



Artigo de Revisão Bibliográfica  
Mestrado Integrado em Medicina

**O PAPEL DOS INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE TIPO 5  
E DA SUPLEMENTAÇÃO COM TESTOSTERONA NO  
TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉTIL EM  
DIABÉTICOS TIPO 2 COM HIPOGONADISMO**

Marta Duarte da Silva Gomes

**Orientador:** José Maria Ferreira La Fuente de Carvalho

**Co-Orientador:** André Filipe Marques Pinto

# **O Papel dos Inibidores da Fosfodiesterase Tipo 5 e da Suplementação com Testosterona no Tratamento da Disfunção Erétil em Diabéticos Tipo 2 com Hipogonadismo**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto.

**Autora:** Marta Duarte da Silva Gomes

**Categoria:** Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

**Afiliação:** Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto – Rua de Jorge Viterbo Ferreira, nº 228, 4050-313, Porto, Portugal

**Nº de Estudante:** 201206560

**Endereço Eletrónico:** marta\_duarte6@hotmail.com

**Orientador:** José Maria Ferreira La Fuente de Carvalho

**Grau Académico:** Professor Catedrático Convidado com Agregação

**Título Profissional:** Assistente Hospitalar Sénior

**Afiliação:** Centro Hospitalar Universitário do Porto - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

**Endereço Eletrónico:** lafuentecarvalho@gmail.com

**Co-Orientador:** André Filipe Marques Pinto

**Grau Académico:** Mestre em Medicina

**Título Profissional:** Interno de Formação Específica de Urologia

**Afiliação:** Centro Hospitalar Universitário do Porto

**Endereço Eletrónico:** andre.fmpinto@gmail.com

Artigo escrito ao abrigo do novo acordo ortográfico.

## **Resumo**

### **Introdução**

A disfunção erétil apresenta elevada incidência e prevalência em todo o mundo. O risco de desenvolver a doença aumenta com a idade, apesar de afetar homens de qualquer faixa etária, e pode ser de causa vasculogénica, neurológica, anatómica, hormonal, farmacológica, traumática, psicológica ou mista. A diabetes mellitus tipo 2 e o hipogonadismo são fatores de risco de disfunção erétil e não é incomum que as duas entidades coexistam no mesmo indivíduo, tornando o seu tratamento mais difícil com as atuais armas terapêuticas e levantando dúvidas sobre qual a melhor opção a tomar. Dado que a disfunção erétil tem um importante impacto negativo na qualidade de vida dos doentes e dos seus parceiros, é crucial instituir um tratamento adequado.

### **Objetivo**

A presente revisão bibliográfica pretende avaliar o papel dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 e da suplementação com T no tratamento da disfunção erétil em diabéticos tipo 2 com hipogonadismo, de acordo com a atual evidência científica.

### **Desenvolvimento**

Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5, que consistem no tratamento de primeira linha da disfunção erétil, têm frequentemente uma eficácia reduzida nos doentes com diabetes mellitus tipo 2 e hipogonadismo. Neste subgrupo de doentes, a instituição de uma terapêutica de combinação com os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 e a testosterona tem sido avançada como vantajosa, mas é ainda muito controversa.

### **Conclusão**

Os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 constituem o tratamento de primeira linha da disfunção erétil nos doentes com diabetes mellitus tipo 2 e hipogonadismo. Apesar dos potenciais benefícios de uma terapêutica de combinação com os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 e a testosterona, são necessários ensaios clínicos randomizados para clarificar o efeito da testosterona no tratamento da disfunção erétil e os potenciais riscos da sua administração.

### **Palavras-chave**

Disfunção erétil, diabetes mellitus tipo 2, testosterona, hipogonadismo, inibidores da fosfodiesterase tipo 5, terapêutica de reposição com testosterona

## **Abstract**

### **Introduction**

Erectile dysfunction has a high incidence and prevalence all over the world. The risk of developing this condition increases with age, although it affects men of any age group, and the cause may be vasculogenic, neurogenic, anatomical, hormonal, pharmacological, traumatic, psychogenic or mixed. Type 2 diabetes mellitus and hypogonadism are risk factors for erectile dysfunction and they frequently coexist in the same individual, making their treatment more difficult with therapeutic weapons available and raising doubts about which option is the best. Since erectile dysfunction has a significant negative impact on patient's quality of life and their partner's, it is crucial to institute an appropriate treatment.

### **Objectives**

This literature review intends to evaluate the role of type 5 phosphodiesterase inhibitors and T supplementation in the treatment of erectile dysfunction in type 2 diabetics with hypogonadism, according to actual scientific evidence.

### **Development**

Inhibitors of type 5 phosphodiesterase, which are the first-line treatment of erectile dysfunction, have a reduced efficacy in patients with type 2 diabetes mellitus and hypogonadism. In this sub-group of patients, setting up a combination therapy with type 5 phosphodiesterase inhibitors and testosterone is believed to be advantageous but it is still very controversial.

### **Conclusion**

Inhibitors of type 5 phosphodiesterase are the first-line treatment of erectile dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus and hypogonadism. Despite the potential benefits of a combination therapy with phosphodiesterase type 5 inhibitors and testosterone, more randomized clinical trials are necessary to clarify the effect of testosterone in the treatment of erectile dysfunction and the potential risks of its administration.

### **Keyword**

Erectile dysfunction, type 2 diabetes mellitus, testosterone, hypogonadism, type 5 phosphodiesterase inhibitors, testosterone replacement therapy

## **Agradecimentos**

Ao Professor Doutor La Fuente de Carvalho pela disponibilidade e orientação durante a realização deste trabalho.

Ao Doutor André Pinto pela paciência e pelos conselhos desde o início.

Aos meus avós, Rosa e Fernando, pelo apoio e preocupação constantes ao longo deste percurso. À minha avó pelo amor incondicional e por viver as minhas conquistas e dissabores como se fossem seus.

À minha mãe e à minha irmã por serem os pilares da minha vida.

Aos meus amigos de sempre por tornarem a minha vida mais leve.

Ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto e ao Centro Hospitalar Universitário do Porto pela oportunidade de concretizar o meu sonho.

À Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa por ter sido parte fundamental da minha construção enquanto pessoa e futura médica.

# Índice

Resumo .....	3
Agradecimentos .....	5
Legenda dos Anexos .....	7
Lista de Siglas, Acrónimos e Abreviaturas .....	7
1. Introdução .....	9
2. Métodos .....	10
3. Ereção Peniana .....	11
4. Disfunção Erétil.....	12
5. Diabetes Mellitus Tipo 2 e Disfunção Erétil.....	13
6. Testosterona e Função Sexual .....	14
7. Diabetes Mellitus Tipo 2 e Hipogonadismo .....	15
8. Avaliação dos doentes com Disfunção Erétil.....	16
9. Tratamento da Disfunção Erétil em Diabéticos tipo 2 com Hipogonadismo .....	17
9.1. Modificações no estilo de vida.....	17
9.2. Inibidores da Fosfodiesterase tipo 5.....	17
9.2.1. Subgrupos difíceis de tratar .....	19
9.3. Terapêutica de Combinação com Inibidores da Fosfodiesterase Tipo 5 e Testosterona .....	19
10. Conclusão.....	21
11. Referências Bibliográficas.....	22
12. Anexos .....	27
Anexo 1: Secção coronal do pénis .....	27
Anexo 2: Mecanismo de ereção peniana .....	27
Anexo 3: Patofisiologia da DE .....	28
Anexo 4: Perfil farmacocinético dos PDE5i.....	29
Anexo 5: Proposta de algoritmo de tratamento da DE em diabéticos tipo 2 com hipogonadismo.....	30

## Legenda dos Anexos

Anexo 1: Secção coronal do pénis

Anexo 2: Mecanismo de ereção peniana

Anexo 3: Patofisiologia da DE

Anexo 4: Perfil Farmacocinético dos PDE5i

Anexo 5: Proposta de algoritmo de tratamento da DE em diabéticos tipo 2 com hipogonadismo

## Lista de Siglas, Acrónimos e Abreviaturas

DE	Disfunção Erétil
DM1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus Tipo 2
EMA	Agência Europeia do Medicamento
eNOS	Sintase Endotelial do Óxido Nítrico
FSH	Hormona Folículo Estimulante
GCs	Guanilciclase Solúvel
GMPc	Monofosfato Cíclico de Guanosina
GnRH	Hormona Libertadora das Gonadotrofinas
GTP	Trifosfato de Guanosina
HbA1c	Hemoglobina Glicada
HH	Hipogonadismo Hipogonadotrófico
IIEF	<i>International Index for Erectile Function</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
IP <sub>3</sub>	Inositol 1,4,5-trifosfato
LH	Hormona Luteinizante
MLC	Cadeias Leves de Miosina
MLCK	Cinase das Cadeias Leves da Miosina
NANC	Não-Adrenérgicos Não-Colinérgicos
nNOS	Sintase Neuronal do Óxido Nítrico
NO	Óxido Nítrico
PCR	Proteína C Reativa
PDE5	Fosfodiesterase Tipo 5
PDE5i	Inibidores da Fosfodiesterase Tipo 5
PKC	Proteína Cinase C
PSA	Antigénio Específico da Próstata

SHBG	Globulina Transportadora da Hormona Sexual
SHIM	<i>Sexual Health Inventory for Men</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático
T	Testosterona
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral - alfa
TRT	Terapêutica de Reposição com Testosterona



## 1. Introdução

A disfunção erétil (DE) define-se como a incapacidade persistente de atingir e manter uma ereção suficiente para permitir uma relação sexual satisfatória.(Shabsigh, Kaufman et al. 2004) Constitui a disfunção sexual mais comum nos homens(Heidelbaugh 2010) e tem um impacto negativo significativo na qualidade de vida e na autoestima dos doentes.(William A. Fisher 2009) A prevalência e incidência da DE são muito elevadas em todo o mundo mas os dados diferem consoante os estudos.(Hatzimouratidis 2015)

A função erétil normal depende da interação e do equilíbrio entre vários sistemas.(Hamdan and Al-Matubsi 2009) O óxido nítrico (NO) é o principal neurotransmissor que medeia a ereção peniana.(Hawksworth and Burnett 2015) Após estimulação parassimpática, é libertado pelos nervos e células endoteliais penianas,(Blute, Hakimian et al. 2009) promovendo o relaxamento do músculo liso e o influxo de sangue arterial para os corpos cavernosos.(Heidelbaugh 2010)

A patofisiologia da DE é multifatorial, incluindo causas neurológicas, hormonais, vasculares, anatómicas/estruturais, farmacológicas, traumáticas e/ou psicogénicas.(Gratzke C 2010) A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um importante fator de risco da DE, promovendo a lesão endotelial e neurológica.(Gratzke C 2010) Frequentemente está também associada à diminuição da concentração sérica de testosterona (T),(Shalender Bhasin 2011) com conseqüente diminuição da libido(Corona and Maggi 2010) e alterações deletérias no endotélio dos corpos cavernosos e trabéculas.(Isidori, Buvat et al. 2014) Assim, os doentes com DM2 e hipogonadismo têm maior risco de desenvolver DE.

A terapêutica farmacológica oral com os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5i) é, no momento atual, a primeira linha de tratamento da DE.(Santi, Granata et al. 2016) Contudo, alguns estudos salientam o facto de que nos doentes com DM2 e hipogonadismo, a administração suplementar de T pode aumentar eficácia do tratamento.

Este trabalho tem como objetivo avaliar o papel dos PDE5i e da suplementação com T no tratamento da DE em diabéticos tipo 2 com hipogonadismo.

## 2. Métodos

Foi realizada uma revisão bibliográfica narrativa da literatura médica publicada até dezembro de 2016, usando a base de dados científica, *PubMed*, com os termos MeSH (*Medical Subject Headings*) “erectile dysfunction”, “phosphodiesterase 5 inhibitors”, “testosterone”, “diabetes mellitus, type 2”, “hypogonadism”, “diabetic neuropathies”, “aging”, “middle aged” e as queries “Erectile Dysfunction AND Phosphodiesterase 5 Inhibitors AND Testosterone AND (Diabetes Mellitus, Type 2 OR Hypogonadism)”, “Erectile Dysfunction AND Phosphodiesterase 5 Inhibitors AND Testosterone AND Hypogonadism”, “Erectile Dysfunction AND Phosphodiesterase 5 Inhibitors AND Testosterone”, “Erectile Dysfunction AND Testosterone AND Diabetes Mellitus, Type 2”, “Testosterone AND Diabetes Mellitus, Type 2”, “Erectile Dysfunction AND Phosphodiesterase 5 Inhibitors”, “Erectile Dysfunction AND Diabetic Neuropathies AND Phosphodiesterase 5 Inhibitors”, “Diabetes Mellitus, Type 2” e “Aging AND Middle Aged AND Testosterone”. Com base no título e na leitura do resumo de cada artigo, selecionaram-se 78 artigos dos quais 50 foram eliminados, após leitura integral, por não se enquadrarem no âmbito desta revisão. Aos 28 artigos sobranes foram adicionadas 9 referências bibliográficas obtidas dos artigos consultados.

Foram ainda utilizados 3 livros para realização do enquadramento teórico e as *Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation* da Associação Europeia de Urologia (2015). Foram consultadas 22 referências da bibliografia supracitada.

### 3. Ereção Peniana

O pênis humano (anexo 1) é constituído, na superfície dorsal, pelos corpos cavernosos, duas estruturas cilíndricas envolvidos pela túnica albugínea, uma membrana fibrosa, elástica e resistente,(Pina 2010) por trabéculas, prolongamentos da túnica albugínea, formadas por tecido fibroelástico e fibras musculares lisas, e por cavernas formadas pela união das trabéculas e revestidas por endotélio.(Gregory B. Aunffenberg 2011) Na linha média entre os dois corpos cavernosos existe um septo com numerosas lacunas, através das quais as duas estruturas comunicam. Na face superior deste septo, localiza-se o sulco supra-cavernoso, ocupado pela veia dorsal profunda do pênis, ladeada pelas duas artérias e pelos dois nervos dorsais do pênis. Na face inferior do septo, localiza-se o sulco infra-cavernoso ocupado pelo corpo esponjoso.(Pina 2010) O corpo esponjoso na superfície ventral do pênis é revestido por uma túnica albugínea, mais fina e elástica, do que a que envolve os corpos cavernosos.(Gregory B. Aunffenberg 2011) No seu interior, contém a uretra e é contíguo com a glândula do pênis.(Gregory B. Aunffenberg 2011)

O estado flácido ou rígido (ereto) do pênis depende do balanço complexo entre o sistema nervoso central (SNC) e o sistema nervoso periférico (SNP), da integridade da vasculatura peniana (Gregory B. Aunffenberg 2011) e das propriedades fibroelásticas dos tecidos penianos, nomeadamente, dos corpos cavernosos.(Blute, Hakimian et al. 2009) O pênis encontra-se no estado flácido quando as células musculares lisas das trabéculas dos corpos cavernosos e das artérias e arteríolas penianas se encontram contraídas e torna-se ereto quando essas células relaxam, permitindo o influxo sanguíneo para o pênis.(Gregory B. Aunffenberg 2011)

A ereção (anexo 2) com origem nos centros supra-espinais, nomeadamente no hipotálamo e sistema límbico, ocorre em resposta a estímulos visuais, táteis e olfativos.(Gregory B. Aunffenberg 2011) A ereção também pode ocorrer em resposta à estimulação tátil do pênis (ereção reflexa), por ativação dos neurónios da medula espinhal sagrada (S<sub>2</sub>-S<sub>4</sub>)(Gregory B. Aunffenberg 2011). A estimulação sexual promove a libertação de NO pelo endotélio peniano e pelas terminações nervosas dos nervos cavernosos, nomeadamente pelos nervos não-adrenérgicos não-colinérgicos (NANC).(Corona and Maggi 2010) O NO difunde-se para o interior das células musculares lisas e ativa a enzima guanilciclase solúvel (GCs), que transforma o trifosfato de guanósina (GTP) em monofosfato cíclico de guanósina (GMPc).(Corona and Maggi 2010) O GMPc ativa a proteína cinase C (PKC) que, por um conjunto de múltiplas reações em cadeia, diminui o cálcio intracelular.(Gregory B. Aunffenberg 2011) Este fenómeno promove o relaxamento das células musculares lisas dos corpos cavernosos e das artérias penianas,(Gregory B. Aunffenberg 2011) aumentando o

influxo de sangue peniano e conseqüente ingurgitamento dos corpos cavernosos.(Corona and Maggi 2010) A expansão dos corpos cavernosos envolvidos pela albugínea comprime as veias subalbugíneas, diminuindo a saída (efluxo) de sangue.(Gregory B. Aunffenberg 2011) A ativação do reflexo bulbocavernoso promove a contração dos músculos isquiocavernosos, que comprimem a base dos corpos cavernosos, cessando temporariamente, o influxo e efluxo sanguíneos. É atingida uma pressão intracavernosa superior a 100mmHg e o pênis adquire a dureza máxima.(Christ and Lue 2004) A detumescência resulta da hidrólise do GMPc pela fosfodiesterase tipo 5 (PDE5).(Gregory B. Aunffenberg 2011) A diminuição da concentração de GMPc aumenta a concentração intracelular de cálcio, com conseqüente contração das células musculares lisas dos corpos cavernosos.(Pina 2010) A circulação sanguínea peniana é restabelecida e o pênis volta ao estado flácido.(Fournier, Juenemann et al. 1987)

O estado de flacidez peniana é mantido sobretudo pela ação do sistema nervoso simpático (SNS).(Giuliano and Rampin 2004) A norepinefrina libertada pelas terminações nervosas simpáticas liga-se a recetores alfa-1, nas células musculares lisas, e promove a ativação de duas vias distintas - a via do inositol 1,4,5-trifosfato (IP<sub>3</sub>) e a via da Rho-cinase.(Corona and Maggi 2010) Na primeira via, a geração de IP<sub>3</sub> promove a libertação de cálcio a partir de reservas intracelulares e o influxo através de canais iónicos da membrana celular,(Gregory B. Aunffenberg 2011) aumentando a concentração de cálcio dentro da célula.(Dean and Lue 2005) O cálcio liga-se à calmodulina, ativando a cinase das cadeias leves da miosina (MLCK),(Pina 2010) que fosforila as cadeias leves de miosina (MLC), promovendo a contração do músculo liso.(Berridge 1993) A RhoA ativada pelas proteínas G penianas, ativa a Rho-cinase que fosforila a fosfatase das CLM (MLCP), inibindo a sua atividade. Esta inibição impede a desfosforilação dos miofilamentos do músculo liso, mantendo-o no estado contrátil.(Pina 2010)

#### **4. Disfunção Erétil**

A DE define-se como a incapacidade persistente de atingir e manter uma ereção suficiente para permitir uma relação sexual satisfatória.(Hatzimouratidis 2015)

A patofisiologia da doença é multifatorial, podendo ser vasculogénica, neurogénica, anatómica ou estrutural, hormonal, induzida por fármacos, secundária a traumatismos e/ou psicogénica.(Hatzimouratidis 2015) A DE de causa vasculogénica surge, frequentemente, no contexto de doenças cardiovasculares,(Muneer, Kalsi et al. 2014)

diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo, cirurgias pélvicas ou radioterapia pélvica e/ou do retroperitoneu.(Hatzimouratidis 2015) A DE neurogénica pode ser de causa central (doenças degenerativas, doença ou traumatismo da medula espinhal, acidente vascular cerebral e/ou tumores do SNC(Muneer, Kalsi et al. 2014)) ou periférica (diabetes mellitus, polineuropatia, cirurgia pélvica, retroperitoneal e/ou uretral).(Hatzimouratidis 2015) A DE decorrente de alterações anatómicas ou estruturais(Hatzimouratidis 2015) pode ser secundária a priapismo,(Muneer, Kalsi et al. 2014) hipospádias, epispádias, micropénis e doença de Peyronie.(Hatzimouratidis 2015) As causas hormonais englobam a insuficiência renal crónica, hemodiálise, hipogonadismo, hiperprolactinémia, hiper ou hipotiroidismo, hiper ou hipocortisolismo e hipopituitarismo.(Hatzimouratidis 2015) Entre os fármacos que podem induzir DE incluem-se os antihipertensores, antidepressivos, antipsicóticos, antiandrogénios e as drogas recreativas (álcool, heroína, cocaína, marijuana, metadona).(Hatzimouratidis 2015)

A DE também pode surgir no contexto de fratura pélvica ou peniana(Hatzimouratidis 2015) e ainda ter uma causa psicogénica.(Kapoor, Clarke et al. 2007) (anexo 3)

## **5. Diabetes Mellitus Tipo 2 e Disfunção Erétil**

A DM2 é uma doença que afeta milhares de pessoas em todo o mundo, atingindo proporções epidémicas.(Corona, Monami et al. 2011) Este complexo distúrbio metabólico caracteriza-se por hiperglicemia, deficiência da secreção de insulina e insulinoresistência.(Corona and Maggi 2013) O risco de desenvolver a doença é superior em indivíduos sedentários, com excesso de peso ou obesidade e/ou com história familiar de DM2.(Corona and Maggi 2013) Verifica-se que a maior parte dos doentes com DM2 tem excesso de peso. De facto, o tecido adiposo, formado por adipócitos que contêm lípidos (triglicerídeos, pequenas quantidades de ácidos gordos livres, diacilglicerídeos e fosfolípidos), tem um papel negativo preponderante na homeostasia da glicose. A obesidade central corresponde sobretudo a gordura visceral (mesentérica, omental e/ou intraperitoneal)(Diaz-Arjonilla, Schwarcz et al. 2009) e contribui para a insulinoresistência central e periférica,(Corona, Bianchini et al. 2015) com consequente diminuição da ação da insulina. Esta hormona estimula a captação de glicose e a lipogénese e inibe a lipólise.(Diaz-Arjonilla, Schwarcz et al. 2009) A insulinoresistência desenvolve-se devido aos elevados níveis de citocinas pró-inflamatórias plasmáticas libertadas pela gordura e pelos macrófagos que infiltram o tecido adiposo e também pela libertação de ácidos gordos livres.(Diaz-Arjonilla, Schwarcz et al. 2009) Em conjunto, estes fatores são responsáveis pela diminuição do

transporte de glicose para dentro das células, pelo aumento da gliconeogénese hepática e metabolização das gorduras. Ao longo dos anos, podem surgir complicações macrovasculares (doença arterial periférica, acidente vascular cerebral, doença coronária) e microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia, peniopatía).(Hamdan and Al-Matubsi 2009)

A etiologia da DE na diabetes é muito complexa,(Kapoor, Clarke et al. 2007) mas a neuropatia autonómica é a principal responsável nos homens com DM2,(Cellek, Cameron et al. 2013) nos quais a DE é diagnosticada em 35 a 90% dos doentes e surge 10 a 15 anos, mais cedo, em relação aos homens não diabéticos.(Corona and Maggi 2013) Nos estádios iniciais da doença, a hiperglicemia promove a formação de substâncias vasoconstritoras,(Cellek, Cameron et al. 2013) que diminuem o fluxo sanguíneo para as estruturas nervosas, nomeadamente para os corpos celulares dos neurónios que inervam os órgãos genitais.(Teshfariam, Brown et al. 1990) A geração de um ambiente com baixa tensão de oxigénio (hipoxia), induz a diminuição da síntese de NO(Cellek, Cameron et al. 2013) e, conseqüente, redução dos mecanismos de influxo de sangue arterial para o pênis. A gravidade destes mecanismos indutores de DE é maior na diabetes de longa duração e com mau controlo glicémico.(Kapoor, Clarke et al. 2007)

## **6. Testosterona e Função Sexual**

A T é uma hormona androgénica presente em homens e mulheres.(Blute, Hakimian et al. 2009) No sexo masculino, é produzida a nível testicular, pelas células de Leydig, sob a influência da hormona luteinizante (LH) libertada pela adenohipófise.(Schlegel PN 2007) Cerca de 2 a 3% da T circula livre no plasma, 20 a 40% ligada à albumina e o restante à globulina transportadora da hormona sexual (SHBG).(Kapoor, Clarke et al. 2007) A T livre é captada diretamente pelos tecidos e a fração de T ligada à albumina fica disponível assim que é dissociada nos capilares.(Dandona, Dhindsa et al. 2009) Considera-se que a T biodisponível, com efeitos fisiológicos, é a que circula livre e a ligada à albumina.(Kapoor, Clarke et al. 2007)

Esta hormona promove a produção de células-tronco na medula óssea, a síntese proteica hepática, a produção de eritropoietina, a saúde cardiovascular, a manutenção da densidade óssea, a manutenção da cognição, o crescimento capilar, a produção sebácea, o aumento da massa muscular, a manutenção dos caracteres sexuais secundários, a fertilidade,(Blute, Hakimian et al. 2009) o crescimento peniano, a espermatogénese, o desenvolvimento e funcionamento da próstata,(Greenspan and Barkin 2012) e tem ainda um papel imprescindível no desenvolvimento da sexualidade

masculina e ereção peniana.(Bancroft J. 1983) Muitas áreas cerebrais como a amígdala, área pré-ótica medial, núcleo paraventricular do hipotálamo e área cinzenta periaquedutal expressam recetores androgénicos,(Corona and Maggi 2010) pelo que a ação da T, nestes locais, aumenta o desejo sexual e os pensamentos sexuais, por estimulação adequada.(Corona and Maggi 2010) Na ereção peniana, a T controla diversos mecanismos que levam à tumescência do pénis:(Traish 2005) modula a estrutura, função e inervação das células musculares lisas trabeculares, a função endotelial dos vasos penianos, as propriedades fibroelásticas dos corpos cavernosos,(Isidori, Buvat et al. 2014) a formação de NO, ativa a enzima sintase endotelial do NO (eNOS) e a sintase neuronal do NO (nNOS), regula negativamente a via da Rho-cinase e tem ainda efeito positivo na PDE5.(Corona and Maggi 2010) (figura 2)

Com o avançar da idade, verifica-se um declínio na concentração sérica de T devido à diminuição da produção testicular,(Blute, Hakimian et al. 2009) decorrente de distúrbios no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas.(Bremner, Vitiello et al. 1983) O hipogonadismo que se estabelece pode ser assintomático(Zitzmann, Faber et al. 2006) ou manifestar-se por diminuição do desejo sexual, de fantasias sexuais, da frequência das relações sexuais e por DE ou ainda estar associado a aumento do tecido adiposo, diminuição da massa muscular, osteoporose, depressão, anemia, doenças cardiovasculares,(Dandona, Dhindsa et al. 2009) fadiga, distúrbios do sono e diminuição do desempenho cognitivo.(Ogbera, Sonny et al. 2011)

## **7. Diabetes Mellitus Tipo 2 e Hipogonadismo**

A DM2 está, frequentemente, associada a hipogonadismo.(Shalender Bhasin 2011) 20 a 50% dos homens com DM2 têm baixa da concentração sérica de T total, mas apenas 14% têm sinais e sintomas típicos de hipogonadismo.(Diaz-Arjonilla, Schwarcz et al. 2009)

A relação de causalidade entre a DM2 e o hipogonadismo parece ser bidirecional,(Corona, Bianchini et al. 2015) embora ainda não seja totalmente conhecida.(Dandona and Dhindsa 2011) De facto, vários estudos epidemiológicos demonstram que a baixa concentração de T, sobretudo da T total, duplicam a probabilidade de desenvolver DM2.(Dandona and Dhindsa 2011) Por outro lado, também existe evidência de que a DM2 contribui para o desenvolvimento de hipogonadismo.(Corona, Bianchini et al. 2015)

Nos doentes com DM2, a pulsatilidade da hormona libertadora das gonadotrofinas (GnRH) está diminuída, mas a sensibilidade da hipófise à GnRH não se altera

significativamente(Corona, Bianchini et al. 2015) e assim, as concentrações séricas de LH e da hormona folículo estimulante (FSH) são inapropriadamente baixas - hipogonadismo hipogonadotrófico (HH).(Dandona and Dhindsa 2011) Este está presente em 25 a 40% dos indivíduos com DM2,(Kapoor, Aldred et al. 2007) mas é relativamente raro na diabetes mellitus tipo 1 (DM1), correlacionando-se melhor com a insulinoresistência do que com a hiperglicemia.(Dandona and Dhindsa 2011) Os depósitos adiposos dos indivíduos com DM2 libertam mediadores inflamatórios como adipocinas, citocinas (interleucina-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), hormonas gastrointestinais (grelina) e proteína C reativa (PCR), que promovem o desenvolvimento da insulinoresistência e contribuem para a supressão do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas e consequente HH. Quanto maior o índice de massa corporal (IMC) maior a insulinoresistência e consequentemente menores as concentrações de T total e livre.(Corona, Bianchini et al. 2015) Verifica-se ainda uma relação inversa entre a insulinoresistência e os níveis séricos de SHBG,(Kapoor, Malkin et al. 2005) sendo que a concentração sérica da SHBG é significativamente mais baixa nos diabéticos em relação aos não diabéticos,(Andersson, Marin et al. 1994) o que pode explicar parcialmente a baixa de T total, nos homens obesos com DM2.(Diaz-Arjonilla, Schwarcz et al. 2009)

O declínio fisiológico da concentração sérica de T com a idade, também contribui para o aumento da gordura visceral e aumento do risco de desenvolver DM2.(Kapoor, Malkin et al. 2005)

## **8. Avaliação dos doentes com Disfunção Erétil**

A abordagem clínica da DE inicia-se com a colheita detalhada da história médica, psicológica e sexual.(Heidelbaugh 2010) A história médica pode identificar a etiologia da doença ou a presença de fatores de risco.(Heidelbaugh 2010) A história sexual deve documentar o início e duração da DE, as consultas e tratamentos já realizados,(Hatzimouratidis 2015) a descrição minuciosa da rigidez e duração das ereções estimuladas e matinais e os problemas com o desejo sexual, ejaculação e orgasmo.(Althof, Rosen et al. 2013)

Os questionários validados para avaliar os diferentes domínios da função sexual e o impacto dos tratamentos incluem o *International Index for Erectile Function (IIEF)* e o *Sexual Health Inventory for Men (SHIM)*.(Hatzimouratidis 2015) É ainda importante questionar a orientação sexual, as relações sexuais prévias e atuais, o estado da saúde sexual da parceira(o) e sintomas de possível hipogonadismo.(Hatzimouratidis 2015)



O exame físico dirige-se ao sistema geniturinário, endócrino, vascular e neurológico.(Ghanem, Salonia et al. 2013)

Os exames laboratoriais são solicitados de acordo com os sintomas e os fatores de risco do doente.(Hatzimouratidis 2015) A glicemia em jejum e/ou a hemoglobina glicada (HbA1c) e o perfil lipídico devem ser sempre determinados. A medição da T total matinal (duas amostras em dias seguidos) é o principal exame de rastreio quando existem sinais e/ou sintomas de hipogonadismo,(Hatzimouratidis 2015) mas as concentrações séricas de T livre e biodisponível podem ser necessárias para além das medições da T total. Outros exames laboratoriais adicionais como a determinação da concentração sérica do antigénio específico da próstata (PSA)(Heidenreich, Bastian et al. 2014) quando o toque retal é anormal e o doente tem idade superior a 50 anos,(Muneer, Kalsi et al. 2014) bem como a concentração sérica de prolactina e de LH, podem ser necessários.(Hatzimouratidis 2015)

Alguns exames de diagnóstico específicos como o teste da rigidez e tumescência peniana noturna,(Heidelbaugh 2010) o teste de injeção intracavernosa de prostaglandina E1, a ecografia com *doppler* peniana, a arteriografia peniana, a avaliação de deformidades penianas e a avaliação psiquiátrica podem ser solicitados, em consultas da especialidade.(Hatzimouratidis 2015)

## **9. Tratamento da Disfunção Erétil em Diabéticos tipo 2 com Hipogonadismo**

### **9.1. Modificações no estilo de vida**

O primeiro passo no tratamento destes doentes consiste na alteração do estilo de vida,(Heidelbaugh 2010) com adoção de hábitos alimentares saudáveis, aumento da prática de exercício físico(Corona, Bianchini et al. 2015) e cessação tabágica, para obter um melhor controlo metabólico da DM2.(Hatzimouratidis 2015)

### **9.2. Inibidores da Fosfodiesterase tipo 5**

O tratamento de primeira linha da DE são os fármacos orais PDE5i,(Hawksworth and Burnett 2015) que inibem a hidrólise do GMPc nos tecidos cavernosos, promovendo o relaxamento prolongado do músculo liso e conseqüentemente o aumento do fluxo sanguíneo(Bruzziches, Francomano et al. 2013) e a ereção peniana sustentada.(Lue

2000) Os PDE5i facilitam a ereção mediante estimulação sexual, mas são incapazes de a iniciar.(Hatzimouratidis 2015)

Existem quatro tipos de PDE5i aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para o tratamento da DE,(Yuan, Zhang et al. 2013) cujos perfis farmacocinéticos estão sumarizados no anexo 4.

O sildenafil foi o primeiro PDE5i a ser comercializado em 1998.(Goldstein, Lue et al. 1998) Estudos comprovam que após 24 semanas de utilização do fármaco na dose de 25, 50 e 100 mg as ereções melhoram 56, 77 e 84%, respetivamente, na população com DE.(Goldstein, Lue et al. 1998) A eficácia é reduzida pela ingestão de refeições ricas em gordura.(Bruzziches, Francomano et al. 2013) Apresenta baixa incidência de efeitos colaterais,(Fujisawa and Sawada 2004) que desaparecem com o uso continuado.(Giuliano, Jackson et al. 2010)

O tadalafil foi comercializado pela primeira vez em 2003.(Hatzimouratidis 2015) Estudos comprovam que após 12 semanas de utilização do fármaco, na dose de 10 e 20 mg, as ereções melhoram 67 e 81%, respetivamente, na população com DE.(Curran and Keating 2003) A eficácia não é afetada pelos alimentos.(Bruzziches, Francomano et al. 2013) Apresenta baixa incidência de efeitos colaterais que desaparecem com o uso continuado.(Hatzimouratidis 2015)

O vardenafil foi comercializado pela primeira vez também em 2003.(Keating and Scott 2003) Estudos comprovam que após 12 semanas de utilização do fármaco, na dose de 5, 10 e 20 mg, as ereções melhoram 66, 76 e 80%, respetivamente, na população com DE.(Sanford 2012) A eficácia é reduzida pela ingestão de refeições ricas em gordura.(Hatzimouratidis 2015) Apresenta baixa incidência de efeitos colaterais, que geralmente desaparecem com o uso continuado.(Chung and Broc 2011) Foi desenvolvido um comprimido de vardenafil orodispersível com melhor biodisponibilidade do que as formulações revestidas por película.(Debruyne, Gittelman et al. 2011)

O avanafil foi aprovado em 2013 pela AEM.(Bruzziches, Francomano et al. 2013) Estudos comprovam que 15 minutos após a utilização de 50, 100 e 200 mg, as ereções melhoram em 64, 67 e 71% dos doentes.(Hatzimouratidis 2015) Apresenta baixa incidência de efeitos colaterais.(Wang, Burnett et al. 2012) A opção por um PDE5i, entre os vários disponíveis, depende do doente e da frequência das relações sexuais.(Hatzimouratidis 2015) Os doentes devem ser informados sobre a biodisponibilidade, possíveis efeitos secundários e modo de utilização do fármaco. O último ponto é de importância fulcral, dado que a utilização incorreta dos PDE5i é uma das principais causas de ineficácia do tratamento.(Hatzimouratidis 2015) Antes de considerar que um doente não responde à terapêutica, o mesmo fármaco deve ser administrado pelo menos em 6 relações sexuais.(McCullough, Barada et al. 2002)

### **9.2.1. Subgrupos difíceis de tratar**

Os PDE5i são administrados *on demand* e a sua elevada eficácia está demonstrada na DE de diferentes etiologias.(Bruzziches, Francomano et al. 2013) Contudo, existe uma subpopulação de doentes difíceis de tratar com os PDE5i na qual a eficácia destes fármacos está diminuída e onde se incluem os indivíduos idosos, os polimedicados, os submetidos a prostatectomia radical,(Bruzziches, Francomano et al. 2013) os hipogonádicos(Aversa, Bruzziches et al. 2009) e os diabéticos tipo 2,(Bruzziches, Francomano et al. 2013) sobretudo se a doença é de longa duração e/ou mal controlada metabolicamente,(El-Sakka 2004) com presença de neuropatia diabética e consequente libertação diminuída de NO.(Hawksworth and Burnett 2015) Nos doentes com DM2 e hipogonadismo, concomitantes, a eficácia dos PDE5i está gravemente comprometida.(Aversa, Bruzziches et al. 2009, Bruzziches, Francomano et al. 2013)

### **9.3. Terapêutica de Combinação com Inibidores da Fosfodiesterase Tipo 5 e Testosterona**

Nos diabéticos tipo 2 com hipogonadismo, quando os PDE5i em monoterapia não são eficazes, pode ser considerada uma terapêutica de combinação do PDE5i com T.(Traish, Saad et al. 2009)

Apesar de não ser unânime, pondera-se iniciar uma terapêutica de reposição com testosterona (TRT) quando a concentração sérica de T total é inferior a 8 nmol/L (231 ng/dL), em duas medições matinais,(Corona, Bianchini et al. 2015) e em dias consecutivos. Valores de T total entre 8 e 12 nmol/L constituem uma “área cinzenta”(Corona, Bianchini et al. 2015) na qual a decisão de instituir tratamento é ainda muito controversa.(Corona and Maggi 2010) Independentemente da concentração sérica de T total, a TRT deve ser instituída apenas quando existem sintomas de hipogonadismo.(Dandona and Dhindsa 2011) A T total superior a 12 nmol/L (346 ng/dL), não requer tratamento com testosterona.(Corona, Bianchini et al. 2015)

A TRT facilita a síntese de NO a nível endotelial, por ativação da eNOS, e através da ativação da via de sinalização do GMPc,(Andric, Janjic et al. 2010) modula a expressão de PDE5, facilitando o efeito direto dos PDE5i nas células endoteliais.(Spitzer, Bhasin et al. 2013) Verifica-se ainda uma melhoria das ereções noturnas, da libido e da satisfação sexual, que ocorre nos indivíduos hipogonádicos, mas não nos eugonadais.(Kapoor, Clarke et al. 2007) A melhoria da função erétil é

tanto maior quanto mais grave for o hipogonadismo, antes do tratamento.(Corona and Maggi 2010)

Além disso, a TRT melhora o perfil metabólico da DM2.(Corona, Monami et al. 2011) A T inibe a atividade da lipoproteína lipase com redução da captação de triglicérides para os adipócitos e promove o comprometimento das células pluripotentes mesenquimatosas com a linhagem miogénica e não adipocítica,(Diaz-Arjonilla, Schwarcz et al. 2009) diminuindo a massa gorda.(Corona, Monami et al. 2011) Além disso, inibe a libertação de citocinas inflamatórias endógenas,(Diaz-Arjonilla, Schwarcz et al. 2009) com diminuição da insulinoresistência. Os estudos não são conclusivos(Corona, Monami et al. 2011) sobre se o impacto da T no controlo metabólico é mediado apenas pela alteração da composição corporal ou pelo efeito direto na sensibilidade à insulina.(Allan 2014)

A decisão de instituir ou não a TRT não é consensual em parte devido a questões relativas à segurança do tratamento, nomeadamente no que respeita ao aumento de eventos cardiovasculares adversos e de cancro da próstata,(Isidori, Buvat et al. 2014) nos indivíduos mais velhos. Todos os doentes que iniciam TRT devem monitorizar a concentração sérica de T(Greenspan and Barkin 2012) e de PSA, realizar hemograma e avaliar a função hepática, regularmente.(Muneer, Kalsi et al. 2014) O uso da T está, absolutamente, contra-indicado nos doentes com cancro da próstata, cancro da mama e hematócrito superior a 55%, e entre as contraindicações relativas incluem-se a apneia do sono, insuficiência cardíaca congestiva avançada, hiperplasia benigna da próstata com sintomas obstrutivos graves e hematócrito superior a 52%.(Koulikov, Fridmans et al. 2007)

O anexo 5 apresenta uma proposta de algoritmo de tratamento da DE em diabéticos tipo 2 com hipogonadismo.

## **10. Conclusão**

A atual evidência científica sugere que os PDE5i constituem o tratamento de primeira linha da DE nos diabéticos tipo 2 com hipogonadismo e que a TRT poderá ser uma estratégia terapêutica em indivíduos selecionados. Apesar dos potenciais benefícios de uma terapêutica de combinação com os PDE5i e a T, são necessários ensaios clínicos randomizados para clarificar o efeito da T no tratamento da DE e os potenciais riscos da sua administração, já que os estudos na literatura divergem nas suas conclusões.

## 11. Referências Bibliográficas

- Allan, C. A. (2014). "Sex steroids and glucose metabolism." *Asian J Androl* 16(2): 232-238.
- Althof, S. E., R. C. Rosen, M. A. Perelman and E. Rubio-Aurioles (2013). "Standard operating procedures for taking a sexual history." *J Sex Med* 10(1): 26-35.
- Andersson, B., P. Marin, L. Lissner, A. Vermeulen and P. Bjorntorp (1994). "Testosterone concentrations in women and men with NIDDM." *Diabetes Care* 17(5): 405-411.
- Andric, S. A., M. M. Janjic, N. J. Stojkov and T. S. Kostic (2010). "Sildenafil treatment in vivo stimulates Leydig cell steroidogenesis via the cAMP/cGMP signaling pathway." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 299(4): E544-550.
- Aversa, A., R. Bruzziches, D. Francomano, M. Natali and A. Lenzi (2009). "Testosterone and phosphodiesterase type-5 inhibitors: new strategy for preventing endothelial damage in internal and sexual medicine?" *Ther Adv Urol* 1(4): 179-197.
- Bancroft J., e. a. (1983). "Changes in erectile responsiveness during androgen replacement therapy."
- Berridge, M. J. (1993). "Inositol trisphosphate and calcium signalling." *Nature* 361(6410): 315-325.
- Blute, M., P. Hakimian, J. Kashanian, A. Shteynshluyger, M. Lee and R. Shabsigh (2009). "Erectile dysfunction and testosterone deficiency." *Front Horm Res* 37: 108-122.
- Bremner, W. J., M. V. Vitiello and P. N. Prinz (1983). "Loss of circadian rhythmicity in blood testosterone levels with aging in normal men." *J Clin Endocrinol Metab* 56(6): 1278-1281.
- Bruzziches, R., D. Francomano, P. Gareri, A. Lenzi and A. Aversa (2013). "An update on pharmacological treatment of erectile dysfunction with phosphodiesterase type 5 inhibitors." *Expert Opin Pharmacother* 14(10): 1333-1344.
- Cellek, S., N. E. Cameron, M. A. Cotter and A. Muneer (2013). "Pathophysiology of diabetic erectile dysfunction: potential contribution of vasa nervorum and advanced glycation endproducts." *Int J Impot Res* 25(1): 1-6.
- Christ, G. J. and T. Lue (2004). "Physiology and biochemistry of erections." *Endocrine* 23(2-3): 93-100.
- Chung, E. and G. B. Broc (2011). "A state of art review on vardenafil in men with erectile dysfunction and associated underlying diseases." *Expert Opin Pharmacother* 12(8): 1341-1348.

Corona, G., S. Bianchini, A. Sforza, L. Vignozzi and M. Maggi (2015). "Hypogonadism as a possible link between metabolic diseases and erectile dysfunction in aging men." *Hormones (Athens)* 14(4): 569-578.

Corona, G. and M. Maggi (2010). "The role of testosterone in erectile dysfunction." *Nat Rev Urol* 7(1): 46-56.

Corona, G. and M. Maggi (2013). "Patients with testosterone deficiency syndrome and type 2 diabetes." *Arch Esp Urol* 66(7): 711-722.

Corona, G., M. Monami, G. Rastrelli, A. Aversa, A. Sforza, A. Lenzi, G. Forti, E. Mannucci and M. Maggi (2011). "Type 2 diabetes mellitus and testosterone: a meta-analysis study." *Int J Androl* 34(6 Pt 1): 528-540.

Curran, M. and G. Keating (2003). "Tadalafil." *Drugs* 63(20): 2203-2212; discussion 2213-2204.

Dandona, P. and S. Dhindsa (2011). "Update: Hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity." *J Clin Endocrinol Metab* 96(9): 2643-2651.

Dandona, P., S. Dhindsa, A. Chandel and A. Chaudhuri (2009). "Hypogonadotropic hypogonadism in men with type 2 diabetes." *Postgrad Med* 121(3): 45-51.

Dean, R. C. and T. F. Lue (2005). "Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction." *Urol Clin North Am* 32(4): 379-395, v.

Debruyne, F. M., M. Gittelman, H. Sperling, M. Borner and M. Beneke (2011). "Time to onset of action of vardenafil: a retrospective analysis of the pivotal trials for the orodispersible and film-coated tablet formulations." *J Sex Med* 8(10): 2912-2923.

Diaz-Arjonilla, M., M. Schwarcz, R. S. Swerdloff and C. Wang (2009). "Obesity, low testosterone levels and erectile dysfunction." *Int J Impot Res* 21(2): 89-98.

El-Sakka, A. I. (2004). "Efficacy of sildenafil citrate in treatment of erectile dysfunction: effect of type 2 diabetes." *Eur Urol* 46(4): 503-509.

Fournier, G. R., Jr., K. P. Juenemann, T. F. Lue and E. A. Tanagho (1987). "Mechanisms of venous occlusion during canine penile erection: an anatomic demonstration." *J Urol* 137(1): 163-167.

Fujisawa, M. and K. Sawada (2004). "Clinical efficacy and safety of sildenafil in elderly patients with erectile dysfunction." *Arch Androl* 50(4): 255-260.

Ghanem, H. M., A. Salonia and A. Martin-Morales (2013). "SOP: physical examination and laboratory testing for men with erectile dysfunction." *J Sex Med* 10(1): 108-110.

Giuliano, F., G. Jackson, F. Montorsi, A. Martin-Morales and P. Raillard (2010). "Safety of sildenafil citrate: review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database." *Int J Clin Pract* 64(2): 240-255.

Giuliano, F. and O. Rampin (2004). "Neural control of erection." *Physiol Behav* 83(2): 189-201.

Goldstein, I., T. F. Lue, H. Padma-Nathan, R. C. Rosen, W. D. Steers and P. A. Wicker (1998). "Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group." *N Engl J Med* 338(20): 1397-1404.

Gratzke C, e. a. (2010). "Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction." *The Journal of Sexual Medicine*: 445-475.

Greenspan, M. B. and J. Barkin (2012). "Erectile dysfunction and testosterone deficiency syndrome: the "portal to men's health"." *Can J Urol* 19 Suppl 1: 18-27.

Gregory B. Aunffenberg, B. T. H., Kevin T. McVary (2011). *Normal Erectile Physiology. Contemporary Treatment of Erectile Dysfunction: A Clinical Guide*. P. M. Conn, Humana Press: 11-20.

Hamdan, F. B. and H. Y. Al-Matubsi (2009). "Assessment of erectile dysfunction in diabetic patients." *Int J Androl* 32(2): 176-185.

Hatzimouratidis, K. (2015). "Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation." *Eur Urol* 68(4): e78.

Hawksworth, D. J. and A. L. Burnett (2015). "Pharmacotherapeutic management of erectile dysfunction." *Clin Pharmacol Ther* 98(6): 602-610.

Heidelbaugh, J. J. (2010). "Management of erectile dysfunction." *Am Fam Physician* 81(3): 305-312.

Heidenreich, A., P. J. Bastian, J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, T. van der Kwast, M. Mason, V. Matveev, T. Wiegel, F. Zattoni, N. Mottet and U. European Association of (2014). "EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013." *Eur Urol* 65(1): 124-137.

Isidori, A. M., J. Buvat, G. Corona, I. Goldstein, E. A. Jannini, A. Lenzi, H. Porst, A. Salonia, A. M. Traish and M. Maggi (2014). "A critical analysis of the role of testosterone in erectile function: from pathophysiology to treatment-a systematic review." *Eur Urol* 65(1): 99-112.

Kapoor, D., H. Aldred, S. Clark, K. S. Channer and T. H. Jones (2007). "Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes: correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity." *Diabetes Care* 30(4): 911-917.

Kapoor, D., S. Clarke, K. S. Channer and T. H. Jones (2007). "Erectile dysfunction is associated with low bioactive testosterone levels and visceral adiposity in men with type 2 diabetes." *Int J Androl* 30(6): 500-507.

Kapoor, D., C. J. Malkin, K. S. Channer and T. H. Jones (2005). "Androgens, insulin resistance and vascular disease in men." *Clin Endocrinol (Oxf)* 63(3): 239-250.

Keating, G. M. and L. J. Scott (2003). "Vardenafil: a review of its use in erectile dysfunction." *Drugs* 63(23): 2673-2703.



Koulikov, D., A. Fridmans, B. Chertin, O. Shenfeld, A. Farkas and I. M. Spitz (2007). "Is sildenafil citrate associated with an amelioration of the symptomatology of androgen decline in the aging male?" *J Urol* 177(6): 2267-2271.

Lue, T. F. (2000). "Erectile dysfunction." *N Engl J Med* 342(24): 1802-1813.

McCullough, A. R., J. H. Barada, A. Fawzy, A. T. Guay and D. Hatzichristou (2002). "Achieving treatment optimization with sildenafil citrate (Viagra) in patients with erectile dysfunction." *Urology* 60(2 Suppl 2): 28-38.

Muneer, A., J. Kalsi, I. Nazareth and M. Arya (2014). "Erectile dysfunction." *BMJ* 348: g129.

Ogbera, O. A., C. Sonny, F. Olufemi and A. Wale (2011). "Hypogonadism and subnormal total testosterone levels in men with type 2 diabetes mellitus." *J Coll Physicians Surg Pak* 21(9): 517-521.

Pina, J. A. E. (2010). *Anatomia Humana Dos Órgãos*, Lidel.

Sanford, M. (2012). "Vardenafil orodispersible tablet." *Drugs* 72(1): 87-98.

Santi, D., A. R. Granata, A. Guidi, E. Pignatti, T. Trenti, L. Roli, R. Bozic, S. Zaza, C. Pacchioni, S. Romano, J. R. Nofer, V. Rochira, C. Carani and M. Simoni (2016). "Six months of daily treatment with vardenafil improves parameters of endothelial inflammation and of hypogonadism in male patients with type 2 diabetes and erectile dysfunction: a randomized, double-blind, prospective trial." *Eur J Endocrinol* 174(4): 513-522.

Schlegel PN, e. a. (2007). *Male Reproductive Physiology*.

Shabsigh, R., J. M. Kaufman, C. Steidle and H. Padma-Nathan (2004). "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* 172(2): 658-663.

Shalender Bhasin, T. G. T., Ravi Jasuja, Carlo Serra, Thomas W. Storer, Shehzad Basaria (2011). *Testosterone and Aging. Translational Endocrinology & Metabolism*. 2: 39-72.

Spitzer, M., S. Bhasin, T. G. Travison, M. N. Davda, H. Stroh and S. Basaria (2013). "Sildenafil increases serum testosterone levels by a direct action on the testes." *Andrology* 1(6): 913-918.

Tesfamariam, B., M. L. Brown, D. Deykin and R. A. Cohen (1990). "Elevated glucose promotes generation of endothelium-derived vasoconstrictor prostanoids in rabbit aorta." *J Clin Invest* 85(3): 929-932.

Traish, A. M., et al (2005). "Adipocyte accumulation in penile corpus cavernosum of the orchietomized rabbit: a potencial mechanism for veno-occlusive dysfunction in androgen deficiency." *Journal of Andrology*.

Traish, A. M., F. Saad and A. Guay (2009). "The dark side of testosterone deficiency: II. Type 2 diabetes and insulin resistance." *J Androl* 30(1): 23-32.

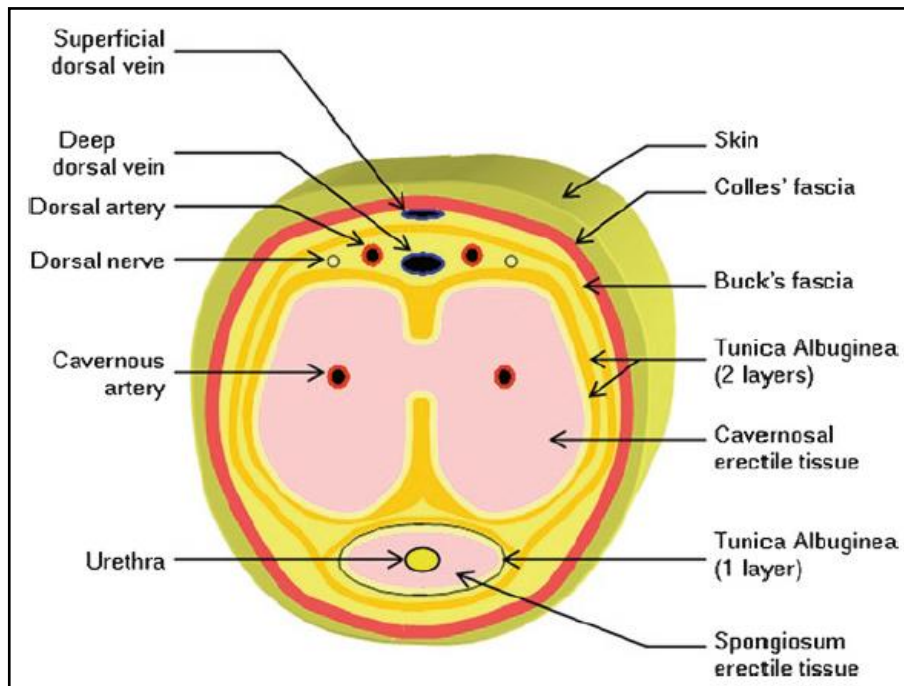
Wang, R., A. L. Burnett, W. H. Heller, K. Omori, J. Kotera, K. Kikkawa, S. Yee, W. W. Day, K. DiDonato and C. A. Peterson (2012). "Selectivity of avanafil, a PDE5 inhibitor for the treatment of erectile dysfunction: implications for clinical safety and improved tolerability." *J Sex Med* 9(8): 2122-2129.

William A. Fisher, e. a. (2009). "Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples I: couple conceptions of ED." *The Journal of Sexual Medicine*: 2746-2760.

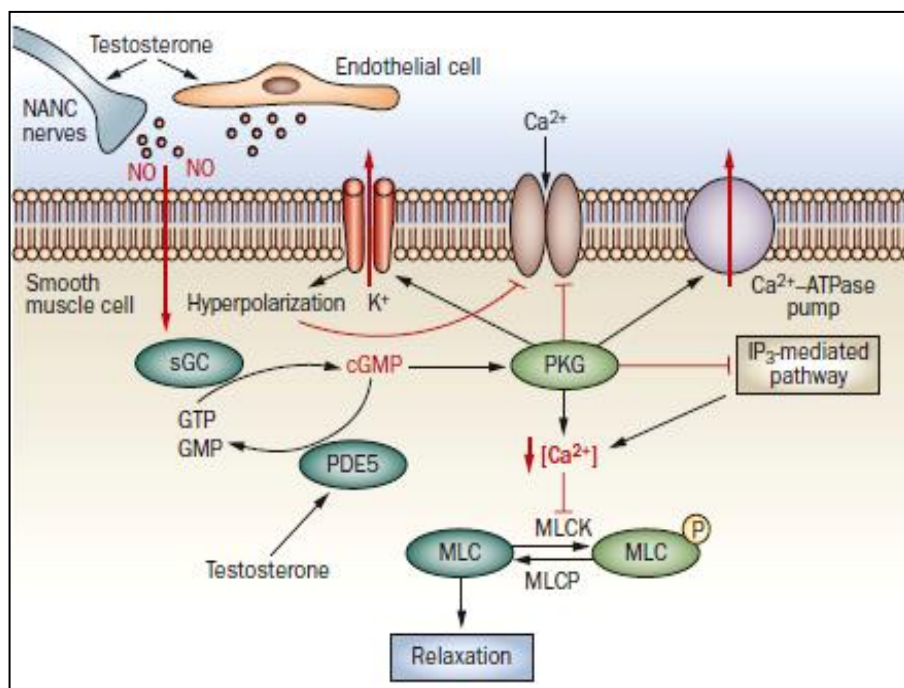
Yuan, J., R. Zhang, Z. Yang, J. Lee, Y. Liu, J. Tian, X. Qin, Z. Ren, H. Ding, Q. Chen, C. Mao and J. Tang (2013). "Comparative effectiveness and safety of oral phosphodiesterase type 5 inhibitors for erectile dysfunction: a systematic review and network meta-analysis." *Eur Urol* 63(5): 902-912.

Zitzmann, M., S. Faber and E. Nieschlag (2006). "Association of specific symptoms and metabolic risks with serum testosterone in older men." *J Clin Endocrinol Metab* 91(11): 4335-4343.

## 12. Anexos



**Anexo 1: Seção coronal do pênis** (adaptado da referência 14)



**Anexo 2: Mecanismo de ereção peniana** (adaptado da referência 10)

Abreviaturas: ATP: trifosfato de adenosina;  $\text{Ca}^{2+}$ : cálcio; cGMP: monofosfato de guanosina cíclico; GMP: monofosfato de guanosina; GTP: trifosfato de guanosina; IP<sub>3</sub>: inositol 1,4,5-trifosfato;  $\text{K}^+$ : potássio; MLC: cadeias leves de miosina; MLCK: cinase das cadeias leves da miosina; MLCP: fosfatase das cadeias leves de miosina; NANC: não-adrenérgicos não-colinérgicos; NO: óxido nítrico; PDE5: fosfodiesterase tipo 5; PKG: proteína cinase G; sGC: guanilato ciclase solúvel

<b>Vasculogénica</b>		Doenças cardiovasculares
		Diabetes mellitus
		Dislipidemia
		Tabagismo
		Cirurgia pélvica
		Radioterapia pélvica
<b>Neurogénica</b>	<b>Causa Central</b>	Doenças degenerativas
		Doença ou traumatismo da medula espinhal
		Acidente vascular cerebral
		Tumor do SNC
	<b>Causa Periférica</b>	Diabetes Mellitus
		Polineuropatia
Cirurgia (pélvica, retroperitoneu, uretral)		
<b>Anatómica/Estrutural</b>		Hipospádias
		Epispádias
		Micropénis
		Doença de Peyronie
		Priapismo
<b>Hormonais</b>		Hipogonadismo
		Hiperprolactinémia
		Hiper ou hipotiroidismo
		Hipocortisolismo
		Hipopituitarismo
<b>Fármacos</b>		Antihipertensores
		Antidepressivos
		Antipsicóticos
		Antiandrogénios
		Drogas recreativas (álcool, heroína, cocaína, marijuana, metadona)
<b>Fraturas</b>		Pélvica
		Peniana
<b>Psicogénica</b>		

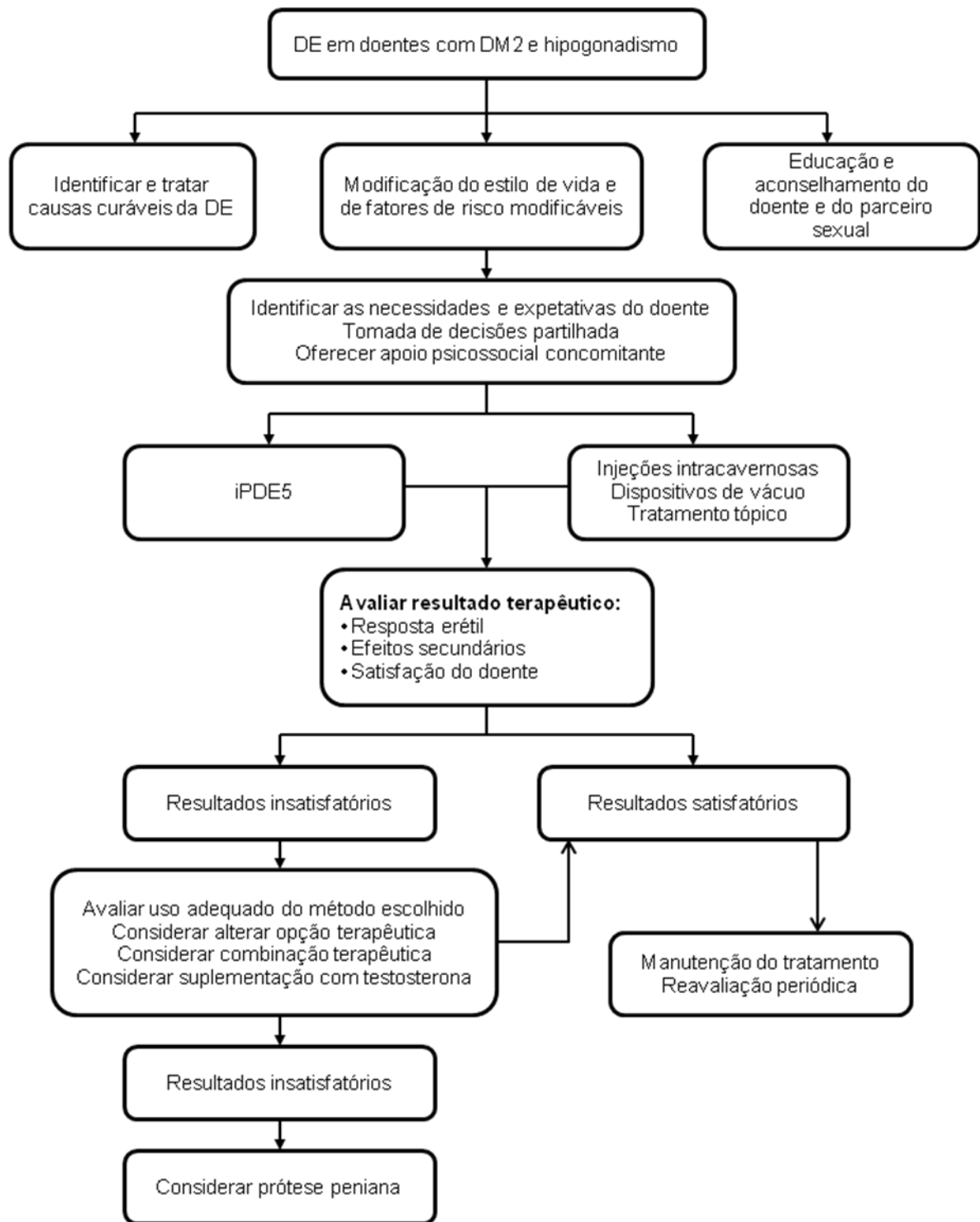
**Anexo 3: Patofisiologia da DE** (adaptado das referências 4 e 20)

	<b>Sildenafil</b>	<b>Tadalafil</b>	<b>Vardenafil</b>	<b>Avanafil</b>
<b>Posologia</b>	25, 50, 100 mg ( <i>on demand</i> ), por via oral	5 mg (dose diária) ou 10, 20 mg ( <i>on demand</i> ) por via oral	5, 10, 20 mg ( <i>on demand</i> ), por via oral	50, 100, 200 mg ( <i>on demand</i> ), por via oral
<b>C<sub>máxima</sub> (µg/L)</b>	560	378	18,7	5,2
<b>T<sub>1/2</sub> (h)</b>	2,6-3,7	17,5	3,9	6-17
<b>T<sub>máximo</sub> (média) (h)</b>	0,8-1	2	0,9	0,5-0,75
<b>Início de ação após a toma (min)</b>	30-60	30	30	15
<b>Duração de ação (horas)</b>	>12	>36	4	6
<b>Principais efeitos secundários</b>	Cefaleias <i>Flushing</i>	Cefaleias Dispepsia	Cefaleias <i>Flushing</i> Congestão nasal	Cefaleia <i>Flushing</i>

**Anexo 4: Perfil farmacocinético dos PDE5i.** (adaptado das referências 4 e 43)

Legenda: C<sub>máxima</sub>: Concentração máxima; T<sub>1/2</sub>: Tempo de semivida de eliminação plasmática;

T<sub>máximo</sub>: Tempo para atingir a concentração plasmática máxima



**Anexo 5: Proposta de algoritmo de tratamento da DE em diabéticos tipo 2 com hipogonadismo**