

**UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR INGÁ  
UNINGÁ – CENTRO UNIVERSITÁRIO INGÁ**

**PÓS-GRADUAÇÃO LATO SENSU EM ADEQUAÇÃO NUTRICIONAL  
E MANUTENÇÃO DA HOMEOSTASE – PREVENÇÃO E  
TRATAMENTO DE DOENÇAS RELACIONADAS À IDADE**

**VIVIAN BRUNA MACHADO COSTA DELALIBERA**

**ÓXIDO NÍTRICO E SUA IMPORTÂNCIA PARA A FUNÇÃO ERÉTIL  
DO PÊNIS**

**São Paulo**

**2020**

**UNIDADE DE ENSINO SUPERIOR INGÁ  
UNINGÁ – CENTRO UNIVERSITÁRIO INGÁ**

**PÓS-GRADUAÇÃO LATO SENSU EM ADEQUAÇÃO NUTRICIONAL  
E MANUTENÇÃO DA HOMEOSTASE – PREVENÇÃO E  
TRATAMENTO DE DOENÇAS RELACIONADAS À IDADE**

**VIVIAN BRUNA MACHADO COSTA DELALIBERA**

**ÓXIDO NÍTRICO E SUA IMPORTÂNCIA PARA A FUNÇÃO ERÉTIL  
DO PÊNIS**

Trabalho apresentado à Unidade de Ensino Superior Ingá – Uningá - Centro Universitário Ingá como requisito parcial para obtenção de Certificado de Conclusão do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Adequação Nutricional e Manutenção da Homeostase – Prevenção e Tratamento de Doenças Relacionadas à Idade.

**Orientador: Prof. Dr. Lair Ribeiro**

**São Paulo**

**2020**

DELALIBERA, Vivian Bruna Machado Costa. Óxido nítrico e sua importância para a função erétil do pênis – Vivian Bruna Machado Costa Delalibera, São Paulo, 2020 75 f. Monografia Ensino Superior Ingá – Uningá - Centro Universitário Ingá, Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Adequação Nutricional e Manutenção da Homeostase – Prevenção e Tratamento de Doenças Relacionadas à Idade. Orientador: Prof. Dr. Lair Ribeiro. Título: Óxido nítrico e sua importância para a função erétil do pênis

**VIVIAN BRUNA MACHADO COSTA DELALIBERA**

**ÓXIDO NÍTRICO E SUA IMPORTÂNCIA PARA A FUNÇÃO ERÉTIL  
DO PÊNIS**

Trabalho apresentado à Unidade de Ensino Superior Ingá – Uningá - Centro Universitário Ingá como requisito parcial para obtenção de Certificado de Conclusão do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu em Adequação Nutricional e Manutenção da Homeostase – Prevenção e Tratamento de Doenças Relacionadas à Idade.

**Orientador: Prof. Dr. Lair Ribeiro**

**São Paulo**

**2020**

APROVADA EM: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

---

Prof. Dr. Lair Ribeiro

## **AGRADECIMENTO**

Primeiramente quero agradecer a Deus, por iluminar meu caminho durante a realização deste curso. Agradeço todas as bênçãos que recaíram, não só a mim, mas também sobre todos aqueles que eu amo.

Quero agradecer principalmente ao meu marido Pedro Henrique, grande incentivador, combustível para minha disciplina, persistência e força. Obrigada por ser meu guia, meu porto seguro, cuidando de mim e ouvindo minhas lamentações.

Agradeço especialmente ao DR. Lair Ribeiro. Obrigado, mestre, minha gratidão eterna por compartilhar sua sabedoria, o seu tempo e sua experiência

Enfim a concretização deste trabalho não demarca somente a conclusão de mais uma etapa em minha trajetória, mas o início de um novo rumo com a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, visando melhorias na qualidade de vida e bem-estar de todos.

## **EPÍGRAFE**

“Se você não arrumar tempo para cuidar de sua saúde um dia terá que arrumar tempo para cuidar de sua doença.”

Lair Ribeiro

## RESUMO

Óxido Nítrico (NO) é um gás produzido naturalmente pelo organismo que promove a vasodilatação e ajuda a aumentar o fluxo sanguíneo. Este gás é produzido em todo corpo, sobretudo pelas células endoteliais, que revestem as paredes internas dos vasos sanguíneos. A regulação do fluxo sanguíneo, com auxílio do óxido nítrico, desempenha um papel em várias funções do corpo, incluindo a manutenção de ereções e controle da pressão arterial.

Já a disfunção erétil (DE) é a incapacidade de conseguir ou manter uma ereção suficiente para penetração no ato sexual. No processo de ereção, quando os músculos do pênis relaxam, os vasos sanguíneos podem se abrir ou dilatar, estando intimamente ligado a um processo de regulação do fluxo sanguíneo. Dessa forma, o corpo cavernoso do pênis é capaz de receber grande fluxo sanguíneo e se inchar devido à dilatação dos vasos sanguíneos. Então, o sangue permanece preso dentro do tecido erétil em movimento e acontece a ereção.

Este trabalho revisa literaturas acadêmicas para identificar a importância do óxido nítrico para a saúde, mais especificamente para a saúde sexual masculina. Além disso, a luz do tema da medicina funcional, encontra na pesquisa médica alternativas multifatoriais para tratamento e melhora da condição da ereção peniana, como formas naturais de estimular a produção de NO no corpo, utilizando aminoácidos, nitratos e polifenóis.

**Palavras-chave:** Óxido Nítrico (NO). Síntese do Óxido Nítrico. Ereção Peniana. Disfunção Erétil (DE). Terapias para Disfunção Erétil. Fontes de produção de óxido nítrico.

## **ABSTRACT**

Nitric Oxide (NO) is a gas produced naturally by the body that promotes vasodilation and helps to increase blood flow. NO is produced throughout the body, especially by the endothelial cells, which line the inner walls of blood vessels. The regulation of blood flow, with the aid of nitric oxide, plays a role in various functions of the body, including maintaining erections and controlling blood pressure.

Erectile dysfunction (ED) is the inability to achieve or maintain an erection sufficient to penetrate the sexual act. In the process of erection, the muscles of the penis relax and the blood vessels may open or dilate, which is a process of regulating blood flow. In this way, Corpus cavernosum penis is able to receive large blood flow and swell due to the dilation of blood vessels. Then the blood remains trapped within the erectile tissue and an erection occurs.

This paper reviews academic literature to identify the importance of nitric oxide for health, more specifically for male sexual health. In addition, considering functional medicine, it finds in medical research multifactorial alternatives for treatment and improvement of the condition of penile erection, as natural ways to stimulate the production of NO in the body, using amino acids, nitrates and polyphenols.

**Keywords:** Nitric Oxide (NO). Endothelial NOS. Penile erection. Erectile Dysfunction (ED). Erectile Dysfunction Treatments. Endothelial NOS. Sources of nitric oxide production.



## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	12
2. OBJETIVO DO TRABALHO .....	13
3. JUSTIFICATIVA E MOTIVAÇÃO .....	13
4. HISTÓRICO: A DESCOBERTA DA IMPORTÂNCIA DO ÓXIDO NÍTRICO .....	13
5. SÍNTESE E INIBIÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO.....	14
6. FISIOLOGIA DA EREÇÃO PENIANA .....	18
6.1. PSICOFARMACOLOGIA DO COMPORTAMENTO SEXUAL MASCULINO.....	22
7. DISFUNÇÃO ERÉTIL .....	23
7.1. EPIDEMIOLOGIA DA DISFUNÇÃO ERÉTIL .....	25
7.2. ETIOLOGIA DA DISFUNÇÃO ERÉTIL .....	27
7.3. CAUSAS NÃO ENDÓCRINAS.....	29
7.3.1. DISTÚRBIOS NEUROGÊNICOS .....	29
7.3.2. DISTÚRBIOS VASCULARES .....	30
7.3.3. CIRURGIAS E TRAUMAS NA REGIÃO GENITAL MASCULINA.....	30
7.3.4. EFEITOS COLATERAIS DA MEDICAÇÃO EM RELAÇÃO À DISFUNÇÃO ERÉTIL 31	
7.3.5. CAUSAS ENDÓCRINAS .....	31
7.3.6. PAPEL DA TESTOSTERONA NA DISFUNÇÃO ERÉTIL.....	32
7.3.7. FATORES PSICOGÊNICOS E DE RELACIONAMENTO.....	33
7.4. FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO ERÉTIL.....	34
7.5. IMPACTO ADVINDO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL .....	35
8. TERAPIAS PARA DISFUNÇÃO ERÉTIL.....	36
8.1. MODULAÇÃO HORMONAL MASCULINA / TERAPIA DA REPOSIÇÃO HORMONAL – O DIAGNÓSTICO DE HIPOGONADISMO.....	38
8.2. TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS PARA DISFUNÇÃO ERÉTIL, OS INIBIDORES ORAIS DE PDE-5 .....	44
8.2.1. INTERAÇÃO DOS INIBIDORES DA PDE-5 COM OS NITRATOS ÔRGANICOS ...	47
8.2.2. INTERAÇÃO ENTRE OS BLOQUEADORES ALFA-ADRENÉRGICOS E INIBIDORES DA 5-FOSFODIESTERASE.....	48
8.3. PROSTAGLANDINAS NO TRATAMENTO PARA DISFUNÇÃO ERÉTIL .....	48
8.4. PROTESES PENIANAS.....	55
8.5. MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA .....	56
8.5.1. FISIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA DO EXERCÍCIO FÍSICO NO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL .....	57

8.5.2.	HOMEOSTASE DO ÓXIDO NÍTRICO E FUNÇÃO ENDOTELIAL ALIADA À ATIVIDADE FÍSICA REGULAR .....	58
8.5.3.	TESTOSTERONA E A PRÁTICA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS .....	60
8.5.4.	ATIVIDADE FÍSICA REGULAR NA MELHORA DO ESTRESSE, ANSIEDADE, DEPRESSÃO E DISFUNÇÃO ERÉTIL .....	62
8.5.5.	MELHORA DA IMAGEM CORPORAL E AUTO-ESTIMA COM PRÁTICA REGULAR DE EXERCÍCIOS FÍSICOS .....	63
9.	DISFUNÇÃO ERÉTIL E A DEFICIÊNCIA DE ÓXIDO NÍTRICO.....	64
9.1.	FONTES PARA ESTIMULAÇÃO DA PRODUÇÃO ENDÓGENA DE ÓXIDO NÍTRICO	65
9.1.1.	SUPLEMENTAÇÃO DE L-ARGININA E L-CITRULINA.....	65
9.1.2.	SUPLEMENTAÇÃO COM POLIFENÓIS .....	66
9.1.3.	METABOLISMO, ABSORÇÃO, BIODISPONIBILIDADE E EXCREÇÃO DOS POLIFENÓIS.....	68
9.1.4.	POLIFENÓIS DE DESTAQUE NA ESTIMULAÇÃO DA PRODUÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO.....	70
9.1.5.	CONSUMO DE NITRATO E CONVERSÃO DO NITRATO-NITRITO-ÓXIDO NÍTRICO.....	75
9.1.6.	INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÓNS E ANTISSÉPTICO DIMINUEM A PRODUÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO .....	79
10.	CONCLUSÃO .....	81
	REFERÊNCIAS .....	83

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Linha do tempo da compreensão e tratamento da disfunção erétil. Fonte: Adaptado Yafi et al (2016) .....	12
Figura 2 - Formação no Óxido Nítrico. Fonte: Adaptado de Zago, Zanesco (2006). .....	15
Figura 3 - Isoformas da NO-sintase. Fonte: Dusse et.al (2003) .....	15
Figura 4 - Funções metabólicas do óxido Nítrico. Fonte: Modificado de Jobgen et al., (2006) .....	17
Figura 5 – Fisiologia da ereção peniana. Fonte: Fazio e Brock (2004).....	19
Figura 6 – Mecanismos de ereção peniana. Fonte: Allen (2019) .....	20
Figura 7 - Representação esquemática da psicofarmacologia do comportamento sexual masculino: adaptado Stahl (2000).....	23
Figura 8 - Contração do músculo liso peniano. Fonte: Yafi et al (2016). .....	24
Figura 9 - Aumento da prevalência de disfunção erétil com a idade. Fonte: Corona e Maggi, 2010. ..	25
Figura 10 - Algoritmo para o diagnóstico de disfunção erétil. Fonte: Shamloul e Ghanem (2013) .....	29
Figura 11 - Prevalência de hipogonadismo de acordo com diferentes definições. Dados de 1.922 pacientes em tratamento para disfunção erétil. Fonte: Corona e Maggi (2010).....	40
Figura 12 - Fluxograma para o manejo do hipogonadismo. Fonte adaptado Shin e Park (2019). .....	40
Figura 13 - Estruturas moleculares de sildenafil, vardenafil e tadalafil. Fonte: Kloner, 2004.....	47
Figura 14 - Corte transversal do pênis, indicando o local e o ângulo da injeção. Fonte: Bula Caverject® .....	49
Figura 15 - Vista superior do pênis indicando os locais próprios para a injeção. Fonte: Bula Caverject® .....	50
Figura 16 – Dispositivo em forma de “caneta”: alprostadil em creme transdérmico. Fonte: Bula Alprostadil Fagron. ....	50
Figura 17 – Representação da aplicação do alprostadil em creme transdérmico no canal uretral. Fonte: Bula Alprostadil Fagron .....	51
Figura 18 - Mecanismo de ação do alprostadil em creme transdérmico administrado no canal uretral. Fonte: Jannini et al, 2014 .....	54
Figura 20 - Atividade física e a homeostase do óxido nítrico. Fonte: Allen, 2019 .....	59
Figura 21 - Efeitos diferenciais de diferentes modalidades de exercício. Fonte: Allen (2019) .....	62
Figura 22 - Compartimentos envolvidos no metabolismo de fenóis vegetais. Fonte: Lidder e Webb, 2012.....	77
Figura 24 - Via NOS-NO e alvos terapêuticos. Fonte: Farah et al (2018). .....	78

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Caracterização das fases componentes do processo de ereção e detumescência. Fonte: Thomas (2002). .....	20
Tabela 2 - Causas da Disfunção Erétil. Fonte: Fazio e Brock (2004) (cont.).....	27
Tabela 3 – Medicamentos associados à disfunção erétil. Fonte: Faysal, et al, 2016.....	31
Tabela 4 – Testosterona e a Ereção Peniana. Fonte: Adaptado Corona e Maggi (2010) .....	32
Tabela 5 – Impacto da disfunção erétil no paciente, parceiro e do casal. Fonte: (Faysal, et al, 2016). ..	35
Tabela 6 - Opções de tratamento para disfunção erétil (ED). (continua).....	37
Tabela 7 - Definições bioquímicas de hipogonadismo. Fonte: Corona e Maggi (2010).....	38
Tabela 8 – Fórmula de Vermuelen. Fonte: Sá et al, 2009 .....	39
Tabela 9 - Preparações de testosterona disponíveis. Fonte: adaptado Corona e Maggi (2010) .....	42
Tabela 10 - Características farmacocinéticas dos inibidores da PDE-5 utilizados no tratamento da disfunção erétil – fonte: Fazio e Brock, 2004. ....	45
Tabela 11 - O papel dos polifenóis na dieta no tratamento da disfunção erétil.....	73
Tabela 12- Nitrato "Tabela Vegetal": vegetais, classificados do mais alto ao mais baixo, de acordo com o teor médio de nitrato (intervalo) expresso em mg kg-1. Fonte: Lidder e Webb, 2012 .....	76

## 1. INTRODUÇÃO

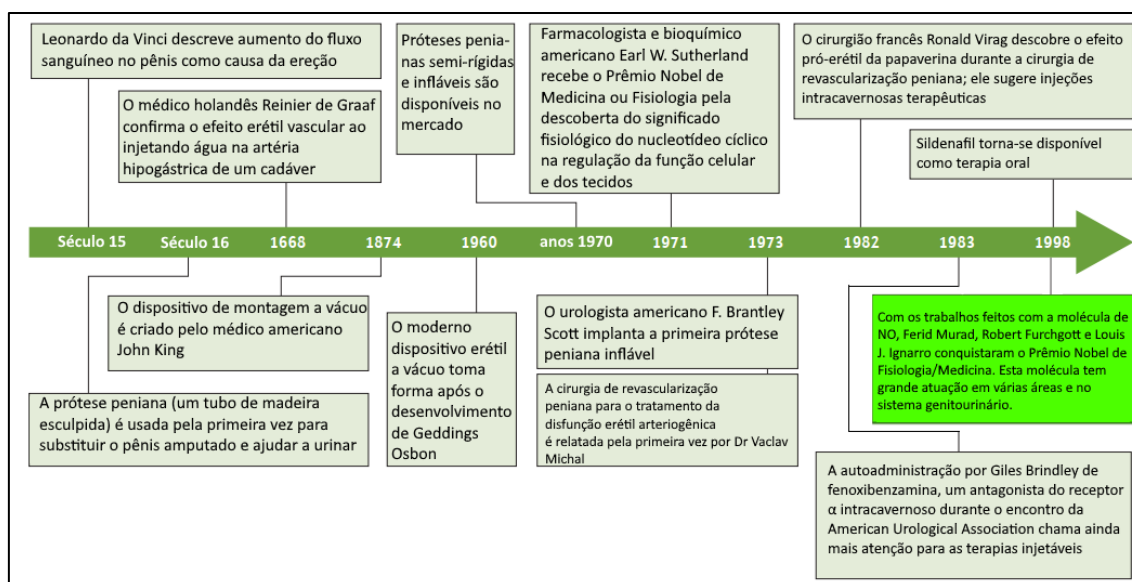
O óxido nítrico (NO) é produzido por quase todos os tipos de células do corpo humano e uma das moléculas mais importantes para a saúde dos vasos sanguíneos. É um vasodilatador, o que significa que relaxa os músculos internos dos vasos sanguíneos, fazendo com que os vasos se alarguem. Desta forma, o óxido nítrico aumenta o fluxo sanguíneo e reduz a pressão arterial.

A importância desse gás foi inclusive agraciada pelo Nobel da Medicina do ano de 1998 e sua atividade está intimamente ligada à saúde sexual masculina, mais especificamente à capacidade de o homem alcançar e manter uma ereção peniana.

O pênis ereto sempre foi um símbolo da virilidade e proeza sexual de um homem. A disfunção erétil é a incapacidade alcançar ou manter uma ereção suficiente para um desempenho sexual satisfatório e afetar uma proporção considerável de homens pelo menos ocasionalmente.

Embora não seja uma condição letal, o interesse em torno da disfunção erétil e o desenvolvimento de tratamentos tem sido constante ao longo da história (Figura 1).

Este trabalho faz uma revisão das literaturas acadêmicas para identificar a importância do óxido nítrico para a saúde, mais especificamente para a saúde sexual masculina. Além disso, a luz do tema da medicina funcional, encontra na pesquisa médica alternativas multifatoriais para tratamento e melhora da condição da ereção peniana.



**Figura 1** – Linha do tempo da compreensão e tratamento da disfunção erétil. Como se entendeu que uma ereção é um processo predominantemente vasculogênico, o preenchimento dos corpos cavernosos com sangue tornou-se uma das principais características das diferentes modalidades de tratamento da disfunção erétil. Por exemplo, o dispositivo de ereção a vácuo de hoje se formou quando o técnico em pneus Geddings Osbon inventou um dispositivo equivalente em 1960, que combina o

efeito de um vácuo que bombeia sangue para o pênis e o anel peniano colocado na base do pênis para impedir o retorno venoso. As terapias injetáveis tornaram-se proeminentes após a famosa palestra de Brindley 'Bloqueio  $\alpha$  cavernoso: uma técnica para o tratamento da impotência erétil' no American Urological Association Meeting em Las Vegas, Nevada, EUA, em 1983. Fonte: Adaptado Yafi et al (2016)

## **2. OBJETIVO DO TRABALHO**

O objetivo deste trabalho é revisar a literatura relacionada ao tema “óxido nítrico e função erétil do pênis”.

Especificamente este trabalho se concentrará na análise da importância da descoberta histórica para medicina do Óxido Nítrico e abordará como esta molécula tem influência fundamental para a ereção peniana, inclusive discutindo sobre terapias utilizadas na disfunção erétil e como quais são as alternativas para aumentar a síntese endógena de óxido nítrico.

É preciso ressaltar que este trabalho não tem a pretensão de revisar vastamente as bases de literatura médica disponíveis sobre o assunto. Os esforços do pesquisador se concentraram nos artigos que julgou mais importantes ao desenvolvimento do trabalho.

## **3. JUSTIFICATIVA E MOTIVAÇÃO**

A descoberta do óxido nítrico como um mensageiro ou neurotransmissor intercelular abriu uma nova era para identificar os importantes mecanismos subjacentes a eventos fisiológicos e fisiopatológicos em órgãos e tecidos autonomicamente inervados; também forneceu o caminho para o desenvolvimento de novas terapias baseadas em um novo conceito de interação de moléculas e células.

A relação entre Óxido Nítrico e Disfunção Erétil continua sendo um tema a ser mais bem estudado para compreender como a disponibilidade do óxido nítrico afeta a função erétil. Além disso, a incidência de disfunção erétil (DE) está aumentando e estima-se que afetará cerca de 322 milhões de homens em todo o mundo até o ano 2025, se medidas não forem tomadas para contê-la. (ISMAIL E EL-SAKKA, 2016).

## **4. HISTÓRICO: A DESCOBERTA DA IMPORTÂNCIA DO ÓXIDO NÍTRICO**

Até meados da década de 1980, o Óxido Nítrico (NO) era considerado apenas membro de uma família de poluentes ambientais indesejáveis e carcinógenos potenciais (JAMES, 1995). O grande interesse acerca das funções biológicas do NO foi devido a três linhas de pesquisas, que estavam sendo conduzidas de forma independente, que culminaram a ponto em comum (DUSSE, et.al 2003).

A primeira linha de pesquisa constava da investigação do papel do endotélio vascular no processo de relaxamento do vaso sanguíneo. O interesse por esta questão teve origem nas conclusões de Furchgott e Zawadzki de que a ação de alguns vasodilatadores, como a acetilcolina, era inteiramente dependente da presença do endotélio intacto e envolvia a liberação de um fator essencial para o relaxamento vascular, o qual chamaram de *endothelial-derived relaxing factor* (EDRF).

A segunda linha de pesquisa tratava da questão da produção de óxidos de nitrogênio pelos mamíferos. Schmidt e Walter relataram que no início do século foi sugerido que os mamíferos produziam óxidos de nitrogênio, quando se demonstrou que a quantidade eliminada destes compostos excedia a quantidade ingerida.

A terceira e última linha de pesquisa referida estava associada à investigação do mecanismo de ação de neurotransmissores. Ferrendelli et al.(1975) APUD Dusse et al. (2003) demonstraram que o glutamato, um conhecido neurotransmissor, provocava um aumento de GMPc no sistema nervoso central.

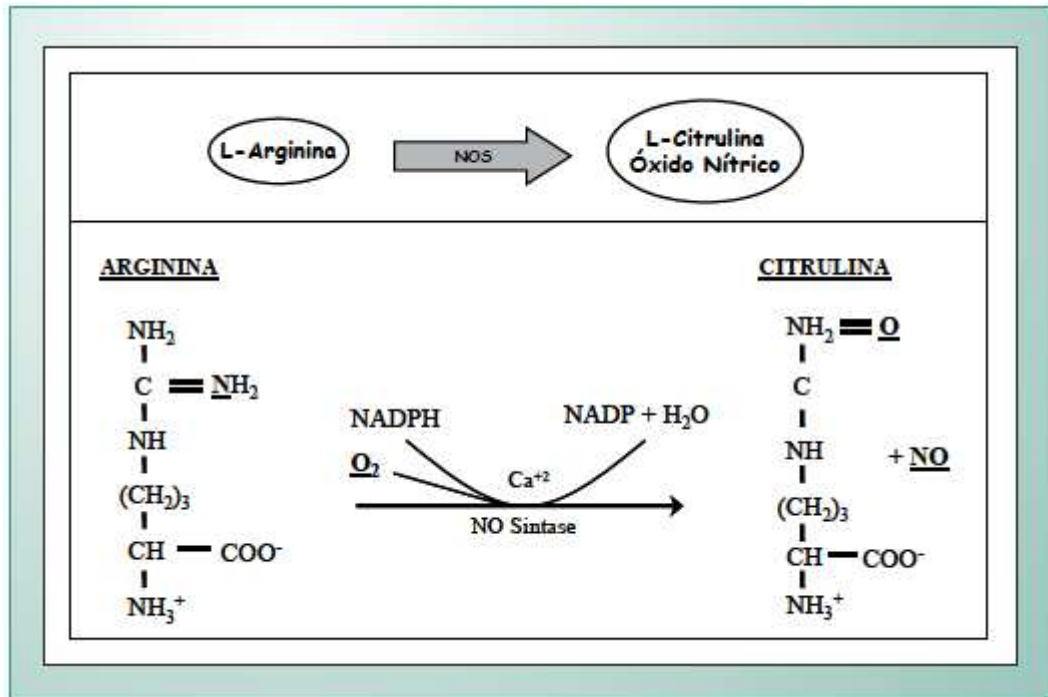
O desfecho comum dessas três linhas de pesquisa fez com que o NO passasse da condição de molécula sem importância biológica e pouco estudada para uma das moléculas mais importantes, participante mediadora de processos intra e extracelulares. Nas duas últimas décadas, o NO tem sido alvo de uma infinidade de estudos e está constantemente surpreendendo a comunidade científica, dada a quantidade de processos biológicos em que está envolvido.

## **5. SÍNTESE E INIBIÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO**

Dentre as espécies reativas de nitrogênio, o óxido nítrico (NO) merece importante destaque no controle de diversas funções do organismo. É um radical livre produzido a partir da L-arginina e do oxigênio, através de cofatores como tetrahydrobiopterina (BH<sub>4</sub>), NADPH, cálcio, calmodulina, FMN e FAD pelas várias isoformas da NO sintase (NOS) em quase todas as células do organismo (WU, MORRIS JR, 1998).

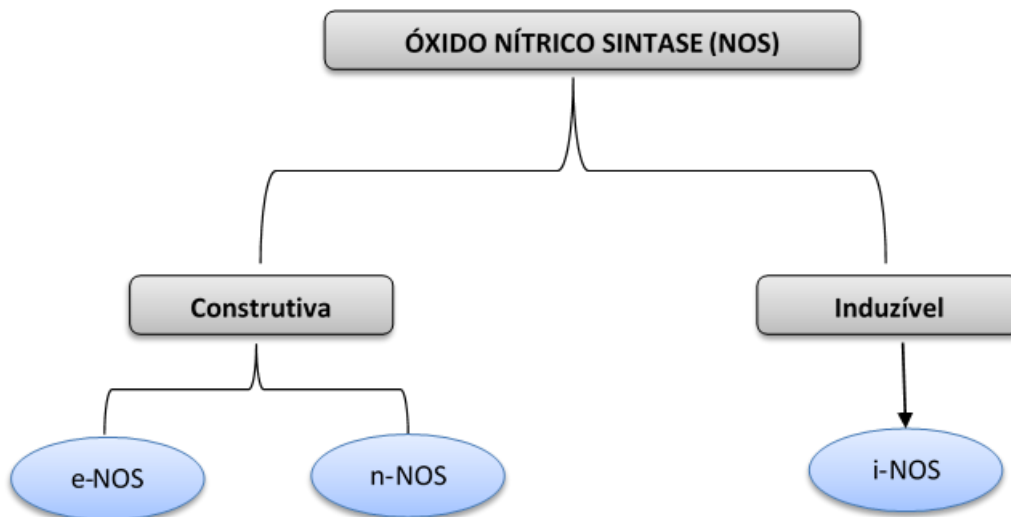
A síntese de NO ocorre a partir do nitrogênio da guanidina presente na L-Arginina, por meio da ativação da enzima NOS, produzindo também a citrulina (ZAGO e ZANESCO, 2006)

A síntese do NO (NOS) resulta da oxidação de um dos dois nitrogênios guanidino da L-arginina, que é convertida em L-citrulina (DUSSE et.al, 2003).



**Figura 2 - Formação no Óxido Nítrico.** Esquema ilustrativo da formação do óxido nítrico a partir do metabolismo da arginina pela ativação da enzima óxido nítrico sintase. Fonte: Adaptado de Zago, Zanescio (2006).

Existem três isoformas da enzima; as duas formas constitutivas, NOS endotelial e neuronal (eNOS e nNOS) e a isoforma induzível originalmente descrita em células imunes (iNOS).



**Figura 3 - Isoformas da NO-sintase.** Fonte: Dusse et.al (2003)

O óxido nítrico afeta as principais ações biológicas, incluindo o relaxamento do músculo liso vascular, via guanilato ciclase solúvel e produção do segundo mensageiro cGMP. Todas as isoformas de NOS podem ser inibidas por análogos da arginina N-substituídos, como a NG-



monometil-L-arginina (L-NMMA), N-imino-etil-Lornitina (L-NIO), NG-amino-L-arginina (L-NAA), NG-nitroL-arginina (L-NA) e o metil éster correspondente, o NG-nitro-L-arginina-metil-éster (L-Name) (DUSSE et.al, 2003).

A inibição da NOS resulta em vasoconstrição e aumento da pressão arterial sistêmica nos animais e no homem, indicando que os vasos de resistência estão sob a influência do NO no vasodilatador tônico (LEPORI et al. 1998).

O óxido nítrico é uma molécula pequena, relativamente instável. É um radical livre que, dependendo da sua quantidade pode ter efeitos benéficos ou maléficos para o organismo. O NO liga-se à guanilato ciclase solúvel (que é o maior receptor para níveis fisiológicos de NO), esta ligação ativa o segundo mensageiro GMPc que realiza suas funções através da ativação da proteína kinase dependente de GMPc, a PKG. (RUSSWURN e KOESLING, 2002). Na musculatura lisa vascular a PKG reduz os níveis de cálcio intracelular, levando ao relaxamento das fibras musculares lisas.

Entre as funções metabólicas do NO em concentrações fisiológicas no organismo, mostradas na figura 4 temos: o aumento da oxidação de ácidos graxos por reduzir a disponibilidade de malonil-CoA, redução da síntese de triacilgliceróis por inibição da GPAT (enzima que regula a síntese de triacilglicerol), elevação da lipólise basal; estimulação do transporte de glicose nos músculos esqueléticos e tecido adiposo aumentando a oxidação de glicose, redução da síntese de glicogênio hepático e da lipogênese no tecido adiposo (JOBGEN et al., 2006).



**Figura 4 - Funções metabólicas do óxido Nítrico.** Funções metabólicas onde o NO está envolvido. Fonte: Modificado de Jobgen et al., (2006)

Na mitocôndria, o NO age em diversos níveis, devido sua propriedade vasodilatadora, ele regula o fluxo sanguíneo para vários tecidos, e por isso indiretamente aumenta a disponibilidade de substratos respiratórios para a mitocôndria.

Sendo que o exercício físico aumenta a disponibilidade de NO induzido pelo *shear stress* (KINGWELL, 2000). Além disso, o NO regula diretamente a ligação do oxigênio e sua liberação pela hemoglobina (WOLZT et. al., 1999). O NO também tem sua função na adaptação à hipóxia. Em situações de baixas concentrações de oxigênio, o NO liga-se de forma reversível ao citocromo c oxidase, competindo com o oxigênio, modulando a fosforilação oxidativa levando a uma melhor redistribuição do oxigênio às células vizinhas (MONCADA e BOLANOS, 2006). O NO, por fim, possui efeitos benéficos na formação de novas mitocôndrias, sendo que a biogênese mitocondrial induzida pelo NO é considerada um sistema de regulação do metabolismo celular a longo prazo (CLEMENTI e NISOLI, 2005). Tratamento com doadores de NO aumenta a quantidade de mitocôndrias. Este processo é mediado via ativação do GMPc, que ativa a expressão de PGC-1 $\alpha$ , a qual em sequência estimula a expressão de NRF-1 e mtTFA, aumentando assim a transcrição e replicação do DNA mitocondrial (CLEMENTI e NISOLI, 2005).

O NO é assim um sinalizador para a biogênese mitocondrial, em ação coordenada com a mitocôndria para atender as necessidades de energia da célula (WU et. al., 1999; NISOLI et. al., 2003; NISOLI et. al., 2004). A suplementação na dieta com L-arginina, alguns vegetais

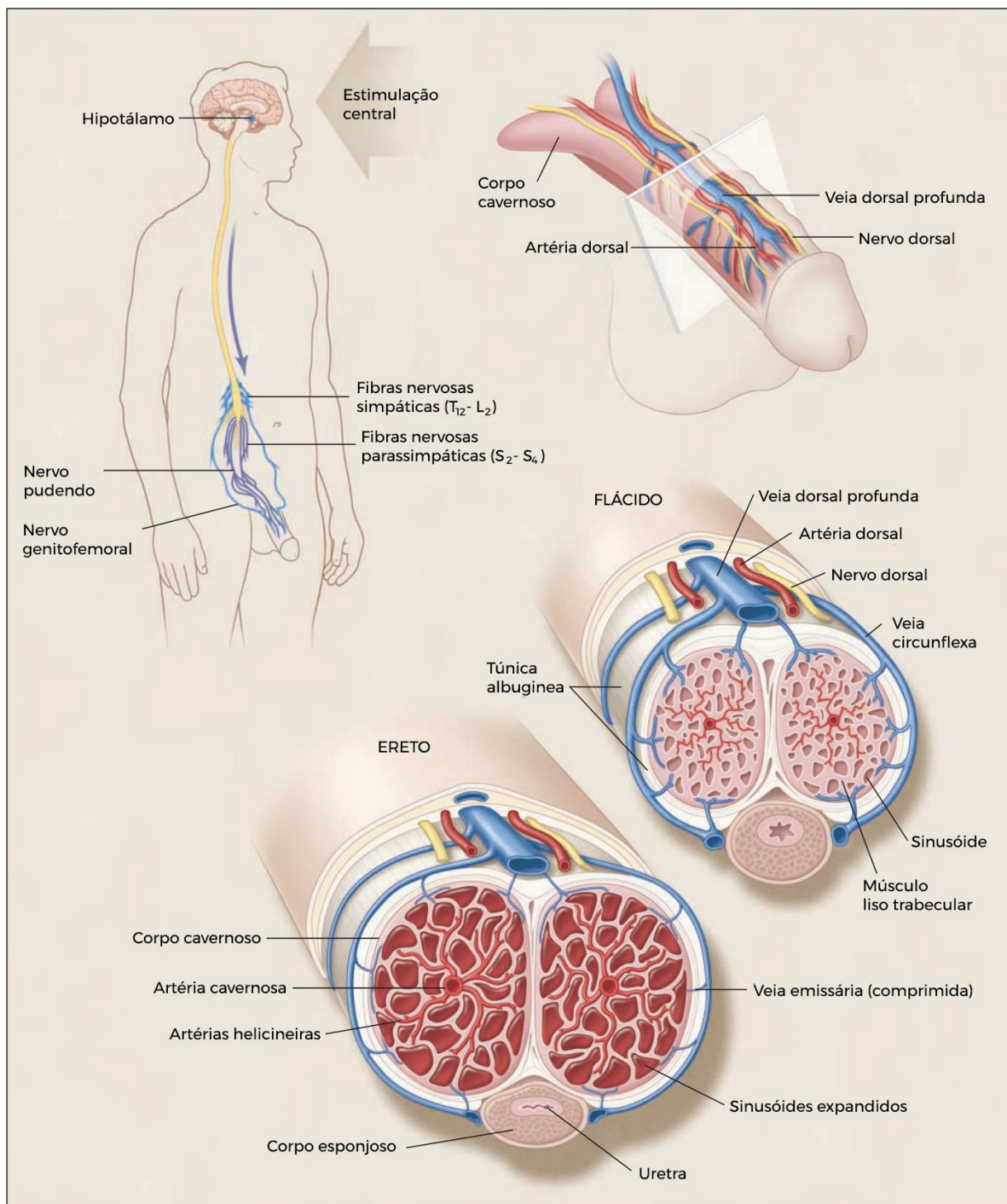
ricos em nitratos, e alguns polifenóis, aumentam a concentração sérica de NO e PGC-1 $\alpha$ , com a possibilidade para aumentar a expressão de NOS endotelial e produção de NO, levando à melhora da biogênese mitocondrial (NISOLI et. al., 2008). O exercício físico é também um dos estimuladores para a produção de NO, sendo uma das vias para a biogênese mitocondrial a sua ativação através do exercício.

## **6. FISILOGIA DA EREÇÃO PENIANA**

A ereção peniana é um processo hemodinâmico que envolve aumento do fluxo arterial e restrição fluxo venoso. Ativação dos nervos parassimpáticos em resposta à estimulação sexual leva à vasodilatação artérias cavernosas e helicinas e relaxamento das células musculares nos corpos cavernosos (ANDERSSON, 2011).

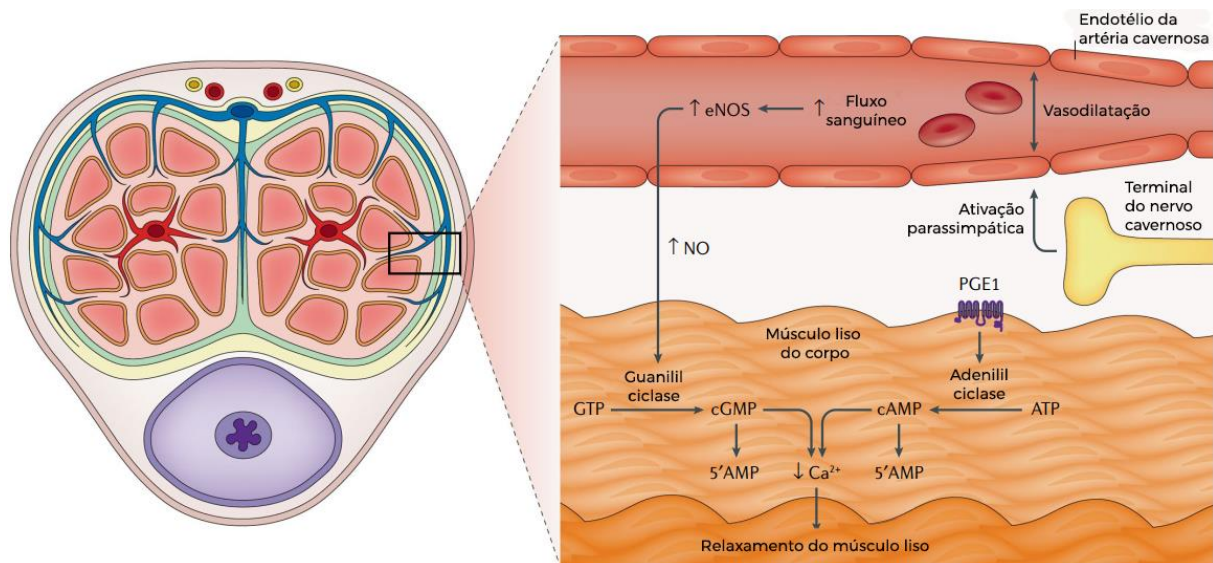
Vários transmissores centrais estão envolvidos no controle erétil, incluindo dopamina, acetilcolina, óxido nítrico (NO) e peptídeos como adrenocorticotrofina e ocitocina (ANDERSSON, 2011).

Portanto, a ereção envolve a integração das funções neurais e vasculares. Em essência, uma ereção ocorre quando o fluxo sanguíneo para o pênis excede o fluxo para fora do pênis. As artérias cavernosas fornecem sangue aos corpos cavernosos do pênis (através da artéria pudenda); as veias emissárias que atravessam a túnica albugínea permitem a drenagem. Durante a ereção, o relaxamento do músculo liso trabecular resulta em aumento do fluxo sanguíneo para os corpos cavernosos e expansão dos sinusóides nele contidos. Essa distensão causa danos mecânicos compressão das veias emissárias, o que impede sua capacidade de drenar o sangue, resultando em rigidez peniana (LUE, 2000), veja detalhes na Figura 5.



**Figura 5** – Fisiologia da ereção peniana. Fonte: Fazio e Brock (2004)

O fluxo sanguíneo peniano é controlado pelo centro de ereção autônomo, que fornece entrada parassimpática (S2-S4) e simpática (T12-L2) no plexo pélvico (LUE, 2000), incluindo os nervos cavernosos que inervam as artérias cavernosas e o músculo liso trabecular. Esses nervos são responsáveis pela entrega de altas concentrações locais de óxido nítrico ao músculo liso trabecular, o que resulta em relaxamento, veja Figura 6 (ANDERSSON, 2011).



**Figura 6** – Mecanismos de ereção peniana. O óxido nítrico (NO) é o principal transmissor envolvido no relaxamento do músculo liso do pênis. Em resposta à estimulação sexual, a concentração de NO aumenta, pois é liberada pelas células endoteliais e pelos terminais nervosos parassimpáticos. O NO opera através da guanosina trifosfato de guanosina (GTP) - guanosina cíclica via monofosfato (cGMP) para diminuir as concentrações intracelulares de cálcio, levando ao relaxamento do músculo liso. A enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) regula a ereção peniana dependente de cGMP, estimulando a hidrólise de cGMP. AMP, adenosina monofosfato; ATP, trifosfato de adenosina; eNOS, óxido nítrico sintase; PGE1, prostaglandina E1. Fonte: Allen (2019)

Anatomicamente, o corpo cavernoso, principal músculo envolvido no processo da ereção, é enervado por, ao menos, três vias neuroefetoras responsáveis pela modulação de seu tônus: uma via adrenérgica, uma colinérgica e uma terceira denominada não-adrenérgica e não-colinérgica (NANC) (ANDERSSON, 2011). O processo de ereção e detumescência consiste de uma série de complexas interações envolvendo o sistema nervoso autônomo e a subsequente variação no fluxo sanguíneo local. Este processo pode ser dividido em 7 fases, mostradas na Tabela 1:

<b>Tabela 1- Caracterização das fases componentes do processo de ereção e detumescência.</b> Fonte: Thomas (2002). (cont.)	
<b>Fase</b>	<b>Características</b>
<b>0</b>	<i>Fase flácida</i> – domínio do sistema nervoso simpático
<b>1</b>	<i>Fase latente ou de preenchimento</i> – após um estímulo sexual, diminuição da neurotransmissão simpática e crescente domínio da enervação parassimpática

<b>Tabela 1- Caracterização das fases componentes do processo de ereção e detumescência.</b> Fonte: Thomas (2002). (cont.)	
<b>2</b>	<i>Tumescência</i> – alterações hemodinâmicas resultantes de um pequeno aumento do fluxo sanguíneo local
<b>3</b>	<i>Ereção completa</i> – alterações hemodinâmicas resultantes do crescente aumento do fluxo sanguíneo local
<b>4</b>	<i>Ereção rígida</i> – alterações hemodinâmicas resultantes do preenchimento total dos sinusóides cavernosos
<b>5</b>	<i>Fase de transição</i> – já releva um aumento da neurotransmissão simpática, indicando o início do retorno ao estado inicial
<b>6</b>	<i>Detumescência inicial</i> – início da diminuição da pressão intracavernosa
<b>7</b>	<i>Detumescência rápida</i> – queda da pressão intracavernosa e inativação dos mecanismos veno-oclusivos

O óxido nítrico difunde-se através da membrana do músculo liso e ativa a guanilato ciclase para produzir guanosina cíclica monofosfato (cGMP); a cascata bioquímica que resulta em permeabilidade alterada do canal iônico de potássio e cálcio; em última análise, a diminuição da concentração citosólica de cálcio causa relaxamento muscular e aumento do fluxo sanguíneo regional. As enzimas fosfodiesterase (PDEs) regulam essa via inativando o cGMP, o que resulta em concentrações elevadas de cálcio citosólico e contração do músculo liso. (YAFI, et al 2016).

O óxido nítrico liberado localmente pelas células endoteliais e terminais nervosos parassimpáticos, é considerado o mais importante fator de relaxamento dos vasos penianos e dos corpos cavernosa (PRIETO, 2008). Esse processo envolve a coordenação de sistemas regulatórios múltiplos, incluindo psicológicos, fatores neurológicos, endocrinológicos e vasculares, interrupção de um ou mais desses sistemas pode induzir ED5-7.

A PDE tipo 5 é a isoenzima mais importante nos corpos cavernosos. O suprimento nervoso nervoso motor surge da medula espinhal sacral, cujas fibras se juntam ao nervo pudendo que inerva os músculos bulbocavernoso e isquiocavernoso, ativos durante a ejaculação e o clímax. (FAZIO, BROCK, 2004).

Fazio e Brock (2004) apontam ainda que a estimulação adrenérgica é responsável pela contração e detumescência do músculo liso cavernoso. Os nervos colinérgicos podem contribuir

para o processo erétil através da inibição adrenérgica, além de causar a liberação de óxido nítrico pelo endotélio. Três mecanismos desencadeiam essas alterações vasculares: psicogênica, reflexogênica e de origem central (ereções noturnas). As ereções psicogênicas ocorrem através de vias estimuladoras (por exemplo, som, cheiro, visão e toque) que viajam dos centros de ereção espinhal (T11-L2 e S2-S4) e induzem uma iniciação dopaminérgica da área pré-óptica medial.

Fazio e Brock (2004) ainda registram que as ereções reflexogênicas, induzidas por estimulação genital direta, enviam mensagens ascendentes para os centros de ereção central e mensagens diretas para os núcleos autonômicos, o que explica a atividade erétil residual em pacientes com lesão medular superior. Ereções noturnas, iniciadas na formação reticular pontina e nas amígdalas, são vistas durante o sono REM e acredita-se que seja causado por uma diminuição relativa da inibição simpática com aumento dos centros pró-eréteis.

Sabe-se que os andrógenos desempenham um papel predominantemente modulador por seus efeitos na libido e no comportamento sexual. Corona e Maggi (2014) indicam que a testosterona aumenta o interesse sexual e a frequência dos atos sexuais; aumenta a frequência das ereções noturnas, mas não afeta as ereções reflexogênicas ou psicogênicas.

## **6.1. PSICOFARMACOLOGIA DO COMPORTAMENTO SEXUAL MASCULINO**

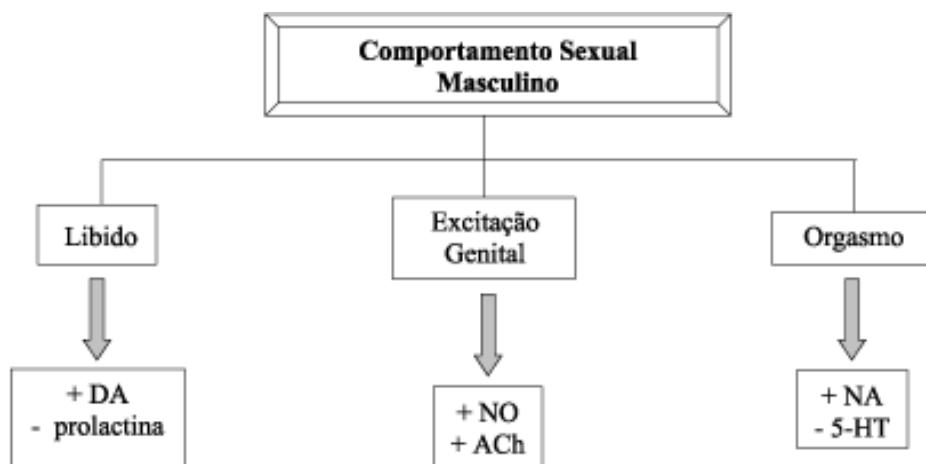
De forma bastante simplificada, o comportamento sexual masculino pode ser dividido em três etapas principais. O primeiro estágio, a libido, está relacionado ao desejo sexual. O segundo estágio é o da excitação, quando são ativados os mecanismos pró-eréteis, preparando a genitália para a relação sexual. O terceiro e último estágio é o orgasmo acompanhado da ejaculação (STAHL, 2000).

O estágio da libido é extremamente relacionado ao desejo por sexo e é considerado um fenômeno mediado pelas vias dopaminérgicas centrais ligadas aos mecanismos de recompensa. Acredita-se que esta via, denominada via mesolímbica, media não somente os mecanismos do desejo sexual, mas também o orgasmo. Uma influência negativa à libido é exercida pela prolactina, um hormônio secretado pela hipófise, cuja liberação é tonicamente inibida pela neurotransmissão dopaminérgica. Apesar dos relatos de diversos casos de DE diretamente ligada à hiperprolactinemia, a relação entre a prolactina e a função sexual masculina é pouco compreendida (STAHL, 2000).

O segundo estágio da resposta sexual é a ereção. A mensagem neuroquímica que resulta na preparação do pênis para a relação sexual se inicia no cérebro, segue caminhos descendentes

através da medula espinhal e é conduzida por fibras autonômicas periféricas simpáticas e parassimpáticas aos tecidos vasculares e à genitália. Os dois principais neurotransmissores pró-eréteis são a acetilcolina e o NO15. Os mecanismos que levam à ereção peniana serão discutidos mais detalhadamente a seguir.

O último estágio da função sexual masculina é o orgasmo, acompanhado de ejaculação. Fibras serotoninérgicas, que descem através da coluna espinhal, exercem função inibitória sobre este comportamento via ativação de receptores 5-HT<sub>2A</sub>, enquanto fibras descendentes noradrenérgicas facilitam tanto a ejaculação quanto o orgasmo (STAHL, 2000). A representação esquemática destes estágios pode ser visualizada na Figura 7:

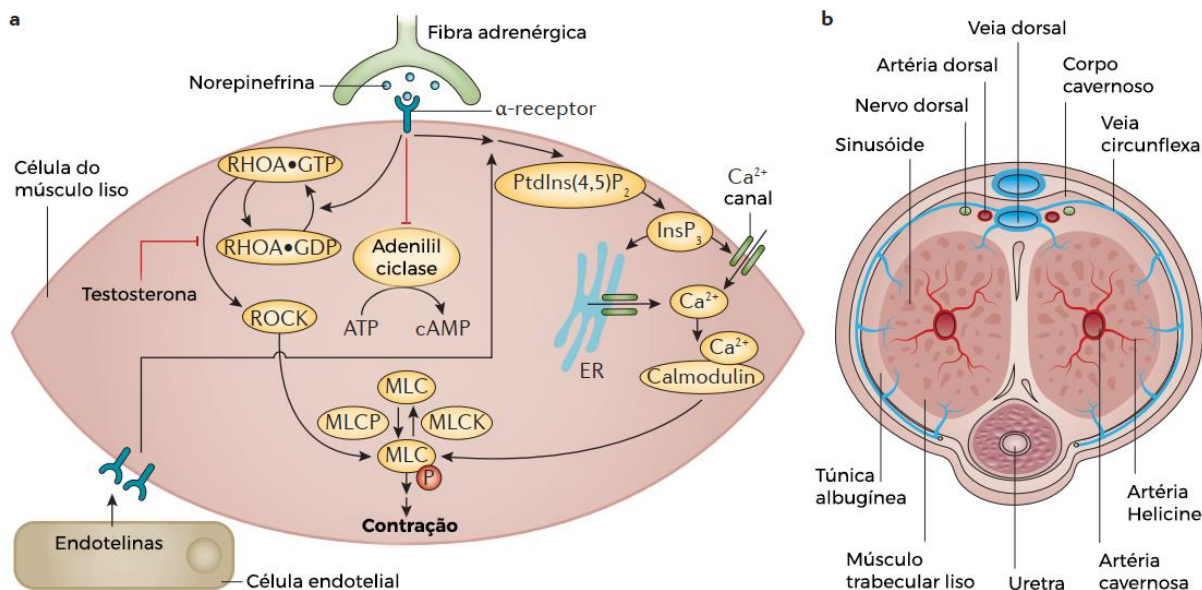


**Figura 7 - Representação esquemática da psicofarmacologia do comportamento sexual masculino**, dividida em três etapas principais e destacados os principais neuromoduladores envolvidos em cada etapa. 5-HT (serotonina), ACh (acetilcolina), DA (dopamina), NA (norepinefrina), NO (óxido nítrico). Fonte: adaptado Stahl (2000).

## 7. DISFUNÇÃO ERÉTIL

A disfunção erétil (DE) é a incapacidade de conseguir ou manter uma ereção suficiente firme o suficiente para penetração no ato sexual *NIH Consensus Conference on Impotence* (1993 APUD FAZIO e BROCK, 2004). Ou seja, o pênis permanece em estado flácido mesmo após a contração do músculo liso. A contração do músculo liso é regulada por uma combinação de controle adrenérgico (noradrenalina), controle miogênico intrínseco e fatores de contração derivados do endotélio (prostaglandina e endotelina), veja Figura 8.





**Figura 8** - Contração do músculo liso peniano - o estado flácido. a) O influxo de  $Ca^{2+}$  nas células é regulado pela sinalização de noradrenalina e níveis de inositol-1,4,5-trifosfato (Ins (1,4,5) P<sub>3</sub>), produzido a partir de fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato (PtdIns (4,5) P<sub>2</sub>) pela fosfolipase C) nas células; o aumento do  $Ca^{2+}$  intracelular se liga à calmodulina, facilitando a formação do complexo calmodulina-miosina da cadeia leve da quinase (MLCK). Isso leva à fosforilação da MLC, resultando em contração do músculo liso e um pênis flácido. A sinalização da noradrenalina também inibe a adenilil ciclase e modula a via da proteína quinase (ROCK) associada à RHO, que aumenta a sensibilidade da MLC ao  $Ca^{2+}$ , um processo regulado negativamente pela testosterona. Endotelinas e prostaglandinas do endotélio também desencadeiam um aumento no  $Ca^{2+}$  intracelular para promover a contração da musculatura lisa. b) Quando o músculo liso é contraído, a entrada de sangue através da artéria cavernosa é mínima e o sangue flui livremente através do plexo venular subunical. ER, retículo endoplasmático; MLCP, fosfatase de cadeia leve da miosina. Fonte: Yafi et al (2016).

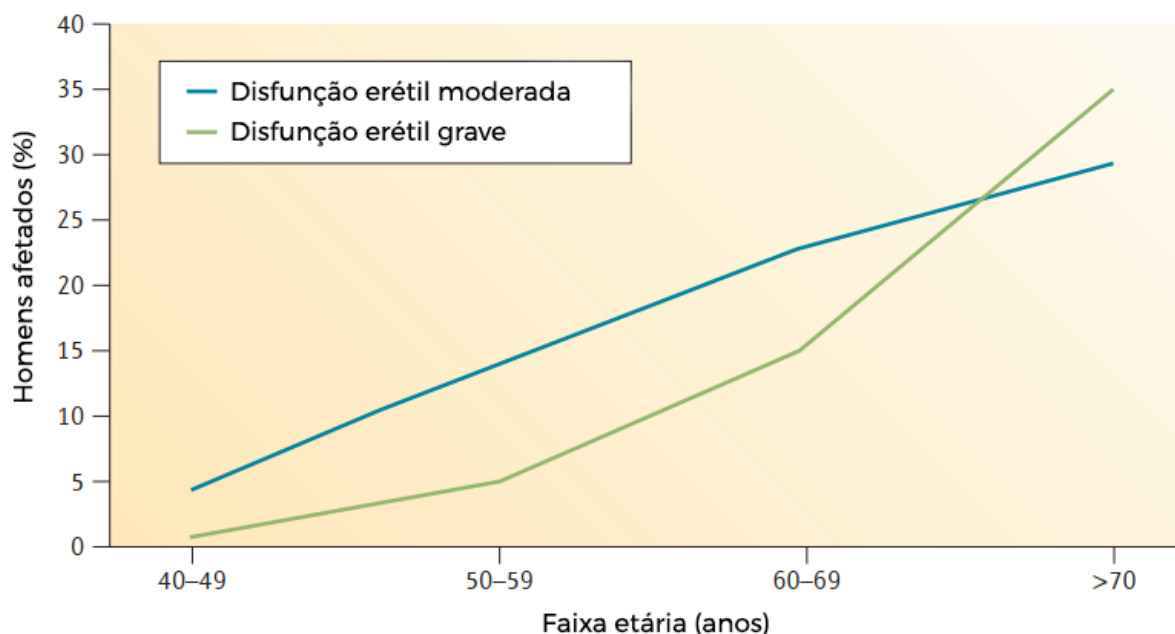
Conforme pode-se observar na Figura 8, após a estimulação sexual, a ereção ocorre após a liberação do óxido nítrico (NO) das fibras nervosas não-adrenérgicas não-colinérgicas (NANC) e a acetilcolina das fibras nervosas colinérgicas parassimpáticas; o resultado das vias de sinalização subsequentes são concentrações aumentadas de GMP cíclico (cGMP), diminuição dos níveis intracelulares de  $Ca^{2+}$  e relaxamento das células musculares lisas.

À medida que o músculo liso relaxa, o sangue é capaz de preencher os espaços lacunares nos corpos cavernosos, levando à compressão das vênulas subúnicas, bloqueando o fluxo venoso (venooclusão). O processo é revertido à medida que o cGMP é hidrolisado pela fosfodiesterase tipo 5 (PDE5). A disfunção erétil pode ocorrer quando qualquer um desses processos é interrompido (FAYSAL, et al, 2016).

## 7.1.EPIDEMIOLOGIA DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

Vários estudos exploraram a epidemiologia da disfunção erétil considerando diferentes contextos e populações. Dado que a disfunção erétil é considerada uma condição mais prevalente em homens mais velhos, dois estudos importantes forneceram resultados valiosos nesse cenário: o *Massachusetts Male Aging Study* (MMAS) e o *European Male Aging Study* (EMAS) (FELDAN, 1994; CORONA E MAGGI, 2010). MMAS mostrou uma prevalência combinada de disfunção erétil leve a moderada de 52% em homens de 40 a 70 anos; a disfunção erétil estava fortemente relacionada à idade, estado de saúde e função emocional (FELDAN, 1994).

Por outro lado, o EMAS, o maior estudo multicêntrico europeu de homens envelhecidos (40-79 anos), relatou uma prevalência de disfunção erétil variando de 6% a 64%, dependendo de diferentes subgrupos etários e aumentando com a idade, com uma prevalência média de 30 % (CORONA E MAGGI, 2010), veja Figura 9.



**Figura 9 - Aumento da prevalência de disfunção erétil com a idade.** Dados do Estudo Europeu do Envelhecimento Masculino mostra que a disfunção erétil aumenta com a idade. É importante ressaltar que a prevalência de disfunção erétil grave (definida como um índice internacional de escore de função erétil de 1 a 7) aumenta a uma taxa mais acentuada do que a de disfunção erétil moderada (escore de 8 a 11) em homens com mais de 60 anos de idade. Fonte: Corona e Maggi, 2010.

Poucos estudos avaliaram a prevalência de disfunção erétil em todo o mundo (YAFI et al, 2016). O que emerge desses estudos é uma prevalência sistematicamente mais alta de disfunção erétil nos Estados Unidos e nos países do leste e sudeste da Ásia do que na Europa ou na América do Sul. Vários fatores podem explicar essas diferenças, incluindo variáveis culturais ou socioeconômicas; no entanto, mais estudos são necessários para identificar e

discriminar possíveis influências genéticas do impacto ambiental (YAFI et al, 2016). Dados sobre incidência de disfunção erétil são menos abundantes; casos novos variam de 19 a 66 por 1.000 homens por ano em estudos nos Estados Unidos, Brasil e Holanda (MOREIRA et al, 2003). No entanto, esses resultados não são robustos devido à curta duração do acompanhamento, bem como à heterogeneidade das idades e à localização geográfica limitada dos participantes (YAFI et al, 2016).

Dados epidemiológicos indicaram forte associação entre disfunção erétil e sintomas do trato urinário inferior (STUI), também conhecido como LUTS (do inglês *Lower Urinary Tract Symptoms*). Em homens com hiperplasia prostática benigna (HPB); LUTS estão associados à obstrução urinária causada pelo aumento benigno da próstata. Essa associação é mantida mesmo após o ajuste para possíveis fatores de confusão, como idade e condições comórbidas (MOREIRA et al, 2010).

Tanto a disfunção erétil quanto a LUTS naqueles com HBP têm alta prevalência em homens idosos e fatores de risco comuns, como hipertensão e distúrbios cardiovasculares, tabagismo, obesidade, dislipidemia, diabetes mellitus, síndrome metabólica, estresse, ansiedade e depressão (GACCI, 2011).

Apesar de ser estudada minuciosamente em homens acima de 40 anos (MOREIRA et al, 2010), a prevalência de disfunção erétil em homens mais jovens raramente é considerada interessante (LUDWIG E PHILLIPS, 2014).

Nesse contexto, um estudo observacional em que o participante é observado sem nenhuma manipulação pelo pesquisador, relatou que um em cada quatro homens que procuram ajuda médica para disfunção erétil no cenário da vida real é menor de 40 anos (LUDWIG E PHILLIPS, 2014).

Estudos que avaliam a epidemiologia da disfunção erétil em uma população mais jovem ajudarão a esclarecer a prevalência e incidência nessa faixa etária. Embora os dados estejam principalmente focados nas experiências reais dos clínicos e não sejam apoiados por estudos de base populacional, é provável que a maioria dos casos de disfunção erétil em homens mais jovens tem uma base psicogênica. Nesse contexto, as pistas para sugerir uma etiologia psicogênica geralmente incluem início súbito, ereções espontâneas ou autoestimuladas de boa qualidade, eventos importantes da vida ou problemas psicológicos anteriores (YAFI et al, 2016).

No entanto, esses fatores não devem desconsiderar a importância dos componentes da angústia e desconforto trazidos pelo aparecimento e persistência da disfunção erétil e por

problemas relacionados à sexualidade. Tais componentes incluem ansiedade e alexitimia (falta de consciência emocional) e até a possibilidade de que, talvez especialmente em pacientes mais jovens, a disfunção erétil possa ser um sintoma e um marcador sentinela de sérios problemas orgânicos (LUDWIG E PHILLIPS, 2014).

## 7.2.ETIOLOGIA DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

Inicialmente acreditava-se que a disfunção erétil decorria principalmente de complicações psíquicas, no entanto, modernamente se entende que a DE tem frequente base fisiológica (FELDMAN, 1994 APUD FAYSAL, et al, 2016).

Fontes orgânicas, incluindo anormalidades vasculares, neurológicas e hormonais, com sobreposições psicogênicas ocasionais, são frequentemente as causas atribuídas à DE em homens mais velhos, enquanto se pensa que homens com menos de 40 anos têm apenas fatores psicogênicos que contribuem para a DE (FAZIO e BROCK, 2004).

Entretanto como apontam Ludwig e Phillips (2014) muitos casos de disfunção erétil são de origem orgânica, incluindo vascular, neurogênica, hormonal ou devido a efeitos colaterais da medicação.

Uma visão geral das possíveis etiologias da disfunção erétil é mostrada na Tabela 2.

**Tabela 2 - Causas da Disfunção Erétil.** Fonte: Fazio e Brock (2004) (cont.)

<b>Causas</b>	<b>Exemplos</b>
<b>Idade avançada</b>	
<b>Desordens psicológicas</b>	Doenças cerebrais, lesão medular, doença medular, neuropatia periférica, lesão do nervo podendo
<b>Desordens hormonais (libido baixa)</b>	Hipogonadismo, hiperprolactinemia, hiper ou hipotireoidismo, síndrome de Cushing, doença de Addison
<b>Desordens vasculares</b>	Aterosclerose, cardiopatia isquêmica, doença vascular periférica, incompetência venosa, distúrbios cavernosos
<b>Medicações</b>	Anti-hipertensivos, antidepressivos (diminui a libido), estrogênios e antiandrogênicos (diminuem a libido)

**Tabela 3 - Causas da Disfunção Erétil.** Fonte: Fazio e Brock (2004) (cont.)

<b>Hábitos</b>	Uso de maconha, abuso de álcool, uso de narcóticos, tabagismo
<b>Outras doenças</b>	Diabetes mellitus, insuficiência renal, hiperlipidemia, hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crônica

A disfunção erétil não-orgânica também é conhecida como disfunção erétil psicogênica ou mediada por adrenalina (disfunção erétil mediada por noradrenalina ou simpática). Ainda não foi bem estudado, mas é um fator importante a considerar ao avaliar e gerenciar homens com essa condição. Estresse, depressão e ansiedade são geralmente definidos como ansiedade aumentada relacionada à incapacidade de atingir e manter uma ereção antes ou durante as relações sexuais e são comumente associados à disfunção erétil psicogênica. Essa associação não é surpreendente, uma vez que a noradrenalina é o principal neurotransmissor erectolítico (antierétil), veja Figura 8.

A base do diagnóstico de disfunção erétil é a história médica e sexual adequada e abrangente (Figura 10). Durante a visita inicial, o médico da atenção primária deve tentar obter uma história psicossocial detalhada do paciente, concentrando-se na avaliação do paciente sobre seu próprio desempenho sexual e sua atitude geral e conhecimento sobre sexo. Também é aconselhável entrevistar a parceira (o) do paciente durante a avaliação da disfunção erétil. Ocasionalmente, um histórico médico pode revelar problemas psicológicos complexos, levando ao encaminhamento psiquiátrico (SHAMLOUL e GHANEM, 2013).

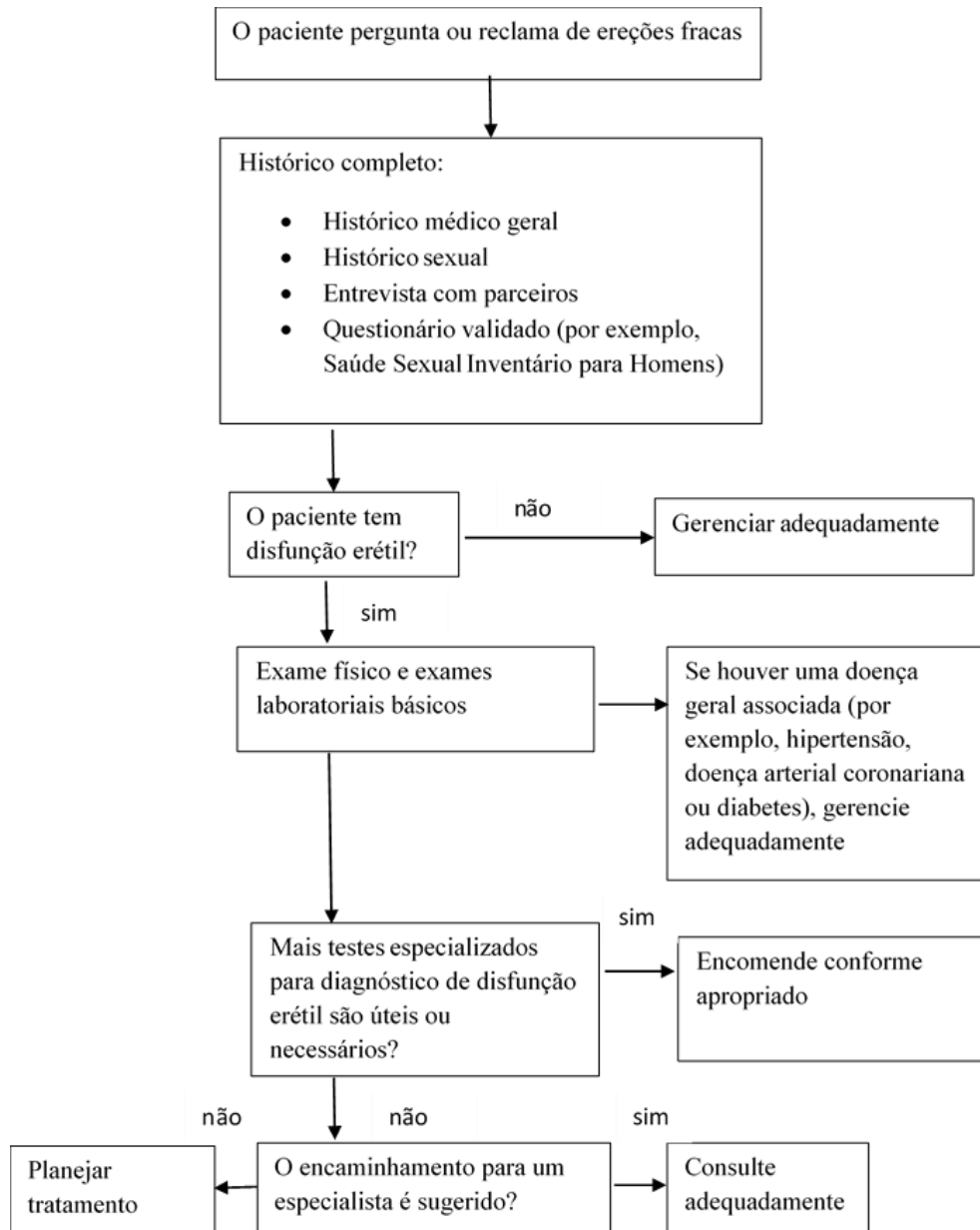


Figura 10 - Algoritmo para o diagnóstico de disfunção erétil. Fonte: Shamloul e Ghanem (2013)

## 7.3. CAUSAS NÃO ENDÓCRINAS

### 7.3.1. DISTÚRBIOS NEUROGÊNICOS

A disfunção erétil neurogênica é causada por um déficit na sinalização nervosa dos corpos cavernosos. Tais déficits podem ser secundários a, por exemplo, lesão medular, esclerose múltipla, doença de Parkinson, doença do disco lombar, lesão cerebral traumática, cirurgia pélvica radical (prostatectomia radical, cistectomia radical, ressecção abdominoperineal) e diabetes. Motor superior lesões neuronais (acima do nervo espinhal T10)

não resultam em alterações locais no pênis, mas podem inibir o controle da ereção mediada pelo sistema nervoso central (SNC) (FAYSAL, et al, 2016).

Por outro lado, lesões sacrais (S2-S4 são tipicamente responsáveis por ereções reflexogênicas) causam alterações funcionais e estruturais devido à diminuição da inervação. A alteração funcional resultante dessas lesões é a redução da carga de óxido nítrico disponível para o músculo liso. As mudanças estruturais estão centradas na apoptose do músculo liso e células endoteliais dos vasos sanguíneos, bem como regulação positiva de citocinas fibrogenéticas que levam à colagenização do músculo liso. Essas alterações resultam em disfunção venooclusiva (vazamento venoso) (LEUNGWATTANAKIJ, et al 2003).

### **7.3.2. DISTÚRBIOS VASCULARES**

A doença vascular e a disfunção endotelial levam à disfunção erétil através da redução entrada de sangue, insuficiência arterial ou estenose arterial. A disfunção erétil vasculogênica é de longe de etiologia mais comum da disfunção erétil orgânica (FAYSAL, et al, 2016).

De fato, a disfunção erétil pode ser uma manifestação de um distúrbio vascular subjacente. O risco de desenvolver disfunção erétil vasculogênica é aumentado em homens com hipertensão e também homens sob medicação anti-hipertensiva, diabetes e dislipidemia.

O tabagismo também demonstrou aumentar o risco de disfunção erétil (LUDWIG e PHILLIPS, 2014). Fayal et al (2016) ressaltam que disfunção erétil vasculogênica não se desenvolve a partir da pressão alta, mas é secundária às alterações da parede arterial, devido à elasticidade diminuída em resposta ao aumento da pressão arterial.

### **7.3.3. CIRURGIAS E TRAUMAS NA REGIÃO GENITAL MASCULINA**

Também uma causa bastante comum de disfunção erétil é a cirurgia pélvica radical. Geralmente, o dano que ocorre durante esses procedimentos é de natureza principalmente neurogênica (lesão do nervo cavernoso). As fraturas pélvicas também podem causar disfunção erétil em de maneira semelhante, devido à lesão de distração nervosa e trauma arterial. (FAZIO e BROCK, 2004).

### 7.3.4. EFEITOS COLATERAIS DA MEDICAÇÃO EM RELAÇÃO À DISFUNÇÃO ERÉTIL

Uma variedade de medicamentos comumente tomados por homens está associada ao DE, incluindo antidepressivos, inibidores da 5 $\alpha$ -redutase, ansiolíticos, neurolépticos, AINEs (anti-inflamatórios não esteroides) e relaxantes musculares, veja Tabela 3:

**Tabela 3** – Medicamentos associados à disfunção erétil. Fonte: Faysal, et al, 2016.

<b>Medicamentos associados à disfunção erétil</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diuréticos tiazídicos, betabloqueadores e espironolactona usados no tratamento da hipertensão.</li><li>• Digoxina usada no tratamento da fibrilação atrial.</li><li>• Inibidores da 5<math>\alpha</math>-redutase usados no tratamento da hiperplasia prostática benigna ou tratamento para queda de cabelos.</li><li>• Anti-andrógenos usados para tratar câncer de próstata.</li><li>• Agonistas e antagonistas liberadores de hormônios luteinizantes usados no tratamento do câncer de próstata.</li><li>• Antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina, benzodiazepínicos, antipsicóticos e fenitoína usados para tratar a depressão e outras condições psiquiátricas.</li><li>• Bloqueadores de H2 usados para tratar úlceras.</li><li>• Opiáceos usados para tratar a dor.</li></ul>

### 7.3.5. CAUSAS ENDÓCRINAS

A testosterona tem claramente um papel relevante nas causas da disfunção erétil, entretanto a utilidade desse hormônio no tratamento da disfunção erétil não foi completamente esclarecida (CORONA e MAGGI, 2010).

Para Faysal et al (2016) o papel da terapia de reposição de testosterona na disfunção erétil é controverso devido a discrepâncias nos achados de ensaios clínicos e ao fato de que tanto o hipogonadismo quanto a disfunção erétil são comuns no envelhecimento. A crescente associação da disfunção erétil e o declínio progressivo dos níveis de androgênio com o envelhecimento não implica necessariamente umnexo de causalidade.



A principal ação fisiológica da testosterona na resposta sexual masculina é regular o tempo do processo erétil em função do desejo sexual, coordenando a ereção peniana com o sexo. A ligação entre DE, hipogonadismo e distúrbios subjacentes (como síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2) é hoje bem documentada.

Corona e Maggi (2010) ainda elencam alguns pontos chave que devem ser considerados sobre a testosterona no corpo do homem, veja Tabela 4:

**Tabela 4** – Testosterona e a Ereção Peniana. Fonte: Adaptado Corona e Maggi (2010)

**Pontos chave: Testosterona e a Ereção Peniana:**

- Os níveis de testosterona podem refletir perturbações nas três dimensões (orgânica, intrapsíquica e na relação) da disfunção erétil (DE);
- A testosterona é importante não só para controlar o processo mecânico de ereção peniana, mas também controla o comportamento sexual masculino e atitudes;
- A terapia de reposição de testosterona (TRT) deve ser considerada o tratamento de primeira linha em pacientes hipogonadais com disfunção erétil;
- A monoterapia com TRT pode não ser adequada em todos os casos de disfunção erétil devido à fisiopatologia multifatorial desse distúrbio

### **7.3.6. PAPEL DA TESTOSTERONA NA DISFUNÇÃO ERÉTIL**

Disfunção erétil, baixos níveis de testosterona e doenças metabólicas e cardiovasculares estão reconhecidamente ligados através de inúmeros estudos, e essa associação pode ter um impacto relevante na morbimortalidade do paciente (MOREIRA et al, 2003).

Conseqüentemente, esses distúrbios estão todos associados à condição conhecida como síndrome metabólica. A síndrome metabólica constitui uma categoria diagnóstica baseada em um conjunto de fatores de risco (hiperglicemia ou diabetes, obesidade abdominal, hipertrigliceridemia, baixo colesterol HDL e hipertensão) e identifica especificamente indivíduos com alto risco de doenças metabólicas e cardiovasculares. A ligação entre síndrome metabólica e hipogonadismo e disfunção erétil é agora bem reconhecida, pois essa síndrome é altamente prevalente em pacientes com disfunção erétil e baixos níveis de testosterona (YAFI et al, 2016). Existe uma clara relação negativa entre a presença de fatores de risco para a síndrome metabólica e níveis de testosterona circulante em pacientes com disfunção erétil (CORONA E MAGGI, 2010).

Em um modelo animal de síndrome metabólica com disfunção erétil e hipogonadismo, a síndrome metabólica está especificamente associada ao hipogonadismo de origem central (no nível da hipófise-hipotálamo), caracterizado por um número reduzido de neurônios do hormônio liberador de gonadotrofinas no hipotálamo e redução níveis de gonadotrofinas circulantes (FILLIPI et al, 2009).

Os dados clínicos disponíveis em humanos também indicam comprometimento do eixo hipotálamo-hipófise em alguns pacientes com síndrome metabólica ou diabetes tipo 2, com a consequência da resistência à insulina associada a ambos os distúrbios que se manifestam periféricos (CORONA E MAGGI, 2010).

Allenn (2019) ressalta que o reconhecimento de condições subjacentes associadas ao DE, como hipogonadismo, síndrome metabólica e diabetes, pode ser útil para motivar os homens a melhorar suas escolhas de estilo de vida relacionadas à saúde.

A presença de disfunção erétil, que antes era considerada não mais do que uma condição frustrante, deve agora ser considerada como uma oportunidade única de rastrear a presença de comorbidades (CORONA E MAGGI, 2010). Portanto, pacientes com disfunção erétil podem ser considerados “sortudos”, porque seu distúrbio oferece a oportunidade de se submeter a exames médicos. Assim, não somente esses pacientes podem melhorar sua saúde sexual, mas também - talvez mais importante - sua saúde geral pode ser melhorada (CORONA E MAGGI, 2010), mesmo que os mecanismos patogênicos que ligam baixa testosterona à síndrome metabólica e DE pareçam complexos (LUDWIG E PHILLIPS, 2014).

### **7.3.7. FATORES PSICOGÊNICOS E DE RELACIONAMENTO**

A disfunção erétil psicogênica é definida como a incapacidade persistente de alcançar ou manter a ereção satisfatória para o desempenho sexual devido predominantemente ou exclusivamente a fatores psicológicos ou interpessoais. Essa definição foi adotada recentemente pela *International Society of Impotence Research* (LIZZA e ROSEN, 1999) e reconhece três componentes principais (JARDIN et al, 2000):

(1) a disfunção erétil psicogênica é um diagnóstico positivo que não deve ser usado quando a etiologia do distúrbio é incerta ou desconhecida;

(2) fatores psicossociais devem ser identificados como a causa predominante ou exclusiva da disfunção do paciente, e pacientes com uma combinação de fatores orgânicos e psicogênicos devem ser diagnosticados como tendo disfunção erétil orgânica-psicogênica mista; e

(3) outros componentes da definição são consistentes com definições recentes de consenso de disfunção erétil.

A disfunção erétil psicogênica coexiste frequentemente com outras disfunções sexuais, notadamente o desejo sexual hipoaetivo e com os principais distúrbios psiquiátricos, principalmente os transtornos de depressão e ansiedade (FELDMAN, 1994 APUD FAYSAL, et al, 2016). Nos últimos casos, pode ser difícil estabelecer um diagnóstico primário, e o tratamento concomitante do transtorno psiquiátrico do paciente pode ser indicado como o passo inicial no tratamento (ROSEN, 2005).

Estudos epidemiológicos destacaram a prevalência de fatores psicossociais na etiologia da disfunção erétil. No Estudo do Envelhecimento Masculino de Massachusetts (*Massachusetts Male Aging Study* – MMAS) (FELDMAN, 1994 APUD FAYSAL, et al, 2016) a disfunção erétil foi associada significativamente a sintomas depressivos auto relatados, atitudes pessimistas ou uma perspectiva negativa da vida. O humor deprimido foi considerado um preditor significativo de disfunção erétil, mesmo após o controle de possíveis fatores de confusão. Resultados semelhantes foram relatados na Pesquisa Nacional de Saúde e Vida Social norte-americana (JARDIN et al, 2000), que a disfunção erétil foi significativamente associada ao estresse emocional auto referido e histórico de coerção sexual. Fatores socioeconômicos, incluindo uma diminuição da renda familiar nos últimos 5 anos, também foram significativamente associados à incidência de disfunção erétil. No geral, esses estudos destacam os efeitos independentes e interativos de fatores psicossociais na etiologia da disfunção erétil.

Além de fatores orgânicos, os domínios psicogênico e de relacionamento precisam ser avaliados em homens com sintomas de disfunção erétil. Todas as disfunções sexuais, mesmo os tipos orgânicos mais documentados (como a disfunção erétil associada ao diabetes), são estressantes e podem levar a distúrbios psicológicos (JAMINNI, et al 2010).

Ansiedade para alcançar desempenho é um problema comum em homens com disfunção sexual, muitas vezes levando a evasão sexo, perda de autoestima e depressão (JAMINNI, et al 2010). Além disso, é importante ressaltar que muitos medicamentos psicotrópicos podem induzir problemas eréteis, conforme apontado na Tabela 3.

#### **7.4. FATORES DE RISCO ASSOCIADOS À DISFUNÇÃO ERÉTEL**

A identificação dos fatores patogênicos envolvidos na disfunção erétil é a base de um diagnóstico preciso e de um tratamento bem-sucedido. Já que a disfunção erétil é

frequentemente um componente da doença médica generalizada e pode representar a apresentação inicial de doença cardiovascular ou diabetes (FAZIO e BROCK, 2004).

Hábitos como consumo de álcool e tabagismo mostrou-se afetar consistentemente a função erétil Faysal et al (2016). No entanto, para Corona e Maggi (2010), o tabagismo e o consumo de álcool não foram causalmente associados à incidência de disfunção erétil, mas sim o maior risco de incidência de disfunção erétil foi encontrado entre homens com menor escolaridade, com diabetes, doenças cardíacas e hipertensão.

Com resultados mais conclusivos, os estudos epidemiológicos transversais e prospectivos sugerem que a obesidade e síndrome metabólica estão associados a um risco aumentado disfunção erétil (Corona e Maggi, 2010).

## **7.5.IMPACTO ADVINDO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL**

A disfunção erétil pode ter um efeito negativo substancial na qualidade de vida de um homem, impactando negativamente tanto o paciente, quanto o parceiro e também a vida em casal – veja a Tabela 5.

**Tabela 5** – Impacto da disfunção erétil no paciente, parceiro e do casal. Fonte: (FAYSAL, et al, 2016).

### **Impacto da disfunção erétil no paciente, parceiro e casal**

- O envolvimento da saúde de ambos os parceiros na “saúde” geral conjunta significa que as doenças de um parceiro afetam a saúde do outro;
- As taxas de depressão em homens com disfunção erétil são maiores;
- A ansiedade em uma situação sexual é predominante e pode desencadear uma perda na confiança sexual;
- Como resultado dessa carga psicológica, muitos homens com disfunção erétil evitam situações sexuais e usam medicamentos para obtenção da ereção;
- A disfunção erétil afeta negativamente a qualidade de vida e a satisfação de um homem em seu relacionamento;
- A disfunção erétil está associada à disfunção sexual do parceiro;
- A função sexual feminina melhora com o tratamento da disfunção erétil em seu parceiro com inibidores da fosofodiesterase tipo 5 e cirurgia poupadora de nervos (em homens com câncer de próstata).

Wagner et al (2000) faz um importante paralelo entre a qualidade de vida e a disfunção erétil, sendo que a avaliação do tratamento e na avaliação das condições médicas, e pode ser uma ferramenta importante na determinação da urgência da necessidade de intervenção terapêutica para a disfunção erétil. É importante avaliar a qualidade do casal, porque homens e mulheres sofrerão por causa da deficiência erétil masculina.

Wagner et al (2000) conclui que em grande medida, homens e mulheres sofrerão por causa da deficiência erétil masculina. Além disso, com grande probabilidade, os homens também sofrerão quando suas parceiras tiverem deficiências sexuais. Deficiências e problemas sexuais não podem ser vistos como fenômenos sexuais isolados que envolvem apenas um portador de sintomas com um sintoma. Por isso, pode-se enfatizar a importância de envolver o casal, tanto em ensaios clínicos quanto em programas de intervenção sexológica - sejam eles psicoterapêuticos ou farmacológicos.

## **8. TERAPIAS PARA DISFUNÇÃO ERÉTIL**

Com base na complexidade da DE, o tratamento ideal desse transtorno requer uma abordagem multifatorial, incluindo um exame físico completo, avaliação laboratorial, histórico médico, sexual e psicossocial completa (LUE, 2000).

Para Faysal et al (2016) o tratamento da disfunção erétil é amplamente empírico e realizado de maneira gradual. Ou seja, o tratamento inicial deveria ser baseado na modificação do estilo de vida, seguida de terapias apresentadas na Tabela 6.

Há várias opções estão disponíveis para o tratamento de primeira linha da disfunção erétil: desde aconselhamento com terapia psicossocial, análise e se necessária reposição dos níveis hormonais, farmacoterapia oral com inibidores da fosfodiesterase 5 (PDE5).

As descobertas científicas e técnicas mais marcantes ocorreram no início dos anos 80: descoberta da ação da papaverina em injeção intracavernosa (IIC) por um cardiologista francês e descoberta da ação do óxido nítrico (NO) sobre a função erétil está ligada também ao desenvolvimento e sucesso do medicamento Viagra® (citrato de sildenafil oral), primeiro medicamento inibidor da PDE5, patenteado pelo laboratório Pfizer (MOREIRA, et al, 2000).

A segunda linha de tratamento envolve desde dispositivos para promoção da ereção como anéis e bombas de vácuo, auto injeções ou pastilhas uretrais. A inovação recente é a utilização do alprostadil, um tipo de prostaglandina, na forma de creme transdérmico. (MONCADA e CUZIN, 2015).

A terceira linha de tratamento é considerada mais invasiva e representada pelos implantes e cirurgias vasculares. A intervenção cirúrgica é reservada como a opção final após opções conservadoras terem sido discutidas ou tentadas. (YAFI, 2016).

**Tabela 6 - Opções de tratamento para disfunção erétil (ED). (continua)**

Fonte: Adaptado Burnett (2007)

<b>Tratamento</b>	<b>Terapias</b>	<b>Indicações Gerais</b>
<b>Terapia Psicossexual</b>	Aconselhamento com terapeuta sexual.	Tratamento de primeira linha
<b>Hormonal</b>	Reposição de testosterona com injeção intramuscular, adesivos dérmicos, gel. Tratamento de causas secundárias: hipertireoidismo, hipotireoidismo, diabetes mellitus.	Tratamento de primeira linha
<b>Médico</b>	Tratamento e controle dos fatores de risco de DE: hipertensão, dislipidemia, diabetes mellitus, tabagismo, doença cardiovascular e doenças neurológicas.	Tratamento de primeira linha

<b>Tabela 5 - Opções de tratamento para disfunção erétil (ED). (conclusão)</b>		
<b>Agentes orais</b>	Inibidores da fosfodiesterase tipo 5: sildenafil, vardenafil, tadalafil	Tratamento de primeira linha
<b>Dispositivos</b>	Dispositivos de constrição a vácuo Anéis de constrição venosa	Tratamento de segunda linha
<b>Cremes transdérmicos</b>	Prostaglandina E 1. <b>Alprostadil, Fentolamina</b>	Tratamento de segunda linha
<b>Injeções intracavernosas</b>	Prostaglandina E 1 Papaverina, fentolamina Papavarina, fentolamina prostaglandina E 1	Tratamento de segunda linha
<b>Supositórios intrauretrais</b>	Prostaglandina E 1	Tratamento de segunda linha
<b>Implantes</b>	Hastes flexíveis Cilindros infláveis	Tratamento de terceira linha
<b>Cirurgias Vasculares</b>	Derivação arterial microvascular peniana Ligadura venosa peniana	Tratamento de terceira linha

## 8.1. MODULAÇÃO HORMONAL MASCULINA / TERAPIA DA REPOSIÇÃO HORMONAL – O DIAGNÓSTICO DE HIPOGONADISMO

O hipogonadismo masculino é uma síndrome clínica causada por deficiência androgênica. Pode afetar negativamente as funções de múltiplos órgãos e a qualidade de vida. Os androgênios, sobretudo a testosterona, desenvolvem um papel crucial no desenvolvimento e na manutenção das funções reprodutivas e sexuais do homem (FAZIO e BROCK, 2004).

Baixos níveis de androgênios circulantes podem causar distúrbios no desenvolvimento sexual masculino, resultando em anormalidades congênitas do trato reprodutivo. Com o avançar da idade, pode causar redução da fertilidade, disfunção sexual, declínio da força muscular, menor mineralização óssea, distúrbio do metabolismo lipídico e disfunção cognitiva. Os níveis de testosterona decrescem como um processo do envelhecimento: sinais e sintomas causados por este declínio podem ser considerados normais como parte deste processo. Entretanto, baixos níveis de testosterona também se associam a doenças crônicas severas e pacientes sintomáticos podem se beneficiar com a terapia de reposição de testosterona (CORONA e MAGGI, 2010).

Diretrizes sobre o uso da modulação hormonal masculina ou terapia da reposição hormonal (TRT) para tratar homens hipogonadais estão disponíveis em sociedades profissionais de alguns países (Tabela 7).

**Tabela 7 - Definições bioquímicas de hipogonadismo.** Fonte: Corona e Maggi (2010)

Diretrizes	nmol/l	ng/ml	ng/dl
EAA (European Academy of Andrology)	Leve <12	<3.40	<340
ISA (International Society of Andrology)	Grave <8	<2.31	<231
ISSAM (International Society for the Study of the Aging Male)			
EAU (European Association of Urology)			
ASA (American Society of Andrology)			
Endocrine Society	<10.4	<3.00	<300
American Association of Clinical Endocrinologists	<7	<2.00	<200

O consenso entre as principais sociedades da área reconhece que a reposição de testosterona deve ser oferecida quando os níveis de testosterona total circulante caírem abaixo de 8nmol. / l (231ng / dl). Há também um consenso geral de que um nível total de testosterona acima de 12 nmol / l (346ng / dl) não requer TRT (CORONA e MAGGI, 2010). Quando os

níveis de testosterona total estão na faixa de 8 a 12 nmol / l e são acompanhados por sintomas hipogonadais típicos, a concentração de testosterona livre (medida pelo método de diálise de equilíbrio ou calculada de acordo com a fórmula de Vermuelen) deve ser avaliada:

**Tabela 8 – Fórmula de Vermuelen.** Fonte: Sá et al, 2009

$$[TL] = ([T] - N [TL]) / (Kt \{[SHBG] - [T] + N [TL]\})$$

$$[T] = [TL] + [T \text{ ligada à albumina}] + [T \text{ ligada à SHBG}]$$

onde:

$$N = Ka$$

$$Ca + 1;$$

Ka = constante de associação da albumina pela T;

Ca = concentração de albumina;

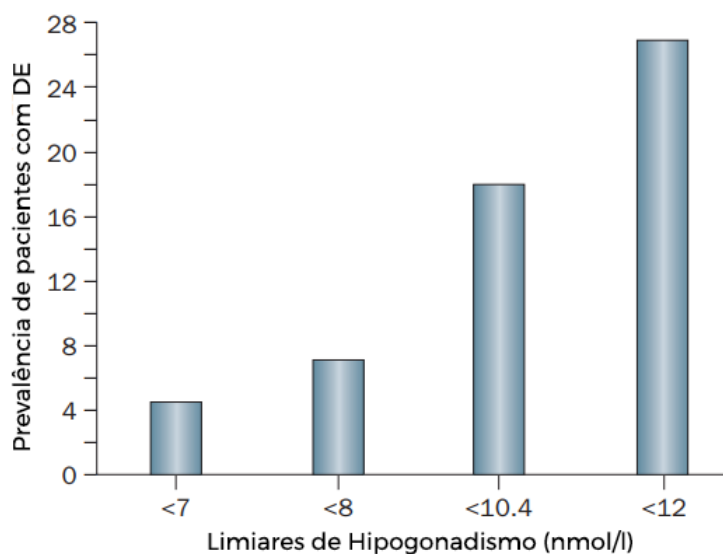
Kt = constante de associação da SHBG pela T.

Um nível de testosterona livre abaixo de 225 pmol / l (6,5 ng / dl) em conjunto com sintomas típicos merece consideração de um estudo sobre TRT (WANG et al, 2009). As diretrizes propostas pela *American Association of Clinical Endocrinologists* e pela *Endocrine Society* diferem em relação à proposta limiar mais baixo para testosterona, com ponto de corte valores de 7nmol / l (200ng / dl) e 10,4nmol / l (300ng / dl), respectivamente (Tabela 6).

Apesar de diferirem nos limiares de testosterona propostos para a definição de hipogonadismo, todas as diretrizes da sociedade reconhecem que a presença de sintomas relacionados ao hipogonadismo é a pedra angular da definição do hipogonadismo (Figura 12). O baixo desejo sexual é considerado o sintoma mais comumente associado ao hipogonadismo masculino, embora a disfunção erétil tenha sido considerada o sintoma relacionado ao hipogonadismo mais comum que leva a uma consulta médica (MORELLI et al, 2007).

Prevalência de hipogonadismo de acordo com diferentes critérios em uma grande série dos sujeitos que frequentam nossa unidade para DE estão resumidos na Figura 11.

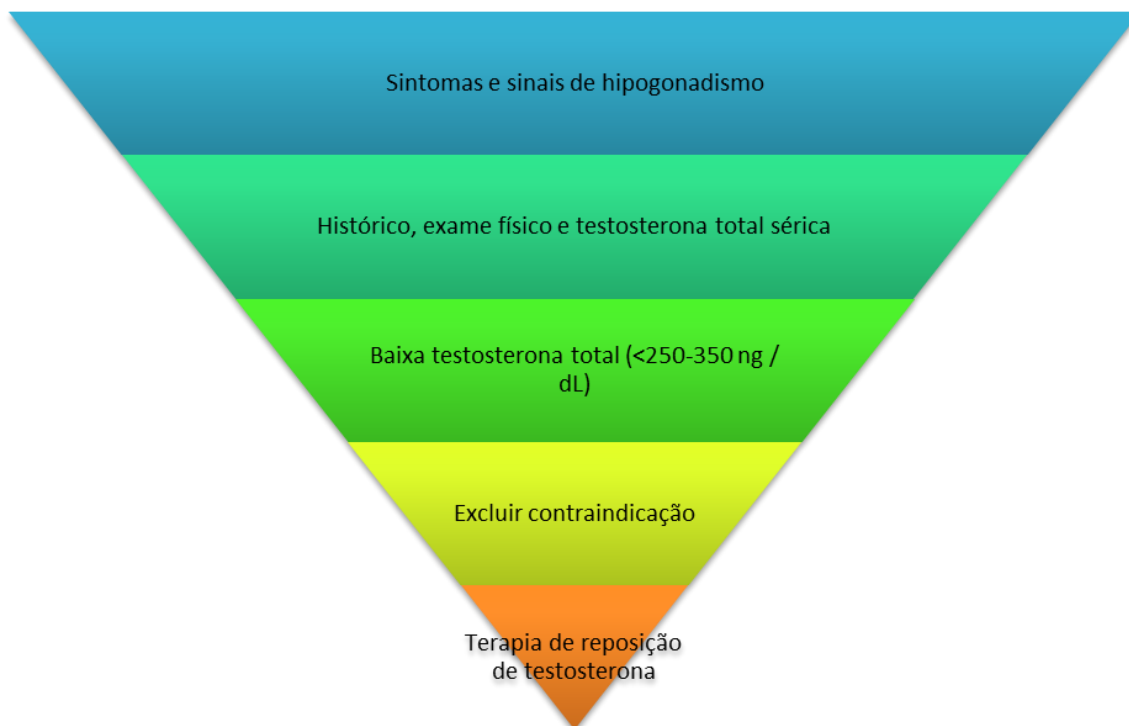




**Figura 11** - Prevalência de hipogonadismo de acordo com diferentes definições. Dados de 1.922 pacientes em tratamento para disfunção erétil. Fonte: Corona e Maggi (2010).

Embora a prevalência de hipogonadismo leve (testosterona total <12 nmol / l) seja bastante frequente, a presença de hipogonadismo grave (testosterona total <7 nmol / l) é um evento raro (CORONA e MAGGI, 2010).

Portanto, o reconhecimento dos sintomas associados ao hipogonadismo é importante para os médicos que lidam com pacientes com disfunção sexual (Figura 12).



**Figura 12** - Fluxograma para o manejo do hipogonadismo. Fonte adaptado Shin e Park (2019).

Para determinar com mais precisão a necessidade da Terapia de Reposição Hormonal em homens, três questionários diferentes foram desenvolvidos para rastrear o hipogonadismo: o questionário de Deficiência Andrógena da Universidade de St. Louis em Homens do Envelhecimento (ADAM), a escala de Sintomas do Homem do Envelhecimento (AMS) e o questionário sobre Envelhecimento Masculino do Instituto Massachusetts (MMAS) (MORLEY et al, 2006).

Todas essas ferramentas de triagem demonstraram boa sensibilidade em pesquisas transversais (em comparação com os níveis medidos de testosterona biodisponível), mas sua especificidade relativa é bastante baixa (MORLEY et al, 2006). Além disso, eles não foram projetados especificamente para indivíduos com disfunção erétil e sim potenciais indivíduos com hipogonadismo.

Nicholls (2003) afirma que o fisiologista francês Charles Edouard Brown Séquard foi a primeira pessoa a relatar, em 1889, os supostos benefícios da reposição hormonal, ao se sentir rejuvenescido após injetar extratos de testículos de cachorro em si mesmo. Outras tentativas, com o mesmo propósito, foram feitas nas primeiras décadas do século XX. Serge Voronoff começou a transplantar testículos de macaco ou “glândulas de macaco”, e Eugene Steinach argumentou que testículos produtores de esperma seriam convertidos em testículos produtores de hormônios sexuais após ser feita vasectomia. Essas terapias foram mais tarde elucidadas e hoje se sabe que seu sucesso questionável foi devido ao que chamamos de efeito placebo. A quantidade de testosterona nos preparados de Brown-Séquard era quatro vezes menor que a dose necessária para a obtenção de efeitos biológicos; as complexidades de transplantes tornam mais que provável que as glândulas implantadas de Voronoff teriam sido rapidamente rejeitadas e pensa-se que a vasectomia nada tem com a produção de hormônios sexuais. Entretanto, apesar destes tratamentos não funcionarem efetivamente, havia uma verdade por trás destas tentativas, que há de fato benefícios reposição hormonal para os homens (CORONA e MAGGI, 2010).

Uma ampla gama de preparações de testosterona está disponível no mercado e resumidos na Tabela 9.

A única preparação de testosterona disponível para administração oral é o undecanoato de testosterona, embora a absorção desta formulação seja altamente dependente da ingestão de alimentos e da considerável variação nos níveis de testosterona resultantes (e, conseqüentemente, a resposta clínica) faz com que seja uma terapia inadequada para pacientes hipogonadais (SEFTEL, 2007).

Os ésteres injetáveis compreendem outra possível formulação de testosterona (SEFTEL, 2007). O éster de propionato de testosterona é uma formulação de curto prazo, que não é amplamente utilizada porque requer a administração de doses fracionadas a cada 2-3 dias. Ésteres de testosterona em cipionato e enantato devem ser injetados a cada 2-4 semanas. Em geral, os níveis de testosterona no soro atingem os níveis suprafisiológicos 24 horas após a injeção; esse aumento é seguido por um declínio gradual para os níveis hipogonadais nas duas semanas seguintes. Este efeito pode criar uma sensação de euforia no período imediatamente após a injeção e um retorno rápido subsequente dos sintomas hipogonadais à medida que os níveis de testosterona caem e grandes flutuações nas concentrações de testosterona podem trazer efeitos adversos (CORONA e MAGGI, 2010).

Uma nova formulação injetável ainda mais duradoura do undecanoato de testosterona foi introduzida. Uma cadeia lateral hidrofóbica mais longa (11 versus 7 átomos de carbono) confere um aumento da meia-vida em comparação com outros ésteres. O undecanoato de testosterona é injetado com um transportador de óleo de mamona, o que melhora ainda mais a duração de seu efeito. Foi recomendado um regime de dosagem de 1.000 mg a cada 12 semanas após uma dose de carga de 6 semanas. Esta formulação provou atingir níveis normais de testosterona sem nenhum efeito adverso (SEFTEL, 2007).

**Tabela 9 - Preparações de testosterona disponíveis.** Fonte: adaptado Corona e Maggi (2010) (cont.)

<b>Formulação</b>	<b>Estrutura Química</b>	<b>Meia-vida</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
<b>Agentes Orais</b>				
<b>Undecanoato de testosterona</b>	17 $\alpha$ -hidroxila éster	4 horas	Conveniência oral; dosagem modificável	Os níveis séricos de testosterona e as respostas clínicas variam; deve ser tomado com as refeições
<b>Metiltestosterona</b>	17 $\alpha$ -alquilado	3,5 horas	Conveniência oral; dosagem modificável	Hepatotoxicidade potencial; tratamento considerado obsoleto
<b>Mesterolona</b>	1-alquilado	8 horas	Conveniência oral; dosagem modificável	Não aromatizável ao estrogênio

**Tabela 10 - Preparações de testosterona disponíveis.** Fonte: adaptado Corona e Maggi (2010) (cont.)

<b>Agentes Intramusculares</b>				
<b>Enantato de testosterona (Testoviron®)</b>	17 $\alpha$ -hidroxila éster	4-5 dias	Baixo custo	Grandes flutuações nos níveis circulantes de testosterona; injeções múltiplas.
<b>Cipionato de testosterona (Deposteron®)</b>	17 $\alpha$ -hidroxila éster	8 dias	Baixo custo	Grandes flutuações nos níveis circulantes de testosterona; injeções múltiplas.
<b>Propionato de testosterona (Testoviron®)</b>	17 $\alpha$ -hidroxila éster	20 horas	Baixo custo	Grandes flutuações nos níveis circulantes de testosterona; injeções múltiplas.
<b>Undecanoato de testosterona (Nebido®)</b>	17 $\alpha$ -hidroxila éster	34 dias	Níveis de testosterona mantidos dentro da faixa normal; de longa duração; administração menos frequente	Dor no local da injeção
<b>Agentes Subcutâneos</b>				
<b>Implantes cirúrgicos</b>	Testosterona Bioidêntica	NA	Tratamento apenas 2 vezes ao ano	A colocação é invasiva; risco de infecções no local
<b>Agentes Transdérmicos</b>				
<b>Adesivos de testosterona</b>	Testosterona Bioidêntica	10 horas	Imita o ritmo circadiano; administração simples	Irritação na pele; administração diária
<b>Gel de testosterona</b>	Testosterona Bioidêntica	6 horas	Níveis de testosterona mantidos dentro da faixa normal; flexível modificação de dose; irritação da pele menos comum do que com manchas	Possível transferência durante contato íntimo; administração diária

Preparações de liberação lenta de testosterona também estão disponíveis no mercado. Uma opção é o implante de pellets de testosterona, disponíveis no mercado de forma consolidada nos EUA, Reino Unido e Austrália. Os grânulos, feitos de cristais puros de testosterona, são inseridos por via subcutânea e mantidos com uma sutura de retenção; a erosão na superfície do sedimento leva à absorção sistêmica. O procedimento é invasivo e pode não agradar a todos os pacientes (CORONA e MAGGI, 2010).

Uma variedade de abordagens transdérmicas também foi desenvolvida. Embora os adesivos de testosterona transdérmica atualmente disponíveis facilitem a entrega consistente de testosterona na circulação sistêmica, imitando os ritmos circadianos, eles são frequentemente

associados a reações cutâneas adversas no local do adesivo. Portanto, o uso desses tipos de preparação é caracterizado por uma taxa de conformidade reduzida (SEFTEL, 2007).

O gel transdérmico de testosterona, um gel hidroalcoólico incolor contendo 1% ou 2% de testosterona, fornece entrega contínua de testosterona por 24 horas após uma única aplicação diária. Os géis de testosterona têm um excelente perfil de segurança e demonstraram normalizar os níveis séricos de testosterona. Além disso, foi demonstrado que a adesão dos pacientes ao uso desta formulação é notavelmente melhor do que a administração de adesivos, devido a menos casos de reações cutâneas adversas (SEFTEL, 2007).

Um possível efeito adverso da aplicação de gel de testosterona é a transferência de testosterona para outras pessoas durante contato próximo com a pele. Essa transferência pode ser evitada usando roupas ou removendo a testosterona residual na pele tomando banho; no entanto, o tempo máximo de permanência na pele (2 a 4 h, dependendo da formulação) também deve ser considerado para minimizar o risco de uma possível transferência. (CORONA e MAGGI, 2010).

Os resultados do tratamento devem ser percebidos pelo paciente através de uma melhora do bem-estar geral, estado de alerta, vigor e humor, assim como da libido e da atividade sexual, aumento da massa e força musculares, da densidade mineral óssea e da melhora no perfil metabólico do paciente.

Além da terapia de reposição hormonal, é recomendável uma suplementação com vitaminas, sais minerais e oligoelementos para melhorar a atividade mental; de antioxidantes e aminoácidos para ajudar na liberação de neurotransmissores cerebrais melhorando o interesse sexual e o prazer em geral (BAULIEU, 2003).

## **8.2. TRATAMENTOS FARMACOLÓGICOS PARA DISFUNÇÃO ERÉTIL, OS INIBIDORES ORAIS DE PDE-5**

Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5) são as primeiras terapias orais eficazes para a disfunção erétil. Estas terapias melhoraram muito o tratamento de disfunção erétil e são consideradas terapias de primeira linha para disfunção erétil independentemente da etiologia (FAZIO E BROCK, 2004).

Os 3 inibidores de PDE-5 aprovados para uso nos Estados Unidos entre 1998 e 2003 - sildenafil, vardenafil e tadalafil - demonstraram eficácia similar em uma ampla população, incluindo homens com hipertensão, diabetes mellitus ou prostatectomia radical; causas

psicogênicas, orgânicas ou mistas de disfunção erétil; e aqueles com Disfunção Erétil leve a grave (KLONER, 2004).

A eficácia da terapia com inibidores da PDE5 varia de 65% a 75% para relações sexuais bem-sucedidas até 80%-85% para ereções significativamente melhoradas, com base em medidas do Índice Internacional de Função Erétil, comparado com placebo (FAZIO E BROCK, 2004).

Esses agentes não afetam a libido, no entanto, que geralmente é uma função do estado hormonal ou psicológico (FAZIO E BROCK, 2004).

De fato, é importante observar que as causas subjacentes da disfunção erétil, como depressão, diabetes mellitus ou hipogonadismo, devem ser investigadas e tratadas em combinação com o início da terapia com inibidores da PDE5.

Os inibidores da PDE-5 também são geralmente bem tolerados, sendo a dor de cabeça, rubor facial ou torácico, dispepsia e sinusite os eventos adversos mais comumente relatados, ocorrendo em 5% a 40% dos pacientes (HATZIMOURATIDIS, 2006).

Como o principal mecanismo de ação dos inibidores da PDE-5 é a vasodilatação arterial, as preocupações mais prevalentes com relação ao uso desses agentes envolvem o potencial de hipotensão e eventos cardiovasculares, particularmente em pacientes idosos (FAZIO E BROCK, 2004).

Dados de segurança e tolerabilidade indicam que os riscos de infarto do miocárdio e de mortalidade por acidente vascular cerebral ou infarto do miocárdio em homens que recebem esses medicamentos são baixos, com taxas comparáveis ao placebo e à população em geral (HATZIMOURATIDIS, 2006).

Todos os 3 inibidores da PDE5 são metabolizados pela enzima citocromo P-450 3A4. O sildenafil e o vardenafil compartilham propriedades farmacocinéticas semelhantes (Tabela 10).

**Tabela 10 - Características farmacocinéticas dos inibidores da PDE-5 utilizados no tratamento da disfunção erétil – fonte: Fazio e Brock, 2004. (cont.)**

Parâmetro	Sildenafil	Vardenafil	Tadalafil
Dose oral, mg	100	20	20
Tempo médio para atingir o pico de concentração, Min	60	40-60	120
Meia-vida, h	3-4	4-5	17,5
Concentração máxima, µg / L	411	17	378
Área sob a curva erétil, µg · h / L	1691	67	8066

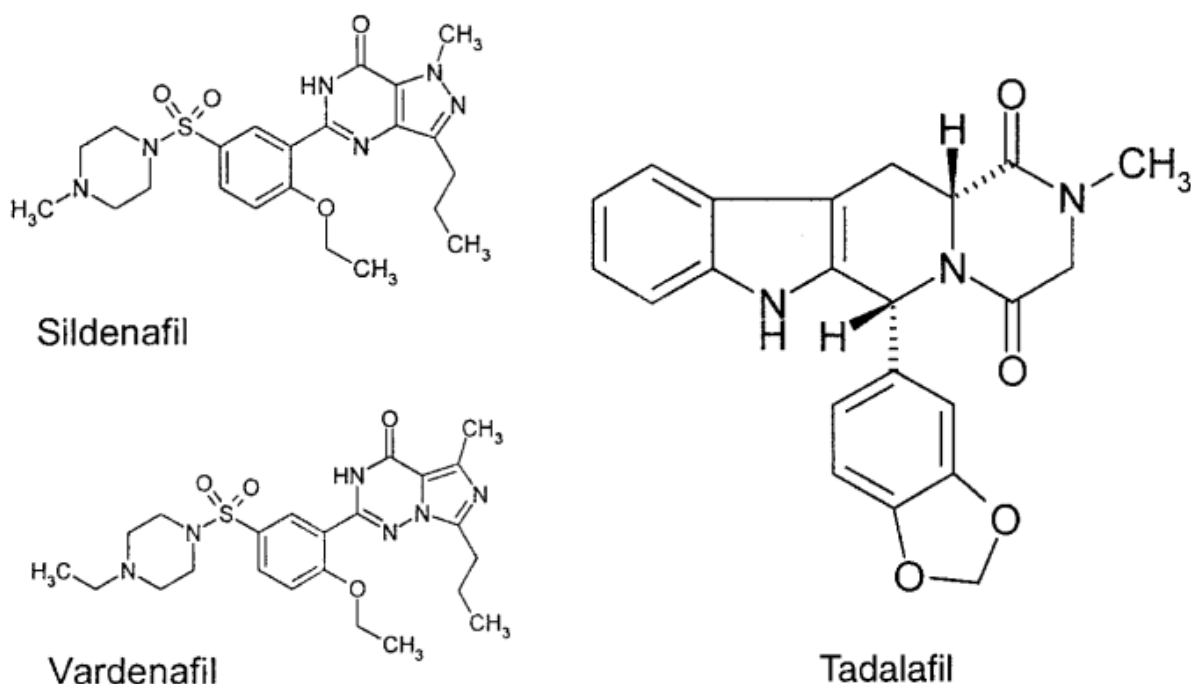
**Tabela 10 - Características farmacocinéticas dos inibidores da PDE-5 utilizados no tratamento da disfunção erétil – fonte: Fazio e Brock, 2004. (cont.)**

<b>Volume de distribuição, L</b>	<b>105</b>	<b>208</b>	<b>63</b>
<b>Interação alimentar</b>	Sim, alimentos com alto teor de gordura; possivelmente com alimentos com pouca gordura	Mínimo com alimentos com baixo teor de gordura; atraso no tempo para pico de concentração com alimentos ricos em gordura	Nenhum
<b>Interação com consumo de álcool</b>	Não	Não	Não
<b>Idade &gt; 65 anos</b>	Meia-vida ↑ Ajuste de dose pode ser necessário	Meia-vida ↑ Ajuste de dose pode não ser necessário	Meia-vida ↑ Ajuste de dose pode não ser necessário

Desde a introdução do sildenafil, foi adquirida ampla experiência clínica com prescrições de para mais de 20 milhões de pacientes. O vardenafil se distinguiu por demonstrar eficácia em pacientes que foram submetidos anteriormente à prostatectomia radical para câncer de próstata localizado (um grupo difícil de tratar devido a lesão nervosa e vascular secundária à cirurgia) e em pacientes com diabetes. O tadalafil difere de sildenafil e vardenafil em sua estrutura química e na ausência da inibição do PDE tipo 6 (FAZIO E BROCK, 2004).

O tadalafil exibe uma meia-vida prolongada de 17,5 horas, e o tempo para atingir o pico de concentração é de cerca de 2,0 (intervalo de 0,5 a 12,0) horas em voluntários saudáveis. Entre os homens com disfunção erétil, uma porcentagem significativamente maior de tentativas de relação sexual foi bem-sucedida. 24-36 horas após o uso de tadalafil em comparação com placebo (BROCK et al, 2002).

Existem muitas semelhanças do sildenafil e do vardenafil; de fato, sua estrutura molecular é muito semelhante (Figura 13) e eles compartilham uma meia-vida média de 4 horas. Em voluntários saudáveis, o vardenafil causou uma redução transitória da pressão arterial supina, com uma diminuição máxima média de 7 mmHg sistólica e 8 mmHg diastólica (KLONER, 2004).



**Figura 13** - Estruturas moleculares de sildenafil, vardenafil e tadalafil. Observe a similaridade na estrutura entre o sildenafil e o vardenafil. Fonte: Kloner, 2004.

### 8.2.1. INTERAÇÃO DOS INIBIDORES DA PDE-5 COM OS NITRATOS ÔRGANICOS

Os inibidores da PDE5 trabalham para melhorar a disfunção erétil, prevenindo o colapso do GMP cíclico, a substância que promove o relaxamento das células musculares lisas nas artérias, arteríolas e sinusóides do corpo cavernoso do pênis (BROCK et al, 2002).

Doadores de óxido nítrico (NO), como nitroglicerina (ação curta ou longa), dinitrato de isossorbida, mononitrato de isossorbida e outros estimulam a guanilato ciclase, o que aumenta a produção de GMP cíclico. Quando os doadores de NO são administrados ao mesmo tempo que os inibidores de PDE5, há um aumento na produção de GMP cíclico (devido ao doador de NO) e uma inibição de sua decomposição (devido ao inibidor de PDE5) que pode levar a um acúmulo de GMP cíclico com vasodilatação pronunciada e, em alguns pacientes, hipotensão franca (KLONER, 2004).

Portanto, a administração dos inibidores da PDE5 é contraindicada para pacientes que fazem uso de nitratos orgânicos para angina pectoris (KLONER, 2004; BURNETT, 2007).

Essa contraindicação enfatiza a estreita correlação entre os mecanismos de ação dos inibidores da PDE5 e do óxido nítrico na função erétil (LIDDER e WEBB, 2012).



## **8.2.2. INTERAÇÃO ENTRE OS BLOQUEADORES ALFA-ADRENÉRGICOS E INIBIDORES DA 5-FOSFODIESTERASE**

Com o advento dos inibidores da 5-fosfodiesterase (sildenafil, vardenafil e tadalafil) no tratamento da disfunção erétil masculina, o interesse no estudo das interações medicamentosas envolvendo esse novo medicamento e a classe dos bloqueadores alfa-adrenérgicos aumentou e vários estudos foram publicados sobre o potencial deletério e o risco dessa associação (KLONER, 2004).

A enzima PDE5 é encontrada nas células musculares lisas das paredes das artérias e veias sistêmicas. Os inibidores da PDE5 têm ação vasodilatadora sistêmica leve associada com redução da pressão arterial, geralmente insignificante (LIDDER e WEBB, 2012).

A associação dessas duas classes de fármacos pode determinar uma interação com efeito sinérgico, resultando em potencialização do efeito vasodilatador sistêmico e consequente hipotensão que, em algumas situações, pode ser clinicamente significativa (KLONER, 2004).

Em estudo randomizado, controlado por placebo, envolvendo 37 pacientes normotensos, portadores de disfunção erétil associada à hiperplasia benigna da próstata, a associação do vardenafil com doxazosina resultou em decréscimo dos níveis pressóricos, porém sem sintomas ou eventos clinicamente relevantes (NG CF et al, 2007).

Campana et al (2009) indica que os pacientes que fazem uso do bloqueador alfa-adrenérgico Prazosin, concomitante aos inibidores da PDE-5 devem ser feitas com cautela já que em alguns pacientes pode ocorrer hipotensão postural.

## **8.3. PROSTAGLANDINAS NO TRATAMENTO PARA DISFUNÇÃO ERÉTEL**

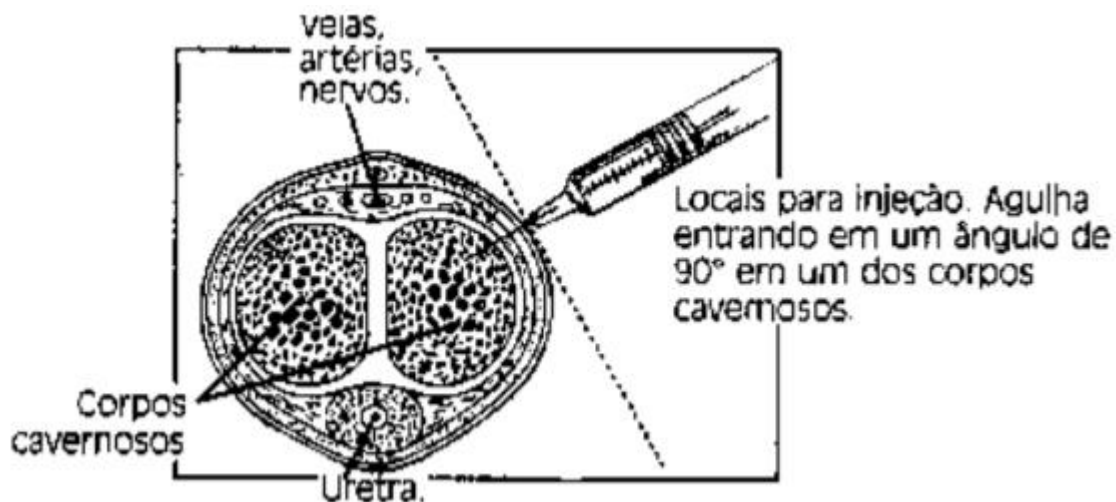
Existem várias outras opções mais invasivas para pacientes que não respondem à terapia com inibidores da PDE5 ou nos quais são contraindicadas. O alprostadil (prostaglandina E1) causa relaxamento do músculo liso e subsequente vasodilatação ao atuar na adenilato ciclase para aumentar a concentração intracelular de adenosina monofosfato cíclico (cAMP). A prostaglandina E1 pode ser administrada intrauretralmente, na qual onde é absorvido e transportado pelos corpos eréteis (FAZIO E BROCK, 2004).

A eficácia relatada da terapia intrauretral com alprostadil medida por Padma-Nathan et al (1997) foi uma resposta de 65,9%. O efeito colateral mais comum da terapia intrauretral de alprostadil é a dor peniana local causada pela sensibilização mediada por fibras nervosas, devido a aplicação através de injeções no corpo cavernoso (MONCADA E CUZIN, 2015).

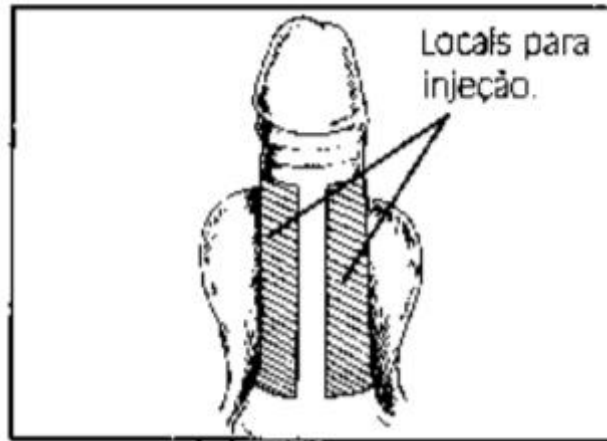
O alprostadil, um tipo de prostaglandina, é comercializado há muitos anos como injeção intracavernosa (no Brasil, o medicamento mais conhecido é o Caverject® do laboratório Pfizer) para o tratamento da disfunção erétil. Uma nova apresentação do Alprostadil foi lançada no mercado a partir de 2015, na forma de gel / creme transdérmico, um tratamento não invasivo que combina um fármaco ativo (alprostadil, uma prostaglandina sintética E1) com um gel transdérmico, sendo absorvido diretamente no local da ação, ou seja, no pênis.

Na Europa e Estados Unidos, este gel com Alprostadil é comercializado com o nome Vitaros® ou Virirec®, no Brasil é encontrado em farmácias de manipulação, pois é distribuído para estes estabelecimentos com exclusividade pela Fagron, que detém a patente do Alprostadil Fagron em Pentravan® (um creme transdérmico) em sistema aplicador Airless Pen, sob a patente requerida número BR102016015716-1.

Nas figuras a seguir tem-se as diferenças entre os mecanismos de aplicação do alprostadil: intrauretral (agulhas) x creme transdérmico depositado no canal da uretral. A Figura 14 e 15 apresenta o mecanismo mais tradicional, ou seja, a aplicação do alprostadil através da terapia intrauretral, o mais conhecido é o Caverject® do laboratório Pfizer®.



**Figura 14** - Corte transversal do pênis, indicando o local e o ângulo da injeção. Fonte: Bula Caverject®



**Figura 15** - Vista superior do pênis indicando os locais próprios para a injeção. Fonte: Bula Caverject®

Já a figura 16 apresenta o mecanismo de aplicação do alprostadil em creme transdérmico. A figura 17 mostra a maneira de aplicação do alprostadil em creme transdérmico, depositado no canal da uretra.



**Figura 16** – Dispositivo em forma de “caneta”: alprostadil em creme transdérmico. Fonte: Bula Alprostadil Fagron.



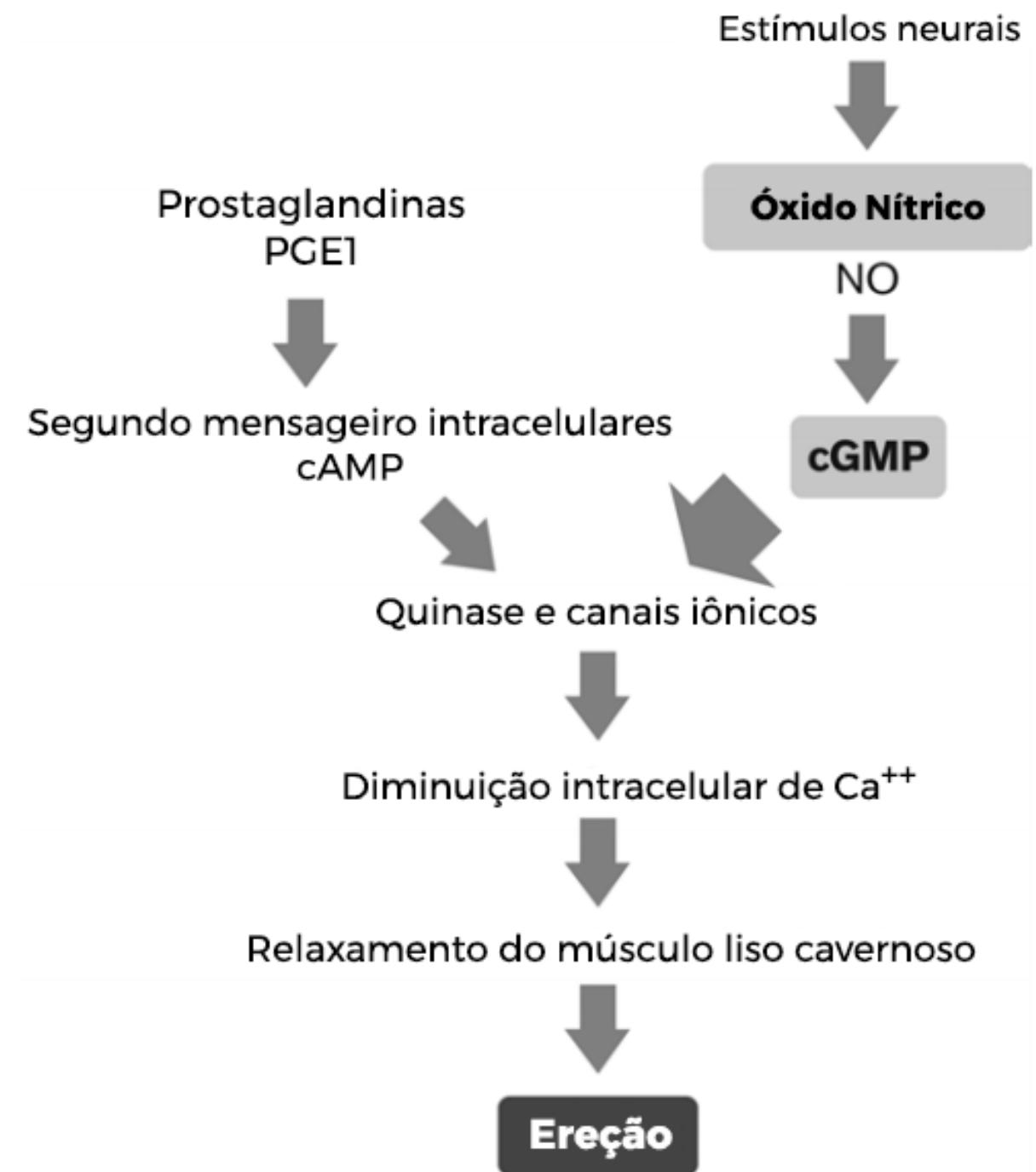
**Figura 17** – Representação da aplicação do alprostadil em creme transdérmico no canal uretral. Fonte: Bula Alprostadil Fagron

O alprostadil apresenta um perfil farmacodinâmico favorável e é pouco absorvido na circulação sistêmica, o que o torna adequado em muitas circunstâncias e resulta em um risco reduzido de efeitos adversos (MONCADA E CUZIN, 2015) (Figura 18).

Neste tipo de apresentação, em creme transdérmico, os efeitos adversos sistêmicos são relatados em apenas 3% da população tratada (MONCADA E CUZIN, 2015). Moncada e Cuzin (2015) ainda concluem que a eficácia global do alprostadil em creme transdérmico foi de até 83% com a dose de 300 µg em pacientes com disfunção erétil severa, sendo significativamente melhor do que o placebo.

Seu rápido início de ação e a falta de interação com outras drogas fazem com que o alprostadil seja uma opção terapêutica de primeira linha para alguns pacientes com Disfunção Erétil: indivíduos que relutam em fazer tratamentos sistêmicos ou pacientes que não respondem, não podem tolerar ou não aceitam a terapia com inibidores da PDE5 e pacientes tratados com nitratos (MONCADA E CUZIN, 2015).

O tratamento do alprostadil via injeção no corpo cavernoso é um tratamento farmacológico mais eficaz, mas tem uma alta taxa de abandono por causa da dor e apreensão associadas, isso se consideramos a maneira de aplicação através de injeções (FAZIO E BROCK, 2004). Por outro lado, o alprostadil em creme transdérmico não tem a inconveniência das dolorosas injeções (MONCADA E CUZIN, 2015).



**Figura 18** - Mecanismo de ação do alprostadil em creme transdérmico administrado no canal uretral. Mecanismo esquemático da ereção peniana com foco nos segundos mensageiros: cGMP e cAMP. O alprostadil se liga diretamente aos receptores PGE1 acoplados à proteína G na superfície da célula muscular lisa e ativa a via do cAMP, resultando no relaxamento do músculo liso vascular peniano e na ereção peniana. Embora os inibidores da PDE5 exijam ativação prévia da via da NO / guanilateciclase por estímulos erectogênicos, o alprostadil é um agonista direto que age independentemente dos componentes psicológicos e neurológicos do processo de ereção. cGMP, guanosina monofosfato cíclico; AMPc, adenosina monofosfato cíclico; óxido nítrico (NO). Fonte: Moncada e Cuzin (2015)

Outras drogas vasoativas, como a fentolamina e papaverina, também podem ser injetadas por via intracavernosa, assim como podem ser administradas futuramente através de cremes transdérmicos com absorção pelo canal uretral.

A fentolamina é um bloqueador  $\alpha$  usado em estudos iniciais; sua eficácia é baixa, mas pode ser usada em combinação com outros agentes (FAZIO E BROCK, 2004).

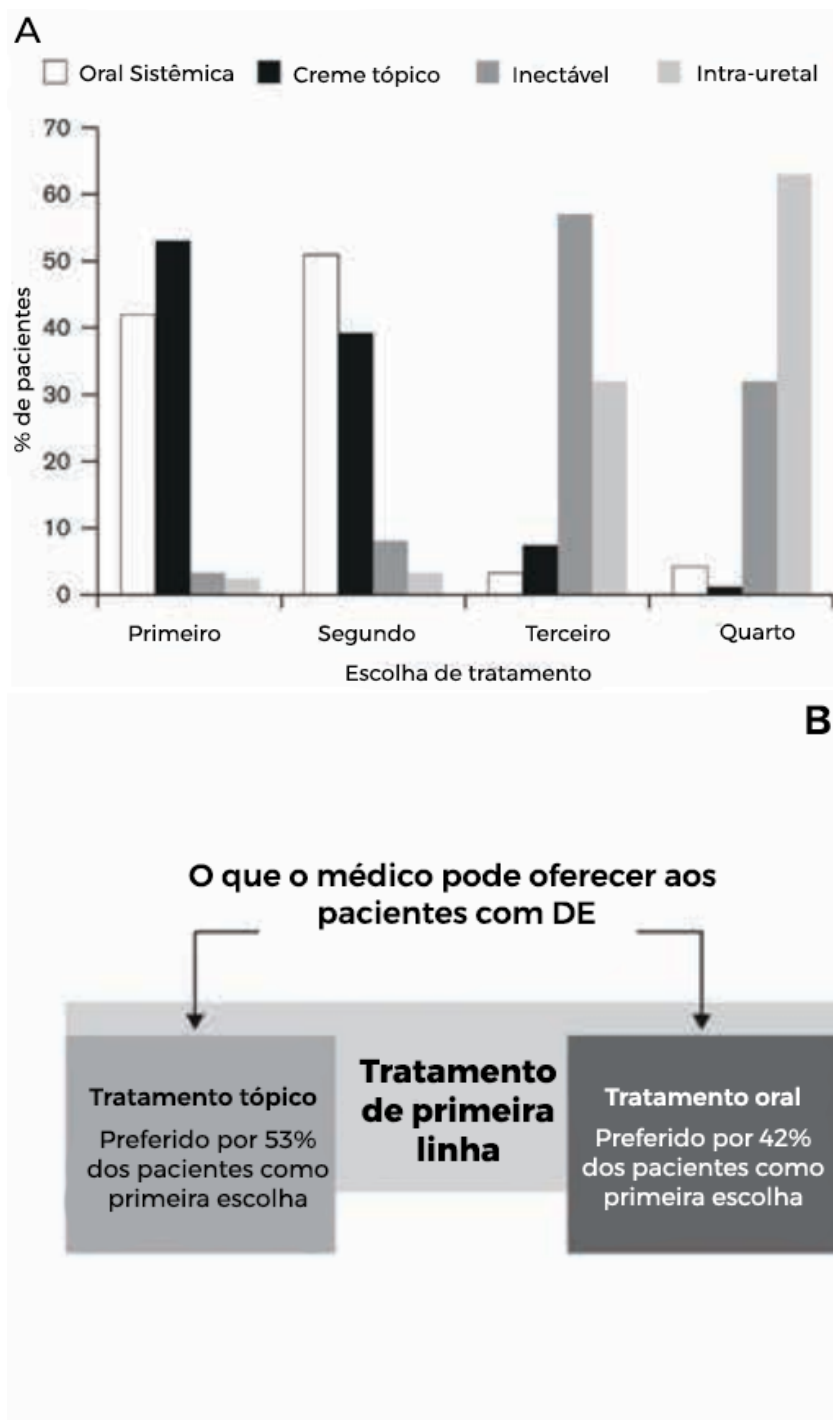
A papaverina é um inibidor inespecífico da PDE e foi a primeira terapia intracavernosa eficaz para a disfunção erétil (FAZIO E BROCK, 2004).

Embora a terapia atual para disfunção erétil consista mais frequentemente em tratamento sistêmico com um inibidor da PDE5, isso nem sempre reflete a preferência do paciente. De fato, em uma pesquisa recente envolvendo 152 pacientes com disfunção erétil, nos quais foi solicitado que sua preferência de terapia para disfunção erétil de acordo com a via de administração (medicamentos sistêmicos / orais, terapia tópica / cremes tópicos, terapias injetáveis e intra-uretrais), mais da metade selecionou um creme tópico como primeira escolha (53%) (Figura. 15A).

Além disso, embora tenha sido relatado que homens que tomam um inibidor de PDE5 para DE estão extremamente ou muito satisfeitos com sildenafil, tadalafil e vardenafil, respectivamente, em 35, 47 e 44% dos casos (JANNINI et al, 2014), cerca da metade dos pacientes mostra algum nível de insatisfação com o tratamento (MARTIN-MORALES et al, 2007).

Também foi relatado que o uso médio de inibidores de PDE5 era menor que uma vez por semana, apoiando a evidência de que o uso sob demanda pode atender melhor às necessidades de homens e casais em comparação com o uso crônico. Isso sugere que o tratamento tópico para disfunção erétil representa uma abordagem terapêutica válida, preferida pelos pacientes como primeira escolha de tratamento, e deve ser oferecida pelos médicos a pacientes com diferentes gravidades de DE (Figura 15B).

Em resumo, a alternativa tópica como o alprostadil transdérmico pode ser considerada uma opção terapêutica válida em qualquer tipo de paciente afetado por DE. Esta nova formulação do creme de alprostadil, combinada com um novo sistema de administração de medicamentos para melhorar a permeação da pele, permite o início rápido da ação, com eficácia confiável em qualquer circunstância e nenhuma interferência no consumo de alimentos ou álcool. Pode ser administrado com segurança em homens sob terapia para várias comorbidades ( $\alpha$  bloqueadores e anti-hipertensivos) e, mais importante, é desprovido de eventos adversos sistêmicos graves. Moncada e Cuzin (2015) concluem que o alprostadil em creme transdérmico é seguro e bem tolerado.



**Figura 19 - Painel A:** Classificação das preferências do paciente (primeira a quarta escolha) da via ideal de administração para a terapia de DE. Pesquisa com 152 pacientes com DE que foram solicitados a classificar sua via preferida de terapia de administração para a DE. **Painel B:** Representação esquemática das escolhas terapêuticas em pacientes com disfunção erétil. Fonte: Jannini et al, 2014

A maioria dos efeitos colaterais relacionados ao tratamento é de gravidade leve ou moderada e de curta duração, e quase todos os efeitos adversos estão localizados no local da aplicação (ou seja, dor genital, sensibilidade e eritema) (MONCADA E CUZIN, 2015).

Devido às suas propriedades farmacológicas favoráveis, a administração de alprostadil em creme transdérmico é indicado para todos os pacientes com DE, incluindo aqueles que não respondem aos inibidores da PDE5, e nos quais os inibidores da PDE5 são contraindicados ou não tolerados. Também é adequado em pacientes que relutam em tomar pílulas ou comprimidos por qualquer motivo, em pacientes com risco doença cardiovascular e com comorbidade de doença cardiovascular tratada com nitratos. Assim, o alprostadil em creme transdérmico é uma opção terapêutica na DE, de leve a grave, que pode atender às necessidades e expectativas do paciente (MONCADA E CUZIN, 2015).

#### **8.4. PROTESES PENIANAS**

Em caso de insucesso das terapias de primeira e segunda linhas, pode-se optar por uma terapia de terceira linha, como a prótese peniana (vide Tabela 6). Na maior parte dos casos, esse tipo de tratamento é tido como a última opção (PALMAS et al, 2009).

As próteses penianas são “esqueletos” artificiais que ajudam a manter a ereção do pênis. A prótese semirrígida consiste em um tubo flexível de silicone com uma haste interna de prata ou platina que confere tensão ao pênis. Essa estrutura é introduzida no corpo cavernoso e pode assumir três posições: linha reta para os atos sexuais; para baixo para urinar; posição normal para ficar oculta sob as roupas (CLARO et al, 2003).

As próteses infláveis possuem um mecanismo hidráulico para o funcionamento. Estas são compostas por cilindros flexíveis que se localizam nos corpos cavernosos ligados a uma bomba com função reservatório que fica no escroto, acima da túnica dartos. Para obter uma ereção, o indivíduo aperta algumas vezes o escroto para que o soro saia do reservatório e encha os cilindros. Para obter o efeito contrário, deve-se dobrar os cilindros para baixo (CLARO et al, 2003).

Há um tipo de prótese inflável mais moderna que contém três elementos: cilindros, bomba e reservatório abdominal (CLARO et al, 2003).

As próteses semirrígidas são mais baratas e de fácil manipulação pelo paciente. A vantagem da inflável é a qualidade estética, porém exige maior habilidade manual para manipular o escroto (PALMAS et al, 2009).

Uma das complicações de ambas as próteses é o risco de infecção, cujos índices oscilam entre 1,3% e 4,3%. Acrescido a esse risco existem as complicações cirúrgicas que podem chegar a até 8%. Na prótese inflável também há o risco de falhas mecânicas que variam entre 9 e 13%, apesar de terem um período de sobrevida de 5 anos (CLARO et al, 2003).



Carson (2003) acrescenta que complicações e infecções em dispositivos protéticos são esperadas, mesmo em circunstâncias ideais. A importância de uma prevenção adequada através da preparação e antibióticos pré-operatórios é bem conhecida. Os dispositivos mais novos revestidos com antibióticos parecem reduzir ainda mais as taxas de infecção nos dispositivos originais e de reposição. Os procedimentos de substituição devem ser considerados potencialmente contaminados e tratados com um procedimento de resgate modificado com troca de irrigação e prótese. A rápida identificação e tratamento de dispositivos infectados pode levar a um melhor resultado pós-infecção com as recentes técnicas de resgate.

### **8.5.MUDANÇAS NO ESTILO DE VIDA**

Modificações no estilo de vida podem ter um papel importante no controle da disfunção erétil, especialmente no paciente mais jovem. O médico pode identificar fatores de risco reversíveis que contribuem para a disfunção erétil do paciente, como uso de medicamentos, dieta inadequada, sedentarismo, endocrinopatias e condições psicogênicas.

No entanto, através da observação da Tabela 6 – Terapias para Disfunção Erétil nota-se que não há a menção desta opção terapêutica. Allen (2019) acredita que a utilização desta opção de tratamento de primeira linha para DE é limitada e são necessárias diretrizes mais explícitas.

Yafi et al (2016) ressalta que o paciente deve buscar mudanças em seu estilo de vida como parar de fumar, evitar o consumo de álcool, tratar obesidade, ter hábitos de alimentação mais saudáveis – com ênfase para dieta mediterrânea. Além disso, é importante a prática regular de exercícios físicos.

Giugliano et al (2004) investigou o fator de risco da obesidade em relação a função erétil. Em sua pesquisa, todos os 80 homens obesos selecionados, com idades entre 35 e 55 anos, apresentaram índices prejudicados de função endotelial, conforme sugerido através da pressão sanguínea média reduzida e agregação de plaquetas e maiores concentrações circulantes das citocinas pró-inflamatórias. Giugliano et al (2004) concluíram que a disfunção erétil e endotelial se associa em homens obesos e pode contribuir para o aumento do risco cardiovascular por meio de disponibilidade reduzida de óxido nítrico provocada por um estado inflamatório de baixo grau.

Para Tamola e Chitaley (2009) o diabetes mellitus é um importante fator de risco para o desenvolvimento de disfunção erétil. Em uma revisão de trabalhos publicados na plataforma PUBMED, estes pesquisadores observaram que os mecanismos que causa DE e diabetes do tipo II são multifatoriais. Efeitos sistêmicos da hiperglicemia e hipogonadismo contribuem para

o desenvolvimento de sinalização vasodilatadora prejudicada e dietas com pouco carboidrato e cetogênicas poderiam contribuir na regularização da glicemia, contribuindo também para a saúde vascular e melhora da condição erétil.

A prática regular de exercícios físicos tem sido mostrada como benéfica em muitos parâmetros relacionados à saúde. Estes benefícios incluem melhora na função cardiovascular e metabolismo muscular, aumento da capacidade de trabalho muscular pelo aumento na captação de oxigênio e sua utilização pelas mitocôndrias do músculo esquelético e redução do peso corporal, resultados relacionados a melhorias no fluxo sanguíneo bem como de uma maior quantidade de mitocôndrias dentro da fibra muscular. O exercício físico também está relacionado à melhora do perfil lipídico e redução da glicemia. Considerando que as mitocôndrias desempenham importante função no metabolismo energético, é de grande relevância estimular as vias que controlam sua síntese e proliferação, e de que forma o exercício físico associado à suplementação alimentar pode interferir nesse processo (LJUBCIC e HOOD 2008).

Allen (2019) completa que dados crescentes estão disponíveis para sugerir que a atividade física e a modificação do estilo de vida em geral podem beneficiar a função erétil, com tamanhos de efeito comparáveis às opções de tratamento estabelecidas, como terapia com testosterona e inibidores da fosfodiesterase tipo 5.

Ainda para Allen (2019) apesar dessas evidências, os médicos de atenção primária raramente recebem informações críticas sobre os mecanismos subjacentes através dos quais a atividade física funciona como tratamento, dificultando gravemente a credibilidade do tratamento tanto para o médico quanto para o paciente. A atividade física está associada a adaptações psicológicas e metabólicas compatíveis com as necessárias para o tratamento da disfunção erétil (DE). Essas adaptações incluem aumento da expressão e atividade da síntese de óxido nítrico, função endotelial reforçada, aumento agudo da testosterona, diminuição do estresse e da ansiedade e melhora da imagem corporal.

### **8.5.1. FISILOGIA E FISIOPATOLOGIA DO EXERCÍCIO FÍSICO NO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTEL**

Para entender por que a atividade física parece ser um tratamento eficaz para DE, as mudanças biológicas e psicossociais que acompanham um estilo de vida ativo devem ser consideradas. A ereção peniana é um processo hemodinâmico que envolve aumento do fluxo arterial e fluxo venoso restrito. A ativação dos nervos parassimpáticos em resposta à

estimulação sexual leva à vasodilatação das artérias cavernosa e helicina e relaxamento das células musculares lisas nos corpos cavernosos (ANDERSSON, 2011).

Vários transmissores centrais estão envolvidos no controle erétil, incluindo dopamina, acetilcolina, óxido nítrico (NO) e peptídeos como adrenocorticotrofina e ocitocina (ANDERSSON, 2011).

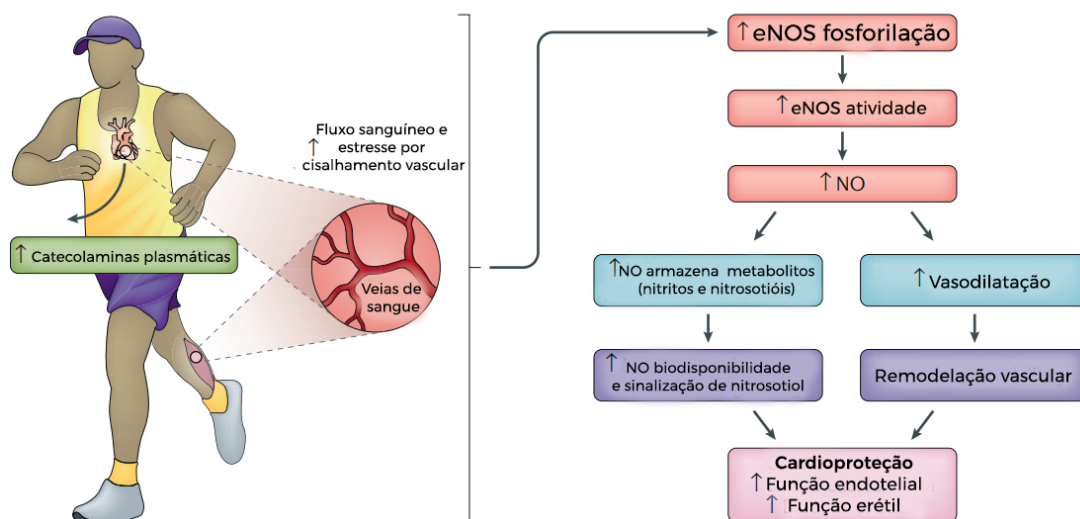
O NO, liberado localmente pelas células endoteliais e pelos terminais nervosos parassimpáticos, é considerado o fator mais importante para o relaxamento dos vasos penianos e dos corpos cavernosos (PRIETO, 2008). Esse processo envolve a coordenação de vários sistemas reguladores, incluindo fatores psicológicos, neurológicos, endocrinológicos e vasculares, e a interrupção de um ou mais desses sistemas pode induzir a disfunção erétil.

Um estilo de vida ativo está associado a modificações substanciais em cada um desses sistemas, e essas adaptações podem explicar os efeitos benéficos da atividade física na função erétil. A atividade física desafia a homeostase em quase todos os sistemas orgânicos (HAWLEY, 2014) e várias vias regulatórias poderiam conectar a atividade física à disfunção erétil. Os principais processos envolvidos na função erétil e adaptação ao exercício habitual incluem homeostase do óxido nítrico, testosterona, estresse e imagem corporal.

### **8.5.2. HOMEOSTASE DO ÓXIDO NÍTRICO E FUNÇÃO ENDOTELIAL ALIADA À ATIVIDADE FÍSICA REGULAR**

A atividade física regular confere proteção contra doenças cardiovasculares e seu risco associado de mortalidade (WARBURTON, 2017).

Em particular, a atividade física aumenta a expressão e a atividade da síntese do óxido nítrico endotelial (eNOS), resultando em um aumento do NO (AKITA, 2007) endotelial que é mantido ao longo do tempo e não restrito à fase de treinamento (Figura 20). O NO é uma molécula sinalizadora e suas funções incluem relaxamento e vasodilatação dos músculos lisos via nervos nitrérgicos periféricos, importantes para o relaxamento do corpo cavernoso e da ereção peniana (FÖRSTERMANN, 2011).



**Figura 20** - Atividade física e a homeostase do óxido nítrico. O estresse de cisalhamento vascular em resposta à atividade física leva ao aumento do óxido nítrico (NO) da NO sintase endotelial (eNOS). O NO pode induzir vasodilatação imediatamente para combinar o fluxo sanguíneo com as demandas metabólicas, ou ser metabolizado em nitrito e nitrosotióis. O exercício repetido resulta em níveis elevados no estado estacionário desses metabólitos que aumentam a biodisponibilidade do NO e os efeitos cardioprotetores. Fonte: Allen, 2019

O endotélio é particularmente importante para a cardioproteção induzida pelo exercício: o comprometimento vascular induzido por mecanismos fisiopatológicos (por exemplo, aterosclerose) reduz a biodisponibilidade do NO derivado do endotélio, resultando em disfunção endotelial, ou seja, comprometimento vasodilatação dependente do endotélio (MOYNA, 2004). A vida saudável e a atividade física regular em particular podem atrasar as diminuições relacionadas à idade na função endotelial e reverter a função endotelial prejudicada (ESPOSITO, 2004).

A atividade física aumenta o fluxo sanguíneo e aumenta o estresse de cisalhamento vascular, causando vasodilatação na presença de função endotelial normal (MOYNA, 2004). O exercício habitual resulta em remodelamento substancial do sistema vascular, incluindo um aumento no diâmetro de grandes vasos condutores. Os aumentos repetitivos no fluxo sanguíneo e o estresse de cisalhamento provoca uma resposta adaptativa que altera a capacidade de resposta do endotélio, aumentando a expressão do mRNA da NOS. O aumento da síntese e liberação de NO resultantes melhora a função endotelial (ESPOSITO, 2004).

É importante ressaltar que, embora muitas das adaptações resultantes da atividade física sejam restritas aos músculos que trabalham, a função endotelial aprimorada parece ser uma resposta do corpo inteiro ao treinamento físico. Dado que o NO governa o componente vascular do pênis liso relaxamento muscular esse aumento do NO e da função endotelial pode explicar grande parte da melhora da função erétil observada após um programa de exercícios (MOYNA, 2004).

### **8.5.3. TESTOSTERONA E A PRÁTICA DE EXERCÍCIOS FÍSICOS**

Corona e Maggi (2010) apontam que os níveis de testosterona (em homens saudáveis e não obesos com idade entre 19 e 39 anos) variam de 264 a 916 ng/dl e tendem a diminuir com a idade. Homens com níveis abaixo do normal de testosterona correm maior risco de ED e muitas evidências sustentam que a terapia de reposição de testosterona é superior ao placebo na melhora da função erétil em homens com deficiência de testosterona (ALLEN, 2016).

Neste trabalho já houve a apresentação da importância da testosterona na disfunção erétil, já que este hormônio tem claramente um papel relevante nas três causas de disfunção erétil (CORONA e MAGGI, 2010) e é fato que a testosterona é o hormônio sexual mais importante para o homem (FILLIPI et al, 2009). Mas existe alguma forma de aumentar a testosterona através da prática de exercícios físicos?

As evidências mostram que sim, já que uma sessão aguda de exercício resulta em um aumento imediato da testosterona (HOOPER et al, 2017). A testosterona tem sido mais estudada em conjunto com o treinamento de resistência e a competição esportiva (YAFI, 2016).

Fatores como local da competição (em casa ou fora), presença de mulheres, sucesso ou fracasso moderam a produção da testosterona (RONAY, 2010): as respostas à testosterona são mais fortes em um ambiente doméstico em comparação com um ambiente visitante (resposta à territorialidade humana, e os homens apresentam níveis mais altos de testosterona (e maior risco) ao realizar atividades na presença de mulheres, há um aumento maior na testosterona observado após a vitória do que após a derrota.

Os efeitos agudos da atividade física na testosterona são robustos, mas a extensão em que o exercício habitual modifica os níveis basais de testosterona permanece indeterminada (HOPPER et al, 2010). Provavelmente, essa incerteza se deve a pesquisas nesse campo, utilizando amostras muito pequenas e baixo poder estatístico associado (ALLEN, 2019).

Independentemente da mudança relativa nos níveis basais de testosterona, as mudanças agudas observadas a curto prazo na testosterona que surgem de várias competições esportivas provavelmente conferem algum benefício à função erétil, de maneira semelhante à terapia de reposição de testosterona (CORONA E MAGGI, 2010).

A testosterona influencia inclusive a perda ou o ganho de peso (além de estar acima do peso e abaixo do peso). Macdonald et al (2009), com dados individuais de participantes, mostram que os níveis de testosterona podem ser modificados em mais de 75% (acima da faixa normal para abaixo da faixa normal e vice-versa) com grandes alterações na gordura corporal.

Ter níveis adequados de testosterona favorece também a liberação de neurotransmissores, incluindo dopamina, ocitocina e óxido nítrico, os quais afetam o desejo e / ou a função sexual (ELKHOURY et al, 2017).

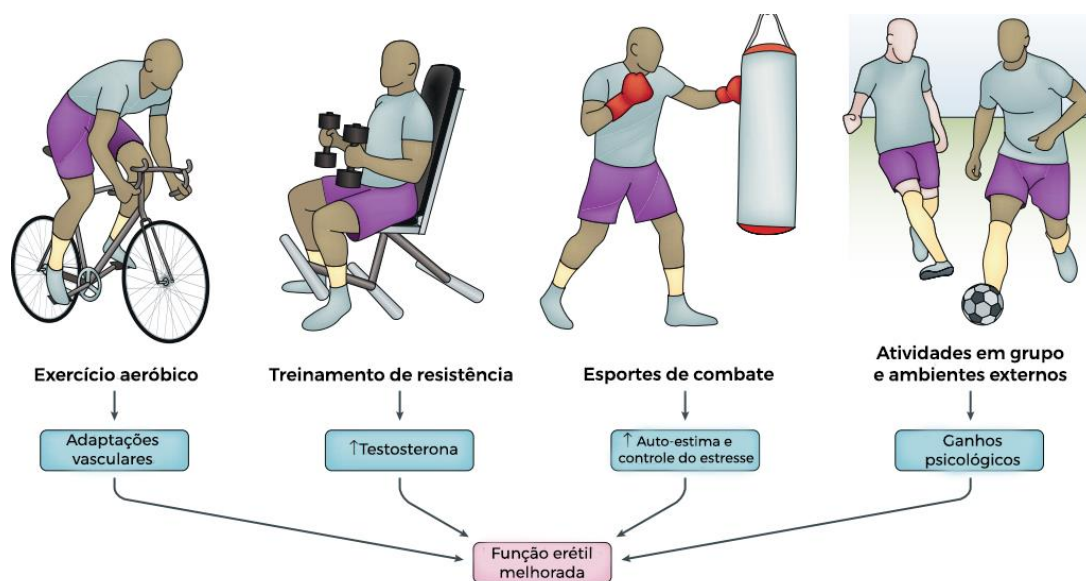
A testosterona regula quase todos os componentes da função erétil, incluindo a estrutura, função e inervação das células musculares lisas, função endotelial e propriedades fibroblásticas do corpo cavernoso (CORONA E MAGGI, 2010). A atividade neuronal da NOS no pênis parece ser a principal responsável pela modificação da testosterona e a resposta erétil à testosterona também parece ser mediada por um efeito no desejo sexual (ELKHOURY et al, 2017).

Dado que os níveis de testosterona são sensíveis ao estilo de vida, a modificação do estilo de vida pode, portanto, beneficiar a função erétil através de um efeito sobre a testosterona (ALLEN, 2016). Allen (2019) ainda acrescenta que a relação entre estilo de vida e testosterona é complexa e as associações geralmente são de natureza não linear.

Allen (2019) coloca muita importância na questão da prática de exercícios físicos, chamando a “atividade física como ‘medicamento’”, pois considera que a atividade física está associada a adaptações psicológicas, cardiovasculares e outras adaptações metabólicas compatíveis com as adaptações necessárias para o tratamento da disfunção erétil.

Aumentos repetitivos no fluxo sanguíneo e no estresse de cisalhamento vascular levam ao aumento da expressão de mRNA da NOS, o que aumenta a liberação de NO e fortalece a função endotelial (BURNETT, 2007).

A atividade física regular também causa aumentos agudos nos níveis séricos de testosterona, atenua as respostas psicofisiológicas ao estresse, reduz os sintomas de ansiedade e depressão e melhora a imagem corporal e a autoestima. Dadas essas adaptações, essa atividade física foi identificada como um tratamento instigante para DE (Figura 21).



**Figura 21** - Efeitos diferenciais de diferentes modalidades de exercício. Diferentes tipos de exercícios têm efeitos diferentes no tratamento da disfunção erétil (DE): o exercício aeróbico melhora a função endotelial, o treinamento de resistência tem efeitos benéficos sobre a testosterona, os esportes de combate demonstram melhorar a autoestima e os exercícios ao ar livre e em grupo levam a ganhos psicológicos. Assim, uma combinação de modos de exercício terá o maior benefício para homens com disfunção erétil. Os programas de exercícios estruturados devem ser adaptados às necessidades individuais do paciente e evitar excesso de treinamento. Fonte: Allen (2019)

Apesar da constatação consistente de que a atividade física habitual pode tratar o ED, o uso de exercícios e modificações no estilo de vida permanece subutilizado como uma opção de tratamento de primeira linha independente (SILVA et al, 2017).

As diretrizes da Associação Americana de Urologia de 2018 (AUA) sobre o manejo do ED (BURNETT, 2007) incluíram uma recomendação moderada de que a modificação do estilo de vida e a atividade física devam ser mencionadas aos pacientes como fatores que podem melhorar a função erétil.

Dado que o mecanismo subjacente mais comum para a disfunção erétil é vascular, o fortalecimento do sistema cardiovascular através da atividade física deve, de fato, ser mais eficaz em pacientes com doenças cardiovasculares. Quase todos os ensaios clínicos randomizados de exercício como tratamento para DE foram realizados em indivíduos obesos ou pacientes com doença cardiovascular e todos mostram que a atividade física é um tratamento extremamente eficaz nessas populações (SILVA et al, 2017).

#### **8.5.4. ATIVIDADE FÍSICA REGULAR NA MELHORA DO ESTRESSE, ANSIEDADE, DEPRESSÃO E DISFUNÇÃO ERÉTEL**

A DE geralmente resulta de uma combinação de fatores psicológicos e biológicos, com estresse, ansiedade e depressão entre os fatores psicológicos mais importantes da disfunção erétil (LUDWIG e PHILLIPS, 2014).

Foi demonstrado que um estilo de vida ativo oferece proteção contra estresse, ansiedade e depressão e é um tratamento eficaz para essas condições psicológicas (ALLEN, 2019). Se a atividade física pode aliviar os sintomas psicológicos e fisiológicos do estresse, ansiedade e depressão, um estilo de vida mais ativo também deve beneficiar a função erétil, desde que a função erétil deficiente tenha um componente psicogênico (ALLEN, 2019).

A resposta biológica ao estresse inclui interrupção da homeostase cardiovascular e aumento da inflamação, secreção de cortisol e disfunção endotelial, os quais podem interferir na função erétil (BROTMAN, 2007).

O cortisol sérico, principal biomarcador do estresse psicológico, tem uma correlação inversa com a função erétil (CORONA e MAGGI, 2010) e sua relação com a atividade física tem sido explorada. Os níveis séricos de cortisol aumentam em resposta à atividade física aguda à medida que o corpo é colocado sob carga fisiológica, mas o efeito da atividade física habitual nos níveis basais de cortisol não está bem estabelecido (ALLEN, 2019).

#### **8.5.5. MELHORA DA IMAGEM CORPORAL E AUTO-ESTIMA COM PRÁTICA REGULAR DE EXERCÍCIOS FÍSICOS**

A imagem corporal (auto percepção física) é um componente importante da autoestima. Uma imagem corporal negativa está associada à diminuição do desejo e funcionamento sexuais (WOERTMAN e VAN DEN BRINK, 2012).

Acredita-se que essa associação ocorra por meio de uma série de mecanismos psicossociais, incluindo interferência cognitiva durante a atividade sexual (WOERTMAN e VAN DEN BRINK, 2012).

Dado que a autoestima relacionada ao corpo é um determinante importante da função erétil – homens com uma imagem corporal negativa têm mais probabilidade de experimentar ansiedade sexual durante a atividade sexual, interrompendo a função erétil (BLASHILL et al, 2016), assim, qualquer aumento na autoestima relacionada ao corpo através do aumento do corpo (como perda de peso ou ganho muscular) provavelmente beneficiará a função erétil (ALLEN, 2019).

Nos homens, uma imagem corporal mais positiva está associada a uma forma do corpo muscular (FREDERICK et al, 2007) e, portanto, intervenções que incorporam treinamento de resistência provavelmente terão mais sucesso em melhorar a imagem corporal dos homens do que aquelas que incorporam exercícios aeróbicos isoladamente.



Uma revisão sistemática constatou que o treinamento de resistência melhora vários componentes da imagem corporal, incluindo maior satisfação corporal e percepção de atratividade e diminuição do físico social ansiedade (SANTABARBARA et al, 2017)

Dado que uma imagem corporal negativa está associada a evasão sexual, desconforto em situações sexuais e desempenho sexual ruim, qualquer melhora na autoestima relacionada ao corpo por meio da atividade física provavelmente beneficia a disfunção erétil psicogênica (ALLEN, 2019).

## **9. DISFUNÇÃO ERÉTIL E A DEFICIÊNCIA DE ÓXIDO NÍTRICO**

Assim como modificações no estilo de vida não representam uma opção de tratamento de primeira linha para a DE, a suplementação para estimulação da produção do óxido nítrico no organismo também não é uma opção. Apesar de pesquisas apontarem que o óxido nítrico (NO) seja o principal neurotransmissor vaso-ativo não-adrenérgico, não colinérgico e mediador químico da ereção peniana (BURNETT, 2007).

O óxido nítrico é um sinal fisiológico essencial para a ereção peniana. A L-Citrulina (L-Cit) é convertida em L-Arginina (L-Arg), o precursor a partir do qual o óxido nítrico é gerado. A de L-Arg e L-Cit no campo da função sexual masculina permanecem relativamente pouco explorados.

Existe uma hipótese amplamente aceita de que o óxido nítrico (NO) sintetizado a partir de l-arginina via NO-sintase neuronal (nNOS) atua como um neurotransmissor de nervos inibidores não adrenérgicos e não colinérgicos (NANC) que inervam os músculos lisos, incluindo o corpo cavernoso do pênis (CC) e desempenha um papel crucial na iniciação e manutenção do aumento da pressão intracavernosa e da ereção peniana (TODA et al, 2005).

Além do relaxamento do músculo liso cavernoso, a vasodilatação peniana e o aumento do fluxo sanguíneo induzidos pelo NO neurogênico contribuem para o aumento da pressão intracavernosa. As células endoteliais sinusoidais no corpo cavernoso do pênis produzem e liberam NO em resposta a estímulos químicos e possivelmente mecânicos, e esse NO também participa da ereção peniana (BURNETT, 2007).

A liberação de NO pelos nervos nitrérgicos é facilitada ou inibida pelos neurotransmissores dos nervos autonômicos co-inervados, como acetilcolina, noradrenalina, ATP e peptídeos, que atuam em locais pré-funcionais para modular a função erétil. A vasodilatação e a ereção peniana mediadas por NO são mediadas por GMP cíclico sintetizado através da ativação da guanilil ciclase solúvel em células musculares lisas. Os dados até agora

disponíveis em estudos com animais e humanos experimentais ainda estão insuficiente para entender completamente os mecanismos subjacentes à função erétil do pênis em humanos em estado saudável e sob condições patológicas. A ereção peniana é prejudicada por várias doenças, incluindo hipertensão, hipercolesterolemia, diabetes mellitus e insuficiência renal, ou substâncias que inibem a síntese de NO, aumentam a degradação do NO, provocam inibição da guanilil ciclase, supressão da ação GMP cíclica ou aumentar a contratilidade muscular do corpo cavernoso do pênis (TODA et al, 2005).

Assim a reposição de NO ou GMP cíclico celular e a remoção de fatores que neutralizem a biodisponibilidade do NO seriam as medidas terapêuticas mais promissoras para pacientes com disfunção erétil, como apresentado a seguir.

## **9.1.FONTES PARA ESTIMULAÇÃO DA PRODUÇÃO ENDÓXENA DE ÓXIDO NÍTRICO**

### **9.1.1. SUPLEMENTAÇÃO DE L-ARGININA E L-CITRULINA**

Sintetizada pelo organismo a partir do L-glutamato e L-glutamina, a L-Arg é um aminoácido não essencial que participa de diversas funções críticas no organismo, como a regulação do pH, a despolarização da membrana da célula endotelial, o metabolismo dos macronutrientes e no ciclo da uréia (MORRIS, 2007). A L-Arg tornou-se largamente reconhecida no âmbito da pesquisa cardiovascular por ser a precursora para a síntese do óxido nítrico ((TODA et al, 2005).

Estudo recente mostra que a fadiga leva à redução dos níveis plasmáticos e cerebrais de arginina e outros aminoácidos, embora sem redução de seu conteúdo no músculo (BARASSI, et al 2017). A suplementação com L-Arg pode aumentar a biodisponibilidade do NO, e um estudo mostrou que a suplementação oral com L-Arg reduz a massa gorda e aumenta a expressão de genes chaves responsáveis pela oxidação de glicose e ácidos graxos (CORMIO et al (2011). O que sugere que a L-Arg pode contribuir para os mecanismos de  $\beta$ -oxidação e, portanto, melhorar a capacidade energética durante o exercício físico.

Existem quatro vias que competem para a utilização da L-Arginina, a via da sintase de NO (NOS) para a formação de NO e de citrulina; a via da descarboxilase da LArginina para a formação de agmatina, poliaminas, ureia e aldeídos; a via da amidinotransferase da glicina (AGAT) para a formação de creatina; e a via da arginase para a formação de ornitina, ureia, poliaminas, prolina e glutamato, além disso, a LArginina é um poderoso na auxílio à secreção de vários hormônios como GH, insulina, glucagon e prolactina (WU, MORRIS, 1998).

O óxido nítrico é um sinal fisiológico essencial para a ereção peniana. A L-citrulina (l-Cit) é convertida em L-arginina (L-Arg), o precursor a partir do qual o óxido nítrico é gerado. O nível de L-Arg e L-Cit no campo da função sexual masculina permanece relativamente pouco explorado (BARASSI, et al 2017).

A guanilato ciclase é o receptor do NO nas células do músculo liso vascular, produzindo cGMP, que serve como segundo mensageiro dentro das células musculares. O cGMP causa relaxamento e vasodilatação, levando ao ingurgitamento peniano com sangue e ereção. Esse processo é neutralizado pela enzima fosfodiesterase, que degrada o cGMP, levando à flacidez (BARASSI, et al 2017).

Com base no entendimento da fisiologia da ereção peniana, para Stanislavov e Nikolova (2003), o tratamento da disfunção erétil orgânica conseqüentemente deveria abranger terapias farmacológicas fisiológicas que atuam através da maximização de mecanismos biológicos para atingir maiores quantidades de NO e cGMP.

Cormio et al (2011) mediram a eficácia e segurança da suplementação de L-Citrulina em homens com DE considerava leve. No resultado apontado, considerando nível de significância, houve melhora na pontuação da dureza da ereção, disfunção erétil leve para função erétil normal, além de aumento no número de relações sexuais por mês, com aumento na satisfação com o tratamento.

Já Stanislavov e Nikolova (2003) mediram os resultados da administração de uma combinação de L-arginina e Pycnogenol no mês seguinte aumentou o número de homens com capacidade sexual restaurada para 80%. Os resultados foram mais consistentes com nível de significância após o terceiro mês de tratamento, com 92,5% dos homens alcançando nível de ereção normal. Estes pesquisadores concluíram que a administração oral de L-arginina em combinação com Pycnogenol promoveu uma melhora significativa na função sexual em homens com DE sem efeitos colaterais.

### **9.1.2. SUPLEMENTAÇÃO COM POLIFENÓIS**

Polifenóis naturais em dietas à base de plantas ganharam interesse público nos últimos tempos devido ao seu papel na prevenção de várias doenças, que implicam radicais livres / espécies reativas de oxigênio (ERO) e recentemente na melhora da disfunção erétil.

Polifenóis são fitoquímicos encontrados em alimentos vegetais que possuem propriedades antioxidantes. Mais de 8000 polifenóis identificados são encontrados em

alimentos. Verificou-se que esses polifenóis desempenham papéis importantes na manutenção da saúde e bem-estar humano (ELEAZU, 2016).

Segundo Quideau et al. (2011), polifenol refere-se a compostos derivados do shiquimato / fenilpropanóide e / ou da via poliketídica, apresentando mais de uma unidade fenólica e privados de funcionalidades baseadas em nitrogênio. A maioria dos polifenóis é glicosilada e pode ser ligada a outros fenóis ou conjugada com ácido glucurônico, ácido galacturônico ou glutatona, após metabolismo no corpo (ELEAZU, 2016).

Os polifenóis podem ser classificados em 4 grupos principais (ELEAZU, 2016):

- a) ácidos fenólicos;
- b) estilbenos;
- c) lignanas;
- d) flavonoides;
- e) curcuminóides.

Os ácidos fenólicos são subcategorizados em (ELEAZU, 2016):

- i. Ácidos hidroxibenzóicos (por exemplo, ácido gálico), encontrados no chá;
- ii. Ácidos hidroxicinâmicos. Exemplos de ácidos hidroxicinâmicos são o ácido cafeico encontrado em praticamente todas as frutas;
- iii. Ácido clorogênico encontrado em morangos, abacaxi e outros; e ácido p-coumarico encontrado em grãos de cereais.

Os estilbenos são encontrados em vinhos tintos, suco de uvas vermelhas e amendoins, sendo o resveratrol o mais conhecido deles. (PRASAD, 2012).

As lignanas, tem como exemplos os secoisolariciresinol encontrado em linhaça e sesamina encontrada em semente de gergelim (ELEAZU, 2016):

Os flavonóides podem ser encontrados em frutas, vegetais, legumes, vinho tinto e chá verde. Eles são subcategorizados em (ELEAZU, 2016): Flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavanonas, antocianinas, proantocianidinas e chalconas. Os flavanóis (exemplo é o galato de epigallocatequina) são encontrados no chá verde e preto. Flavonóis (exemplos são kaempferol e quercetina) são encontrados em cebolas, brócolis e mirtilos. As antocianinas (por exemplo, o glucosídeo de cianina) são encontradas em frutas pigmentadas. Flavonas (exemplos incluem: apigenina, crisina e luteolina) são encontrado em salsa e aipo. Isoflavonas (exemplos são daidzeína e genisteína) são encontradas em soja e seus produtos processados. Flavanonas

(exemplo é naringenina) são encontradas na toranja (*grapefruit*). Chalcones são abundantes principalmente no lúpulo e, portanto, na cerveja; eles também são abundantes em frutas como cítricos e maçãs; em certos vegetais, como cebola, tomate, batata e broto de feijão e em várias plantas e especiarias (alcaçuz, cardamomo). Xanthohumol é o um calcon prenilado, predominantemente encontrado no lúpulo e conseqüentemente na cerveja. As proantocianidinas representam um grupo de flavan-3-ols condensados, que podem ser encontrados em muitas plantas, como maçãs, sementes de uva, casca de uva e grãos de cacau (fonte principal).

Os curcuminóides também são outra classe de polifenóis. Exemplo é a curcumina encontrada na *Curcuma longa* ou açafrão. Entre essas diferentes classes de polifenóis, os ácidos fenólicos e flavonóides são os mais abundantes (ELEAZU, 2016).

### **9.1.3. METABOLISMO, ABSORÇÃO, BIODISPONIBILIDADE E EXCREÇÃO DOS POLIFENÓIS.**

Os polifenóis são metabolizados pelas enzimas Fase I e II do metabolismo xenobiótico ao passar pelo intestino delgado e novamente no fígado após a depuração de primeira passagem (WU et al, 2005). As reações da fase I são realizadas principalmente pelas oxidases de função mista dependentes do citocromo P450, que tornam a molécula mais polar e facilitam as reações de conjugação da fase II que levam à excreção das moléculas (WU et al, 2005).

Após as reações das fases I e II do metabolismo dos xenobióticos, os polifenóis fracamente conjugados voltam a entrar em circulação, enquanto os polifenóis extensivamente conjugados são excretados na bÍlis e entram no intestino grosso. A microbiota hidrolisa glicósidos em agliconas e depois metaboliza as agliconas em diferentes ácidos aromáticos, que são bem absorvidos através da barreira do cólon (SCALBERT et al, 2002).

A biodisponibilidade neste contexto refere-se à quantidade de polifenóis que entram em circulação após a ingestão; a quantidade que atinge o local / tecido alvo para provocar uma resposta intracelular.

Embora os estudos sobre a biodisponibilidade real dos polifenóis nos tecidos sejam escassos na literatura, há indicações de que alguns tecidos incorporam facilmente os polifenóis por mecanismos específicos. Por exemplo, os relatórios de Schramm et al. (2001) sugeriram que o endotélio fosse um dos principais locais onde os flavonóides exercem suas ações. Em outro estudo realizado por Vitrac et al. (2002) eles descobriram que quando doses únicas de polifenóis

radiomarcados eram administrados a ratos ou camundongos mortos 1 a 6 h após a eutanásia, a radioatividade levou à recuperação desses polifenóis. no sangue, estômago, intestino e fígado.

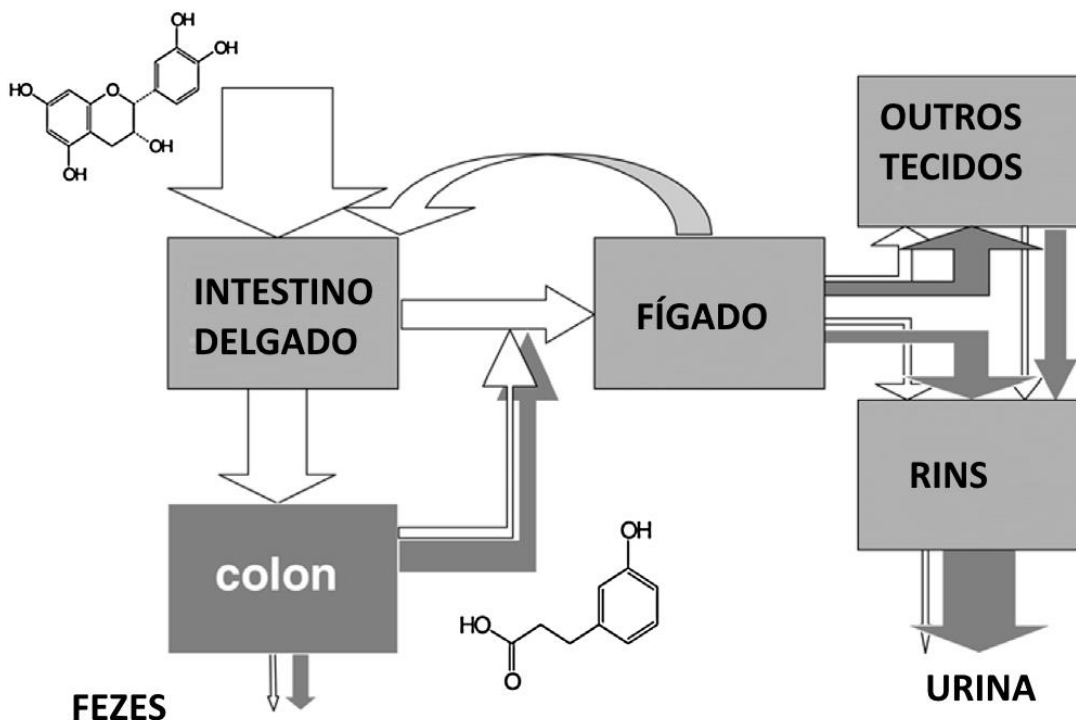
A maior parte dos estudos mostraram que a célula endotelial é um dos principais locais onde os polifenóis exercem suas atividades biológicas (ELEAZU, 2016).

A excreção de polifenóis com seus derivados ocorre através da urina e bile. Evidências demonstraram que os metabólitos extensivamente conjugados têm maior probabilidade de serem eliminados na bile, enquanto pequenos conjugados, como monossulfatos, são preferencialmente excretados na urina (ELEAZU, 2016).

A quantidade de metabólitos excretados na urina está aproximadamente correlacionada com as concentrações plasmáticas máximas. A porcentagem de excreção urinária é bastante alta para flavononas de frutas cítricas e diminui de isoflavonas para flavonóis. Assim, os benefícios para a saúde dos polifenóis dependem da ingestão e da biodisponibilidade (HOLLMAN, 2004).

A excreção ou porcentagem urinária pode ser muito baixa para outros polifenóis, como antocianinas (menos de 0,5% da ingestão), embora porcentagens elevadas de excreção de antocianinas (até 5%) ocorram após o consumo de vinho tinto. Os metabólitos excretados na bile e no lúmen intestinal também podem sofrer hidrólise catalisada por bactérias via  $\beta$ -glucuronidases, que são capazes de liberar agliconas livres de metabólitos conjugados. Como resultado, os aglycones podem ser reabsorvidos no intestino e no cólon e submetidos à reciclagem entero-hepática. Nesse caso, o metabolismo e a disposição de primeira passagem não resultam na eliminação completa da substância, mas aumentam significativamente a meia-vida de eliminação (HOLLMAN, 2004).

A Figura 22 descreve os compartimentos de tecido humano que estão envolvidos no metabolismo dos polifenóis vegetais.



**Figura 22** - Compartimentos envolvidos no metabolismo de fenóis vegetais. Um flavonóide que é bem absorvido no intestino delgado (por exemplo, quercetina-3-glucósido) é escolhido como exemplo. Setas brancas representam o fluxo de flavonóides com um sistema de anéis intacto dentro do corpo. Setas cinza representam o fluxo de metabólitos do cólon, os ácidos fenólicos. A largura das setas indica a importância relativa dessas duas classes diferentes de metabólitos. Fonte: Hollman (2004).

#### 9.1.4. POLIFENÓIS DE DESTAQUE NA ESTIMULAÇÃO DA PRODUÇÃO DO ÓXIDO NÍTRICO

Foi relatado que compostos fenólicos abundantes em dietas humanas à base de plantas são úteis no manejo de DE com pouco ou nenhum efeito colateral (AKOMOLAFE et al, 2016).

Um dos alvos atuais no gerenciamento de DE é aumentar os níveis de NO usando inibidores de arginase. Isso ocorre porque na ED há níveis elevados de atividade da arginase que reduzem a produção de NO, pois a arginase catalisa a conversão de L-arginina em uréia e ornitina, reduzindo assim os níveis de arginina que podem ser usados para produção de NO pela NOS. Portanto, a inibição da arginase pode aumentar a produção de NO (SAKAI et al, 2004)

Da mesma forma, estudos demonstraram que a DE pode ser induzida por pressão alta através de alterações inveteradas na pressão arterial, que podem alterar o fluxo sanguíneo nos vasos penianos (ROSALBA et al, 2012).

Além disso, a angiotensina II, que é gerada a partir da angiotensina I, em uma reação catalisada pela enzima conversora de angiotensina-I (ECA), é um potente vasoconstritor capaz

de induzir hipertrofia vascular e disfunção endotelial por meio de uma diminuição na liberação de NO (ELEAZU et al. 2017).

Da mesma forma, a ECA (enzima de conversão da angiotensina-I) desativa a bradicinina, um vasodilatador que tem sido implicado na função erétil através da liberação de NO e relaxamento do corpo cavernoso (ELEAZU et al, 2017).

Portanto, o aumento da produção de angiotensina-II como resultado da ação da ECA leva à disfunção erétil (FRAGA et al, 2013). Portanto, a inibição da atividade da ECA reduz os níveis de angiotensina-II e melhora a função erétil em pacientes com disfunção erétil (ELEAZU et al, 2017).

Oboh et al. (2015) relataram que os flavonóides e fenólicos das folhas de *Moringa oleifera* exibiram fortes propriedades inibidoras da arginase e da ECA, o que conferiu a essa planta o potencial de controle da disfunção erétil.

No entanto, recentemente a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil) proibiu em todo território nacional a fabricação, importação, comercialização, propaganda e distribuição de todos os alimentos que contenham *Moringa oleifera*, além de quaisquer formas de apresentação da planta in natura. O motivo da resolução se deve à falta de avaliação e comprovação tanto da segurança do uso da *Moringa* quanto das alegações terapêuticas a ela atribuídas, assim, mais estudos devem ser realizados para comprovar seus benefícios e avaliar seus riscos (ANVISA, 2019).

Em outra pesquisa conduzida por Akomolafe et al. (2016) compostos fenólicos das folhas de *Ficus capensis* também mostraram fortes propriedades inibidoras de ECA, AChE e arginase, o que fez desta planta um agente útil no manejo / tratamento da disfunção erétil.

Novamente, foi relatado que o resveratrol, um polifenol encontrado no vinho, exerce papéis benéficos no gerenciamento da DE induzida pelo diabetes por meio da ativação da expressão das enzimas 1 relacionadas ao regulador de informações silenciosas 1 (SIRT1), causando a supressão da apoptose e resistência ao estresse oxidativo (YU et al, 2013).

Da mesma forma, o Enostim, um polifenol obtido a partir de uma mistura de polifenóis de maçã, uva e açafrão também exerceu papéis benéficos no manejo da DE através da ativação da NO sintase endotelial (GREBOW, 2012).

Durante 10 anos de acompanhamento de pacientes com disfunção erétil, Cassidy et al (2016) relataram que várias subclasses de flavonóides estavam associadas à incidência reduzida de disfunção erétil, incluindo subclasses: flavonas, flavanonas e antocianinas. Seu estudo



sugeriu, assim, que o aumento da ingestão de alimentos ricos em flavonóides específicos poderia ser útil na redução da incidência de disfunção erétil.

Estudos realizados por Goswami et al (2014) mostraram que o ácido elágico, um polifenol e um derivado dimérico do ácido gálico, encontrado em inúmeras frutas e vegetais, aumentava a função sexual em ratos com disfunção erétil induzida por diabetes pela inibição da ERO gerada no corpo cavernoso do pênis.

Neves et al. (2008) em seus estudos, mostraram que o consumo a longo prazo de catequina no chá verde resultou em diminuição da síntese do hormônio luteinizante (LH) e redução da testosterona.

Como os estrogênios também são conhecidos por atuarem como anti-andrógenos em alguns tecidos e são capazes de influenciar a fisiologia erétil por múltiplos mecanismos e sendo que os baixos níveis de testosterona foram associados à disfunção erétil entre homens com altos níveis de hormônios luteinizantes, estes os autores sugeriram que a diminuição da síntese de LH e a redução da testosterona após o consumo de chá verde tiveram papel fundamental no manejo da DE por esse polifenol (NEVES et al, 2008)

Em estudo realizado por Mohamed et al. (2012), há o relato que a administração de curcumina ou seu conjugado solúvel em água levou ao aprimoramento da função erétil em ratos com disfunção erétil induzida por diabetes, estimulando o aumento da síntese de NOS endotelial e NOS neuronal.

Estudos realizados por Goswami et al. (2014) indicaram que os polifenóis (ácidos chebulágico e chebulínico) no extrato de ervas da *Terminalia chebula* exibiam potenciais erectogênicos por inibir a atividade da Rho-cinase 2. Em outro estudo de Rajasekaran et al. (2005), esses autores mostraram que a inibição da rho-quinase melhorou a função erétil em ratos machos.

A Tabela 11 resume o papel dos polifenóis identificados no tratamento da disfunção erétil e seus mecanismos de ação.

**Tabela 11 - O papel dos polifenóis na dieta no tratamento da disfunção erétil.**

Fonte: Eleazu et al. (2017).

<b>Polifenóis</b>	<b>Fonte</b>	<b>Mecanismo de Ação</b>
Quercetina	Folhas de <i>Moringa oleifera</i>	Arginase e inibição da ECA (enzima de conversão da angiotensina-I)
Ácidos gálicos	Folhas de <i>Moringa oleifera</i>	Arginase e inibição da ECA (enzima de conversão da angiotensina-I)
Quercetina	Folhas de <i>Ficus capensis</i>	Arginase e inibição da ECA (enzima de conversão da angiotensina-I)
Ácidos gálicos	Folhas de <i>Ficus capensis</i>	Arginase e inibição da ECA (enzima de conversão da angiotensina-I)
Reveratrol	Vinho	Ativação de enzimas relacionadas ao regulador de informação silenciosa 2- (sirtuin1), causando supressão da apoptose e resistência ao estresse oxidativo na disfunção erétil induzida pelo diabetes
Enostim	Mistura de polifenóis de maçã, uva e açafrão	Ativação da NO sintase endotelial e melhora a vasodilatação
Ácido elágico	Frutas e Vegetais	Inibição de ROS ( <i>reactive oxygen species</i> ) - espécie reativa de oxigênio gerada no corpo cavernoso do pênis
Catequina	Chá verde	Diminuição da síntese do hormônio luteinizante e redução da testosterona
Curcumina	Açafrão da terra	Elevação de cGMP e ativação de eNOS e nNOS
Ácido chebulágico	<i>Terminalia chebula</i>	Inibição da atividade da rho-cinase II

Outros polifenóis que merecem destaque na suplementação da estimulação do óxido nítrico foram o extrato de romã (*pomegranate*) e extrato de pinheiro francês (*picnogenol*).

De acordo com os relatos de Zhang et al. (2010), ingestão alimentar de suco de romã melhorou a vasodilatação peniana em ratos induzida com disfunção erétil arteriogênica,

evidenciada pelo aumento do fluxo sanguíneo intracavernoso e aumento relaxamento do músculo liso erétil visto no banho de órgãos. Estes autores sugeriram o mecanismo para envolver a neutralização de superóxidos e outros radicais no tecido erétil que permitiram o NO suportar tempo suficiente para exercer seus efeitos vasodilatadores na vasculatura peniana e nas células musculares lisas.

Já Azadzoi et al (2005) mediu a atividade antioxidante de bebidas antioxidantes conhecidas, como suco de romã, vinho tinto, suco de mirtilo, suco de cranberry, suco de laranja e chá verde. O suco de romã demonstrou ter a maior capacidade de eliminação de radicais livres. O efeito da ingestão de suco de romã a longo prazo no fluxo sanguíneo intracavernoso e na ereção peniana foi então examinado, utilizando coelhos induzidos com disfunção erétil arteriogênica. Os tecidos eréteis foram processados para avaliar o estresse oxidativo e o relaxamento do músculo liso, a coloração imuno-histoquímica da síntese do óxido nítrico (NOS) e a histomorfometria.

Azadzoi et al (2005) concluíram que a ingestão prolongada de suco de romã aumentou o fluxo sanguíneo intracavernoso, melhorou a resposta erétil e o relaxamento do músculo liso nos grupos com disfunção erétil induzida e controle. A ingestão do suco de romã impediu a fibrose do tecido erétil no grupo de coelhos com disfunção erétil induzida.

Os flavonoides encontrados na casca do pinheiro francês, conhecida como *pinus pinaster* e seu extrato seco padronizado em 95% de procianidinas, chamado de Pycnogenol® também parece ter efeito benefício no tratamento da disfunção erétil.

Além do trabalho citado de Stanislavov & Nikolova (2003) que concluíram que uma composição de L-Arginina e *Pinus Pinaster* melhoram a função sexual nos homens, Ďuračková et al (2003) observaram melhora em pacientes que receberam 120 mg / dia de Pycnogenol® ou placebo por três meses em um estudo duplo-cego. Após três meses de administração, o extrato de pinheiro francês melhorou significativamente a DE ( $p < 0,05$ ) do estágio moderado para leve, determinado com o Índice Internacional de Função Erétil (IIEF-5).

O Pycnogenol® é um antioxidante muito poderoso e demonstrou estimular a síntese de óxido nítrico (NOS) para aumentar a produção de NO (Fitzpatrick et al, 1998). Ao estimular a produção de NO, o Pycnogenol delatou a oclusão dos vasos arteriais induzida por adrenalina e noradrenalina de uma maneira dependente das doses.

Há indicações de que alguns polifenóis podem aumentar a eficácia de outros medicamentos que estão sendo usados atualmente no tratamento da disfunção erétil. Por

exemplo, estudo recente realizado sugere que o cloroglucinol (um derivado do fenol) pode inibir o citocromo P450 3A4, que metaboliza o sildenafil (GOSWAMI et al, 2016).

Portanto, o cloroglucinol pode aumentar o nível de sildenafil no organismo se administrado em conjunto. Da mesma forma, embora tenha sido relatado que o sildenafil não é eficaz em todas as pessoas com diabetes mellitus, estudos pré-clínicos sugerem que o ácido elágico pode potencializar seu efeito na disfunção sexual induzida pelo diabetes (GOSWAMI et al, 2014).

### **9.1.5. CONSUMO DE NITRATO E CONVERSÃO DO NITRATO-NITRITO-ÓXIDO NÍTRICO**

A descoberta de que o nitrato (inorgânico) obtido na dieta tem importantes efeitos vasculares foi possível através do entendimento relativamente recente da 'via do nitrato-nitrito-óxido nítrico (NO)'. Foi demonstrado que o nitrato da dieta apresenta uma gama de efeitos vasculares benéficos, incluindo redução da pressão arterial, inibição da agregação plaquetária, preservação ou melhora da disfunção endotelial, melhorando o desempenho do exercício em indivíduos saudáveis e pacientes com doença arterial periférica (LIDDER e WEBB, 2012).

Estudos mostram surpreendentemente que o nitrato inorgânico da dieta, abundante em vegetais, pode ser metabolizado in vivo para formar nitrito e, em seguida, óxido nítrico bioativo (GOVONI et al, 2008).

Normalmente, cerca de 85% do nitrato da dieta (o inorgânico ânion nitrato, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) é derivado de vegetais (GANGOLLI et al 1994). O nitrito da dieta (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) é principalmente derivado de carnes curadas, onde é adicionado para impedir o desenvolvimento de toxinas (Binkerd e Kolari, 1975 apud LIDDER e WEBB, 2012).

Legumes podem ser categorizados de acordo com o teor de nitrato (consulte a Tabela 6), com vegetais com alto teor de nitrato (> 1000 mg kg<sup>-1</sup>).

O local da redução de nitrato em nitrito em humanos é quase exclusivamente no terço posterior da língua, por bactérias simbióticas contendo nitrato redutase, predominantemente espécies de *Veillonella*, bem como *Actinomyces*, *Rothia* e *Staphylococcus epidermidis* (LIDDER e WEBB, 2012).

Govoni et al (2008) ressaltam que as bactérias orais desempenham um papel na bioativação do nitrato, reduzindo-o primeiro ao nitrito de ânion mais reativo. Além do consumo de alimentos ricos em nitratos orgânicos, ter um ambiente propício para o desenvolvimento da

microbiota da boca parece ser uma correta estratégia para a conversão nitrato em nitrito, para posterior síntese do óxido nítrico no organismo.

Além de seu efeito na redução de nitrato, cepas específicas do microbioma intestinal podem influenciar positivamente a função endotelial dependente de NO. Os níveis dessas cepas benéficas (como *Akkermansia muciniphila*) podem ser seletivamente aumentados pelo enriquecimento da dieta com prebióticos, resultando na restauração da função endotelial dependente de NO (CATRY et al, 2017).

<b>Tabela 12- Nitrato 'Tabela Vegetal': vegetais, classificados do mais alto ao mais baixo, de acordo com o teor médio de nitrato (intervalo) expresso em mg kg-1</b> Fonte: Lidder e Webb, 2012. (cont.)	
<b>Vegetais</b>	<b>Média de Nitrato contida (mg/kg<sup>-1</sup>)</b>
<b>Alta concentração</b>	<b>1890</b> (entre 1213-2650)
Rúcula	2597
Espinafre	2137
Alface	1893
Rabanete	1868
Beterraba	1459
Acelga	1388
<b>Média concentração</b>	<b>316</b> (entre 168-518)
Nabo	624
Repolho	513
Vagem	496
Alho-poro	398
Cebolinha	353
Pepino	240
Cenoura	222
Batata	220
Alho	183
Pimentão Vermelho	117

Tabela 1213- Nitrato 'Tabela Vegetal': vegetais, classificados do mais alto ao mais baixo, de acordo com o teor médio de nitrato (intervalo) expresso em mg kg-1	
Pimentão Verde	111
<b>Baixa concentração</b>	<b>78</b> (entre 25-203)
Cebola	87
Tomate	69

Fonte: Lidder e Webb, 2012. (cont.)

Efeitos benéficos da suplementação de nitrato e nitrito em modelos animais de hipertensão, isquemia-reperfusão e insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada estão sendo traduzidos para a clínica (Figura 24). A suplementação de nitrato com suco de beterraba por 4 semanas reduziu a pressão arterial em pacientes com hipertensão, sem sinais de taquifilaxia e melhora da função endotelial de aproximadamente 20% (KAPIL et al, 2015).

Algumas das principais reações do nitrato e nitrito no trato gastrointestinal superior trato e circulação são mostrados na Figura 23:

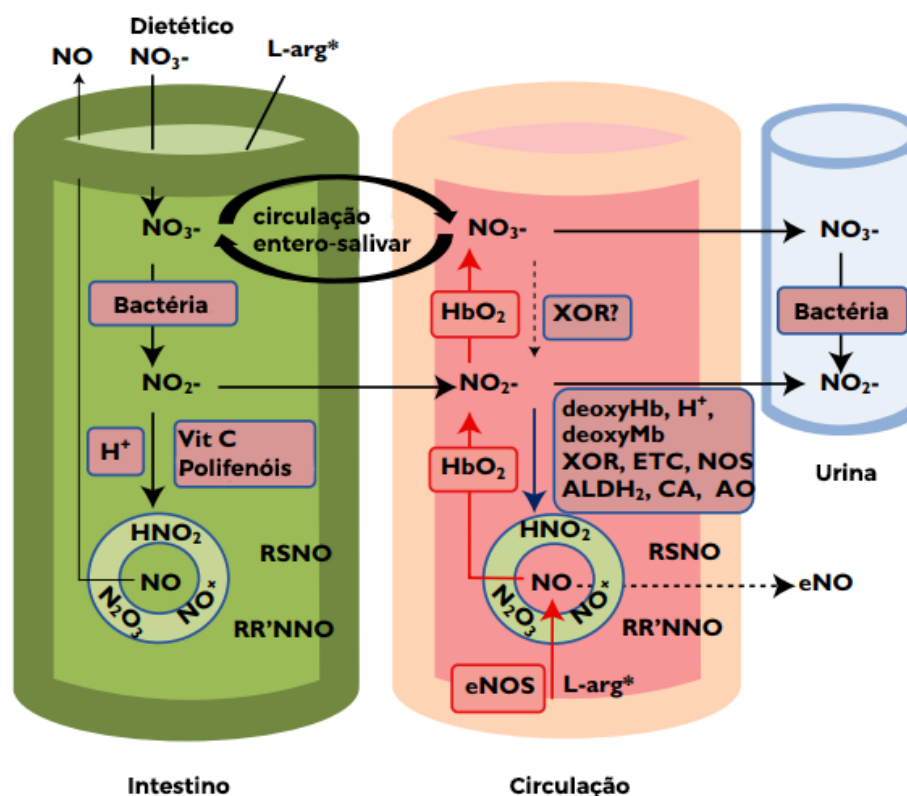
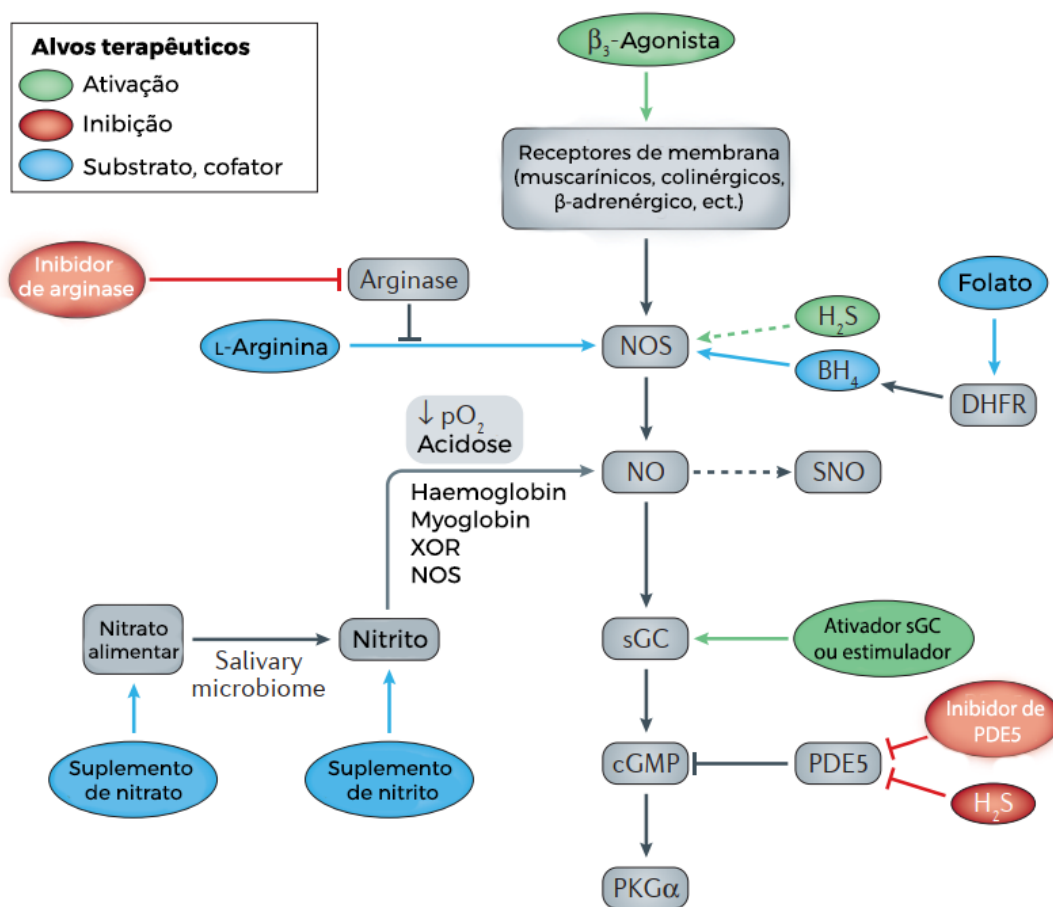


Figura 23 - síntese do NO através da via nitrato-nitrito-óxido nítrico (NO). Processos cinéticos no manuseio de nitrato dietético ( $\text{NO}_3^-$ ) e nitrito inorgânico ( $\text{NO}_2^-$ ) derivado de nitrato, do intestino à circulação e do trato urinário.

HNO<sub>2</sub> (ácido nitroso), N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (trióxido de dinitrogênio), NO + (íon nitrosônio), RSNO (nitrosotiol), RR'NNO (N-nitrosamina), eNO (NO exalado), Vit C (vitamina C), desoxiHb (desoxihemoglobina), deoxyMb (desoximioglobina), XOR (xantina oxidoreductase), AO (aldeído oxidase), ETC (cadeia de transporte de elétrons nas mitocôndrias), CA (anidrase carbônica), ALDH2 (aldeído desidrogenase tipo 2), NOS / eNOS (óxido nítrico endotelial), L-arg \* (L-arginina), \* aminoácido não essencial, mas também derivado da dieta. As bactérias que possuem nitrato redutase no terço posterior da língua e em algumas infecções do trato urinário convertem nitrato em nitrito. As setas vermelhas e azuis representam caminhos favorecidos sob condições oxigenadas e desoxigenadas, respectivamente. Fonte: Lidder e Webb, 2012



**Figura 24 - Via NOS-NO e alvos terapêuticos.** Várias estratégias terapêuticas visam restabelecer a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO), aumentando a sinalização a montante através do uso de agonistas do receptor β<sub>3</sub>-adrenérgico, aumentando a atividade da óxido nítrico síntese (NOS) através do uso de um inibidor da arginase, sulfeto de hidrogênio (H<sub>2</sub>S), tetra-hidrobiopterina (BH<sub>4</sub>) ou folato, ou aumentando a produção de NO através da redução de nitrito. Estratégias alternativas têm como alvo elementos a jusante da via de sinalização NOS-NO, aumentando a atividade da guanilato ciclase solúvel (sGC) ou aumentando os níveis de cGMP por via da fosfodiesterase (por exemplo, inibição da fosfodiesterase tipo 5; PDE5). DHFR, di-hidrofolato redutase; PKG, proteína cinase G; SNO, S-nitrosotiol; XOR, xantina oxidoreductase. Fonte: Farah et al (2018).

Melhorias de curto prazo nos parâmetros hemodinâmicos e na capacidade de exercício de pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada foram reproduzidas em vários ensaios piloto com uma dose única de nitrato ou nitrito (ZAMANI et al, 2015).

### **9.1.6. INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÓNS E ANTISSEPTICO DIMINUEM A PRODUÇÃO DE ÓXIDO NÍTRICO**

Uma grande limitação dessa estratégia terapêutica está na dificuldade de titular com precisão o nitrato e o nitrito, em parte devido ao efeito dos constituintes da dieta ou dos medicamentos concomitantes na absorção e redução do nitrito no NO (FARAH et al, 2018). De fato, o tratamento com inibidores da bomba de prótons pode anular a redução da pressão arterial mediada por nitrito (MONTENEGRO et al, 2017).

McColl (2009) adverte que o nitrato da dieta é absorvido pelo intestino delgado e se mistura com o nitrato derivado da decomposição do óxido nítrico produzido endogenamente. Aproximadamente, 25% de todo o nitrato circulante é absorvido pelas glândulas salivares e secretado na boca. Vinte por cento desse nitrato presente na saliva é reduzido a nitrito pelas bactérias bucais (WALKER, 1990 apud MCCOLL, 2009)

Quando a saliva é engolida e encontra o pH ácido do estômago, é convertida em ácido nitroso e em espécies nitrosantes. Estes últimos são capazes de reagir com uma variedade de compostos nitrosáveis para produzir compostos N-nitroso potencialmente carcinogênicos (Mirvish, 1995 apud MCCOLL, 2009).

No entanto, o ácido ascórbico compete efetivamente por essas espécies nitrosativas, convertendo-as em óxido nítrico e, no processo, é oxidado em ácido desidroascórbico (Mirvish, 1995 apud MCCOLL, 2009). No estômago secretor de ácido saudável, muito pouco nitrito pode ser detectado no suco gástrico, apesar de grandes quantidades serem entregues na saliva ingerida (MOWAT et al, 1999).

Isso ocorre porque o ácido ascórbico no suco converte rapidamente o nitrito em óxido nítrico e este último é absorvido pela mucosa gástrica (MOWAT et al, 1999). Esta capacidade do ácido ascórbico do suco gástrico para impedir a formação catalisada por ácidos de compostos N-nitroso potencialmente mutagênicos é considerada importante na proteção contra a carcinogênese gástrica.

O único local no estômago saudável de secreção de ácido em que a concentração de nitrito excede a do ácido ascórbico é a cárdia em que a saliva entra pela primeira vez no estômago (Suzuki et al, 2003).

A capacidade do ácido ascórbico de remover nitrito do suco gástrico, convertendo-o em óxido nítrico, é altamente dependente do pH (IIJIMA e MCCOLL, 2003). Isso se deve ao fato de que as espécies nitrosantes, com as quais o ácido ascórbico reage, existem apenas em pH menor que o pKa para o ácido nitroso que é 3,5 (WALKER, 1990 apud MCCOLL, 2009).



Consequentemente, no suco gástrico de  $\text{pH} > 4$ , o nitrito que entra no estômago na saliva engolida permanece como nitrito e causa um aumento na sua concentração de suco gástrico (MOWAT et al, 1999). A hipótese original de Correa de desenvolvimento de câncer gástrico em pacientes com gastrite atrófica hipotetizou um papel central para a concentração elevada de nitrito gástrico (CORREA, 1992 apud MCCOLL, 2009). Correa (1992) apud Mccoll (2009), propôs que as bactérias nitrosantes que colonizam o estômago aclorídrico convertessem o nitrito em compostos N- nitroso cancerígenos. Este mecanismo bacteriano de geração de compostos N- nitroso que ocorrem a pH neutro deve ser diferenciado da nitrosação química catalisada por ácido, já discutida acima.

Além disso, a administração simultânea de ácido linoléico conjugado com nitrito demonstrou alterar o destino metabólico do nitrito e abolir seu efeito benéfico na vasodilatação (HUGHAN et al, 2017).

Govoni et al (2008), ainda observam que lavar a boca com o enxaguatório bucal antibacteriano antes da carga de nitrato não teve efeito sobre o acúmulo de nitrato na saliva ou no plasma, mas aboliu sua conversão em nitrito na saliva e atenuou acentuadamente o aumento do nitrito no plasma. Concluímos que o aumento agudo de nitrito no plasma observado após uma carga de nitrato é criticamente dependente da redução de nitrato na cavidade oral por bactérias comensais. A remoção dessas bactérias com um enxaguatório antibacteriano provavelmente atenuará os efeitos biológicos dependentes de NO do nitrato da dieta.

Petersson et al (2009) ressaltam que apesar de uma ingestão de alimentos ricos em nitrato, como vegetais, resulta em níveis aumentados de nitrito circulante em um processo sugerido para envolver bactérias redutoras de nitrato na cavidade oral, é fundamental a importância da microflora oral. Para medir a importância, esses pesquisadores trataram ratos duas vezes ao dia com um antisséptico bucal comercial enquanto eles receberam água potável suplementada com nitrato. O enxaguatório bucal reduziu bastante o número de bactérias orais redutoras de nitrato e, como consequência, os aumentos induzidos por nitrato no NO gástrico e nos níveis de nitrito circulante foram marcadamente reduzidos. Com o enxaguatório bucal, o aumento observado na espessura do muco gástrico induzido por nitrato foi atenuado e o efeito gastroprotetor contra um composto ulcerogênico foi perdido. Além disso, a diminuição da pressão arterial sistêmica observada durante a suplementação com nitrato estava ausente. Esses resultados sugerem que as bactérias simbióticas orais modulam a função gastrointestinal e cardiovascular via bioativação do nitrato salivar. A conclusão é que o uso excessivo de enxaguatórios bucais antissépticos pode atenuar a bioatividade do nitrato na dieta.

Essas observações exigem um exame cuidadoso das interações entre dieta, produtos de higiene ou medicamentos concorrentes e nitrito.

## **10. CONCLUSÃO**

A ereção é um evento neurovascular reflexo causado por diferentes estímulos, que ativam a via NOGMPc e causam o intumescimento do pênis. A sexualidade contribui para a saúde e o bem-estar do ser humano.

Já o óxido nítrico é um mediador essencial da função erétil, e a bioatividade reduzida do NO está associada à disfunção erétil. A disfunção erétil tem causas multifatoriais e pode estar ligada a fontes orgânicas como anormalidades vasculares, neurológicas e hormonais, com sobreposições psicogênicas ocasionais.

Além disso, disfunção erétil pode ter um efeito negativo substancial na qualidade de vida de um homem, impactando negativamente tanto o paciente, quanto o parceiro e também a vida em casal. Muitas vezes a DE pode indicar componente da doença médica generalizada e pode representar a apresentação inicial de doença cardiovascular ou diabetes.

Apesar dos avanços no tema nas últimas décadas, com o desenvolvimento de terapias como avanços na terapia da reposição hormonal, desenvolvimento dos inibidores da enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE5), prostaglandinas podendo ser utilizadas em cremes transdérmicos, existe ainda uma grande necessidade de medicamentos terapêuticos mais eficazes que pode proporcionar uma melhoria duradoura para a ereção disfunção. Além da consideração de estratégias terapêuticas promissoras como modificações no estilo de vida, com alimentação mais saudável e inclusão de prática regular de exercícios físicos.

Hábitos como consumo de álcool e tabagismo podem estar ligados à deficiência de alcançar e manter uma ereção. Além de maior risco de incidência de disfunção erétil ser encontrada entre homens com menor escolaridade, com diabetes, doenças cardíacas e hipertensão.

Por outro lado, existem também maneiras de aumentar ou diminuir a disponibilidade de óxido nítrico circulante. A produção ideal de óxido de nítrico está diretamente ligada à uma dieta rica em determinados vegetais como rúcula, espinafre e beterraba (dentre outros), além de evitar o uso de antissépticos bucais que causam a diminuição de bactérias que formam a microbiota bucal e que ajudam a converter o nitrato em nitrito e posteriormente em óxido nítrico e também evitar o uso dos inibidores da bomba de prótons.

O tratamento da disfunção erétil geralmente envolve uma combinação de terapias psicogênicas e orgânicas. A principal terapia oral de primeira linha para DE envolve inibidores da PDE-5, que bloqueiam uma enzima que degrada o cGMP; eles provaram ser altamente eficazes e bem tolerados na maioria dos pacientes com disfunção erétil, independentemente da etiologia.

No entanto, esses agentes dependem da produção suficiente de cGMP estimulada por NO, que é diminuída por uma doença subjacente grave, como obesidade ou diabetes mellitus.

Muitas vezes negligenciada, a Terapia da Reposição Hormonal, pode oferecer ao paciente uma melhora do bem-estar geral, estado de alerta, vigor e humor, assim como da libido e da atividade sexual, aumento da massa e força musculares, da densidade mineral óssea e da melhora no perfil metabólico do paciente.

Embora menos eficaz do que os inibidores da enzima fosfodiesterase tipo-5, pelo menos a curto prazo, a suplementação com L-citrulina, L-arginina, nitratos e flavonoides com o objetivo de normalizar os níveis de óxido nítrico no corpo tem se mostrado segura e psicologicamente bem aceita pelos pacientes.

Inclusive a eficácia dos inibidores de PDE-5 também serve para ilustrar a importância da via de NO-GMPc na função erétil, uma vez que estes agentes contrariam a degradação de GMPc gerada pelo NO.

O seu papel como tratamento alternativo para disfunção erétil leve a moderada, merece mais atenção da classe médica e de mais pesquisas relacionadas ao tema de estimulação da síntese do óxido nítrico.

Além da estimulação da produção de óxido nítrico, modificações no estilo de vida podem ter um papel importante no controle da disfunção erétil. Apesar de mais pesquisas são necessárias para utilização da modificação do estilo de vida como uma verdadeira diretriz na terapêutica da DE, o médico deveria não só prescrever medicações para tratamento da DE. Mas também identificar fatores de risco reversíveis que contribuem para a disfunção erétil do paciente, como uso de medicamentos, dieta inadequada, sedentarismo, endocrinopatias e condições psicogênicas.

Certamente trabalhos futuros merecem atenção ao tema, já que a estimulação da produção do óxido nítrico utilizando aminoácidos, nitratos e polifenóis, ou até mesmo a prática regular de exercícios físicos mostraram-se seguras e bem aceitas pelos pacientes, com vasto potencial de obtenção de resultados melhorando a condição da disfunção erétil.

## REFERÊNCIAS

- AKOMOLAFE S.F., G. OBOH, S.I. OYELEYE, A.A. BOLIGON, Aqueous extract from *Ficus capensis* leaves inhibits key enzymes linked to erectile dysfunction and prevent oxidative stress in rats' penile tissue, *NFS J.* 4 (2016) 15–21.
- ANDERSSON, K. E. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol. Rev.* 63, 811–859 (2011)
- AZADZOI KM, SCHULMAN RN, AVIRAM M, SIROKY MB. Oxidative stress in arteriogenic erectile dysfunction: prophylactic role of antioxidants. *J Urol.* 2005 Jul;174(1):386-93. PubMed PMID: 15947695. DOI: 10.1097/01.ju.0000161209.39959.67
- BARASSI, A. M. M.; CORSI, R.; PEZZILLI, C. A. L.; DAMELE, L.; VACCALLUZZO G.; GOI, N.; PAPINI G. M.; COLPI, L.; MASSACCESI G.; MELZI, V. Levels of l-arginine and l-citrulline in patients with erectile dysfunction of different etiology. 08 February 2017 <https://doi.org/10.1111/andr.12293>
- BAULIEU, E. Androgens and aging men. *Mol. Cel. Endocrinol.*, 198, 41-49. (2003)
- BINKERD EF, KOLARI OE. The history and use of nitrate and nitrite in the curing of meat. *Food Cosmet Toxicol* 1975; 13: 655–61.
- BLASHILL AJ1, TOMASSILLI J, BIELLO K, O'CLEIRIGH C, SAFREN SA, MAYER KH. Body dissatisfaction among sexual minority men: psychological and sexual health outcomes. *Arch. Sex. Behav.* 45, 1241–1247 (2016).
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 1.478, de 3 de junho de 2019. *Diário Oficial da União*, 4 jun. 2019. p. 42.
- BROCK GB, MCMAHON CG, CHEN KK, COSTIGAN T, SHEN W, WATKINS V. Efficacy and safety of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. *J Urol* 2002;168:1332-8
- BROTMAN, D. J., GOLDEN, S. H. & WITTSTEIN, I. S. The cardiovascular toll of stress. *Lancet* 370, 1089–1100 (2007).

BULA ALPROSTADIL FAGRON®. Acesso em: 22/02/2020. Em:  
[https://br.fagron.com/sites/default/files/alprostadil\\_mt\\_out-18.pdf](https://br.fagron.com/sites/default/files/alprostadil_mt_out-18.pdf)

BULA CAVERJECT® ALPROSTADIL. Acesso em: 22/02/2020. Em:  
[https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Caverject\\_Paciente\\_12.pdf](https://www.pfizer.com.br/sites/default/files/inline-files/Caverject_Paciente_12.pdf)

CAMPANA EMG, LEMOS CC, MAGALHÃES MEC, BRANDÃO AA, BRANDÃO, AP. Interações e associações medicamentosas no tratamento da hipertensão - Bloqueadores alfa-adrenérgicos e vasodilatadores diretos. Rev Bras Hipertens vol.16(4):231-236, 2009.

CARSON, C.C. Diagnosis, treatment and prevention of penile prosthesis infection. International Journal of Impotence Research (2003) 15, Suppl 5, S139–S146 & 2003 Nature Publishing Group All rights reserved 0955-9930/03

CASSIDY A., M. FRANZ, E.B. RIMM. Dietary flavonoid intake and incidence of erectile dysfunction, Am. J. Clin. Nutr. 103 (2016) 534–541.

CATRY E, BINDELS LB, TAILLEUX A, LESTAVEL S, NEYRINCK AM, GOOSSENS JF, LOBYSHEVA I, PLOVIER H, ESSAGHIR A, DEMOULIN JB, BOUZIN C, PACHIKIAN BD, CANI PD, STAEELS B, DESSY C, DELZENNE NM. Targeting the gut microbiota with inulin-type fructans: preclinical demonstration of a novel approach in the management of endothelial dysfunction. Gut <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313316> (2017)

CLARO JA, ARRUDA H, SROUGIM M. Alterações da função sexual masculina. Sinopse Urol. 2003;7(2):41-8. Disponível em:  
[http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=2298](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2298).

CLEMENTI, E. NISOLI, E. Nitric oxide and mitochondrial biogenesis: a key to longterm regulation of cellular metabolism. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.v.142, n.2, p.102-110, Out. 2005.

CORONA, C.; MAGGI, M. Nat. Rev. Urol. 7, 46–56 (2010); published online 8 December 2009; doi:10.1038/nrurol.2009.235

DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. das G. Revisão sobre óxido nítrico. J. Bras. Patol. Med. Lab. [online]. 2003, vol.39, n.4, pp.343-350. ISSN 1676-2444. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442003000400012>

DUSSE, L.M.S.; VIEIRA, L.M.; CARVALHO, M.G. Revisão sobre óxido nítrico. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* [online]. 2003, vol.39, n.4, pp.343-350. ISSN 1676-2444. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442003000400012>.

ELEAZUL, CO. Characterization of the natural products in cocoyam (*Colocasia esculenta*) using GC–MS, *Pharm. Biol.* 54 (2016) 2880–2885 S. Quideau, D. Deffieux, C. Douat-Casassus, L. Pouységu, Plant polyphenols: chemical properties, biological activities, and synthesis, *Angew. Chem. Int. Ed.* 50 (2011) 586–621.

ELKHOURY, F. F., RAMBHATLA, A., MILLS, J. N. & RAJFER, J. Cardiovascular health, erectile dysfunction, and testosterone replacement: controversies and correlations. *Urology* 110, 1–8 (2017).

ESPOSITO, K. MARFELLA R, CIOTOLA M, DI PALO C, GIUGLIANO F, GIUGLIANO G, D'ARMIENTO M, D'ANDREA F, GIUGLIANO D. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 292, 1440–1446 (2004).

FARAH, C., MICHEL, L. & BALLIGAND, J. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol* 15, 292–316 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.224>

FELDMAN, H. A., GOLDSTEIN, I., HATZICHRISTOU, D. G., KRANE, R. J. & MCKINLAY, J. B. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J. Urol.* 151, 54–61 (1994).

FILIPPI, S. VIGNOZZI L, MORELLI A, CHAVALMANE AK, SARCIHELLI E, FIBBI B, SAAD F, SANDNER P, RUGGIANO P, VANNELLI GB, MANNUCCI E, MAGGI M. Testosterone partially ameliorates metabolic profile and erectile responsiveness to PDE5 inhibitors in an animal model of male metabolic syndrome. *J. Sex. Med.* 6, 3274–3288 (2009). DOI: 10.1111/j.1743-6109.2009.01467.x

FITZPATRICK, D.F.; BING B.; ROHDEWALD, R. Endothelium-dependent vascular effects of Pycnogenol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32(4) 509-15

FÖRSTERMANN, U. & SESSA, W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 33, 829–837 (2011).

FRAGA-SILVA R.A., F. MONTECUCC, F. MACH, R.A. SANTOS, N. STERGIOPULOS.

FREDERICK, D. A., BUCHANAN, G. M., SADEHGI-AZAR, L., PEPLAU, L. A., HASELTON, M. G., BEREZOVSKAYA, A., & LIPINSKI, R. E. (2007). Desiring the muscular ideal: Men's body satisfaction in the United States, Ukraine, and Ghana. *Psychology of Men & Masculinity*, 8(2), 103–117. <https://doi.org/10.1037/1524-9220.8.2.103>

GACCI, M. EARDLEY I, GIULIANO F, HATZICHRISTOU D, KAPLAN SA, MAGGI M, MCVARY KT, MIRONE V, PORST H, ROEHRBORN CG. Critical analysis of the relationship between sexual dysfunctions and lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia. *Eur. Urol.* 60, 809–825 (2011).

GANGOLLI SD, VAN DEN BRANDT PA, FERON VJ, JANZOWSKY C, KOEMAN JH, SPEIJERS GJ, SPIEGELHALDER B, WALKER R, WISNOK JS. Nitrate, nitrite and N-nitroso compounds. *Eur J Pharmacol* 1994; 292: 1–38

GIUGLIANO, F. ESPOSITO, K. DIPALO, C. CIOTOLA, M. GIUGLIANO, G. MARFELLA, R. D'ARMIENTO, M. GIUGLIANO, D. Erectile dysfunction associates with endothelial dysfunction and raised proinflammatory cytokine levels in obese men. *J Endocrinol Invest.* 2004 Jul-Aug;27(7):665-9. DOI: 10.1007/BF03347500

GOSWAMI S.K., M. VISHWANATH, S.K. GANGADARAPPA, R. RAZDAN, M.N. INAMDAR. Efficacy of ellagic acid and sildenafil in diabetes-induced sexual dysfunction, *Pharmacogn. Mag.* 10 (2014) S581–7

GOSWAMI S.K., S.K. GANGADARAPPA, M. VISHWANATH, R. RAZDAN, R. JAMWAL, N. BHADRI, M.N. INAMDAR. Antioxidant potential and ability of phloroglucinol to decrease formation of advanced glycation end products increase efficacy of sildenafil in diabetes induced sexual dysfunction of rats, *Sex. Med.* 4 (2016) e104–e112.

GOVONI, M.; JANSSON, E.A.; WEITZBERG, E.; LUNDBERG, O.J. The increase in plasma nitrite after a dietary nitrate load is markedly attenuated by an antibacterial mouthwash. Volume 19, Issue 4, December 2008, Pages 333-337. *Nitric Oxide.* <https://doi.org/10.1016/j.niox.2008.08.003>

GREBOW, J. New Polyphenol, Saffron Ingredient Targets Erectile Dysfunction, Nutritional Outlook, 2012 <http://www.nutritionaloutlook.com/herbsbotanicals/new-polyphenol-saffron-ingredient-targets-erectiledysfunction>. Acesso: 30/01/2020

HAWLEY, J. A., HARGREAVES, M., JOYNER, M. J. & ZIERATH, J. R. Integrative biology of exercise. *Cell* 159, 738–749 (2014).

HOLLMAN, PCH. Absorption bioavailability, and metabolism of flavonoids, *Pharm. Biol.* 42 (2004) 74–83.

HUGHAN, KARA S.; WENDELL, STACY GELHAUS; DELMASTRO-GREENWOOD, MEGHAN; HELBLING, NICOLE; COREY, CATHERINE; BELLAVIA, LANDON; POTTI, GOPAL; GRIMES, GEORGE; GOODPASTER, BRET; KIM-SHAPIRO, DANIEL B.; SHIVA, SRUTI; FREEMAN, BRUCE A.; GLADWIN, MARK T. Conjugated linoleic acid modulates clinical responses to oral nitrite and nitrate. *Hypertension* 70, 634–644 (2017).

IJJIMA K, FYFE V, MCCOLL KEL. Studies of nitric oxide generation from salivary nitrite in human gastric juice. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:246-52.

ISMAIL, E.A.; EL-SAKKA, A.I. Innovative trends and perspectives for erectile dysfunction treatment: a systematic review, *Arabian J. Urol.* 14 (2016) 84–93

JAMES, S.L. Role of nitric oxide in parasitic infections. *Microbiol. Rev.*, 59(4): 533-47, 1995.

JAMES, S.L. Role of nitric oxide in parasitic infections. *Microbiol.Rev.*, 59(4): 533-47, 1995

JANNINI EA, STERNBACH N, LIMONCIN E, CIOCCA G, GRAVINA GL, TRIPODI F, PETRUCCELLI I, KEIJZER S, ISHERWOOD G, WIEDEMANN B, SIMONELLI C. Health-related characteristics and unmet needs of men with erectile dysfunction: a survey in five European countries. *J Sex Med.* 2014;11(1): 40-50

JARDIN A et al. *Erectile Dysfunction*. Plymouth: Health Publications, 2000

JOBGEN, W.S. et al. Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *J Nutr Biochem.* v.17, n.9, p.571-588, Set. 2006.

KAPIL, V., KHAMBATA, R. S., ROBERTSON, A., CAULFIELD, M. J. & AHLUWALIA, A. Dietary nitrate provides sustained blood pressure lowering in hypertensive patients: a



randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension* 65, 320–327 (2015).

KINGWELL, B.A. Nitric oxide-mediated metabolic regulation during exercise: effects of training in health and cardiovascular disease. *FASEB J.* v.14, n.12, p. 1685-1696.

LEPORI, M.; SARTORI, C.; TRUEB, L.; OWLYA, R.; NICOD, P.; SCHERRER, U. Haemodynamic and sympathetic effects of inhibition of nitric oxide synthase by systemic infusion of NG-monomethyl-L-arginine into humans are dose dependent. *J Hypertens* 1998; 16: 519–523

LEUNGWATTANAKIJ, S.; BIVALACQUA, T.J.; USTA, M.F.; YANG, D.Y.; HYUN, J.S.; CHAMPION H.C.; ABDEL-MAGEED, A.B.; HELLSTROM, W.J. Cavernous neurotomy causes hypoxia and fibrosis in rat corpus cavernosum. *J. Androl.* 24, 239–245 (2003).

LIDDER, S. AND WEBB, A.J. (2013), Vascular effects of dietary nitrate. *Br J Clin Pharmacol*, 75: 677-696. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04420.x

LIZZA EF, ROSEN RC. Definition and classification of erectile dysfunction: report of the nomenclature committee of the International Society of Impotence Research. *Int J Impot* 1999; 11: 141–143

LJUBCIC, V.; HOOD, D.A. Kinase-specific responsiveness to incremental contractile activity in skeletal muscle with low and high mitochondrial content. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* v. 295, n.1, p.195-204, Jul. 2008.

LUE. T.F. Erectile dysfunction. *N Engl J Med* 2000;342:1802-1

MACDONALD, A. A., HERBISON, G. P., SHOWELL, M. & FARQUHAR, C. M. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 16, 293–311 (2009).

MARTIN-MORALES A, HARO JM, BEARDSWORTH A, BERTSCH J, KONTODIMAS S; EDOS GROUP. Therapeutic effectiveness and patient satisfaction after 6 months of treatment with tadalafil, sildenafil, and vardenafil: results from the erectile dysfunction observational study (EDOS). *Eur Urol.* 2007;51(2):541-550, discussion 550.

MIRVISH SS. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett* 1995;93:17-48.

MOHAMED T.A.A., M. TAREK, R. AMEEN, M. TAYMOUR, H.F. HANAN, H.A. HANAN, R. LAILA, S. DINA, S. AMIRA, A. AL-MALKI, R. EL-SHAFIEY. Effects of a water-soluble curcumin protein conjugate versus pure curcumin in a diabetic model of erectile dysfunction, *J. Sex. Med* 9 (2012) 1815–1833.

MONCADA I., CUZIN B. Clinical efficacy and safety of Vitaros©/Virirec© (Alprostadil cream) for the treatment of erectile dysfunction. *Urologia*. 2015 Apr-Jun;82(2):84-92. doi: 10.5301/uro.5000116. Epub 2015 Mar 3.

MONCADA, S.; BOLANOS, J. P. Nitric oxide, cell bioenergetics and neurodegeneration. *J Neurochem*. v.97, n.6, p.1676-1689, Jun.2006.

MONTENEGRO MF, SUNDQVIST ML, LARSEN FJ, ZHUGE Z, CARLSTRÖM M, WEITZBERG E, LUNDBERG JO. Blood pressure-lowering effect of orally ingested nitrite is abolished by a proton pump inhibitor. *Hypertension* 69, 23–31 (2017).

MOREIRA SG JR, BRANNIGAN RE, SPITZ A, OREJUELA FJ, LIPSHULTZ LI, KIM ED. Side-effect profile of sildenafil citrate (Viagra) in clinical practice. *Urology*. 2000 Sep 1;56(3):474-6.

MOREIRA, E. D. LISBOA, C.F; DIAMANT, A; NICOLOSI, A; GLASSER, D.B. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: results from a populationbased cohort study in Brazil. *Urology* 61, 431–436 (2003). [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(02\)02158-1](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(02)02158-1)

MORELLI, A. CORONA G, FILIPPI S, AMBROSINI S, FORTI G, VIGNOZZI L, MAGGI M. Which patients with sexual dysfunction are suitable for testosterone replacement therapy? *J. Endocrinol. Invest*. 30, 880–888 (2007).

Morley, J. E., Perry, H. M. III, Kevorkian, r. T. & Patrick, P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 53, 424–429 (2006).

MOWAT C, CARSWELL A, WIRZ A et al. Omeprazole and dietary nitrate independently affect levels of vitamin C and nitrite in gastric juice. *Gastroenterology* 1999;116:813-22.

MOYNA, N. M. & THOMPSON, P. D. The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol. Scand.* 180, 113–123 (2004)

NEVES D., M. ASSUNÇÃO, F. MARQUES, J.P. ANDRADE, H. ALMEIDA. Does regular consumption of green tea influence expression of vascular endothelial growth factor and its receptor in aged rat erectile tissue? Possible implications for vasculogenic erectile dysfunction progression, *AGE* 30 (2008) 217–228.

NG CF, WONG A, CHENG CW, CHAN ES, WONG HM, HOU SM. Effect of vardenafil on blood pressure profile of patients with erectile dysfunction concomitantly treated with doxazosin gastrointestinal therapeutic system for benign prostatic hyperplasia. *J Urol.* 2008;180(3):1042-6. Epub 2008 Jul 17.

NIH Consensus Conference on Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA* 1993;270:83-90

OBOH G., A.O. ADEMILUYI, A.O. ADEMOSUN, T.A. OLASEHINDE, S.I. OYELEYE, A.A. BOLIGON, M.L. ATHAYDE, Phenolic extract from *Moringa oleifera* leaves inhibits key enzymes linked to erectile dysfunction and oxidative stress in rats' penile tissues, *Biochem. Res. Int.* 2015 (2015)

PADMA-NATHAN H, HELLSTROM WJ, KAISER FE, LABASKY RF, LUE TF, NOLTEN WE. Treatment of men with erectile dysfunction with transurethral alprostadil. Medicated Urethral System for Erection (MUSE) Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:1-7

PALMAS A, COELHO MF, CARDOSO P, FONSECA J. Prótese peniana maleável: avaliação do grau de satisfação do doente e da parceira – experiência do Serviço de Urologia do Hospital Fernando Fonseca no período de 2005 a 2008. *Acta Urol.* 2009;26(1):13-8. Disponível em: <http://www.apurologia.pt/acta/1-2009/prot-pen-mal.pdf>.

Pathophysiological role of the renin–angiotensin system on erectile dysfunction, *Eur. J. Clin. Invest.* 43 (2013) 978–985

PRASAD K. Resveratrol, wine, and atherosclerosis, *Int. J. Angiol.* 21 (2012) 7–18

PRIETO, D. Physiological regulation of penile arteries and veins. *Int. J. Impot. Res.* 20, 17–29 (2008)

RAJASEKARAN M., S. WHITE, A. BAQUIR, W. WILKES. Rho-kinase inhibition improves erectile function in aging male brown-Norway rats, *J. Androl.* 26 (2005) 182–188

RONAY, R. & HIPPEL, W. V. The presence of an attractive woman elevates testosterone and physical risk taking in young men. *Soc. Psychol. Personal. Sci.* 1, 57–64 (2010)

ROSALBA-DE R.M., F. KORKES, J.P. ZAMBON. Erectile dysfunction etiological factors. in: K. Nunes (Ed.), *Erectile Dysfunction- Disease-Associated Mechanisms and Novel Insights into Therapy*, InTech, 2012.

ROSEN, R.C. Psychogenic Erectile Dysfunction: Classification And Management. *Urologic Clinics of North America* Volume 28, Issue 2, 1 May 2001, Pages 269-278  
[https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70137-3](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70137-3)

RUSSWURM, M.; KOESLING, D. Isoforms of NO-sensitive guanylyl cyclase. *Mol Cell Biochem.* v.230, n.1-2, p.159-164, Jan.2002.

SAKAI Y., H. MASUDA, K. KIHARA, E.M.I. KUROSAKI, Y. YAMAUCHI, H. AZUMA. Involvement of increased arginase activity in impaired cavernous relaxation with aging in the rabbit, *J. Urol.* 172 (2004) 369–373

SANTABARBARA, N. J., WHITWORTH, J. W. & CICCOLO, J. T. A systematic review of the effects of resistance training on body image. *J. Strength Cond. Res.* 31, 2880–2888 (2017)

SCALBERT A., MORAND C., MANACH C., REMESY C. Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health, *Biomed. Pharmacother.* 56 (2002) 82

SCHRAMM DD, J.F. WANG, R.R. HOLT, J.L. ENUNSA, J.L. GONSALVES, S.A. LAZARUS, H.H. SCHMITZ, J.B. GERMAN, C.L. KEEN, Chocolate procyanidins decrease leukotrieneprostacyclin ratio in humans and human aortic endothelial cells, *Am. J. Clin. Nutr.* 73 (2001) 36–40

SEFTEL, A. Testosterone replacement therapy for male hypogonadism: part III. Pharmacologic and clinical profiles, monitoring, safety issues, and potential future agents. *Int. J. Impot. Res.* 19, 2–24 (2007)

SILVA, A. B., SOUSA, N., AZEVEDO, L. F. & MARTINS, CP. Physical activity and exercise for erectile dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 51, 1419–1424 (2017).

STAHL, S. M. *Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Applications*, Cambridge University Press: New York, 2000, p. 539.

STANISLAVOV, R.; NIKOLOVA, V. Treatment of Erectile Dysfunction with Pycnogenol and L-arginine, *Journal of Sex & Marital Therapy*, 2003. 29:3, 207-213, DOI: 10.1080/00926230390155104

SUZUKI H, IJIMA K, MORIYA A et al. Conditions for acid catalysed luminal nitrosation are maximal at the gastric cardia. *Gut* 2003;52:1095-101.

TAMOLA, J.H.; CHITALEY, K. Type 2 Diabetes Mellitus and Erectile Dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine* Volume 6, Issue 4, April 2009, Pages 916-926. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2008.01116.x>

THOMAS, J. A. *Jpn. J. Pharmacol.* 2002, 89, 101.

TODA, N.; KAZUHEDE, A.; OKAMURA, T. Nitric oxide and penile erectile function. *Pharmacology & Therapeutics* 106 (2005) 233– 266.

VITRAC X., J.P. MONI, J. VERCAUTEREN, G. DEFFIEUX, J.M. MÉRILLON. Direct liquid chromatography analysis of resveratrol derivatives and flavanonols in wines with absorbance and fluorescence detection, *Anal. Chim. Acta* 458 (2002) 103-110

WAGNER, G., FUGL-MEYER, K. & FUGL-MEYER, A. Impact of erectile dysfunction on quality of life: patient and partner perspectives. *Int J Impot Res* 12, S144–S146 (2000). <https://doi.org/10.1038/sj.ijir.3900594>

WALKER R. Nitrates, nitrites and N-nitroso compounds: a review of the occurrence in food and diet and the toxicological implications. *Food Addit Contam* 1990;7:717-68.

Wang, C. et al. Investigation, treatment, and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA, and ASA recommendations. *Eur. Urol.* 55, 121–130 (2009).

WANG, C., NIESCHLAG, E., SWERDLOFF, R., BEHRE, H. M., HELLSTROM, W. J., GOOREN, L. J., KAUFMAN, J. M., LEGROS, J. J., LUNENFELD, B., MORALES, A., MORLEY, J. E., SCHULMAN, C., THOMPSON, I. M., WEIDNER, W., & WU, F. C. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations. *European journal of endocrinology*, 159(5), 507–514. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0601>. (2008).

WARBURTON, D. E. & BREDIN, S. S. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Curr. Opin. Cardiol.* 32, 541–556 (2017).

WOERTMAN, L. & VAN DEN BRINK, F. Body image and female sexual functioning and behavior: a review. *J. Sex. Res.* 49, 184–211 (2012).

WOLZT, M. et. al. Biochemical characterization of S-nitrosohemoglobin. Mechanisms underlying synthesis, NO release, and biological activity. *J Biol Chem.* v. 274, n.41, p.28983-28990, Out.1999.

WU, G.; MORRIS JR, S. M. Arginine metabolism: nitric oxide and beyond. *Biochem J*, v. 336, n.1, p. 1-17, Nov.1998

X. Wu, G. Cao, R.L. Prior, Absorption and metabolism of anthocyanins in elderly women after consumption of elderberry or blueberry, *J. Nutr.*132 (2005) 1865– 1871

YAFI, F.A.; JENKINS, L.; ALBERSEN, M.; CORONA, G.; ISIDORI, A.M.; GOLDFARB, S.; MAGGI, M.; NELSON, C.J.; PARISH, S.; SALONIA, A.; TAN, R.; MULHALL, J.P.; HELLSTROM, W.J. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Feb 4;2:16003. doi: 10.1038/nrdp.2016.3.

YU W., Z. WAN, X. QIU, Y. CHEN, D. YU-TIAN, Y. DAI, Resveratrol an activator of SIRT1, restores erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats, *Asian J. Androl.* 15 (2013) 646–651

ZAGO, A.S., ZANESCO, A. Nitric Oxide, Cardiovascular Disease and Physical Exercise. *Arq Bras Cardiol.* v.87, n.6, p.e227-233, Dez.2006.

ZAMANI, P. RAWAT D, SHIVA-KUMAR P, GERACIS, BHUVA R, KONDA P, DOULIAS PT, ISCHIROPOULOS H, TOWNSEND RR, MARGULIES KB, CAPPOLA TP, POOLE DC,

CHIRINOS JA. Effect of inorganic nitrate on exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 131, 371–380 (2015)

ZHANG, Q.; RADISAVLJEVIC, M.B.; SIROKY, K.; AZADZOI K.M. Dietary antioxidants improve arteriogenic erectile dysfunction, *Int. J. Androl.* 33 (2010) 1–11