

Tratamento Farmacológico da Disfunção Erétil Neurogénica: Uma Revisão Narrativa

Pharmacological Treatment of Neurogenic Erectile Dysfunction: A Narrative Review

Mariana Martins⁽¹⁾ | Ana Pereira⁽¹⁾ | Marta Amaral Silva⁽¹⁾ | Elsa Marques⁽¹⁾

Resumo

A ereção é um evento primordial na função sexual do Homem, sendo particularmente enaltecida e valorizada nesta população. A função sexual satisfatória é, por conseguinte, um fator fulcral para a qualidade de vida. A disfunção erétil corresponde à incapacidade para atingir e/ou manter uma ereção suficientemente rígida para o desempenho sexual. Esta pode ter várias etiologias, e por isso, é transversal a várias especialidades médicas. Apesar de primordial, continua a ser uma área frequentemente subvalorizada/subtratada, pela dificuldade na sua abordagem, ainda usualmente considerada um “tabu” pela sociedade atual. A disfunção sexual, de etiologia neurológica, quer central quer periférica, integra-se frequentemente em contextos de patologias complexas, das quais resultam múltiplas sequelas neuro-motoras, cognitivo-comportamentais e funcionais, com repercussão na relação do doente e/ou casal. Pela sua importância, e fator contributivo na funcionalidade global do indivíduo e qualidade de vida, a função sexual deve ser valorizada pela equipa médica e parte integrante de uma abordagem holística do doente. Esta deve ter em conta múltiplos fatores intervenientes na função sexual, além da condição médica, e dos quais se destacam: o contexto biopsicossocial do indivíduo/casal, a vida sexual previa à lesão neurológica, crenças, religião e orientação sexual, comorbilidades associadas que culminem em lesão vascular/endotélio, medicação habitual que possa intervir na função sexual, e o impacto psicossocial da disfunção erétil neurogénica. Esta complexidade na abordagem e no tratamento da disfunção erétil neurogénica torna-a um verdadeiro desafio. O tratamento pode incluir uma abordagem farmacológica e não farmacológica, sendo que a informação e

aconselhamento sobre a doença são estratégias essenciais. A terapêutica farmacológica é frequentemente incluída na abordagem médica desta patologia, e os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 têm sido, ao longo dos últimos 20 anos, os fármacos mais amplamente utilizados, pelo seu perfil de segurança e eficácia.

O presente artigo tem como objetivo oferecer uma visão global sobre a etiopatogenia da disfunção erétil neurogénica, bem como a sua abordagem farmacológica.

Palavras chave: Disfunção Erétil Neurogénica; Tratamento Farmacológico.

Abstract

Erection is a primary event in men's sexual function, and is particularly valued in this population. Satisfactory sexual function is therefore a key factor for quality of life. Erectile dysfunction is the inability to achieve and/or maintain an erection sufficiently rigid for sexual performance. It may have several aetiologies and is therefore transversal to several medical specialties. Despite being primordial, it continues to be an area frequently undervalued/undertreated, due to the difficulty in approaching it, still usually considered a “taboo” by today's society. Sexual dysfunction of neurological aetiology, either central or peripheral, is often integrated in the context of complex pathologies, which result in multiple neuro-motor, cognitive-behavioural and functional sequels, with repercussions on the relationship of the patient and/or couple. Due to its importance and as a contributing factor to the individual's overall functionality and quality of life, sexual function should be valued by the medical team and be an integral part of a holistic approach to the patient. This must consider multiple factors affecting sexual function,

(1) Hospital Curry Cabral, CHLC, Lisboa, Portugal.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMFR Journal 2025. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use. © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) Revista SPMFR 2025. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial

Autor Correspondente/Corresponding Author: Mariana Martins. email: marianadcastromartins@gmail. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-6028-4154>. Hospital Curry Cabral, CHLC, R. da Beneficência 8, 1069-166 Lisboa.

Recebido/Received: 11/2022. Aceite/Accepted: 07/2025. Publicado online/Published online: 09/2025. Publicado / Published: 09/2025.

beyond the medical condition, including the biopsychosocial context of the individual or couple, their sexual history, beliefs, religion, sexual orientation, comorbidities leading to vascular/endothelial damage, usual medication affecting sexual function, and the psychosocial impact of neurogenic erectile dysfunction. This complexity in the approach and treatment of neurogenic erectile dysfunction makes it a real challenge. Treatment may include a pharmacological and non-pharmacological approach, and information and counselling about the disease are essential strategies. Pharmacological therapy is often included in the medical approach to this pathology and phosphodiesterase type 5 inhibitors have been the most widely used drugs over the past 20 years, due to their safety and efficacy profile.

The present article aims to provide an overview of the etiopathogenesis of neurogenic erectile dysfunction, as well as its pharmacological approach.

Key words: *Neurogenic Erectile Dysfunction; Pharmacological Treatment.*

Material e Métodos

A ereção peniana é um complexo evento neuro-vascular, que se encontra sob controlo neuro-hormonal. A nível vascular, o estímulo sexual culmina na libertação de óxido nítrico (NO) e prostaglandina E1 (PGE1), com ativação da via monofosfato de guanosina cíclico (NO-GMPc), que desencadeia uma cascata de fenómenos responsáveis pela ereção, que incluem a vasodilatação arterial, a redução da resistência dos espaços lacunares, devido ao relaxamento das fibras musculares lisas, e a diminuição do retorno venoso. Este processo é responsável pelo intumescimento dos corpos cavernosos. Na fase de relaxamento, o GMP é inativado pela enzima fosfodiesterase-5 (PDE5), muito frequentemente alvo da terapêutica farmacológica.¹ Cerca de 80% dos casos de disfunção erétil (DE) têm por base uma disfunção endotelial, no contexto de doença cardiovascular, sendo uma manifestação clínica precoce da presença de alterações ateroscleróticas sistémicas e um preditor de elevado risco de doenças cardiovasculares.^{2,3,4} A componente vascular tem um papel primordial no mecanismo da ereção peniana, continuando a ser responsável pela grande maioria das DE, principalmente em países com elevada prevalência de fatores de risco cardiovasculares.

Por sua vez, o contributo do controlo neuronal na função erétil inclui os centros cerebrais, medulares e nervos periféricos. No controlo encefálico da estimulação sexual e resposta genital estão envolvidas diversas estruturas cerebrais e neurotransmissores, incluindo, de forma concisa: o córtex cerebral – associada à racionalidade; o

sistema límbico, amígdala e hipocampo – recetores emotivos; hipotálamo - integração e controlo da função sexual; e neocórtex - integração de conhecimentos e fantasias. Estas influências cerebrais descendentes, projetam-se para a medula, facilitando ou inibindo a resposta sexual. A nível medular, encontram-se os centros de controlo da ereção peniana, através da: inervação parassimpática - segmento sagrado S2-S4 (centro reflexivo – responsável pelo desenvolvimento das ereções reflexas); inervação simpática - segmento intermédio-lateral toracolombar de T11-L2 (centro psicogénico – responsável pelo desenvolvimento das ereções psicogénicas); inervação somática - segmento sagrado S2-S4 (nervo pudendo motor e sensitivo, com contributo voluntário da musculatura bulbo-cavernosa). Dependente do nível da lesão neurológica e da gravidade desta, podem ocorrer várias alterações responsáveis pelo controlo deste mecanismo complexo.^{5,6} Um correto conhecimento das vias neurais da ereção é essencial para compreender a abordagem da sua disfunção.⁶

Ereções reflexas

As ereções reflexas resultam da estimulação direta dos genitais e exigem a integridade do centro parassimpático sagrado (S2-S4), via de sinalização colinérgica, com patência do arco reflexo espinhal erétil.⁶ Este mecanismo reflexo da ereção pode permanecer inalterado numa lesão do neurónio motor superior. Estes tipos de ereção podem ocorrer quando as lesões se encontram acima do centro sagrado e, embora apresentem rigidez suficiente para penetração, são de curta duração. Genericamente, o tratamento é menos eficaz em lesões nervosas periféricas, com afeção da região sagrada e descontinuação do arco reflexo.⁷

Ereções psicogénicas

As ereções psicogénicas resultam da estimulação visual, auditiva, olfatória, memórias, fantasias, que levam ao incremento do desejo sexual e à estimulação dos centros supraespinhais. Exigem a integridade do centro simpático toracolombar (T11,12-L2,3) e estão ausentes em lesões completas, acima deste nível, que danifiquem o circuito simpático.^{5,6,7} As ereções psicogénicas podem, no entanto, ocorrer em lesões baixas da coluna lombar e sagrada, abaixo de L2, são frequentemente de menor qualidade, de curta duração e reduzida rigidez. Os mecanismos eréteis reflexogénicos e psicogénicos normalmente atuam sinergicamente e, portanto, o estímulo psicogénico potencia a resposta produzida pelo estímulo reflexogénico e vice-versa.^{6,7}

Disfunção erétil

A disfunção erétil corresponde à incapacidade para atingir e/ou manter uma ereção suficientemente rígida para o

desempenho sexual, e pode ter várias etiologias: neurológica, vascular, hormonal, psicogénica e iatrogénica. A disfunção erétil neurogénica (DEN) tem uma prevalência de 10-19% das DE, e pode estar associada a uma lesão neurológica central ou periférica.^{5,6}

A DEN de etiologia central, pode mais frequentemente decorrer de uma lesão cerebral traumática ou vascular, doenças neurodegenerativas, neoplasias do sistema nervoso central (SNC), lesões medulares (LM), entre outras com afeção do SNC. A DEN de etiologia periférica, pode ocorrer no contexto de polineuropatias periféricas, traumas pélvicos ou status pós cirurgia pélvica e/ou radioterapia (muito frequente nos doentes prostatectomizados) com lesão de segundo neurónio. (Tabela 1)

A DEN resulta da inter-relação entre fatores primários, secundários e terciários, associados à doença neurológica de base, com consequente deterioração da função sexual:^{7,8}

- os fatores primários incluem as alterações dos circuitos neuronais resultantes da própria lesão neurológica;
- os fatores secundários incluem os défices associados à doença neurológica - défices motores, défices sensitivos, incontinência urinária ou anal, fadiga muscular, espasticidade, tremor, alterações cognitivas, fármacos (antihipertensores, anticolesterolémicos, antidepressivos, antipsicóticos, antispásticos, etc.);
- os fatores terciários, que incluem os psicológicos, sociais e culturais - estão associados a fatores não só culminantes da doença neurológica, mas também a fatores pré mórbidos, a serem contextualizados no meio social do doente. As alterações psicológicas estão

frequentemente relacionadas com a ansiedade associada ao desempenho sexual.^{7,8,9}

Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é a doença inflamatória autoimune do sistema nervoso central mais comum e das causas mais frequentes de incapacidade no adulto jovem. É uma doença crónica com instalação progressiva de défices e incapacidade. Tendo em conta a sua apresentação em idade jovem, em pleno da sua atividade sexual, a prevalência de DEN é bastante elevada, estando descrito na literatura a sua presença em cerca de 70% dos doentes com EM.^{5,6}

A DEN é frequentemente multifatorial e heterogénea, associada a fatores primários, secundários e terciários, como descritos previamente. Sendo a EM uma doença desmielinizante do SNC, pode apresentar uma ampla variedade clínica, dependente da localização da lesão (cerebral e/ou medular) e da sua extensão. Na EM destaca-se, de forma peculiar, a fadiga, bastante característica desta patologia, e que pode interferir negativamente na função sexual, bem como as alterações cognitivas, importantes na relação interpessoal. Destacam-se também as alterações esfinterianas, com um impacto significativo no ato sexual, sendo muito importante a sua abordagem e tratamento. No tratamento destes doentes, não podemos esquecer o impacto central dos défices neuromotores, a serem otimizados e enquadrados no programa de reabilitação.

Lesão medular

A LM de etiologia traumática afeta mais comumente o género masculino, e ocorre principalmente em contexto de

Tabela 1 - Adaptado de Thomas et al.⁵

Disfunção erétil neurogénica – etiologias mais comuns	
Central	Doenças Neurodegenerativas – Esclerose Múltipla, Doença de Parkinson, Atrofia multisistémica, etc.
	Lesão vertebromedular – traumática e não traumática (infeciosa, vascular, etc.)
	Lesão cerebral traumática
	Lesão cerebral vascular
	Neoplasias do SNC
Periférica	Neuropatia periférica
	Trauma da bacia
	Cirurgia pélvica (cirurgia prostática, cirurgia vesical, etc.)
	Radioterapia pélvica

acidentes de viação, quedas e atividades desportivas/recreativas.^{10,11} Para além da incapacidade associada aos défices neuromotores decorrentes da lesão medular, as alterações da função vesical, intestinal e sexual atingem de forma profunda e global o indivíduo, e podem culminar em sequelas emocionais e psicossociais graves. Neste contexto é basilar a abordagem da função sexual, nomeadamente a disfunção erétil e/ou ejaculatória.¹¹

A DEN é uma complicação que ocorre na grande maioria (80%) dos doentes do género masculino com lesão medular, e que pode ser variável dependendo do tipo e da localização da lesão.⁶ Na lesão medular incompleta (segundo a classificação AIS) é mais provável que seja alcançada uma ereção peniana.^{5,12} Após uma lesão completa acima de T11, as ereções psicogénicas são frequentemente perdidas, enquanto a ereção reflexa pode permanecer intacta. As lesões mais distais (lombossagradas) reduzem substancialmente a capacidade erétil.⁹

Nos doentes com LM que mantêm a sua capacidade de obter ereções reflexas ou psicogénicas, de forma residual, apenas 25% refere que estas são satisfatórias para as relações sexuais, sem qualquer tipo de intervenção médica. Portanto, a grande maioria dos pacientes com LM beneficiam de tratamentos que otimizem a intensidade e a duração da ereção.¹¹

Os inibidores da PDE5 (PDE5Is) tornaram-se o tratamento farmacológico de primeira linha nos doentes com lesões medulares, de múltiplas etiologias e com uma ampla variedade clínica.¹² No entanto, é necessária função nervosa residual, para promover o início da ereção, não desencadeado pela ação do fármaco.¹¹

Acidente Vascular Cerebral

Ao contrário das duas patologias descritas previamente, o acidente vascular cerebral (AVC) ocorre em doentes mais idosos, embora não possamos negligenciar o AVC no doente jovem. A sexualidade no “idoso” é frequentemente negligenciada, quer pela população médica, quer pela sociedade e pelo próprio doente, que desvaloriza a sua importância. Torna-se então essencial abordar a sexualidade nesta população e desmistificá-la, visto que a sexualidade no idoso, apesar de diferente, pode ser mantida e valorizada pelo próprio, casal e equipa de saúde. Nesta população, há que ter em conta as alterações da função sexual prévias ao evento vascular agudo, e enquadrá-las nas comorbilidades do doente (muito frequentemente a disfunção erétil é um indicador clínico de doença aterosclerótica, e encontra-se presente previamente ao evento agudo). Não devemos também negligenciar o impacto da polimedicação nestes doentes.

A literatura descreve uma prevalência de cerca de 17%-42% de disfunção erétil no pós-AVC, muitas vezes, de etiologia multifatorial, com uma complexa interação entre fatores psicológicos e orgânicos. Alguns autores postularam uma relação entre a localização da lesão e a alteração sexual, uma vez que a disfunção erétil parece ser mais frequente quando o hemisfério direito está envolvido – frequentemente associado a défices cognitivos e emocionais.^{6,9} As alterações neurocomportamentais (depressão, ansiedade e labilidade emocional) e as alterações neurocognitivas são fatores de intervenção fulcrais a ter em conta nesta população de doentes. De notar que pouco estudos avaliaram o impacto do AVC na função sexual.

Tratamento farmacológico

A DEN é frequentemente multifatorial, associada à doença neurológica e a fatores psicogénicos, psicossociais, hormonais e medicamentosos. Uma avaliação clínica detalhada individual deve ser realizada para identificar estes fatores, que devem ser controlados previamente ao início de qualquer terapêutica farmacológica.⁶

O tratamento farmacológico da disfunção erétil engloba o tratamento farmacológico oral, intracavernoso e tópico. Para uma monitorização mais objetiva dos efeitos terapêuticos podemos aplicar uma escala - Índice Internacional de Função Erétil (IIFE-5), validada para a população portuguesa, atualmente a medida mais utilizada na avaliação da função erétil masculina.¹³ Os questionários são importantes para avaliar e monitorizar os componentes da disfunção erétil, a fim de melhor a caracterizar e tratar.^{11,19} A escala inclui 15 itens que foram divididos em 5 categorias da função sexual: função erétil (6 itens), função orgásmica (2 itens), desejo sexual (2 itens), satisfação no coito (3 itens) e satisfação global (2 itens).^{13,14} A disfunção erétil poderá ser classificada em ligeira, moderada e severa, de acordo com os critérios avaliados.¹⁵

Tratamento farmacológico oral

Descrito como o primeiro fármaco utilizado no tratamento da disfunção erétil nas décadas de 1970 e 1980, a fampridina é um bloqueador dos canais de potássio, que foi descontinuado por ter significativos efeitos adversos.⁵ À semelhança, a apomorfina é um agonista dopaminérgico, com efeitos pouco eficazes na função erétil.^{5,6}

O aparecimento da classe terapêutica dos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (PDE5-Is) em março de 1998, com a introdução do Viagra no mercado, veio revolucionar o tratamento da disfunção erétil. O Sildenafil (Viagra®) é um potente e seletivo catalítico da PDE5, uma enzima que está presente em altas concentrações no músculo liso do corpo cavernoso, e que hidrolisa o GMPc, sendo este responsável

pelo relaxamento dos corpos cavernosos. Os fármacos desta classe sustentam e ampliam a ereção já inicialmente estabelecida, melhorando a sua qualidade motivo pelo qual o fármaco PDE5-Is não tem efeito na ausência de estimulação sexual e atividade neuronal residual.¹⁶

Esta classe terapêutica tem permanecido como primeira linha no tratamento da disfunção erétil há mais de 20 anos, pelo seu perfil de segurança e eficácia, amplamente estudadas e testadas. Pela sua longevidade, novos fármacos sobre a forma de genéricos, e com preços mais acessíveis, têm sido introduzidos no mercado. Entre os fármacos mais frequentemente utilizados, destacam-se, por ordem cronológica de introdução no mercado, o Sildenafil (Viagra - 1998), Tadalafil (Cialis® - 2003), Vardenafil (Levitra® - 2003) e Avanafil (Spedra® - 2012). Há poucos estudos comparativos e a literatura revela eficácias bastante similares, tendo em conta os mecanismos de ação muito sobreponíveis, porém com propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas ligeiramente distintas. O Avanafil, último fármaco a ser introduzido no mercado, foi projetado para ser de ação rápida e altamente seletivo da PDE5, existindo ainda estudos comparativos em curso.^{16,17}

Na abordagem da eficácia desta classe de fármacos, múltiplos fatores deverão ser tidos em conta: uso adequado do fármaco (essencial um correto esclarecimento do doente), os tempos de ação, e os fatores de interação; a presença de patologia vascular severa, com sinais de lesão endotelial e dificuldade na iniciação do mecanismo de ereção; alterações hormonais com hipogonadismo; e fatores psicogénicos.

A literatura descreve que doentes com disfunção erétil de etiologia vascular grave e pós-prostatectomia radical apresentam uma eficácia significativamente reduzida.³ Doentes com lesão do neurónio motor inferior com afeção da via reflexiva da ereção apresentam também uma eficácia francamente reduzida.¹⁰

A ocorrência de efeitos adversos mais frequentemente relatados parecem ser dose dependente e incluem os sintomas de hipotensão arterial (pelo mecanismo de vasodilatação periférica), como cefaleia, rubor, tontura e visão turva. A cefaleia é o sintoma mais comum, ocorrendo em 10-16% dos doentes, seguido de rubor (5-12%), dispepsia (4-12%), congestão nasal (1-10%) e tontura (2-3%).¹⁶ Efeitos secundários raros, incluem a neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica, perda auditiva neurossensorial súbita e priapismo.^{1,18} Os doentes deverão ser alertados para os potenciais efeitos adversos e riscos associados. Em caso de ereção prolongada (≥ 4 horas)

deverão ser avaliados em contexto de urgência, uma vez que pode originar lesão dos tecidos penianos e impotência permanente.^{4,10}

Estes fármacos deverão ser usados com precaução em doentes com deformações anatómicas do pênis (tais como angulação, fibrose cavernosa ou doença de Peyronie), ou em doentes com patologias que possam predispor para o priapismo (tais como anemia falciforme, mieloma múltiplo ou leucemia). A neuropatia ótica isquémica anterior não arterítica (NAION) é a causa de perda de visão súbita e irreversível relacionada ao nervo ótico e ocorre geralmente em homens com diabetes, dislipidemia, hipertensão arterial e doenças cardiovasculares.^{16,17}

Pelo efeito vasodilatador sistémico, são necessárias precauções relativas à segurança cardiovascular, e por este motivo, os PDEIs são contraindicados em doentes sob terapêutica com nitratos ou estimuladores da guanilato ciclase (Riociguat), em doentes com descompensação da doença cardíaca de base e com contraindicação para a prática de atividade sexual (angina instável, insuficiência cardíaca descompensada).^{1,22} É essencial uma anamnese cuidada para uma correta avaliação dos fatores de risco cardiovasculares e terapêutica efetuada, para ponderar o risco e o benefício.

Quando à depuração, os PDE5-Is são metabolizados principalmente pela CYP3A4, a principal enzima responsável pelo metabolismo oxidativo.¹⁶ As devidas precauções devem ser consideradas em doentes sob terapêutica com fármacos que interferem com a isoforma CYP3A4 do citocromo P450 (incluindo Cetoconazol, Ritonavir, Atazanavir, Claritromicina, Indinavir, Itraconazol, Nefazodona, Nelfinavir, Saquinavir e Telitromicina), por interferirem com o seu metabolismo e aumentarem a semivida dos PDE5-Is. Potenciais interações podem ocorrer com fármacos antihipertensores e com bloqueadores alfa (por exemplo a Tansulosina), especialmente na população mais idosa, devendo o fármaco ser iniciado na sua dose mínima e progressivamente ajustado, conforme a tolerância do doente.¹⁶ Deve-se ter também atenção ao consumo de álcool, pelo seu potencial perfil hipotensivo adicional.

O Vardenafil pode prolongar o intervalo QT, pelo que deve evitar-se a administração concomitante com medicamentos antiarrítmicos da classe IA (por ex.: Quinidina, Procainamida) ou III (por ex.: Amiodarona, Sotalol), especialmente em doentes com hipocaliemia e prolongamento congénito do intervalo QT.^{1,18} As principais características dos fármacos da classe dos PDE5-Is, mais utilizados em Portugal, estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2 - Principais fármacos inibidores da PDE-5 utilizados.^{1,16,17}

	Pico de ação	Semivida	Posologia	Interação com alimentos	Efeitos adversos mais frequentes	Contraindicações
Sildenafil 25-50-100 mg Max: 100/d	30-120 min (mediana 60 min)	3-5h	<i>On demand</i>	Sim (gordura diminui absorção)	- Tonturas	Nitratos - Estimuladores da guanilato ciclase - Patologias para as quais a atividade sexual esteja desaconselhada (ex: angina instável, insuficiência cardíaca descompensada) - Neuropatia ótica isquêmica anterior não artrítica (NAION) - Compromisso hepático grave - Hipotensão arterial (<90/50 mmHg) - História recente AVC ou enfarte agudo do miocárdio - Perturbações hereditárias degenerativas da retina tais como retinite pigmentosa
Tadalafil 2,5-5-10-20 mg Max: 20/d	2h	17,5h	<i>On demand</i> (10-20mg) ou Esquema diário (2.5-5 mg)	Não	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$): - Cefaleia - Rubor - Congestão nasal - Dispepsia - Mialgias - Lombalgia	- Nitratos - Estimuladores da guanilato ciclase - Patologias para as quais a atividade sexual esteja desaconselhada - Enfarte agudo do miocárdio nos últimos 90 dias - Angina instável ou angina durante relações sexuais - Insuficiência cardíaca NYHA II ou descompensada nos últimos 6 meses - Hipotensão (<90/50 mmHg) ou hipertensão arterial não controlada - AVC nos últimos 6 meses - NAION
Vardenafil 5-10-20 mg Max: 20/d	30 - 120 min (mediana 60 min)	4-5h	<i>On demand</i>	Sim (gordura diminui absorção)	Muito frequentes ($\geq 1/10$): - Cefaleias - Tonturas	- Nitratos - Estimuladores da guanilato ciclase, ex: riociguat - Inibidores potentes do CYP3A4 (cetoconazol e itraconazol) em homens com mais de 75 anos de idade

					<p>Frequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rubor - Congestão nasal - Dispepsia 	<ul style="list-style-type: none"> - Inibidores da protease do VIH tais como o ritonavir e indinavir (inibidores potentes do CYP3A4) - NAION - Patologias para as quais a atividade sexual esteja desaconselhada (ex: angina instável, insuficiência cardíaca NYHA III/IV) - Compromisso hepático grave (Child-Pugh C), - Doença renal crónica terminal sob diálise - Hipotensão (<90/50 mmHg) - História de AVC ou enfarte agudo do miocárdio (nos últimos 6 meses), - Angina instável - Perturbações hereditárias degenerativas da retina, como a retinite pigmentosa
<p>Avanafil</p> <p>50-100-200 mg</p> <p>Max:200/d</p>	30 - 45min	6-17h	<i>On demand</i>	Sim (gordura diminui absorção)	<p>Frequentes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cefaleia - Rubor - Congestão nasal - Dispepsia 	<ul style="list-style-type: none"> - Nitratos - Estimuladores da guanilato ciclase (ex: riociguat) - Inibidores potentes da CYP3A4 (incluindo cetoconazol, ritonavir, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, saquinavir e telitromicina) - Homens para os quais a atividade sexual esteja desaconselhada - Enfarte agudo do miocárdio, AVC ou arritmia potencialmente fatal nos últimos 6 meses - Hipotensão arterial (< 90/50 mmHg) ou hipertensão (> 170/100 mmHg) - Angina instável ou angina durante as relações sexuais - Insuficiência cardíaca NYHA ≥ classe II - Compromisso hepático grave (Child-Pugh C) - Doença renal crónica (depuração da creatinina < 30 ml/min) - NAION - Retinite pigmentosa

O Tadalafil foi aprovado para formulações diárias que têm sido associadas ao benefício nos sintomas do trato urinário baixo na hiperplasia benigna da próstata. É utilizada, também, em doentes não responsivos à terapêutica *on demand* ou quando se prevê uma utilização frequente. A adequabilidade da continuação da utilização em regime diário deve ser reavaliada periodicamente.⁷ Há evidências crescentes sugerindo que a posologia diária pode ser pelo menos tão eficaz quanto a terapia *on demand* para a disfunção erétil.²

Tendo em conta o controlo hormonal, questiona-se uma possível contribuição do hipogonadismo para a disfunção erétil, que pode estar presente em cerca de um terço dos doentes com LM. Apesar dessa associação teórica, não existem estudos que analisaram os efeitos da reposição de testosterona no tratamento da disfunção erétil.¹⁰

Tratamento farmacológico local

O tratamento farmacológico local é usualmente utilizado como 2ª linha terapêutica. Engloba a administração de fármacos vasoativos, por via intracarvenosa (Papaverina, Fentolamina ou Alprostadil), intrauretral ou tópica (Alprostadil). Elevadas taxas de descontinuação e risco de priapismo constituem as principais limitações nesta opção terapêutica. No entanto, a administração local continua a ser útil, uma vez que, em cerca de 25-30% dos doentes com disfunção erétil, a terapêutica oral com PDE5-Is é ineficaz.⁶

O Alprostadil é um potente vasodilatador e relaxante do músculo liso, quimicamente idêntico à PGE1. A sua eficácia foi demonstrada em vários ensaios clínicos onde a taxa de respondedores variou de 40 a 70%.^{3,6} Os principais efeitos adversos são a dor (30%) e a fibrose peniana (9-23%) quando utilizados por longos períodos.^{3,7}

A administração intracavernosa de substâncias vasoativas, promove o relaxamento do músculo liso e tumescência peniana.^{6,9} O primeiro fármaco a ser administrado por esta via foi Fentolamina em 1983.⁶ Desde então, vários relatos sobre a eficácia da terapia intracavernosa foram publicados usando Fentolamina, Papaverina, Prostaglandina, Peptídeo intestinal vasoativo (VIP), isolados ou em combinação. Estes fármacos são extremamente eficazes para a DEN devido ao seu mecanismo de ação local, contornando as vias neuronais centrais. A administração de Alprostadil combinado com outros fármacos vasoativos, como Papaverina e/ou Fentolamina, é eficaz em 91,6% dos doentes e parece eficaz como terapia de resgate em doentes com disfunção erétil com disfunção vasculogénica grave concomitante, que não responde à farmacoterapia oral.³ O Sistema Caverjet® de administração intracavernosa de Alprostadil, com dose inicial de 2,5 µg (dose ótima: 10-20 µg; dose máxima: 60 µg), deve ser

administrado cerca 5-15 minutos antes da relação sexual e não mais do que uma vez por dia. As interações medicamentosas sistémicas são improváveis devido a níveis baixos ou indetectáveis do fármaco na circulação sanguínea. Os efeitos adversos mais comuns são ereções dolorosas, reações adversas no local da injeção, priapismo e fibrose dos corpos cavernosos. Apesar de apresentar uma ótima eficácia, apresenta elevadas taxas de abandono com *compliance* limitada (~30% abandonam este tipo de terapêutica farmacológica por ano).^{3,20} O ensino da correta administração do fármaco é fundamental, para evitar potenciais complicações, nomeadamente dor, hemorragia ou priapismo. O priapismo é uma complicação rara, mas que pode culminar em lesão isquémica irreversível e fibrose dos corpos com disfunção erétil permanente.³ As contra-indicações para o tratamento intracavernoso incluem a doença de Peyronie e outras formas de fibrose dos corpos cavernosos, antecedentes de priapismo e distúrbios hemorrágicos.

Atualmente a administração de Alprostadil está disponível em duas formas: intrauretral (MUSE® - *Medicated Urethral System for Erection*) e tópica (VITAROS® - creme).⁵

Na forma intrauretral, o fármaco é colocado na uretra, após a micção, através de um aplicador que liberta um pilula solúvel que contem o fármaco. A dose de 500 µg foi identificada como a dose para resposta erétil satisfatória na maioria dos indivíduos (dose eficaz entre 125 e 1000 µg). Poderá haver indicação clínica para utilizar em conjunto com anel constritor, que permite uma maior duração da ereção e previne uma absorção mais sistémica.⁵ A administração intrauretral está descrita como uma via alternativa para o tratamento da DEN, sendo, no entanto, menos eficaz que a administração intracavernosa. Nos doentes com LM, com necessidade de cateterizações intermitentes, parece alterar o epitélio uretral, alterando a absorção do fármaco por esta via. O Alprostadil tem a taxa de sucesso mais elevada entre os fármacos usados em injeções intracavernosas; na sua forma intrauretral é descrito como menos eficaz, no entanto mais bem tolerado.⁵ O efeito adverso mais comum é a dor local/ardor; as ereções prolongadas ocorrem em cerca de 5% dos pacientes.^{3,22}

O Alprostadil tópico, em creme, tem um rápido início de ação; atinge a rigidez total em cerca de 10-12 minutos, mantendo o efeito por mais de 60 minutos. A maioria dos doentes obtém uma resposta satisfatória com a dose de 300 µg, aplicada cada 4 a 7 dias. Os efeitos adversos mais comuns são o ardor, eritema e dor local. As ereções prolongadas e o priapismo podem ocorrer em cerca de 1,3 e 0,4% dos casos, respetivamente. Esta formulação está contra-indicada nos casais a planearem uma gravidez, devendo ser evitada em caso de balanite, estados de hiperviscosidade e risco trombótico.²²

Conclusão

A disfunção erétil pode ter várias etiologias - neurológica, vascular, hormonal, psicogênica e iatrogênica, sendo uma área transversal a várias especialidades. No entanto, é muitas vezes subvalorizada, e por isso subtratada, pelo desafio que acomete a abordagem desta temática. A disfunção erétil de etiologia neurológica está

frequentemente associada a patologia neurológica grave, e deve ser integrada numa abordagem holística do doente. O sucesso terapêutico está muito dependente de uma informação sobre a doença e suas repercussões na esfera sexual, assim como o aconselhamento ao doente e/ou casal sobre estratégias comportamentais a adotar de acordo com as limitações impostas pela doença.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare. Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship. Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

Referências / References

- Kloner RA, Goldstein I, Kirby MG, Parker JD, Sadovsky R. Cardiovascular safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors after nearly 2 decades on the market. *Sex Med Rev.* 2018;6(4):583-94. doi:10.1016/j.sxmr.2018.03.008
- Bruzziches R, Francomano D, Gareri P, Lenzi A, Aversa A. An update on pharmacological treatment of erectile dysfunction with phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14(10):1333-44. doi:10.1517/14656566.2013.799665
- McMahon CG. Current diagnosis and management of erectile dysfunction. *Med J Aust.* 2019;210(10):469-76. doi:10.5694/mja2.50167
- Diaconu CC, Manea M, Marcu DR, Socea B, Spinu AD, Bratu OG. Erectile dysfunction as a marker of cardiovascular disease: a review. *Acta Cardiol.* 2020;75(4):286-92. doi:10.1080/00015385.2019.1590498
- Thomas C, Konstantinidis C. Neurogenic erectile dysfunction: where do we stand? *Medicines.* 2021;8(1):3. doi:10.3390/medicines8010003
- Shridharani AN, Brant WO. The treatment of erectile dysfunction in patients with neurogenic disease. *Transl Androl Urol.* 2016;5(1):88-101. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2016.01.07
- Del Popolo G, Cito G, Gemma L, Natali A. Neurogenic sexual dysfunction treatment: a systematic review. *Eur Urol Focus.* 2020;6(4):868-76. doi:10.1016/j.euf.2019.12.002
- Denys P, Chartier-Kastler E, Even A, Jouslain C. How to treat neurogenic bladder and sexual dysfunction after spinal cord lesion. *Rev Neurol (Paris).* 2021;177(5):589-93. doi:10.1016/j.neurol.2020.07.013
- Calabrò RS, Polimeni G, Bramanti P. Recent advances in the treatment of neurogenic erectile dysfunction. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2014;9(1):41-53. doi:10.2174/2212798406666140131122641
- Fenstermaker M, Dupree JM, Hadj-Moussa M, Ohl DA. Management of erectile dysfunction and infertility in the male spinal cord injury patient. *Curr Urol Rep.* 2018;19(7):47. doi:10.1007/s11934-018-0806-z
- Afferi L, Pannek J, Burnett AL, Razaname C, Tzanoulinou S, Bobela W, et al. Performance and safety of treatment options for erectile dysfunction in patients with spinal cord injury: a review of the literature. *Andrology.* 2020;8(6):1660-73. doi:10.1111/andr.12878
- Lombardi G, Musco S, Wyndaele JJ, Del Popolo G. Treatments for erectile dysfunction in spinal cord patients: alternatives to phosphodiesterase type 5 inhibitors? A review study. *Spinal Cord.* 2015;53(12):849-54. doi:10.1038/sc.2015.137
- Pechorro PS, Calvino AM, Pereira NM, Vieira RX. Validação de uma versão portuguesa do Índice Internacional de Função Erétil-5 (IIEF-5). *Rev Int Androl.* 2011;9(1):3-9. doi:10.1016/S1698-031X(11)70002-4
- Graça B. Índice Internacional da Função Erétil: protagonista na disfunção erétil. *Acta Urológica.* 2008;25(3):45-7.
- Moussa M, Papatsoiris AG, Abou Chakra M, Dabboucy B, Fares Y. Erectile dysfunction in common neurological conditions: a narrative review. *Arch Ital Urol Androl.* 2020;92(4):371-6. doi:10.4081/aiua.2020.4.371
- Hong JH, Kwon YS, Kim IY. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical efficacy of phosphodiesterase-5 inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(2):183-92. doi:10.1080/17425255.2017.1244265
- Yuan J, Zhang R, Yang Z, Lee J, Liu Y, Tian J, 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(5):902-12. doi:10.1016/j.eururo.2013.01.012
- Yafi FA, Sharlip ID, Becher EF. Update on the safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction. *Sex Med Rev.* 2018;6(2):242-52. doi:10.1016/j.sxmr.2017.08.001
- Zucchi A, Costantini E, Scropo FI, Silvani M, Kopa Z, Illiano E, et al. The first-generation phosphodiesterase 5 inhibitors and their pharmacokinetic issue. *Andrology.* 2019;7(6):804-17. doi:10.1111/andr.12683
- Yafi FA, Sharlip ID, Becher EF. Update on the safety of phosphodiesterase type 5 inhibitors for the treatment of erectile dysfunction. *Sex Med Rev.* 2017;5(4):529-39. doi:10.1016/j.sxmr.2017.08.001
- Diaconu CC, Manea M, Marcu DR, Socea B, Spinu AD, Bratu OG. Erectile dysfunction as a marker of cardiovascular disease: a review. *Acta Cardiol.* 2020;75(4):286-92. doi:10.1080/00015385.2019.1590498
- Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaikan G, Buvat J, Carrier S, El-Meliegy A, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine. *J Sex Med.* 2016;13(4):465-88. doi:10.1016/j.jsxm.2016.01.016