

**FACULDADE VALE DO CRICARÉ
MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIA,
TECNOLOGIA E EDUCAÇÃO**

JOSIMÁ LIMA OLIVEIRA

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DOS INIBIDORES DA FOSFODIASTERASE
TIPO 5 NO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA
NO MUNICÍPIO DE PRESIDENTE KENNEDY-ES**

SÃO MATEUS-ES

2021

JOSIMÁ LIMA OLIVEIRA

SEGURANÇA E EFICÁCIA DOS INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE
TIPO 5 NO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL MASCULINA
NO MUNICÍPIO DE PRESIDENTE KENNEDY-ES

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Ciência, Tecnologia e Educação da Faculdade Vale do Cricaré, como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Mestre em Ciência, Tecnologia e Educação.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Rodrigues

SÃO MATEUS-ES

2021

Autorizada a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na publicação

Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Educação

Faculdade Vale do Cricaré – São Mateus – ES

O48s

Oliveira, Josimá Lima.

Segurança e eficácia dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 no tratamento da disfunção erétil masculina no município de Presidente Kennedy - ES / Josimá Lima Oliveira – São Mateus - ES, 2021.

87 f.: il.

Dissertação (Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Educação) – Faculdade Vale do Cricaré, São Mateus - ES, 2021.

Orientação: prof. Dr. Daniel Rodrigues.

1. Impotência sexual – epidemiologia - Brasil. 2. Fosfodiesterases – inibidores – Uso terapêutico. 3. Disfunção erétil - Tratamento. 4. Presidente Kennedy - ES. I. Rodrigues, Daniel. II. Título.

CDD: 616.6

Sidnei Fabio da Glória Lopes, bibliotecário ES-000641/O, CRB 6ª Região – MG e ES

JOSIMÁ LIMA OLIVEIRA

**SEGURANÇA E EFICÁCIA DOS INIBIDORES DA
FOSFODIASTERASE TIPO 5 NO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO
ERÉTIL MASCULINA NO MUNICÍPIO DE PRESIDENTE
KENNEDY - ES**

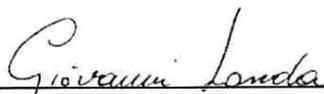
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência, Tecnologia e Educação da Faculdade Vale do Cricaré (FVC), como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciência, Tecnologia e Educação, na área de concentração Ciência, Tecnologia e Educação.

Aprovada em 09 de novembro de 2021.

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof. Dr. Daniel Rodrigues Silva
Faculdade Vale do Cricaré (FVC)
Orientador



Prof. Dr. Giovanni Guimarães Landa
Faculdade Vale do Cricaré (FVC)



Profa. Dra. Mayara Medeiros de Freitas Carvalho
Centro Universitário de Caratinga (UNEC)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela dádiva da vida e por me permitir realizar tantos sonhos nesta existência. Obrigado por me permitir errar, aprender e crescer, por Sua eterna compreensão e tolerância, por Seu infinito amor, pela Sua voz “invisível” que não me permitiu desistir e principalmente por ter me dado uma família tão especial. A Maria, Mãe e Serva, por iluminar sempre minha caminhada, enfim, obrigado por tudo.

Ao Prof. Daniel Rodrigues, pela orientação, competência, profissionalismo e dedicação tão importantes. Obrigado por acreditar em mim e pelos tantos elogios e incentivos. Tenho certeza que não chegaria neste ponto sem o seu apoio. Você foi e está sendo muito mais que orientador: para mim será sempre mestre e amigo.

À Banca de Qualificação, pelas considerações valiosas proferidas até aqui.

À minha mãe Maria deixo um agradecimento especial, por todas as lições de amor, companheirismo, amizade, caridade, dedicação, abnegação e compreensão. Sinto-me orgulhoso e privilegiado por tê-la como mãe. E à minha irmã Lusiane e meu cunhado Thiago, sempre prontos a me apoiarem em tudo nesta vida, o meu muito obrigado!

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta dissertação, o meu sincero agradecimento.

Só quem carrega o próprio balde sabe o valor de cada gota de água.

Daniel Azevedo.

RESUMO

OLIVEIRA. Josimá Lima. **Segurança e eficácia dos inibidores da fosfodiasterase tipo 5 no tratamento da disfunção erétil masculina no município de Presidente Kennedy-ES.** 87f. Dissertação (Mestrado Profissional em Ciência, Tecnologia e Educação) – Faculdade Vale do Cricaré, São Mateus, 2021.

Esta pesquisa buscou problematizar de que forma a administração dos inibidores da PDE5-i pode melhorar a resposta erétil e endotelial em indivíduos que anteriormente não respondiam a outros tipos de medicação no município de Presidente Kennedy-ES, como forma de suscitar soluções para enfrentar a problemática. Como objetivo essa dissertação procurou fornecer uma abordagem da literatura sobre a fisiopatologia da DE e a eficácia dos inibidores da PDE5-i para seu tratamento no município de Presidente Kennedy-ES. Por fim, como produto educativo desenvolveu um folder informativo destinado aos profissionais da área da saúde com orientações e sugestões de atividades para serem utilizadas na prática diária e abordagem estratégica da fisiopatologia da DE masculina e a eficácia e segurança dos inibidores da PDE5-i disponíveis no tratamento masculino. A justificativa pela escolha do tema se deu pela necessidade de se revisar a epidemiologia e fisiopatologia da DE e focar a administração dos inibidores da iF5 como uma resposta erétil e endotelial em indivíduos no município de Presidente Kennedy-ES que anteriormente não respondiam a outros tipos de medicação, suas características, eficácia e perfis de segurança, para aprofundar assim o debate acadêmico neste campo. A pesquisa do tipo qualitativa, associada à pesquisa ação, com um estudo de caso descritivo e exploratório e teve como sujeitos 100 (cem) indivíduos com idade entre 28 e 58 anos para levantamento dos dados necessários, por meio de questionário semiestruturado, para identificar se a administração desses inibidores pode melhorar a resposta erétil e endotelial em homens que anteriormente não respondiam aos regimes sob demanda, e assim abrir um novo cenário no tratamento desses indivíduos com DE e comorbidades. Concluiu-se, da análise dos dados e reflexões sobre as respostas apresentadas pelos sujeitos que, mesmo com os grandes avanços na compreensão da fisiologia da ereção peniana e da fisiopatologia da DE, além do aumento nas farmacoterapias disponíveis, ela continua sendo um importante problema de saúde masculina global, uma condição com um impacto na qualidade de vida e autoestima dos pacientes e parceiros.

Palavras-chave: Disfunção erétil. Inibidores da PDE5-i. Resposta erétil.

ABSTRACT

OLIVEIRA. Josimá Lima. **Safety and efficacy of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the treatment of male erectile dysfunction in the city of Presidente Kennedy-ES.** 87f. Dissertation (Professional Masters in Science, Technology and Education) – Faculdade Vale do Cricaré, São Mateus, 2021.

This research sought to discuss how the administration of PDE5-i inhibitors can improve the erectile and endothelial response in individuals who previously did not respond to other types of medication in the city of Presidente Kennedy-ES, as a way to raise solutions to face the problem. As an objective, this dissertation sought to provide a literature approach on the pathophysiology of ED and the efficacy of PDE5-i inhibitors for its treatment in the city of Presidente Kennedy-ES. Finally, as an educational product, it developed an informative folder for health professionals with guidelines and suggestions for activities to be used in daily practice and strategic approach to the pathophysiology of male ED and the efficacy and safety of PDE5-i inhibitors available in the male treatment. The reason for choosing the topic was the need to review the epidemiology and pathophysiology of ED and focus on the administration of iF5 inhibitors as an erectile and endothelial response in individuals in the city of Presidente Kennedy-ES who previously did not respond to other types of medication, its characteristics, efficacy and safety profiles, to deepen the academic debate in this field. The qualitative research, associated with action research, with a descriptive and exploratory case study, had as subjects 100 (one hundred) individuals aged between 28 and 58 years to collect the necessary data, through a semi-structured questionnaire, to identify whether the administration of these inhibitors may improve the erectile and endothelial response in men who previously did not respond to on-demand regimens, and thus open a new scenario in the treatment of these individuals with ED and comorbidities. It was concluded, from the analysis of the data and reflections on the responses presented by the subjects that, despite the great advances in the understanding of the physiology of penile erection and the pathophysiology of ED, in addition to the increase in available pharmacotherapies, it remains an important problem of overall male health, a condition with an impact on the quality of life and self-esteem of patients and partners.

Keywords: Erectile dysfunction. PDE5-i inhibitors. Erectile response.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 DO PROBLEMA AOS OBJETIVOS DA PESQUISA	13
1.2 JUSTIFICATIVA	14
2 DISCUSSÕES TEÓRICAS	17
2.1 A FISIOPATOLOGIA DA EREÇÃO.....	22
2.2 O PROCESSO EPIDEMIOLÓGICO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL	27
2.2.1 Uma nova classificação das causas da disfunção erétil	29
2.2.2 O sistema endócrino como causa orgânica central de disfunção erétil	32
2.2.3 Sistema Neurogênico e Patogênico	35
2.2.4 O impacto do álcool, tabagismo drogas na disfunção erétil	37
2.3 DIFERENTES PERFIS E USO CLÍNICO DE INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5	38
2.3.1 Citrato de Sildenafil	40
2.3.2 Cloridrato de Vardenafila	45
2.3.3 Tadalafila	49
3 METODOLOGIA	54
3.1 SUJEITOS DA PESQUISA E COLETA DE DADOS	56
3.2 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS DADOS	57
4 O PRODUTO EDUCATIVO	58
4.1 OBJETIVOS	58
4.1.1 Objetivo Geral	58
4.1.2 Objetivos específicos	59
4.2 JUSTIFICATIVA	59
4.3 METODOLOGIA.....	60
4.4 CONCLUSÃO.....	60
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	62
5.1 UM OLHAR SOBRE O PACIENTE COM DISFUNÇÃO ERÉTIL	64
5.2 DA ANÁLISE	68
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	70
REFERÊNCIAS	73

APÊNDICE I ROTEIRO DE ENTREVISTA SEMIESTRUTURADA PARA OS INDIVÍDUOS DO SEXO MASCULINO SUJEITOS DESTA PESQUISA	82
APÊNDICE II PRODUTO EDUCATIVO / PRODUTO FINAL	85

1 INTRODUÇÃO

Aversa et al. (2004) destacam que a disfunção erétil (DE) tem patogênese multifatorial, com componentes neurológicos, vasculares, endocrinológicos e psicogênicos descritos. No entanto, cerca de 50-85% da população com DE relata a presença de uma ou mais comorbidades, ou seja, hipertensão, diabetes, doença cardiovascular e dislipidemia que prejudicam a função endotelial e a ereção, um evento basicamente vascular que necessita de um endotélio intacto para ocorrer.

Portanto a DE pode ser considerada como a manifestação clínica de uma doença que afeta a circulação peniana como parte de um distúrbio vascular generalizado devido à aterosclerose. Drogas ativas por via oral, ou seja, inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5-i), são um grupo de drogas sob demanda licenciadas para tratamento de disfunção erétil e parecem oferecer vantagens sobre as terapias anteriores em termos de facilidade de administração e custo, e agora são amplamente defendidas como terapia de primeira linha (YUAN ET AL., 2013).

Andersson et al. (2009) ensinam que a DE é definida como a incapacidade consistente ou recorrente de um homem de atingir e/ou manter uma ereção peniana suficiente para o desempenho sexual. Nos últimos anos, os mecanismos fisiopatológicos da ereção foram parcialmente esclarecidos e a maquinaria molecular dos componentes celulares do corpo cavernoso foi amplamente investigada.

Aversa et al. (2005) lembram que a regulação da tumescência peniana dentro do corpo cavernoso envolve um equilíbrio entre fatores de contração e relaxamento que regulam o estado funcional das células do músculo liso peniano. Estudos recentes têm destacado a importância de novos fatores reguladores parácrinos e agentes farmacológicos disponíveis no arsenal do especialista que são direcionados para modular a função desses mediadores da ereção.

Jardin et al (2009) lembram que a DE teve, nos últimos anos, os mecanismos fisiopatológicos da ereção parcialmente esclarecidos e a maquinaria molecular dos componentes celulares do corpo cavernoso amplamente investigada. Para Montoersi et al. (2010) a ereção se trata de um evento vascular

e o pênis é um órgão vascular, deve haver um endotélio intacto para que ocorra uma ereção.

Aversa et al. (2004) lembram ainda da importância de novos fatores reguladores e agentes farmacológicos disponíveis no arsenal do especialista que são direcionados para modular a função desses mediadores da ereção. Agora é bem entendido que a DE masculina é mais um sintoma do que uma doença; por essa razão, em um futuro próximo, tanto os clínicos gerais quanto os especialistas em medicina interna teriam que interagir com a medicina sexual.

Muitos estudos epidemiológicos subestimam as verdadeiras dimensões do problema devido aos constrangimentos ou estigma associados à DE, pois esses indivíduos podem apresentar diminuição da autoimagem e da autoestima, ansiedade e medo de rejeição e até depressão como fatores psicogênicos, além de terem no envelhecimento um fator de risco e condições patológicas comumente encontradas no envelhecimento masculino (diabetes, hipertensão, aterosclerose, doença cardiovascular, etc.), bem como doenças crônicas (esclerose sistêmica, artrite, insuficiência renal e hepática, doença pulmonar obstrutiva, etc.) representam outras causas de disfunção erétil orgânica e costumam ser tratados com medicamentos que podem interferir na função sexual central e/ou periférica (YUAN ET AL., 2013).

Apesar da consciência da importância dos fatores psicogênicos como causa da DE, pouco se sabe sobre seu impacto e o efeito do tratamento subsequente na vida e no bem-estar dos pacientes, assim como pouca atenção tem sido dada ao seu impacto psicológico e seu tratamento subsequente. Apesar dos vários estudos com foco na qualidade de vida desses indivíduos, muitos deles usaram questionários que ofereciam uma série de afirmações ou perguntas fechadas sobre os efeitos da impotência nos entrevistados, mas com uma falta geral de sensibilidade aos sentimentos dos homens (ALTHOF, 2012).

Feldman et al. (2004), por exemplo, em seu estudo sobre o envelhecimento masculino mencionaram os sentimentos de alguém com disfunção erétil apenas de forma superficial, afirmando que "*um homem que experimentou um padrão recente de disfunção erétil pode estar ansioso, deprimido e falta de autoestima e autoconfiança.*" Da mesma forma, a pesquisa de Melman e Gingell com mais de 400 estudos da epidemiologia da impotência e disfunção erétil concluiu que "[...] a

disfunção erétil é uma condição comum” e “[...] tem um impacto negativo na qualidade de vida”, com pouca explicação de qual é o impacto.

No entanto, alguns estudos sugerem que a condição tem um considerável efeito psicológico e social. Althof et al. (2012) citam como exemplo pesquisa realizada pela *Sexual Dysfunction Association* ao relatar que 62% dos participantes de sua pesquisa online sentiram que a disfunção erétil reduziu sua autoestima; 29% disseram que os relacionamentos foram afetados; e 21% relataram que o relacionamento terminou como consequência direta. O impacto é agravado por um estigma social considerável, com a impotência como fonte de piadas, limitando a extensão em que homens com disfunção erétil podem confiar nos outros ou procurar profissionais de saúde para tratamento.

Em 1998, o primeiro tratamento oral para a disfunção erétil, um inibidor da fosfodiesterase chamado sildenafil (Viagra), tornou-se disponível. A suposição de que o sildenafil era uma "cura" para a disfunção erétil gerou grandes expectativas para o tratamento, sustentado por altos níveis de interesse da mídia por meio da televisão, da imprensa tradicional e da internet. No entanto, nem todos os homens acham que os comprimidos funcionam com sucesso, potencialmente gerando mais preocupações psicossociais (LEXCHIN, 2006).

Dessa forma, é preciso se dar um pouco mais de atenção e determinar com mais clareza o impacto que a disfunção erétil tem na autoestima, nos relacionamentos e no bem-estar do homem, bem como explorar as expectativas do tratamento e o impacto de seu sucesso ou fracasso na moral do indivíduo.

Ventimiglia et al. (2016) citam ainda o estilo de vida incorreto (síndrome metabólica, tabagismo, álcool ou abuso de drogas) como fatores que podem contribuir para o aparecimento desta doença, assim como o trauma pélvico ou cirurgia que também afeta o sistema nervoso ou interfere no suprimento de sangue ao pênis está associado ao aumento da incidência de DE.

Yafi et al. (2016) lembram que os iF5 revolucionaram a gestão da DE, uma vez que pareciam oferecer vantagens sobre outras abordagens médicas em termos de facilidade de administração e custos, e o tratamento medicamentoso oral com iF5 é agora amplamente defendido como terapia de primeira linha.

Esses agentes atuam potencializando a ação do óxido nítrico intracavernoso, levando a uma ereção mais sustentada. O sildenafil foi o primeiro

iF5 a ser lançado e foi amplamente estudado. Mais recentemente, dois outros agentes, vardenafil e tadalafil, foram introduzidos. Todos esses medicamentos têm se mostrado eficazes em uma ampla gama de etiologias de DE e melhoram a função erétil, a penetração e a manutenção da ereção, resultando em relações sexuais mais bem-sucedidas (YAFI ET AL., 2016).

Glina et al. (2009) ressaltam que os efeitos desses medicamentos são maiores em doses mais altas. O sildenafil e o vardenafil são agentes de ação curta, enquanto o tadalafil é de ação prolongada, permitindo ao usuário mais flexibilidade no planejamento da atividade sexual. Embora as várias classes de iF5 apresentem diferença em relação à seletividade e perfis farmacocinéticos, sua eficácia e segurança são quase comparáveis em amplas populações de homens com DE.

Entretanto, antes de se aprofundar mais no desenvolvimento desse estudo detalharei aqui minha vida acadêmica e o caminho desenhado ao longo da minha carreira na educação.

Natural de Presidente Kennedy-ES e filho de uma família de três irmãos estudei o Ensino Fundamental e Médio na rede pública deste município onde, com muito esforço, consegui, em 2008, após prestar o Exame Nacional do Ensino Médio (ENEM) uma vaga no Centro Universitário São Camilo-ES, uma bolsa integral em Química.

Em 2012, após prestar novo vestibular na mesma faculdade, iniciei o curso de Farmácia, uma graduação que uso para exercer minha atual profissão de Farmacêutico Bioquímico e Responsável Técnico por um Estabelecimento de Saúde do município, além de Professor de Química na Rede Estadual de Ensino.

As especializações, que somam ao todo dez, são distribuídas da seguinte forma: quatro delas na área Educacional e seis na área da saúde, de onde se destaca a especialização em Epidemiologia na UFES, concluída em 2018.

E nesse ano de 2020, somado à vontade incansável de me aperfeiçoar profissionalmente, me deparei com uma concorrência inevitável em minha área de atuação, momento em que decidi então retornar à sala de aula com os objetivos de enriquecer meus conhecimentos e me qualificar um pouco mais para o mercado de trabalho. Assim ingressei no Mestrado Profissional em Ciência,

Tecnologia e Educação da Vale do Cricaré, sendo aprovado em primeiro lugar, e iniciando o curso cheio de expectativas.

E na busca pela sonhada qualificação profissional, e conseqüentemente ampliação dos meus horizontes dentro da educação, foi desenvolvido esse estudo que busca, de forma objetiva fornecer uma abordagem da literatura sobre a fisiopatologia da disfunção erétil e a eficácia e segurança dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 disponíveis no tratamento de indivíduos no município de Presidente Kennedy-ES.

Como implicação prática intenta-se auxiliar os profissionais da saúde desse município no intuito de fornecer uma abordagem sobre a fisiopatologia da disfunção erétil e a forma de usar os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 disponíveis na abordagem de indivíduos com essa doença, apontando suas características de eficácia e segurança e diferentes implicações.

Assim este estudo visa contribuir lançando luz sobre as devidas orientações e sugestões de ações que possam ser utilizadas na prática diária para se abordar estrategicamente a fisiopatologia da disfunção erétil e a eficácia e segurança dos inibidores da PDE5-i disponíveis no seu tratamento.

E é por acreditar em um novo cenário de mais informação sobre a epidemiologia e fisiopatologia da disfunção erétil com foco na administração dos PDE5-i como uma resposta erétil e endotelial em indivíduos no município de Presidente Kennedy, que anteriormente não respondiam a outros tipos de medicação, suas características, eficácia e perfis de segurança, que inicio essa caminhada de pesquisa científica.

1.1 DO PROBLEMA AOS OBJETIVOS DA PESQUISA

A disfunção erétil tem patogênese multifatorial, com componentes neurológicos, vasculares, endocrinológicos e psicogênicos descritos. No entanto, cerca de 85% da população mundial com essa doença relatam a presença de uma ou mais comorbidades como, por exemplo, hipertensão, diabetes, doença cardiovascular e dislipidemia, que prejudicam a função endotelial, e a ereção é um evento basicamente vascular que necessita de um endotélio intacto para ocorrer.

Drogas ativas por via oral, ou seja, inibidores da PDE5-i, são um grupo de drogas sob demanda licenciadas para tratamento de disfunção erétil e parecem oferecer vantagens sobre as terapias anteriores em termos de facilidade de administração e custo, e agora são amplamente defendida como terapia de primeira linha.

Nesse sentido, destaca-se aqui a problematização que este estudo pretende questionar: a administração dos inibidores da PDE5-i pode melhorar a resposta erétil e endotelial em indivíduos que anteriormente não respondiam a outros tipos de medicação?

Logo o objetivo geral desse estudo é fornecer uma abordagem da literatura sobre a fisiopatologia da disfunção erétil e a eficácia dos inibidores da PDE5-i para seu tratamento no município de Presidente Kennedy-ES.

Após a construção do objetivo geral delinear-se os seguintes objetivos específicos:

- Verificar como os inibidores da PDE5-i no tratamento da DE são mais eficazes que as terapias anteriores em relação à administração e custo;
- Descobrir se a administração crônica da PDE5-i pode melhorar a resposta erétil e endotelial em homens que anteriormente não respondiam a tratamentos anteriores de DE;
- Desenvolver um produto educativo em forma de folder informativo destinada aos profissionais da área da saúde com orientações e sugestões de atividades para serem utilizadas na prática diária e abordagem estratégica da fisiopatologia da DE masculina e a eficácia e segurança dos inibidores da PDE5-i disponíveis no tratamento masculino.

1.2 JUSTIFICATIVA

Os inibidores da PDE5-i têm demonstrado eficácia no tratamento da disfunção DE que já atingia, em 1995, cerca de 152 milhões de homens em todo o mundo e que em 2025 alcançará a marca de 320 milhões de indivíduos (MONTORSI ET AL., 2010).

A classe de medicamentos mais comumente usada para o tratamento de DE são os iF5, descobertos por acaso para induzir ereções penianas enquanto eram investigados para hipertensão e angina pectoris. Após um ensaio de registro, o iF5 original, sildenafil citrato (Viagra, Pfizer, New York), recebeu aprovação da *Food and Drug Administration* (orgão responsável pelos testes e aprovações dos medicamentos em território Americano) em 1998 como o primeiro medicamento oral para o tratamento de DE (BOOLELL ET. AL., 1996).

Desde então, outros iF5 foram investigados e da mesma forma aprovados pelo *Food and Drug Administration*, a agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos (FDA) para o gerenciamento de ED. Ao longo do tempo, os iF5 demonstraram excelente eficácia em estudos randomizados controlados por placebo, com eventos adversos relacionados ao medicamento limitados o que levou a sua ampla adoção na prática clínica. Atualmente, os iF5 são considerados terapia de primeira linha para o gerenciamento da maioria das etiologias de DE (HATZIMOURATIDIS ET AL., 2016).

Daí a justificativa para a abordagem desse tema neste estudo: a importância de se revisar a epidemiologia e fisiopatologia da DE e focar a administração dos inibidores da iF5 como uma resposta erétil e endotelial em indivíduos no município de Presidente Kennedy-ES que anteriormente não respondiam a outros tipos de medicação, suas características, eficácia e perfis de segurança.

A metodologia utilizada será uma revisão integrativa da literatura pautada nas bases de dados disponíveis do *Scientific Electronic Library Online* (Scielo), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (Bireme), e o Catálogo de teses e dissertações do repositório Capes utilizando como critérios de inclusão para a seleção da amostra artigos, dissertações e teses em português e inglês que retratassem a temática em estudo, publicados e indexados nos últimos 15 anos. Seguido a isso será realizado um estudo de caso descritivo que permitirá um aprofundamento maior da literatura sobre a fisiopatologia da disfunção erétil e a eficácia e segurança dos inibidores da PDE5-i disponíveis no seu tratamento na região de Presidente Kennedy.

Este trabalho abordará em seu capítulo 2 o referencial teórico que trará os resultados de buscas de pesquisas em repositórios/catálogos - a partir dos descritores “Inibidores da fosfodiesterase tipo 5”, “Disfunção erétil masculina” “resposta erétil masculina” utilizados individual e conjuntamente - que hospedam dissertações e teses, mais precisamente a plataforma CAPES, realizadas em dezembro de 2020, obtendo resultados que de forma direta ou indireta, terão relação com o projeto de pesquisa e dialogam com a sua proposta.

Posteriormente se buscará detalhar as verdadeiras dimensões do problema devido aos constrangimentos ou estigmas associados à DE. Esses indivíduos podem apresentar diminuição da autoimagem e da autoestima, ansiedade e medo de rejeição e até depressão como fatores psicogênicos, além de terem no envelhecimento um fator de risco e condições patológicas comumente encontradas no envelhecimento masculino (diabetes, hipertensão, aterosclerose, doença cardiovascular, etc.), bem como doenças crônicas (esclerose sistêmica, artrite, insuficiência renal e hepática, doença pulmonar obstrutiva, etc.) representam outras causas de disfunção erétil orgânica e costumam ser tratados com medicamentos que podem interferir na função sexual central e/ou periférica (YUAN ET AL., 2013).

Soma a isso a abordagem cronológica da epidemiologia da disfunção erétil, a patofisiologia da ereção, as causas da disfunção erétil masculina (listando uma nova classificação) e por fim os diferentes perfis e uso clínico de PDE5-i.

O capítulo 3 trará a metodologia utilizada neste estudo e em seguida, no capítulo 4, as discussões e resultados da pesquisa realizada relativa às orientações e metodologias utilizadas na prática diária do exercício do profissional da saúde com o propósito de fornecer uma atualização sobre a fisiopatologia da DE e como usar os diferentes PDE5-i disponíveis na abordagem de homens disfuncionais sexuais, apontando suas características de eficácia e segurança e diferentes indicações em subpopulações especiais.

E, por fim as considerações finais que revelarão que a PDE5-i de ação curta exibem realmente certa eficácia, fornecendo uma atualização sobre a fisiopatologia da DE e como usar os diferentes PDE5-i disponíveis na abordagem de homens disfuncionais sexuais, apontando suas características de eficácia e segurança e diferentes indicações em subpopulações especiais.

2 DISCUSSÕES TEÓRICAS

Neste capítulo, as discussões teóricas estão divididas em duas partes, onde a primeira trata de uma revisão de dissertações a partir de pesquisas no banco de dados do Repositório Capes e demais artigos disponíveis na rede mundial de computadores com alguma relação direta com o tema desse estudo. A segunda parte trata especificamente do referencial teórico adotado para esta pesquisa, onde apresentamos os autores que dialogam com a temática apresentada na pesquisa e que nos servirão de aporte para análise dos resultados alcançados.

Os resultados das pesquisas realizadas no Catálogo de Teses e Dissertações da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), que hospedam dissertações e teses, realizadas nos últimos vinte anos, tiveram como objetivo apontar os títulos que dialogam com a nossa proposta.

Em relação aos critérios usados na seleção dos trabalhos as buscas foram feitas utilizando os descritores “inibidores da fosfodiesterase tipo 5”, “disfunção erétil”, “tratamento da disfunção erétil” e “impotência” que foram utilizados de forma individual e depois conjuntamente. Ao se usar os descritores citados foram encontrados 27 trabalhos e selecionados desse universo, quatro relacionados no quadro 1.

A partir de buscas com base em descritores, comuns ao objetivo da pesquisa, realizou-se a seleção dos trabalhos por meio da leitura dos títulos, seus resumos e introduções para identificar aqueles que dialogam com o objetivo deste estudo e assim, estabelecer um diálogo em que se pudesse apontar os distanciamentos e aproximações com a proposta desse trabalho.

Quadro 1. Teses e Dissertações do catálogo da CAPES relacionados ao tema deste trabalho

Títulos Selecionados	Autor/Ano
Marcadores de resposta ao Sildenafil no tratamento da disfunção erétil: genes relacionados à Dimetilarginina assimétrica	AZEVEDO (2017)
A visão bioética diante do comportamento social na evolução do tratamento da disfunção erétil	ABREU (2015)
Desenvolvimento e avaliação da eficácia de novos sistemas de liberação oral de Sildenafil”	BARROS (2014)
“Um estudo sobre follow up, adesão e descontinuação da terapia farmacológica da disfunção erétil com inibidores da fosfodiesterase tipo 5 em homens com disfunção erétil em Portugal”	COSTA (2009)

Fonte: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

A disfunção erétil (DE) é a disfunção sexual masculina que já em 1995 ocorria comumente com cerca de 152 milhões de homens em todo o mundo e estima-se que atinja a marca de 320 milhões em 2025. A classe de medicamentos mais comumente usada para o tratamento da DE são os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5Is), descobertos por acaso por terem induzido ereções penianas enquanto eram investigados para hipertensão e angina de peito (HATZIMOURATIDISET AL., 2016).

Goldstein et al. (1998) lembram que após um ensaio de registro os inibidores da PDE5-i, I original, citrato de sildenafil (Viagra do laboratório norte americano Pfizer), recebeu aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) em 1998 como o primeiro medicamento oral para o tratamento da DE.

Para Chen et al. (2015), desde então, outros inibidores da PDE5-i foram investigados e da mesma forma aprovados pelo FDA para o gerenciamento da DE, demonstrando ao longo do tempo excelente eficácia em estudos randomizados controlados por placebo, com eventos adversos relacionados ao medicamento (EAs) limitados, levando à sua ampla adoção na prática clínica.

Atualmente, ressaltam Yuan et al. (2013), os inibidores da PDE5-i são considerados terapia de primeira linha para o gerenciamento da maioria das etiologias de DE, no entanto, embora a maioria dos EAs relacionados a PDE5Is sejam considerados leves e autolimitados, eles infelizmente tem contribuído para taxas significativas de abandono do tratamento.

E é exatamente nesse contexto, e à luz dessas preocupações emergentes, que esse estudo busca fornecer uma atualização oportuna e abrangente sobre a segurança de inibidores da PDE5-i para o tratamento da DE.

A Pesquisa intitulada “Marcadores de resposta ao sildenafil no tratamento da disfunção erétil: genes relacionados à dimetilarginina assimétrica”, resultado da Dissertação apresentada por Ana Maria Milanez Azevedo no ano de 2017, ao programa de pós-graduação, Mestrado, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo foi utilizada pela relevância de ter abordado em sua pesquisa a disfunção erétil (DE), uma doença relacionada com a sinalização deficiente de óxido nítrico (NO), produzido a partir da L-arginina pelas enzimas óxido nítrico sintase neuronal (nNOS), endotelial (eNOS) e induzida (iNOS).

Como objetivo buscou-se avaliar se o nível de resposta ao tratamento da DE com sildenafil pode estar associado a polimorfismos dos genes DDAH1 (rs1554597 e rs18582) e DDAH2 (rs805304 e rs805305) e, também, aos haplótipos formados por estes polimorfismos, sendo selecionados para tal 70 pacientes com DE pós-prostatectomia (DEPP) e 70 pacientes com DE clínica (DEC) e avaliada a função erétil através do questionário Índice Internacional de Função Erétil (IIEF).

No decorrer da pesquisa a autora buscou abordar as generalidades da DE, o papel do óxido nítrico na DE, a fisiologia e fisiopatia da DE, a função das enzimas DDAH1 e DDAH2 nesse processo e o tratamento da DE com sildenafil.

Na pesquisa “A visão bioética diante do comportamento social na evolução do tratamento da disfunção erétil”, da Dissertação de Ana Carolina de Abreu do ano de 2015 apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, a autora buscou analisar a Disfunção Erétil como uma condição que sempre afetou os homens, e não só um motivo para constrangimento, mas também uma questão de causa multifatorial e tem relação tanto a fatores, psicológicos, biológicos ou medicamentosos.

Por esta razão, um impacto significativo pode ser observado na qualidade de vida dos indivíduos e suas parceiras e assim associada à diminuição da autoestima, depressão, difícil relacionamento e aumento da ansiedade. Como esta questão é atualmente de caráter bioético, torna-se oportuna e necessária para ser solucionada, esta nova ciência da vida.

Assim a DE é olhada como um problema de causa multifatorial, ligada não só a fatores psicológicos, mas também orgânicos e medicamentosos que durante muito tempo vem intimidando os homens e atualmente, mesmo com as medicações e tratamentos existentes, há aqueles que ainda continuam com o incômodo sem solução.

A autora destaca a ocorrência de um desconhecimento ou descaso sobre o que é ético ou imoral, já que ao mesmo tempo em que as medicações como Viagra®, Uprima®, Cialis®, Levitra®, entre outras, tornaram-se eficientes no combate da DE, vê-se um uso indiscriminado, uma vez que os idosos passaram a ter uma vida sexual regular e os jovens, provavelmente não sofrem de DE, mas deslumbram-se com a possibilidade de oferecer um desempenho incomum às

suas parceiras. As consequências dos excessos por prazer, e o poder instantâneo do remédio, em alguns casos, tende a afastar o afeto e a preocupação com a saúde.

No estudo “Desenvolvimento e avaliação da eficácia de novos sistemas de liberação oral de sildenafil” de Rita de Cássia da Silva Ascensão Barros, do ano de 2014 do programa de Pós-Graduação, Doutorado, em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, foi realizada uma pesquisa que teve como objetivo desenvolver e caracterizar soluções orais e sistemas auto emulsionantes de citrato de sildenafil capazes de modular a absorção e a estabilidade do fármaco e permitir ajuste posológico para uso no tratamento da hipertensão arterial pulmonar (HAP) e/ou da DE.

A autora destaca a sildenafil como um potente e seletivo inibidor da enzima fosfodiesterase 5, obtido pela empresa Pfizer em 1989 - como resultado de pesquisa de novos fármacos para o tratamento da doença arterial coronariana. No entanto, no início da década de 1990, estudos clínicos demonstraram que esse fármaco não apresentou atividade antianginosa promissora, no entanto, o mesmo induzia à ereção peniana. Assim, em 1998 teve sua aprovação pelo FDA para o tratamento da DE.

Comercialmente, o sildenafil, disponível em comprimidos de 20, 25, 50 e 100 mg, alcançam a concentração plasmática máxima em cerca de uma hora e apenas cerca de 40% da dose administrada é absorvida. No tratamento da HAP em crianças e idosos faz-se necessário o ajuste posológico, que também seria uma maneira de minimizar as reações adversas dose-dependentes do uso do sildenafil na DE. A autora assim, buscou o desenvolvimento e a caracterização de soluções orais e sistemas autoemulsionantes de citrato de sildenafil capazes de modular a absorção e a estabilidade do fármaco e permitir ajuste posológico para uso no tratamento da HAP e/ou da DE.

Por fim, na pesquisa “Um estudo sobre follow up, adesão e descontinuação da terapia farmacológica da disfunção erétil com inibidores da PDE5-i em homens com disfunção erétil em Portugal”, de Vera Maria Pereira Forjaz Gouveia Costa, do ano de 2009, apresentada ao Instituto Superior de Psicologia Aplicada para obtenção de grau de Mestre na especialidade de Psicologia da Saúde, a autora buscou investigar, de forma integrada nos domínios da Psicologia da

Saúde e da Sexologia Clínica, com um delineamento descritivo e de caracterização de população, a taxa de descontinuação da farmacoterapia com inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (Viagra®, Cialis® e Levitra®) em pacientes com disfunção erétil, e identificar as razões para essa descontinuação e os fatores preditores para a adesão à farmacoterapia para cada um dos três inibidores da fosfodiesterase tipo 5, bem como compreender o tipo de follow-up realizado pelos médicos especialistas no contexto do tratamento.

Na investigação, que contemplou três análises de follow-up (aos 6, 12 e 24 meses, retrospectivamente), incluiu-se uma amostra de 300 homens com diagnóstico clínico de disfunção erétil, medicada com um inibidor da PDE5-i pelo médico especialista pelo menos 12 meses antes do início da investigação. Contataram-se os médicos especialistas para efeito de levantamento dos processos clínicos de doentes e, seguidamente, aplicaram-se três questionários de auto resposta (Questionário sócio demográfico; Questionário sobre a resposta sexual e satisfação sexual e Questionário de follow-up na DE) por e-mail, precedidos de uma carta de consentimento informado.

Após o procedimento de investigação contemplado pelas três análises de follow-up, três etapas foram contempladas: a descontinuação da farmacoterapia com inibidores da PDE5-i através do seguinte critério; de seguida procedeu-se ao levantamento dos processos clínicos dos pacientes, privilegiando questões específicas, tais como o inibidor PDE-5 prescrito, data de prescrição, número de prescrições durante o follow-up, utilização de outros fármacos ou tratamentos, mudanças de doses, complicações médicas, número de consultas e encaminhamentos para outros profissionais de saúde; e após recolher os dados acima descritos, entrar em contato com os sujeitos via telefone, todos os doentes, os que abandonaram a farmacoterapia e os que não abandonaram.

Deste modo, este estudo vem reagrupar, adicionar e adaptar as variáveis referidas nos diferentes estudos e formular uma metodologia mais concreta e abrangente. Importa referir que as investigações existentes apresentam resultados contraditórios entre si, apontando taxas de descontinuação e razões para a descontinuação dos inibidores PDE-5 díspares.

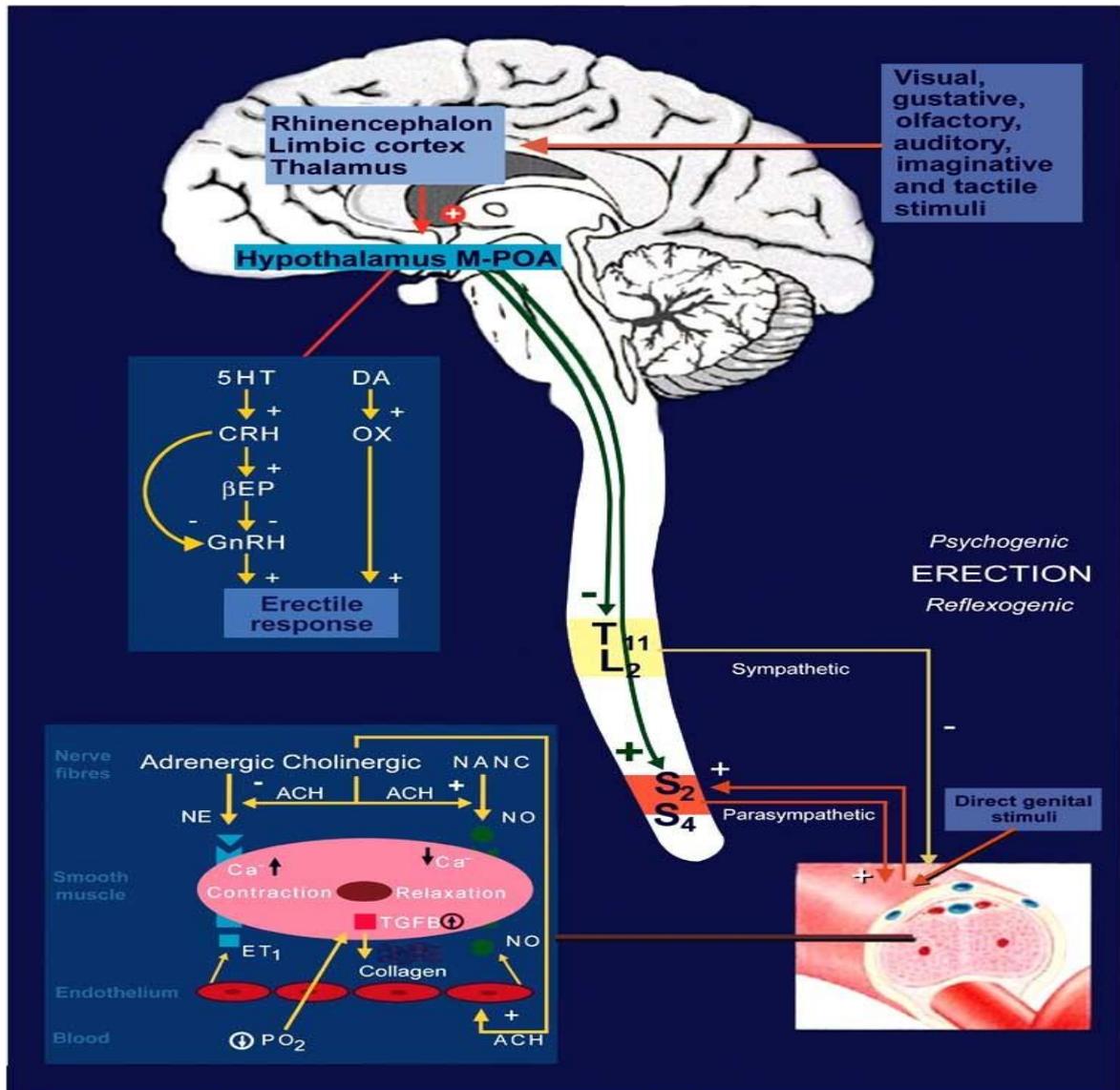
Assim, especificamente, os resultados extraídos de estudos desta natureza são muito importantes, uma vez que poderão levar a um aperfeiçoamento por

parte dos médicos especialistas, no que diz respeito ao diagnóstico, otimização do tratamento e follow-up na DE, à melhoria das respostas à farmacoterapia com inibidores PDE-5 e, conseqüentemente, à melhoria da vida sexual e qualidade de vida dos pacientes e parceiras, de forma a promover uma maior adesão terapêutica, a desenvolver estratégias que aumentem a adesão ao tratamento e a contrariar a descontinuação precoce da farmacoterapia.

2.1 A FISIOPATOLOGIA DA EREÇÃO

A ereção peniana é um processo fisiológico complexo no qual a regulação da hemodinâmica peniana depende das entradas de sinal do sistema nervoso central (SNC) e periférico e do equilíbrio e da interação entre vários mediadores fisiológicos locais, sinais que surgem da vasculatura pélvica e do músculo liso cavernoso do pênis, neurotransmissores, agentes vasoativos e fatores endócrinos, de acordo com a figura 1. (ANDERSON e VAGNER, 2005).

Figura 1. Mecanismos centrais e intracavernosos envolvidos no controle da ereção.



Adaptado de Anderson e Vagner (2005).

Obs. Estímulos externos visuais, gustativos, auditivos, imaginativos e táteis são transmitidos ao rinencéfalo, ao córtex límbico e aos núcleos talâmicos e são integrados à área pré-óptica medial hipotalâmica (M-POA), onde estimulam ereções supraespinhais (ereção psicogênica). Caixa da esquerda: serotonina (5HT), hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e β-endorfina (bEP) exercem efeitos inibitórios, enquanto hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), dopamina (DA) e oxitocina (OX) são os principais estimuladores de ereções psicogênicas. Projeções hipotalâmicas (possivelmente oxitocinérgicas) para as fibras toracolombares simpáticas (T11-L2) e parassimpáticas sacrais (S2-S4) da medula espinhal que inibem e estimulam a ereção, respectivamente. Estímulos genitais diretos iniciam uma alça neural local levando à estimulação parassimpática de S2 a S4 e ereção reflexogênica. Caixa à direita: os mecanismos intracavernosos de ereção envolvem fibras nervosas colinérgicas, adrenérgicas e não adrenérgicas não colinérgicas (NANC). Os principais estimuladores da contração das células musculares lisas (detumescência) são a norepinefrina (NE) e a endotelina-1 (ET1), enquanto a acetilcolina (ACH) e o óxido nítrico (NO) são os principais mediadores do relaxamento das células musculares lisas e da ereção por redução do tecido intracelular conteúdo de cálcio (Ca⁺⁺). A tensão de oxigênio no sangue (pO₂) nos sinusóides regula inversamente a expressão do fator de crescimento transformador de células musculares lisas (TGFB) e o acúmulo de colágeno nos espaços pericelulares.

Giuliano et al. (2005) destacam o SNC como o principal órgão sexual. Um progresso considerável foi feito na compreensão de alguns dos mecanismos de controle central da ereção peniana que ocorre por meio de vias mediadas pelos sentidos ou pelo sistema nervoso central (ereções mediadas psicogênicas). As vias sensoriais (por exemplo, estimulação tátil via nervo dorsal do pênis) utilizam aferentes somáticos e autonômicos, que incluem vias pró-eréteis via nervo pudendo. Esses nervos terminam nas porções mediais do corno dorsal e na substância cinzenta central.

Chuang e Steers (2009) explicam que uma ereção “natural” inicia-se no cérebro como resultado de estímulos sexuais que requerem um ambiente androgênico adequado, bem como integração e processamento para levar a uma resposta erétil apropriada. Estímulos visuais, olfativos, táteis e imaginativos do lobo occipital, rinencéfalo, tálamo e sistema límbico, respectivamente, são integrados e processados em respostas eréteis no núcleo paraventricular (PVN) e na área pré-óptica medial (APOM).

No SNC várias estruturas estão envolvidas na ereção. No prosencéfalo, a amígdala medial, o MPOA e o PVN foram marcados por técnicas retrógradas, bem como por expressão cfos após estimulação nervosa. A amígdala medial é essencial em animais para ereção sem contato em resposta a fêmeas inacessíveis no estro, mas não para ereção durante a cópula e os andrógenos são necessários para ereção baseada no toque e sem contato, mas não para ereção durante a cópula (MARSON, 2009).

De Groat e Booth (2003) explanam que mesmo os receptores de dopamina específicos importantes para a ereção podem ser diferentes, dependendo do contexto. O papel da APOM é reconhecer os estímulos sensoriais dos centros cerebrais superiores e integrá-los à motivação sexual e aos programas motores copulatórios. A APOM do hipotálamo pode ser o local de integração para o controle central da ereção e, também está envolvido no comportamento materno, termorregulação e sede.

Por exemplo, as entradas sensoriais, bem como as entradas adrenérgicas *do locus coeruleus*, fazem interface na APOM antes de prosseguir para o sistema nervoso periférico e o pênis. Dentro da APOM, as vias inibitórias mediadas pelo receptor α_2 -adrenérgico e as vias pró-eréteis mediadas por dopaminérgicos

parecem ser importantes. O PVN desempenha um papel fundamental na resposta erétil e, em modelos animais experimentais, a estimulação farmacológica ou elétrica desse pequeno núcleo hipotalâmico resulta em descarga seminal, ereção e ejaculação. Além disso, o PVN hipotalâmico, que recebe entrada neural da APOM, pode estar envolvido em um papel pró-erétil, potencialmente por meio de vias dependentes de oxitocina (ANDERSSON, 2010).

Finalmente, outros principais neuroquímicos centrais da resposta erétil também incluem oxitocina, hormônio estimulador de melanócitos (α -MSH), hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) e substância P que estimula o comportamento sexual e noradrenalina, hormônio liberador de corticotropina-hormônio (CRH), b-endorfina, prolactina e neuropeptídeo Y que inibem o comportamento sexual. Nesse sentido, o suprimento de nervo periférico para o pênis ocorre via fibras nervosas simpáticas (T11-L2), parassimpáticas (S2-S4) e somáticas (S2-S4). Em geral, a inervação simpática fornece vias eréteis inibitórias, enquanto a inervação parassimpática e somática fornecem vias erectogênicas (DORNAN e MALSBUY, 2009).

Chuang e Steers (2009) explicam que existem duas vias pelas quais os axônios podem alcançar o pênis. Uma via pré-vertebral inclui os nervos lombar, esplâncnico, hipogástrico e cavernoso e o plexo mesentérico caudal e pélvico. Uma via paravertebral deixa a coluna vertebral no nível sacral e se projeta para o plexo pélvico. Esta última estrutura é particularmente importante, pois o dano durante a prostatectomia retropúbica radical ou durante o trauma pélvico pode iniciar ou precipitar a DE. Portanto, a estimulação física dos órgãos genitais pode provocar ereções mediadas pelo SNP que são dependentes dos centros espinhais parassimpáticos S2-S4 através da via reflexa espinhal sacral (ereção reflexogênica).

Assim, a resposta erétil se constitui em uma combinação de estímulos psicogênicos e reflexogênicos que resultam em uma inibição do fluxo de saída de fibras simpáticas (T11-L2) e parassimpáticas mais não adrenérgicas não colinérgicas (NANC) (S2-S4). Em particular, a estimulação do fluxo de fibras NANC parassimpáticas determina a liberação de neurotransmissores vasoativos intrapênis, que são principalmente acetilcolina (ACH), prostaglandina e NO, e

incluem outros neuropeptídeos, como polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP) e adrenomedulina (FABBRI ET AL., 2003).

Neste contexto, é muito importante definir as estruturas e as funções dos tecidos penianos para compreender os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da ereção. O pênis contém três corpos de tecido erétil: dois corpos cavernosos, que funcionam como capacitores cheios de sangue, fornecendo estrutura ao órgão ereto, e o corpo esponjoso, que envolve a uretra e termina na glândula do pênis (NITAHARA e LUE, 2009).

A ereção ocorre após o relaxamento do músculo trabecular liso dentro do tecido erétil. O controle local da contratilidade do músculo liso trabecular é mediado em parte pela substância neurotransmissora adrenérgica (norepinefrina) e substância vasoconstritora (endotelinas, angiotensina e prostanóides constritores). No estado flácido, o músculo liso arterial trabecular e peniano dos corpos cavernosos é mantido no estado contraído por tais agonistas que interagem com receptores específicos e canais iônicos modulando a concentração de cálcio intracelular ou alterando a sensibilidade do cálcio às proteínas contráteis (DIEDERICHS ET AL., 2000).

No estudo de Traish et al., (2007) é esclarecido que o sistema receptor α -adrenérgico é uma das principais vias de modulação da flacidez peniana. A norepinefrina liberada dos terminais nervosos adrenérgicos liga-se aos receptores adrenérgicos pós-juncionais α -1 e α -2 localizados no músculo liso cavernoso, arterial e trabecular peniano. A ativação desses receptores resulta na contração do músculo liso através das vias de transdução de sinal acopladas à proteína G.

Assim, ensinam ALTHOF et al. (2006), durante a excitação sexual masculina, a ativação dos nervos NANC resulta na síntese e liberação de NO, que se difunde no músculo liso trabecular, estimula a guanilateciclase solúvel no músculo liso trabecular (sGC) e aumenta a síntese do segundo mensageiro intracelular monofosfato de guanosina cíclico (cGMP), resultando em um aumento da concentração intracelular de cGMP.

A via de transdução de sinal NO/cGMP se integra à regulação geral da concentração de cálcio intracelular, resultando em cálcio intracelular reduzido por sequestro subcelular ou por extrusão, em última análise, diminuindo o tônus do

músculo liso e, assim, aumentando o relaxamento e a ereção peniana (BERNASRD ET AL., 2010).

Shabsigh et al. (2013) lembram em seu estudo que a concentração de Ca^{2+} intracelular é crítica para o relaxamento do músculo liso peniano. Uma mudança na concentração pode ser alcançada pela manipulação de Ca^{2+} para dentro e para fora das células musculares lisas ou do retículo endoplasmático. Um declínio nos íons Ca^{2+} intracelular suprime a atividade da cadeia leve da miosina (MLC) quinase e, portanto, aumenta o conteúdo intracelular da MLC desfosforilada, o que permite que as células musculares lisas relaxem.

Assim, explicam Shabsigh et al. (2013), a ereção ocorre como resultado de três processos complementares e simultâneos: dilatação arteriolar, relaxamento do músculo liso dentro dos corpos cavernosos e veno-oclusão corporal.

2.2 O PROCESSO EPIDEMIOLÓGICO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL

Avanços significativos na compreensão das disfunções sexuais masculinas levaram a um aumento marcante na atividade de pesquisa clínica e básica, o que determinou o refinamento da abordagem e do manejo do diagnóstico. A prevalência e a incidência de DE dependem das definições usadas, das ferramentas diagnósticas e das opções de tratamento. Apesar deste não ser um transtorno com risco de vida, ele influencia a rotina diária, as interações sociais, o bem-estar e a qualidade de vida do paciente (HATZIMOURATIDIS ET AL., 2016).

Yafi et al. (2016) afirmam que, de alguma forma, esse transtorno pode sinalizar doenças subjacentes graves e potencialmente fatais, como diabetes, hipertensão, aterosclerose, doença cardiovascular, doença vascular periférica e outros distúrbios neurológicos e endócrinos. No entanto representa a "ponta do iceberg" de um distúrbio vascular sistêmico e estima-se atualmente que cerca de 50-85% dos pacientes com disfunção erétil tenham uma causa orgânica por investigações diagnósticas modernas.

Para Montorsi et al. (2010), em uma grande série de pacientes, *diabetes mellitus*, depressão, cirurgia de próstata, doença cardíaca, distúrbios neurológicos, doença hepática e renal acabaram contribuindo de forma significativa e independente para a gravidade da DE, mesmo quando ajustada para a idade.

Além disso, explicam Chen et al. (2016), está bem documentado o papel de alguns medicamentos (por exemplo, anti-hipertensivos, antidepressivos, diuréticos), certos tipos de cirurgia, lesões e o papel dos fatores de risco relacionados ao estilo de vida, como tabagismo, consumo de álcool e hábitos alimentares inadequados que podem determinar o início da síndrome metabólica.

Aytac et al. (1999) já revelavam em sua pesquisa que a DE é um problema de saúde generalizado com uma prevalência mundial que atingiu mais de 152 milhões de casos em 1995 e chegará a aproximadamente 322 milhões em 2025, representando um aumento de 170 milhões. Recentemente, o *Massachusetts Male Aging Study*- fase I e fase II - descobriu que 52% dos homens com idades entre 40 e 70 anos relataram disfunção erétil leve, 22,2% moderada e 17,2% disfunção erétil completa ou grave e que o risco de disfunção erétil era quase quatro vezes maior para homens de 60 a 69 anos do que para aqueles de 40 a 49 anos e estava inversamente relacionado à educação e renda (JOHANNES ET AL., 2000).

Outros estudos epidemiológicos confirmaram a alta prevalência dessa condição em todo o mundo e relataram incidência ainda maior em diferentes faixas etárias. O estudo *Men's Attitudes to Life Events and Sexuality* (MALES) identificou a prevalência de disfunção erétil e problemas de saúde relacionados na população masculina em geral em oito países (Europa, América do Norte e do Sul) e examinou as atitudes e o comportamento dos homens em relação a essa saúde problemas. A prevalência geral de DE na amostra MALES foi de 16%. A prevalência de disfunção erétil variou acentuadamente por país, desde um máximo de 22% dos homens nos EUA que relataram disfunção erétil até um mínimo de 10% na Espanha. Novamente, a prevalência de DE autorreferida aumentou com o aumento da idade e a presença de condições médicas comórbidas e fatores de risco, incluindo doença cardiovascular, hipertensão, dislipidemia e depressão (ROSEN ET AL., 2004).

Para Rosen et al. (2004) os dados da Fase II do MALES indicaram que entre os homens que relataram disfunção erétil, 58% procuraram ativamente atendimento médico para sua condição; no entanto, apenas 16% dos homens com disfunção erétil estavam atualmente sendo tratados com terapia oral através dos inibidores da PDE5-i.

Em outro estudo o *Cologne Male Survey* avaliou a epidemiologia da sexualidade masculina em uma amostra populacional de 8.000 homens, de 30 a 80 anos de idade no distrito urbano de Cologne, e a proporção de homens que precisavam de tratamento médico devido ao aumento do sofrimento causado por isso. As taxas de resposta nas diferentes faixas etárias variaram de 49,2% a 68,4% e a atividade sexual regular foi relatada por 96% (faixa etária mais jovem) a 71,3% (grupo mais velho). Houve 31,5% - 44% dos entrevistados que estavam insatisfeitos com sua vida sexual atual e a prevalência de DE foi de 19,2%, com um aumento acentuado relacionado à idade (2,3-53,4%) e uma alta comorbidade com hipertensão, diabetes, cirurgia pélvica e sintomas do trato urinário inferior (BRAUN ET AL., 2000).

Quando a necessidade de tratamento foi definida pela co-ocorrência de DE e insatisfação com a vida sexual, apenas 6,9% dos homens necessitaram de tratamento com medicamentos orais sendo preferidos por 73,8% dos entrevistados. Concluiu-se que a DE é um transtorno frequente, contribuindo para a insatisfação com a vida sexual em uma proporção considerável de homens e que medicamentos e doenças crônicas predis põem à DE. Os autores destacaram ainda que a alta carga de DE se reflete na disposição de pagar pelo tratamento (BRAUN ET AL., 2000).

2.2.1 Uma nova classificação das causas da disfunção erétil

Sachs (2003) já preconizava que, na era das drogas orais, a maioria dos pacientes idosos que se queixam de distúrbios sexuais espera um tratamento para restaurar sua ereção. Isso levará a bilhões de novas prescrições de inibidores da PDE5-i, com um custo social relativamente alto e impacto na qualidade de vida. No entanto, espera-se que ocorra uma alta taxa de abandono, como acontece com todas as terapias de sucesso.

Portanto, destacam Ventimiglia et al. (2016), os homens e suas parceiras precisam ser educados e/ou aconselhados sobre como alcançar experiências sexuais satisfatórias. O tratamento deve ir além do próprio pênis e abranger o relacionamento e o parceiro. Por esta razão, a distinção tradicional entre DE

orgânica e psicogênica deve ser abandonada e uma taxonomia alternativa adotada (SACHS, 2003).

Para Ventimiglia et al. (2016) uma nova classificação de disfunção erétil orgânica deve incluir várias das causas anteriormente consideradas como disfunção erétil psicogênica, enquanto outras causas devem ser consideradas como “disfunção erétil situacional”, uma classe reservada para ocorrências episódicas de disfunção erétil claramente devido a atributos particulares de encontros sexuais. Se não houver uma fisiologia singular da ereção, segue-se que a fisiologia da DE também pode variar de contexto para contexto.

Assim, alguns distúrbios do sistema nervoso central podem não se manifestar na ereção relacionada ao sono e, portanto, podem ser mal interpretados como DE "psicogênica". Este termo explica o axioma de que todos os processos psicológicos têm uma base somática; portanto, não pode haver DE psicogênica que não envolva processos orgânicos que possam responder à farmacoterapia. Uma classificação revisada de DE com base nessa premissa é oferecida na tabela 1.

Tabela 1. Nova classificação de disfunção erétil.

ORGÂNICO
A. CENTRAL
<ul style="list-style-type: none"> • Endócrino (alterações hipotálamo-hipofisárias, desregulação do receptor de hormônios centrais); • Neural (patologias cerebrais funcionais e orgânicas); • Generalizado (doenças crônicas, ou seja, insuficiência renal ou hepática, síndrome metabólica, diabetes, hipertensão)
I. Falta de resposta generalizada <ul style="list-style-type: none"> • Falta de excitação sexual • Declínio relacionado à idade na excitação sexual
II. Inibição generalizada (distúrbios crônicos da intimidade sexual) <ul style="list-style-type: none"> • Psicológico (depressão, estresse da vida)
B. PERIFÉRICO
<ul style="list-style-type: none"> • Vascular (músculo endotelial ou liso); • Endócrino (hormônios gonadais ou adrenais, desregulação dos receptores de hormônios somáticos); • Neural (neuropatias metabólicas, lesões da medula espinhal) • Uroandrológico (cordees anatômicos, congênitos ou adquiridos, doença de Peyronie, hiperplasia benigna da próstata, sintomas do trato urinário baixo)
SITUACIONAL
A. Disfunção erétil relacionada ao parceiro
B. Relacionado ao desempenho (disfunção erétil induzida por ansiedade ou ejaculação precoce)
C. Relacionado ao meio ambiente (disfunção erétil apenas em certos locais de situação)

Adaptado de Ventimiglia et al. (2016).

Finalmente, uma maior atenção ao contexto erétil também pode iluminar a "excitação sexual" masculina e sua relação com a "motivação sexual". O primeiro termo tem tantos significados no uso atual que impede a pesquisa, especialmente na fisiologia da excitação sexual, que depende de comparações entre animais e humanos. Propõe-se que se dê atenção a duas variáveis: se ocorre ou não ereção e se o contexto é sexual ou não. A ocorrência de ereção peniana em um contexto sexual é vista como o único caso em que a excitação sexual pode ser inferida sem ambiguidade (MCMAHON ET AL., 2005).

Assim, a maioria dos estudos básicos e clínicos mostrou que a DE pode ser causada por uma variedade de fatores psicológicos e/ou orgânicos. Muitos desses fatores têm um efeito direto sobre os mecanismos centrais e periféricos que a controlam conforme a tabela 2.

Tabela 2. Principais doenças associadas à DE

Doença sistêmica crônica	Diabetes mellitus Síndrome metabólica Insuficiência renal crônica Insuficiência Crônica/Hemocromatose Esclerose Sistêmica Malignidades AIDS	Hepática
Doença cardiovascular	Aterosclerose Doença isquêmica do coração Hipertensão	
Doença neurológica	Acidente vascular cerebral Esclerose múltipla Demência senil Mal de Parkinson Epilepsia Siringomielia Lesões da medula espinhal Herniação da medula espinhal	
Distúrbios psicológicos	Esquizofrenia Ansiedade Depressão Distúrbios de comportamento sexual Anorexia/Bulimia	
Doença endócrina	Hipogonadismo primário e secundário Hiperprolactinemia Doença da tireóide Feocromocitoma/síndrome de Cushing	
Doença iatrogênica	Terapia medicamentosa Cirurgia pélvica Radioterapia	
Abuso de drogas	Álcool e tabagismo Cocaína, ecstasy, LSD	

Fonte: Adaptado de MCmahon ety al. (2005).

2.2.2 O sistema endócrino como causa orgânica central de disfunção erétil

A testosterona também desempenha um papel fundamental na modulação central e também periférica da função erétil através da coordenação e facilitação de tais processos, uma vez que os receptores de andrógenos (ARs) foram localizados no endotélio vascular e nas células musculares lisas. Assim, as funções arteriais podem ser diretamente submetidas à influência de T e, mais provavelmente, duas vias independentes de efeitos induzidos por T na parede do vaso podem ser assumidas, isto é, genômicas e não genômicas (ORSHAL e KHALIL, 2004).

A via clássica de ação do andrógeno envolve a ligação de esteróides ao AR, um fator de transcrição ativado por ligante que atua no genoma. A ação genômica do AR é modulada por uma grande variedade de co-reguladores, que são proteínas que ajustam a expressão do gene alvo ao aumentar (co-ativadores) ou restringir (co-reguladores) a transcrição. Embora o T circule por todo o corpo, os fatores responsáveis pela variação na sensibilidade aos andrógenos dos tecidos ainda precisam ser melhor esclarecidos. A intensidade de expressão do único AR humano define parcialmente a sensibilidade aos andrógenos, mas o AR é quase ubíquo expresso em algum grau nos tecidos (LEE e CHANG, 2003).

Os efeitos dos andrógenos nos tecidos penianos em modelos experimentais demonstraram que a privação de andrógenos induz a degeneração das células musculares lisas e apoptose com fibrose associada do corpo cavernoso; redução na expressão da óxido nítrico sintase neuronal (nNOS); diminuição do fluxo arterial e aumento do fluxo venoso no corpo cavernoso; resposta aumentada a mediadores de vasoconstrição e contração do músculo liso, como agentes α -adrenérgicos; diminuição do relaxamento do músculo liso mediado pelo NO durante estímulos sexuais e regulação negativa da expressão de PDE5 (AVERSA ET AL., 2004).

O papel do resgate da testosterona no cenário de hipogonadismo "subclínico" de pacientes com DE deve ser avaliado novamente na presença ou ausência de eficácia de PDE5-i. Estudos básicos demonstraram que a privação de andrógeno diminui a expressão de inibidores da PDE5-i no pênis humano com uma redução relacionada na expressão de proteínas (MORELLI ET AL., 2004).

É provável que a eficácia da PDE5-i seja atenuada em pacientes com hipogonadismo subclínico nos quais os níveis de andrógeno não foram previamente normalizados. Ensaios clínicos randomizados que avaliam o efeito da terapia de reposição de andrógeno na resposta clínica aos inibidores da PDE5-i ainda não estão disponíveis, mas estudos piloto demonstraram que a suplementação de andrógeno em homens com deficiência de andrógeno restaura essa resposta clínica (SHABSIGH ET AL., 2004).

Existem inúmeras evidências de que no cérebro a concentração e a atividade de vários neuropeptídeos relevantes para o controle do comportamento sexual são reguladas pela testosterona (T) e seus metabólitos - 17 β -estradiol e 5 α -dihidrotestosterona (CARANI ET AL., 2006).

O hipogonadismo (central ou periférico) representa uma causa infrequente de disfunção erétil em indivíduos mais jovens, ao passo que é mais comum com o avanço da idade, quando ocorre uma diminuição nos níveis de T da ordem de 0,5-2% ao ano. O mecanismo da diminuição da função testicular endócrina associada à idade é essencialmente devido à insuficiência testicular primária, mas ocorrem mudanças importantes no nível hipotálamo-hipofisário (ISIDORI ET AL., 2005).

A magnitude do declínio em T com a idade, indicada com o termo "Hipogonadismo de início tardio" (HIT) e a prevalência de homens mais velhos com baixos níveis de T ainda não foi bem estabelecida. Em pacientes em risco ou com suspeita de hipogonadismo em geral e HIT em particular, uma avaliação física e bioquímica completa é obrigatória e, especialmente, as seguintes investigações bioquímicas devem ser feitas. Uma amostra de soro para determinação de testosterona total e globulina ligadora de hormônio sexual (GHS) deve ser obtida entre 7h00 e 11h00.

Para Isidori et al. (2005) os parâmetros mais amplamente aceitos para estabelecer a presença de hipogonadismo são a dosagem de testosterona total e testosterona livre calculada a partir da testosterona total medida e GHS ou medida por um método confiável de diálise de testosterona livre. Há, no entanto, um acordo geral de que os níveis de TT acima de 12nmol/L (346ng/dL) ou níveis de T livre acima de 250pmol/L (72pg/L) não requerem substituição.

Da mesma forma, com base nos dados de homens mais jovens, há consenso de que os níveis séricos de TT abaixo de 8nmol/L (231ng/dL) ou

testosterona livre abaixo de 180 pmol/L (52pg/mL) requerem substituição. Uma vez que os sintomas de deficiência de testosterona se manifestam entre 12 e 8nmol/L, ensaios de tratamento podem ser considerados naqueles nos quais as causas alternativas desses sintomas foram excluídas (ISIDORI ET AL., 2005).

Nieschlag et al. (2005) demonstraram que a testosterona salivar provou ser um substituto confiável para a dosagem de testosterona gratuita, mas é cara e demorada. Se os níveis de testosterona estiverem abaixo ou no limite inferior dos valores normais aceitos para homens adultos, é recomendado realizar uma segunda determinação junto com a avaliação do hormônio luteinizante (LH) e prolactina séricos.

O HIT geralmente é caracterizado pela presença de desejo sexual diminuído (libido) e qualidade e frequência erétil (particularmente ereções noturnas), diminuição da atividade intelectual, função cognitiva, orientação espacial, capacidade, fadiga, depressão e irritabilidade, distúrbios do sono, diminuição da massa magra massa corporal com diminuição associada no volume e força muscular, aumento da gordura visceral, diminuição dos pelos corporais e alterações da pele, diminuição da densidade mineral óssea resultando em osteopenia, osteoporose e aumento do risco de fraturas ósseas (NIESCHLAG ET AL., 2005).

Assim, o diagnóstico de HIT é baseado em sintomas clínicos e determinações laboratoriais de testosterona sérica, geralmente níveis de TT. A hiperprolactinemia não parece modificar as ereções noturnas ou a resposta peniana à estimulação videoerótica, sugerindo que seu efeito negativo na libido e no comportamento sexual é mediado centralmente. Isso pode ocorrer por meio de um aumento do tônus opioide e consequente alteração da liberação pulsátil de GnRH (FABBRI ET AL., 2008).

No entanto, destacam Fabbri et al. (2008), experimentos recentes *in vitro* mostraram que a infusão aguda de prolactina causou forte contração das células do corpo cavernoso canino, sugerindo uma possível ação periférica desse hormônio por meio de receptores intrapenis ainda não identificados.

A alteração da secreção de GnRH foi sugerida como uma possível causa de disfunção erétil em homens com impotência não orgânica por meio de uma redução da atividade biológica do LH no soro e baixa proporção de LH

biológico/imunológico. Esta evidência sugere que a restauração da pulsatilidade de GnRH adequada em homens impotentes teve efeitos benéficos importantes na capacidade erétil (FABBRI ET AL., 2008).

2.2.3 Sistema neurogênico e patogênico

A DE neurogênica pode ser o resultado de doença metabólica ou lesão pós-traumática dos nervos envolvidos na maquinaria erétil. A DE está associada à gravidade das complicações diabéticas e à dependência do tratamento com insulina, o que significa que o mau controle glicêmico leva a uma maior incidência e início mais precoce da DE. A impotência é comumente experimentada durante o curso da doença, mas em alguns casos é o primeiro sintoma manifestado em até 10% dos casos. A patogênese da DE em diabéticos se deve a vários fatores. Distúrbios de neuropatia autonômica e periférica, risco aumentado de aterosclerose, distúrbio miogênico devido a microangiopatia, todos devem ser considerados na patogênese da DE diabética. O diabetes pode prejudicar localmente a transmissão mediada pelo NO por meio do dano microangiopático do endotélio e da terminação nervosa do pênis (FABBRI ET AL., 2004).

Denys et al. (2004) explicam que a disfunção neurovascular resultante da neuropatia autonômica diabética contribui para um amplo espectro de distúrbios clínicos, incluindo DE, perda da integridade da pele e reflexos vasculares anormais. Assim, em homens, a neuropatia autonômica diabética pode causar perda de ereção peniana e/ou ejaculação retrógrada. Uma avaliação completa em homens com suspeita de DE neurogênica deve incluir testes de tumescência peniana noturna e testes para avaliar a função dos nervos peniano, pélvico e espinhal; testes de função autonômica cardiovascular; e medição da pressão arterial peniana e braquial.

Múltiplas consequências dramáticas seguem as lesões medulares. Em pacientes com lesões da medula espinhal, é difícil prever o padrão e a gravidade da DE, porque ereções reflexogênicas podem persistir se a medula sacral não estiver envolvida e ereções voluntárias podem ser obtidas por pacientes com lesões incompletas ou localizadas muito baixas. Nestes casos, a função erétil é mantida por referências simpáticas torácicas. Não só se perdem o controle motor

voluntário e a sensibilidade do segmento corporal abaixo da lesão, mas também se torna impossível controlar a ereção e a ejaculação, bem como a continência urinária e fecal (DENYS ET AL., 2004).

A lesão da medula espinhal (LME) altera a maioria das funções abaixo do nível da lesão, incluindo a função sexual. A maioria dos homens com LME é infértil devido a uma combinação de disfunção ejaculatória, espermatogênese prejudicada e baixa qualidade do sêmen. As primeiras investigações sobre a função genito-sexual em paraplégicos trouxeram a ideia, comumente admitida no mundo médico, de que esse tipo de paciente é impotente e estéril. Felizmente, essa ideia está desaparecendo gradualmente e muitos dados demonstraram que o tratamento apropriado é necessário e algumas terapias eficazes (MONGA ET AL., 2009).

Todas as condições associadas a distúrbios cerebrais emocionais, funcionais ou orgânicos podem levar a uma alteração dos mecanismos reguladores centrais do comportamento sexual, resultando em falha erétil ou perda da ereção durante a relação sexual. Existem várias doenças neurológicas associadas à DE. Em pacientes com esclerose múltipla, a incidência de disfunção erétil atinge o pico de 70-80% devido à neuropatia autonômica/somática e ao desejo sexual (ZORZON ET AL., 2009).

Além disso, os pacientes com epilepsia (em particular quando a epilepsia é dos lobos frontais) ou com atrofia de múltiplos sistemas, bem como pacientes com doença de Parkinson, podem se queixar de algum grau de comprometimento erétil. Finalmente, os pacientes com acidentes cerebrovasculares frequentemente desenvolvem distúrbios sexuais devido ao dano das vias centrais que controlam a ereção e/ou desejo sexual (KIMURA ET AL., 2011).

Quanto ao sistema psicogênico, pacientes com ansiedade de desempenho e hiperatividade do sistema nervoso simpático apresentam tonicidade do músculo liso cavernoso aumentada e são mais propensos à flacidez do pênis. Os principais distúrbios psicóticos podem prejudicar o desejo sexual e a função erétil, particularmente quando baseados em uma doença orgânica crônica (SEGRAVES, 2008).

O Estudo sobre envelhecimento masculino em Massachusetts (MMAS) mostrou que a incidência de DE está estritamente relacionada à gravidade da

depressão (25%-60% - 90%, respectivamente, em depressão leve, moderada ou grave). A síndrome de anorexia-bulimia raramente ocorre em homens, mas, nesses casos, pode estar associada à DE. Além disso, pacientes esquizofrênicos podem apresentar DE, assim como indivíduos tratados com drogas neurolépticas, então não está claro se ela é uma consequência da esquizofrenia ou um efeito colateral das drogas (ARAUJO ET AL., 2008)

2.2.4 O impacto do álcool, tabagismo e drogas na disfunção erétil

A ingestão de álcool em baixas doses pode aumentar agudamente o desempenho sexual, provavelmente por meio da vasodilatação e da redução da ansiedade de desempenho. Por outro lado, a intoxicação aguda que ele causa frequentemente resulta em DE por meio de um aumento nos níveis de PRL, ACTH, cortisol e b-endorfina e consequente redução da testosterona (FRIAS ET AL., 2010).

No abuso crônico de álcool, a incidência de disfunção erétil está entre 8% e 63%. A ingestão de álcool reduz o T plasmático e aumenta os níveis de estrogênios e, em longo prazo, induz alterações importantes das funções do SNC e SNP, até DE neurogênica devido à deficiência de vitamina B1 (TJANDRA e JANKNEGT, 2007).

Os efeitos do álcool na função erétil não são mediados apenas por danos hepáticos (com um sério comprometimento do metabolismo T) ou neuropatia, mas também por danos testiculares diretos. Finalmente, o álcool pode prejudicar a absorção e o metabolismo da droga, incluindo os inibidores da PDE5-i sildenafil e vardenafil, mas não tadalafil. O tabagismo é uma causa bem conhecida de vasoconstrição arterial que pode prejudicar o mecanismo vascular preciso do CC. Um estudo recente mostra que fumar afeta a função do CC através da redução do relaxamento do SMC devido a uma alteração da função endotelial (MCVARY ET AL., 2011).

Em geral, mas particularmente em pacientes diabéticos, o tabagismo se correlaciona muito com o desenvolvimento de DE; o número de cigarros fumados e a duração do tabagismo estão ambos associados ao aumento do risco de DE. Além disso, não fumar reduz muito esse risco, dependendo da duração da

interrupção. Isso parece ser confirmado por dados recentes que apontam que não há diferença na prevalência de TA entre ex-fumantes e não fumantes. A cocaína pode alterar a secreção de gonadorofina, provavelmente por meio de uma alteração da liberação hipotalâmica de GnRH e induz um aumento significativo nos níveis de LH, mas nenhuma alteração na secreção de T. A cannabis pode prejudicar o feedback pituitário-testicular e a maturação das células germinativas, mas não parece interferir na função erétil, com exceção de uma modificação do comportamento sexual (BORTOLOTTI ET AL., 2011).

Entre as substâncias modernas, o ecstasy pode induzir um comprometimento da função erétil com ejaculação retardada até a anorgasmia e consequente DE; isso parece estar em contraste com o aumento relatado do desejo sexual. As terapias medicamentosas para comorbidades associadas à DE podem ter um impacto importante na patogênese da DE. Por exemplo, em homens hipertensos, qualquer que seja a causa da DE, a função erétil é frequentemente agravada pelo uso de medicamentos anti-hipertensivos que afetam a conformidade do tecido erétil e, por sua vez, causam um vazamento venoso funcional. Tiazidas, bloqueadores, clonidina devem ser evitados em homens hipertensos que apresentam algum comprometimento erétil, porque esses medicamentos podem causar ou precipitar problemas eréteis (GRIMM ET AL., 2007).

Para Khan et al. (2012) apesar dessas considerações, dados recentes do MMAS indicam que apenas os diuréticos não tiazídicos têm um papel na patogênese da DE, enquanto o a-bloqueador doxazosina e os inibidores dos receptores da angiotensina II parecem ter um impacto positivo na função sexual e na qualidade de vida. Os inibidores e bloqueadores dos canais de cálcio são, em sua maioria, desprovidos de efeitos na função sexual.

2.3 DIFERENTES PERFIS E USO CLÍNICO DE INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5

Lugg et al. (2005) descrevem que drogas oralmente ativas para DE precisam de manipulações especiais para serem fáceis de digerir, atingir níveis apreciáveis na corrente sanguínea que podem atingir o tecido-alvo sem afetar o

sistema vascular e se acumular em quantidades mínimas em tecidos não-alvo. O desenvolvimento de qualquer medicamento para DE deve levar em consideração a causa da disfunção e está bem estabelecido que um mecanismo do tônus vascular (TV)/monofosfato de guanosina (cGMP) desempenha um papel fundamental na mediação do relaxamento e da ereção das células do músculo liso peniano.

Charbonneau (1990) já explicavam em seu estudo que os nucleotídeos cíclicos do sistema nervoso central (SNC) e cGMP, são segundos mensageiros que são de particular importância na sinalização celular. Os nucleotídeos cíclicos (CNs) estão envolvidos na regulação da maioria dos processos fisiológicos e têm múltiplos alvos intracelulares em mamíferos, incluindo canais CN-gates, fatores de troca de nucleotídeo guanina, PDEs específicos de CN, PDEs de ligação a CN e proteínas quinases dependentes de CN.

Os níveis celulares de CN são modulados por mudanças na taxa de síntese de CN por adenilil ou guanilil ciclases e a taxa de degradação de CN por PDEs. As PDEs são uma superfamília de metalofosfohidrolases que catalisam a hidrólise dos CNs em suas respectivas formas 5' não cíclicas. A hidrólise de SNC por PDEs fornece o principal mecanismo celular para o amortecimento da sinalização CN celular; é, portanto, de grande interesse determinar as características bioquímicas que proporcionam a interação de PDEs com SNC e ligantes relacionados (CHARBONNEAU, 1990).

Para Behr-Roussel et al. (2005) o PDE5-i não tem efeito sobre o pênis na ausência de estimulação sexual. A capacidade de uma droga para selecionar o tecido alvo (pênis) enquanto contorna outros tecidos (sistema vascular) depende do fato de que o músculo liso corporal humano é conhecido por ser rico em PDE5-i, que é abundante na aorta e em alguma parte da músculo liso vascular periférico.

Achados experimentais de Mercapide et al. (1999) apoiam o fato de que a administração crônica de inibidores de PDE5-i pode regular a via de transdução que leva à ativação de NOs endotelial, mas não tem efeito na biodisponibilidade de NO ou na via de cGMP, eliminando assim uma possível preocupação com taquifilaxia.

Os eventos adversos relatados com mais frequência dos inibidores de PDE5-i estão relacionados aos seus efeitos vasodilatadores leves e incluem dor

de cabeça, rubor, dispepsia e congestão nasal ou rinite. Os efeitos colaterais são geralmente reversíveis e tendem a diminuir durante a continuação do tratamento. As diferenças nas propriedades farmacocinéticas entre os inibidores de PDE5-i incluem o fato de que a sildenafil e a vardenafila têm uma duração de ação mais curta (aproximadamente 4h) em comparação com o período de resposta mais longo observado com tadalafila (até 36h). Além disso, na presença de alimentos com alto teor de gordura e álcool, a absorção de sildenafil e vardenafila pode ser retardada; por outro lado, a taxa e extensão da absorção de tadalafila não são afetadas por alimentos ricos em gordura e álcool (SEFTEL, 2004).

Campbell (2005) afirma que, apesar da falta de estudos comparativos diretos, todos os três inibidores de PDE5-i parecem ter eficácia equivalente no tratamento de DE. As diferenças nas populações de estudo, desfechos primários e ferramentas de medição tornam as comparações difíceis. No entanto, todos eles parecem ser aproximadamente equivalentes em eficácia, com pequenas diferenças nos perfis de eventos adversos. Até que mais dados comparativos estejam disponíveis, as considerações econômicas serão um fator significativo na escolha de produtos de DE para inclusão no formulário.

Pesquisas de Lin (2003) focadas no PDE5-i provaram ser de grande impacto no tratamento de várias doenças sexuais extras humanas. Na verdade, inibidores específicos de membros da superfamília PDE estão sendo investigados para o tratamento de asma, acidente vascular cerebral isquêmico agudo, câncer, inflamação sistêmica, hipertensão pulmonar e muitos outros e, eles foram aprovados para uso clínico no tratamento de claudicatio intermitente, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica e DE.

2.3.1 Citrato de sildenafil

Citrato de sildenafil (Viagra®) é o primeiro agente oral eficaz no tratamento da DE, tendo um impacto revolucionário no tratamento da DE desde sua introdução em 1998. Conforme enumerado antes, o efeito mais proeminente da droga é exercido sobre o PDE5, o mais abundante enzima identificada no CC humano, mas a estimulação sexual é obrigatória para que o sildenafil produza seus efeitos farmacológicos benéficos na função erétil em homens impotentes, de

modo que é geralmente considerado um condicionador periférico (FABBRI ET AL., 1999).

Wallis et al (1999) descrevem que a distribuição da atividade de PDE foi determinada com anticorpos anti-PDE1 e anti-PDE5 no ventrículo cardíaco humano e veia safena, e estudos *in vitro* foram realizados no ventrículo cardíaco humano isolado, CC, veia safena e artéria mesentérica, bem como na aorta de coelho, artéria coronária de cão, tecido trabecular de cão e plaquetas de coelho e humanas. No CC humano, a principal atividade da PDE é devida à PDE5, sendo a sildenafil um inibidor seletivo com um IC₅₀ médio de 0,0039 mM. A distribuição de inibidores de PDE5-i no sistema cardiovascular é consistente com os efeitos farmacodinâmicos e clínicos observados do sildenafil.

A sildenafil, ao contrário da milrinona, um inibidor seletivo de PDE3, não tem efeito sobre as *trabéculas carneae* isoladas; isto é consistente com a falta de expressão de PDE5 em miócitos cardíacos. A sildenafil aumenta seletivamente os níveis de cGMP no tecido do músculo liso vascular coronário, mas não produz nenhuma alteração nos níveis de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), o que é consistente com a seletividade do fármaco para inibidores de PDE5-i. Verificou-se que as plaquetas humanas continham PDE5, que foi inibida em 50% (IC₅₀) pela sildenafil a uma concentração de 6,3nM, consistente com o valor IC₅₀ no corpo cavernoso. A sildenafil sozinha não tem efeito direto na função plaquetária, mas potencializa a atividade antiagregante *in vitro* do nitroprussiato de sódio em plaquetas de coelho e humanas. Os perfis farmacodinâmicos e de eventos adversos observados em ensaios clínicos são consistentes com o perfil *in vitro* da distribuição de inibidores de PDE5-i nos tecidos e seu conhecido mecanismo de ação como um inibidor seletivo de PDE5 (WALLIS ET AL., 1999).

Um estudo interessante de Turco et al. mostrou que a sildenafil estimula a ligação do cGMP aos locais alostéricos dos inibidores de PDE5-i ao interagir no local catalítico dessa enzima, mas a droga não compete com a proibição do cGMP nos locais alostéricos. Concluiu-se que a seletividade e a potência da sildenafil eram provavelmente fornecidas por um resíduo não conservado ou resíduos de aminoácidos específicos no domínio catalítico dos inibidores de PDE5-i.

Em voluntários humanos Boolell et al. (1996) descobriram que a sildenafil tem propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas adequadas (absorção

rápida fora das refeições, meia-vida relativamente curta, nenhum efeito significativo na frequência cardíaca e pressão arterial) para um agente oral a ser tomado, conforme necessário, antes da atividade sexual.

Assim, destacam Morales et al. (1998), a absorção do medicamento é crucial e pode precisar de até 1-11/2h antes que um efeito ótimo na ereção ocorra na ausência de suposição de refeição concomitante. Os eventos adversos ou efeitos colaterais relacionados à vasodilatação são os mais comumente observados na ingestão pós-derivafila. Consistente com seu mecanismo de ação, dores de cabeça (16%), rubor (10%), congestão nasal (4%) e refluxo gastroesofágico (7%) ocorrem aproximadamente 1h após a ingestão, enquanto distúrbios visuais (tons de azul esverdeado, hipersensibilidade à luz) ocorrem raramente (3%) e são mais frequentes após a administração de 100mg. No geral, a descontinuação da sildenafil por causa de eventos adversos de todos os tipos em estudos controlados com placebo foi comparável nos grupos de sildenafil (2,5%) e placebo (2,3%).

A eficácia em longo prazo foi avaliada por Carson et al. (2002) em 3 estudos de extensão abertos. Daqueles que continuaram a terapia de longo prazo (1 a 3 anos) com sildenafil >95% dos pacientes relataram que estavam satisfeitos com o efeito do tratamento em suas ereções e que o tratamento melhorou sua capacidade de se envolver em atividade sexual, portanto sugerindo que o uso de sildenafil na prática clínica é um tratamento válido para uma ampla gama de pacientes com DE.

A interação farmacodinâmica com o trinitrato de glicerila também foi observada por Basu e Ryder (2004) em estudos humanos onde a sildenafil potencializou o efeito hipotensor do nitrato. Deve-se notar, entretanto, que a sildenafil aumentou o efeito hipotensor do trinitrato de glicerila, como resultado da inibição de PDE5-i no músculo liso vascular. Portanto, a administração de PDE5-i a pacientes que usam nitratos e doadores de NO é absolutamente contraindicada.

A hipertensão arterial é uma das doenças que mais causa morte no Brasil e no mundo, não somente pelos seus efeitos, mas muito se deve ao agravamento em outras situações de fragilidade (OLIVEIRA ET AL., 2021).

Em todos os estudos, a terapia com sildenafil isoladamente não modificou a pressão arterial sistólica e diastólica ou a frequência cardíaca quando

comparada ao placebo. Mais importante, nos estudos controlados com placebos, 30% dos 2.722 pacientes que receberam sildenafil também estavam tomando medicamentos anti-hipertensivos e a tolerabilidade do tratamento com sildenafil era comparável àqueles que não tomavam medicamentos anti-hipertensivos (BRINDIS e KLONER, 2003).

Na visão de Salonia et al (2003) estas observações indicam que a(s) terapia(s) anti-hipertensiva(s) são compatíveis com a administração de sildenafil. Após sete anos de seu lançamento, dados de ensaios clínicos demonstraram que até 80% dos homens que tomaram sildenafil (na dose variável de 25-50-100mg) relataram melhora nas ereções em comparação com 25% dos homens que tomaram placebo, um achado que é altamente estatisticamente significativo.

A eficácia estava presente independentemente da idade do paciente, etiologia da disfunção erétil (orgânica, psicogênica, mista) e gravidade inicial da condição. Foi considerado o impacto da sildenafil em populações especiais de pacientes, nomeadamente em homens com queixa de *diabetes mellitus*, depressão, doenças neurológicas, insuficiência renal e aqueles que foram submetidos a prostatectomia radical (SALONIA ET AL., 2003).

Claramente, os homens afetados por DE grave representam categorias muito selecionadas que podem relatar até 50% das falhas. É digno de nota que a análise retrospectiva dos dados dos ensaios clínicos revela que dois terços dos homens que responderam à sildenafil tiveram uma tentativa bem-sucedida no primeiro ou segundo uso da droga. No entanto, o terço restante dos pacientes de DE necessitou de até mais seis usos de sildenafil até que tivessem sua primeira tentativa bem-sucedida de relação sexual, e isso é consistente com o fato de que, especialmente em pacientes mais velhos, na ausência de inibição completa de PDE5, desfosforilação parcial de cGMP diminuirá a resposta erétil. Foi sugerido que lesões vasculares graves e atrofia do músculo liso cavernoso são a principal causa da falha do sildenafil (WESPES ET AL., 2005).

Em seu estudo Murphy et al. (2001) descobriram que pacientes com *diabetes mellitus*, a DE pode ser vista como uma das primeiras manifestações clínicas de disfunção endotelial no curso do desenvolvimento da doença aterosclerótica. Uma alta porcentagem de falhas do sildenafil ocorre na população diabética e houve 4 estudos - ensaios duplos de 12 semanas,

controlados com placebo - avaliando a sildenafil em homens com disfunção erétil e diabetes subjacente.

Nos primeiros 2 ensaios (aproximadamente, 20% dos pacientes com diabetes tipo 1 e 80% com diabetes tipo 2), 51% a 56% dos pacientes filtrados com sildenafil relataram ereções melhoradas em comparação com 10% a 12% dos pacientes randomizados para receber placebo. A capacidade de atingir e manter uma ereção suficiente para a relação sexual melhorou, embora as pontuações médias, 2,8 a 3,2 (1,8 a 2,0 para placebo) para IIEF Q3 e 2,7 a 2,9 (1,6 a 1,7 para placebo) para IIEF Q4, foram um pouco menores do que aqueles vistos na população geral do ensaio clínico de pacientes com DE (MURPHY ET AL., 2001).

Os 2 estudos restantes avaliaram separadamente a sildenafil em homens com DE e diabetes tipo 2 ou diabetes tipo I. Após 12 semanas de tratamento, os escores médios para a questão de avaliação global (GAQ), IIEF Q3, Q4 e domínio EF e a porcentagem de tentativas de relações sexuais bem-sucedidas melhoraram significativamente para os homens que receberam sildenafil em comparação com o placebo (P£ 0,0001). Além disso, a sildenafil foi eficaz em melhorar a DE, mesmo em casos de mau controle glicêmico ou múltiplas complicações crônicas (MURPHY ET AL., 2001).

Park et al. (2004) demonstraram que uma única dose oral de sildenafil aumentou significativamente a circulação capilar cutânea em repouso e pós-isquêmica em pacientes com doença arterial coronariana. Estudos futuros devem avaliar se a PDE5-i também melhora o fluxo sanguíneo capilar nutricional em outros órgãos e em outras doenças com função endotelial e microcirculação prejudicadas, por exemplo, na microangiopatia diabética.

Debusk et al. (2004) enfatizaram que a segurança cardiovascular a longo prazo e, em particular, o potencial da sildenafil para causar morte e/ou eventos adversos graves em homens com doença cardíaca isquêmica foram uma preocupação primária, mas os dados pós-comercialização relatam que a taxa de morte e/ou eventos adversos graves relatados ao FDA não são inconsistentes com a taxa de mortalidade de base em homens dessa idade e estado de saúde.

Os ensaios clínicos de Arruda-Olson et al. (2002) na fase II-III controlados por placebo e abertos, incluindo homens com doença cardíaca isquêmica, não

mostraram um aumento no infarto do miocárdio (IM) ou eventos cardiovasculares graves em pacientes tratados com sildenafil versus placebo. Nenhum dos eventos cardiovasculares graves relatados nesses estudos foi considerado relacionado ao tratamento pelos pesquisadores. Há um risco pequeno, mas finito, aumentado de desenvolver isquemia ou IM com exercícios de atividade sexual em homens com doença arterial coronariana conhecida ou provável.

Portanto, antes de prescrever sildenafil ou qualquer tratamento atual ou futuro para DE a pacientes com doença cardíaca conhecida ou múltiplos fatores de risco cardiovascular, os médicos devem discutir o potencial risco cardíaco da atividade sexual e realizar uma avaliação médica completa, incluindo um teste de esforço, se apropriado (ARRUDA-OLSON ET AL., 2002).

Takimoto et al. demonstraram recentemente que a exposição crônica à sildenafil determina a supressão da hipertrofia cardíaca e melhora da função cardíaca em camundongos expostos à sobrecarga de pressão crônica, fornecendo assim pistas sobre como o cGMP funciona no coração e informações mais gerais sobre o processo de hipertrofia cardíaca. Finalmente, a sildenafil provou ser eficaz em todas as medidas de eficácia, independentemente da idade, raça ou etiologia, gravidade ou duração da disfunção erétil e, apenas uma característica particular no estudo de ultrassom Duplex peniano previu falha absoluta com sildenafil, ou seja, DE venogênica grave e mista (TAKIMOTO ET AL., 2005).

A eficácia da sildenafil é mantida com terapia de longo prazo. A educação adequada do paciente e do parceiro e o tratamento de acompanhamento contínuo devem ser fornecidos para garantir o melhor resultado possível.

2.3.2 Cloridrato de vardenafila

O cloridrato de vardenafila (Levitra®) é um potente e altamente seletivo PDE5-i que aumenta o fluxo sanguíneo para o pênis durante a estimulação sexual e ajuda a restaurar a capacidade de atingir e manter uma ereção em homens com DE. Ele foi desenvolvido especificamente para ser um medicamento oral eficaz e seguro para o tratamento da disfunção erétil, com avanços potenciais em relação às terapias existentes. Stark et al. (2001) realizaram vários ensaios clínicos de fase III foram concluídos e lançados em todo o mundo em 2003. A vardenafila

melhorou a taxa de obtenção e manutenção de uma ereção durante a relação sexual. A melhora também foi observada em outros aspectos da função sexual, incluindo confiança, função orgástica e satisfação geral.

Saenz de Tejada et al. (2001) esclarecem em sua pesquisa que, como a atividade farmacológica é baseada na inibição da inativação do cGMP, a vardenafila, como os outros PDE5-i, pode facilitar o início e manutenção de uma ereção apenas na presença de sinais neuronais fisiológicos e neurotransmissores envolvidos na ereção peniana, que promovem a liberação de NO. A vardenafila inibiu especificamente a hidrólise de cGMP por PDE5 com um IC₅₀ de 0,7 nM; esta é uma potência 10 vezes maior do que a obtida para o sildenafil com o mesmo ensaio (IC₅₀=6,6nM). Em contraste, o IC₅₀ da vardenafila para PDE1 foi 180 nM; para PDE6, 11 nM; para PDE2, PDE3 e PDE4, mais de 1000 nM. Em relação à PDE5, as razões de IC₅₀ para PDE1 foram 257, para PDE6 16. A vardenafila aumentou significativamente o relaxamento induzido por SNP do músculo liso trabecular humano a 3 nM e também potencializou o relaxamento de trabecular induzido por ACh e transmural músculo liso.

Estudos in vivo em coelhos mostraram que o vardenafila administrado por via oral, de forma dependente da dose, potencializou as respostas eréteis ao SNP administrado por via intravenosa. A dose mínima eficaz que potenciou significativamente a ereção foi de 0,1mg/kg (1mg/kg). A seletividade para PDE5, a potencialização do relaxamento induzido por NO e acúmulo de cGMP no músculo liso trabecular humano e a capacidade de aumentar a ereção induzida por NO in vivo indicam que o vardenafila tem as propriedades apropriadas para ser um composto potencial para o tratamento de DE (SAENZ DE TEJADA ET AL., 2001).

Bischoff (2004) afirma que em humanos, a vardenafila é rapidamente absorvida (T_{max} aproximadamente 40 min) e metabolizada mais lentamente (T_{1/2} aproximadamente 4h), com uma biodisponibilidade absoluta de 14,5% (vs. 40% para a sildenafil). Embora o consumo de refeições com alto teor de gordura não afete a biodisponibilidade relativa do medicamento, ele retarda a absorção intestinal.

Klotz et al. (2005) revelam em sua pesquisa que doses únicas de 10 e 20mg levaram a um rápido aumento nas concentrações plasmáticas; de fato, um rápido início de ação e conclusão de uma relação sexual bem-sucedida é possível

para alguns pacientes 16 minutos após sua administração, com uma mediana de t_{max} de 0,9h e 0,7h e uma média geométrica C_{max} de 9,1mg/l. A biodisponibilidade oral absoluta é de cerca de 15% e uma meia-vida terminal ($t_{1/2}$) de mais de 4h. Os estudos de fase I mostraram essencialmente farmacocinética linear para a vardenafila no que diz respeito à área sob a curva de concentração plasmática e tempo (AUC) e C_{max} para dosagem única no intervalo de 5mg a 40mg.

Dosagens múltiplas demonstram farmacocinética linear dentro da faixa terapêutica em relação à AUC, sem alteração em outros parâmetros farmacocinéticos. Estudos farmacocinéticos subsequentes demonstraram que alimentos contendo quantidades moderadas de gordura (30% das calorias) ou álcool não afetam a absorção do medicamento; no entanto, uma refeição com alto teor de gordura (57% de gordura) atrasou a absorção da vardenafila em 1 hora e reduziu a concentração plasmática máxima média em 18%, sem alteração na AUC vs. curva do tempo. Uma série de estudos foi concluída com relação a potenciais interações medicamentosas e não houve mudanças evidentes com o uso concomitante de antiácidos, cimetidina ou ranitidina (RAJAGOPALAN ET AL., 2003).

Foi observado um aumento na biodisponibilidade do vardenafila com cetoconazol, eritromicina, indinavir e ritonavir. Os medicamentos que afetam a pressão arterial ou a frequência cardíaca também foram avaliados em combinação e não houve interação com a digoxina e nenhum efeito hemodinâmico clinicamente significativo foi observado em combinação com a nifedipina. Estudos de interação com nitroglicerina e vardenafila em indivíduos saudáveis de meia-idade foram concluídos. No entanto, não há informações sobre os potenciais efeitos hipotensores da vardenafila quando administrado em combinação com nitratos em pacientes; portanto, o uso concomitante é contraindicado (ROHDE e JORDAAN, 2002).

A vardenafila é bem tolerada, com um perfil de segurança típico da classe PDE5-i. Os eventos adversos emergentes do tratamento mais frequentes foram cefaleia (7-15%), rubor (10-11%) e até 7% para dispepsia ou rinite, que foram ligeiros ou moderados e geralmente diminuíram com a continuação do tratamento. Os homens que receberam vardenafila 10 ou 20mg tiveram melhoras

significativamente maiores nos escores da função erétil em relação aos que receberam placebo. Além disso, as melhorias na penetração e manutenção da ereção (avaliadas usando IIEF ou perguntas do Perfil de Encontro Sexual) foram significativamente maiores com vardenafila 5-20mg do que com placebo, bem como melhorias na satisfação sexual e escores de função orgástica (KEATING e SCOTT, 2004).

Esses efeitos foram obtidos independentemente da idade, gravidade basal e etiologia e da presença de DE diabéticos e pós-prostatectomia. Em pacientes diabéticos, 10mg ou 20mg de vardenafila, respectivamente, melhoraram as ereções em comparação com o placebo (57,0% e 72,0% respectivamente, vs. 13,0%). Para a função erétil, as pontuações finais dependentes da dose para as doses de 10 e 20mg foram maiores que as do placebo. Ambas as doses de vardenafila aumentaram significativamente as taxas de penetração e relações sexuais bem-sucedidas em comparação com o placebo (17,1% e 19,0% vs. 12,6%). O tratamento foi eficaz em aumentar as taxas de sucesso da relação sexual em todos os níveis de gravidade basal de DE, em cada nível de HbA plasmática (1c) e para diabetes tipo 1 e 2 e foi geralmente bem tolerado nesses pacientes diabéticos com DE (GOLDSTEIN ET AL., 2003).

A eficácia e segurança de vardenafila, 10mg e 20mg, também foram avaliadas após prostatectomia retropúbica radical poupadora de nervo (NSRRP) DE. Após 12 semanas, ambas as doses de vardenafila foram significativamente superiores ao placebo para todas as variáveis de eficácia. As ereções melhoradas, com base no GAQ, foram relatadas por 65,2% e 59,4% dos pacientes com 20 e 10mg de vardenafila, respectivamente, e por apenas 12,5% dos pacientes com placebo. Entre os homens com preservação do feixe neurovascular bilateral, respostas GAQ positivas foram relatadas por 71,1% e 59,7% dos pacientes que receberam 20 e 10mg de vardenafila, respectivamente, contra 11,5% daqueles que receberam placebo. A taxa média de sucesso da relação sexual por paciente recebendo 20mg de vardenafila foi maior em homens com disfunção erétil leve a moderada do que em homens com disfunção erétil grave, em comparação com placebo, respectivamente, sugerindo assim um bom perfil de eficácia para aqueles pacientes gravemente feridos (BROCK ET AL., 2003).

Kloner (2004) explica que a vardenafila pode estar associada a reduções transitórias da pressão arterial e a aumentos proporcionais da frequência cardíaca, com a incidência geral de eventos adversos relacionados a doenças cardiovasculares semelhante à do placebo. É contraindicado em pacientes que tomam bloqueadores- α devido à hipotensão significativa, mesmo que análises recentes sugiram que essa interação é muito menos marcada quando a vardenafila é administrado a pacientes com hipertrofia prostática benigna que estão em terapia com bloqueadores- α em longo prazo, ou seja, tansulosina.

Finalmente, a dose de 10mg não altera significativamente a resposta dos pacientes ao teste de esforço e não atrasou o início das alterações do segmento ST em relação ao placebo em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) estável com ou sem angina de peito por esforço. Assim, não prejudica a capacidade dos pacientes com DAC estável de se exercitarem em níveis equivalentes ou maiores do que os obtidos durante a relação sexual (KLONER, 2004).

Ao considerar o vardenafila para o tratamento de pacientes cardíacos que apresentam DE, os médicos devem considerar o estado cardiovascular de seus pacientes, conforme recomendado pelas Diretrizes de Saúde.

2.3.3 Tadalafila

Tadalafila (Cialis®) é um PDE5-i potente, reversível e seletivo recentemente aprovado em todo o mundo como uma terapia oral para DE leve a grave de etiologia psicogênica, orgânica ou mista cujo início da ação da tadalafila acontece de 16 a 30 minutos após a dose, mas a característica que mais distinguiu a tadalafila de seus predecessores foi sua duração de ação: com sua meia-vida terminal média de 17,5 horas, a tadalafila permitiu que os casais se envolvessem em relação sexual bem-sucedida até 36 horas após a dose (BROCK ET AL., 2002).

Uma análise feita por Shabsigh et al. (2003) de 1.414 pacientes tratados com tadalafila retirados de 11 estudos randomizados, duplo-cegos, de eficácia de 12 semanas em várias instituições, revelou que os casais aproveitaram o perfil farmacocinético do medicamento. De um total de 33.472 tentativas de relação

sexual que ocorreram após a ingestão de tadalafila, 82% dos homens tentaram, pelo menos uma vez, ter relação sexual 4 a 36 horas depois e mais de 59% tentaram ter relação sexual 12 a 36 horas após a ingestão do medicamento.

A eficácia em uma grande população de homens com DE de várias causas (n = 2102) está de acordo com o outro PDE5-i em 84%, muito melhor do que os resultados do placebo. Os pacientes que receberam qualquer uma das doses de tadalafila tiveram uma melhora média significativa de 6,5 e 8,6, respectivamente, no escore do domínio de função erétil desde o início ($P < 0,001$ vs. placebo). Em ambas as doses (10 e 20mg), a taxa média de sucesso para tentativas de relação sexual (SEP-Q3) foi de 58% e 68%, respectivamente, em comparação com 31% no grupo de placebo ($P < 0,001$) e 71% e 84% relataram ereções melhoradas no ponto final (GAQ), contra 33% com placebo ($P < 0,001$) (CARSON ET AL., 2004).

Para Carson et al. (2004), a resposta ao tratamento com tadalafila em homens com diabetes foi robusta e não foi afetada pela gravidade da doença. Após 12 semanas de terapia, quase dois terços (64%) dos 72 pacientes que receberam 20mg e mais da metade (56%) dos 73 pacientes que receberam 10mg versus 25% dos 71 pacientes que tomaram placebo relataram respostas positivas a um GAQ em relação ereções melhoradas. Esta terapia, particularmente com 20mg, aumentou significativamente a função erétil em todas as três variáveis de eficácia co-primária: domínio IIEF EF, SEP-Q2 e SEP-Q3.

Os homens que receberam tadalafila também apresentaram maior probabilidade de ter um aumento de mais de 5 pontos no escore do domínio IIEF-EF do que os pacientes do grupo controle. Aproximadamente 44% dos homens que tomaram 10mg, 56% que tomaram 20mg e 13% que tomaram placebo relataram essa mudança. Um aumento dessa magnitude, que é consistente, por exemplo, com uma melhora de DE grave para moderada (uma pontuação de 18), é clinicamente notável quando considerado em uma população de homens que provavelmente têm diabetes de longa data e bastante avançada (SÁENZ DE TEJADA ET AL., 2002).

Sáenz de Tejada et al. (2002) esclarecem ainda que a Tadalafila provou ser eficaz e bem tolerado entre homens. Para todos os pacientes designados aleatoriamente em um estudo envolvendo 303 homens, um GAQ revelou que 62% que receberam 20mg de tadalafila versus 23% que receberam placebo relataram

ereções melhoradas. A pontuação do domínio IIEF-EF em pacientes que receberam tadalafila melhorou 5 pontos (para uma classificação de 18) versus um aumento de 1 ponto para uma pontuação de 13 em pacientes que receberam placebo.

Em pacientes que tiveram alguma tumescência em mais ou igual a 50% das tentativas sexuais antes do tratamento, 71% que tomaram tadalafila relataram ereções melhoradas, em comparação com 24% que receberam placebo. Além disso, 55% dos pacientes que tomaram tadalafila versus 28% dos pacientes que receberam placebo relataram tentativas sexuais bem-sucedidas - $P < 0,001$ para ambos (SÁENZ DE TEJADA ET AL., 2002).

Montorsi et al. (2004) afirmam que os eventos adversos associados à tadalafila são geralmente leves a moderados e diminuem em frequência com a administração continuada. Em um estudo de 18 meses de duração e envolvendo 1.173 homens com disfunção erétil, a taxa de abandono do estudo foi de 6,3% com uma taxa para qualquer evento individual de $< 1\%$. Dor de cabeça (15,8%), dispepsia (11,8%), nasofaringite (11,4%) e dor nas costas (8,2%) foram os eventos adversos emergentes do tratamento mais comuns.

Não houve resultados laboratoriais ou de eletrocardiograma clinicamente significativos ou alterações nos sinais vitais na análise média da linha de base ao ponto final atribuível à tadalafila. Os estudos farmacocinéticos com a tadalafila demonstraram que nem o consumo de uma refeição rica em gordura nem o momento da administração (de manhã ou à noite) tem qualquer efeito nas alterações na concentração plasmática ou no tempo para resposta máxima. Esses achados sugerem que a tadalafila pode ser administrada a qualquer momento, com ou sem alimentos e independentemente do conteúdo de gordura da refeição, não resultando em nenhum efeito na absorção (MONTORSI ET AL., 2004).

Padma-Nathan (2003) lembra que, da mesma forma, nenhuma interação foi demonstrada entre a tadalafila e o álcool. A administração de tadalafila não foi causalmente associada a hepatotoxicidade induzida por medicamentos, neutropenia, trombocitopenia ou disfunção renal. Eventos adversos graves ocorreram em 8,6% dos pacientes. Nenhum padrão consistente de eventos adversos graves avaliados como causalmente associados à administração de

tadalafila foi observado. As alterações na visão das cores foram muito raras (<0,1%) com tadalafila em todos os ensaios clínicos.

Segundo Weeks et al. (2005) esses resultados mostram um bom perfil de segurança e tolerabilidade para tadalafila, apoiando também a chance de um uso a longo prazo no tratamento clínico da DE. Mialgia e dor nas costas são dois dos eventos adversos mais comuns relatados por tadalafila e as causas foram investigadas recentemente. A reação cruzada com proteínas diferentes de PDE5 sugeriria o potencial para tais efeitos colaterais e PDE11 é um candidato óbvio para este papel, uma vez que está intimamente relacionado com PDE5 e expresso também no músculo esquelético.

A sequência de aminoácidos do domínio catalítico de PDE11 é aproximadamente 51% idêntica à do domínio catalítico de PDE5, sugerindo a possibilidade de que os inibidores de PDE5 disponíveis comercialmente possam apresentar reação cruzada com PDE11. Weeks et al. (2005) investigou esta hipótese comparando as potências bioquímicas de tadalafila, vardenafila e sildenafil para PDE11A4 e PDE5A1. Os resultados obtidos parecem excluir definitivamente qualquer reação cruzada para sildenafil (seletividade 1000 vezes) e vardenafila (seletividade 9000 vezes), mas também seletividade tadalafila (40 vezes) torna improvável uma reação cruzada possível com PDE11A4 (WEEKS ET AL., 2005).

Seftel et al. (2005) lembram que outros estudos investigaram as possíveis causas graves para esses efeitos colaterais, incluindo trauma/dano muscular, abscesso, processos inflamatórios, miosite, vasculite, fasceíte, rabdomiólise, venocongestão ou patologia renal. Os resultados desses estudos não apoiaram nenhuma dessas causas graves, de modo que o mecanismo subjacente a esse fenômeno permanece desconhecido. Ainda assim isso não deve afetar o perfil de segurança do PDE5-i, considerando que os sintomas são autolimitados e não foram encontradas evidências de lesões nos músculos ou rins.

Por fim, em seu estudo envolvendo 112 homens com disfunção erétil moderada a grave anteriormente sem resposta à tadalafila sob demanda, McMahon (2004) explica que um novo campo de ação no manejo da DE parece ser o uso crônico de PDE5-i com um duplo propósito: recuperar os não

respondedores à terapia sob demanda e a reabilitação da função erétil, que significa reabilitação endotelial.

Foi demonstrado um aumento significativo em todas as variáveis de resultado de eficácia após receber a dosagem diária (10mg), com melhora média de 12,8 e 8,2 em o escore do domínio EF-IIEF da linha de base ($P < 0,001$) e da tadalafila sob demanda, respectivamente ($P < 0,001$). Cinquenta e oito por cento das tentativas de relação sexual (Perfil de Encontro Sexual Q3) foram concluídas com sucesso ($P < 0,001$ vs. linha de base do pré-tratamento, $P < 0,001$ vs. tadalafila sob demanda) e ereções melhoradas no ponto final foram relatadas por 69% dos homens em comparação com 42% de homens com regimes sob demanda (MCMAHON, 2004).

Esses resultados foram alcançados preservando o bom perfil de segurança e tolerabilidade deste PDE5-i, com uma incidência e gravidade semelhantes de eventos adversos em relação ao tratamento sob demanda com tadalafila, com exceção da dor de cabeça, que foi menos comum com tadalafila 10mg diário do que com tadalafila sob demanda ($P < 0,05$) e uma taxa de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos intoleráveis de 2,7% (MCMAHON, 2004).

Embora esta pareça ser uma hipótese fascinante que abre novas perspectivas no tratamento da DE, há que se concordar com os autores sobre a necessidade de estudos adicionais e maiores a fim de avaliar as possíveis implicações clínicas na função cardiovascular e erétil.

3 METODOLOGIA

Este estudo terá o intuito de explorar os mecanismos de segurança e eficácia dos inibidores da PDE5-i no tratamento da DE masculina no município de Presidente Kennedy-ES, contextualizando teorias, práticas e gerenciamento desses medicamentos e fornecendo uma abordagem da literatura sobre a sua fisiopatologia.

A pesquisa a ser desenvolvida insere-se no contexto das pesquisas qualitativas onde se busca desenvolver informações baseado em hipóteses de um problema de cunho qualitativo, compreendendo o conhecimento parcial em permanente construção. Segundo Bogdan e Biklen (2006), a pesquisa qualitativa trata da investigação como fonte de dados no ambiente, em que o pesquisador se torna instrumento principal. Neste sentido, a pesquisa é classificada de cunho descritivo qualitativo, em que o pesquisador passa a observar o processo, analisando o máximo de detalhe desde a coleta de dados, interpretação dos mesmos e não apenas os resultados.

A finalidade da metodologia é a reconstrução teoria, conceitos, ideias, ideologias, polêmicas, tendo em vista, em termos imediatos, melhorar embasamentos teóricos no sentido de reconstruir teorias, quadros de referência, condições explicativas da realidade, polêmicas e discussões pertinentes ao assunto abordado (DEMO, 2000).

Em detalhes, a metodologia empregada nesta pesquisa será desenvolvida obedecendo ao seguinte percurso: Pesquisa bibliográfica e aplicação de questionário. No primeiro momento dispôs se a uma análise bibliográfica de autores renomados da área que discutem sobre esse tema, ao mesmo tempo em que refletem sobre a fisiopatologia da DE masculina e a eficácia e segurança dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5-i) disponíveis no seu tratamento.

Através da pesquisa bibliográfica se buscará compreender os autores que, nos últimos anos, vêm debatendo sobre o processo da DE e as drogas ativas por via oral, ou seja, inibidores da PDE5-i, para tratamento de DE e como podem melhorar a resposta erétil e endotelial em indivíduos que anteriormente não respondiam aos regimes sob demanda, podem abrir um novo cenário no seu tratamento.

Esta pesquisa, por ser multifacetada e marcada por diferentes orientações e metodologias, segundo Yin (2016), permite realizar uma investigação científica aprofundada de vários temas relacionados à realidade singular ou a múltiplas realidades, capturando o significado de fenômenos subjetivos na perspectiva dos participantes do estudo, para serem discutidos dentro do campo da fisiopatologia da DE e a eficácia e segurança dos inibidores da PDE5-i disponíveis no seu tratamento.

Yin (2016) destaca também como uma das principais características que definem a pesquisa qualitativa, o fato de que ela estuda o significado da vida das pessoas nas condições do cotidiano. Assim, pela visão do autor, o pesquisador poderá obter um panorama aprofundado do contexto em estudo, da interação da vida cotidiana das pessoas, grupos, comunidades e/ou organizações. Logo, trata-se de uma abordagem naturalista que busca entender fenômenos dentro dos próprios contextos específicos da “vida real”.

Somado a isso será realizado um estudo de caso descritivo que, segundo Yin (2016), é uma investigação empírica que investiga um fenômeno contemporâneo em profundidade e em seu contexto de vida real, especialmente quando os limites entre o fenômeno e o contexto não são claramente evidentes, de forma a se coletar, apresentar e analisar os dados corretamente.

Assim a linha descritiva se encaixa nessa pesquisa por ser um estudo de caso exploratório. Optou-se por esse tipo de estudo de caso até mesmo porque, segundo as palavras de Yin (2016), embora não se resuma à exploração, ele permite ao investigador elencar elementos que lhe possibilite diagnosticar um caso com perspectivas de generalização naturalística.

Nesse caso em especial, permitirá ainda um aprofundamento maior no problema levantado neste estudo se a administração dos inibidores da PDE5-i pode melhorar a resposta erétil e endotelial em indivíduos que anteriormente não respondiam a outros tipos de medicação.

Concomitantemente, colaborará também para responder ao objetivo deste estudo que busca fornecer uma abordagem da literatura sobre a fisiopatologia da DE masculina e a eficácia e segurança dos inibidores da PDE5-i disponíveis no seu tratamento no município de Presidente Kennedy.

3.1 SUJEITOS DA PESQUISA E COLETA DE DADOS

A pesquisa, qualitativa, sobre segurança e eficácia dos inibidores da PDE5-i no tratamento da DE masculina será realizada no município de Presidente Kennedy, para alcance de uma visão mais concreta, através de um estudo de caso com 100 (cem) indivíduos com idade entre 28 e 58 anos para levantamento dos dados necessários para esse estudo.

Segundo Yin (2016) a escrita do estudo de caso deve se preocupar com aspectos de adequação e retórica do texto e, em termos de adequação ele pode ser direcionado para um público-alvo, todavia deve ser claro o suficiente para outros públicos entenderem. Some-se a isso o fato de ser criticado por outros pesquisadores, participantes e informantes, daí a necessidade de caracterizar os sujeitos da pesquisa, ou estabelecer seu anonimato, e ser atraente para o leitor.

Em relação à coleta de dados, penúltimo procedimento da pesquisa, as informações necessárias para responder ao nosso problema de pesquisa, serão alcançadas por intermédio da aplicação de um questionário com questões abertas para os sujeitos da pesquisa, que será disponibilizado na plataforma *Google Forms*¹(devido aos tempos de isolamento que estamos vivendo em decorrência da pandemia da Covid19) sobre a segurança e eficácia dos inibidores da PDE5-i no tratamento da DE no município de Presidente Kennedy.

Esse procedimento será realizado para identificar se as recentes descobertas de que a administração desses inibidores podem melhorar a resposta erétil e endotelial em homens que anteriormente não respondiam aos regimes sob demanda, e assim abrir um novo cenário no tratamento de homens com DE e comorbidades.

Os sujeitos da pesquisa serão escolhidos pelo histórico de já terem apresentado sintomas de DE ou de fazerem uso de algum tipo de inibidor da PDE5-i, para o levantamento de informações e discussão sobre pontos que contribuirão com o norte da pesquisa, permitindo verificar o contexto real da segurança e eficácia desses medicamentos no tratamento da DE.

Conforme Gil (2008) o questionário pode ser definido como a técnica de investigação composta por um número mais ou menos elevado de questões

¹Aplicativo de gerenciamento de pesquisas onde os usuários podem usar para coletar informações sobre outras pessoas e também para questionários e formulários de registro.

apresentadas por escrito às pessoas, tendo por objetivo o conhecimento de opiniões, crenças, sentimentos, interesses, expectativas e situações vivenciadas.

Assim, nas questões de cunho empírico, ele se torna uma técnica que servirá para coletar as informações da realidade, tanto do empreendimento quanto da realidade que o cerca, e que serão fundamentais na construção do estudo.

Logo, os questionamentos dão frutos a novas hipóteses surgidas a partir das respostas dos informantes. Ou seja, o foco primordial nesta análise será posto pelo pesquisador.

3.2 ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS DADOS

Essa última etapa é constituída pela discussão e análise dos dados, e será organizada em partes onde, na primeira delas, serão utilizados dados obtidos dos questionários, traçando o perfil do grupo pesquisado e destacando os principais aspectos de suas falas, idade, sintomas de DE, inibidores da PDE5-ide que faz uso e há quanto tempo e comorbidades.

Em seguida serão apresentados os dados obtidos a partir da coleta de informações dos questionários cujos resultados encontrados serão avaliados por tratamento descritivo, numa análise qualitativa onde os dados serão devidamente transcritos e analisados posteriormente em formato de texto, usando a técnica de análise de conteúdo baseado em Bardin.

A análise de conteúdo é um método composto por um conjunto de técnicas de análise das comunicações que se utiliza de procedimentos sistemáticos e descrição dos conteúdos das mensagens. Sua análise centra-se também na elaboração de testes de associações para construção de grupo classe e estereótipos. Bardin (1994) então organiza esta análise em torno de três polos: 1- pré análise; 2- exploração do material; e 3- tratamento dos resultados.

Como produto final será apresentado um produto educativo em forma de folder informativo destinado aos profissionais da área da saúde com orientações e sugestões de atividades para serem utilizadas na prática diária e abordagem estratégica da fisiopatologia da DE e a eficácia e segurança dos inibidores da PDE5-i disponíveis no seu tratamento.

4 O PRODUTO EDUCATIVO

O produto educacional trata de uma proposta de folder informativo destinada aos profissionais da área da saúde de Presidente Kennedy-ES com orientações e sugestões de atividades para serem utilizadas na prática diária e abordagem estratégica da fisiopatologia da DE masculina e a eficácia e segurança dos inibidores da PDE5-i disponíveis no tratamento masculino.

O norte para a realização desse projeto veio da ideia de apresentar uma proposta ao município de Presidente Kennedy-ES na forma de um folder informativo que auxilie esses profissionais, pautado numa abordagem da literatura, sobre a fisiopatologia da DE e a eficácia dos inibidores da PDE5-i para seu tratamento.

Embora não seja uma condição letal, o interesse em torno da disfunção erétil e seus remédios tem sido constante ao longo dos tempos, até mesmo pelo fato do pênis sempre ter sido considerado um símbolo da virilidade e proeza sexual masculina. A incapacidade de alcançar ou manter uma ereção suficiente para um desempenho sexual satisfatório, afeta uma proporção considerável de homens, pelo menos ocasionalmente, e tem sido um fantasma ao longo dos séculos para a população masculina (GLINA ET AL., 2008).

A DE pode ter efeitos deletérios na qualidade de vida de um homem e a maioria dos pacientes tem sintomas de depressão e ansiedade relacionados ao desempenho sexual que, por sua vez, afetam a experiência sexual do parceiro e a qualidade de vida do casal. Este folder explicativo destaca inúmeros aspectos da DE, resume algumas metas de tratamento e estudos pré-clínicos e ainda avalia novas farmacoterapias.

4.1 OBJETIVOS

4.1.1 Objetivo Geral

Desenvolver, através da pesquisa participante e colaborativa, um produto educativo na forma de folder informativo destinado aos profissionais da área da saúde com orientações e sugestões de atividades para serem utilizadas na prática

diária e abordagem estratégica da fisiopatologia da DE masculina e a eficácia e segurança dos inibidores da PDE5-i disponíveis no tratamento masculino.

4.1.2 Objetivos específicos

- Servir como base para mostrar os inibidores da PDE5-i no tratamento da DE são mais eficazes que as terapias anteriores em relação à administração e custo;
- Descobrir se a administração crônica da PDE5-i pode melhorar a resposta erétil e endotelial em homens que anteriormente não respondiam a tratamentos anteriores de DE;

4.2 JUSTIFICATIVA

De acordo com Yaf et al. (2016) no passado, a DE era considerada, na maioria dos casos, uma desordem puramente psicogênica, mas as evidências atuais sugerem que mais de 80% dos casos têm uma etiologia orgânica. As causas da disfunção erétil orgânica podem agora ser amplamente divididas em notória e endócrina. Das etiologias não endócrinas, a vasculogênica (que afeta o suprimento sanguíneo) é a mais comum e pode envolver distúrbios de entrada arterial e anormalidades de saída venosa (veno-oclusão corpórea); há também etiologias neurogênicas (que afetam a inervação e função nervosa) e etiologias iatrogênicas (relacionadas a um tratamento médico ou cirúrgico).

Em termos de fatores endócrinos que levam à DE, níveis reduzidos de testosterona sérico foram implicados, mas o mecanismo exato não foi totalmente elucidado. Muitas vezes, a DE orgânica envolve um componente psicológico; ou seja, independentemente do evento precipitante, a disfunção erétil impõe efeitos negativos nas relações interpessoais, humor e qualidade de vida (YAF ET AL., 2016).

A justificativa para o desenvolvimento deste produto educativo vem da necessidade de se desenvolver um guia ilustrativo que contemple, para os profissionais da área da saúde do município de Presidente Kennedy-ES, a importância de se revisar a epidemiologia e fisiopatologia da DE com foco na

administração dos inibidores da iF5 como uma resposta erétil e endotelial em indivíduos que anteriormente não respondiam a outros tipos de medicação, suas características, eficácia e perfis de segurança

4.3 METODOLOGIA

A partir dessa ideia foi elaborado todo o processo que contou com a ajuda de alguns profissionais de enfermagem do município através de ideias retiradas de conversas informais realizadas pelo aplicativo do *Whatsapp*², devido ao contexto pandêmico que agora vivenciamos (em decorrência da Covid19).

A ideia inicial, que era de uma formação continuada, passou para um folder explicativo por entender que se tratava de um processo que conseguiria atingir os objetivos almejados e ainda permanecer dentro dos protocolos de segurança para este pesquisador e os sujeitos da pesquisa.

Houve, a princípio, uma troca de ideias com alguns dos profissionais da área da saúde sobre o desenvolvimento da pesquisa e a criação deste produto educativo, os objetivos, benefícios e riscos – o que foi muito bem aceito por todos eles por considerarem a proposta importante para o processo é conscientização e informação sobre a fisiopatologia da DE.

Quanto ao financiamento deste produto educativo, todo ele foi desenvolvido com recurso próprio contando com o apoio financeiro apenas da família deste autor.

4.4 CONCLUSÃO

A produção deste folder informativo foi uma experiência contagiante pela participação dos profissionais da saúde (enfermeiros) e pela oportunidade de produzir algo que seja visto como uma ferramenta que possibilita tornar mais eficiente a promoção de uma abordagem da literatura acerca da fisiopatologia da DE e a eficácia dos inibidores da PDE5-i para seu tratamento dentro do município de Presidente Kennedy.

²Aplicativo multiplataforma de mensagens instantâneas e chamadas de voz e de vídeos para smartphones. Além de mensagens de texto, os usuários podem enviar imagens, vídeos e documentos em PDF, além de fazer ligações grátis por meio de uma conexão com a internet.

A expectativa é que haja uma boa aceitação e uma utilização eficaz pela área da saúde, fazendo desse produto um recurso para agregar valores junto aos profissionais da área da saúde com orientações e sugestões de atividades para serem utilizadas na prática diária e abordagem estratégica da fisiopatologia da DE masculina e a eficácia e segurança dos inibidores da PDE5-i disponíveis no tratamento masculino.

A todo o momento foi trabalhada a manutenção de um clima agradável com os participantes do produto, deixando-os à vontade para emitir suas opiniões e para que juntos pudessemos atingir o objetivo de forma natural.

O folder informativo foi desenvolvido com o intuito de auxiliar o profissional da saúde com instruções e sugestões para que possam utilizá-lo no intuito de promover uma abordagem da literatura sobre a fisiopatologia da disfunção erétil e a eficácia dos inibidores da PDE5-i para seu tratamento.

Assim, de forma direta, buscou-se ainda verificar como os inibidores da PDE5-i no tratamento da DE são mais eficazes que as terapias anteriores em relação à administração e custo; e de que forma a sua administração crônica pode melhorar a resposta erétil e endotelial em homens que anteriormente não respondiam a tratamentos anteriores de DE.

Assim, este produto traz em seu conteúdo, além da apresentação dos objetivos para o qual se destina, uma abordagem da compreensão de como a administração dos inibidores da PDE5-i pode melhorar a resposta erétil e endotelial em indivíduos que anteriormente não respondiam a outros tipos de medicação.

A expectativa é que haja uma boa aceitação e uma utilização eficaz pelos profissionais da saúde, fazendo desse produto um recurso para agregar valores ao tratamento da DE.

Espera-se ainda que haja a expectativa de outras pesquisas futuras sobre o tema aqui defendido de forma que se possam ampliar os horizontes da DE para serem utilizadas na prática diária e abordagem estratégica da fisiopatologia da DE masculina e a eficácia e segurança dos inibidores da PDE5-i disponíveis no tratamento masculino.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Este estudo teve como intuito explorar a temática da segurança e eficácia dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 no tratamento da disfunção erétil masculina no município de Presidente Kennedy-ES. Contextualizaram-se a fisiopatologia da ereção, o processo epidemiológico da disfunção erétil e buscou-se ainda destacar uma nova classificação das causas da disfunção erétil e a relação com o sistema endócrino como causa orgânica central desse processo, destacando-se os diferentes perfis e uso clínico de inibidores da fosfodiesterase tipo 5.

Através da pesquisa bibliográfica se buscará compreender os autores que, nos últimos anos, vêm debatendo sobre o processo da DE e as drogas ativas por via oral, ou seja, inibidores da PDE5-i, para tratamento de DE e como podem melhorar a resposta erétil e endotelial em indivíduos que anteriormente não respondiam aos regimes sob demanda, podem abrir um novo cenário no seu tratamento.

No que tange ao estudo de caso, utilizou-se como *lócus* da pesquisa o município de Presidente Kennedy-ES e como sujeitos da pesquisa 100 (cem) indivíduos com idade entre 28 e 58 anos para levantamento dos dados necessários para esse estudo. A pesquisa qualitativa, associada à pesquisa ação, com um estudo de caso descritivo e exploratório, teve seu procedimento realizado por intermédio de um questionário através do aplicativo *GoogleForms*³ numa entrevista semiestruturada.

Utilizou-se para tal um roteiro de entrevista com os sujeitos da pesquisa (Apêndice I) e se levou em consideração o histórico de já terem apresentado sintomas de DE ou de fazerem uso de algum tipo de inibidor da PDE5-i, para o levantamento de informações e discussão sobre pontos que contribuirão com o norte da pesquisa, permitindo verificar o contexto real da segurança e eficácia desses medicamentos no tratamento da DE.

Foi desenvolvido um questionário específico para obtenção de dados junto aos sujeitos dessa pesquisa e posterior avaliação por tratamento descritivo, numa

³Aplicativo de gerenciamento de pesquisas onde os usuários podem usar para coletar informações sobre outras pessoas e também para questionários e formulários de registro.

análise qualitativa onde os dados foram transcritos e analisados em formato de texto, usando a técnica de análise de conteúdo baseado em Bardin. Assim tornou-se possível avaliar a gravidade da DE para tentar entender a possível eficácia dos tratamentos aos quais podem ser submetidos.

Logo, o intuito de se utilizar os questionários junto aos sujeitos dessa pesquisa, para coleta de informações e obtenção dos dados, se deu para avaliação da patogênese desse transtorno relativamente comum. A entrevista resultante foi composta por 17 itens. Para cada item, o texto da questão foi exatamente definido e adicionadas questões para melhor definição do caso.

Nesse procedimento *on line* foi possível traçar o perfil do grupo pesquisado e destacar os principais aspectos de suas falas, idade, sintomas de DE, inibidores da PDE5-i de que faz uso e há quanto tempo e as possíveis comorbidades.

Mas qual o mecanismo e a fisiopatologia da disfunção erétil? KALSI e MUNEER (2013) explicam que o pênis permanece em seu estado flácido quando o músculo liso é contraído e a contração muscular lisa é regulada por uma combinação de controle adrenérgico (noradrenalina), controle miogênico intrínseco e fatores de contração derivados do endotélio (prostaglandina e endotelina).

Após a estimulação sexual, a ereção ocorre após a liberação do óxido nítrico (NO) de fibras nervosas não-adrenérgicas (NANC) e a acetilcolina é liberada de fibras nervosas parassimpáticas (NANC); o resultado das vias de sinalização resultantes é o aumento das concentrações cíclicas de GMP (cGMP), diminuição das concentrações intracelulares de Ca^{2+} níveis e relaxamento de células musculares lisas. À medida que o músculo liso relaxa, o sangue é capaz de preencher os espaços lacunar no corpo cavernoso, levando à compressão das veiações subtúpicas, bloqueando assim o fluxo venoso (veno-oclusão). O processo é invertido à medida que o cGMP é hidrolisado pela fosfodiesterase tipo 5. A disfunção erétil pode ocorrer quando qualquer um desses processos é interrompido (KALSI e MUNEER, 2013).

Dai a importância do trabalho básico dos pacientes que procuram cuidados médicos para DE incluir um histórico médico e sexual preciso, um exame físico clínico geral e andrológico cuidadoso, avaliação hormonal (globulina total de testosterona e hormônio sexual em todos os homens, avaliação hormonal de prolactina e tireoide em alguns homens) e exames bioquímicos de rotina

(colesterol de lipoproteína total e de alta densidade, triglicérides, glicose em jejum e glicossídeos).

Dadas as implicações pessoais, interpessoais, sociais e ocupacionais da disfunção sexual, Althof et al. (2013) afirmam que avaliar a história sexual não é uma tarefa fácil. Encontrar a maneira correta de fazer perguntas e 'decodificar' respostas sobre saúde sexual e doenças é necessário para evitar constranger o paciente. Assim, inventários sexuais orientados por especialistas, validados e padronizados por entrevistas estruturadas e questionários, podem ajudar profissionais inexperientes e experientes a abordar a saúde sexual e as condições relacionadas.

Muitas das entrevistas semiestruturadas são compostas por um conjunto de perguntas padronizadas que requerem uma resposta finita e várias delas já foram publicadas, focando principalmente na avaliação da gravidade da disfunção erétil ou os desfechos do tratamento de DE. Essas entrevistas são geralmente consideradas um instrumento mais confiável do que os questionários na avaliação do histórico sexual e das causas de DE, pois tendem a alcançar uma relação paciente mais próxima, o médico e reduzir o risco de mal-entendidos (ALTHOF ET AL., 2013).

5.1 UM OLHAR SOBRE O PACIENTE COM DISFUNÇÃO ERÉTIL

Os sujeitos dessa pesquisa tiveram a oportunidade de expressar aqui desde características pessoais e pontos de vista em relação relevantes para esse estudo em relação à DE, como características da vida provada, relacionamentos pessoais, tempo de casamento e um diálogo sobre o que acredita ser as possíveis causas da DE para aqueles que apresentam sintomas mais avançados dessa doença.

Foi possível com isso perceber que a avaliação da patogênese da DE é relevante para a definição de uma abordagem terapêutica correta. Lue (2010) explica que os métodos padrão para seu diagnóstico incluem exame físico, e uma série de exames laboratoriais e métodos instrumentais, que geralmente são aplicados a subpopulações selecionadas de pacientes. A anamnese desempenha um papel fundamental na definição patogênica da ED sendo frequentemente

utilizada como guia para a escolha de procedimentos diagnósticos adicionais em casos individuais.

Percebeu-se com isso que uma anamnese completa poderia ser suficiente para um diagnóstico patogenético correto na maioria dos pacientes, embora, segundo Brian et al. (2005), apesar de eficaz na maioria dos casos, não permite uma padronização adequada dos procedimentos diagnósticos por ser afetada pela experiência e habilidades de entrevista dos profissionais de saúde.

O propósito desse estudo foi avaliar a prevalência de DE e quantificar o nível dessa doença nos sujeitos da pesquisa assim como as possíveis associações com os fatores de risco na população masculina adulta do município de Presidente Kennedy. Assim, a alta prevalência de DE na população alvo sugere que o rastreamento seja justificado, assim como medidas de cunho preventivo associadas à prática de atividade física e prevenção de doenças cardiovasculares e diabetes para sua diminuição.

O recente desenvolvimento de um tratamento farmacológico oral eficaz revolucionou o manejo da DE. A disponibilidade de terapia oral eficaz, mudanças nas diretrizes clínicas que fazem do tratamento de primeira linha da medicação oral e a publicidade direta ao consumidor aumentaram substancialmente a conscientização e o tratamento dessa condição.

No entanto, a carga deste problema em todo o mundo ainda não é clara, uma vez que as estimativas de prevalência prévias da DE variaram significativamente dependendo da população e do instrumento de pesquisa utilizado. Sua epidemiologia, por exemplo, não tem sido rigorosamente caracterizada na população geral brasileira, embora estudos sugiram ligações com aterosclerose e doenças cardiovasculares, a DE pode ter uma base neurogênica, psicogênica ou endocrinológica, mas acredita-se que a causa mais comum esteja relacionada a anormalidades vasculares do suprimento sanguíneo peniano e tecido erétil frequentemente associado a doenças cardiovasculares e seus fatores de risco (ANDERSSON, 2010).

A disfunção erétil foi avaliada utilizando-se a seguinte pergunta: "Muitos homens têm problemas com a relação sexual. Como descreveria sua habilidade de obter e manter uma ereção adequada para uma relação sexual satisfatória? Você diria que você é ... *sempre capaz ou quase sempre capaz de obter e manter*

uma ereção, geralmente capaz de obter e manter uma ereção, às vezes capaz de obter e manter uma ereção, ou nunca capaz de obter e manter uma ereção?" A validade desta auto avaliação de uma única questão para disfunção erétil foi demonstrada anteriormente.

A maioria dos respondentes disseram ser sexualmente ativos, com 92% deles relatando relação sexual nos últimos seis meses. A autoavaliação da DE foi caracterizada em nossos dados como menores taxas mensais de atividade sexual e ereção, maior frequência de dificuldade de ereção e menor satisfação com a vida sexual e com o parceiro.

Em relação à prevalência e dependência da idade, no geral, 45% dos homens relataram algum grau de DE e as frequências de disfunção mínima, moderada e completa foram 35% 10% e 5%, respectivamente.

A prevalência combinada de DE moderada e completa aumentou com a idade, de 5% em homens de 40 a 49 anos para 18% e em homens de 50 a 58 anos essa taxa foi para 40%. Estima-se que 65% dos homens não apresentavam disfunção erétil aos 40 anos, diminuindo para 15% aos 58 anos. Kalsi e Muneer (2013) destacam que a associação entre idade e DE sempre foi estatisticamente significativa quando testada por análise multivariada junto com outros de seus possíveis preditores.

Nossos dados indicam uma alta prevalência relativamente alta de disfunção erétil no lócus da pesquisa, o município de Presidente Kennedy, através da amostra realizada na pesquisa desse estudo. Aplicando essas taxas à população brasileira, estima-se que, de acordo com a pesquisa "*Disfunção Erétil - Resultados do Estudo da Vida Sexual do Brasileiro*", do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a DE atinge cerca de 45%.

Desse universo estima-se que mais de 16 milhões de homens com 40 anos ou mais apresentam algum grau de disfunção erétil e 6,5 milhões têm disfunção moderada a completa. Assim, os dados sugerem que a DE é uma condição comum e um problema de saúde pública no Brasil.

Para efeitos deste estudo, a "disfunção erétil" foi definida como "às vezes capaz" ou "nunca capaz" de obter e manter uma ereção. Homens que relataram ser "sempre ou quase sempre capazes" ou "geralmente capazes" de obter e manter uma ereção foram categorizados como não tendo disfunção erétil.

A prevalência de DE nesse caso difere acentuadamente por idade, variando de 12% em homens com idade entre 40 e 50 anos a 70% em homens acima de 50. Quando discriminados de acordo com as categorias específicas de função erétil, 65% deles relataram ser "sempre ou quase sempre capazes" de obter e manter uma ereção, 15% referiram ser "geralmente capazes", 13% relataram ser "às vezes" capazes, e 7% relataram ser "nunca" capazes.

Quase 90% dos homens com DE apresentaram pelo menos um fator de risco de doença cardiovascular grave (hipertensão, tabagismo, excesso de álcool ou diabetes). Em outro ponto relevante, apesar de não estar entre as perguntas apresentadas no questionário para entrevista, foi observado na anamnese uma associação forte e classificada entre medidas autorrepresentadas de falta de nível de atividade física e prevalência de disfunção erétil. Embora transversais esses dados suportam e expandem dados de ensaios clínicos que sugerem que mudanças no estilo de vida podem melhorar a função sexual masculina (ALTHOF, 2012).

Como fator de significância clínica destaca-se que essa pesquisa vem contribuir para o aumento da conscientização e a "medicalização" dessa condição entre os homens do município de Presidente Kennedy-ES, resultando em um relatório mais preciso de DE se comparado a estudos anteriores, apesar das várias limitações deste estudo como a subnotificação e a falta de informação sobre o tratamento.

Assim, as estimativas aqui apresentadas podem, na verdade, subestimar a magnitude do problema e das associações na população alvo, embora, paralelamente, forneça direção para futuras pesquisas sobre a DE.

Com o advento da farmacoterapia altamente eficaz e amplamente disponível para DE, os profissionais da saúde devem ser mais rigorosos na triagem e gerenciamento de seus pacientes de meia-idade e idosos com essa importante questão de qualidade de vida. A associação entre DE e falta de atividade física sugere que mudanças no estilo de vida, especialmente aumentando o nível de exercício, podem ser tratamentos não farmacológicos eficazes.

As associações entre DE e diabetes, e outros fatores de risco cardiovasculares conhecidos devem servir como poderosos motivadores para

pacientes do sexo masculino para os quais são necessárias mudanças na dieta e no estilo de vida para melhorar seu perfil de risco cardiovascular. Esses dados sugerem que a atividade física e outras medidas para a prevenção de doenças cardiovasculares e diabetes podem prevenir o declínio da função erétil (ANDERSSON, 2010).

5.2 DA ANÁLISE

Diante dos resultados alcançados, esse estudo de caso se tornou rico e interessante pelo fato de demonstrar a existência da DE na população pesquisada e a importância de se divulgar a administração dos inibidores da PDE5-i de forma a melhorar a resposta erétil e endotelial nos indivíduos que nunca utilizaram esse medicamento ou que anteriormente não respondiam a outros tipos de medicação.

A disfunção erétil tem patogênese multifatorial, com componentes neurológicos, vasculares, endocrinológicos e psicogênicos descritos. No entanto, cerca de 85% da população mundial com essa doença relatam a presença de uma ou mais comorbidades como, por exemplo, hipertensão, diabetes, doença cardiovascular e dislipidemia, que prejudicam a função endotelial, e a ereção é um evento basicamente vascular que necessita de um endotélio intacto para ocorrer.

Drogas ativas por via oral, ou seja, inibidores da PDE5-i, são um grupo de drogas sob demanda licenciadas para tratamento de disfunção erétil e parecem oferecer vantagens sobre as terapias anteriores em termos de facilidade de administração e custo, e agora são amplamente defendida como terapia de primeira linha.

Apesar dos grandes avanços na compreensão da fisiologia da ereção peniana e da fisiopatologia da DE, juntamente com um aumento nas farmacoterapias disponíveis, ela continua sendo um importante problema de saúde masculina global, uma condição com um impacto na qualidade de vida e autoestima dos pacientes e parceiros.

Os comprimidos orais, em particular os inibidores PDE5i, revolucionaram o tratamento da ED, diminuindo a dependência de opções mais invasivas com três potentes inibidores seletivos PDE5i, sildenafil (Viagra; Pfizer), tadalafil (Cialis; Lilly) e vardenafil (Levitra; Bayer) atualmente disponível no Brasil. Embora grandes

ensaios clínicos multicêntricos tenham mostrado a eficácia e a tolerabilidade desses fármacos em ED com várias etiologias e uma ampla gama de gravidade, 30%-35% dos pacientes não respondem a farmacoterapias orais, especialmente em grupos de tratamento difíceis, como pacientes diabéticos (KALSI e MUNEER, 2013).

Em relação ao problema deste estudo, o mesmo foi respondido pela explicitação, através das falas dos sujeitos em relação à administração dos inibidores da PDE5-i como forma de melhorar a resposta erétil e endotelial em relação a outros tipos de medicação.

Da mesma forma, o objetivo geral, assim como os específicos, também foram respondidos pela clareza com que as informações levantadas refletiram não somente na forma como os inibidores da PDE5-i no tratamento da DE são mais eficazes que as terapias anteriores em relação à administração e custo mas também se a administração crônica da PDE5-i pode melhorar a resposta erétil e endotelial em homens que anteriormente não respondiam a tratamentos anteriores de DE.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo teve como foco a segurança e eficácia dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 no tratamento da disfunção erétil masculina no município de Presidente Kennedy-ES, destacando que esse problema, apesar da alta prevalência em homens e da consciência dos fatores psicogênicos que podem causá-lo, pouco se sabe sobre seus impactos e o efeito do tratamento subsequente na vida e bem-estar dos pacientes.

A impotência tem um impacto considerável sobre os homens, com um choque mais profundo do que geralmente se pensa, afetando sua masculinidade e autoestima de forma particular. Quer a causa seja psicogênica ou física, o efeito é o mesmo, pois seu senso de masculinidade é prejudicado com efeitos profundos em seu sentimento de valor para o parceiro e no local de trabalho.

Portanto é importante que, para garantir que o tratamento seja eficaz em um homem com DE, detalhes de sua relação sexual com a parceira também sejam obtidos.

Com o lançamento do sildenafil houve uma geração de expectativas altas, às vezes irrealistas. Relatos científicos revelam que, onde foi bem-sucedido, ocorreu uma autoconfiança renovada, principalmente nos relacionamentos existentes ou no estabelecimento de novos - embora para outros ele não funcionou da primeira vez e o golpe foi severo.

Embora agora se saiba que, com ajuda e conselhos, o paciente pode muitas vezes ter sucesso, uma proporção ficou tão desapontada que não tentou novamente. Muitos pensaram que haviam falhado mais uma vez em suas vidas, aumentando seu sentimento já existente de inutilidade.

Nesse universo o sildenafil foi o primeiro PDE5-i a ser lançado e amplamente estudado. Mais recentemente, dois outros agentes, vardenafil e tadalafil também foram introduzidos. Todas essas drogas têm se mostrado eficazes em uma ampla gama de etiologias de disfunção erétil e melhoram a função erétil, a penetração e a manutenção da ereção, resultando em relações sexuais mais bem-sucedidas.

Daí essa pesquisa ter buscado entender se a administração dos inibidores da PDE5-i pode melhorar a resposta erétil e endotelial em indivíduos que anteriormente não respondiam a outros tipos de medicação.

No entanto é preciso que também se discuta até que ponto esses agentes atuam potencializando a ação do óxido nítrico (NO) intracavernoso levando a uma ereção mais sustentada.

Assim, ao buscar responder ao objetivo geral desse estudo, que é fornecer uma abordagem da literatura sobre a fisiopatologia da DE e a eficácia dos inibidores da PDE5-i para seu tratamento no município de Presidente Kennedy-ES, pautado pelos dados levantados na pesquisa realizada, foi possível perceber que esses medicamentos no tratamento da DE não somente são mais eficazes que as terapias anteriores em relação à administração e custo, mas também sua administração crônica pode melhorar a resposta erétil e endotelial em homens que anteriormente não respondiam a tratamentos anteriores de DE.

Alguns dos entrevistados antes do uso do sildenafil afirmaram que apenas tinham ouvido falar dele pela primeira vez na televisão ou em artigos de jornal, o que acabou gerando grandes expectativas antes de tomá-lo - geralmente devido ao impacto das reportagens da mídia. Assim, muitos deles esperavam obter uma ereção instantânea fácil e imediatamente antes da relação sexual, pois a cobertura da mídia dava a impressão de criar uma ereção anormalmente grande ou muito duradoura.

Quanto às reações ao tratamento bem-sucedido os que tiveram sucesso sentiam-se felizes e exultantes por ser capazes de atingir uma ereção bem sucedida e desfrutar seu “um retorno à masculinidade” gerando uma sensação de bem-estar e confiança - uma vez que a de DE deixa os indivíduos pra baixo tirando-lhes a autoconfiança e a credibilidade em si mesmo e não apenas serem capazes de realizar, mas também de satisfazer as necessidades sexuais de sua parceira.

Pelo grande impacto psicossocial que a DE tem sobre os homens, é preciso que medidas mais sensíveis e confiáveis sejam desenvolvidas para detectar os resultados do tratamento, e especialmente os efeitos do fracasso, nesses indivíduos.

Como produto educativo se propôs desenvolver um folder informativo destinado aos profissionais da área da saúde com orientações e sugestões de atividades para serem utilizadas na prática diária e abordagem estratégica da fisiopatologia da DE masculina e a eficácia e segurança dos inibidores da PDE5-i disponíveis no tratamento masculino.

REFERÊNCIAS

ALTHOF, S. E. Quality of life and erectile dysfunction. **Journal of Urology** 2012; 59: pp.803-10. DOI: 10.1016/s0090-4295(02)01606-0

ALTHOF, S. E; O'LEARY, M. P; CAPPELLERI, J. C, et al; International SEAR Study Group. Sildenafil citrate improves self-esteem, confidence, and relationships in men with erectile dysfunction: results from an international, multi-center, double-blind, placebo-controlled trial. **J Sex Med** 2006;3: p.521-529.

ALTHOF S.E; ROSEN, R.C; PERELMAN, M.A et al. **Standard operating procedures for taking a sexual history.** J Sex Med. 2013; 10: pp.26-35.

ANDERSON, K. E; WAGNER, G. Physiology of penile erection. **Physiol Rev** 2005; 75: p.191-236.

ANDERSSON, K. E. In: Jardin A, Wagner G eds, Current research and future therapies. First International Consultation on Erectile Dysfunction. **Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd** 2010; 139-203.

ANDERSSON, K. E; BECHER, E; HENDRY, B. et al. Recommendations of the 1 st International Consultation on Erectile Dysfunction, Paris. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd 2009; pp.711-713. DOI: 10.2174/138161206778343046

ARAUJO, A. B; DURANTE, R; FELDMAN, H. A. et al. The relationship between depressive symptoms and male erectile dysfunction: cross-sectional results from the Massachusetts Male Aging Study. **Psychosom Med** 2008; 60: p.458-65.

ARRUDA-OLSON, A. M; MAHONEY, D. W; NEHRA, A. et al. Cardiovascular effects of sildenafil during. **J Am Med Ass** 2002; 287 (6): p.719-725

AVERSA A, BRUZZICHES R, SPERA G. A rationale for the use of testosterone salvage in treatment of men with erectile dysfunction failing phosphodiesterase inhibitors. **Endocrinologist** 2005; 15 (2): pp.99-105. Doi: <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1011124>

AVERSA, A; ISIDORI, A. M; GRECO, E. A. et al. Hormonal supplementation and erectile dysfunction. **Eur Urol** 2004; 45 (5): p.535-8.

AVERSA, A; PILI, M; FABBRI, A et al. Erectile dysfunction: Expectations beyond phosphodiesterase type 5 inhibition **Journal Endocrinol Invest** 2004; 27: pp.192-206. Doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346268>.

AYTAC, I. A; MCKINLAY, J. B; KRANE, R. J. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. **Br J Urol Int** 1999; 84: p.450-56.

BARDIN, I. **Análise de conteúdo.** Lisboa: Edições Setenta, 1994. 226 p.

BASU, A; RYDER, R. E. New treatment options for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus. **Drugs** 2004; 64 (23): p. 2.667-2.688.

BEHR-ROUSSEL, D; GORNY, D; MEVEL, K. et al. Chronic sildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: lack of tachyphylaxis. **Eur Urol** 2005; 47: p.87-91.

BENARD, F; CARRIER, S; LEE, J. C. et al. Men with mild erectile dysfunction benefit from sildenafil treatment. **J Sex Med** 2010;7: p.3.725-3.735.

BISCHOFF, E. Vardenafil preclinical trial data: potency, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and adverse events. **Int J Impot Res** 2004; (16 Suppl 1): p.34-47.

BOOLELL, M; ALLEN, M. J; BALLARD, S. A. et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMPspecific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. **Int J Impot Res** 1996; 8 (2): p.47-52

BOOLELL, M; ALLEN, M. J; BALLARD, S. A. et al. Sildenafil: um inibidor da fosfodiesterase específico tipo 5 oralmente ativo para o tratamento da disfunção erétil peniana. **Int Journal Impot Res** 1996; 8: pp.47-52.

BORTOLOTTI, A; FEDELE, D; CHATENOU, L. et al. Cigarette smoking: a risk factor for erectile dysfunction in diabetics. **Eur Urol** 2001; 40: p.392-7.

BRAUN, M; WASSMER, G; KLOTZ, T. et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. **Int J Impot Res** 2000; 12 (6): p.305-11.

BRINDIS, R. G; KLONER, R. A. Sildenafil in patients with cardiovascular disease. **Am J Cardiol** 2003; p.92 (9A): 26M-36M

BRIAN, D.J; TIEFER, L; MELMAN, A. **Accuracy of the initial history and physical examination to establish the etiology of erectile dysfunction.** **Urology** 1995; 45: pp.498-502.

BROCK, G. B; MCMAHON, C. G; CHEN, K. K. et al. Efficacy and safety of tadalafil for the treatment of erectile dysfunction: results of integrated analyses. **J Urol** 2002; 168: p.1332- 1.336.

BROCK, G; NEHRA, A; LIPSHULTZ, L. I et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. **Urology** 2003; 170 (4 Pt 1): p.1.278-1.283.

CAMPBELL, H. E. Clinical monograph for drug formulary review: erectile dysfunction agents. **Manag Care Pharm** 2005; 11 (2): p.151- 171.

CARANI C, GRANATA ARM, FUSTINI M et al. Prolactin and testosterone: their role in male sexual function. **Int J Androl** 2006; 19: p.48-54.

CARSON, C. C; BURNETT, A. L; LEVINE, L. A. et al. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: an update. **Urology** 2002; 60 (2 Suppl 2): p.12-27.

CARSON, C. C; RAJFER, J; EARDLEY, I. et al. The efficacy and safety of tadalafil: an update. **BJU Int** 2004; 93 (9): 1276-81.

CHARBONNEAU, H. Structure-function relationship among cyclic nucleotide phosphodiesterases. In: Beavo JA, Houslay MD (eds). Cyclic Nucleotide Phosphodiesterases: Structure, Regulation, Drug action. Wiley: New York 1990; p.267-296.

CHEN, L; STAUBLI, S. E; SCHNEIDER, M. P. et al. Phosphodiesterase 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction: a trade-off network meta-analysis. **Eur Urol** 2015;68: p.674-680.

CHUANG, A. T; STEERS, W. D. In: Carson CC, Kirby RS, Goldstein I eds, Neurophysiology of penile erection. Textbook of erectile dysfunction. **Oxford: Isis Medical Media Ltd**; 2009: p.59-72.

DE GROAT, W. C; BOOTH, A. M. Neural control of penile erection. In: Maggi CA ed. The autonomic nervous system. Vol. 6. **London: Harwood Academic Publishers** 2003; p.465-524.

DEBUSK, R. F; PEPINE, C. J; GLASSER, D. B. et al. Efficacy and safety of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction and stable coronary artery disease. **Am J Cardiol** 2004; 93(2): p.147-153.

DENYS, P; BEN SMAIL, D; EVEN-SCHNEIDER, A et al. Genito-sexual dysfunction in patients with a medullary lesion. **J Soc Biol** 2004; 198 (3): p.243-5.

DIEDERICHS, W; STIEF, C. G; LUE, T. F et al. Norepinephrine involvement in penile detumescence. **J Urol.** 2000; 143: p.1.264-66.

DORNAN, W. A; MALSBURY, C. W. Neuropeptides and sexualbehavior. **Neurosci Biobehav Rev** 2009; 13: p.1-15.

FABBRI A, CAPRIO M, AVERSA A. Pathology of erection. **J. Endocrinol Invest** 2003; 26(Suppl 3): p.87-90.

FABBRI, A; AVERSA, A; ISIDORI, A. Sildenafil and erectile dysfunction. **J Endocrinol Invest** 1999; 22 (6); p.486-492.

FABBRI, A; GRECO, E; AVERSA, A. Erectile dysfunction. In: Leslie RD, Pozzilli P eds. Diabetic complications. London and New York: Martin Duniz 2004; p. 55

FABBRI, A; JANNINI, E. A; ULISSE, S. et al. Low serum bioactive luteinizing hormone in non organic male impotence: possible relationship with altered gonadotropinreleasing hormone pulsatility. **J Clin Endocrinol Metab** 2008; 67: p.867-75.

FELDMAN, H. A; GOLDSTEIN, I; HATZICHRISTOU, D. G et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Ageing Study. **Journal of Urology** 2004; pp.151-54. DOI: 10.1016/s002-5347(17)34871-1

FRIAS, J; TORRES, J. M; RODRIGUEZ, R. et al. Effects of acute alcohol intoxication on pituitary-gonadal axis hormones, pituitaryadrenal axis hormones, beta-endorphin and prolactin in human adolescents of bot sexes. **Life Sci** 2010; 67: p.1.081-86.

GIL, A. C. **Métodos e técnicas de pesquisa social**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2008.

GIULIANO, F. A; RAMPIN, O; BENOIT, G. Neuronal control of penile erection. **Urol Clin N Am** 2005; 22: p.747-66.

GLINA, S; TOSCANO, I; GOMATZKY, C, et al. Eficácia e tolerabilidade do carbonato de Iodenafila para terapia oral na disfunção erétil: um ensaio clínico de fase II. **Journal Sex Med** 2009; 6: pp.553-557.

GLINA, S; SHINDEL, A; EARDLEY, I. et al.**Cavernosal α -blockade: a new technique to investigate and treat erectile impotence**. J Sex Med. 2008; 5:pp.1791-1794.

GOLDSTEIN, I; LUE, T. F; PADMA-NATHAN, H. et al. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. N Engl J Med 1998; 338:1397-1404.

GOLDSTEIN, I; LUE, T. F; PADMA-NATHAN, H. et al. Oral sildenafil in the treatment on erectile dysfunction. N Engl J Med 1998; 338: p.1.397-1.404.

GOLDSTEIN, I; YOUNG, J. M; FISCHER, J. et al. Vardenafil Diabetes Study Group. Vardenafil, a new phosphodiesterase type 5 inhibitor, in the treatment of erectile dysfunction in men with diabetes: a multicenter double-blind placebo-controlled fixed-dose study. **Diabetes Care** 2003; 26 (3): p.777-783.

GRIMM, R.H; GRANDITS, G. A; PRINEAS, R. J. et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). **Hypertension** 2007; 29: p.8-14.

HATZIMOURATIDIS, K; SALONIA, A; ADAIKAN, G. et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). **J Sex Med**2016;13: p.465-488.

ISIDORI, A; GRECO, E. A; AVERSA, A. Androgen deficiency and hormone replacement therapy. **BJU Int** 2005; 96: p.212-16.

JARDIN, A; WAGNER, G; KHOURY, S et al. Recomendações da 1ª Consulta Internacional sobre Disfunção Erétil. 1 st International Consultation on Erectile Dysfunction, Paris. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd july, 2009; pp.711-13

JOHANNES, C. B; ARAUJO, A. B; FELDMAN, H. A et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40-69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. **J Urol** 2000; 163: p.460-63.

KALSI, J; MUNEEER, A. **Erectile dysfunction – an update of current practice and future strategies.** Journal of Clinical Urology. 2013;6(4):210-219. doi:10.1177/2051415813491862

KEATING, G. M; SCOTT, L. J. Spotlight on vardenafil in erectile dysfunction. **Drugs Aging** 2004; 21(2): p.135-140.

KHAN, M. A; MORGAN, R. J; MIKHAILIDIS, D. P. The choice of antihypertensive drugs in patients with erectile dysfunction. **Curr Med Res Opin** 2012; 18: p.103-7.

KIMURA, M; MURATA, Y; SHIMODA, K. et al. Sexual dysfunction following stroke. **Compr Psychiatry** 2011; 42 (3): p.217-22.

KLONER, R. A. Cardiovascular effects of 3 phosphodiesterase type 5 inhibitors approved for the treatment of erectile dysfunction. **Circulation** 2004; 110: p.3.149-3.155

KLOTZ, T; SACHSE, R; HEIDRICH, A. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in erectile dysfunction patients: a Rigi-Scan and pharmacokinetic study. **World J Urol** 2005; 19 (1): p.32-39

LEE, H. J; CHANG, C. Recent advances in androgen receptor action. **Cell Mol Life Sci** 2003; 60 (8): p.1.613-22.

LEXCHIN, J. Bigger and better: how Pfizer redefined erectile dysfunction. **PLoS Med.** 2006; 3(4):e132.

LIN, C. S. Phosphodiesterases as therapeutic targets. **Urology** 2003; p.685-691.

LUE, T. H. **Drug therapy: erectile dysfunction.** N Engl J Med 2010; 342: pp.1802-1813.

LUGG, J. A; GONZALEZ-CADAVIZ, N. F; RAJFER, J. The role of nitric oxide in erectile function. **J Androl** 1995; 16 (1): p.2-4.

MARSON L. Central nervous system control. In: Carson CC, Kirby RS, Goldstein I eds, Textbook of erect dysfunction. **Oxford: Isis Medical Media Ltd** 2009, p.73-88

MCMAHON, C. G; STUCKEY, B. G; LORDING, D. W. et al. A 6-month study of the efficacy and safety of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction: a randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled study in Australian men. **Int J Clin Pract** 2005; 59: p.143-149.

MCVARY, K. T; CARRIER, S; WESSELLS, H. Smoking and erectile dysfunction: evidence based analysis. **J Urol** 2011; 166: p. 1.624-32.

MELMAN, A; GINGELL, J. C. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction. **Journal of Urology** 2009;161: pp.5-11

MERCAPIDE, J; SANTIAGO, E; ALBERDI, E. et al. Contribution of phosphodiesterase isoenzymes and cyclic nucleotide efflux to the regulation of cyclic GMP levels in aortic smooth muscle cells. **Biochem Pharmacol** 1999; 58 (10); p.1.675-1.683

MONGA, M; BERNIE, J; RAJASEKARAN, M. Male infertility and erectile dysfunction in spinal cord injury: a review. **Arch Phys Med Rehabil** 2009; 80 (10): p.1.331-9.

MONTORSI, F; ADAIKAN, G; BECHER, E. et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. **J Sex Med** 2010; 7: p.3.572-3.588.

MONTORSI, F; VERHEYDEN, B; MEULEMAN, E. et al. Long-term safety and tolerability of tadalafil in the treatment of erectile dysfunction. **Eur Urol** 2004; 45 (3): p.339-344.

MORALES, A; GINGELL, C; COLLINS, M. et al. Clinical safety of oral sildenafil citrate (VIAGRA) in the treatment of erectile dysfunction. **Int J Impot Res** 1998; 10 (2): p.69-73.

MORELLI A, FILIPPI S, MANCINA R. et al. Androgens regulate phosphodiesterase Type 5 expression and functional activity in corpora cavernosa. **Endocrinology** 2004; 145 (5): p.2.253-63.

MURPHY, L; STUKEY, B; JADZINSKY, M. N. Efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with type I diabetes mellitus. **Diabetes** 2001; 50 (Suppl 2): A99

NIESCHLAG, E; SWERDLOFF, R; BEHRE, H. M. et al. Investigation, treatment and monitoring of lateonset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, and EAU recommendations. **Int J Androl** 2005; 28: 125-127.

NITAHARA, K. S; LUE, T. F. In: Carson CC, Kirby RS, Goldstein I eds, Microscopic anatomy of the penis. Textbook of erectile dysfunction. **Oxford: Isis Medical Media Ltd** 2009; p.31-42.

ORSHAL, J. M; KHALIL, R. A. Gender, sex hormones, and vascular tone. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 2004; 286 (2): p.233-49.

OLIVEIRA, J. L; OLIVEIRA, L. L; DE SOUZA, T. C. S; BARRETO, S. M. DA C. O combate a hipertensão arterial na estratégia e saúde da família: uma revisão bibliográfica. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 2, p. e5891, 6 fev. 2021.

PADMA-NATHAN, H. Efficacy and tolerability of tadalafil, a novel phosphodiesterase 5 inhibitor, in treatment of erectile dysfunction. **Am J Cardiol** 2003; 92 (9A): 19M-25M

PARK, J. W; MROWIETZ, C; CHUNG, N. et al. Sildenafil improves cutaneous microcirculation in patients with coronary artery disease: a monocentric, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over study. **Clin Hemorheol Microcirc** 2004; 31 (3): p.173-183.

RAJAGOPALAN, P; MAZZU, A; XIA, C. Effect of high-fat break-fast and moderate-fat evening meal on the pharmacokinetics of vardenafil, an oral phosphodiesterases-5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction. **J Clin Pharmacol** 2003; 43: p.260-267.

ROHDE G, JORDAAN P. Influence of vardenafil on blood pressure and pharmacokinetics in hypertensive patients on nifedipine therapy. **Pharmacotherapy** 2002; 22: 418.

ROSEN, R. C; FISHER, W. A; EARDLEY, I et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. **Curr Med Res Opin** 2004; 20 (5): p.607-17.

SACHS, B. D. The false organic psychogenic distinction and related problems in the classification of erectile dysfunction. **Int J Impot Res** 2003, 15(1): p.72-8.

SÁENZ DE TEJADA, I; ANGLIN, G; KNIGHT, J. R. et al. Effects of tadalafil on erectile dysfunction in men with diabetes. **Diabetes Care** 2002; 25: p.2.159- 2.164.

SAENZ DE TEJADA, I; ÂNGULO, J; CUEVAS, P. et al. The phosphodiesterase inhibitory selectivity and the in vitro and in vivo potency of the new PDE5 inhibitor vardenafil. **Int J Impot Res** 2001; 13 (5): p.282-290.

SALONIA, A; RIGATTI, P; MONTORSI, F. Sildenafil in erectile dysfunction: a critical review. **Curr Med Res Opin** 2003; 19 (4): p.241-262.

SEFTEL, A. D. Phosphodiesterase type 5 inhibitor differentiation based on selectivity, pharmacokinetic, and efficacy profiles. **Clinical Cardiology** 2004; 27 (4 Suppl 1): p.114-119.

SEFTEL, A. D; FARBER, J; FLETCHER, J. et al. A three-part study to investigate the incidence and potential etiologies of tadalafil-associated back pain or myalgia. **Int J Impot Res** 2005; 17 (5): p.455-461.

SEGRAVES, R. T. Psychiatric illness and sexual function. **Int J Impot Res** 2008; 10: p.131-3.

SHABSIGH R, KAUFMAN JM, STEIDLE C. et al. Randomized study of testosterone gel as adjunctive therapy to sildenafil in hypogonadal men with erectile dysfunction who do not respond to sildenafil alone. **J Urol** 2004; 172 (2): p.658-63.

SHABSIGH, R; EARDLEY, I; WHITAKER, S. et al. Time distribution of sexual intercourse attempts after taking tadalafil or placebo. **Int J Impot Res** 2003; 15 (suppl 5): p.177.

SHABSIGH, R; SEFTEL, A. D; KIM, E. D. et al. Efficacy and safety of once-daily tadalafil in men with erectile dysfunction who reported no successful intercourse attempts at baseline. **J Sex Med**2013;10: p.844-856.

STARK, S; SACHSE, R; LIEDL, T. et al. Vardenafil increases penile rigidity and tumescence in men with erectile dysfunction after a single oral dose. **Eur Urol** 2001; 40 (2): p.181-188.

TAKIMOTO, E; CHAMPION, H. C; LI, M. et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase 5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. **Nat Med** 2005; 11 (2): p.214-222.

TJANDRA, B. S; JANKNEG, R. A. Neurogenic impotence and lower urinary tract symptoms due to vitamin B1 deficiency in chronic alcoholism. **J Urol** 2007; 157: p.954-5

TRAISH, A. M; MORELAND, R. B; HUANG, Y. A et al. Expression of functional alpha-2-adrenergic receptor subtypes in human corpus cavernosum and in human corpus cavernosum smooth muscle cells. **Recept Signal Transduct** 2007; 7(1): p.55-67.

TURKO, I. V; BALLARD, S. A; FRANCIS, S. H et al. Inhibition of cyclic GMP-binding cyclic GMP-specific phosphodiesterase (Type 5) by sildenafil and related compounds. **Mol Pharmacol** 1999; 56 (1): p.124-30.

VENTIMIGLIA, E; CAPOGROSSO, P; MONTORSI, F. et al. The safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction. **Expert Opin Drug Saf** 2016; 15: pp.141-152.

WALLIS, R. M; CORBIN, J. D; FRANCIS, S. H. et al. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. **Am J Cardiol** 1999; 83 (5A): 3C-12C.

WEEKS, J. L; ZORAGHI, R; BEASLEY, A et al. High biochemical selectivity of tadalafil, sildenafil and vardenafil for human phosphodiesterase 5A1 (PDE5) over PDE11A4 suggests the absence of PDE11A4 cross-reaction in patients. **Int J Impot Res** 2005; 17,p. 5-9.

WESPES, E; RAMMAL, A; GARBAR, C. Sildenafil non-responders: haemodynamic and morphometric studies. **Eur Urol** 2005; 48 (1): p.136-139.

YAFI, F. A; JENKINS, L; ALBERSEN, M. et al. Erectile dysfunction. **Nat Rev Dis Primers** 2016; 4:16003.

YAFI, F. A; JENKINS, L; ALBERSEN, M. et al. Erectile dysfunction. **Nat Rev Dis Primers** 2016; 4:16003.

YUAN, J; ZHANG, R; YANG, Z. et al. Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis. **Eur Urol** 2013; 63: pp.902-912. <https://www.sciencedirect.com/science/article/aps/pii/S0302283813000249>

ZORZON, M; ZIVADINOV, R; BOSCO, A. et al. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: a casecontrol study. I. Frequency and comparison of groups. **Mult Scler** 1999; 5: p.418-27.

APÊNDICE I

ROTEIRO DE ENTREVISTA SEMIESTRUTURADA PARA OS INDIVÍDUOS DO SEXO MASCULINO SUJEITOS DESTA PESQUISA

1. Nas últimas 4 semanas, com que frequência você foi capaz de obter ereção durante a atividade sexual?
 - a) Nenhuma atividade sexual
 - b) Quase sempre ou sempre
 - c) A maioria das vezes
 - d) Poucas vezes (menos de metade das vezes)
 - e) Quase nunca ou nunca

2. Nas últimas 4 semanas, quando você teve ereções com estímulos sexuais, com que frequência suas ereções deixaram seu pênis duro o suficiente para a penetração?
 - a) Não houve estimulação sexual
 - b) Quase sempre ou sempre
 - c) A maioria das vezes
 - d) Poucas vezes
 - e) Quase nunca ou nunca

2. Nas últimas 4 semanas, quando você tentou ter uma relação sexual, com que frequência você foi capaz de penetrar sua parceira?
 - a) Não houve tentativas de relação
 - b) Quase sempre ou sempre
 - c) A maioria das vezes
 - d) Poucas vezes
 - e) Quase nunca ou nunca

3. Nas últimas 4 semanas, durante a relação sexual, com que frequência foi capaz de manter sua ereção após ter penetrado sua parceira?
 - a) Não houve tentativa de relação
 - b) Quase sempre ou sempre
 - c) A maioria das vezes
 - d) Poucas vezes
 - e) Quase nunca ou nunca

4. Nas últimas 4 semanas, durante a relação sexual, qual foi a dificuldade de manter sua ereção até o término da relação?
 - a) Não houve tentativa de relação
 - b) Extremamente difícil
 - c) Difícil
 - d) Levemente difícil
 - e) Não foi difícil

5. Nas últimas 4 semanas, quantas vezes você tentou ter uma relação sexual?
 - a) Nenhuma vez
 - b) Uma a duas tentativas
 - c) Três a quatro tentativas
 - d) Cinco a seis tentativas
 - e) Sete a dez tentativas

6. Nas últimas 4 semanas, quando você tentou ter uma relação sexual, com que frequência ela foi satisfatória para você ?
- Não houve tentativas de relações sexuais
 - Quase sempre ou sempre
 - A maioria das vezes (muito mais de metade das vezes)
 - Poucas vezes (menos de metade das vezes)
 - Quase nunca ou nunca
7. Nas últimas 4 semanas, quanto você apreciou a relação sexual?
- Nenhuma relação sexual
 - Extremamente agradável
 - Razoavelmente agradável
 - Não muito agradável
 - Não foi agradável
8. Nas últimas 4 semanas, quando você teve estímulos sexuais ou uma relação, com que frequência você ejaculou?
- Nenhum estímulo ou relação sexual
 - Quase sempre ou sempre
 - A maioria das vezes
 - Poucas vezes
 - Quase nunca ou nunca
9. Nas últimas 4 semanas, quando você teve estímulos sexuais ou relação, com que frequência você teve a sensação de orgasmo ou clímax (com ou sem ejaculação)?
- Nenhum estímulo/relação sexual
 - Quase sempre ou sempre
 - A maioria das vezes
 - Poucas vezes
 - Quase nunca ou nunca
10. Nas últimas 4 semanas, com que frequência você sentiu desejo sexual?
- Quase sempre ou sempre
 - A maioria das vezes
 - Às vezes
 - Poucas vezes
 - Quase nunca ou nunca
11. Nas últimas 4 semanas, como você classificaria seu desejo sexual?
- Muito alto
 - Alto
 - Moderado
 - Baixo
 - Muito baixo ou nenhum
12. Nas últimas 4 semanas, o quanto você se sentiu satisfeito com sua vida sexual em geral?
- Muito satisfeito
 - Moderadamente satisfeito
 - Igualmente satisfeito e insatisfeito
 - Moderadamente insatisfeito
 - Muito insatisfeito

13. Nas últimas 4 semanas, o quanto você se sentiu satisfeito com o relacionamento sexual com sua parceira?

- a) Muito satisfeito
- b) Moderadamente satisfeito
- c) Igualmente satisfeito e insatisfeito
- d) Moderadamente insatisfeito
- e) Muito insatisfeito

14. Nas últimas 4 semanas, como você classifica sua confiança em obter e manter uma ereção?

- a) Muito alta
- b) Alta
- c) Moderada
- d) Baixa
- e) Muito baixa

15. Você já fez ou faz uso de medicamentos como sildenafil (Viagra; Pfizer), tadalafil (Cialis; Lilly) e vardenafil (Levitra; Bayer)? Se sim. Há quanto tempo?

() sim () não

16. Você tem sentido ou sentiu alguma melhora considerável após a utilização desses medicamentos? Se sim, quais?

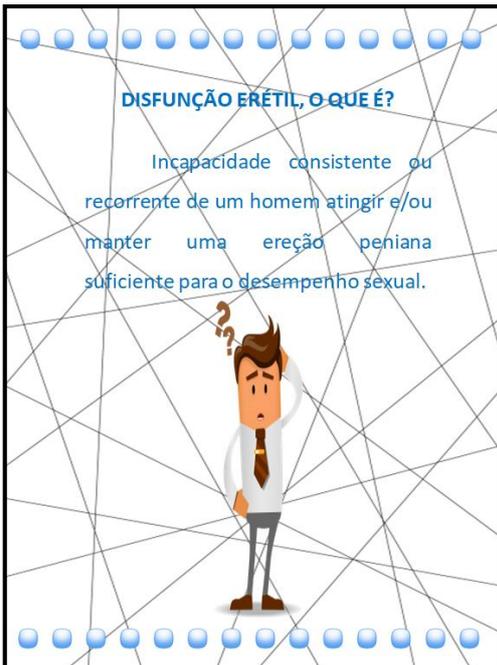
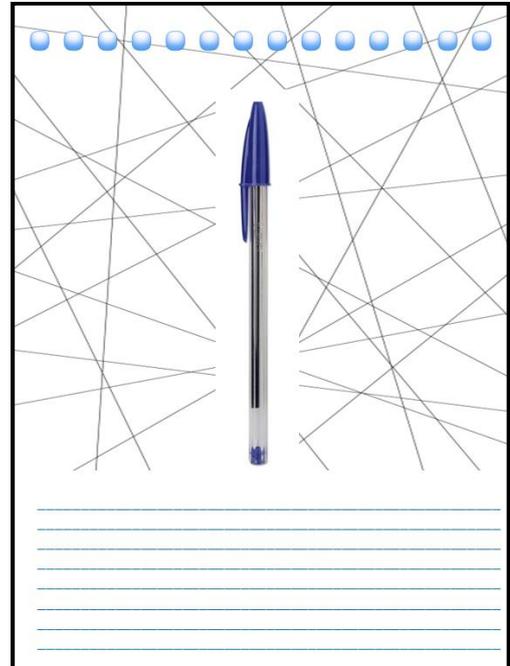
() sim () não

17. Como você descreve seu desempenho sexual após a ingestão desses medicamentos?

- a) Melhorou muito
- b) Melhorou pouco
- c) Não senti muita diferença
- d) Não senti diferença nenhuma

APÊNDICE II

PRODUTO EDUCATIVO / PRODUTO FINAL





PROBLEMAS PSICOLÓGICOS
Estresse, baixa autoestima, ansiedade, entre outros.



USO DE DROGAS
Alcoolismo e Tabagismo.



DOENÇA DE PEYROMIE
Pode impedir a ereção.



Diabetes Mellitus, Depressão, Cirurgia De Próstata, Doença Cardíaca, Distúrbios Neurológicos, Doença Hepática e Renal contribuem de forma significativa e independente para a gravidade da Disfunção Erétil.

A **DISFUNÇÃO ERÉTEL** é um problema de saúde generalizado com prevalência mundial que atingiu mais de 152 milhões de casos em 1995 e chegará a aproximadamente 322 milhões em 2025, representando um aumento de 170 milhões.



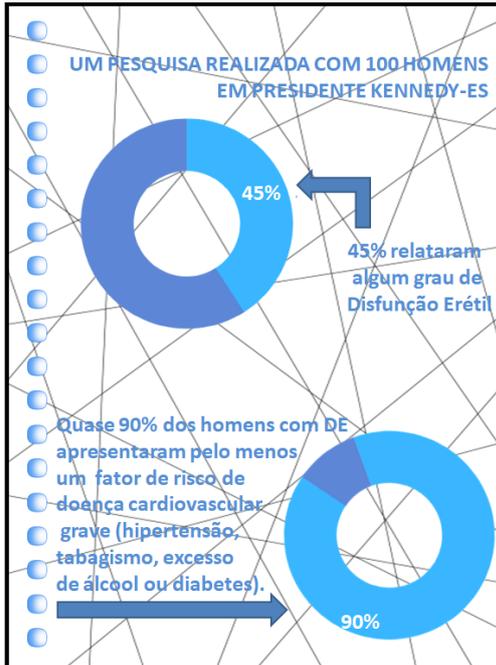
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5

Citrato de Sildenafil (Viagra®)
Tadalafila (Cialis®)
Clóridrato de Vardenafila (Levitra®)



Medicamentos que ajudam na Disfunção Erétil (DE).

Saúde é coisa séria.
Diga **NÃO** a automedicação!
Procure sempre o seu Médico.



**FACULDADE
VALE DO CRICARÉ**

Mestrando
Josimá Lima Oliveira

Orientador
Daniel Rodrigues

Mestrado em Ciência, Tecnologia e Educação

Não copie esse impresso em sua publicação.