) descreveu os padrões de alteração da terapêutica com os inibidores da PDE-5 (Hatzichristou et al., 2007). Os investigadores observaram 8047 homens com DE que começaram ou alteraram a terapêutica da DE e foram seguidos durante 6 meses. A análise incluiu 4026 doentes naive ao tratamento da DE com follow-up completo a quem foi prescrito um inibidor da PDE-5. As taxas de continuação do tratamento foram aproximadamente 89% para tadalafil, 63-64% nas para sildenafil e vardenafil. As variáveis mais fortemente associadas a um risco aumentado de troca de fármaco foram a prescrição de sildenafil ou vardenafil vs. tadalafil como terapêutica inicial. Dos doentes que mudaram de tadalafil para outro tratamento, quase 25% voltou a mudar para o tadalafil após o término do estudo. Contrastando, menos de 10% dos doentes que mudaram do sildenafil ou vardenafil para tadalafil, regressaram ao fármaco original após conclusão do estudo. Assim, os autores concluíram que a terapêutica com o tadalafil em doentes naive ao tratamento pode aumentar a probabilidade de adesão ao mesmo. Vários estudos demonstraram a preferência dos doentes a favor do tadalafil, sendo que 52-65% dos homens preferiram-no ao sildenafil (8-30%) e ao vardenafil (12-20%) (Morales et al., 2011).

A preferência dos doentes ocupa, portanto, um papel progressivamente maior na terapêutica da DE.

Melhorar a adesão ao tratamento com inibidores da PDE-5

Melhorar a satisfação com o tratamento e promover a continuação do mesmo são factores que podem contribuir para melhorar a adesão ao tratamento.

Os homens podem não estar dispostos a discutir com os seus médicos a razão pela qual pararam o tratamento devido ao seu próprio embaraço (Hackett, 2005). Um número significativo de pessoas sofre de disfunção sexual e demonstram relutância em mencioná-la aos seus médicos (Marwick, 1999). Muitos mencionaram que escolheriam a esposa ou alguém importante nas respectivas vidas para falar sobre o assunto. No entanto, na altura em que precisam de ajuda por causa da disfunção sexual, 68% afirmam que têm receio de que a discussão do problema possa causar algum constrangimento ao médico. Além disto, 71% pensam que os seus médicos não iriam prestar atenção às queixas que estes transmitiriam. Daí que a relação do médico com os doentes deva ser caracterizada pela confiança e ausência de julgamentos ou juízos de valor. Muitos doentes têm expectativas muito altas, pouco razoáveis. O estabelecimento de expectativas realistas para o doente, e para o casal, pode fazer muita diferença a nível de satisfação do doente.

Ljunggren et al. sugeriram que dar aos doentes a oportunidade de experimentarem os três inibidores disponíveis contribui para melhorar a *compliance* a longo prazo, cabendo ao doente a escolha do fármaco (Ljunggren et al., 2008). Realçaram dois factores importantes que podem melhorar a *compliance* e a continuação do tratamento. Primeiro, todos os doentes terem começado o tratamento com a dose máxima recomendada. Pretende-se, assim, alcançar o melhor sucesso numa fase inicial já que muitos homens com DE têm baixa auto-estima, particularmente em relação à sua performance. Começar numa dose mais baixa pode não dar resultados satisfatórios e diminuir ainda mais a auto-estima, podendo levar ao abandono da terapêutica. O outro factor apontado é o facto de os doentes serem seguidos e avaliados a cada 3 meses durante o estudo. Deve ser feito follow-up regular para monitorizar a terapêutica, avaliar a necessidade de mudar de dose, efeitos secundários, escolhas terapêuticas e para reavaliação psicossocial bem como promover a educação do doente e da companheira (Dean et al., 2008).

O tratamento da DE deve atender à dinâmica do casal, e não centrar-se exclusivamente no homem. As mulheres devem ser envolvidas na avaliação e tomada de decisões (Colson, 2005; Riley, 2002). As motivações e as expectativas da parceira podem influenciar os resultados do tratamento, incluindo a satisfação com o tratamento e a *compliance* (Lee et al., 2006). A investigação revelou que se as parceiras estão insatisfeitas ou não estão empenhadas no tratamento da DE os homens acabam por abandonar mais facilmente a terapêutica (Montorsi e Althof, 2004). Um estudo investigou a preferência das mulheres em relação ao uso de tadalafil e sildenafil no tratamento da DE dos seus companheiros e revelou que 79,2% das mulheres preferiram o tadalafil. Residindo esta preferência no facto de se sentirem mais relaxadas, menor pressão e de desfrutarem de uma actividade sexual mais espontânea (Conaglen e Conaglen, 2008). O tratamento da DE deve ser escolhido e aceite pelos dois de modo a atingir o melhor resultado.

A educação dos doentes tem lugar na optimização do tratamento com inibidores da PDE-5. Existem quatro razões principais de uso incorrecto: falta de estimulação sexual; poucas tentativas; tempo de administração inadequado; uso de sildenafil após uma refeição copiosa (Atiemo et al., 2003). Hatzichristou et al. identificaram 100 homens que não respondiam ao sildenafil, dos quais 55% responderam subsequentemente após receberem dose adequada e instruções sobre a administração do sildenafil. 56% dos que estavam no grupo de falência terapêutica com sildenafil tinham-no usado incorrectamente (Hatzichristou et al., 2005). Ao prescrever um inibidor PDE5, os médicos têm de informar o doente sobre o modo como deve ser usado para ter a máxima eficácia, devem ser capazes de responder às perguntas dos doentes sobre efeitos secundários e informar dos riscos de interacções farmacológicas (Hackett, 2005).

6.3. TRATAMENTO HORMONAL

Existem estudos que documentam que as concentrações séricas de testosterona diminuem com a idade, variando de 600 ng/dL aos 30 anos até 400 ng/dL aos 80 anos (Renedo et al., 2010). Contudo, não se sabe se esta variação é fisiológica ou patológica. A descida da testosterona biodisponível com o envelhecimento pode contribuir para a gravidade da DE. É recomendado tratamento hormonal em doentes que tenham valores matinais (9h) de testosterona sérica total <8 nmol/L e sintomas de hipogonadismo (Nieschlag et al., 2005). Podendo ser considerado em homens sintomáticos com níveis de testosterona total entre 8 e 12 nmol/L (Nieschlag et al., 2005). Estão disponíveis várias vias de administração: transdérmica, oral, intramuscular ou a nível da mucosa oral. Começa-se por utilizar o gel de testosterona. A via oral é menos usada dado o elevado metabolismo de primeira passagem. Injecções intramusculares e implantes subcutâneos são considerados quando os níveis de testosterona são significativamente baixos e está indicado o tratamento a longo prazo (Malavige e Levy, 2009).

Existem estudos que demonstram a segurança das opções mais recentes de substituição hormonal no que respeita à função hepática, prostática e *status* cardíaco (Chan, 2008). A terapêutica de substituição mostrou ser segura e eficaz na manutenção do desejo sexual e eficácia de outras formas terapêuticas da DE (Chan, 2008). Estudos mostraram que a combinação de testosterona e inibidores da PDE-5 pode melhorar a função erétil em homens com hipogonadismo e DE que não responderam à terapêutica única com inibidores da PDE-5 (Aversa et al., 2003; Kalinchenko et al., 2003; Shabsigh et al., 2006). Deste modo os níveis séricos de testosterona devem ser sempre medidos em doentes com DE e refractários aos inibidores da PDE-5 (Morelli et al., 2005).

Entre as contra-indicações para o tratamento hormonal constam: cancro da próstata, cancro da mama, hematócrito \geq 52-55 %, cancro do testículo e hiperprolactinemia (Renedo et al., 2010).

Efeitos adversos incluem ginecomastia, cancro da próstata, hiperplasia benigna da próstata, apneia do sono, policitemia, redução dos níveis de colesterol HDL, elevação das enzimas hepáticas e fertilidade reduzida (Malavige e Levy, 2009).

6.4. APOMORFINA

A apomorfina é um agonista dopaminérgico que induz erecção pela sua acção a nível do núcleo paraventricular, sem necessidade de estimulação física, apenas com estímulos visuais eróticos (Kumar e Nehra, 2011). Aumenta a resposta aos estímulos sexuais, tendo como resultado final um maior tempo da erecção induzida perifericamente (Brien et al., 2002).

É extremamente lipossolúvel, tem um grande volume de distribuição e é metabolizada rapidamente, limitando assim a eficácia por via oral.

Este fármaco é eficaz no tratamento da DE, na população geral, nas doses 2 e 3 mg, administrado sob a forma sublingual em regime *on demand*. É rapidamente absorvida pela via sublingual e tem um início de acção rápido, permitindo a erecção após 20 minutos em mais de 2/3 dos doentes (Heaton e Altwein, 2001).

Em 51 centros, 569 homens e as companheiras foram colocados em 1 de 4 ramos de um estudo randomizado usando protocolos de escalonamento de doses, doses fixas de apomorfina ou placebo, uma proporção elevada, estatisticamente significativa, de homens em todos os braços de tratamento atingiu e manteve a erecção comparativamente ao grupo placebo. O valor do índice internacional da função erétil (IIEF) em todos os grupos de tratamento foi superior ao do grupo placebo (Dula et al., 2000). Outros estudos também comprovaram a eficácia (Dula et al., 2001; Heaton et al., 2002) na dose inicial de 2 mg, aumentando até 3 mg. É mais eficaz nos casos de DE ligeira, tendo também sido demonstrada a sua tolerabilidade nestas doses (Dula et al., 2001; Dula et al., 2000; Fagan et al., 2001; Heaton, 2000; Heaton et

al., 2002). Os efeitos secundários mais comuns são náuseas, cefaleias, tonturas, e síncope num reduzido número de doentes.

Estudo recente sobre apomorfina na forma nasal em homens com DE moderada ou grave avaliou a sua segurança e eficácia (Riley et al., 2010). Neste estudo entraram 600 homens que receberam aleatoriamente uma de três doses fixas (entre 100 e 300 µg) de apomorfina ou placebo sempre que requerido até 12 semanas, durante as quais houve pelo menos 12 tentativas, com sucesso ou não, de relacionamento sexual. Em todas as doses testadas os doentes melhoraram a capacidade de manter a erecção e conseguir a penetração vaginal, tendo o início de acção na maioria dos casos rondado os 10 minutos. Nesta forma de administração há a acrescentar aos efeitos secundários a nasofaringite. Cerca de 6% dos doentes abandonou o tratamento por causa dos efeitos secundários. Os resultados continuam a ficar muito aquém dos observados com inibidores da PDE-5.

A ausência de eficácia foi apontada como a principal razão para o abandono da apomorfina em 11185 doentes do Reino Unido a quem foi prescrito como terapêutica de primeira linha este fármaco (MacLennan et al., 2006).

Quando comparado com o sildenafil verifica-se uma eficácia muito inferior. Giammusso et al. comprovaram num estudo aleatorizado de 20 semanas, usando doses flexíveis numa amostra de 130 doentes, que o sildenafil conduziu a melhorias muito mais significativas que a apomorfina. Tendo o sildenafil sido superior em todos os parâmetros avaliados. A preferência dos doentes recaiu exactamente sobre o sildenafil. Resultados semelhantes foram registados no Brasil, num estudo que incluiu 108 doentes em 12 centros brasileiros (Afif-Abdo et al., 2008). Existem ainda outros estudos concordantes com a menor eficácia do sildenafil relativamente à apomorfina mostrando o seu papel limitado na prática clínica (Afif-Abdo et al., 2008; Eardley et al., 2004; Giammusso et al., 2008; Porst et al., 2007).

6.5. MELANOCORTINAS: BREMENALOTIDE (PT-141)

Vários agonistas e antagonistas altamente potentes e selectivos de melanocortinas foram desenvolvidos para estudar o efeito desta substância na função sexual humana. Inclui-se melanotano II (MT-II), que é um análogo peptídeo cíclico da α -MSH e é agonista dos receptores MC4R (Wikberg et al., 2000).

A melatonina administrada por via subcutânea em homens normais induziu erecções penianas com uma latência de 1 a 5 horas após as injeções (Hadley, 2005). Wessels et al. conduziram um estudo em que dos 10 homens que sofriam de DE psicogénica, 8 tiveram erecções nas 6 horas seguintes à injeção de melanotano II, e após placebo não se verificou nenhuma erecção (Wessells et al., 1998). Um outro estudo que incluiu 10 doentes com DE de etiologia orgânica verificou uma melhoria das erecções penianas em 9 após uma ou duas injeções. Tendo 12 injeções em 19 resultado numa erecção, em comparação com 1 em 21 com placebo (Wessells et al., 2000).

Os efeitos secundários mais comuns foram náuseas.

Bremenalotide (PT-141), metabolito do MT-II, é um peptídeo análogo sintético da hormona estimulante dos melanócitos α (α -MSH) que activa os receptores 3 e 4 melanocortina (MC3R e MC4R). Os efeitos da α -MSH no comportamento sexual, incluindo entre outros aspectos a erecção peniana, foram demonstrados em animais de laboratório. Pensa-se que actua nos centros hipotalâmicos perto do 3º ventrículo nos receptores 4 de melanocortina (Van der Ploeg et al., 2002).

Rosen et al. avaliaram o efeito da bremenalotide subcutânea em homens saudáveis e em homens com falha terapêutica ao sildenafil, tendo havido alterações significativas em ambos os grupos (Rosen et al., 2004).

A formulação intranasal de PT-141 foi desenvolvida e testada em homens saudáveis e em doentes com DE que respondem ao sildenafil. Diamond et al registaram uma resposta erétil estatisticamente significativa nos homens sujeitos ao tratamento relativamente aos que receberam placebo (Diamond et al., 2004). Safarinejad e Hosseini também chegaram a resultados favoráveis a esta via de administração (Safarinejad e Hosseini, 2008).

Os efeitos secundários mais frequentes são náuseas, *flushing* e sudorese.

O seu uso não está aprovado.

6.6. IOIMBINA

A ioimbina é um antagonista selectivo dos receptores adrenérgicos α_2 . Como potenciais mecanismos de acção pode-se avançar a libertação aumentada de noradrenalina bem como a activação dos receptores colinérgicos, dopaminérgicos e polipeptídicos vasointestinais (Ernst e Pittler, 1998).

Num estudo em 2002, os homens recebiam hidrocloreto de ioimbina oral 5,4 mg, 3 vezes por dia durante 4 semanas seguido por um aumento da dose para 10,8 mg por dia durante um período semelhante (Guay et al., 2002). O estudo foi completado por 18 homens, dos quais nove tiveram sucesso com a terapêutica, ou seja, aqueles em que mais de 75% dos relacionamentos sexuais foram bem-sucedidos. A incidência de efeitos secundários foi baixa, porém estão registados: ansiedade, insónias, hipertensão, taquicardia, broncospasmo, ataques de pânico, alucinações, cefaleias, convulsões e insuficiência renal (Ernst et al., 2011). A janela terapêutica da ioimbina é estreita, existindo grande possibilidade de interacções.

Uma combinação fixa de ioimbina e L-arginina (tartarato de ioimbina, 7,7 mg, e glutamato L-arginina, 6 g) mostrou ser segura sem declínio significativo da pressão sanguínea mesmo com a toma simultânea de trinitrito glicerina (Kernohan et al., 2005).

Quanto ao papel da ioimbina nos casos de falência aos inibidores da PDE-5, nomeadamente ao sildenafil, Senbel et al. concluíram que a ioimbina isolada não melhorou a resposta erétil; potenciou de forma significativa o efeito do sildenafil de modo que o efeito da combinação foi superior ao da soma dos efeitos dos fármacos isolados sem efeito hipotensor aditivo (Senbel e Mostafa, 2008).

Concluindo a ioimbina mostrou, em vários estudos, ser superior ao placebo no tratamento da DE (Ernst e Pittler, 1998) , podendo ser uma opção terapêutica razoável para a DE, contudo, são necessários mais estudos nesta área.

6.7. GINSENG (VERMELHO)

Jang et al. avaliaram a evidência existente relativa à eficácia de ginseng vermelho no tratamento da DE. Os resultados mostraram-se favoráveis, sugerindo um efeito significativo (Jang et al., 2008). No entanto, os estudos existentes não permitem conclusões categóricas acerca da eficácia do ginseng. Os efeitos secundários são diminutos.

Como potencial mecanismo de acção pode-se considerar a indução do relaxamento do músculo liso dos corpos cavernosos pela via do óxido nítrico (O'Hara et al., 1998).

6.8. MACA

Os resultados de um estudo sugeriram efeitos significativos em 50 homens (Shin et al., 2010). Contudo, a existência de poucos estudos não permite tirar conclusões seguras. São, por isso, necessários mais estudos. Actualmente não existe uma boa evidência sobre a eficácia da maca no tratamento da DE (Ernst et al., 2011).

6.9. DISPOSITIVOS DE VÁCUO

Está subjacente mais um efeito mecânico do que propriamente um mecanismo farmacológico. Consiste num cilindro plástico ligado a uma fonte geradora de vácuo. Quando é colocado no pénis, a pressão negativa provoca ingurgitamento dos sinusóides do corpo do pénis e

glândulas. É aplicado um anel elástico na base do pénis para evitar o regresso do sangue mantendo a rigidez para a actividade sexual (Chan, 2008).

Tem como vantagens não ter efeitos secundários sistémicos, eficácia elevada, baixo custo após a despesa inicial do aparelho. Porém, a taxa de satisfação deste aparelho situa-se nos 60-80% com uma taxa de abandono do tratamento significativa (Israilov et al., 2005; Levine e Dimitriou, 2001). Explicações para estes números podem ser o facto do anel de constrição poder limitar a ejaculação ou ocorrer ejaculação retrógrada, e causar desconforto com sensação do pénis frio ou dor. O anel não deve ser usado mais de 30 minutos (Chan, 2008).

Doentes sob terapêutica anticoagulante e com diáteses hemorrágicas não devem usar o dispositivo (Albersen et al., 2011).

6.10. TERAPÊUTICAS LOCAIS

Após o aparecimento dos inibidores da PDE-5 passaram a constituir terapêutica de 2ª linha. A sua utilidade persiste nos casos em que os inibidores se mostraram ineficazes ou em que há contra-indicações para os mesmos.

6.10.1. PROSTAGLANDINA E1 INTRACAVERNOSA (PGE1, Alprostadil)

Actualmente, a prostaglandina E1 intracavernosa está aprovada no tratamento da DE.

A PGE₁ medeia o relaxamento do músculo liso dos corpos cavernosos por activação dos receptores de prostaglandina, resultando num aumento da concentração intracelular de cAMP no músculo liso dos corpos cavernosos (Traish et al., 1997). A PGE1 pode também inibir a libertação de noradrenalina dos nervos simpáticos e suprimir a secreção de angiotensina II nos tecidos cavernosos (Kifor et al., 1997).

A sua eficácia foi demonstrada em vários estudos atingindo valores de 92,6% (Linnet e Ogrinc, 1996). Continua a ser um método eficaz isoladamente ou em combinação com outras

terapêuticas da DE. Uma selecção adequada dos doentes candidatos a esta terapêutica e a respectiva educação são fundamentais para o sucesso da mesma.

Efeitos secundários: dor peniana geralmente ligeira em 50 % dos homens, e priapismo (5%) (Linet e Ogrinc, 1996), fibrose peniana. A taxa de abandono desta terapêutica oscila entre 40-80% (Chan, 2008).

Contra-indicações incluem história de priapismo, drepanocitose, mieloma múltiplo e trombocitopenia (Malavige e Levy, 2009).

6.10.2. FENTOLAMINA

O sistema nervoso simpático tem um papel chave na manutenção do tónus do músculo liso. Agentes noradrenérgicos modulam a actividade sexual pelas suas acções nos receptores adrenérgicos α_1 e α_2 . Os últimos estão associados à inibição do comportamento sexual. Assim, a inibição dos receptores α_2 pode promover a actividade sexual (Miner e Seftel, 2007). O uso destes fármacos encontra-se limitado dado o seu largo campo de acção em vários sistemas do organismo.

A fentolamina é um bloqueador α adrenérgico não selectivo com afinidade semelhante para os receptores adrenérgicos alfa 1 e alfa 2. Pensa-se que o relaxamento se deva ao antagonismo directo destes receptores, bem como a uma via indirecta não-adrenérgica, mediada pelo endotélio sugerindo uma activação da sintetase do óxido nítrico (Traish et al., 1998). Este fármaco pode ser administrado oral ou intracavernosamente (Andersson e Stief, 2001). Goldstein et al. registaram os resultados de fentolamina oral em 4 estudos (Goldstein et al., 2001). Nestes os homens que completaram o estudo e a quem foram administrados os fármacos, mostraram melhoria significativa nos scores IIEF. Efeitos secundários ocorreram em 27% dos homens que tomaram os fármacos. Padma-Nathan et al. num estudo multicêntrico sobre eficácia e segurança de mesilato de fentolamina oral em doses de 40 e 80

mg em homens com DE verificaram que dos 404 homens que completaram o estudo, houve melhoria da função erétil em cerca de 87%. Efeitos secundários ocorreram em 51% dos doentes (Padma-Nathan et al., 2002b).

Os efeitos secundários mais frequentemente observados correspondem a *flushing* facial e cefaleias.

6.10.3. PAPAVERINA

É um relaxante do músculo liso. Inibe a fosfodiesterase levando ao aumento de cAMP e cGMP intracelulares conduzindo ao relaxamento do músculo liso e à erecção peniana. A papaverina também pode regular o tónus muscular dos corpos cavernosos ao inibir canais de cálcio tipo-L sensíveis à voltagem independentemente do cAMP (Iguchi et al., 1992).

Embora tenha sido o primeiro fármaco descoberto para terapêutica da DE, não é usado como monoterapia dados os elevados índices de fibrose e priapismo (Virag, 1982).

6.10.4. ALPROSTADIL INTRA-URETRAL

O seu uso está aprovado na terapêutica da DE. Baseia-se na absorção de alprostadil pela mucosa uretral para os corpos cavernosos, utilizando-se uma dose superior à usada na injeccção intra-cavernosa.

A eficácia e segurança foram confirmadas em estudos controlados (Padma-Nathan et al., 1997). Verificou-se uma taxa de sucesso de 40-69% (Chan, 2008).

A injeccção de alprostadil nos corpos cavernosos mostrou ser mais eficaz que alprostadil intrauretral (92,6% vs 61,8%) (Malavige e Levy, 2009). Vários estudos confirmam esta superioridade (Porst, 1997).

O efeito secundário mais frequente é a dor uretral, podendo ainda ocorrer reflexo vasovagal, hipotensão e priapismo (< 0,1%) (Chan, 2008). Foi também documentado síncope, e irritação vaginal na parceira (Costabile et al., 2008).

Entre as contra-indicações encontram-se uretrite e estenose uretral.

6.11. TERAPÊUTICA DE COMBINAÇÃO

Fentolamina, papaverina, PGE1, e VIP são os agentes vasodilatadores mais comumente usados na terapêutica de combinação da DE.

Estudos *in vitro* com tecido cavernoso humano demonstraram que a fentolamina potencia de forma significativa o relaxamento induzido por sildenafil, VIP, e PGE1. Sendo que estes também prolongam o relaxamento induzido pela fentolamina. Sugere-se então que haja uma interação de adição entre fentolamina e sildenafil, e de sinergismo no caso da acção da fentolamina após indução do relaxamento pelo VIP e pela PGE1 (Kim et al., 2000). Mostraram também que o sildenafil e PGE1 têm um efeito aditivo e sinérgico respectivamente no relaxamento induzido pela fentolamina.

Esta modalidade terapêutica não está aprovada para uso clínico.

6.12. PRÓTESES PENIANAS

A implantação de próteses penianas no tratamento da DE surgiu em 1973 (Montague, 2011) sendo a modalidade terapêutica mais antiga. É no entanto muito útil quando a terapêutica médica falha e corresponde ao último recurso no tratamento da DE (Malavige e Levy, 2009). Em 2009, nos Estados Unidos foram implantadas 22420 próteses (Montague, 2011).

Existem vários tipos de próteses: as maleáveis e as não maleáveis de 2 ou 3 compartimentos (Montague, 2011). A prótese peniana ideal é aquela em que a flacidez e a erecção se aproximam das atingidas naturalmente, devendo ser indetectável fora do estado erétil. As

próteses com três compartimentos não maleáveis são as que mais se aproximam destas condições.

Estudos demonstram uma taxa de satisfação superior a 95% (Levine e Dimitriou, 2001). Têm como vantagem a pouca interferência no orgasmo, função urinária e de ejaculação (Chan, 2008). Akin-Olugbade et al. documentaram melhorias significativas dos scores IIEF e do *Inventory of Treatment Satisfaction* (EDITS) em 114 homens com prótese peniana. Verificaram, contudo, que três subgrupos tinham níveis de satisfação inferiores: homens com doença de Peyronie, IMC > 30 kg/m², prostatectomia radical. Nestes subgrupos os homens tinham pénis mais curtos e a sua insatisfação, em parte, podia dever-se provavelmente ao não restabelecimento do comprimento do pénis com a implantação da prótese (Akin-Olugbade et al., 2006).

A prótese pode ter uma falha mecânica, particularmente a hidráulica, numa taxa de 5-20% nos primeiros 5 anos (Brant et al., 2007). A taxa de infecção tem vindo a diminuir nos últimos anos como resultado de melhores técnicas cirúrgicas, antibioterapia profiláctica e alteração dos materiais protésicos que permitiu impregnação de antibióticos (Chan, 2008). Os diabéticos têm um risco de infecção ligeiramente superior (Malavige e Levy, 2009).

Deve ter-se em conta que a colocação de uma prótese peniana é um processo irreversível, dado que o tecido dos corpos cavernosos fica alterado não permitindo a ereção fisiológica. Por isso os candidatos a esta terapêutica devem ser cuidadosamente seleccionados e esclarecidos. Tipicamente são doentes com DE grave que não responderam a outras formas de tratamento ou que estão insatisfeitos com os resultados. Doentes com patologia peniana como doença de Peyronie ou fibrose acentuada dos corpos cavernosos após priapismo isquémico prolongado também podem beneficiar da cirurgia (Chan, 2008).

7. CONCLUSÃO

Os resultados de vários estudos epidemiológicos sobre DE não deixam margem para dúvidas: a prevalência da DE está fortemente associada à idade. Verifica-se que em homens mais velhos a prevalência é maior, assistindo-se também a um aumento da prevalência da DE completa com o avançar da idade. Estima-se um aumento de 170 milhões no número de casos de DE, prevendo-se que em 2025 existam 322 milhões de homens que sofram deste problema.

O aumento significativo do número de homens que sofrem de DE terá profundas repercussões individuais e sociais. A nível individual trata-se de uma questão de qualidade-de-vida, enquanto a nível social implica a necessidade de haver maior número de médicos; criar mais facilidades de acesso médico e maiores custos com os cuidados de saúde. É, portanto, uma área a intervir de modo a minimizar os impactos sociais e individuais que este problema poderá vir a representar.

Os estilos de vida exercem influência sendo evidente a relação muito marcada com certas patologias: diabetes, hipertensão, insuficiência cardíaca, patologia psiquiátrica. Estas são consideradas factores de risco independentes.

Na abordagem de um caso de disfunção erétil deve-se fazer uma avaliação global do doente. Já que esta pode anteceder eventos cardiovasculares.

No que respeita à terapêutica deve-se iniciar sempre medidas não farmacológicas e associar se necessário fármacos. Intervir no sentido de modificar estilos de vida, associando o controlo da obesidade e dislipidémias deve representar uma estratégia de combate à DE tendo o benefício de reduzir o risco cardiovascular. O aumento dos níveis de exercício físico pode melhorar a função erétil em homens com DE.

Como terapêutica farmacológica de 1ª linha encontram-se actualmente os inibidores da PDE-5. Encontram-se disponíveis no nosso país o sildenafil, vardenafil e tadalafil. Dada a falta de diferenças significativas entre os inibidores da PDE-5 em termos de eficácia e segurança, a preferência do doente por um fármaco é cada vez mais relevante, influenciando a sua adesão. Em princípio, a adesão será maior com o fármaco de eleição do doente. Assim 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 paciente.

Regimes de inibição crónica da PDE5 vêm-se afirmando mais recentemente como uma alternativa ao esquema clássico. A inibição crónica da PDE-5 tem a vantagem de interferir com factores fisiopatológicos da DE psicogénica (ansiedade relacionada com o planeamento da actividade sexual). Estudos clínicos mostraram que regimes de inibição crónica da PDE-5 são seguros e eficazes. Existem outras terapêuticas de segunda linha para aqueles em quem a utilização de inibidores da PDE-5 esteja contra-indicada ou em que estes não tenham sido eficazes. Entre estas encontram-se alprostadil intracavernoso, alprostadil intra-uretral. E em terceira linha a terapêutica cirúrgica com a colocação de próteses penianas.

Existe uma quantidade limitada de estudos de qualidade na investigação da área da medicina alternativa aplicada ao tratamento da DE. Existe evidência que suporta a efectividade do ginseng e da ioimbina como tratamento da DE. É, no entanto, preciso mais pesquisa nesta área.

8. BIBLIOGRAFIA

- (1993) NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 270:83-90.
- Afif-Abdo J, Teloken C, Damiao R, Koff W, Wroclawski E, Yamasaki R, Torres LO, Sabaneeff J, Faria G, Pompeo AC, et al (2008) Comparative cross-over study of sildenafil and apomorphine for treating erectile dysfunction. *BJU Int* 102:829-834.
- Akin-Olugbade O, Parker M, Guhring P, and Mulhall J (2006) Determinants of patient satisfaction following penile prosthesis surgery. *J Sex Med* 3:743-748.
- Albersen M, Mwamukonda KB, Shindel AW, and Lue TF (2011) Evaluation and treatment of erectile dysfunction. *Med Clin North Am* 95:201-212.
- Andersson KE, and Stief C (2001) Oral alpha adrenoceptor blockade as a treatment of erectile dysfunction. *World J Urol* 19:9-13.
- Atiemo HO, Szostak MJ, and Sklar GN (2003) Salvage of sildenafil failures referred from primary care physicians. *J Urol* 170:2356-2358.
- Aversa A, Isidori AM, Spera G, Lenzi A, and Fabbri A (2003) Androgens improve cavernous vasodilation and response to sildenafil in patients with erectile dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:632-638.
- Ayta IA, McKinlay JB, and Krane RJ (1999) The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int* 84:50-56.
- Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, Giovannucci E, Glasser DB, and Rimm EB (2006) A prospective study of risk factors for erectile dysfunction. *J Urol* 176:217-221.
- Barrett-Connor E (2005) Heart disease risk factors predict erectile dysfunction 25 years later (the Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol* 96:3M-7M.
- Bivalacqua TJ, Usta MF, Champion HC, Kadowitz PJ, and Hellstrom WJ (2003)

- Endothelial dysfunction in erectile dysfunction: role of the endothelium in erectile physiology and disease. *J Androl* 24:S17-37.
- Blount MA, Beasley A, Zoraghi R, Sekhar KR, Bessay EP, Francis SH, and Corbin JD (2004) Binding of tritiated sildenafil, tadalafil, or vardenafil to the phosphodiesterase-5 catalytic site displays potency, specificity, heterogeneity, and cGMP stimulation. *Mol Pharmacol* 66:144-152.
- Brant WO, Bella AJ, and Lue TF (2007) Treatment options for erectile dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 36:465-479.
- Brien SE, Smallegange C, Gofton WT, Heaton JP, and Adams MA (2002) Development of a rat model of sexual performance anxiety: effect of behavioural and pharmacological hyperadrenergic stimulation on APO-induced erections. *Int J Impot Res* 14:107-115.
- Campbell HE (2005) Clinical monograph for drug formulary review: erectile dysfunction agents. *J Manag Care Pharm* 11:151-171.
- Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W, Pinheiro RL, Rodrigues A, Sampaio C, Sepodes B, and Teixeira AA (2011). *Prontuário terapêutico online*. In, *INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IMdS*, ed.
- Cartledge JJ, Eardley I, and Morrison JF (2001) Nitric oxide-mediated corpus cavernosal smooth muscle relaxation is impaired in ageing and diabetes. *BJU Int* 87:394-401.
- Chan PTK (2008) Update on erectile dysfunction treatment for aging men. *Sexologies* 17:184-189.
- Chew KK, Bremner A, Jamrozik K, Earle C, and Stuckey B (2008) Male erectile dysfunction and cardiovascular disease: is there an intimate nexus? *J Sex Med* 5:928-934.
- Cirino G, Fusco F, Imbimbo C, and Mirone V (2006) Pharmacology of erectile dysfunction in man. *Pharmacol Ther* 111:400-423.

- Colson MH (2005) [Women faced with the problem of erectile dysfunction: women's view on a male problem]. *Prog Urol* 15:710-716.
- Conaglen HM, and Conaglen JV (2008) Investigating women's preference for sildenafil or tadalafil use by their partners with erectile dysfunction: the partners' preference study. *J Sex Med* 5:1198-1207.
- Costabile RA, Mammen T, and Hwang K (2008) An overview and expert opinion on the use of alprostadil in the treatment of sexual dysfunction. *Expert Opin Pharmacother* 9:1421-1429.
- Dean J, Rubio-Aurioles E, McCabe M, Eardley I, Speakman M, Buvat J, de Tejada IS, and Fisher W (2008) Integrating partners into erectile dysfunction treatment: improving the sexual experience for the couple. *Int J Clin Pract* 62:127-133.
- Derby CA, Mohr BA, Goldstein I, Feldman HA, Johannes CB, and McKinlay JB (2000) Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk? *Urology* 56:302-306.
- Diamond LE, Earle DC, Rosen RC, Willett MS, and Molinoff PB (2004) Double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety, pharmacokinetic properties and pharmacodynamic effects of intranasal PT-141, a melanocortin receptor agonist, in healthy males and patients with mild-to-moderate erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 16:51-59.
- Dong-A Pharmaceutical Co. L (2007) Dong Pharm Tech Co Ltd. Announces Positive Results for Udenafil, Its New Long Acting Drug For Erectile Dysfunction. In: *Press Release*
- Dula E, Bukofzer S, Perdok R, and George M (2001) Double-blind, crossover comparison of 3 mg apomorphine SL with placebo and with 4 mg apomorphine SL in male erectile dysfunction. *Eur Urol* 39:558-553; discussion 564.
- Dula E, Keating W, Siami PF, Edmonds A, O'Neil J, and Buttler S (2000) Efficacy and safety of fixed-dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus

- placebo in men with erectile dysfunction. The Apomorphine Study Group. *Urology* 56:130-135.
- Eardley I (2010) Oral therapy for erectile dysfunction. *Arch Esp Urol* 63:703-714.
 - Eardley I, Wright P, MacDonagh R, Hole J, and Edwards A (2004) An open-label, randomized, flexible-dose, crossover study to assess the comparative efficacy and safety of sildenafil citrate and apomorphine hydrochloride in men with erectile dysfunction. *BJU Int* 93:1271-1275.
 - Episex-pt (2006) Sociedade Portuguesa de Andrologia - SPA.
 - ESSM.org (2010) Male Sexual Dysfunction - Erectile Dysfunction (<http://www.essm.org/society/medpubinf/erectiledysfunction.html>).
 - Ernst E, and Pittler MH (1998) Yohimbine for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Urol* 159:433-436.
 - Ernst E, Posadzki P, and Lee MS (2011) Complementary and alternative medicine (CAM) for sexual dysfunction and erectile dysfunction in older men and women: an overview of systematic reviews. *Maturitas* 70:37-41.
 - Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, De Sio M, Giugliano G, D'Armiento M, and Giugliano D (2006) Mediterranean diet improves erectile function in subjects with the metabolic syndrome. *Int J Impot Res* 18:405-410.
 - Esposito K, Ciotola M, Giugliano F, Maiorino MI, Autorino R, De Sio M, Giugliano G, Nicoletti G, D'Andrea F, and Giugliano D (2009) Effects of intensive lifestyle changes on erectile dysfunction in men. *J Sex Med* 6:243-250.
 - Esposito K, and Giugliano D (2005) Obesity, the metabolic syndrome, and sexual dysfunction. *Int J Impot Res* 17:391-398.
 - Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, Giugliano G, Marfella R, D'Andrea F, D'Armiento M, and Giugliano D (2004) Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men: a

- randomized controlled trial. *JAMA* 291:2978-2984.
- Fagan TC, Buttler S, Marbury T, Taylor A, and Edmonds A (2001) Cardiovascular safety of sublingual apomorphine in patients on stable doses of oral antihypertensive agents and nitrates. *Am J Cardiol* 88:760-766.
 - Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, and McKinlay JB (1994) Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 151:54-61.
 - Ferrini MG, Davila HH, Valente EG, Gonzalez-Cadavid NF, and Rajfer J (2004) Aging-related induction of inducible nitric oxide synthase is vasculo-protective to the arterial media. *Cardiovasc Res* 61:796-805.
 - Foresta C, Caretta N, Garolla A, and Rossato M (2003) Erectile function in elderly: role of androgens. *J Endocrinol Invest* 26:77-81.
 - Gazzaruso C, Giordanetti S, De Amici E, Bertone G, Falcone C, Geroldi D, Fratino P, Solerte SB, and Garzaniti A (2004) Relationship between erectile dysfunction and silent myocardial ischemia in apparently uncomplicated type 2 diabetic patients. *Circulation* 110:22-26.
 - Giammusso B, Colpi GM, Cormio L, Ludovico G, Soli M, Ponchietti R, Montorsi F, Panzironi C, and Guastella B (2008) An open-label, randomized, flexible-dose, crossover study to assess the comparative efficacy and safety of sildenafil citrate and apomorphine hydrochloride in men with erectile dysfunction. *Urol Int* 81:409-415.
 - Goldstein I, Carson C, Rosen R, and Islam A (2001) Vasomax for the treatment of male erectile dysfunction. *World J Urol* 19:51-56.
 - Guay AT, Spark RF, Jacobson J, Murray FT, and Geisser ME (2002) Yohimbine treatment of organic erectile dysfunction in a dose-escalation trial. *Int J Impot Res* 14:25-31.
 - Guo W, Liao C, Zou Y, Li F, Li T, Zhou Q, Cao Y, and Mao X (2010) Erectile dysfunction

- and risk of clinical cardiovascular events: a meta-analysis of seven cohort studies. *J Sex Med* 7:2805-2816.
- Gupta M, Kovar A, and Meibohm B (2005) The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol* 45:987-1003.
 - Gur S, Kadowitz PJ, and Hellstrom WJ (2010) Exploring the potential of NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase for the medical treatment of erectile dysfunction. *Curr Pharm Des* 16:1619-1633.
 - Gurbuz N, Mammadov E, and Usta MF (2008) Hypogonadism and erectile dysfunction: an overview. *Asian J Androl* 10:36-43.
 - Hackett GI (2005) Patient preferences in treatment of erectile dysfunction: the continuing importance of patient education. *Clin Cornerstone* 7:57-65.
 - Hadley ME (2005) Discovery that a melanocortin regulates sexual functions in male and female humans. *Peptides* 26:1687-1689.
 - Hatzichristou D, Haro JM, Martin-Morales A, von Keitz A, Riley A, Bertsch J, Belger M, Wolka AM, and Beardsworth A (2007) Patterns of switching phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of erectile dysfunction: results from the Erectile Dysfunction Observational Study. *Int J Clin Pract* 61:1850-1862.
 - Hatzichristou D, Moysidis K, Apostolidis A, Bekos A, Tzortzis V, and Hatzimouratidis K (2005) Sildenafil failures may be due to inadequate patient instructions and follow-up: a study on 100 non-responders. *Eur Urol* 47:518-522.
 - Hatzichristou D, Rosen RC, Broderick G, Clayton A, Cuzin B, Derogatis L, Litwin M, Meuleman E, O'Leary M, Quirk F, et al (2004) Clinical evaluation and management strategy for sexual dysfunction in men and women. *J Sex Med* 1:49-57.
 - Hatzimouratidis K (2006) Non-responders to phosphodiesterase type 5 inhibitors: is there a second chance? *J Men's Health Gender* 3:342-349.

- Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, Giuliano F, Hatzichristou D, Montorsi F, Vardi Y, and Wespes E (2010) Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation. *Eur Urol* 57:804-814.
- Heaton JP (2000) Apomorphine: an update of clinical trial results. *Int J Impot Res* 12 Suppl 4:S67-73.
- Heaton JP, and Altwein JE (2001) The role of apomorphine SL in the treatment of male erectile dysfunction. *BJU Int* 88 Suppl 3:36-38.
- Heaton JP, Dean J, and Sleep DJ (2002) Sequential administration enhances the effect of apomorphine SL in men with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 14:61-64.
- Hellstrom WJ, Gittelman M, Karlin G, Segerson T, Thibonnier M, Taylor T, and Padma-Nathan H (2003) Sustained efficacy and tolerability of vardenafil, a highly potent selective phosphodiesterase type 5 inhibitor, in men with erectile dysfunction: results of a randomized, double-blind, 26-week placebo-controlled pivotal trial. *Urology* 61:8-14.
- Horasanli K, Boylu U, Kendirci M, and Miroglu C (2008) Do lifestyle changes work for improving erectile dysfunction? *Asian J Androl* 10:28-35.
- Iguchi M, Nakajima T, Hisada T, Sugimoto T, and Kurachi Y (1992) On the mechanism of papaverine inhibition of the voltage-dependent Ca^{++} current in isolated smooth muscle cells from the guinea pig trachea. *J Pharmacol Exp Ther* 263:194-200.
- Irwin DE, Milsom I, Reilly K, Hunskar S, Kopp Z, Herschorn S, Coyne KS, Kelleher CJ, Artibani W, and Abrams P (2008) Overactive bladder is associated with erectile dysfunction and reduced sexual quality of life in men. *J Sex Med* 5:2904-2910.
- Israilov S, Shmueli J, Niv E, Engelstein D, Livne P, and Boniel J (2005) Evaluation of a progressive treatment program for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Int J Impot Res* 17:431-436.
- Jang DJ, Lee MS, Shin BC, Lee YC, and Ernst E (2008) Red ginseng for treating erectile

- dysfunction: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 66:444-450.
- Jiann BP, Yu CC, Su CC, and Tsai JY (2006) Compliance of sildenafil treatment for erectile dysfunction and factors affecting it. *Int J Impot Res* 18:146-149.
 - Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, and McKinlay JB (2000) Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 163:460-463.
 - Kalinchenko SY, Kozlov GI, Gontcharov NP, and Katsiya GV (2003) Oral testosterone undecanoate reverses erectile dysfunction associated with diabetes mellitus in patients failing on sildenafil citrate therapy alone. *Aging Male* 6:94-99.
 - Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, and Jameson JL, eds. (2005). *Harrison - Princípios de Medicina Interna*, 16 edn (Mcgraw-Hill).
 - Kernohan AF, McIntyre M, Hughes DM, Tam SW, Worcel M, and Reid JL (2005) An oral yohimbine/L-arginine combination (NMI 861) for the treatment of male erectile dysfunction: a pharmacokinetic, pharmacodynamic and interaction study with intravenous nitroglycerine in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 59:85-93.
 - Kifor I, Williams GH, Vickers MA, Sullivan MP, Jodbert P, and Dluhy RG (1997) Tissue angiotensin II as a modulator of erectile function. I. Angiotensin peptide content, secretion and effects in the corpus cavernosum. *J Urol* 157:1920-1925.
 - Kim NN, Goldstein I, Moreland RB, and Traish AM (2000) Alpha-adrenergic receptor blockade by phentolamine increases the efficacy of vasodilators in penile corpus cavernosum. *Int J Impot Res* 12 Suppl 1:S26-36.
 - Klotz T, Mathers M, Klotz R, and Sommer F (2005) Why do patients with erectile dysfunction abandon effective therapy with sildenafil (Viagra)? *Int J Impot Res* 17:2-4.
 - Kostis JB, Jackson G, Rosen R, Barrett-Connor E, Billups K, Burnett AL, Carson C, 3rd, Cheitlin M, Debusk R, Fonseca V, et al (2005) Sexual dysfunction and cardiac risk (the

- Second Princeton Consensus Conference). *Am J Cardiol* 96:313-321.
- Kumar R, and Nehra A (2011) Central nervous system agents and erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 38:165-173.
 - Laumann EO, West S, Glasser D, Carson C, Rosen R, and Kang JH (2007) Prevalence and correlates of erectile dysfunction by race and ethnicity among men aged 40 or older in the United States: from the male attitudes regarding sexual health survey. *J Sex Med* 4:57-65.
 - Lee J, Pommerville P, Brock G, Gagnon R, Mehta P, Krisdaphongs M, Chan M, Chan J, and Dickson R (2006) Physician-rated patient preference and patient- and partner-rated preference for tadalafil or sildenafil citrate: results from the Canadian 'Treatment of Erectile Dysfunction' observational study. *BJU Int* 98:623-629.
 - Levine LA, and Dimitriou RJ (2001) Vacuum constriction and external erection devices in erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 28:335-341, ix-x.
 - Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Corona G, Hayes RD, Laumann EO, Moreira ED, Jr., Rellini AH, and Seigraves T (2010) Definitions/epidemiology/risk factors for sexual dysfunction. *J Sex Med* 7:1598-1607.
 - Linnet OI, and Ogrinc FG (1996) Efficacy and safety of intracavernosal alprostadil in men with erectile dysfunction. The Alprostadil Study Group. *N Engl J Med* 334:873-877.
 - Ljunggren C, Hedelin H, Salomonsson K, and Stroberg P (2008) Giving patients with erectile dysfunction the opportunity to try all three available phosphodiesterase type 5 inhibitors contributes to better long-term treatment compliance. *J Sex Med* 5:469-475.
 - Lue TF (2000) Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 342:1802-1813.
 - Maclennan KM, Boshier A, Wilton LV, and Shakir SA (2006) Examination of the safety and use of apomorphine prescribed in general practice in England as a treatment for erectile dysfunction. *BJU Int* 98:125-131.
 - Malavige LS, and Levy JC (2009) Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J Sex Med*

6:1232-1247.

- Martin-Morales A, Sanchez-Cruz JJ, Saenz de Tejada I, Rodriguez-Vela L, Jimenez-Cruz JF, and Burgos-Rodriguez R (2001) Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *J Urol* 166:569-574; discussion 574-565.
- Marwick C (1999) Survey says patients expect little physician help on sex. *JAMA* 281:2173-2174.
- Miller TA (2000) Diagnostic evaluation of erectile dysfunction. *Am Fam Physician* 61:95-104, 109-110.
- Miner MM, and Seftel AD (2007) Centrally acting mechanisms for the treatment of male sexual dysfunction. *Urol Clin North Am* 34:483-496, v.
- Montague DK (2011) Penile prosthesis implantation in the era of medical treatment for erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* 38:217-225.
- Montorsi F, and Althof SE (2004) Partner responses to sildenafil citrate (Viagra) treatment of erectile dysfunction. *Urology* 63:762-767.
- Montorsi F, Padma-Nathan H, Buvat J, Schwaibold H, Beneke M, Ulbrich E, Bandel TJ, and Porst H (2004) Earliest time to onset of action leading to successful intercourse with vardenafil determined in an at-home setting: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med* 1:168-178.
- Morales AM, Casillas M, and Turbi C (2011) Patients' preference in the treatment of erectile dysfunction: a critical review of the literature. *Int J Impot Res* 23:1-8.
- Morelli A, Vignozzi L, Filippi S, Mancina R, and Maggi M (2005) Erectile dysfunction: molecular biology, pathophysiology and pharmacological treatment. *Minerva Urol Nefrol* 57:85-90.
- Mulhall JP, McLaughlin TP, Harnett JP, Scott B, Burhani S, and Russell D (2005)

- Medication utilization behavior in patients receiving phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. *J Sex Med* 2:848-855.
- Musicki B, Kramer MF, Becker RE, and Burnett AL (2005) Age-related changes in phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase in the rat penis. *J Sex Med* 2:347-355; discussion 355-347.
 - Nieschlag E, Swerdloff R, Behre HM, Gooren LJ, Kaufman JM, Legros JJ, Lunenfeld B, Morley JE, Schulman C, Wang C, et al (2005) Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 48:1-4.
 - O'Hara M, Kiefer D, Farrell K, and Kemper K (1998) A review of 12 commonly used medicinal herbs. *Arch Fam Med* 7:523-536.
 - Padma-nathan H, Eardley I, Kloner RA, Laties AM, and Montorsi F (2002a) A 4-year update on the safety of sildenafil citrate (Viagra). *Urology* 60:67-90.
 - Padma-Nathan H, Goldstein I, Klimberg I, Coogan C, Auerbach S, and Lammers P (2002b) Long-term safety and efficacy of oral phentolamine mesylate (Vasomax) in men with mild to moderate erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 14:266-270.
 - Padma-Nathan H, Hellstrom WJ, Kaiser FE, Labasky RF, Lue TF, Nolten WE, Norwood PC, Peterson CA, Shabsigh R, Tam PY, et al (1997) Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med* 336:1-7.
 - Padma-Nathan H, Stecher VJ, Sweeney M, Orazem J, Tseng LJ, and Deriesthal H (2003) Minimal time to successful intercourse after sildenafil citrate: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology* 62:400-403.
 - Polsky JY, Aronson KJ, Heaton JP, and Adams MA (2005) Smoking and other lifestyle factors in relation to erectile dysfunction. *BJU Int* 96:1355-1359.

- Porst H (1997) Transurethral alprostadil with MUSE (medicated urethral system for erection) vs intracavernous alprostadil--a comparative study in 103 patients with erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 9:187-192.
- Porst H, Behre HM, Jungwirth A, and Burkart M (2007) Comparative trial of treatment satisfaction, efficacy and tolerability of sildenafil versus apomorphine in erectile dysfunction--an open, randomized cross-over study with flexible dosing. *Eur J Med Res* 12:61-67.
- Renedo FJA, Herrero AC, and Apezteguía II (2010) Sexual dysfunction in the elderly. Pathophysiological and medical issues. Treatment of erectile dysfunction. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 45:343-349.
- Riley A (2002) The role of the partner in erectile dysfunction and its treatment. *Int J Impot Res* 14 Suppl 1:S105-109.
- Riley A, Main M, and Morgan F (2010) Inhalation device allows novel administration of apomorphine in men with erectile dysfunction--efficacy and safety findings. *J Sex Med* 7:1508-1517.
- Rosen RC, Diamond LE, Earle DC, Shadiack AM, and Molinoff PB (2004) Evaluation of the safety, pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of subcutaneously administered PT-141, a melanocortin receptor agonist, in healthy male subjects and in patients with an inadequate response to Viagra. *Int J Impot Res* 16:135-142.
- Rosen RC, Wing R, Schneider S, and Gendrano N, 3rd (2005) Epidemiology of erectile dysfunction: the role of medical comorbidities and lifestyle factors. *Urol Clin North Am* 32:403-417, v.
- Rosen RC, Wing RR, Schneider S, Wadden TA, Foster GD, West DS, Kitabchi AE, Brancati FL, Maschak-Carey BJ, Bahnson JL, et al (2009) Erectile dysfunction in type 2 diabetic men: relationship to exercise fitness and cardiovascular risk factors in the Look

- AHEAD trial. *J Sex Med* 6:1414-1422.
- Safarinejad MR, and Hosseini SY (2008) Salvage of sildenafil failures with bremelanotide: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Urol* 179:1066-1071.
 - Saigal CS, Wessells H, Pace J, Schonlau M, and Wilt TJ (2006) Predictors and prevalence of erectile dysfunction in a racially diverse population. *Arch Intern Med* 166:207-212.
 - Schwartz BG, and Kloner RA (2010) Drug interactions with phosphodiesterase-5 inhibitors used for the treatment of erectile dysfunction or pulmonary hypertension. *Circulation* 122:88-95.
 - Seftel AD (2002) Challenges in oral therapy for erectile dysfunction. *J Androl* 23:729-736.
 - Senbel AM, and Mostafa T (2008) Yohimbine enhances the effect of sildenafil on erectile process in rats. *Int J Impot Res* 20:409-417.
 - Setter SM, Iltz JL, Fincham JE, Campbell RK, and Baker DE (2005) Phosphodiesterase 5 inhibitors for erectile dysfunction. *Ann Pharmacother* 39:1286-1295.
 - Shabsigh R, Rajfer J, Aversa A, Traish AM, Yassin A, Kalinchenko SY, and Buvat J (2006) The evolving role of testosterone in the treatment of erectile dysfunction. *Int J Clin Pract* 60:1087-1092.
 - Shin BC, Lee MS, Yang EJ, Lim HS, and Ernst E (2010) Maca (*L. meyenii*) for improving sexual function: a systematic review. *BMC Complement Altern Med* 10:44.
 - Snyder PJ (2004) Hypogonadism in elderly men--what to do until the evidence comes. *N Engl J Med* 350:440-442.
 - Son H, Park K, Kim SW, and Paick JS (2004) Reasons for discontinuation of sildenafil citrate after successful restoration of erectile function. *Asian J Androl* 6:117-120.
 - Teles AG, Carreira M, Alarcao V, Sociol D, Aragues JM, Lopes L, Mascarenhas M, and Costa JG (2008) Prevalence, severity, and risk factors for erectile dysfunction in a representative sample of 3,548 portuguese men aged 40 to 69 years attending primary

- healthcare centers: results of the Portuguese erectile dysfunction study. *J Sex Med* 5:1317-1324.
- Tengs TO, and Osgood ND (2001) The link between smoking and impotence: two decades of evidence. *Prev Med* 32:447-452.
 - Traish A, Gupta S, Gallant C, Huang YH, and Goldstein I (1998) Phentolamine mesylate relaxes penile corpus cavernosum tissue by adrenergic and non-adrenergic mechanisms. *Int J Impot Res* 10:215-223.
 - Traish AM, Moreland RB, Gallant C, Huang YH, and Goldstein I (1997) G-protein-coupled receptor agonists augment adenylyl cyclase activity induced by forskolin in human corpus cavernosum smooth muscle cells. *Recept Signal Transduct* 7:121-132.
 - Van der Ploeg LH, Martin WJ, Howard AD, Nargund RP, Austin CP, Guan X, Drisko J, Cashen D, Sebhat I, Patchett AA, et al (2002) A role for the melanocortin 4 receptor in sexual function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:11381-11386.
 - Virag R (1982) Intracavernous injection of papaverine for erectile failure. *Lancet* 2:938.
 - Wessells H, Fuciarelli K, Hansen J, Hadley ME, Hruby VJ, Dorr R, and Levine N (1998) Synthetic melanotropic peptide initiates erections in men with psychogenic erectile dysfunction: double-blind, placebo controlled crossover study. *J Urol* 160:389-393.
 - Wessells H, Gralnek D, Dorr R, Hruby VJ, Hadley ME, and Levine N (2000) Effect of an alpha-melanocyte stimulating hormone analog on penile erection and sexual desire in men with organic erectile dysfunction. *Urology* 56:641-646.
 - Wikberg JE, Muceniece R, Mandrika I, Prusis P, Lindblom J, Post C, and Skottner A (2000) New aspects on the melanocortins and their receptors. *Pharmacol Res* 42:393-420.
 - Wright PJ (2006) Comparison of phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors. *Int J Clin Pract* 60:967-975.